

## · 临床论著 ·

## 330 例小儿手足口病的病例分析

任彦 李颖 刘亚敏 马敏君

**【摘要】 目的** 通过分析手足口病流行病学、临床特征及治疗效果,为提高防控和治疗手足口病水平提供科学依据。**方法** 对 2011 年 6~8 月份本院收治的 330 例手足口病患儿的临床资料进行回顾性分析。**结果** 本研究 330 例患儿中,1~3 岁组发病人数最多,占 66.4% (219/330),且以散居儿童为主(80.3%)。本组病例中重症病例占 61.5%,59.4% (196/330) 患儿为抗-EV71-IgM 阳性,98.8% (326/330) 病例痰培养显示阴性,入组患儿均治愈出院,无后遗症。结果显示,抗-EV71-IgM、CD4<sup>+</sup> T 细胞数与重症手足口病有关。**结论** 非城市地区的散居儿童是手足口病防治工作的重点关注人群。患儿肺部影像学改变主要为非炎症性渗出,痰培养阴性者无需使用抗菌药物。EV71 为手足口病的优势病原体,感染者易进展为重症手足口病,CD4<sup>+</sup> T 细胞数升高为重症患儿的保护性因素。准确判断病情和及时有效治疗是成功治愈手足口病的关键。

**【关键词】** 手足口病;肠道病毒感染;支气管肺炎;回归分析

**Clinical analysis on 330 cases with hand, foot and mouth diseases** REN Yan, LI Ying, LIU Ya-min, MA Min-jun. Department of Infectious Diseases, Tianjin Infectious Diseases Hospital, Tianjin 300192, China  
Corresponding author: LI Ying, Email: liying9886@126.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the epidemiology, clinical features and treatment of hand, foot and mouth disease (HFMD), and to provide scientific basis for improving levels of prevention, control and treatment of HFMD. **Methods** The clinical data of patients with HFMD admitted to our hospital in June to August 2011 were analyzed, retrospectively. **Results** Total of 330 cases were recruited, the highest incidence rate was in one to three years old group (66.4%), mainly scattered-living children (80.3%). There were 61.5% severe cases and 196 cases (59.4%) with anti-EV71-IgM positive. The sputum culture of the vast majority (98.8%) cases were negative, all the patients were cured and discharged without sequelae. Statistical analysis showed that anti-EV71-IgM and CD4<sup>+</sup> T cells were related to severe HFMD.

**Conclusions** The prevention and control of HFMD should be focused on the scattered children in suburban areas. The major change of lung imaging in those children was non-inflammatory exudation and the patients with sputum culture negative were not required to antibiotics. The dominant type of pathogen was EV71, which was inclined to progress to severe cases. Increased CD4<sup>+</sup> T cells was the protective factor to severe cases. Curate determination of patient condition and timely effective treatment were the key factors to successful treatment of HFMD.

**【Key words】** Hand, foot and mouth disease; Enterovirus infections; Bronchial pneumonia; Regression analysis

手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)被称为“21 世纪的脊髓灰质炎”,是由肠道病毒感染引起的急性传染病,病原体以肠道病毒 71 型(EV71)和柯萨奇病毒 A16 型(Cox A16)为主。临床表现为手、足、肛周和口腔等部位的斑丘疹和疱疹,可伴有发热。部分病例可出现脑干脑炎、脑脊髓炎、神经源性肺水肿以及循环障碍等严重并发症,甚至死亡。自 2008 年天津市出现手足口病疫情,已有

千余例该病患者经本院诊治痊愈出院。为了解该病的流行病特点并总结其诊疗经验,现将 2011 年夏季收住本院的病例进行临床分析。

## 资料与方法

## 一、一般资料

选择 2011 年 6~8 月份本科收治的 HFMD 患儿共 330 例为研究对象,其中男 213 例,女 117 例,男:女为 1.8:1。年龄 1 个月~9 岁,平均年龄(2.44 ± 1.52)岁,<1 岁者 46 例(14.0%),1~3 岁者 219 例(66.4%),3~6 岁者 58 例(17.6%),>6 岁者 7 例

(2.1%)。城市地区者 117 例(35.5%),非城市地区者 213 例(64.5%)。散居儿童 265 例(80.3%),幼托儿童及小学生 65 例(19.7%)。本组病例均符合我国卫生部制定的《手足口病预防控制指南(2010 年版)》中诊断标准<sup>[1]</sup>。

## 二、研究方法

采用回顾性分析方法,以 209 例重症病例(重型和危重型)为观察组,121 例普通型病例为对照组,参照 2010 年版手足口病诊疗指南标准进行治疗,药物选择及用药计量均按照指南中标准。

## 三、观察指标

所有病例均行血常规、心肝肾功能、病原学检测,照射胸片正位,留取深部痰培养。病原学检测是针对 EV71 和 Cox A16 进行的,采用 ELISA 法分别检测上述 2 种病毒的血清 IgM 抗体,并采用 TaqMan 荧光定量 RT-PCR 法检测大便中 EV71 RNA 和 Cox A16 RNA 水平。

## 四、统计学处理

应用 SAS 9.2 软件包分析全部数据。对观察指标分别进行单因素非条件 Logistic 回归分析,筛选有统计学意义的影响因素作为自变量,利用非条件 Logistic 逐步回归模型进行分析。

## 结 果

### 一、血清及大便病原体检测

本组病例所分离的病原体主要为 EV71,其中血清标本中占 81.7% (206/252),大便标本中占 82.6% (200/242),见表 1。

表 1 手足口病患儿血清及大便病原体检测(例)

标本	EV71( + )	Cox A16( + )	EV71( + ) Cox A16( + )
血清 IgM	196	46	10
大便病毒 RNA	190	42	10

### 二、肺部影像学表现及预后

本组病例不同临床分型患儿肺部影像学表现及

预后的比较,见表 2。

表 2 本研究患儿肺部影像学表现及预后 [例(%)]

临床分型	例数	未见异常	纹理增多	支气管肺炎	出院时吸收好转
普通型	121	28(23.1)	54(44.6)	39(32.2)	93(76.9)
重型	161	12(7.5)	58(36.0)	91(56.5)	149(92.5)
危重型	48	0(0)	7(14.6)	41(85.4)	48(100)

### 三、重症手足口病影响因素及赋值

以性别、CK-MB 值、抗-EV71-IgM 检测结果和 CD4<sup>+</sup> T 细胞数作为可能的影响因素(表 3),分别进行单因素非条件 Logistic 回归分析,统计结果显示抗-EV71-IgM 水平和 CD4<sup>+</sup> T 细胞数作为影响因素具有统计学意义,提示与重症手足口病发病有关(表 4)。选择这两个因素作为自变量,利用非条件 Logistic 逐步回归模型进行分析。结果显示,抗-EV71-IgM 阳性是重症病例的独立危险因素,CD4<sup>+</sup> T 细胞数升高为重症患者的保护性因素,CD4<sup>+</sup> T 细胞数恢复正常或降低则更容易进展为重症病例(表 5)。

表 3 重症手足口病影响因素及赋值

影响因素	意义	赋值
Y	是否为重症病例	0 = 否, 1 = 是
X1	性别	0 = 女, 1 = 男
X2	CK-MB 数值(U/L)	1 = X2 ≤ 24 2 = 24 < X2 ≤ 48 3 = 48 < X2 ≤ 96 4 = X2 > 96
X3	抗-EV71-IgM 血清检测结果	0 = 阴性, 1 = 阳性
X4	CD4 <sup>+</sup> T 细胞数(个/μl)	0 = 414 ≤ X4 ≤ 1123 1 = X4 < 414 2 = X4 > 1123

表 4 重症手足口病单因素非条件 logistic 回归分析结果

影响因素	偏回归系数	偏回归系数标准误	Wald $\chi^2$	P	95% CI
X1	0.2761	0.2342	1.3900	0.2384	1.318(0.833, 2.086)
X2	-0.1672	0.1655	1.0208	0.3123	0.846(0.612, 1.170)
X3	1.5957	0.2422	43.3964	< 0.05	4.932(3.068, 7.929)
X4					
< 414	0.0225	0.3947	0.0032	0.9546 <sup>a</sup>	1.318(0.472, 2.217)
> 1123	-1.0404	0.2523	17.0032	< 0.05 <sup>b</sup>	0.353(0.215, 0.579)

注:CD4 以哑变量形式纳入模型进行分析,参照组设为 CD4 正常组(414 ≤ X5 ≤ 1123);<sup>a</sup> CD4 降低组(X4 < 414)与 CD4 正常组相比;<sup>b</sup> CD4 升高组(X4 > 1123)与 CD4 正常组相比较

表 5 重症手足口病多因素非条件 Logistic 逐步回归分析结果

影响因素	偏回归系数	偏回归系数标准误	Wald $\chi^2$	P	95% CI
X3	1.6904	0.2497	45.8485	< 0.05	5.422(3.324,8.844)
X4					
< 414	0.0601	0.4142	0.0210	0.8847 <sup>a</sup>	1.062(0.471,2.392)
> 1123	-1.1605	0.2697	18.5119	< 0.05 <sup>b</sup>	0.313(0.185,0.532)

注:<sup>a</sup>CD4 降低组(X4 < 414)与 CD4 正常组(414 ≤ X4 ≤ 1123)相比;<sup>b</sup>CD4 升高组(X4 > 1123)与 CD4 正常组相比

讨 论

HFMD 是全球性传染病,1957 年于新西兰首次报道此病,此后大部分国家均有暴发流行<sup>[2-3]</sup>。我国自 1981 年于上海首次发现此病病例,1983 年天津市发生 Cox A16 感染导致 HFMD 暴发流行。2008 年 3 月安徽省阜阳市发生多例患儿 EV71 感染致死事件,全国多个城市相继出现 HFMD 的暴发。2008 年 5 月 2 日,我国将手足口病纳入丙类传染病管理。

手足口病的高发年龄为学龄前期。近年来,由于本市加强对幼托机构的管理,积极开展卫生宣教,使得幼托儿童 HFMD 发病比例有所下降,本组病例多为散居儿童,人群分布仍以非城市地区为主,与其相对缺乏健康及卫生知识有关。农村、农民依然是传染病防控的薄弱环节和重点,应加强城乡结合部及流动人口聚居区的疾病防控工作。

世界范围流行病学资料显示,目前已知 20 余种病原体可引起 HFMD,已分离得到的病原体主要为小 RNA 病毒科肠道病毒属的柯萨奇病毒 A 组 16 型(Cox A16)和肠道病毒 71 型(EV71),二者可共同导致 HFMD 的暴发和流行。单凭临床症状难以区分病毒来源,而实时荧光定量 RT-PCR 检测方法则能够快速、灵敏检测出 EV71<sup>[4]</sup>。本研究结果显示,EV71 仍为近年 HFMD 的优势型病原,EV71 血清 PCR 与粪便 RNA 检测的结果高度相符。除此之外,尚有部分病原未能确定型别。国内文献报道显示,HFMD 病原学筛查还检测出 ECHO19、ECHO13 和 Cox A5 等<sup>[5]</sup>。针对我国 HFMD 的病原组成呈现多样化和复杂化的特点,肠道病毒的检测手段尚有待于进一步研究。

手足口病可并发多脏器损害,表现为肺炎、脑干脑炎、脑脊髓炎、心肌炎和神经源性肺水肿等,重症病例可出现肺出血、呼吸衰竭以及循环障碍、甚至死亡。国内外研究表明,以上并发症的出现与病毒的嗜神经性有关<sup>[6]</sup>。本研究对本组病例的胸部 X 线表现进行分析,大多数患儿肺部存在不同程度的渗出性改变,表现为两肺纹理增多、增粗、模糊或伴小点状模糊影,重症病例可见两肺弥漫性多发小斑片状

或融合成大片状模糊阴影,与国内文献报道一致<sup>[7]</sup>。本组病例中绝大多数患儿未使用抗菌药物,但均治愈出院,而且 CRP 及外周血中性粒细胞无明显升高,痰培养结果显示无致病菌生长,无细菌感染依据。本研究认为 HFMD 肺部影像学改变主要为非炎症性渗出,与国内尸检病理结果报道一致<sup>[8]</sup>。发病机制可能为病毒损伤脑干引起“儿茶酚胺风暴”<sup>[9]</sup>,影响肾上腺素受体( $\alpha 1, \beta$ -AR)的活性、血浆内皮素(ET)的含量,使肺毛细血管通透性增高,从而导致神经源性肺水肿的发生。而外周血白细胞的增多可能由于白细胞表达的 PSGL-1 作为受体与 EV71 结合<sup>[10]</sup>,白细胞复制并产生细胞病变效应所致,并非存在细菌感染。本研究中 290 例患儿胸片提示肺部存在渗出性阴影,326 例痰培养未见细菌生长,痰培养阴性的患儿虽伴有血液检测及胸片异常,但均未使用抗菌药物治疗而治愈出院。4 例患儿痰培养有致病菌生长,分别是金黄色葡萄球菌、醋酸钙饱曼复合不动杆菌、阴沟肠杆菌和肺炎克雷伯菌,根据药敏试验均给予头孢西丁钠治疗 7 d,复查痰培养均未见细菌生长,均治愈出院。

手足口病的主要治疗药物为甘露醇、糖皮质激素和丙种球蛋白,发现肺水肿前兆者应尽早给予机械通气。密切观察患儿的精神状态和生命体征是早期判断神经系统是否受损的主要指标<sup>[11]</sup>。积极降颅压、使用足量人免疫球蛋白和短期激素冲击治疗是阻止重症向危重症转变的有效手段。通过积极有效的治疗,本组病例均治愈出院,无后遗症及死亡病例,临床治愈时间与病情严重程度呈正相关。本研究认为,准确判断病情、早期识别中枢神经系统感染和及时实施有效的治疗是治愈的关键。因此,充分认识该疾病各阶段的临床特征、发展规律及恶化先兆,并密切监测病情变化,迅速做出判断并进行果断处理,可最大程度改善患者的临床预后。

为探讨重症手足口病的影响因素,本研究采用统计学方法对临床资料进行整理、分析,发现重症患儿大多为 EV71 感染,EV71-IgM 阳性是重症的独立危险因素,与国内文献报道一致<sup>[12]</sup>。T 细胞亚群中



的 CD4<sup>+</sup> T 细胞可产生多种细胞因子,参与机体免疫反应,促进细胞介导的免疫应答,与 B 细胞增殖、成熟和促进抗体生成均有关,可增强人体抗病毒能力。统计学分析显示,CD4<sup>+</sup> T 细胞数的变化与 HFMD 病情进展有关,CD4<sup>+</sup> T 细胞数升高为重症 HFMD 的保护性因素,而 CD4<sup>+</sup> T 细胞数正常及 CD4<sup>+</sup> T 细胞数降低更易进展为重症病例。表明肠道病毒可引起机体的免疫紊乱,其具体发病机制有待进一步探寻。另外,本研究结果显示性别差异和 CK-MB 变化并非 HFMD 重症的独立危险因素。

HFMD 的高致病性给人类健康造成了巨大的威胁,已引起医学界的关注。国内外学者正在致力于各种类型 EV71 疫苗的研究,虽然取得了一定的进展,但尚无国际公认的、安全有效的产品问世。基因工程亚单位疫苗、减毒活疫苗、灭活疫苗、植物疫苗和 DNA 疫苗等主动免疫手段仍是今后的研究重点<sup>[13]</sup>。此外,进行病毒和宿主相互作用的研究,进一步阐明其发病机制及病理特点,为疾病的诊疗提供更加深入的理论支持,从而提高治愈率及降低病死率。

#### 参 考 文 献

- 1 中华人民共和国卫生部. 手足口病预防控制指南(2010 年版). 2008-04-20.
- 2 Bible JM, Pantelidis P, Chan PK, et al. Genetic evolution of enterovirus 71: epidemiological and pathological implications. *Rev Med Virol*, 2007, 17(6): 371-379.
- 3 Chen SC, Chang HL, Yan TR, et al. An eight-year study of epidemiologic features of enterovirus 71 infection in Taiwan. *Am J Trop Med Hyg*, 2007, 77(1): 188-191.
- 4 Tan EL, Yong LL, Quak SH, et al. Rapid detection of enterovirus 71 by real-time TaqMan RT-PCR. *J Clin Virol*, 2008, 42(2): 203-206.
- 5 张寿斌, 廖华, 黄呈辉, 等. 深圳 237 例手足口病肠道病毒血清型基因及临床特征. *中国当代儿科杂志*, 2008, 10(1): 38-41.
- 6 玛云, 张文宏. 肠道病毒 71 型及其相关疾病研究进展. *中华传染病杂志*, 2008, 26(7): 396-398.
- 7 钱慎明, 苏凯, 李强, 等. 神经源性肺水肿的 X 线表现与相关病理机制分析. *临床放射学杂志*, 2010, 29(4): 462-464.
- 8 蒙国照, 李美环, 李运千, 等. 危重型手足口病 3 例尸检临床病理分析. *临床与实验病理学杂志*, 2011, 27(1): 48-55.
- 9 何颜霞, 付丹. EV71 感染相关神经源性肺水肿和心肺衰竭. *临床儿科杂志*, 2008, 26(12): 1087-1090.
- 10 Nishimura Y, Wakita T, Shimizu H. Tyrosine sulfation of the amino terminus of PSGL-1 is critical for enterovirus 71 infection. *PLoS Pathog*, 2010, 6(11): 1371-1379.
- 11 中华人民共和国卫生部. 肠道病毒 71 型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识(2011 年版). 2011-04-29.
- 12 李明, 尹怡, 李晋涛. EV71 疫苗的研究进展. *生物医学工程学杂志*, 2010, 27(4): 535-539.
- 13 吴亦栋, 尚世强, 陈志敏, 等. 手足口病病原体流行特征分析及临床意义. *中华儿科杂志*, 2010, 48(7): 933-936.

(收稿日期: 2011-11-25)

(本文编辑: 孙荣华)

任彦, 李颖, 刘亚敏, 等. 330 例小儿手足口病的病例分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2012, 6(5): 389-392.

中华医学会