

· 临床论著 ·

2411 例手足口病的临床分析

赵冬 李洪璐 刁振瀛 李常青 陈志海 李兴旺

【摘要】 目的 通过分析手足口病的临床特征、流行病学以及病原学特点,为相关疾病的预防、诊断及治疗提供临床及实验室依据。**方法** 回顾性分析本院 2009 ~ 2011 年住院治疗的 2411 例患儿的临床病例资料,从患儿咽拭子中分离病原并进行鉴定分析。**结果** 本组病例中散居儿童 1392 例 (57.74%),显著多于群居儿童 ($P < 0.05$)。本组患儿的主要临床症状及体征表现为发热和皮疹,皮疹部位以手、足、口、臀和膝等为主。本组病例中的 2411 例患儿全部出现皮疹;其中 1845 例患儿有发热症状,占 76.52%。本组患儿给予常规抗病毒和对症治疗,2404 例 (99.7%) 治愈。本研究中重症病例 279 例 (11.6%);住重症 ICU 病房者 29 例,占 1.2%;死亡 7 例,占 0.29%。本组病例均行病毒分离及鉴定分析,有 1308 例 (54.3%) 检测出病毒;其中 279 例重症病例分离出 EV71 186 株,柯萨奇病毒 A16 18 株,其他肠道病毒 32 株。**结论** 手足口病好发于散居儿童,感染 EV71 后易发展为重症手足口病且病死率高,而早期发现、早期治疗可提高其生存率。

【关键词】 手足口病;诊断;流行病学

Clinical study on 2411 cases with hand, foot and mouth disease ZHAO Dong, LI Hong-lu, DIAO Zhen-ying, LI Chang-qing, CHEN Zhi-hai, LI Xing-wang. Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: LI Xing-wang, Email: ditanlxw@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the clinical features, epidemiological and etiology characteristics of hand, foot and mouth disease (HFMD), and the experience or lessons for the treatment of HFMD. **Methods** The clinical features of 2411 patients with HFMD of hospitalized patients in our hospital from 2009 to 2011 were analyzed, retrospectively; pathogens were separated from swab of them and then analyzed. **Results** The scattered children were 1392 (57.74%) cases, which were significantly more than gregarious children. The main clinical manifestations of the patients were fever and rash, and the rash occurred on hands, feet, mouth, buttocks and knees. All of 2411 children with HFMD had skin rashes, and 1845 cases (76.52%) with fever. After anti-virus therapy and symptomatic treatment, 2404 cases (99.7%) were cured. There were 279 severe cases, including 29 cases accepted in ICU, among whom 7 children died. The pathogen of these patients with HFMD were all detected in their swab and then identified. And virus was separated from 1308 patients (54.3%). Total of 186 EV71 strains, 18 Coxsackievirus A16 strains (6.45%) and other 32 enterovirus strains were found in 279 severe cases. **Conclusions** The hand, foot and mouth disease often occurred in predilection scattered children. Children with EV71 virus infection develop into severe cases easily, and with a high mortality. We could improve curative effect and survival rate through early detection and treatment.

【Key words】 Hand, foot and mouth disease; Diagnosis; Epidemiology

手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)是临床常见的传染病之一,由肠道病毒感染引起,大多数患者症状轻微,以发热和手、足、口腔等部位的皮疹或疱疹为主要特征。少数患者可并发脑炎、急性弛缓性麻痹、呼吸道感染和心肌炎等,个别重症患者病情进展快,易发生死亡。手足口病是全球性传

染病,世界大部分地区均有此病流行的报道,已引起了全世界的普遍关注。2008 年 3 月安徽阜阳暴发大规模 HFMD 流行以来,全国各地都相继报道了 HFMD 疫情,多数为 EV71 感染。本研究通过回顾性分析本院 3 年来所住院收治的手足口病患儿的病例资料、病原学特征以及诊疗经验,进一步完善对相关疾病的预防控制,提高对病原流行病学特征的监控以及诊疗水平。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.04.015

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院

通讯作者:李兴旺,Email:ditanlxw@yahoo.com.cn

资料和方法

一、研究对象

收集 2009 ~ 2011 年本院门诊及住院的 HFMD 临床诊断病例 2411 例(重症病例 279 例),其中男 1231 例,女 1180 例,年龄 3 个月 ~ 18 岁,平均 (3.36 ± 1.77) 岁。全部病例均同时符合 HFMD 预防控制指南(2008 年版)诊断标准^[1]。

依据中国卫生部制定的《手足口病诊疗指南》(2008 年版)的诊断标准诊断手足口病。重症组符合上述标准中重症病例的定义;危重症组符合上述标准中入住 ICU 指征的患儿。

二、方法

1. 研究方法:回顾性分析 2411 例患儿的流行病学特征、临床特点、实验室检查、病原结果、治疗及转归。

2. 仪器及试剂:由北京市疾病预防控制中心使用 RT-PCR 法检测肠道病毒 EV71 核酸。PCR 仪器由美国 MJ 公司 MJ-PTC-200 PCR 仪;RNA 提取试剂盒采用 QIAGEN Viral RNA Extraction Kit, 购自 Invitrogen 公司;咽拭子专用采集棉签及保存液购自北京庄盟生物技术公司;一步法荧光定量 RT-PCR 检测肠道病毒 RNA 试剂盒购自北京硕世生物科技有限公司。

3. 样本采集:患儿入院后尽快采集咽拭子样本,采集时间控制在发病后的 3 d 内,使用专用采集棉签,适度用力拭抹患儿咽后壁和两侧扁桃体部位,迅速将棉签放入装有 3 ~ 5 ml 保存液的采样管中。

4. 样本处理与 RNA 提取:运用 QIAGEN Viral RNA Extraction Kit 从咽拭子保存液中提取肠道病毒 RNA,操作严格参照试剂盒产品说明书。用一步法荧光定量 RT-PCR 检测肠道病毒 RNA,详见方法参阅试剂盒产品说明书。

三、统计学处理

数据统计分析采用 SPSS 12.0 软件,计数资料行 χ^2 检验,计量资料行 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、入组患者一般资料

本院于 2009 ~ 2011 年共收治住院手足口病例 2411 例,其中 3 年分别收治 780、954 和 677 例(见表 1)。其中幼托儿童 874 例,占 36.25%;学生 145 例,占 6.0%;散居患儿 1392 例,占 57.74%,散居患儿发病高于幼托患儿($\chi^2 = 18.81, P < 0.05$)。

二、临床症状及体征

本组 2411 病例中共有 1845 例出现发热症状(76.52%),一般在皮疹出现前 1 ~ 2 d,绝大多数呈不规则热型。发热程度按低热($37.4 \sim 38^\circ\text{C}$)、中热($38 \sim 39^\circ\text{C}$)和高热($39 \sim 41^\circ\text{C}$)划分:其中低热 394 例(21.36%),中热 870 例(47.15%);高热 581 例(31.49%)。多数患儿发热仅持续 2 ~ 3 d,经对症治疗后即热退;而另外少数重症病例发热则持续 5 ~ 7 d,甚至更长。本组 2411 例病例均伴有不同程度、不同部位的皮疹。皮疹部位主要发生在手、足、口及臀部:手部多出现于手掌和手指屈侧;足部则主要发生在脚掌和脚趾屈侧;少数病例在肛周、骶部、膝部皮肤处存在皮疹。皮疹最常见为红色丘疹,呈红色粟粒样斑丘疹,大小如大米粒,多呈圆形或椭圆形,为扁平状,部分边缘为水疱,且疱疹周围多具有红晕。皮疹多无疼痛感及瘙痒感。皮疹多发的患儿多不伴有发热症状或仅有轻微发热,且发热时间较短。而重症手足口病例多伴少量皮疹,且皮疹不典型,发热时间明显较轻症多发皮疹患儿长。279 例重症手足口病患儿都伴有不同程度的神经系统功能受累的相关症状,且临床表现各异^[2]。病情进展初期以头痛呕吐、高热,易惊、肢体抖动,脑膜刺激征和(或)病理征阳性为主,病程进展期以持续嗜睡,意识模糊、心动过速、呼吸增快、感觉过敏及烦躁,血糖、血压升高为主要表现,其中伴易惊、肢体抖动者 156 例;持续嗜睡者(48 ~ 72 h)14 例;排尿障碍者 11 例,其中尿潴留者 3 例;肢体活动不灵、站立不稳者 34 例;共济失调者 12 例;下肢单侧轻瘫者 5 例,但此 5 例患儿头颅及脊髓 MRI 平扫检查均未见异常。

表 1 本院 2009 ~ 2011 年住院治疗手足口病患者例数的月份分布(例)

	1 月	2 月	3 月	4 月	5 月	6 月	7 月	8 月	9 月	10 月	11 月	12 月	合计
2009 年	25	18	36	57	82	83	115	148	101	56	44	15	780
2010 年	30	15	40	49	111	115	158	174	99	78	55	30	954
2011 年	21	20	35	52	58	79	102	116	80	61	28	25	677

三、实验室检查

实验室检查结果显示,血白细胞(white blood cell, WBC)升高者 832 例(34.51%);WBC 下降者 421 例(17.46%);其余患儿 1158 例(48.03%)WBC 水平均正常。胸部 X 线检查发现 910 例患儿呈肺纹理增粗(37.74%);229 例出现肺炎征象(9.5%)。心电图检查结果提示本研究中共 654 例(27.13%)患儿伴窦性心动过速,有心律不齐者 339 例(14.06%),出现心肌酶水平异常者 374 例(15.51%)。

四、病原学分析及鉴定

本组病例经分离病毒及鉴定分析后发现,其中 1308 例(54.3%)扩增出病毒。279 例重症手足口病病例均将咽拭子标本送于北京市疾病预防控制中心进一步确定病毒株,标本经病毒分离及序列分析后发现 236 例(84.59%)检出肠道病毒核酸,其中 EV71 感染者 186 例(66.67%),柯萨奇 A16 感染者 18 例(6.45%),其他肠道病毒感染者 32 例(11.47%)。本组病例中重症患儿住 ICU 共 29 例,其中 EV71 感染 27 例(93.10%),CoxA16 感染 2 例(6.90%)。7 例死亡病例均为 EV71 感染。

五、治疗及转归

目前手足口病无特效的病因治疗手段,针对患者的个体情况及不同症状对症进行治疗:发热患儿给予物理降温、退热药物,必要时予酌情补液;针对合并感染予合理使用敏感抗菌药物、重症则给予适当的预防性治疗;出现脑水肿征象则给予甘露醇脱水降低颅内压;出现心肌损害则使用果糖二磷酸钠。重症患儿则使用肾上腺皮质激素,主要应用甲基强的松龙联合丙种球蛋白治疗;出现神经源性肺水肿则使用米力农类药物;出现呼吸衰竭则给予气管插管及呼吸机辅助通气治疗。严密监测患儿生命体征及病情相关指标,注意病情变化及重症化倾向,尤其要密切监护重症的低龄患儿。

本组患儿常规给予对症治疗后有 2404 例(99.7%)治愈。本研究中共有重症病例 279 例(11.6%);其中 29 例因病情严重而入住 ICU 病房,占本组总病例数的 1.2%;本组总病例中共有 7 例(0.29%)患儿死亡。

讨 论

手足口病是世界范围性疾病,该病于 1957 年在新西兰首次报道,我国自 1981 年在上海始见本病后全国多数省市均有报道。目前发现可以引发手足口病的肠道病毒共有 20 余种,其中以柯萨奇病毒 A16 型(Coxsackievirus 16, CoxA16)和肠道病毒 71 型

(Enterovirus 71, EV71)最常见。手足口病流行早期,病原体主要以 CoxA16 型为主,20 世纪 70 年代以后,有手足口病与 EV71 感染相关的报道^[3]。近年研究发现引起手足口病流行的病毒主要为 EV71 与 CoxA16 感染交替出现,二者为手足口病主要的致病病原体。

本病一年四季均可出现,而夏秋季发病率显著高于春冬季。本研究结果显示,本院收治手足口病例集中发病于 6~8 月份,以夏季为主。该病主要发生在儿童,尤其是婴幼儿,本组资料提示,3 岁以下病例占 76.35%,5 岁以下病例占 90.48%。目前,对于该病的高发人群尚无有效的预防措施,也无安全有效的疫苗进行早期预防^[4]。

手足口病主要由 CoxA16 和 EV71 感染引起,也可因柯萨奇病毒 A5、A6、B3 等病毒感染而引起发病^[5]。2009~2011 年本院收治手足口病所检出的病原体以 EV71 为主(66.67%)。本研究中 EV71 感染组与其他肠道病毒感染组进行比较,发现 EV71 感染组患儿的热程明显偏长及体温峰值较高,且个别出现超高热或发热不退的现象,合并易惊和睡梦中肢体抖动等,均提示感染 EV71 患儿的病情较其他肠道病毒感染更为严重。另外,一般手足口病皮疹以疱疹、水疱疹为主,本组病例中感染 EV71 的患儿皮疹较小,以细小粟粒样皮疹为主,不易破溃,与国内外报道一致^[6]。

EV71 是小 RNA 病毒科,可累及全身多个器官和组织。通常 EV71 感染不仅可引起 HFMD 和疱疹性咽峡炎,还可引起急性无菌性脑膜炎、脑干脑炎和脊髓灰质炎样麻痹等。5 岁以下儿童易感染,尤以 1 岁以下婴儿病情偏重。大多数为轻症患儿,经治疗后可自愈,少数患儿可发展为重症或危重症。我国自 2008 年 3 月安徽阜阳地区暴发感染 EV71 型 HFMD 以来,各地陆续均有 HFMD 流行与 EV71 感染密切相关的报道^[7-8]。研究证实 EV71 可以通过神经通路进行侵犯,进而出现中枢神经系统感染,患儿可出现致死性脑病、神经源性肺水肿(NPE)、肺出血等,并可发展为以呼吸衰竭、全身多脏器功能障碍,甚至多系统功能衰竭而死亡^[9]。本组病例中可见上述并发症,EV71 感染对儿童健康危害巨大。

本组重症患儿发病过程中多有高热不退、易惊、头痛和睡眠抖动等表现,有 29 例重症患儿入住本院重症监护室,大多数出现神经源性肺水肿、肺出血、脑干脑炎等表现,有 15 例并发脑炎(1 例合并心脏衰竭死亡),另外有 9 例并发脑干脑炎(脑水肿 1 例、呼吸衰竭 2 例、因肺水肿死亡 3 例),7 例死亡病例的病原学检查证实均为 EV71 感染。本研究证实,感染

EV71 的手足口病患儿容易发展为重症,且病死率高,对重症病例的早期发现应得到足够的重视。

目前研究发现,通过对重症与普通 HFMD 患儿的临床特征、化验及检测等早期预警因素进行比较,发现年龄小于 3 岁、体征表现为呼吸增快和(或)心率增快、检查外周血 WBC 及中性粒细胞数增高和(或)血糖升高可能是重症手足口病情加重的预测因素^[10-11]。本研究在比较分析重症与普通 HFMD 相关因素时,也得到了类似的结论。

在重症 HFMD 治疗方面,目前无特效抗病毒药物和特效免疫球蛋白,一般应及时采取综合治疗方案,以对症及支持疗为主。具体治疗措施主要有:①早期观察:手足口病早期无明显生理、病理及临床特征表现,密切观察、早期发现和早期治疗可以降低病死率;②大剂量丙种球蛋白治疗:文献认为静脉使用丙种球蛋白,对抵抗肠道病毒并避免进一步扩散有一定疗效,本组大多数重症手足口病例应用了丙种球蛋白治疗;③肾上腺皮质激素冲击:激素所具有抗炎作用,可以减轻脑组织炎症、细胞水肿,并对早期神经源性肺水肿方面有一定疗效,短期应用不良反应较少,本组部分重症手足口病例应用了肾上腺皮质激素治疗;④积极降低颅压:重症手足口病可以存在严重脑细胞肿胀及颅内高压,随着病情进展进行性加重,应积极进行降颅压处理;⑤心血管保护:因米力农有正性肌力作用和血管扩张作用,可以改善循环衰竭状况,临床应用米力农治疗重症手足口病后,可以减轻交感神经性心动过速等心律失常并发症;⑥此外,还应注意降温、限制液体入量、预防感染及加强营养支持等综合治疗措施^[12-13]。本院依据上述治疗原则对手足口病进行了良好的诊治工作,并积累了相关经验。

根据本组病例进行分析,提示对重症手足口病例应提高警惕,尤其是 3 岁以下的儿童。目前 EV71 所致手足口病的广泛流行,使我们又面临新的挑战,因感染 EV71 患儿容易发展为重症手足口病尤其应

注意患儿精神、发热情况、皮疹和体征,及时发现易惊、睡眠抖动等早期重症表现,尽早完善外周血、胸部 X 线片等检查。早期发现重症手足口病例,可有效降低病死率,减少后遗症的出现^[8]。

参 考 文 献

- 1 胡亚美,江载芳主编.实用儿科学.7版.北京:人民卫生出版社.2002:802-810.
- 2 王小燕,邓慧玲,符佳.手足口病 2103 例临床表现及流行病学分析.陕西医学杂志,2010,39(1):56-58.
- 3 Ma H, He F, Wan J, et al. Glucocorticoid and pyrazolone treatment of acute fever is a risk factor for critical and life-threatening human enterovirus 71 infection during all outbreak in China, 2008. *Pediatr Infect Dis J*, 2010, 29(6):1-6.
- 4 张中,李梅,刘志峰.南京地区 2009 年 6733 例手足口病流行病学分析.现代预防医学,2011,38(20):4269-4271.
- 5 诸福棠主编.实用儿科学.1版.北京:人民卫生出版社.2005:804-810.
- 6 Mcmynn P, Stratov I, Nagarajan L, et al. Neurological manifestations of enterovirus 71 infection in children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Western Australia. *Clin Infect Dis*, 2001, 32(2):236-242.
- 7 Wong KT. Emerging and re-emerging epidemic encephalitis: a tale of two viruses. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2000, 26(4):313-318.
- 8 聂晓晶,张学好,张国成,等.西安地区手足口病与肠道病毒 71 型的关系.中华儿科杂志,2009,47(7):523-526.
- 9 姚昕,毛群颖,黄维金,等.肠道病毒 71 型北京分离株全基因组序列分析.中华流行病学杂志,2009,30(3):729-732.
- 10 毛国顺,罗玲,刘晓琳,等.手足口病轻症与重症患者临床特征比较.中华传染病杂志,2008,26(7):387-390.
- 11 罗明,龚成,张铁钢,等.北京市 2006-2008 年急性弛缓型麻痹与手足口病关联分析.中华流行病学杂志,2011,32(7):681-684.
- 12 薛宁,王纪文,张宏伟.大剂量甲泼尼龙冲击治疗重症手足口病的意义.山东大学学报:医学版,2010,48(3):106-108.
- 13 曹立华,任敏,赵培利,等.手足口病与气候关系的探讨和研究.中华实验和临床病毒学杂志,2011,25(3):227-229.

(收稿日期:2012-03-29)

(本文编辑:孙荣华)

赵冬,李洪璐,刁振瀛,等.2411 例手足口病的临床分析[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2012,6(4):323-326.