

重症手足口病并发神经源性肺水肿的临床特征及预后分析

朱金兰, 黄铁栓

(深圳市儿童医院 PICU, 广东 深圳 518038)

【摘要】 目的 探讨重症手足口病患儿并发神经源性肺水肿的临床特征及影响预后的因素。方法 收集 2010 年 4 月至 2013 年 9 月我院重症监护室收治的 104 例手足口病并发神经源性肺水肿患儿资料, 将其分为存活组和死亡组, 比较两组患儿的临床表现和实验室检查结果, 分析影响预后的因素。结果 104 例患儿中死亡 22 例。104 例患儿均有发热、意识障碍、脑干功能受损、循环障碍、肠蠕动减弱, 两组患儿临床特征比较, 死亡组患儿热峰更高, 严重高血压、肺出血、深昏迷、循环衰竭、应激性溃疡的发生率明显高于存活组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患儿机械通气时血糖、白细胞均升高, 死亡组升高程度明显高于存活组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 死亡组乳酸、碱剩余 (BE)、肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、肌钙蛋白增高, 存活组增高不明显, 两组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 机械通气时的最高呼气末正压 (PEEP), 死亡组高于存活组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 重症手足口病并发神经源性肺水肿死亡率高。当患儿出现严重高血压、心动过速、肺出血、深昏迷、循环衰竭、血糖、血乳酸明显增高时预后不良。

【关键词】 重症手足口病; 神经源性肺水肿; 预后

【中图分类号】 R725.9 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1003-6350(2015)21-3222-03

手足口病是由肠道病毒引起的多发生于婴幼儿及儿童的急性感染性疾病。本病病情轻重不一, 轻者不发热或轻中度发热, 发热时间一般在 3 d 之内, 口腔及手足出现疱疹, 预后好。重症手足口病是指病毒侵犯神经系统, 最常见的是脑干脑炎。一部分脑干脑炎引起神经源性肺水肿, 可导致循环衰竭, 病情进展迅速, 抢救困难, 死亡率高。本文回顾性分析了 2010 年 4 月至 2013 年 9 月我院 PICU 收治的 104 例重症手足口病合并肺水肿患儿的临床资料, 旨在提高对重症手足口病患儿的早期识别, 做到及时有效的处理, 降低死亡率。

1 资料与方法

1.1 一般资料 104 例重症手足口病并发神经源性肺水肿患儿均符合卫生部制定的肠道病毒 (EV71) 感染诊疗指南 (2010 年版) 诊断标准^[1], 2010 年《手足口病诊疗指南》将手足口病患儿分为普通病例和重症病例, 重症病例又分为重型和危重型。重型: 出现神经系统受累表现; 危重型: 出现下列情况之一: (1) 频繁抽搐、昏迷、脑疝; (2) 神经源性肺水肿; (3) 循环

功能不全及循环衰竭。本组患儿均符合危重型诊断标准。根据治疗转归, 将其分为存活组和死亡组。存活组 82 例, 男性 48 例, 女性 34 例, 最小年龄 5 个月, 最大年龄 7 岁, <1 岁 14 例, 1~3 岁 53 例, 3 岁以上 15 例; 死亡组 22 例, 男性 16 例, 女性 6 例, 最小年龄 6 个月, 最大年龄 4 岁, 平均年龄 1.62 岁, <1 岁 5 例, 1~3 岁 13 例, 3 岁以上 4 例。

1.2 病原学检测 全部病例均进行粪病原学检测, 由深圳市疾病预防控制中心测定。

1.3 资料采集 记录两组患儿入院时和住院期间的症状和体征变化, 检测血常规、C 反应蛋白、血糖、心肌酶谱、血乳酸、机械通气过程的参数。

1.4 统计学方法 应用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用两独立样本 t 检验。计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病原学检测结果 存活组确诊肠道病毒 71

通讯作者: 朱金兰。E-mail: hts249@163.com

[4] 尹珊辉, 唐振旺, 殷小成, 等. 机械通气后早产儿支气管肺发育不良的临床特点分析[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(3): 295-297.
 [5] 潘志伟, 黄为民. 早产儿不同阶段肺功能的变化[J]. 广东医学, 2014, 35(17): 2707-2709.
 [6] Patkai J, Schmitz T, Anselem O, et al. Neonatal and two-year outcomes after rupture of membranes before 25 weeks of gestation [J]. European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology: An International Journal, 2013, 166(2): 145-150.
 [7] 王焕焕, 聂川, 黄水清, 等. 肺表面活性物质对支气管肺发育不良婴幼儿的肺功能评价研究[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(20):

3273-3276.
 [8] 陈宇辉. 不同时间实施 InSurE 联合鼻塞持续气道正压通气治疗呼吸窘迫综合征早产儿的疗效比较[J]. 郑州大学学报(医学版), 2013, 48(4): 570-572.
 [9] Hagelstein C, Weidner M, Kilian AK, et al. Repetitive MR measurements of lung volume in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: Individual development of pulmonary hypoplasia during pregnancy and calculation of weekly lung growth rates [J]. European radiology, 2014, 24(2): 312-319.

(收稿日期: 2015-03-18)

型(EV71)感染 73 例,柯萨奇病毒 A 组 16 型(CoxA16)感染 5 例,其他肠道病毒感染 4 例;死亡组均为 EV71 感染。

2.2 临床特征 104 例手足口病并发神经源性肺水肿患儿的临床特征见表 1。

表 1 两组患儿临床症状与体征比较 [例(%)]

症状和体征	存活组(n=82)	死亡组(n=22)	χ^2 值	P 值
发热	82(100.0)	22(100.0)	-	-
最高体温>40℃	19(23.2)	18(81.8)	26.03	<0.005
发热持续时间 3 d	82(100.0)	22(100.0)	-	-
不典型皮疹	45(54.9)	17(77.3)	3.61	<0.05
严重呕吐	28(34.1)	15(68.2)	4.73	<0.05
嗜睡	82(100.0)	22(100.0)	-	-
惊跳	65(79.3)	20(90.9)	1.47	0.25
眼球调节障碍	82(100.0)	22(100.0)	-	-
肢体无力	82(100.0)	22(100.0)	-	-
肺出血	4(4.9)	12(54.5)	32.87	<0.005
心率>180次/min	27(32.9)	18(81.8)	16.89	<0.005
收缩压>145 mmHg	26(31.7)	15(68.2)	9.66	<0.005
循环衰竭	4(4.9)	19(86.4)	66.87	<0.005
应激性溃疡	12(14.6)	16(72.7)	29.75	<0.005

注:1 mmHg=0.133 kPa。

2.2.1 发热与皮疹 两组患儿均有发热,其中体温 40℃ 以上的发生率死亡组明显高于存活组。典型皮疹为分布于手足掌面的圆形斑丘疹或疱疹,皮疹周围有炎性红晕,口腔黏膜呈疱疹或溃疡。不典型皮疹包括手足有少许丘疹,口腔未见到疱疹;手足无皮疹,口腔有少许疱疹;手足及口腔均无皮疹。死亡组不典

型皮疹的发生率明显高于存活组。

2.2.2 神经系统表现 两组患儿均有脑干功能受损及意识障碍,早期精神差、嗜睡、易激惹。随着肺水肿的出现意识障碍加重,存活组 78 例出现浅昏迷,4 例出现深昏迷。死亡组 22 例均出现深昏迷。严重呕吐死亡组 18 例,存活组 15 例,发生率明显高于存活组。

2.2.3 呼吸系统表现 两组患儿均有呼吸急促,死亡组有 12 例出现肺出血,表现为严重呼吸困难、紫绀,气管插管时涌出大量粉红色泡沫痰,存活组有 3 例。

2.2.4 心血管系统表现 104 例患儿中 92 例有心动过速,心率大于 180 次/min 45 例,其中 18 例死亡,27 例存活。血压升高 88 例,收缩压大于 145 mmHg 41 例,其中 15 例死亡,26 例存活。心跳多次出现停搏 21 例,死亡 18 例,存活 3 例。两组患儿均有循环障碍,死亡组 18 例出现循环衰竭,存活组 4 例。

2.2.5 消化系统表现 早期所有病例无大便,肠鸣音减弱。存活组患儿随病情恢复,肠道功能恢复正常。应激性溃疡的发生率死亡组显著高于存活组。

2.3 辅助检查 两组患儿机械通气时血糖、白细胞均升高,死亡组升高程度明显高于存活组,死亡组乳酸、碱剩余(BE)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白增高,存活组增高不明显,两组比较差异有显著性,机械通气时的最高 PEEP,死亡组高于存活组,氧合指数低于存活组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患儿的辅助检查结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	血糖 (mmol/L)	白细胞 ($\times 10^9/L$)	CK (U/L)	CK-MB (IU/L)	肌钙蛋白 ($\mu g/L$)	乳酸 (mmol/L)	BE (mmol/L)	机械通气最高 PEEP(cmH ₂ O)	机械通气时 氧和指数
存活组(n=82)	7.8±2.6	13.8±7.9	76.8±45.4	24.4±8.5	0.13±0.10	1.3±1.0	-6.5±3.2	7.8±2.3	329.5±115.7
死亡组(n=22)	12.3±3.3	23.5±8.2	225.6±57.7	53.3±10.6	0.65±0.31	4.8±1.5	-11.5±4.1	14.6±2.5	220.1±132.6
t 值	2.751	3.508	3.581	2.751	3.203	3.543	2.564	5.114	2.640
P 值	0.007	0.000	0.000	0.007	0.002	0.000	0.015	0.000	0.009

2.4 治疗与转归 (1)治疗:所有病例均给予呼吸机辅助呼吸。有颅高压表现者给予甘露醇降颅压。所有病例均给予静脉注射免疫球蛋白、短期中剂量糖皮质激素。血压增高时用硝普钠或酚妥拉明;血压降低时用多巴胺、去甲肾上腺素或肾上腺素,并予以适当补充盐水或胶体液。一般治疗给予利巴韦林及对症处理,并做好隔离及护理。(2)转归:存活组治愈 60 例,好转 22 例,其中 3 例因脑干功能受损,呼吸无力,给予气管切开,带管出院;16 例出院时一侧肢体肌力弱;3 例遗留肢体瘫痪。死亡组 22 例中有 3 例自主呼吸及意识不恢复,家长放弃治疗后死亡;其余 19 例均死于循环衰竭。

3 讨论

儿童手足口病重症、危重症多由肠道病毒 EV71 型引起^[2],本组病例病原检测结果:EV71 阳性 95 例,占 91.34%。EV71 是一种高度嗜神经病毒,可引起各种神经系统损害,包括无菌性脑膜炎、脑干脑炎、脑炎、脊髓炎等。脑干最常受累,其中位于延髓水平切面的中尾部和延髓横切面腹部的延髓孤束核、疑核等迷走神经细胞体所在区域最易被 EV71 侵犯,造成神经元变性、坏死,诱发交感神经过度兴奋,儿茶酚胺类物质大量释放,导致体循环压明显增高,大量液体流向压力较低的肺循环,引起肺水肿^[3]。这些是手足口病危重症死亡的主要原因。

文献报道小于 3 岁是重症手足口病出现肺水肿的高危因素^[4],平均死亡年龄 1.5 岁^[5],本组患儿 <3 岁占 81.73%,死亡平均年龄 1.62 岁,与文献报道一致。本组患儿最大年龄 7 岁,说明学龄儿童也可出现危重症。所有患儿均有发热,且多表现为反复高热,死亡组患儿热峰更高,且发热间期患儿精神状态无好转。当患儿出现高热持续不退或反复时,要考虑到重症的可能。手足皮疹及口腔疱疹虽然是临床诊断手足口病的重要依据,但是重症病例皮疹往往不典型,本组患儿 65% 无典型皮疹,给临床早期诊断造成困难,所以对病情进展快的重症患儿要结合当时当地的流行病学资料及时做病原学检查。

研究表明,手足口病患儿脑干受累症状的出现对预测病情进一步发展有非常重要的意义^[6]。本组患儿均有脑干受损的临床表现:早期表现为嗜睡、精神差、呕吐、惊跳、眼球调节障碍、肢体无力,惊跳是脑干脑炎的特征性表现,病情发展可出现昏迷。与存活组患儿相比,死亡组患儿意识障碍更重,很快出现深昏迷。本组患儿严重呕吐 43 例,15 例死亡,提示呕吐是重症早期重要表现之一,当患儿出现频繁呕吐并伴有意识障碍时提示预后不良。

文献报道多数患者出现神经源性肺水肿前有血压增高、心率加快等前驱表现^[7]。本组患儿血压升高 88 例,心率增快 92 例,并且当收缩压大于 145 mmHg,心率大于 180 次/min 时,死亡率明显增高。所以对重症患儿心率、血压监测非常重要,血压越高,心率越快,说明病情越重,预后越差。死亡组多数患儿在出现肺水肿的 12 h 之内出现血压下降,心率减慢、心音低钝等心脏衰竭表现,需依靠血管活性药物维持血压,但随着患儿逐渐对儿茶酚胺失去反应,即使大剂量也不能维持循环功能。可能是由于患儿脑干病变广泛引起交感神经过度兴奋形成儿茶酚胺风暴,随后出现儿茶酚胺耗竭,以及对儿茶酚胺失去反应,导致心脏衰竭。

肺水肿早期只表现为呼吸急促、烦躁,肺部听诊无明显啰音,胸部 X 线检查也常无异常发现或仅有肺纹理增粗、模糊,此时很容易被忽略。当患儿出现呼吸困难、面色发绀、肢体发凉、紫绀,肺部大量湿啰音时(部分病例插管时可见大量血性痰液涌出),救治成功率大大降低,病死率高达 90%^[8],本组患儿 12 例来诊时已出现肺出血,经抢救 3 例存活,9 例死亡。其中有 4 例就诊时已有血压降低、循环衰竭,入院后 12 h 内死亡。对发生肺水肿的病例,及早插管给予机械通气可改善预后^[9]。当患儿出现呼吸急促、精神烦躁、伴血压升高、心率增快时,提示有迅速发生肺水肿的可能,应及早进行机械通气。

本组患儿出现肺水肿时血糖、白细胞计数均有增高,死亡组增高明显,差异有统计学意义,可能与交感神经兴奋及应激有关。文献报道^[10]高血糖、白细胞增多、肢体无力是神经源性肺水肿的危险因素,与本组研究结果一致。死亡组心肌酶与乳酸明显高于存活组,可能是交感神经过度兴奋,儿茶酚胺类物质大量释放,引起血管收缩,微循环障碍,造成组织缺血缺氧。若乳酸持续升高,说明循环障碍没有改善,提示预后不良。

机械通气是治疗手足口病并发神经源性肺水肿的主要措施,PEEP 水平一般为 8 cmH₂O (1 cmH₂O=0.098 kPa),肺出血一般为 12~15 cmH₂O^[11],本组患儿均给予机械通气治疗,死亡组 PEEP 水平明显高于存活组,差异有统计学意义,死亡组 PEEP 大于 12 cmH₂O 15 例,存活组有 10 例,说明 PEEP 越高,肺水肿越严重,预后越差。循环衰竭常与肺水肿同时或先后出现,对于循环衰竭的治疗,我们的体会是除了应用血管活性药物外,还要适当补充液体。部分患儿由于呕吐、不能进食存在血容量不足的表现。对于心脏衰竭的治疗,目前尚无有效疗法,台湾有应用体外膜肺治疗成功的报道。

综上所述,手足口病危重症发病及死亡的多发年龄在 1~3 岁,对于并发肺水肿的危重患儿,出现持续心动过速、严重高血压、循环衰竭、深昏迷、血糖及血乳酸明显增高时预后不良。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊治指南(2010 年版). <http://WWW.MOH.GOV.CN.2010-4-21>
- [2] Wang SM, Liu CC. Enterovirus 71: epidemiology, pathogenesis and management [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2009, 7(6): 735-742.
- [3] 黄敬孚. 重症肠道病毒 71 型感染患儿神经系统损害的防治[J]. *中国小儿急救医学*, 2011, 18(1): 11-13.
- [4] 赵顺英, 李兴旺, 江载芳. 关注小儿重症肠道病毒感染[J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(5): 401-403.
- [5] 钱素云. 手足口病在中国大陆的流行现状及诊治进展[J]. *中国小儿急救医学*, 2011, 18(1): 1-3.
- [6] Gilbert GL, Dickson KE, Waters MJ, et al. Outbreak of enterovirus 71 infection in Victoria, Australia, with a high incidence of neurologic involvement [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1988, 7(7): 484-488.
- [7] 陆国平. 重症手足口病神经源性肺水肿的诊治[J]. *中国小儿急救医学*, 2011, 18(1): 8-10.
- [8] 王中林, 张 婷. 肠道病毒 71 感染的研究进展[J]. *国外医学·儿科学分册*, 2001, 28(6): 311-313.
- [9] 李国辉. 儿童手足口病检验及治疗进展[J]. *海南医学*, 2012, 23(23): 130-131.
- [10] 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 [J]. *Clin Infect Dis*, 1999, 29(1): 184-190.
- [11] 朱启睿, 黄立民, 杨思达, 等. 手足口病临床分期及对策[J]. *中国循证儿科杂志*, 2009, 4(3): 241-248.

(收稿日期: 2015-01-03)