

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.03.010

论著·临床研究

需机械通气的危重症手足口病患儿 临床特点及预后因素分析

刘瑞海 李晶 曲先锋 徐迎军 曲妮燕 冯向春

(青岛市妇女儿童医院重症监护病房, 山东 青岛 266034)

[摘要] **目的** 分析需机械通气的危重症手足口病患儿的临床特点, 探讨其预后不良的危险因素。**方法** 收集2012年4月至2013年9月因危重症手足口病入住儿科重症监护室且需机械通气的63例患儿的临床资料进行回顾性分析。**结果** 63例患儿中, 男43例, 女20例; 平均年龄 25 ± 18 个月, 其中 <3 岁者占81%; 4例死亡病例均 <3 岁。死亡患儿平均年龄(8 ± 3 个月)显著低于痊愈患儿(25 ± 18 个月)($P < 0.05$)。四肢循环不良至肘膝关节以上、肺水肿累及 $\geq 2/3$ 肺野及肺出血均与死亡密切相关($P < 0.01$)。死亡患儿外周血白细胞计数[(24 ± 11) $\times 10^9/L$]、血乳酸(6.6 ± 1.8 mmol/L)、血糖(16.4 ± 2.5 mmol/L)与痊愈患儿外周血白细胞计数[(12 ± 5) $\times 10^9/L$]、血乳酸(3.6 ± 1.7 mmol/L)、血糖(10.0 ± 3.0 mmol/L)比较, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。危重病例评分 <90 分者死亡风险显著增高($P < 0.01$)。**结论** 危重症手足口病以3岁以下儿童为主。当患儿出现四肢循环不良至肘膝关节以上、肺水肿累及 $\geq 2/3$ 肺野或肺出血时再予治疗, 死亡风险极大; 外周血白细胞计数、血乳酸、血糖显著升高是预后不良的指标。危重病例评分与预后不良相关联。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(3): 249-253]

[关键词] 手足口病; 肠道病毒71型; 机械通气; 临床特点; 预后; 儿童

Clinical characteristics and prognostic factors of children with critical hand-foot-mouth disease treated with mechanical ventilation

LIU Rui-Hai, LI Jing, QU Xian-Feng, XU Ying-Jun, QU Ni-Yan, Feng Xiang-Chun. Intensive Care Units, Qingdao Hospital for Women and Children, Qingdao, Shandong 266034, China (Email: liuruihai_888@126.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics of children with critical hand-foot-mouth disease (HFMD) who were treated with mechanical ventilation and to explore the risk factors for poor prognosis. **Methods** The clinical data of 63 children with critical HFMD who were admitted to the pediatric intensive care unit between April 2012 and September 2013 and needed mechanical ventilation were retrospectively analyzed. **Results** Among the 63 children, 43 were boys and 20 were girls, and their mean age was 25 ± 18 months, with 81% under 3 years old. The four death cases were all under three years old. Compared with the cured cases, the death cases had a significantly lower mean age (8 ± 3 months vs 25 ± 18 months; $P < 0.05$). Poor peripheral circulation above the elbow or knee joint, pulmonary edema involving at least two thirds of the lung field, and pulmonary hemorrhage were all closely related to death ($P < 0.01$). The death cases and cured cases had significantly different peripheral white blood cell counts, blood lactic acid, and blood glucose ($24 \pm 11 \times 10^9/L$ vs $12 \pm 5 \times 10^9/L$; 6.6 ± 1.8 mmol/L vs 3.6 ± 1.7 mmol/L; 16.4 ± 2.5 mmol/L vs 10.0 ± 3.0 mmol/L). The cases with critical illness score <90 had a significantly higher death risk ($P < 0.01$). **Conclusions** Children with critical HFMD are mainly under 3 years old. The children face extremely high risk of death when they suffer from poor peripheral circulation above the elbow or knee joint, pulmonary edema involving at least two thirds of the lung field, and pulmonary hemorrhage. Significant increases in peripheral white blood cell counts, blood lactic acid, and blood glucose are risk factors for poor prognosis. Critical illness score is also related to poor prognosis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(3): 249-253]

Key words: Hand-foot-mouth disease; Enterovirus 71; Mechanical ventilation; Clinical characteristics; Prognosis; Child

[收稿日期] 2014-08-01; [接受日期] 2014-10-06

[作者简介] 刘瑞海, 男, 硕士, 副主任医师。

手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)是一种主要发生于夏秋季的肠道传染病,儿童多见,多数预后良好,部分患儿合并病毒性脑炎、脑干脑炎、脑脊髓膜炎、肺水肿、肺出血、植物神经功能紊乱、循环不良等,少数患儿病情凶险,进展迅速,短期内死于神经源性肺水肿、循环衰竭或严重脑功能障碍。早期识别、早期治疗HFMD危重症具有重要的临床意义。2011年卫生部HFMD临床专家组制定了“肠道病毒71型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识”^[1](简称专家共识),细化了临床分期,突出了重症病例早期识别的提示,规范了分期治疗方法,强调了早期机械通气的重要性,明确了机械通气指征和参数设定及调整方法。专家共识在临床应用中的效果如何尚待检验。我院是青岛市儿童危重症HFMD的定点收治医院,现对2012年4月至2013年9月收入我院PICU、按HFMD诊疗指南和专家共识诊治且行机械通气的危重症患儿的临床特点及预后因素进行分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

(1) 纳入标准: 诊断符合卫生部《手足口病诊疗指南2010年版》标准^[2], 既往健康, 在流行季节发病的学龄前儿童, 发热伴手、足、口、臀部皮疹, 咽拭子和粪便标本荧光定量RT-PCR方法检测EV71核酸阳性, 临床分期为3期或4期(3期、4期分别为心肺功能衰竭前期和心肺功能衰竭期, 均属于重症危重病例)^[1], 入住我院PICU并给予机械通气治疗的患儿。

(2) 排除标准: ①入院时HFMD病程10d以上, 或因其他疾病行机械通气治疗的HFMD患儿; ②既往有中枢神经系统、呼吸系统、消化系统等慢性疾病的HFMD患儿。

(3) 机械通气指征^[1]: ①呼吸急促、减慢或节律改变; ②气道分泌物呈淡红色或血性; ③短期内肺部出现湿性罗音; ④胸部X线检查提示肺部渗出性病变; ⑤血气分析异常: pH在7.25以下, PaCO₂示过度换气(PaCO₂<35 mm Hg)或PaCO₂升高(PaCO₂>50 mm Hg), PaO₂降低(PaO₂<50 mm Hg), BE负值在10以上; ⑥频繁

抽搐或深度昏迷; ⑦面色苍白或紫绀, 血压下降。符合上述任何1项或多项指征者给予气管插管机械通气。

(4) 治疗方法: 严格按照HFMD诊疗指南^[2]和2011年专家共识推荐方案进行治疗^[1]: ①使用甘露醇等脱水利尿剂降低颅内高压; 适当控制液体入量和输液速度; ②酌情应用糖皮质激素治疗; ③酌情应用静脉注射免疫球蛋白; ④3期患儿应用磷酸二酯酶抑制剂米力农; ⑤低血压休克患儿酌情应用多巴胺、多巴酚丁胺、肾上腺素和去甲肾上腺素; ⑥利巴韦林抗病毒; ⑦镇静镇痛、控制高血糖、高血压和降体温等。符合机械通气指征者给予MAQUET呼吸机辅助治疗, 通气模式和参数设定参见专家共识。

1.2 研究方法

采用回顾性分析方法对符合纳入标准患儿的年龄、性别、机械通气前发热天数、呕吐、肢体抖动、四肢循环、应激性溃疡、肺出血、意识状态、抽搐、心率、呼吸、血压等临床症状及体征进行记录。将四肢循环不良(四肢末梢凉, 毛细血管充盈时间>3s及皮肤花纹)患儿根据循环不良程度分为四肢循环不良至肘膝关节以上和以下两组; 肺内渗出性病变根据渗出范围分为肺水肿累及<2/3肺野和≥2/3肺野两组。观察四肢循环不良程度、肺内渗出性病变程度以及有无肺出血、抽搐与预后(痊愈或死亡)的关系; 并分析患儿年龄、外周血白细胞计数、血乳酸和血糖水平与预后(痊愈或死亡)的关系。记录小儿危重病例评分(PCIS)值^[3], 将其分为≥90分和<90分两组, 分析其对预后的影响。

1.3 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件进行统计学分析。正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间均数的比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以例数和百分率表示, 组间比较采用Fisher确切概率法; 四格表法计算敏感度和特异度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

符合纳入标准的患儿共63例, 其中临床分期

为3期61例(97%)，4期2例(3%)。死亡4例(6%)，其中3期3例，4期1例。63例患儿中，男43例(68%)，女20例(32%)，男女之比为2.1:1。平均年龄 25 ± 18 个月(范围5个月至9岁)，其中<3岁51例(81%)。死亡4例，均<3岁。死亡患儿平均年龄(8 ± 3 个月)显著低于痊愈患儿(25 ± 18 个月)，差异有统计学意义($t=2.009$, $P=0.049$)。

2.2 临床症状和体征

63例患儿均有发热，上呼吸机前平均发热天数为 3.2 ± 1.3 d(范围1~6 d)；呕吐43例(68%)；肢体抖动42例(67%)；抽搐7例(11%)；嗜睡8例(13%)；昏迷2例(3%)；四肢循环不良29例(46%)，其中循环不良至腕踝关节22例，肘膝关节2例，肩髋关节5例；高血压55例(87%)，低血压2例(3%)；呼吸快、减慢或不规则62例(98%)；心率快61例(97%)；应激性溃疡14例(22%)；胸部X线检查提示肺部渗出性病变43例(68%)，其中肺水肿累及<1/3肺野38例(60%)，肺水肿累及大于1/3肺野但<2/3肺野2例(3%)，肺水肿累及 $\geq 2/3$ 肺野3例(5%)；肺出血5例(8%)。

Fisher 概率法检验提示，死亡病例四肢循环不良至肘膝关节以上、肺水肿累及 $\geq 2/3$ 肺野及肺出血的比例均显著高于痊愈病例，而两组发生抽搐的比例比较差异无统计学意义，见表1。四肢循环不良至肘膝关节以上对死亡预测的敏感度为100%(4/4+0)，特异度为96%(24/24+1)；肺水肿累

及 $\geq 2/3$ 肺野对死亡预测的敏感度为75%(3/3+1)，特异度为100%(39/39+0)；肺出血对死亡预测的敏感度为75%(3/3+1)，特异度为97%(57/57+2)。

2.3 实验室检查

63例患儿中，外周血白细胞数计数升高47例(75%)；高血糖49例(80%)；心肌酶CK-MB增高10例(16%)；肝功能异常9例(15%)。血气分析检查结果：pH<7.25者6例(10%)，同时合并 $PCO_2 > 50$ mm Hg 3例(5%)，BE负值>10 mmol/L 4例(7%)。48例患儿行脑脊液检查，脑脊液白细胞升高48例(100%)；38例行血乳酸检查，血乳酸升高32例(84%)。死亡患儿外周血白细胞计数、血乳酸水平及血糖水平均显著高于痊愈患儿($P < 0.01$)，见表2。

2.4 预后

63例患儿中，54例(86%)痊愈；5例(8%)遗留神经系统后遗症，其中肌无力、球麻痹2例，四肢频繁抖动、眼球震颤1例，肌无力、口角抽动1例，右上肢急性迟缓性麻痹1例，随访3个月完全康复4例，1例遗留神经系统后遗症；死亡4例(6%)，入院至死亡平均时间 7.8 ± 2.8 h，均于入院10 h内死亡。63例患儿中，危重病例评分 ≥ 90 分者53例(84%)，70~89分者9例(14%)，<70分者1例(2%)。其中危重病例评分<90分者死亡风险显著增高(表3)。危重病例评分<90分对死亡预测的敏感度为100%(4/4+0)，特异度为90%(53/53+6)。

表1 63例患儿部分临床症状和体征与预后的关系 (例)

预后分组	四肢循环不良		肺部渗出性病变		肺出血		抽搐	
	肘膝关节以下	肘膝关节以上	累及<2/3肺野	累及 $\geq 2/3$ 肺野	无	有	无	有
痊愈	24	1	39	0	57	2	53	6
死亡	0	4	1	3	1	3	3	1
P值	<0.001		<0.001		0.001		0.383	

表2 患儿部分实验室指标与预后的关系

预后分组	外周血白细胞计数($\times 10^9/L$)		血乳酸(mmol/L)		血糖(mmol/L)	
	例数	$\bar{x} \pm s$	例数	$\bar{x} \pm s$	例数	$\bar{x} \pm s$
痊愈	59	12 ± 5	34	3.6 ± 1.7	59	10.0 ± 3.0
死亡	4	24 ± 11	4	6.6 ± 1.8	4	16.4 ± 2.5
t值	4.146		3.345		4.212	
P值	<0.001		0.002		<0.001	

表 3 63 例患儿危重病例评分与预后的关系 [例(%)]

危重病例评分	例数	治愈	死亡
≥ 90 分	53	53(100)	0(0)
<90 分	10	6(60)	4(40)
P 值		<0.001	

3 讨论

HFMD 病原已明确为多种肠道病毒, 包括柯萨奇病毒 A 组、B 组、埃可病毒和 EV71, 危重症病例以 EV71 和柯萨奇病毒 A16 型感染居多。以往资料表明, 危重病例中 EV71 引起的占 88%, 死亡病例中 95% 为 EV71 引起^[4]。本组病例均为 EV71 感染危重患儿, 总结其临床特点和预后因素, 有益于提早采取措施, 阻止病情进展, 对降低危重症患儿的病死率有较为现实的意义。

HFMD 好发于婴幼儿。本组中年龄最小者为 5 个月, 最大者为 9 岁, 但以小于 3 岁为主, 占 81%, 与严秀峰等^[5]报道危重症患儿分布于这个年龄层次一致。本组 4 例死亡患儿均 <3 岁, 与预后良好患儿年龄相比差异有统计学意义, 说明婴幼儿死亡风险更大, 与以往报道一致^[6]。婴幼儿更易表现为重症, 与这些患儿 EV71 病毒特异性抗体水平较低有一定的关系^[7], 也可能与其免疫系统功能不完善有关。在性别分布上, 男性患儿比女性更易感染 HFMD, 本组男女之比为 2.1:1, 与以往报道相近^[8]。

HFMD 危重症早期临床表现为持续高热、精神萎靡、呕吐、易惊、肢体抖动、无力、站立或坐立不稳、呼吸增快、减慢或节律不整、出冷汗、四肢发凉、皮肤花纹, 心率增快、血压升高、毛细血管再充盈时间延长等^[1]。本组病例都不同程度地具备上述特征, 其发生机制与病毒侵袭脑组织导致脑炎、脑膜炎甚至脑干脑炎及其所触发的交感神经强烈兴奋致植物神经功能紊乱、神经源性肺水肿和循环衰竭等有关^[9-11]。本组病例 22% 出现应激性溃疡, 比熊小雨等^[6]报道的 54.5% 低, 可能与本组病例病情较其轻有关。HFMD 患儿四肢循环不良是交感神经兴奋, 血浆儿茶酚胺明显升高, 通过外周血管 α 受体引起外周血管收缩所致^[9], 同时, 也由于高儿茶酚胺对心肌的损害及随后的儿茶酚胺耗竭、心肌自我保护机制等^[12]所致

心输出量减少有关。本组患儿入院时四肢循环不良占 46%, 其严重程度与死亡密切相关。HFMD 引起循环不良通常早期表现为心率过速、高血压、高动力状态(可能是高儿茶酚胺状态), 而随之而来的是心跳减慢、血压下降、心跳减弱等低动力表现(儿茶酚胺不反应或反应减弱), 与严重心肌损害的初始即为低动力的循环衰竭不同, 与脓毒性休克引起多脏器的损害和衰竭也不同^[12]。本研究表明严重肺水肿、肺出血与死亡相关联, 与蔡剑等^[13]报道一致。但严秀峰等^[5]报道肺水肿、肺出血与危重症患儿死亡无关联, 其差异可能与两组病例肺水肿、肺出血的严重程度不同以及病例数少有关, 还需更多的病例资料来验证。目前认为肺水肿主要与脑干脑炎造成交感神经兴奋性明显增高有关, 儿茶酚胺大量释放, 导致体循环压明显增高, 大量液体流向压力相对低的肺循环, 引起肺水肿, 严重者可发生肺出血^[12]。总之, 四肢循环严重不良、严重肺水肿、肺出血是危重 HFMD 的重要体征, 一旦出现上述体征再予救治, 可能丧失了有效治疗的窗口期, 但因病例数少, 且为单中心观察, 尚需更多病例多中心进一步研究。

外周血白细胞计数和血糖升高是危重症 HFMD 的早期实验室指标^[1]。本研究中, 死亡患儿外周血白细胞计数和血糖水平均显著高于痊愈患儿, 说明白细胞计数、血糖显著升高是预后不良的指标, 与以往报道一致^[14]。本研究中死亡患儿血乳酸水平显著升高, 说明乳酸显著升高也是预后不良的指标之一, 与熊小雨等^[6]报道的死亡病例血乳酸持续高水平一致。周雄等^[15]对 232 例危重症患儿的临床资料分析认为, 患儿血乳酸水平越高, 病情越危重, 预后越差。同样, Bai 等^[16]对 1109 例收住 PICU 的危重症患儿研究认为, 血乳酸水平与死亡密切相关, 血乳酸水平高是住院患儿死亡的独立预测因素。说明血乳酸升高不仅是危重症 HFMD 的特征, 也是其他危重症的共同特征, 因血乳酸水平可反映组织灌注情况和短期内组织缺氧的程度, 也可作为判断危重症患儿预后的指标。

小儿危重病例评分可准确判断病情轻重, 分值越低, 病情越重, 病死率亦越高^[3]。本研究中危重病例评分 <90 分者死亡风险显著增高; 危重病

例评分 <90 分对死亡预测的敏感度为 100%，特异度为 90%，说明小儿危重病例评分同样适用于对 HFMD 患儿预后的判断，与以往报道一致^[17]。

早期气管插管应用机械通气对减少肺部渗出、阻止肺水肿及肺出血发展、改善通气和提高血氧饱和度非常关键^[1]。本研究中死亡患儿均来自外院转入，入院即刻给予机械通气，从入院至死亡平均时间 7.8 ± 2.8 h，说明危重症 HFMD 具有病情进展快、凶险及病死率极高的特点，同时，死亡患儿多数在机械通气时已出现严重肺水肿和（或）肺出血，说明预后不良患儿可能与机械通气时间过晚有关，早期干预有可能阻止病情进展，降低病死率，这一观点与 Pan 等^[18]的研究结果一致。

心肺功能衰竭是重症 HFMD 最终死亡的主要原因^[6]。本研究中 4 例死亡患儿入院时均表现为持续高热不退，心动过速，呼吸急促，高血压或低血压，高血压者数小时内出现顽固性低血压，四肢循环严重不良，严重肺水肿或肺出血，外周血白细胞计数、血乳酸和血糖显著升高，虽经呼吸机辅助通气治疗，高血压时给予米力农增强心肌收缩力，降低周围血管阻力和肺毛细血管楔压，并给予硝普钠等血管活性药物扩张外周血管，减轻心脏后负荷治疗，出现低血压时给予多巴胺、多巴酚丁胺、去甲肾上腺素或肾上腺素治疗以及适当扩容治疗，但患儿对治疗无反应，数小时内死亡，说明该部分患儿可能失去了血管活性药物和机械通气有效治疗的时机，也许，需要借助体外膜肺（ECMO）技术来挽救该部分患儿生命^[9]。

总之，危重症 HFMD 以 3 岁以下儿童为主。当临床出现严重循环不良、严重肺水肿、肺出血时再予治疗，死亡风险极大；外周血白细胞计数、血乳酸、血糖显著升高是预后不良的指标。危重病例评分与预后相关联。

[参 考 文 献]

[1] 卫生部手足口病临床专家组. 肠道病毒 71 型 (EV71) 感染

重症病例临床救治专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(9): 675-678.

[2] 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.

[3] 许焯. 重症患儿评估 [M]// 封志纯, 祝益民, 肖昕. 实用儿童重症医学. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 19-22.

[4] 赵顺英, 李兴旺, 江载芳. 关注小儿重症肠道病毒 71 型感染 [J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(6): 401-403.

[5] 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 [J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(4): 271-275.

[6] 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.

[7] Luo ST, Chiang PS, Chao AS, et al. Enterovirus 71 maternal antibodies in infants, Taiwan [J]. Emerg Infect Dis, 2009, 15(4): 581-584.

[8] 嵇红, 李亮, 吴斌, 等. 江苏省 2008 至 2010 年手足口病流行病学及病原学特征分析 [J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(4): 261-266.

[9] 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.

[10] Wang SM, Lei HY, Liu CC. Cytokine immunopathogenesis of enterovirus 71 brain stem encephalitis [J]. Clin Dev Immunol, 2012, 2012(8): 876241.

[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): 276-277.

[12] 刘春峰. 浅谈对小儿重症手足口病的一些认识 [J]. 中国小儿急救医学, 2011, 18(2): 4-7.

[13] 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.

[14] Nguyen NT, Pham HV, Hoang CQ, et al. Epidemiological and clinical characteristics of children who died from hand, foot and mouth disease in Vietnam, 2011 [J]. BMC Infect Dis, 2014, 14(6): 341.

[15] 周雄, 胥志跃, 范江花, 等. 危重症患儿血乳酸水平与病情的关系 [J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(2): 114-116.

[16] Bai Z, Zhu X, Li M, et al. Effectiveness of predicting in-hospital mortality in critically ill children by assessing blood lactate levels at admission [J]. BMC Pediatr, 2014, 14: 83.

[17] 袁远宏, 胥志跃, 范江花, 等. 重症手足口病并发神经源性肺水肿机械通气治疗特点及死亡高危因素分析 [J]. 中国小儿急救医学, 2011, 18(10): 439-441.

[18] Pan JH, Chen MW, Zhang XZ. High risk factors for severe hand, foot and mouth disease: A multicenter retrospective survey in Anhui Province China, 2008-2009 [J]. Indian J Dermatol, 2012, 57(4): 316-321.

(本文编辑: 邓芳明)