

## · 临床论著 ·

# 653例手足口病并神经系统损害患者的早期临床表现及脑脊液分析

闫文芳

**【摘要】 目的** 分析手足口病并神经系统损害的早期临床表现及脑脊液特点,为手足口病并神经系统损害的早期诊断提供依据。**方法** 回顾性分析本院2232例手足口病中合并神经系统损害653例的年龄分布、早期临床表现、病原体及脑脊液改变特点。**结果** 653例多发于6个月~3岁,病原体以肠道病毒71型为主,早期表现多有持续发热、易惊、肢体抖动、嗜睡、易激惹、呕吐、头痛或头晕、肢体无力、抽搐等表现,脑脊液有程度不同的氯化物降低、白细胞或蛋白增高。**结论** 手足口病合并神经系统损害常在早期就存在不同的非特异性临床表现和脑脊液改变,应引起重视,及时予以诊断和治疗。

**【关键词】** 手足口病; 神经系统损害; 临床表现; 脑脊液

**Hand, foot and mouth diseases complicated with nerve system damage 653 cases of early clinical manifestations and cerebrospinal fluid analysis** YAN Wen-fang. Shandong Pediatric Department of Internal Medicine Tai'an Maternal and Child Health-Care Hospital, Taian 271000, China

Corresponding author: YAN Wen-fang, Email: gaoting200@126.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the early clinical manifestations and cerebrospinal fluid characteristics of hand, foot and mouth diseases (HFMD) and nerve system damage, provides foundation for early diagnosis of HFMD and nerve system damage. **Methods** Total of 653 cases of the nervous system damage in 2232 cases with HFMD in our hospital. The distribution of age, early clinical manifestations pathogen and cerebrospinal fluid change characteristics of 653 cases were analyzed, retrospectively. **Results** Most of 653 cases were in 6 months to 3 years old, enterovirus type 71 (EV71) was the major pathogens, the early performance were persistent fever, skittishness, limb jitter, sleepiness, autism, vomiting, headache and dizziness, body weakness, convulsions and so on. Cerebrospinal fluid had different degrees of chloride reducing, and the white blood cells or protein increased. **Conclusions** Hand, foot and mouth disease complicated with nervous system damage have different nonspecific clinical manifestations and cerebrospinal fluid change in the early stage, which should be taken seriously, and diagnosed and treated timely.

**【Key words】** Hand, foot and mouth disease; Nervous system damage; Clinical manifestation; Cerebrospinal fluid

手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)是由20多种肠道病毒引起的一种儿科常见传染病。在脊髓灰质炎被根除后, HFMD成为严重威胁儿童健康的病毒感染疾病之一<sup>[1]</sup>。2010年我国报告了177万余例HFMD患者,其中死亡900余例,凸显该病的普遍性和危害性<sup>[2]</sup>。HFMD常见的损害部位是皮肤和黏膜,其次是神经系统,包括中枢神经系统和周围神经系统。一旦神经系统受损,即成为重症HFMD<sup>[3]</sup>;部分可引起脑干脑炎并神经源性肺水肿,

成为危重型HFMD患者<sup>[4]</sup>,引起心、肺功能衰竭危及生命。重症病例早期临床表现不典型,但患儿病情进展迅速,一旦出现肺水肿、肺出血等引发心肺功能衰竭,可短时间内死亡。因此,如何早期、及时地识别出重症病例,采取相应的救治措施,是减少危重症HFMD的病死率和后遗症的关键。本文着重探讨重症HFMD神经系统损害的早期表现及脑脊液特点,为临床早期诊断和早期治疗提供依据。

## 资料与方法

### 一、研究对象

回顾性研究本院2011年11月1日至2012年10月31

日住院的653例重症HFMD（合并神经系统损害）患者的临床资料，全部病例诊断符合卫生部颁布的《手足口病诊疗指南（2010年版）》诊断标准<sup>[5]</sup>。本研究遵循的程序符合山东省泰安市人体试验委员会所制定的伦理学标准并得到该委员会批准。

## 二、研究方法

患儿入院时采集咽拭子送检。采用ABI5700型核酸扩增荧光检测仪（中山大学达安基因有限公司）进行聚合酶链式反应（PCR）技术检测病毒核酸。常规检测肠道病毒71型（human enterovirus, EV71）核糖核酸（RNA），柯萨奇A16型（coxsackieviruses A16, Cox A16）RNA，肠道通用病毒RNA。查血常规、CRP、微量血糖、肝肾功能、心肌酶等。有神经系统损害表现的患儿3 d内查脑脊液。对重症病例的年龄分布、早期临床表现、病原体构成以及脑脊液的变化进行统计分析。

## 三、统计学处理

采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析，计数资料采用 $\chi^2$ 检验，以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、HFMD患儿的年龄和性别分布

2011年11月1日至2012年10月31日，本院共收治2232例HFMD住院患儿。其中男1285例，占57.57%。女947例，占42.43%。年龄67 d~12岁，平均年龄28.64月（2岁4个月）；其中重症（合并神经系统损害）患儿653例，占29.26%。重症患儿中男379例，占58.04%，女274例，占41.96%。年龄82 d~12岁，平均年龄29.48月（2岁6个月）。危重症6例，占0.27%。重症HFMD患儿男女发病率分别为29.49%（379/1285）和28.93（274/947），差异无统计学意义（ $\chi^2 = 0.08$ ,  $P > 0.05$ ）。

### 二、HFMD患儿的腋下最高体温

发热是重症HFMD患儿的主要表现，体温38.1~40℃的患儿占78.56%（513/653），见表1。

表1 重症HFMD患儿腋下最高体温

体温（℃）	例数	比例（%）
36.2~37.0	6	0.92
37.1~37.4	8	1.23
37.5~38.0	119	18.11
38.1~39.0	385	58.96
39.1~40.0	128	19.60
40.1~42.0	7	1.07
合计	653	100.00

### 三、HFMD患儿病原体的检测结果

病毒检测阳性率93.32%（573/614），提示咽拭子检测HFMD病原体是可靠的检测方法之一。重症HFMD主要由EV71引起，其次是其他肠道病毒组，再次为Cox A16，见表2。

表2 重症HFMD患儿的病毒检测

咽拭子病毒	例数	比例（%）
EV71	303	46.40
Cox A16	75	11.49
肠道通用病毒	195	29.86
阴性	41	6.28
未检测	39	5.97
合计	653	100.00

### 四、HFMD患儿的非特异性临床表现

重症HFMD患儿中头痛或头晕40例，占6.13%，由于婴儿不会诉说头痛或头晕，所以头痛或头晕仅表现在年长儿，本组数据分布于2岁1个月（25个月）~12岁（144个月）患儿，占2岁1个月以上患儿比为13.51%（25个月以上患儿为296例）。重症HFMD患者均出现皮疹，早期临床表现依次为发热、易惊、肢体抖动、呕吐、嗜睡、烦躁、头痛或头晕、恶心、易激惹、肢体无力及抽搐等，见表3。

表3 重症HFMD患者早期的主要临床表现

临床表现	例数	比例（%）
皮疹	653	100.00
发热	639	97.86
易惊	435	66.62
肢体抖动	98	15.01
呕吐	95	14.55
嗜睡	63	9.65
烦躁	46	7.04
头痛或头晕	40	6.13
恶心	42	6.43
易激惹	28	4.29
肢体无力	23	3.52
抽搐	22	3.37

### 五、患儿的脑脊液变化

653例患儿中，脑脊液外观无色透明497例，标本合格。其他：部分家长拒绝给患儿做腰椎穿刺；部分患儿不配合，操作失败；部分患儿入院时病情危重，不适合做腰椎穿刺，共计126例。另30例腰穿脑脊液混入血液，标本不合格。从表4可以看出，脑脊液改变中，氯化物降低占73.84%（367/497），脑脊液白细胞增高占50.10%（249/497），蛋白增高23.34%（116/497），葡萄糖变化不大。

表4 重症HFMD患儿脑脊液的检查

检查指标	例数	所占比例 (%)
白细胞增高 ( $>15 \times 10^6/L$ )	249	50.10
蛋白增高 ( $>450 \text{ mg/L}$ )	116	23.34
蛋白降低 ( $<150 \text{ mg/L}$ )	54	10.87
葡萄糖增高 ( $>3.90 \text{ mmol/L}$ )	60	12.07
葡萄糖降低 ( $<2.2 \text{ mmol/L}$ )	3	0.60
氯化物增高 ( $>132 \text{ mmol/L}$ )	1	0.20
氯化物降低 ( $<118 \text{ mmol/L}$ )	367	73.84

## 六、治疗及预后

住院后轻症HFMD患儿给予常规病毒唑、热毒宁抗病毒及支持对症治疗,重症患儿加用甘露醇、甘油果糖交替降颅压,酌情应用丙种球蛋白免疫封闭,甲强龙冲击治疗<sup>[6]</sup>,心电监护监测生命体征,多静脉通道微量泵输液,并及时监测血糖,摄床旁胸片,危重患儿则及时转重症监护室,对病情不能改善的危重患儿,应及早机械通气<sup>[7]</sup>,综合治疗,度过危险期。本研究中2232例HFMD患儿,无死亡病例,其中机械通气6例,遗留肢体功能障碍3例:1例患儿1岁6个月,危重症,应用呼吸机,出院时不能独坐,头不能竖起,眼神不能交流,表情淡漠,康复治疗,目前已能由人引领着挪步。1例患儿1岁,危重症,应用呼吸机,出院时遗留左下肢功能障碍,康复治疗1个月余,左下肢功能基本恢复。1例患儿4岁,危重症,入院时即出现肺出血,血糖22.8 mmol/L,上机治疗,住院27 d,出院时遗留左上肢功能障碍,康复治疗1个月后,左上肢功能完全恢复。其余患儿均痊愈出院。

## 讨 论

2003年,隶属泰安市的新泰市暴发HFMD共1359例,并发脑炎44例,死亡9例<sup>[8]</sup>。泰安市妇幼保健院承担着泰安地区HFMD的主要救治工作。近十年救治HFMD的工作中,随着经验的不断积累,重视早期神经系统损害的表现,诊断为神经系统损害的病例较前增多,减少了HFMD合并神经系统损害的漏诊,及时干预HFMD对神经系统的损害,使得HFMD的危重症和病死率逐年下降<sup>[9]</sup>。

HFMD多见于婴幼儿。本研究结果显示重症HFMD患儿中,1~3岁占65.54% (428/653),6个月~4岁占86.98% (568/653)。

HFMD第2期,即神经系统受累期,属于HFMD重症病例重型。本研究结果显示发热(腋下温度 $\geq 37.5^\circ\text{C}$ 者639例,占97.85%)见于大部分患儿,易

惊其次,占66.62% (435/653),再后依次为肢体抖动、呕吐、嗜睡、烦躁、恶心、头痛或头晕、易激惹、抽搐等。对于1~3岁的高危患儿,有持续发热3 d不退或高热,早期出现易惊、肢体抖动、呕吐、嗜睡、烦躁、头痛或头晕、恶心、易激惹、肢体无力及抽搐等表现,需高度重视,及时检查脑脊液、脑电图、脑CT或磁共振等,密切监测血糖、呼吸、心率、血压等,尽量早诊断、早干预。因为一旦进展成危重型,出现神经源性肺水肿、肺出血、呼吸、循环衰竭等,即使应用呼吸机,抢救也比较困难<sup>[10]</sup>。

通过回顾性分析发现, HFMD极易合并神经系统损害,约占住院HFMD总患者数的29.26% (653/2232)。目前尚缺乏特异性实验室指标来鉴别出早期重症HFMD患儿<sup>[11]</sup>。如果仅考虑单项指标脑脊液白细胞数大于 $15 \times 10^6/L$ ,诊断神经系统损害,则本组数据显示有248例,占合并神经系统损害病例的37.98% (248/653); 占总HFMD患者数的11.11% (248/2232)。然而,目前诊断神经系统损害缺乏金指标,部分患儿出现了神经系统损害,脑脊液细胞数和脑脊液压力依然可以正常,容易造成漏诊、延误诊断及治疗。HFMD合并神经系统损害的发病率报道不一,这是因为HFMD是多种肠道病毒引起的皮肤、黏膜损害,其中EV71型的嗜神经性较强<sup>[12]</sup>,神经系统损害的发病率较高,已证实脑干是EV71最常累及的靶器官<sup>[13]</sup>,而其他肠道病毒的神经系统损害发病率相对较低。本研究病例中EV71型303例,占46.40% (303/653),柯萨奇A16型75例,占11.49% (75/653),其他肠道病毒感染195例,占29.86% (195/653)。部分患儿可以患HFMD多次,与其感染不同肠道病毒有关。另外,本研究还发现,皮肤、黏膜损害越轻,神经系统损害反而越重。皮疹越多,越不容易漏诊,神经系统损伤也相对较轻。很多重症、危重症患儿,皮疹极不典型,甚至无皮肤、黏膜损害表现,而神经系统受累却很重,甚至迅速进展为神经源性肺水肿<sup>[14]</sup>,危及生命,这类HFMD多由EV71感染。一般手足口病皮疹以疱疹、水疱疹为主, EV71感染患儿皮疹较小、少,以细小针刺血痂样皮疹为主。

HFMD合并神经系统损害的早诊断和早治疗是阻断病情进展的重要因素,也是降低HFMD病死率、病残率的关键。过去由于对HFMD合并神经系统损害的认识不足,诊治HFMD时忽视了神经系统损害的早期临床表现,出现较多漏诊,以致部分患儿进展为危重症,增加了治疗难度。延误重症



HFMD的诊断是造成以往HFMD危重症比例高的原因。随着对本病经验的积累和认识的深入,提示HFMD的神经系统损害远远多于先前的认识。部分患儿,在常规治疗基础上,仅仅表现为持续发热不退,无更特异性的神经系统损害表现,临床也给予腰椎穿刺,证实确实存在脑脊液的变化,按照神经系统损害,并及时给予规范化治疗,则患儿体温及病情很快恢复正常。

综上所述,重症HFMD病例的提前预防和规范化处理是关键。重视手足口病神经系统损害的早期表现,4岁以下,尤其是6个月~3岁的手足口病患儿,EV71感染,如果出现发热持续3 d不退,有易惊,肢体抖动,嗜睡,抽搐,呕吐,年长儿诉头痛、头晕,烦躁,肢体无力等早期临床表现。及时干预、合理治疗是降低HFMD危重症发病率,降低HFMD病死率和致残率的关键。

### 参考文献

- 1 任彦,李颖,刘亚敏,等. 330例小儿手足口病的病例分析. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2012,6(5):389-392.
- 2 刘春峰,熊小雨. 小儿重症手足口病诊治进展. 实用儿科临床杂志,2012,27(18):1377-1380.
- 3 陶建平,杨思达,邓力,等. 重症手足口病的诊断与治疗. 中国实用儿科杂志,2009,24(6):423-426.
- 4 曾健生,钱素云. 重症手足口病的特点与诊治. 中国急救医学,2008,28(8):752-753.
- 5 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南.(2010年版). 2010-04-21. <http://www.moh.gov.cn/zwgkzt/pyzgli/201004/46884.shtml>.
- 6 田庆玲,庞保东,张双,等. 不同剂量甲泼尼龙治疗重症手足口病疗效比较. 中国妇幼保健,2012,27:1564-1566.
- 7 Wong KT, Munisamy B, Ong KG, et al. The distribution of inflammation and virus in human enterovirus 71 encephalomyelitis suggests possible viral by neural pathways. J Neuropathol Exp Neurol,2008,67(2):162-169.
- 8 王纪文主编. 肠道病毒71型感染与相关儿科知识. 山东大学出版社,2011(1):7-8.
- 9 唐永良,杨方源. 重症手足口病18例死亡原因分析. 实用儿科临床杂志,2010,25(19):1527-1529.
- 10 范江花,胥志跃,隆彩霞,等. 儿童重症手足口病并神经源性肺水肿死亡的危险因素. 实用儿科临床杂志,2011,26(18):1407-1409.
- 11 严秀峰,葛艳玲,谢新宝,等. 上海地区重症手足口病住院患儿临床分析. 中华儿科杂志,2012,50(4):275.
- 12 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.
- 13 Hsueh C, Jung SM, Shih SR, et al. Acute encephalomyelitis during an outbreak of enterovirus type 71 infection in Taiwan: report of an autopsy case with pathologic, immunofluorescence, and molecular studies. Mod Pathol,2000,13(11):1200-1205.
- 14 韩秀珍,李化冰. 重症手足口病致神经源性肺水肿. 实用儿科临床杂志,2009,24(10):732-733.

(收稿日期:2013-01-21)  
(本文编辑:孙荣华)

闫文芳. 653例手足口病并神经系统损害患者的早期临床表现及脑脊液分析 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2013,7(4):549-552.