

论著 · 临床研究

重症手足口病患儿合并心肺功能衰竭的危险因素及治疗体会

刘忠强 李熙鸿 王慧卿 罗月 母得志

(四川大学华西第二医院急诊医学科,四川 成都 610041)

[摘要] **目的** 探讨重症手足口病(HFMD)患儿合并心肺功能衰竭的危险因素及治疗体会。**方法** 统计分析2011年3~8月198例重症HFMD患儿的临床资料,通过单因素分析及logistic回归分析调查重症HFMD患儿合并心肺功能衰竭的危险因素并探讨丙种球蛋白联合地塞米松及利巴韦林治疗的有效性。**结果** 单因素分析显示,与未合并心肺功能衰竭组比较,合并心肺功能衰竭组患儿的意识障碍、呼吸急促、血流动力学改变、肌钙蛋白增高和EV71感染比例显著增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic回归分析表明,呼吸急促、血流动力学改变、EV71感染为进展为心肺功能衰竭的主要危险因素。与地塞米松+利巴韦林二联治疗比较,丙种球蛋白+地塞米松+利巴韦林三联联合治疗更能有效阻止重症HFMD患儿血流动力学的改变($P<0.01$)。丙种球蛋白+地塞米松+利巴韦林三联治疗未合并心肺功能衰竭组的疗效明显好于合并心肺功能衰竭组($P<0.01$)。**结论** 重症HFMD合并心肺功能衰竭的主要危险因素包括呼吸急促、血流动力学改变及EV71感染。早期给予丙种球蛋白+地塞米松+利巴韦林联合治疗可以减少心肺功能衰竭的发生。 [中国当代儿科杂志,2012,14(8):589-592]

[关键词] 手足口病;心肺功能衰竭;危险因素;儿童
[中图分类号] R725.1;R725.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)08-0589-04

Risk factors of heart and lung failure in children with severe hand, foot and mouth disease and treatment experience

LIU Zhong-Qiang, LI Xi-Hong, WANG Hui-Qing, LUO Yue, MU De-Zhi. Department of Emergency, West China the Second Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China (Li X-H, Email: hilixihong@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To study risk factors for severe hand, foot and mouth disease (HFMD) complicated by heart and lung failure and treatment experience. **Methods** A total of 198 children with severe HFMD between March and August in 2011 were enrolled. Univariate analysis and logistic regression model were used to analyze the risk factors severe HFMD complicated by heart and lung failure. The effects of combination therapy with immunoglobulin + dexamethasone + ribavirin were observed. **Results** Univariate analysis indicated that HFMD patients with heart and lung failure had higher proportions of consciousness, tachypnoea, abnormal hemodynamics, increased troponin and EV71 infection than HFMD patients without heart and lung failure ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis indicated that tachypnoea, abnormal hemodynamics and EV71 infection were the main risk factors for heart and lung failure. Compared with combination therapy with dexamethasone + ribavirin, combination therapy with immunoglobulin + dexamethasone + ribavirin was more effective for preventing hemodynamic changes in children with severe HFMD ($P<0.01$). Compared with HFMD patients with heart and lung failure, the effect of the combination therapy with immunoglobulin + dexamethasone + ribavirin was better in HFMD patients without heart and lung failure ($P<0.01$). **Conclusions** The main risk factors for heart and lung failure in children with severe HFMD include tachypnoea, abnormal hemodynamics and EV71 infection. Early combination therapy with immunoglobulin + dexamethasone + ribavirin can reduce the incidence of heart and lung failure in children with severe HFMD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(8):589-592]

Key words: Hand, foot and mouth disease; Heart and lung failure; Risk factor; Child

[收稿日期]2012-01-10;[修回日期]2012-04-01
[基金项目]2009年教育部长江学者和创新团队发展计划(IRT0935)。
[作者简介]刘忠强,男,硕士,主治医师。
[通信作者]李熙鸿,副教授。

手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)主要是由柯萨奇病毒 A 组 16 型(CoxA16)或肠道病毒 71 型(EV71)引起的急性传染病,多发生于学龄前儿童,特别是 3 岁以下小儿^[1-2]。2007 年以来,我国大部分省份发生了 EV71 引起的 HFMD 流行。大部分 HFMD 患儿病情轻,预后良好,但是,部分患儿发展为重症,并发无菌性脑脊髓膜炎、脑炎、神经源性肺水肿。目前,临床上主要采用对症和支持治疗,但是疗效不理想,死亡率高^[3-4]。因此,早期识别重症 HFMD 合并心肺功能衰竭的危险因素,积极采取有效的治疗方案,阻断病情进展的临床思路日益受到人们的重视^[5]。本研究总结 2011 年 3~8 月四川大学华西第二医院 198 例重症 HFMD 的临床特点,分析重症 HFMD 合并心肺功能衰竭的危险因素,探讨早期治疗对阻止疾病进展的有效性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2011 年 3~8 月四川大学华西第二医院诊治的 HFMD 患儿 1115 例,年龄 4 个月至 5 岁,平均年龄 3.7 ± 0.8 岁。依据 HFMD 的诊断标准^[6]诊断为重症 HFMD 198 例,其中男 117 例,女 81 例,年龄 5 个月至 4 岁,平均年龄 2.6 ± 0.4 岁。合并心肺功能衰竭 9 例(其中 3 例入院后进展为心肺功能衰竭,6 例入院时已经合并心肺功能衰竭),未合并心肺功能衰竭 189 例。

1.2 诊断标准

HFMD 诊断依据卫生部手足口病诊疗指南(2010 年版)^[6]及 EV71 感染重症病例临床救治专家共识^[7]。重症 HFMD 诊断标准:临床诊断 HFMD,同时伴下列表现之一者:(1)高热持续不退(大于 3 d 不退);(2)肌无力、惊跳、抽搐、意识障碍、腱反射减弱或消失、脑膜刺激征阳性;(3)面色苍白、心率增快、末梢循环不良、血压异常;(4)呼吸困难或节律不整、发绀;(5)外周血白细胞计数明显增高($>10 \times 10^9/L$);(6)血糖明显增高($>9 \text{ mmol/L}$)。HFMD 合并心肺功能衰竭的诊断标准:心动过速(个别患儿心动过缓),呼吸急促,口唇紫绀,咳粉红色泡沫痰或血性液体,持续血压降低或休克。

1.3 治疗方案

(1)198 例重症 HFMD 患儿均静脉给予地塞米松每日 1~2 mg/kg,利巴韦林每日 10~15 mg/kg,同时予退热、维持水电解质平衡等对症支持治疗。

其中,未合并心肺功能衰竭 95 例和合并心肺功能衰竭 6 例(共 101 例)加用丙种球蛋白,每日 1 g/kg,连用两天。(2)出现惊跳、意识障碍、抽搐时给予 20%甘露醇 2.5~5 mL/kg,4~8 h 给药一次。(3)心肌酶、肌钙蛋白异常升高者给予磷酸肌酸、大剂量维生素 C。(4)出现循环及血流动力学改变及心动过速者给予米力农,首剂量 50 $\mu\text{g/kg}$,每分钟 0.50 $\mu\text{g/kg}$ 维持;血压低者,多巴胺每分钟 5~10 $\mu\text{g/kg}$ 维持,联合多巴酚丁胺每分钟 5~10 $\mu\text{g/kg}$ 。(5)呼吸衰竭者予小潮气量高呼气末正压通气,潮气量 6~8 mL/kg,呼气末压 8~12 mm H₂O,吸气峰压(PIP)21~30 mm H₂O。

1.4 相关因素分析

根据文献资料^[5],共确定 11 个相关因素,分别为年龄(以 3 岁为界限)、发热、惊跳、意识障碍(包括意识模糊、嗜睡、昏睡、昏迷)、呕吐、外周血白细胞计数($>15 \times 10^9/L$)、呼吸急促、外周静脉血糖水平($>8.3 \text{ mmol/L}$)、肌钙蛋白增高、循环及血流动力学改变和 EV71 感染。呼吸急促指 2 个月内婴儿呼吸次数 ≥ 60 次/min,2~12 个月婴儿 ≥ 50 次/min,1~5 岁儿童 ≥ 40 次/min。循环及血流动力学改变包括心率增快(婴儿 >160 次/min、幼儿 >140 次/min、儿童 >120 次/min)、血压增高(3 次测定血压值等于或大于同性别、年龄和身高儿童血压的 95 百分位值)、血压下降(3 次测定血压值低于同性别、年龄和身高儿童血压正常下限)。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。计数资料采用卡方检验或 Fisher 确切概率法分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。单因素分析中 $P<0.05$ 的变量进行 logistic 回归多因素分析。

2 结果

2.1 重症 HFMD 合并心肺功能衰竭的危险因素

单因素分析发现,与未合并心肺功能衰竭组比较,合并心肺功能衰竭组患儿的意识障碍、呼吸急促、血流动力学改变、肌钙蛋白增高和 EV71 感染比例显著增加,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。根据单因素分析结果,将意识障碍、肌钙蛋白增高、呼吸急促、血流动力学改变和 EV71 感染纳入 logistic 回归模型,结果表明,呼吸急促、血流动力学改变、EV71 感染为进展为心肺功能衰竭的主要危险因素,见表 2。

表 1 重症 HFMD 发展为心肺功能衰竭的相关因素单因素分析 [例(%)]

相关因素	未合并心肺功能衰竭	合并心肺功能衰竭	χ^2 值	P 值
	(n = 189)	(n = 9)		
年龄 < 3 岁	107 (56. 6)	7 (77. 8)	0. 83	0. 36
惊跳	119 (63. 0)	7 (77. 8)	0. 30	0. 58
意识障碍	56 (29. 6)	9 (100) *	16. 23	<0. 001
呕吐	56 (29. 6)	4 (44. 4)	0. 33	0. 57
发热 > 3 d	147 (77. 8)	9 (100)	1. 38	0. 24
外周血白细胞计数增高	161 (85. 2)	9 (100)	0. 57	0. 45
外周静脉血糖水平增高	157 (83. 1)	9 (100)	0. 78	0. 38
肌钙蛋白增高	51 (52. 9)	9 (100)	18. 37	<0. 001
呼吸急促	45 (23. 8)	9 (100)	21. 45	<0. 001
血流动力学改变	32 (16. 9)	9 (100)	31. 22	<0. 001
EV71 感染	27 (14. 3)	9 (100)	36. 86	<0. 001

* 3 例患儿意识模糊,3 例嗜睡状态,2 例昏睡,1 例昏迷。

表 2 重症 HFMD 发展为心肺功能衰竭的危险因素的 logistic 回归分析

变量	回归系数	S. E	Wald 值	P 值	OR 值(95% CI)
呼吸急促	2. 38	1. 04	5. 27	0. 02	10. 80 (1. 42 ~ 82. 45)
血流动力学改变	3. 10	1. 08	8. 26	<0. 001	22. 12 (2. 68 ~ 182. 81)
EV71	3. 23	0. 98	10. 89	<0. 001	25. 33 (3. 71 ~ 172. 82)

2.2 两种治疗方案对未合并心肺功能衰竭的重症 HFMD 患儿血流动力学变化的影响

198 例重症 HFMD 患儿中,入院时未合并心肺功能衰竭重症 HFMD 192 例(另外 6 例入院时合并心肺功能衰竭未纳入本项研究),其中,地塞米松 + 利巴韦林二联治疗组 97 例,丙种球蛋白 + 地塞米松 + 利巴韦林三联治疗组 95 例,两组患儿治疗前心肺功能衰竭的 11 个相关因素差异均无统计学意义。

地塞米松 + 利巴韦林二联组 97 例中,24 例出现血流动力学改变;丙种球蛋白 + 地塞米松 + 利巴韦林三联组 95 例中,5 例出现血流动力学改变,两组间比较差异有统计学意义 (P < 0. 001)。结果表明,丙种球蛋白 + 地塞米松 + 利巴韦林三联治疗更有效阻止重症 HFMD 患儿血流动力学的改变。见表 3。

表 3 两种治疗方案对未合并心肺功能衰竭患儿血流动力学变化的影响 [例(%)]

组别	例数	血流动力学 改变	血流动力学 未改变	χ^2 值	P 值
二联治疗	97	24 (25)	73 (75)	14. 20	<0. 001
三联治疗	95	5 (5)	90 (95)		

2.3 丙种球蛋白 + 地塞米松 + 利巴韦林联合治疗对合并心肺功能衰竭患儿的疗效

198 例重症 HFMD 患儿中,入院时未合并心肺功能衰竭 97 例采用地塞米松 + 利巴韦林二联治疗,

有 3 例进展为心肺功能衰竭并导致死亡,病死率为 3. 1%。给予丙种球蛋白 + 地塞米松 + 利巴韦林三联联合治疗 101 例,其中入院时未合并心肺功能衰竭 95 例,经治疗未出现心肺功能衰竭,无一例死亡;而入院时合并心肺功能衰竭 6 例,有 5 例死亡,病死率为 83%,两组间病死率差异有统计学意义 (Fisher 确切概率法统计 P < 0. 001)。

3 讨论

2007 年之前 HFMD 临床表现轻,病情变化小,多呈现散发报道,基本上口服药物即可治愈,2007 年之后, HFMD 流行特点发生改变^[8], 呈现以下特点: (1) 临床表现轻重不一, 轻型仅表现为手、足、口腔皮疹, 重症患儿累及神经系统, 出现脑炎、无菌性脑脊髓膜炎及脑干脑炎等表现。可在短时间内出现脑疝、神经源性肺水肿或心肺功能衰竭, 甚至引起死亡; (2) 多个省市呈现流行性趋势; (3) 危重型病例病情进展快, 即使给予积极治疗, 部分数小时内可导致死亡。回顾我院 2011 年 3 ~ 8 月诊治的 198 例重症 HFMD, 6 例入院时出现心肺功能衰竭, 5 例死亡; 而 192 例入院时未合并心肺功能衰竭重症 HFMD 患儿给予积极对症、支持治疗仅 3 例出现心肺功能衰竭死亡, 其流行病学特点基本同全国现状一致, HFMD 一旦进展到心肺功能衰竭期, 临床治疗困难, 病死率高。

2008 年我国制定了 HFMD 的诊治指南,并进行了多次更新^[6],指出了进行分期管理,以减少危重患儿发生率及死亡病例。目前,专家共识认为 HFMD 分为 5 期,第一期:手足口出疹期;第二期:神经系统受累期;第三期:心肺功能衰竭前期;第四期:心肺功能衰竭期;第五期:恢复期。二期以上为重症,如病情进展,伴有心肺功能衰竭者,病情往往迅速恶化,存活概率小,病死率高达 83%^[9]。因此,当患儿出现神经系统表现时,及时甄别患儿可能出现心肺功能衰竭的危险因素,采取各种措施阻止疾病进入心肺功能衰竭至关重要。本组共有 9 例心肺功能衰竭患儿,6 例就诊时已出现心肺功能衰竭表现,虽经抢救治疗,仍有 5 例死亡,仅 1 例存活。3 例住院期间进展为心肺功能衰竭,虽予血管活性药物、呼吸机呼吸支持治疗,但仍最终死亡,说明早期识别具有发生心肺功能衰竭潜在危险的患儿,及时采取干预措施对预防心肺功能衰竭具有重要意义。

轻型 HFMD 患儿经口服抗病毒药物基本都能治愈,但是重型患儿可能发展为心肺功能衰竭,虽然 HFMD 诊治指南已经指出各期临床主要表现协助判断病情,但是寻找患儿发展为心肺功能衰竭的危险因素,对于临床工作者至关重要。为此,本研究根据文献资料,共确定 11 个相关因素进行单因素分析,将筛选出的意识障碍、肌钙蛋白增高、呼吸急促、血流动力学改变和 EV71 感染纳入 logistic 回归模型,结果提示呼吸急促、血流动力学改变、EV71 感染为重症 HFMD 进展为心肺功能衰竭的主要危险因素。3 个危险因素中 EV71 感染为静态指标,动态指标中以血流动力学改变的相对危险度最高,故临床工作者需警惕患儿心率及血压变化,一旦出现异常,需积极给予对症、支持治疗。

目前, HFMD 合并心肺功能衰竭无特效的治疗手段,以对症支持治疗为主。早期实施干预措施可以阻止病情进展,而且干预越早,效果越好。本研究表明,入院时未合并心肺功能衰竭的重症 HFMD 患儿中,给予丙种球蛋白 + 地塞米松 + 利巴韦林联合治疗,未出现进展为心肺功能衰竭表现,也未出现一例死亡。而入院时已处于心肺功能衰竭表现者,虽

给予机械通气及血管活性药物干预,83% 病例短期内仍死亡,与文献报道相似^[9]。同时,本研究以血流动力学改变这个重要影响因素作为参考依据,回顾分析重症 HFMD 病例的治疗情况,结果发现,丙种球蛋白 + 地塞米松 + 利巴韦林联合治疗出现血流动力学改变的发生率为 5% (5/95),而地塞米松 + 利巴韦林治疗出现血流动力学改变的发生率为 25% (24/97),两者差异有统计学意义,说明早期丙种球蛋白 + 地塞米松 + 利巴韦林三联治疗较地塞米松 + 利巴韦林二联治疗方案更利于阻止 HFMD 病情发展,故建议对呼吸急促、血流动力学改变和 EV71 感染的患儿,应密切观察,及时发现异常,并早期运用丙种球蛋白 + 地塞米松 + 利巴韦林三联联合干预治疗,以减少心肺功能衰竭的发生。

[参 考 文 献]

- [1] Gilbert GL, Dickson KE, Waters MJ, Kennett ML, Land SA, Sneddon M. 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.
- [2] 李俊玲,李冬,王欲琦,张红茹,杨淑惠,吕宝华. 合并神经系统症状的手足口病患儿 133 例临床分析[J]. *中国小儿急救医学*, 2009, 16(2): 169-171.
- [3] 刘京涛,彭丹,官旭华,邹典定,赵东赤. 重症 71 型肠道病毒感染的临床特征与治疗 12 例分析[J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(1): 24-28.
- [4] 黄永建. 手足口病诊治过程中易出现的问题及对策[J]. *中国当代儿科杂志*, 2009, 11(3): 231-232.
- [5] 隋吉林. 肠道病毒 71 型手足口病研究进展[J]. *中国预防医学杂志*, 2011, 12(4): 373-375.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010 年版)[DB/OL]. [2010-04-21]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohyzs/s3586/201004/46884.htm>.
- [7] 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)[DB/OL]. [2011-05-13]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohyzs/s3585/201105/51750.htm>.
- [8] 刘永跃,何玉龙. 8127 例手足口病流行特征分析[J]. *疾病监测与控制*, 2010, 6(9): 528-529.
- [9] Ho M, Chen ER, Hsu KH, Twu SJ, Chen K, Tsai SF, et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(13): 929-935.

(本文编辑:邓芳明)