

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.10.015

论著 · 临床研究

儿童危重型手足口病死亡的危险因素分析

宋春兰 成怡冰 陈丹 顾雪 李海贝 闫小清

(郑州市儿童医院内科监护二区, 河南 郑州 450052)

[摘要] **目的** 探讨儿童危重型手足口病死亡的危险因素。**方法** 以 2010 年 5 月至 2012 年 9 月监护室住院治疗的 164 例危重型手足口病患儿为研究对象, 根据预后分为死亡组 (33 例) 和存活组 (131 例)。比较两组在基本情况、临床症状、体征、辅助检查方面的差异; 采用非条件 logistic 回归分析死亡的危险因素。**结果** 死亡组和存活组在不典型皮疹、持续高热 (≥ 3 d)、呼吸困难、肺出血、心率增快、血压异常、冷汗、毛细血管再充盈时间 >3 s、频繁抽搐发生率及血糖、血清肌酸激酶同工酶、血清乳酸水平方面存在明显差异 ($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示: 肺出血 ($OR=9.466$, 95%CI: 1.786~21.256)、血压异常 ($OR=5.224$, 95%CI: 1.012~28.985)、血清乳酸增高 ($OR=2.154$, 95%CI: 1.020~8.253) 是危重型手足口病死亡的独立危险因素。**结论** 肺出血、血压异常、血清乳酸增高是危重症手足口病患儿死亡的主要危险因素。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(10): 1033-1036]

[关键词] 手足口病; 死亡; 危险因素; 儿童

Risk factors for death in children with severe hand, foot and mouth disease

SONG Chun-Lan, CHENG Yi-Bing, CHEN Dan, GU Xue, LI Hai-Bei, YAN Xiao-Qing. Department of Intensive Care Unit II, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450003, China (Cheng Y-B, Email: 13703829317@163.com)

Abstract: Objective To study the death risk factors in children with severe hand, foot and mouth disease (HFMD). **Methods** A total of 164 children with severe HFMD between May 2010 and September 2012 were recruited and classified into death and survival groups according to their prognosis. The differences in general information, clinical signs and symptoms and laboratory examinations were compared between the two groups. The multivariate logistic regression analysis was used to identify death risk factors in children with severe HFMD. **Results** There were significant differences in the incidences of atypical rash, persistent fever, dyspnea, pulmonary hemorrhage, heart rate increase, blood pressure abnormalities, cold sweat, capillary refill time >3 seconds and frequent seizures, and blood glucose, serum creatine kinase and serum lactate levels between the death and the survival groups ($P < 0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed three independent death risk factors for children with severe HFMD: pulmonary hemorrhage ($OR=9.466$, 95%CI: 1.786-21.256), abnormal blood pressure ($OR=5.224$, 95%CI: 1.012-28.985) and elevated serum lactate level ($OR=2.154$, 95%CI: 1.020-8.253). **Conclusions** Pulmonary hemorrhage, abnormal blood pressure and elevated serum lactate are major death risk factors for children with severe HFMD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(10): 1033-1036]

Key words: Hand, foot and mouth disease; Death; Risk factor; Child

手足口病是小儿常见的一种传染病, 主要由肠道病毒 EV71、CoxA16 等病毒感染引起。多发生在学龄前期儿童, 以起病急、进展快、病死率高为特征, 部分患儿病情进展迅速, 出现神经源性肺水肿、肺出血、心肺功能衰竭等导致患儿死亡。

目前国内外关于手足口病的临床研究, 多数为流行病学分布、分子病原学、血清流行病学、临床救治、发病危险因素等方面^[1-5], 其危险因素研究多集中在整体病例或重症病例上^[4,6-7], 针对死亡病例的危险因素研究较少。早期识别危重型病例死

[收稿日期] 2014-02-28; [接受日期] 2014-05-06

[作者简介] 宋春兰, 女, 本科, 副主任医师。

[通信作者] 成怡冰, 女, 主任医师。

亡的危险因素,进行及时有效的干预,在手足口病的救治过程中显得尤为重要。本研究以在我院监护室治疗的164例危重型手足口病患儿为研究对象,探讨危重型手足口病患儿死亡的危险因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2010年5月至2012年9月郑州市儿童医院重症监护室二区共收治危重型病例164例,所有入选病例均符合国家卫生部颁布的《手足口病诊疗指南(2010年版)》中的危重型手足口病诊断标准^[8]。其中男107例,女57例;年龄3个月至4岁3个月,平均年龄为1岁8个月;入院时间在病程的1.0~5.5 d,平均 2.3 ± 1.9 d;出现危重症的时间在病程的0.5~4 d,平均 2.3 ± 1.6 d。

164例患儿中,频繁抽搐10例,昏迷7例,呼吸困难74例,肺部罗音84例,出冷汗34例,皮肤发热39例,心率增快72例,血压异常81例(主要包括高血压和低血压^[9]),毛细血管充盈时间(CRT)延长(>3 s)77例;病原学检测EV71感染128例,CoxA16感染16例,其他肠道病毒感染9例,EV71和其他肠道病毒共同感染11例。入院时13例合并肺部感染,1例为先天性心脏病患儿。

1.2 研究方法

根据预后将164例患儿分为存活组(131例)和死亡组(死亡或放弃治疗后死亡,33例),比较两组在基本情况、临床症状、体征及辅助检查方面的差异,将有意义的变量进行多因素logistic回归分析,明确危重型手足口病死亡的主要危险因素。

1.3 救治措施

所有患儿的救治参照《手足口病诊疗指南(2010年版)》,具体的治疗措施包括:监测心率、呼吸、氧饱和度和有创动脉血压,在维持血压稳定的前提下限制液体入量,并应用丙种球蛋白和糖皮质激素。出现呼吸困难、紫绀、血性泡沫痰、肺部罗音、四肢发凉、出冷汗、血压异常等表现时给予机械通气;如有肺出血、肺水肿,进行呼气末正压通气(PEEP)的机械通气。根据血压、循环的情况应用多巴胺、多巴酚丁胺、米力农等

血管活性药物;保护重要脏器,维护内环境稳定。

1.4 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件进行统计学分析。定量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 t 检验。定性资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 或 χ^2 连续校正检验。死亡的危险因素采用非条件多因素logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿的预后情况

在164例患儿中,159例进行机械通气;住院时间50 min至101 d,平均住院时间为 11.4 ± 9.3 d;死亡33例,病死率为20.1%,其中6例在入院后24 h内死亡,4例无自主呼吸,撤机困难放弃后死亡。在131例存活的患儿中,痊愈98例,好转33例,其中15例出院时存在不同程度的神经损伤(肢体活动障碍12例,吞咽困难1例,颅神经损伤2例)。

2.2 死亡组和存活组相关因素的单因素分析

(1)基本情况:死亡组和存活组患儿年龄、性别、EV71病毒感染、发病时间等基本情况比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表1。

表1 两组患儿基本情况比较 [n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

基本情况	存活组 (n=131)	死亡组 (n=33)	$\chi^2(t)$ 值	P值
年龄(<3岁)	120(91.6)	29(87.9)	0.106	0.745
性别(男)	85(64.9)	22(66.7)	0.037	0.848
EV71感染	109(83.2)	30(90.9)	1.211	0.271
发病时间(d)	1.5 ± 2.1	1.8 ± 3.3	(1.031)	0.062

(2)临床症状和体征:死亡组不典型皮疹、持续高热(≥ 3 d)、呼吸困难、肺出血、心率增快、血压异常、冷汗、CRT >3 s、频繁抽搐的发生率明显高于存活组(均 $P < 0.05$);而口周发绀、呕吐、惊跳、眼球震颤或活动障碍、颈抵抗、腱反射异常、肌张力异常、肺部罗音、呼吸不规则、皮肤发热、呕血/便血、腹胀的发生率与存活组比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表2。

表 2 存活组和死亡组患儿临床症状及体征的比较

[n (%)]

临床症状及体征	存活组 (n=131)	死亡组 (n=33)	χ^2 值	P 值
不典型皮疹	102(77.9)	31(93.9)	4.444	0.035
持续高热 (≥ 3 d)	115(87.8)	24(72.7)	4.627	0.031
口周发绀	48(42.5)	18(54.6)	3.514	0.061
神经系统				
昏迷	4(3.1)	3(9.1)	1.106	0.293
呕吐	94(71.8)	27(81.8)	1.380	0.240
频繁抽搐	4(3.1)	6(18.2)	4.971	0.026
惊跳	48(36.6)	18(54.6)	3.514	0.061
眼球运动异常	23(17.6)	10(30.3)	2.664	0.103
颈抵抗	24(18.3)	8(24.2)	0.589	0.443
腱反射异常	12(9.2)	7(21.2)	2.654	0.103
肌张力异常	25(11.5)	10(30.3)	2.569	0.109
呼吸系统				
肺部罗音	64(48.9)	20(60.6)	1.457	0.227
呼吸不规则	105(80.2)	24(72.7)	0.866	0.352
呼吸困难	53(40.5)	21(63.6)	5.719	0.017
肺出血	28(21.4)	18(54.6)	14.372	<0.001
循环系统				
心率增快	52(39.7)	20(60.6)	4.680	0.031
血压异常	56(42.8)	25(75.8)	11.491	0.001
CRT>3 s	57(43.5)	20(60.6)	4.231	0.039
冷汗	26(19.9)	8(24.3)	6.100	0.014
皮肤发花	29(22.1)	10(30.3)	3.040	0.081
消化系统				
呕血 / 便血	18(13.7)	8(24.2)	2.179	0.140
腹胀	10(7.6)	3(9.1)	0.077	0.782

注：肺出血主要指出现粉红色或血性泡沫痰、插管时有鲜红色血液涌出。

(3) 辅助检查：死亡组患儿血糖、血清肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、血清乳酸水平高于存活组 (均 $P<0.05$)；而外周血白细胞计数、C-反应蛋白 (CRP) 水平、胸片异常 (肺部渗出等) 及心电图异常率等与存活组比较差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。见表 3。

表 3 死亡组和存活组患儿辅助检查结果的比较

[$\bar{x} \pm s$ 或 n (%)]

辅助检查	存活组 (n=131)	死亡组 (n=33)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
血糖 (mmol/L)	9 $\pm$ 6	10 $\pm$ 7	(2.854)	0.042
CRP (mg/L)	7 $\pm$ 6	8 $\pm$ 6	(0.892)	0.654
CK-MB (U/L)	22 $\pm$ 11	47 $\pm$ 19	(4.622)	0.028
血清乳酸 (mmol/L)	1.8 $\pm$ 1.3	4.0 $\pm$ 1.9	(10.634)	0.012
外周血白细胞 ($\times 10^9/L$)	13 $\pm$ 9	16 $\pm$ 12	(1.254)	0.095
心电图异常	58(44.3)	20(60.6)	2.819	0.093
胸片异常	90(68.7)	25(75.8)	0.626	0.429

2.3 患儿死亡危险因素的多因素 logistic 回归分析

将单因素分析有统计学意义的变量：不典型皮疹、持续高热 (≥ 3 d)、呼吸困难、肺出血、心率增快、血压异常、冷汗、CRT>3 s、频繁抽搐、血糖、CK-MB 及血清乳酸 12 个因素进行多因素 logistic 回归分析，结果显示肺出血、血压异常、血清乳酸增高是危重型手足口病患儿死亡的独立危险因素，见表 4。

表 4 患儿死亡危险因素的多因素 logistic 回归分析

变量	b	S_b	Wald χ^2	P	OR	95%CI
常量	-18.375	3.186	28.697	<0.001		
肺出血	3.125	1.024	10.254	0.002	9.466	1.786~21.256
血压异常	2.385	0.985	3.742	0.041	5.224	1.012~28.985
血清乳酸	2.225	1.165	8.256	0.012	2.154	1.020~8.253

3 讨论

危重型手足口病患儿病情进展迅速，病死率高，是临床救治的重点和难点。本研究的 164 例危重症手足口病患儿中，病死率高达 20.1%，与既往报道基本一致^[10]。在临床实践中早期发现、识别出导致死亡的危险因素，并及时采取措施，是提高抢救成功率，降低病死率的关键。

国内蔡剑等^[5]对 2008 年 5 月至 2011 年 9 月浙江省死亡的 72 例手足口病进行分析时发现其中 21 例 (42.9%) 死于肺出血。本研究显示肺出血是危重型手足口病死亡的独立危险因素 (OR=9.466, 95%CI: 1.786~21.256)。目前关于肺出血的发病机制还不十分清楚，国内外的大量研究认为可能与神经损伤后儿茶酚胺类物质 (肾上腺素、去甲肾上腺素等) 大量释放、细胞因子的分泌、左心功能不全及肺部血管通透性增强有关^[11]。在手足口病暴发初期，几乎所有的危重型手足口病病例均死于肺出血或肺水肿，现在随着临床救治经验的积累，这方面情况已有所改善^[12]。

本研究显示血压异常是危重型手足口病死亡的独立危险因素 (OR=5.224, 95%CI: 1.012~28.985)。刘忠强等^[4]也发现：血流动力学改变是重型手足口病进展为心肺衰竭期的主要危险因素。在本组病例死亡患儿中，23 例 (70%) 先出现高血压，然后转为低血压，2 例直接出现

低血压,而且由高血压转为低血压的时间较短,多在24 h内,一旦出现低血压,救治难度增大,病死率很高。因此,在临床救治过程中,一旦出现血压异常,要进行严密监测,尽早采取措施。继发于儿茶酚胺耗竭或儿茶酚胺受体反应性降低,尤其是心脏所谓的冬眠效应可能造成心血管系统对儿茶酚胺下降,大量液体涌入肺内出现肺水肿以及液体量的限制而引起有效循环血容量不足^[13],目前认为是导致低血压的主要原因。也有报道显示危重型手足口病时儿茶酚胺的心脏毒性及炎症反应,引发心肌细胞间出血、心肌细胞凋亡及凝固性肌细胞溶解,最终导致低血压的发生^[14],甚至认为反映心肌损害的指标血清CK-MB升高是危重型手足口病死亡的独立危险因素^[6]。韦丹等^[15]对危重型手足口病死亡病例进行尸检时并未发现心肌细胞的损害。本组病例死亡患儿的血清CK-MB也较高,但不是死亡的独立危险因素。关于危重型手足口病患者存在严重的心肌损害,其是否导致死亡的主要因素,还需进一步的研究。

本研究发现血清乳酸增高也是危重型手足口病死亡的独立危险因素。乳酸是糖无氧氧化的产物,能有效反映组织灌注和氧输送的情况。危重型手足口病患者脑干受损,交感神经过度兴奋产生全身血管收缩,出现循环障碍,加上大量血液转移至肺部,组织处于低灌注,如并发肺水肿和肺出血,肺部氧合能力差,组织处于缺氧状态,导致血液中乳酸增高。有研究显示乳酸升高程度和持续时间与病死率呈明显的正相关^[6]。因此,在临床救治危重型病例时,要密切关注血清乳酸的情况,及时进行处理。

综上所述,危重型手足口病病死率高,肺出血、血压异常、血清乳酸增高是其死亡的主要危险因素,临床救治时要高度警惕和重视,采取积极的

抢救措施,提高抢救的成功率,降低病死率。

[参 考 文 献]

- [1] 王经纬,高帅,高峰,等.临沂地区1426例手足口病流行病学及临床特征分析[J].中华实验和临床病毒学杂志,2013,27(6):417-419.
- [2] 杨晓红,吴茜,温柏平,等.2010年昆明地区儿童手足口病的流行特征[J].中国当代儿科杂志,2012,14(3):192-194.
- [3] 杨朝晖,秦承志,季金萍,等.儿童手足口病1570例危险因素病例对照研究[J].中华传染病杂志,2014,32(3):154-157.
- [4] 刘忠强,李熙鸿,王慧卿,等.重症手足口病患者合并心肺功能衰竭的危险因素及治疗体会[J].中国当代儿科杂志,2012,14(8):589-592.
- [5] 蔡剑,林君芬,吕华坤,等.浙江省手足口病死亡病例临床与流行病学特征[J].中华儿科杂志,2013,51(4):265-269.
- [6] 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[J].实用儿科临床杂志,2011,26(18):1407-1409.
- [7] 周静娣,蒋素文,胡爱荣,等.手足口病重症化的危险因素、病理改变及临床干预[J].中华实验和临床病毒学杂志,2013,27(6):420-422.
- [8] 中华人民共和国卫生部.手足口病诊疗指南(2010年版)[J].国际呼吸杂志,2010,30(24):1473-1475.
- [9] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2002:1413-1414.
- [10] 姜志红,韩娟,杨慧敏,等.洛阳市手足口病危重型78例[J].实用儿科临床杂志,2012,27(12):960-961.
- [11] 舒赛男,方峰.肠道病毒71型所致急性肺水肿机制研究进展[J].中华儿科杂志,2012,50(4):276-278.
- [12] 喻文亮.肠道病毒71型(EV71)所致危重型手足口病的诊治[J].中华急诊医学杂志,2012,21(5):556-560.
- [13] 熊小雨,刘春峰,王丽杰,等.危重症手足口病的循环障碍特点及其治疗[J].中华儿科杂志,2012,50(6):435-439.
- [14] 陆国平,朱启镛.肠道病毒71型感染所致危重症手足口病诊治中的一些思考[J].中华儿科杂志,2012,50(4):244-248.
- [15] 韦丹,蒋敏,欧维琳,等.感染肠道病毒71型14例死亡病例病理特征与临床分期反思[J].中国循证儿科杂志,2013,8(2):81-86.

(本文编辑:邓芳明)