

肠道病毒71型感染致重症脑干脑炎的临床特征和治疗

刘晓军¹, 李伟², 张玉琴¹, 刘亚敏², 刘丽珍¹

(1. 天津市儿童医院神经科 300074; 2. 天津市传染病医院儿科 300192)

[摘要] 目的 分析肠道病毒71型(EV71)感染所致重症脑干脑炎的临床特征及治疗方法。方法 回顾性分析2008年5月至2008年12月32例EV71感染所致重症脑干脑炎的住院患儿病例资料。结果 32例中3岁以下的婴幼儿28例(88%),主要表现为持续发热(>38.5℃),频繁呕吐,四肢抖动。8例在病程3~4d病情迅速恶化,突发心动过速、呼吸喘促、四肢末端凉等交感神经亢进征象,直至口腔涌出血性泡沫痰,发生神经源性肺水肿或肺出血。给予积极降颅压,静脉点滴丙种球蛋白和甲基强的松龙抑制炎症反应,使用血管活性药物,保护心功能,限制液体入量,早期气管插管正压通气等治疗,痊愈23例,好转4例,放弃治疗2例,死亡3例。结论 EV71感染所致脑干脑炎多有突出的植物神经功能损害的临床特征,早期识别并正确处理神经源性肺水肿是救治成功的关键。

[中国当代儿科杂志, 2009, 11(12):967-969]

[关键词] 脑干脑炎;肠道病毒71型;肺水肿;临床特征;治疗;儿童

[中图分类号] R512.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2009)12-0967-03

Clinical features and treatment of serious brainstem encephalitis caused by enterovirus 71 infection

LIU Xiao-Jun, LI Wei, ZHANG Yu-Qin, LIU Ya-Min, LIU Li-Zhen. Department of Neurology, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China (Email: xiaofeng5916@163.com)

Abstract: Objective To study the clinical features and treatment of serious brainstem encephalitis caused by enterovirus 71 (EV71) infection. **Methods** The clinical data of 32 hospitalized children with serious brainstem encephalitis caused by EV71 infection between May and December 2008 were retrospectively reviewed. **Results** The children whose age was younger than 3 years old accounted for 88% (22 cases). Fever (>38.5℃) lasting at least 3 days, frequent vomiting and limb twitch were presented as the main manifestations in the 32 children. Cyanosis, tachypnea, tachycardia and cold extremities were observed, and pulmonary edema or even pulmonary hemorrhage occurred in 8 children 3 to 4 days after the onset. The 32 children received a medical treatment: reduction of intracranial pressure with mannitol or frusemide, inhibition of inflammation reactivity with gamma globulin and methylprednisolone, and improvement of cardiac function and pulmonary edema with inotropic agents, fluid restriction and positive mechanical ventilation. **Conclusions** Vegetative nerve functional disturbance is the main clinical feature of brainstem encephalitis caused by EV71 infection in children. An early identification and treatment of pulmonary edema or hemorrhage is of great importance.

[Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11(12):967-969]

Key words: Brainstem encephalitis; Enterovirus 71; Pulmonary edema; Clinical feature; Treatment; Child

肠道病毒71型(EV71)感染可导致严重的神经系统损害,是婴幼儿EV71感染死亡的主要原因。天津市儿童医院及天津市传染病医院自2008年5月至12月共收治EV71感染所致Ⅱ、Ⅲ级脑干脑炎32例,总结如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集天津市儿童医院传染科和天津市传染病医

院收治的32例EV71感染致Ⅱ、Ⅲ级脑干脑炎的病例资料。32例患儿中Ⅱ级脑干脑炎22例,Ⅲ级脑干脑炎10例;其中男17例,女15例。临床表现符合EV71感染所致脑干脑炎的分级标准^[1]:Ⅱ级是存在肌阵挛、震颤和共济失调同时合并恶心、呕吐、面色苍白、全身湿冷、心悸、气短、血压不稳及血糖升高等植物神经功能紊乱的表现;Ⅲ级是存在植物神经功能紊乱和肺水肿或肺出血,表现为迅速出现呼吸窘迫、紫绀、循环衰竭、休克、昏迷、瞳孔对光反射消失、呼吸暂停等。

[收稿日期]2009-06-10;[修回日期]2009-07-14

[作者简介]刘晓军,女,大学,主治医师。主攻方向:神经病生理及难治性癫痫。

1.2 方法

回顾分析32例脑干脑炎患儿的年龄特征,临床表现、实验室检查、影像学结果以及治疗和转归。

2 结果

2.1 年龄特征

32例患儿年龄为5个月至4岁8个月,其中<3岁的婴幼儿28例,占全部病例的88%。

2.2 临床表现

32例患儿中具有典型皮疹者13例,不典型皮疹者19例。10例Ⅲ级脑干脑炎患儿中8例无口腔溃疡疹;所有患儿均 $T > 38.5^{\circ}\text{C}$,伴不同程度的呕吐;30例患儿有四肢反射性抖动;10例患儿有共济失调;8例患儿有抽搐,其中1例抽搐后出现Todd麻痹,1例手足徐动;10例患儿伴意识障碍,Glasgow评分为4~9分;16例脑膜刺激征阳性;13例患儿出现肢体瘫痪,肌力为Ⅱ~Ⅳ级;20例患儿出现心动过速,心率 > 140 次/min;19例有多汗、面色苍白、四肢末端凉;8例患儿血压升高(140~200/90~120 mmHg);1例血压下降(50/30 mmHg);5例患儿出现呼吸急促、吞咽困难、面色发绀;3例患儿吐粉红色泡沫痰。

2.3 辅助检查

32例患儿外周血白细胞为 $13.1 \sim 28.4 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞为0.73~0.95。24例超敏CRP为9~22 mg/L。11例血糖为9.0~13.3 mmol/L。胸部X线检查26例异常,其中18例肺部纹理增重紊乱,6例右肺浸润阴影,2例双肺弥漫浸润阴影。12例行脑脊液检查11例异常:白细胞总数 $12 \sim 110 \times 10^6/\text{L}$,以淋巴细胞为主(57%~89%);除3例蛋白轻度升高(0.48~0.56 g/L)外,余蛋白正常;糖及氯化物正常;脑脊液细菌培养阴性。另20例虽未行脑脊液检查,但头MRI和/或脑电图异常支持脑炎。14例行头部MRI检查6例异常,中脑、桥脑及延髓区小片状长T1长T2异常信号影(图1)。10例行颈胸腰段MRI检查4例异常,1例上颈段脊髓内长T1长T2异常信号影,2例胸椎(T10~12)椎体水平脊髓前角长T2异常信号影,1例腰椎(L1-2)椎体水平脊髓前角长T2异常信号影。14例脑电图检查6例轻度异常,5例中度异常,3例重度异常。32例大便标本病毒分离培养EV71阳性。

2.4 治疗和转归

早期静脉用丙种球蛋白,总量2 g/kg,分1~2 d给予;利巴韦林静脉点滴(每日10 mg/kg);甲基强的松龙每次1~2 mg/kg, Q8h~Q12h;补充多种维生

素;除1例低血压病例,其余31例均静脉点滴甘露醇每日1.0 g/kg, Q6h~Q8h,交替用速尿每次1~2 mg/kg, Q8h~Q12h,控制颅内高压;限制液体摄入量(每日 < 100 mL/kg),控制输液速度。监测呼吸、心率、血压和经皮测血氧饱和度。10例因存在呼吸急促,经皮测血氧饱和度低(80%~35%),行气管插管正压通气,13例因存在心动过速、面色苍白,静脉点滴米力农(每分钟0.2~0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$),4例静脉点滴多巴胺、硝普钠等血管活性药物,平均疗程10~14 d。23例痊愈;4例好转,随诊3~5个月,1例患儿双下肢瘫痪,肌力Ⅰ~Ⅱ级,1例吞咽功能不全,进流食时偶呛咳,另2例正常;2例放弃治疗失访;3例死亡。

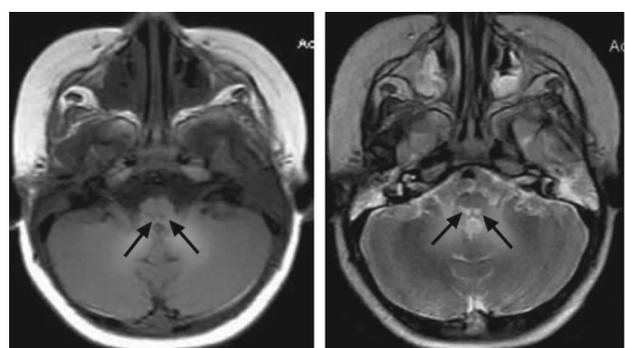


图1 头颅MRI T1及T2相影像图 箭头所指为桥脑后部左右对称的异常信号影。

3 讨论

EV71是肠道病毒小RNA科,根据病毒衣壳蛋白的差异分为A、B、C 3个基因型,其中B型和C型又各自细分为4个亚基因组。每次流行的亚基因组不同。EV71可引起各种神经系统损害,包括无菌性脑膜炎、脑干脑炎、类脊髓灰质炎和格林-巴利综合症等,其中脑干脑炎是患儿死亡的主要原因。

本研究32例EV71脑干脑炎患儿有以下特点:①年龄小,88%在3岁以下;②发热持续 > 3 d, $T > 38.5^{\circ}\text{C}$;③59%病例无典型皮疹,Ⅲ级脑干脑炎中80%病例无口腔粘膜疱疹;④呕吐、四肢反射性抖动和易惊是病初的主要症状,病程3~4 d病情骤变,出现持续高热,频繁呕吐、心动过速、血压升高及四肢末端凉等表现,25%病例出现肺水肿或肺出血;⑤外周血白细胞升高,以中性粒细胞升高为主,超敏CRP轻度升高;⑥胸部X线片检查80%有异常改变;⑦脑脊液中白细胞轻度升高,以单核细胞为主,可伴蛋白轻度升高,糖及氯化物正常;⑧6例头

部MRI检查脑干区有异常改变患儿均出现肺水肿; ⑨8例肺水肿的病例均存在高血糖,6例血压升高,7例出现肢体迟缓性瘫痪。

文献报道^[2,3]重症EV71感染的危险因素包括:年龄<3岁,持续高热>3d,四肢反射性抖动,频繁呕吐,皮疹不典型或无口腔粘膜疱疹。肺水肿或出血是患儿死亡的主要原因,外周血白细胞升高,高血糖和急性迟缓性瘫痪是发生神经源性肺水肿的高危因素。目前认为EV71感染引起的急性肺水肿是由脑干脑炎和全身炎症反应所致。脑干脑炎造成视丘下部和延髓孤束核功能紊乱,机体应激反应导致交感神经兴奋,全身血管收缩动脉血压急剧增高,体循环内大量血液涌入肺循环,肺毛细血管床有效滤过压急剧增高,大量体液滞留在肺组织间隙。另一方面血管内皮细胞损伤,血管活性物质(如组织胺和缓激肽)大量释放,使血管通透性增加,大量血浆蛋白外渗导致肺水肿进一步加重。本研究中8例肺水肿患儿,在肺水肿发生之前无咳嗽,两肺听诊无细湿罗音,其中6例血压升高,全部有高血糖、心动过速和外周血管收缩肢端凉等交感神经亢进征象,其中6例MRI检查脑干区存在异常信号影,支持上述观点。是否发生肺水肿与病毒亚型及脑干脑炎严重程度有关,还与机体反应性和基因易感性相关。本研究中2例Ⅲ级脑干脑炎患儿出现中枢性呼吸衰竭需使用人工呼吸机辅助通气,1例带机6h因循环衰竭死亡,另1例呼吸机使用11d成功脱机,病程中未出现肺水肿。

EV71脑干脑炎的治疗重点是针对病毒直接侵犯和感染后全身炎症反应的治疗。目前缺乏特异和高效的抗病毒药物。Arya等^[4]曾尝试早期应用IFN- α 治疗EV71引起的中枢神经系统感染,可逆转病毒对神经系统的损伤。近期国外报道一种新药Pleconaril^[5],口服吸收好、不良反应小,对肠道病毒引起的中枢神经系统感染有较好的疗效。糖皮质激素和静脉应用丙种球蛋白可以降低神经系统后遗症的发生率^[6],本研究应用大剂量丙种球蛋白和甲基强的松龙,有较好疗效。

神经源性肺水肿的治疗是脑干脑炎治疗的关键,早期正压通气,严格控制液体入量和应用米力农是有效处理^[7]。8例肺水肿的患儿有5例于入院后2~18h早期气管插管,胸片肺水肿消失的时间为8~24h,4例上机5~44d成功脱机,1例上机6d仍深昏迷,家属放弃治疗。3例肺出血患儿,2例在人工呼吸机使用下抢救5h后死亡,另1例治疗

48h出现多脏器功能衰竭,家属放弃治疗。警惕交感神经亢进征象,及早气管插管正压通气,待出现典型呼吸衰竭症状,特别是出现血性泡沫痰,胸片提示大片浸润影时已错过最佳救治时机,救治成功率极低。其次,严格限制静脉入量和控制输液速度,文献报道EV71感染病例24h内液体正平衡将增加死亡率^[8]。对表现交感神经亢进的病人应用磷酸二酯酶抑制剂米力农,对改善心功能和治疗神经源性肺水肿有确切疗效,Wang等^[9]研究发现米力农通过影响交感神经的调控能力,可以改善心功能,减慢心率,降低白细胞和血小板水平,但对已出现血压下降,循环衰竭的病人忌用。目前认为EV71脑干脑炎引起的休克主要是心脏舒张功能障碍,可联合应用多巴胺和硝普钠。

EV71感染所致重症脑干脑炎多具有植物神经功能损害的临床特征,尤其发病年龄小,病情进展快,典型植物神经功能紊乱至肺水肿出血阶段仅数小时至一天左右,需早期识别,以提高救治成功率。

[参 考 文 献]

- [1] McMinn P, Stratov I, Nagarajan L, Davis S. Neurological manifestations of enterovirus 71 infection in children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in western australia[J]. Clin Infect Dis, 2001, 32(2):236-242.
- [2] Kao SJ, Yang FL, Hsu YH, Chen HL. Mechanism of fulminant pulmonary edema caused by enterovirus 71[J]. Clin Infect Dis, 2004, 38(12):1784-1788.
- [3] 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(5):401-403.
- [4] Arya SC. Antiviral therapy for neurological manifestations of enterovirus 71 infection[J]. Clin Infect Dis, 2000, 30(6):988-992.
- [5] Rotbart HA, O'Connell JF, McKinlay MA. Treatment of human enterovirus infections[J]. Antiviral Res, 1998, 38(1):1-14.
- [6] Wang SM, Lei HY, Huang KJ, Wu JM, Wang JR, Yu CK, et al. Pathogenesis of enterovirus 71 brainstem encephalitis in pediatric patients: roles of cytokines and cellular immune activation in patients with pulmonary edema[J]. J Infect Dis, 2003, 188(4):564-570.
- [7] 陈贤楠.肠道病毒71型感染诊治实践中的思考[J].中国小儿急救医学杂志,2008,15(2):97-99.
- [8] Wang JN, Yao CT, Yeh CN, Huang CC, SM. Critical management in patients with severe enterovirus 71 infection[J]. Pediatr Int, 2006, 48(3):250-256.
- [9] Wang SM, Lei HY, Huang MC, Wu JM, Chen CT, Wang JN, et al. Therapeutic efficacy of milrinone in the management of enterovirus 71-induced pulmonary edema[J]. Pediatr Pulmonol, 2005, 39(3):219-223.

(本文编辑:黄 榕)