

## · 临床论著 ·

## 468 例手足口病临床特点及轻重型病例比较

李梅 党双锁 高宁 王文俊 李亚萍 贾晓黎 翟嵩

**【摘要】 目的** 分析手足口病临床特点和重型病例的危险因素。**方法** 收集 2010 年 8 月至 11 月西安交通大学第二附属医院和西安市儿童医院收治的 468 例手足口病患者完整临床资料;将患儿年龄、性别、城乡分布、症状、体征和实验室检查等资料进行统计;随机抽取 30 例轻型病例与 29 例重型病例比较,应用单因素和多因素方法对资料进行分析。**结果** 468 例手足口病患者男女比例 1.2:1,其中 385 例(82.2%)为 3 岁以内婴幼儿,城乡分布为 1.8:1。临床表现为皮疹 468 例(100%),发热 361 例(77.1%),心率加快 161 例(34.4%)。轻重型组间比较结果显示,两组患者城乡分布、高热发生率和呕吐发生率差异均具有统计学意义。Logistic 多因素回归分析结果显示血白细胞计数升高、高血糖、合并 EB 病毒感染为其相关危险因素。**结论** 手足口病患者以 3 岁以内婴幼儿为主,重型病例多发于农村。临床表现以皮疹、发热为主,出现高热、呕吐、心率加快者需警惕发展为重型病例的可能。血白细胞升高、高血糖以及合并 EB 病毒感染是重型病例的危险因素,尤其是高血糖,应引起高度重视。

**【关键词】** 手足口病;疾病特征;危险因素;回归分析

**Clinical feature of 468 cases with hand-foot-and-mouth disease and comparison between mild and severe cases** LI Mei, DANG Shuang-suo, GAO Ning, WANG Wen-jun, LI Ya-ping, JIA Xiao-li, ZHAI Song. Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical College, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

Corresponding author: DANG Shuang-suo, Email: dang212@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical feature of hand-foot-and-mouth disease (HFMD) and the risk factors of severe cases. **Methods** Clinical data of 468 patients with HFMD admitted to the Second Affiliated Hospital of Medical College, Xi'an Jiaotong University and Xi'an Children's Hospital from August to November 2010 were collected. The data including the patients' age, gender, geographical distribution, clinical manifestation and laboratory examination were analyzed. Total of 30 mild cases were selected randomly and compared with 29 severe cases. Univariate and multivariate method for data analysis were carried out. **Results** Among of the 468 cases, male to female ratio was 1.2:1, the proportion of urban and rural areas was 1.8:1, and 385 (82.2%) cases were younger than 3 years old. Clinical manifestation showed that 468 (100%) cases had rash, 361 (77.1%) cases got fever and 161 cases were found tachycardia. The rates of high fever, vomiting and tachycardia were significantly different between the two groups. Logistic multiple regression analysis showed that leukocytosis, hyperglycemia and co-infection with EB virus were risk factors to severe cases. **Conclusions** Children younger than 3 years old are susceptible to HFMD and most severe cases happen in the countryside. The mainly clinical manifestations of HFMD are rash and fever, while high fever, vomiting, tachycardia may be used as warning indicators for early identification to severe cases. Leukocytosis, hyperglycemia and co-infection with EB are risk factors of severe cases, especially hyperglycemia, should be paid much attention to.

**【Key words】** Hand-foot-and-mouth disease; Clinical features; Risk factors; Regression analysis

手足口病(hand-foot-and-mouth disease, HFMD)是由多种肠道病毒引起的,以手、足、臀部皮疹,口腔疱疹或溃疡,伴或不伴发热为主要表现的急性传染

性疾病。重型病例并发脑炎、脑干脑炎等中枢神经系统(CNS)并发症,病死率高。HFMD 自 2008 年 5 月 2 日纳入我国法定丙类传染病管理,是目前丙类传染病中病死率最高的疾病。其致病机制和致死原因尚不明确,基于此了解 HFMD 的临床特点及重型病例的危险因素,对临床救治 HFMD 有重要的指导意义。本研究收集了 2010 年 8 月至 11 月西安交通

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.01.011

作者单位:710004 西安市,西安交通大学医学院第二附属医院感染科

通讯作者:党双锁,Email:dang212@126.com

大学第二附属医院和西安市儿童医院收治的 HFMD 患儿临床资料 468 例,经全面的整理、统计与分析,报道如下。

## 资料与方法

### 一、资料来源

收集 2010 年 8 月至 11 月西安交通大学第二附属医院和西安市儿童医院收治的 468 例 HFMD 患儿完整临床资料,其中重型 29 例。

### 二、方法

从患儿年龄、性别等一般资料,症状、体征以及实验室检查等临床资料及预后转归情况回顾性分析西安地区 HFMD 患儿的临床特征;随机抽取 30 例轻型病例与 29 例重型病例比较,分析轻型组和重型组临床表现和实验室检查的差异。

诊断标准:轻型、重型 HFMD 临床诊断和病原学诊断标准参考中华人民共和国卫生部制定的 2010 年版《手足口病诊疗指南》<sup>[1]</sup>。

### 三、统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,不满足方差齐性时采用校正  $t$  检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验,对于样本量  $n < 40$  或理论频数  $T < 1$  的资料采用 Fisher 精确概率法检验;通过  $t$  检验和  $\chi^2$  检验进行单因素筛选,然后采用二项非条件 Logistic 回归模型对相关危险因素进行分析。

## 结 果

### 一、临床资料

1. 一般资料:468 例患儿中,男性 255 例,女性 213 例,男女比例为 1.2:1。患儿年龄 6 月龄 ~ 5.42 岁,其中 0 ~ 1 岁年龄组 74 例(15.8%),1 ~ 2 岁年龄组 199 例(42.5%),2 ~ 3 岁年龄组 112 例(23.9%),大于 3 岁年龄组 83 例(17.8%)。城乡分布为 1.8:1。

2. 临床表现:468 例患儿均出现皮疹,77.1% 患儿出现发热,20% 以上的患儿出现高热、呕吐或心率加快,嗜睡、抽搐、饮水呛咳、呼吸困难、休克等发生率均较低,见表 1。

3. 实验室检查:468 例患儿中 CA16 感染者占 51.3%,EV71 感染者占 35.5%;49.1% 患儿合并流感病毒感染,超敏 C 反应蛋白升高,23.9% 患儿血白细胞计数升高,9.0% 患儿合并 EB 病毒感染,血糖升高的患儿占 5.1%。肝功能异常、心肌酶谱异常发生率较低,见表 2。

4. 治疗方案:轻型组予以利巴韦林抗病毒、头孢类抗菌药物抗感染及降温等对症治疗;重型组在

此基础上予以咪塞米、地塞米松、甘露醇降颅压,甲基泼尼松龙和丙种球蛋白冲击治疗,镇静、止惊等对症治疗,多巴胺、多巴酚丁胺、2-甲基-6-氧-1,6-二氢-[3,4' 双吡啶]-5 甲腈等改善微循环,其中 16 例重症患儿接受气管插管及呼吸机辅助通气。

表 1 468 例 HFMD 患儿临床表现

观察指标	例(%)
皮疹	468(100)
发热	361(77.1)
热峰 $\geq 39^{\circ}\text{C}$	124(26.5)
心率 $> 100$ 次/min	161(34.4)
呕吐	95(20.4)
肢体抖动	53(11.3)
易惊	46(9.8)
精神差	33(7.1)
食纳差	70(15.0)
肺部罗音	29(6.2)
嗜睡	9(1.9)
抽搐	1(0.2)
饮水呛咳	4(0.8)
呼吸困难	4(0.8)
头痛	4(0.8)
咳嗽	91(19.4)
病理征	12(2.6)
休克	5(1.1)

表 2 468 例 HFMD 患儿实验室检查结果

观察指标	例(%)
WBC $\uparrow^a$	112(23.9)
N $\uparrow^b$	53(11.3)
PLT $\uparrow^c$	31(9.2)
血糖 $\uparrow^d$	24(5.1)
hs-CRP $\uparrow^e$	204(43.6)
合并流感病毒感染	230(49.1)
合并腺病毒感染	71(15.2)
合并 EB 病毒感染	42(9.0)
支原体感染	29(6.2)
衣原体感染	17(3.6)
胸片肺水肿	16(3.4)
肝功能异常 <sup>f</sup>	13(0.6)
心肌酶谱异常 <sup>g</sup>	6(1.3)
EV71	166(35.5)
CA16	240(51.3)
其他肠道病毒感染	62(13.2)

注:<sup>a</sup>表示白细胞计数(WBC)  $> 12 \times 10^9/\text{L}$  判定为升高;<sup>b</sup>表示中性粒细胞百分比(neutrophile granulocyte, N)  $> 70\%$  判定为升高;<sup>c</sup>表示血小板计数(PLT)  $> 380 \times 10^9/\text{L}$  判定为升高;<sup>d</sup>表示血糖  $> 6.1 \text{ mmol/L}$  判定为升高;<sup>e</sup>表示超敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)  $> 3 \text{ mg/L}$ ;<sup>f</sup>表示丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天门冬氨酸氨基转移酶(AST)  $> 40 \text{ U/L}$  判定为肝功能异常;<sup>g</sup>表示肌酸激酶(CK)  $> 229 \text{ U/L}$ ,肌酸激酶同工酶(CK-MB)  $> 28 \text{ U/L}$ ,乳酸脱氢酶(LDH)  $> 395 \text{ U/L}$  或乳酸脱氢酶同工酶(LDH-1)  $> 103 \text{ U/L}$ ,其中任何一条异常判定为心肌酶谱异常

5. 临床结局:临床诊断轻型手足口病患儿 439 例,重型 29 例。重型病例中 16 例并发脑干脑炎、神经源性肺水肿,进行了呼吸机辅助通气,11 例并发脑炎,2 例并发弛缓性麻痹,死亡 4 例,均为 EV71 感染并发神经源性肺水肿、脑干脑炎或休克患儿。

## 二、轻重型 HFMD 患儿临床比较

1. 一般资料和临床表现:轻型组和重型组 HFMD 患儿一般资料和疾病初期临床表现见表 3。轻型组与重型组比较,城乡分布、高热、呕吐、心率加快比例差异具有显著性。

2. 实验室检查:轻型组与重型组实验室检查结果见表 4。重型组血白细胞计数、中性粒细胞百分比、血小板计数、血糖、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)较轻型组显著升高。重型组 EV71 感染者合并腺病毒感染,合并 EB 病毒感染病例明显高于轻型组,差异具有统计学意义。

3. 多因素 Logistic 回归分析:结合本次单因素分析结果和既往文献报道,选择其中有显著性差异的 5 个危险因素:血白细胞计数升高、高血糖、

hs-CRP、合并腺病毒和合并 EB 病毒感染作为自变量。HFMD 作为因变量,轻型 HFMD 赋值 0,重型 HFMD 赋值 1,在  $\alpha = 0.05$  水平上进行非条件 Logistic 回归分析,选出三个因素进入回归方程  $\text{Logit}(p) = (-4.774) + 1.881X_1 + 3.165X_2 + 2.935X_3$ 。其中  $X_1$  为血白细胞计数升高, $X_2$  为高血糖, $X_3$  为合并 EB 病毒感染。Hosmer and Lemeshow Test 结果  $\chi^2 = 6.665, P = 0.465$ ,提示模型拟合度良好,见表 5。

表 5 入组患者多因素 Logistic 回归分析

项目	偏回归系数	标准误	Wald	P	OR
常数项	-4.774	1.438	11.017	0.001	0.008
WBC	1.881	0.899	4.383	0.036	6.562
血糖	3.165	0.955	10.984	0.001	23.693
EB 病毒	2.935	1.274	5.308	0.021	18.829

表 3 轻重型 HFMD 患儿临床表现

分组	例数	男/女	年龄(岁)	城/乡	皮疹 [例( % )]	发热 [例( % )]	热峰≥ 39℃ [例( % )]	心率 (次/min)	呕吐 [例( % )]	肢体抖动 [例( % )]
轻型组	30	16/14	2.1 ± 1.1	19/11	30(100)	24(80.0)	8(26.7)	114.5 ± 11.6	4(13.3)	3(10.0)
重型组	29	18/11	1.6 ± 0.9	6/23	29(100)	27(93.1)	19(65.5)	137.9 ± 23.4	22(75.9)	17(58.6)
P		0.601	0.067	0.001	—	0.254	0.04	< 0.01	< 0.01	—

分组	易惊 [例( % )]	食纳差 [例( % )]	肺部罗音 [例( % )]	嗜睡 [例( % )]	抽搐 [例( % )]	饮水呛咳 [例( % )]	呼吸困难 [例( % )]	病理症 [例( % )]	休克 [例( % )]
轻型组	10(33.3)	1(3.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
重型组	25(86.2)	5(17.2)	18(62.1)	9(31.0)	1(3.4)	4(13.8)	4(13.8)	12(41.4)	5(17.2)
P		—	0.103	—	—	—	—	—	—

注:“-”为数据量不足,未进行检验

表 4 轻重型 HFMD 患儿实验室检查结果比较

分组	例数	WBC ( $\bar{x} \pm s, 10^9/\text{L}$ )	N ( $\bar{x} \pm s, \%$ )	PLT ( $\bar{x} \pm s, 10^9/\text{L}$ )	血糖 ( $\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$ )	hs-CRP ( $\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$ )	合并流感 [例(%)]	合并腺病毒 [例(%)]
轻型组	30	9.5 $\pm$ 2.4	47.8 $\pm$ 12.1	296.1 $\pm$ 68.3	4.4 $\pm$ 1.1	6.1 $\pm$ 4.5	19(63.3)	4(13.3)
重型组	29	15.0 $\pm$ 6.8	62.3 $\pm$ 14.5	367.6 $\pm$ 107.0	7.2 $\pm$ 2.8	9.4 $\pm$ 5.2	21(72.4)	13(44.8)
P		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.58	0.01
分组	合并合胞病毒 [例(%)]	合并 EB [例(%)]	合并支原体 [例(%)]	合并衣原体 [例(%)]	胸片肺水肿 [例(%)]	合并 EV71 [例(%)]	合并 CA16 [例(%)]	合并其他肠道 病毒[例(%)]
轻型组	3(10.0)	3(10.0)	2(6.7)	2(6.7)	0(0.0)	6(20.0)	17(56.7)	7(23.3)
重型组	6(20.7)	10(34.5)	4(13.8)	1(3.4)	16(55.1)	27(93.1)	1(3.4)	1(3.4)
P	0.299	0.03	0.424	1	-	-	< 0.01 <sup>a</sup>	-

注:<sup>a</sup>表示两组 EV71 和 CA16 感染例数的比较;“-”表示未进行统计检验



## 讨 论

HFMD 自 1957 年发现至今已有 50 多年历史,曾在保加利亚、匈牙利、马来西亚、中国台湾和中国大陆引起多次暴发流行<sup>[2-6]</sup>,近 10 年来其流行在全球范围内呈上升趋势。据国家卫生部统计资料显示,全国 2009 年手足口病发病 1,155,525 例,死亡 353 例,比 2008 年发病率增加了 135.13%,病死率增加了 180%<sup>[7]</sup>。2010 年全国手足口病发病 1,774,669 例,死亡 905 例,比 2009 年发病率增加了 52.81%,病死率增加了 154.89%<sup>[8]</sup>。由此发现,HFMD 发病率、病死率逐年升高,严重危害婴幼儿生命健康。因此,了解重型 HFMD 的临床特点和相关危险因素,对临床早期发现和救治 HFMD 患儿有一定指导意义。

本研究收集的 468 例 HFMD 患儿男性略多于女性,以 3 岁以内婴幼儿为主,与国内外研究基本一致<sup>[9-11]</sup>。重型病例多发于农村,考虑与城区和乡镇的医疗条件、卫生环境、疾病预防及就诊时间等有密切关系。

468 例 HFMD 患儿临床特点为皮疹(100%)、发热(77.1%)、心率加快(34.4%)、呕吐(20.4%)、咳嗽(19.4%)、食纳差(15.0%)、肢体抖动(11.3%)、易惊(9.8%)精神差(7.1%)、肺部啰音(6.2%)、病理征(2.6%)、嗜睡(1.9%)、休克(1.1%)、饮水呛咳(0.8%)、呼吸困难(0.8%)和抽搐(0.2%)等,其中轻型病例占 93.8% (439/468),重型病例占 6.2% (29/468);所有重型病例均合并有脑干脑炎、脑炎、脑膜炎以及肺水肿等并发症,死亡 4 例。由此可以发现 HFMD 发病大多为轻型病例,具有自限性,但重型病例并发神经系统(CNS)并发症,可导致死亡或急性弛缓性麻痹(AFP)和斜视等后遗症,需引起重视。病原学检测结果表明 35.5% 为 EV71 感染,51.3% 为 CA16 感染,13.2% 为其他肠道病毒感染,提示 EV71 和 CA16 是西安地区 HFMD 流行的主要病原体。

30 例轻型与 29 例重型 HFMD 比较,单因素分析结果表明重型病例白细胞计数升高、中性粒细胞升高、血小板升高、高血糖、超敏 C 反应蛋白升高、EV71 感染者、合并腺病毒以及合并 EB 病毒感染者均显著多于轻型组。结合既往文献报道,选择包括血白细胞计数升高、高血糖、hs-CRP、合并腺病毒和合并 EB 病毒感染在内的 5 项因素进一步行 Logistic 多因素回归分析,血白细胞升高、高血糖和合并 EB 病毒感染差异具有显著性。考虑 hs-CRP 和合并腺病毒感染可能与重型病例发生有关,但并非独立的

危险因素。而血白细胞升高、高血糖和合并 EB 病毒感染是重型病例的高危因素,其中高血糖更为重要。Chang 等<sup>[12]</sup>研究认为高血糖和血白细胞升高是 EV71 感染引起中枢神经系统合并肺水肿的危险因素,这与本研究基本一致。

关于合并感染,早在 1997 年马来西亚沙捞越 HFMD 流行中,从死亡病例和急性弛缓性麻痹病例中分离到腺病毒<sup>[13]</sup>。此外亦有报道 EV71 合并登革热、乙型脑炎病毒感染病例<sup>[14]</sup>,本次观察资料统计结果发现 HFMD 合并 EB 病毒感染是重型病例的危险因素,因此认为合并感染可能与病情进展有关,值得进一步观察和研究。

本研究发现手足口病以 3 岁以内婴幼儿为高危人群,农村重症发病率高;临床表现以皮疹和发热为主,对于出现血白细胞计数升高、高血糖和合并 EB 病毒感染者须警惕发展危重型,尤其是出现高血糖的患儿,在临床治疗中应引起高度重视。

## 参 考 文 献

- 1 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010 年版) [EB/OL]. [2010-4-20]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohbgt/s3586/201004/46884.htm>.
- 2 Chumakov M, Voroshilova M, Shindarov L, et al. Enterovirus 71 isolated from cases of epidemic poliomyelitis-like disease in Bulgaria. Arch Virol, 1979, 60(3-4): 329-340.
- 3 Nagy G, Takatsy S, Kukan E, et al. Virological diagnosis of enterovirus type 71 infections: experiences gained during an epidemic of acute CNS diseases in Hungary in 1978. Arch Virol, 1982, 71(3): 217-227.
- 4 Chan LG, Parashar UD, Lye MS, et al. Deaths of children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Sarawak, Malaysia: clinical and pathological characteristics of the disease. Clin Infect Dis, 2000, 31(3): 678-683.
- 5 Ho M, Chen ER, Hsu KH, et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. N Engl J Med, 1999, 341(13): 929-935.
- 6 Yang F, Ren LL, Xiong ZH, et al. Enterovirus 71 outbreak in the People's Republic of China in 2008. J Clin Microbiol, 2009, 47(7): 2351-2352.
- 7 中华人民共和国卫生部. 卫生部公布 2010 年 1 月及 2009 年度全国法定传染病疫情. [EB/OL]. [2010-2-10] <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohbgt/s10639/201002/46043.htm>.
- 8 中华人民共和国卫生部. 卫生部公布 2010 年 1 月及 2010 年度全国法定传染病疫情[EB/OL]. [2011-2-12] <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohjbyfkj/s3578/201102/50646.htm>.
- 9 Bible JM, Pantelidis P, Chan PKS, et al. Genetic evolution of enterovirus 71: epidemiological and pathological implications. Rev Med Virol, 2007, 17(6): 371-379.
- 10 Chen KT, Lee TC, Chang HL, et al. Human enterovirus 71 disease:

clinical features, epidemiology, virology, and management. Open Epi J, 2008, 1(15):10-16.

- 11 Zhang Y, Zhu Z, Yang WZ, et al. An emerging recombinant human enterovirus 71 responsible for the 2008 outbreak of Hand Foot and Mouth Disease in Fuyang city of China. Virol J, 2010, 7:94.
- 12 Chang LY, Lin TY, Hsu KH, et al. Clinical features and risk factors of pulmonary oedema after enterovirus-71 related hand, foot, and mouth disease. Lancet, 1999, 354(13):1682-1686.
- 13 Cardoso MJ, Krishnan S, Tio PH, et al. Isolation of subgenus B adenovirus during a fatal outbreak of enterovirus 71-associated hand,

foot, and mouth disease in Sibu, Sarawak. Lancet, 1999, 354(9183):987-991.

- 14 Ooi MH, Wong SC, Podin Y, et al. Human enterovirus 71 disease in Sarawak, Malaysia: a prospective clinical, virological, and molecular epidemiological study. Clin Infect Dis, 2007, 44(5):646-656.

(收稿日期:2011-06-22)

(本文编辑:孙荣华)

李梅,党双锁,高宁,等.468 例手足口病临床特点及轻重型病例比较[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2012,6(1):37-41.

