

· 临床论著 ·

肠道病毒 71 型手足口病并发神经系统损害的临床特征及随访研究

陈峰 李建军 刘涛 文国强 李岩 向伟

【摘要】 目的 探讨 12 例肠道病毒 71 型(EV71)手足口病(HFMD)并发神经系统损害患儿的临床特征和磁共振成像(MRI)特点并进行随访。**方法** 回顾性分析 2008 年 5 月~2011 年 10 月海南地区 EV71 感染流行期间入住本院的 12 例伴有神经系统损害的 HFMD 患儿的临床特征及 MRI 表现,并在患者治疗后 4 周末以及 3~6 个月进行随访,其中 3 例患者随访至 1 年。**结果** 本组 12 例患者年龄 6~37 个月,中位年龄 14 个月。HFMD 合并脑干脑炎者 6 例,其中 3 例合并急性弛缓性麻痹(AFP),MRI 横断面显示桥脑、延髓、中脑后部 T1 低信号、T2 高信号,以桥脑后部病灶多见;HFMD 合并 AFP 者 4 例,MRI 表现为脊髓前角点状 T1 稍低信号、T2 高信号,常累及多节段,增强扫描部分前角和脊神经前根可明显强化;HFMD 合并无菌性脑膜炎者(AM)2 例,MRI 出现蛛网膜下腔增宽、脑室扩大等征象。随访发现无菌性脑膜炎患者完全康复,单桥脑病灶患者预后优于脑干多部位受损患者,单纯脑干脑炎患者预后优于并发 AFP 患者。单侧肢体瘫痪者恢复较快,双侧及四肢瘫痪者恢复较慢,合并颈髓病变患者较下胸段至圆锥脊髓损伤患者肌力恢复差。**结论** MRI 可有效评价 EV71 感染有手足口病神经系统损害程度,脑干被盖部和脊髓前角是常见受损部位,MRI 结果与临床表现具有一致性,MRI 可准确地显示病变,对评估病情及预后有重要价值。

【关键词】 手足口病;肠道病毒 71 型;磁共振成像

Clinical analysis and follow-up of patients with hand, foot and mouth disease complicated with nervous system damage resulted from enterovirus 71 infection CHEN Feng, LI Jian-jun, LIU Tao, WEN Guo-qiang, LI Yan, XIANG Wei. Department of Radiology, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, China

Corresponding author: LI Jian-jun, Email: cjr. lijianjun@vip. 163. com

【Abstract】 Objective To explore the imaging characterization and clinical follow-up of neurological complications associated with the enterovirus 71 (EV71) epidemics in 12 children with hand, foot and mouth disease (HFMD). **Methods** Total of 12 HFMD cases with neurological complications during the recent EV71 outbreaks in Hainan, from May 2008 to October 2011 were collected and analyzed, retrospectively. The recovery of their impairment was followed up at the 4th weekend, 3 to 6 months, and 3 cases were followed-up for 1 year. **Results** In brainstem encephalitis (6 cases), all lesions presented as significant hyperintense in the posterior portions of the medulla oblongata, midbrain, and pons as seen in T2-weighted images and hypointense in T1-weighted images. In sagittal sections, acute flaccid paralysis (AFP) associated with HFMD (4 cases) due to EV71 infection appeared as a linear high signal of the posterior in the spinal cord. Two symmetrical, well-defined hyperintense lesions in the spinal cord were found in T2-weighted transverse images, strong enhancement of the ventral horns and root were found in the contrast-enhanced axial T1-weighted image. The manifestations of aseptic meningitis (AM) (2 cases) on MRI with widening of the interhemispheric and hydrocephalus could be the indirect signs of AM. MRI and clinics of the 2 cases with AM were normal in the 4 weeks follow-up. The patients with single pons lesions recovered better than those with multi-lesions, also patients with simple brainstem encephalitis recovered better than those complicated with AFP cases. The patients with single extremity recovered faster than those with paralysis of both or four limbs, some lesions in the lower thoracic cord and conus recovered faster than those with cervical cord in the follow-up. **Conclusions** MRI is an effective method to investigate neurological complications

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.05.005

基金项目:海南省自然科学基金(No. 310119)、海南省卫生厅课题(No. 琼卫 2011-22)

作者单位:570311 海口市,海南省人民医院放射科(陈峰、李建军、李岩),神经内科(刘涛、文国强),儿科(向伟)

通讯作者:李建军,Email: cjr. lijianjun@vip. 163. com

associated with EV71 epidemics. Involvements of posterior portions of the medulla oblongata and pons, and bilateral anterior horns of spinal cord are characteristic findings. MRI can directly and completely show the range and degree of changes associated with neurological complications in HFMD due to EV71 infection and provide instructive suggestions for the treatment.

【Key words】 Hand, foot and mouth disease; Enterovirus infections; Magnetic resonance imaging

手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)是由多种肠道病毒引起的常见传染病,2008 年 5 月我国卫生部将其列入丙类传染病管理。引起 HFMD 的病毒以肠道病毒 71 型(human enterovirus 71, EV71)感染引起重症病例的比例较大,重症可引起脑干脑炎、无菌性脑膜炎和急性弛缓性麻痹(acute flaccid paralysis, AFP)等多种神经系统并发症,病情进展快者甚至死亡。2008 年 5 月~2011 年 10 月本院收治的 1236 例 HFMD 患者中,合并神经系统损害的 56 例患者中 25 例经病毒核酸检测确诊为 EV71 感染,其中 12 例行脊髓和头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查并随访观察。

资料与方法

一、研究对象

HFMD 的诊断符合该病预防控制指南(2008 年版)标准^[1]。经咽拭子、粪便和(或)脑脊液标本 EV71 核酸检测阳性确诊为 EV71 感染(由海南省疾病预防控制中心检测)。HFMD 合并脑炎诊断标准为伴发热、头痛、呕吐和抽搐等临床症状,以精神异常和意识障碍为突出表现;Kering 征可阳性,可出现病理反射,脑脊液符合无菌性脑膜炎标准(脑脊液压力增高,白细胞数 $> 5 \times 10^6/L$ 和细菌培养为阴性)^[2];脑干脑炎属定位诊断, MRI 证实脑炎发生于脑干(中脑、脑桥或延髓)。HFMD 合并 AFP 诊断标准:HFMD 患儿出现急性 1 个或多个肢体肌力下降、肌张力减弱、腱反射减弱或消失。仅有脑膜刺激征和脑脊液无菌性炎症改变,但 MRI 未见脑实质异常者归入无菌性脑膜炎。

本组 12 例均为 2008 年 5 月~2011 年 10 月海南省 HFMD 流行期间于本院儿科住院的病例。按上述诊断标准分为脑干脑炎组患者 6 例(50%)(其中 3 例患儿因 AFP 合并脑干脑炎而归入脑干脑炎组),无菌性脑膜炎组患者 2 例(17%),单纯 AFP 组患者 4 例(33%)。

二、方法

1. 临床观察:所有病例均为本院住院患儿,由儿科和神经内科医师查体共同确定阳性症状和体征,并详细填写观察表。

2. 实验室检查:记录患儿入院后初次血常规、脑脊液检查和 EV71 核酸检测结果。

3. MRI 检查:头颅及脊髓 MRI 检查采用 GE Signa 1.5 T Twinspeed/Excite II 超导型 MR 扫描仪,8 通道头线圈及 4 通道脊柱线圈。扫描参数:轴面液体衰减反转恢复(FLAIR)序列 T1WI, TR 1800 ms, TE 24 ms, TI 750 ms; FLAIR 序列 T2WI, TR 8002 ms, TE 129 ms, TI 2000 ms;矢状面快速恢复快速自旋回波序列 T2WI, TR 3600 ms, TE 102 ms。矩阵 128×128 , FOV $24 \text{ cm} \times 24 \text{ cm}$, 激励次数为 1, 横断面扫描层厚 6 mm, 间隔 2 mm。3 例患儿按 0.1 mmol/Kg 静脉注射 Gd-DTPA 后行增强 T1WI。

4. 随访:患者治疗后第 4 周末进行随访,并在 3~6 个月进行第 2 次随访,其中 3 例患者随访至 1 年后。

结 果

一、患者前驱期及达峰时的临床表现

本组 12 例患儿均有发热,最高体温 $37.0 \sim 38.0^\circ\text{C}$ 者 2 例, $38.1 \sim 39.0^\circ\text{C}$ 者 6 例, $> 39.0^\circ\text{C}$ 者 4 例。伴皮疹和(或)口腔疱疹者 12 例(100%),发热和出疹先后次序不定;伴咽痛、流涕、咳嗽等呼吸道症状和(或)腹泻等前驱症状者 2 例(17%);头痛、呕吐者 3 例(25%);意识障碍者 2 例(17%);表现为眼球运动障碍和(或)延髓性麻痹者 3 例(25%);表现为单肢或多肢无力者 8 例(67%);肢体震颤者 1 例(8%);肌阵挛者 1 例(8%);共济失调者 1 例(8%);面肌瘫痪者 2 例(17%);浅反射消失者 1 例(8%);腱反射减弱或消失及肌张力减低者 5 例(42%);腱反射亢进者 2 例(17%);四肢肌张力高者 1 例(8%);Babinski 征阳性者 1 例(8%);Kering 征阳性者 3 例(25%),见表 1。

7 例 AFP 患儿(包括 AFP 合并脑干脑炎者)瘫痪临床特征有:各肢体受累机会无明显偏向性,其中单肢瘫痪者 2 例,双上肢瘫痪者 2 例,双下肢瘫痪者 2 例,四肢瘫痪者 1 例。症状达峰期时,此 7 例患儿的肌力均降至 0~2 级,合并脑干脑炎者病情较重,可伴随意识障碍和脑神经受损等症状。瘫痪以近端肌肉肌力下降为主,单纯 AFP 患者患肢肌张力减低,局部腱反射减弱或消失,感觉无明显异常,AFP 合并脑干脑炎者患肢腱反射可正常。

二、实验室检查结果

本组患儿初次末梢血白细胞计数正常者 5 例,

其中淋巴细胞比率升高者 3 例;白细胞计数升高 $[(10.0 \sim 19.5) \times 10^9/L]$ 者 7 例,其中中性粒细胞比率增高 $(0.75 \sim 0.85)$ 者 3 例,淋巴细胞比率增高者 4 例。本组患儿初次脑脊液细胞数为 $(10 \sim 500) \times 10^6/L$,以单核细胞为主;蛋白异常者 3 例,而糖、氯化物水平均正常。

三、患者 MRI 表现

6 例脑干脑炎患儿中,所有病例脑干后部均可见异常信号,横断面呈单侧或双侧对称性点状 T1WI 低信号、T2WI 高信号或片状模糊的 T1WI 稍低信号、T2WI 稍高信号,其中典型病例 MRI 表现见图 1~2,其中异常信号位于桥脑者 6 例,位于延髓者 5 例,位于中脑者 2 例。1 例合并双侧额顶部蛛网膜下腔增宽及脑室扩大,见表 1。

4 例 AFP 患儿脊髓 MRI 矢状面示颈至圆锥髓内不同范围条形 T1WI 低信号、T2WI 高信号,横断面示脊髓双侧或单侧前角 T1WI 低信号、T2WI 高信

号,病变集中于脊髓颈段及胸 9-圆锥水平。3 例脑干脑炎合并 AFP 患儿中有 2 例病变累及脊髓全长,其中 1 例仅累及双侧颈段脊髓,另外 1 例行增强扫描,可见受累前根明显强化(图 1D)。

2 例无菌性脑膜炎患儿中有 1 例既有双侧额顶部蛛网膜下腔增宽,又有脑室扩大;1 例仅存在双侧额顶部蛛网膜下腔增宽。

四、随访情况

1 例脑干脑炎合并 AFP 患儿(病例 1)住院期间死于严重的神经源性肺水肿和多器官功能衰竭,其余 11 例患儿治疗后第 4 周末进行第 1 次随访。其中无菌性脑膜炎组患儿(病例 7 和病例 8)于治疗 4 周末全部康复,影像学表现均正常。脑干脑炎患儿仍存在不同程度的眼球运动障碍、球麻痹和面肌瘫痪等神经病变的症状,颅脑 MRI 可见较前好转(图 1~2)。AFP 患儿仍存在不同程度的肌力下降。

表 1 12 例 EV71 感染致 HFMD 合并神经系统损害患儿的临床和影像学表现

病例	性别	年龄(月)	前驱期及达峰时的临床表现	EV71 核酸 阳性标本	脑部 MRI 结果	脊髓 MRI 结果
脑干脑炎						
1	女	6	发热、皮疹、意识障碍、四肢肌力 0 级、肌阵挛、患肢腱反射减弱、肌张力减低	粪便	脑干后部点状异常信号,脑室扩大及双侧额顶部蛛网膜下腔增宽	全段脊髓、前根强化
2	男	7	发热、皮疹、眼球活动障碍、球麻痹、双上肢肌力 1 级、双下肢肌力 2 级	咽拭子	延髓、桥脑后部点状异常信号	全段脊髓、部分前根及前角强化
3	男	22	发热、皮疹、双上肢肌力 2 级、共济失调、双下肢腱反射亢进	咽拭子	延髓、桥脑后部点状异常信号	双侧 C1-4
4	男	9	口腔疱疹、发热、头痛、呕吐、面肌瘫痪、震颤、Kering 征阳性	脑脊液	桥脑后部片状模糊的 T2WI 稍高信号	正常
5	女	12	发热、皮疹、呕吐、意识障碍、球麻痹、浅反射消失	咽拭子	延髓、桥脑后部点状异常信号	正常
6	男	18	发热、皮疹、头痛、呕吐、眼球运动障碍、球麻痹、面肌瘫痪、四肢无力、四肢肌张力高、腱反射亢进、Babinski 征阳性	咽拭子	脑干后部模糊异常片状信号	正常
无菌性脑膜炎						
7	女	14	发热、皮疹、头痛、呕吐、Kering 征阳性	粪便	双侧额顶部蛛网膜下腔增宽,脑室扩大	正常
8	女	37	发热、皮疹、咽痛、咳嗽、头痛、呕吐、Kering 征阳性	咽拭子	双侧额顶部蛛网膜下腔增宽	正常
急性迟缓性麻痹						
9	男	12	发热、皮疹、口腔疱疹、腹泻、双下肢肌力 II 级、患肢腱反射减弱、肌张力减低	脑脊液	正常	双侧 T10-L1
10	男	12	发热、口腔疱疹、双下肢肌力 1 到 2 级、患肢腱反射减弱、肌张力减低	粪便	正常	双侧 T9-L1、双侧前根强化
11	男	24	发热、皮疹、右上肢肌力 0 级、患肢腱反射消失、肌张力减低	咽拭子	正常	双侧 C4-7
12	女	19	发热、皮疹、左下肢无力 1 级、患肢腱反射消失、肌张力减低	脑脊液	正常	左侧 T9-L1

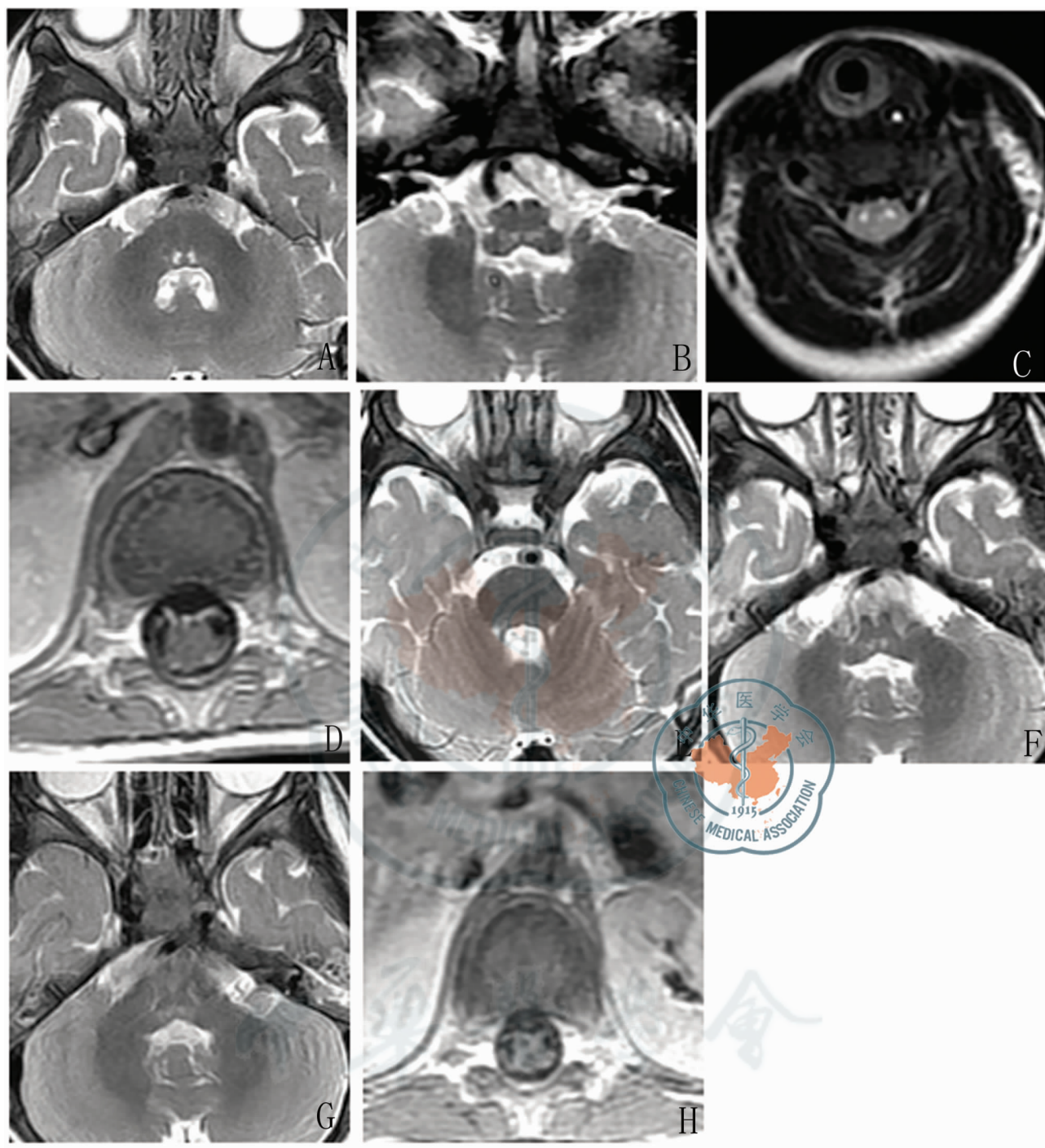


图 1 患者(病例 2)颅脑 MRI

注:治疗前:A:治疗前患者桥脑;B:延髓后部;C:脊髓前角对称性点状 T2WI 高信号;D:增强扫描 T1WI 脊神经双侧前根明显强化。患者治疗后 1 个月复查:E:桥脑后部点状 T2WI 高信号消失;F:延髓病灶较前缩小。患者治疗后 1 年复查:G:延髓病灶较前模糊,H:增强扫描神经根未见强化

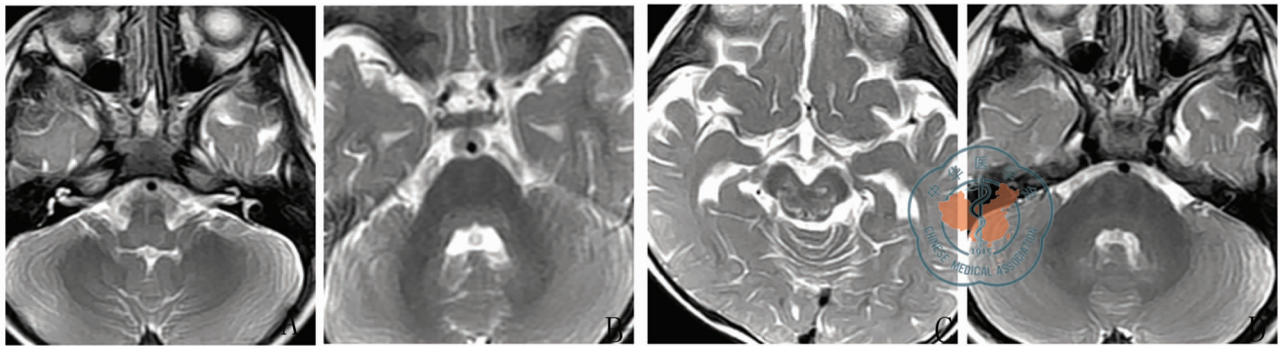


图 2 患者(病例 6) 颅脑 MRI

注:治疗前:A:延髓;B:桥脑后部呈模糊 T2WI 稍高信号;C:中脑红核、黑质、动眼以及滑车神经核多发斑点状 T2WI 高信号。患者治疗后 4 周:D:未复查桥脑病灶消失

3~6 个月随访发现,3 例单纯脑干脑炎患儿(病例 4、病例 5 和病例 6)完全康复。2 例脑干脑炎合并 AFP 患儿中有 1 例(病例 2)遗留右侧轻度面瘫及双侧轻度弓形足,复查 MRI 遗留延髓病灶;1 例(病例 3)遗留轻度构音障碍和吞咽困难。4 例 AFP 患儿中有 1 例(病例 11)遗留有轻度的上肢无力,复查 MRI 颈段脊髓可见少许病灶残留;其余 3 例(病例 9、病例 10 和病例 12)则完全康复, MRI 表现均正常。3 例合并不同程度后遗症的患儿(病例 2、病例 3 和病例 11)经 1 年随访后,上述后遗症症状无明显变化。

脑干脑炎组患儿康复有以下特点:单桥脑病灶患者预后优于脑干多部位受损者,单纯脑干脑炎患者预后优于合并 AFP 者。AFP 患儿(包括合并脑干脑炎)康复有下列特点:单侧肢体瘫痪恢复较快,双侧及四肢瘫痪恢复较慢,合并颈髓病变患者较下胸段至腰段脊髓损伤者肢力恢复差。

讨 论

一、EV71 感染的流行情况

EV71 于 1974 年首次分离自美国加利福尼亚的脑炎患者^[3],之后文献记录了该病毒的多次流行和暴发。仅澳大利亚于上世纪 70、80 和 90 年代分别暴发过 3 次 EV71 感染的大流行,神经系统损害是重症患者常见临床表现,包括高热、惊厥、无菌性脑膜炎、格林-巴利综合征和共济失调等;部分患者伴严重的肺部症状^[4-5]。近年来,亚太地区 EV71 感染的流行呈上升趋势^[6-8]。中国台湾地区于 1998 年暴发手足口病的大流行,总患者数达 129 106 例,其中 405 例儿童伴无菌性脑膜炎、脑炎、肺出血和肺水肿等严重并发症。78 例患者死亡,其中 83% 死于肺出血或水肿,死亡患儿中 < 5 岁者占 91%,部分患者体内分离出病毒,其中 EV71 占 48.7%^[9]。自 2006

年以来,安徽阜阳和国内北方某些区域出现了较多的致死病例。EV71 感染暴发流行期间,其症候学可发生改变,死亡病例的增加提示嗜神经系统毒株重现或新的强毒株出现,必须引起高度重视。

二、EV71 感染所致手足口病患者的 MRI 特点

有关肠道病毒引起中枢神经系统病变的 MRI 表现国内外报道鲜见,Shen 等^[10]报道了 3 例 EV71 引起的脑脊髓炎临床及其 MRI 特征,颈髓腹侧可见异常信号,呈对称性分布;Huang 等^[11]报道了 1998 年中国台湾 EV71 流行期间的 24 例脑干脑炎的颅脑 MRI 表现,其中 17 例存在脑干 T2 高信号,按易受累部位排序依次为脑桥被盖部(72%)、延髓(55%)、中脑(44%)和齿状核(22%)。程华等^[12]收集了国内 2008 年 HFMD 流行期间的资料,共 8 例 EV71 感染合并 AFP 患儿, MRI 表现为脊髓单侧前角受损者 2 例,对称性受损者 6 例。

本组病例出现了 AFP、脑干脑炎和无菌性脑膜炎等典型 MRI 表现, EV71 感染相关 AFP 患者相应脊髓节段前角呈 T1WI 低信号、T2WI 高信号,病变相对局限,值得注意的是病灶多集中在脊髓颈段及胸 9-圆锥水平,增强可见部分前根和前角强化,与以往报道不同在于:本组病例中合并脑干脑炎的 AFP 患者 MRI 检查结果常出现全段脊髓异常信号(病例 1、病例 2),临床表现为四肢瘫。脑干脑炎患者颅脑 MRI 表现为脑干后部单侧或双侧对称性点状 T1WI 低信号、T2WI 高信号,以延髓、桥脑好发。这些点状异常信号主要累及以下结构:延髓后部包括迷走神经背核、内侧纵束、网状结构以及孤束核;桥脑后部包括第 6、7 和 9 对脑神经核;中脑中部的红核、黑质、第 3、4 对脑神经核;上述部位以灰质为主,对 EV71 出现易感性,其原因不明,但此种 MRI 相对特异性的特征已成为与其他感染性脑病鉴别的重要依据。本组脑干脑炎病例除脑干点状异常信号出现

外,部分病例出现脑干片状模糊异常改变,既往无类似报道,MRI 的不同特征归因于病程长短不同或病情严重度的差别,需要进一步的随访研究证实。无菌性脑膜炎患者 MRI 结果并无特异性表现,脑膜强化、蛛网膜下腔增宽及脑积水等可能是其间接的诊断证据。所有患儿均无脊髓后角和后根受累,临床也无感觉系统损害症状,提示 EV71 对不同神经细胞的亲嗜性存在差异。

三、MRI 表现与临床症状的相关性

HFMD 合并神经系统损害病例中,MRI 结果与临床表现具有一致性。肢体不同部位的瘫痪往往由对应的脊髓节段前角或前根病变引起,本研究中 7 例包括合并脑干脑炎的全部 AFP 患者脊髓 MRI 均出现相应节段病变,提示病灶信号强度与临床表现具有相关性。

手足口病患儿若出现后循环区域的症状,如震颤、肌阵挛和脑神经功能损害(尤其是外展神经和面神经)等症状,应警惕脑干受累的可能,颅脑 MRI 可表现为脑干背侧单侧或双侧分布点状异常信号,或片状模糊的异常信号。Huang 等^[11]认为桥脑被盖部是最易发部位,临床对应起始症状为肌阵挛伴震颤或共济失调,随后桥脑病变向头侧和尾侧蔓延,进而出现更严重的症状;本组病例脑干脑炎组全部出现桥脑病灶(6/6),进一步证实桥脑的易感性,但仅 3 例(病例 1、病例 3 和病例 4)出现肌阵挛、震颤或共济失调,与 Huang 等报道有所不同。

四、预后判断

脊髓灰质炎病毒引起的 AFP 在全球范围内已基本得到控制,EV71 上升为最重要的嗜神经毒性病原体^[13]。本组病例中除 1 例合并脑干脑炎患者死亡外,其余病例运动功能均基本恢复,提示 EV71 感染所致的 AFP 较脊髓灰质炎有更好的预后。进一步分析表明,MRI 出现单侧下胸-腰段脊髓病变者功能恢复较快,颈段脊髓或全段脊髓病变者恢复缓慢,合并脑干病变者较单纯脊髓病变者预后差。

通过随访研究脑干脑炎组患者发现,单桥脑病灶患者预后优于脑干多部位受损患者,单纯脑干脑炎患者预后优于合并 AFP 患者。本研究还提示表现为脑干模糊的 T1WI 稍低信号、T2WI 稍高信号病灶通常较脑干后部单侧或双侧局限性点状长 T1 长 T2 信号的预后好,较少遗留后遗症,可能与尚未形成“空洞样”损害有关。

五、EV71 参与中枢神经系统病变的机制

目前 EV71 感染引起 CNS 损伤的机制尚未阐明,研究表明口服 EV71 可引起早期持续性的病毒血症,并导致血脑屏障的开放,但脑组织中所检测到

的病毒载量处于较低水平,提示血源性播散并非侵犯 CNS 的主要途径。Wong 等^[14]报道,马来西亚 7 例 EV71 相关性脑脊髓炎的死亡患者尸检发现,CNS 的炎性反应主要位于大脑运动区皮质、丘脑下部、下丘脑、脑干、齿状核和脊髓灰质,背根神经节则少见,而基底核、丘脑、小脑皮质、周围神经和自主神经节等部位则未发现类似的反应。另一项研究中,给予 7 d 龄鼠喂服 EV71,随后实验鼠出现后肢瘫痪并先后于接种病毒后第 5~9 天死亡^[15],病理解剖发现鼠 CNS 受损部位主要位于脊髓、脑干和丘脑;脊髓前角出现神经元变性、丢失和凋亡,存在噬神经细胞现象、血管充血、管周出现大量单核细胞和中性粒细胞浸润;尼氏染色下观察发现神经小体减少 20%~30%;Tunel 染色阳性细胞大量出现在脊髓灰质,海绵样变性出现在受累灰质旁白质。以上提示 EV71 可直接侵犯 CNS 而导致神经损害。

本研究结果提示 MRI 是评价 EV71 相关神经系统损害的敏感方法,有助于临床诊疗中直接、确切地了解有无病变及其范围和严重程度;此外,MRI 在分析症候学和判断预后方面具有重要的作用。

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(2008 年版) [EB/OL]. [2008-05-20]. <http://www.chinacdc.net.cn/n272442/n272530/n275462/275477/n292888/23509.html>.
- 2 薛辛东主编. 儿科学. 北京:人民卫生出版社,2007:429-432.
- 3 Schmidt NJ, Lennette EH, Ho HH. An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system. J Infect Dis, 1974, 129(3):304-309.
- 4 Shindarov LM, Chumakov MP, Voroshilova MK, et al. Epidemiological, clinical, and pathomorphological characteristics of epidemic poliomyelitis-like disease caused by enterovirus 71. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol, 1979, 23(3):284-295.
- 5 Mc Minn 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.
- 6 Ma E, Chan KC, Cheng P, et al. The enterovirus 71 epidemic in 2008-public health implications for Hong Kong. Int J Infect Dis, 2010, 14(9):775-780.
- 7 Wu Y, Yeo A, Phoon MC, et al. The largest outbreak of hand foot and mouth disease in Singapore in 2008: the role of enterovirus 71 and coxsackievirus strains. Int J Infect Dis, 2010, 14(12):1076-1081.
- 8 Chatproedprai S, Theanboonlers A, Korkong S, et al. Clinical and molecular characterization of hand-foot-and-mouth disease in Thailand, 2008-2009. Jpn J Infect Dis, 2010, 63(4):229-233.
- 9 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.
- 10 Shen WC, Chiu HH, Chow KC, et al. MR imaging findings of enteroviral encephalomyelitis: an outbreak in Taiwan. AJNR, 1999,

- 20(10):1889-1895.
- 11 Huang CC, Liu CC, Chang YC, et al. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *New Engl J Med*, 1999, 341 (23):936-942.
 - 12 程华, 彭芸, 段晓岷, 等. 肠道病毒 71 型感染手足口病合并急性弛缓性麻痹的脊髓 MRI 特征. *中华放射学杂志*, 2008, 42 (12):1237-1240.
 - 13 da Silva EE, Winkler MT, Pallansch MA. Role of enterovirus 71 in acute flaccid paralysis after the eradication of poliovirus in Brazil. *Emerg Infect Dis*, 1996, 2(3):231-233.
 - 14 Wong KT, Munisamy B, Ong KC, et al. The distribution of inflammation and virus in human enterovirus 71 encephalomyelitis suggests possible viral spread by neural pathways. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2008, 67(2):162-169.
 - 15 Wang YF, Chou CT, Let HY, et al. A mouse-adapted enterovirus 71 strain causes neurological disease in mice after oral infection. *J Virol*, 2004, 78 (15):7916-7924.

(收稿日期:2011-12-18)

(本文编辑:孙荣华)

陈峰, 李建军, 刘涛, 等. 肠道病毒 71 型手足口病并发神经系统损害的临床特征及随访研究[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2012, 6(5):393-399.

