

论著·临床研究

血管活性药物对第3期手足口病患儿病情转归的影响

徐梅先 曹利静 耿文锦 刘刚 孙慧 郭艳梅

(河北医科大学附属河北省儿童医院重症医学一科, 河北 石家庄 050031)

[摘要] **目的** 分析第3期手足口病患儿血管活性药物应用时机对病情转归的影响。**方法** 回顾性分析2012年4月至2016年9月收治的入院时病情符合第3期手足口病患儿的临床资料。根据入院后血管活性药物(米力农联合酚妥拉明)开始应用的时间,将患儿分为早期组(入院后2h之内应用, $n=32$)、中期组(入院后2~6h之内应用, $n=28$)、晚期组(入院后6h之后应用, $n=26$)。于血管活性药物治疗前及治疗24h后采集患儿静脉血,检测3组患儿的肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白(TnI)、脑钠肽(BNP)水平。记录3组患儿左心室射血分数(LVEF)、呼吸频率、血压、心率等指标恢复至正常的时间,计算各组治疗72h内有效率。**结果** 早期组治疗总有效率高于中期组和晚期组($P<0.0167$)。治疗24h后,3组患儿心率、血压、呼吸频率、LVEF比较差异有统计学意义($P<0.05$),其中早期组心率、血压、呼吸频率、LVEF的改善最显著($P<0.0167$)。早期组LVEF、呼吸频率、心率、血压恢复至正常时间短于中期组和晚期组($P<0.0167$)。治疗24h后,早期组BNP水平低于中期组及晚期组($P<0.05$)。**结论** 危重型手足口病患儿尽早应用血管活性药物能改善心血管功能,降低病情进展风险,改善预后。**[中国当代儿科杂志, 2020, 22(10): 1100-1104]**

[关键词] 手足口病;重症;血管活性药物;转归;儿童

Effect of vasoactive agents on the prognosis of children in the third stage of hand-foot-mouth disease

XU Mei-Xian, CAO Li-Jing, GENG Wen-Jin, LIU Gang, SUN Hui, GUO Yan-Mei. Intensive Care Unit One, Children's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050031, China (Email: 13833185617@163.com)

Abstract: Objective To study the effect of the application timing of vasoactive agents on the prognosis of children in the third stage of hand-foot-mouth disease (HFMD). **Methods** A retrospective analysis was performed on the medical data of children in the third stage of HFMD between April 2012 and September 2016. According to the application time of vasoactive agents (milrinone combined with phentolamine) after admission, the children were divided into an early stage (within 2 hours after admission) group with 32 children, a middle stage (within 2-6 hours after admission) group with 28 children, and a late stage (more than 6 hours after admission) group with 26 children. Venous blood samples were collected before vasoactive agent treatment and after 24 hours of vasoactive agent treatment to measure the levels of creatine kinase-MB (CK-MB), troponin (TnI), and brain natriuretic peptide (BNP). The recovery time of left ventricular ejection fraction (LVEF), respiratory rate, blood pressure, and heart rate were recorded. The response rate to the treatment within 72 hours of treatment was evaluated. **Results** The early stage group had a significantly higher overall response rate to the treatment than the middle stage and late stage groups ($P<0.0167$). After 24 hours of treatment, there were significant differences in heart rate, blood pressure, respiratory rate, and LVEF among the three groups ($P<0.05$). The early stage group showed the most significant improvement in these parameters ($P<0.0167$). Compared with the middle stage and late stage groups, the early stage group had significantly shorter recovery time of LVEF, respiratory rate, heart rate, and blood pressure ($P<0.0167$). After 24 hours of treatment, the early stage group had a significantly lower level of BNP than the middle stage and late stage groups ($P<0.05$). **Conclusions** Vasoactive agents should be given to children with critical HFMD as early as possible to improve cardiovascular function, reduce the risk of disease progression, and improve prognosis. **[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(10): 1100-1104]**

Key words: Hand-foot-mouth disease; Critical type; Vasoactive agent; Prognosis; Child

[收稿日期] 2020-04-10; [接受日期] 2020-09-01

[基金项目] 河北省卫计委医学科学研究重点课题计划(20150562)。

[作者简介] 徐梅先,女,大学本科,主任医师。Email: 13833185617@163.com。

手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)是由肠道病毒71型(EV71)、柯萨奇病毒A16(Cox-A16)、埃可病毒(Echo)的某些血清型引起的急性传染病^[1],多见于学龄前儿童。依据发展过程, HFMD可分为:皮疹期(第1期)、神经系统受累期(第2期)、心肺功能衰竭前期(第3期,属于重症病例重型)、心肺功能衰竭期(第4期,属于重症病例危重型)、恢复期(第5期)^[2]。第3期机体内儿茶酚胺呈瀑布式释放,此期主要表现为心率及呼吸增快、四肢末梢凉、皮肤花纹、血压升高。此期是心肺功能衰竭的前期阶段,如果此期未进行积极有效的治疗干预,病情将迅速恶化进展至第4期即出现心肺功能衰竭、肺水肿、肺出血甚至很快死亡^[2-3]。因此HFMD第3期是病情迅速恶化的关键时期,在此期及早应用血管活性药物改善心肺功能状态,对于逆转病情、提高抢救成功率、改善预后尤为关键。因临床医生对于病情的判断不准确或因个人的观念不同,血管活性药物应用的具体时机和方法也不尽相同。因此,本研究对我院既往收治的入院病情处于HFMD第3期患儿应用血管活性药物的情况进行回顾性总结分析,探讨第3期血管活性药物应用的恰当时机及对病情转归的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入标准和分组

回顾性收集2012年4月至2016年9月河北省儿童医院儿科重症监护病房(PICU)收治的入院时病情处于HFMD第3期的患儿的临床资料并进行分析。HFMD第3期诊断标准参照《手足口病诊疗指南(2018年版)》^[2],病情符合HFMD诊断且同时具备以下情况:(1)病程5d内;(2)呼吸增快(体温正常时,安静状态下呼吸频率超过同年龄段标准值的2个标准差);(3)循环功能障碍:心率增快(排除体温升高或哭闹因素影响,安静时心率超过同年龄段标准值的2个标准差),末梢湿冷、皮肤花纹、血压升高。排除标准:(1)发病前有神经、心血管、呼吸、血液等系统疾病及肝肾基础疾病或遗传代谢性疾病;(2)入院48h内死亡者;(3)入院时病情符合下列情况之一者:脑疝、血性泡沫痰、肺部啰音、血压降低。

在院期间所有治疗情况均取得患儿监护人知情同意,且本研究获得了我院医学伦理委员会批准(医研伦审第115号)。最终86例符合标准的病例纳入本研究,其中男48例,女38例;年龄0.5~5.8岁,平均年龄(2.1 ± 1.3)岁,<1岁18例,1~3岁42例,>3岁26例。依据入院后开始应用血管活性药物(米力农联合酚妥拉明)的时间进行分组:入院2h以内应用米力农联合酚妥拉明为早期应用组(早期组, $n=32$);2~6h内应用以上药物为中期应用组(中期组, $n=28$);入院6h以后应用以上药物为晚期应用组(晚期组, $n=26$)。

1.2 治疗方法及监测指标

所有入组患儿均给予重症监护,按照指南给予利巴韦林抗病毒,甘露醇、甘油果糖降颅内压,奥拉西坦营养神经,丙种球蛋白(每日1g/kg,共2d)调节免疫等治疗;同时依据病情给予无创或有创呼吸支持及其他对症治疗。值班医生根据患儿心率、血压、末梢循环等评估情况应用米力农,以 $0.5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的速度持续微量泵静脉输入,同时应用酚妥拉明,以 $2 \sim 3 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的速度持续微量泵静脉输入。治疗期间监测:(1)生命体征:呼吸、心率、血压;(2)生化指标:动脉血乳酸、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白I(TnI)、脑钠肽(BNP);(3)左心室射血分数(LVEF)。呼吸、心率、血压、乳酸、LVEF均维持在正常参考范围并稳定24h后,逐渐减停血管活性药物。

1.3 疗效评价

呼吸、心率、血压异常的标准是以大于同年龄段健康儿童的均值加减2个标准差作为参照,以 $\text{LVEF} > 60\%$ 为正常参考范围^[4-5]。疗效判断:(1)治疗后患儿LVEF、呼吸、心率、血压4项指标均在72h内恢复至同年龄组正常参考范围者为显效;(2)其中2~3项指标在72h内恢复正常者为有效;(3)0~1项指标在72h内恢复正常为无效。分别计算各组有效率,有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行统计学分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用配对 t 检验,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用SNK- q 检验;

计数资料以频数或百分率(%)表示,多组间比较采用行×列表 χ^2 检验,组间两两比较采用卡方分割法;等级资料采用构成比(%)表示,多组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

3组患儿性别、年龄、病程比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。入院时发热、呼吸急促、心动过速、血压升高、抽搐、昏迷等主要临床症状发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 临床疗效

早期组、中期组、晚期组总有效率的比较差异有统计学意义($P<0.05$)。卡方分割两两比较显示,早期组总有效率显著高于中期组和晚期组($P<0.0167$),而中期组和晚期组相比,总有效率差异无统计学意义($P>0.0167$)。见表2。

2.3 生命体征及LVEF

血管活性药物治疗前(0h),3组患儿呼吸频率、心率、血压、LVEF比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗24h时,早期组和中期组患儿呼吸频率、心率、血压均较治疗前降低($P<0.05$),LVEF较治疗前升高;晚期组患儿心率、血压较治疗前降低($P<0.05$),但呼吸频率、LVEF与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

血管活性药物治疗24h时,3组的呼吸频

率、心率、血压、LVEF比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。早期组各项指标相比中期和晚期组均有明显改善(心率、血压、呼吸频率下降,LVEF升高)($P<0.05$),但中期和晚期组相比上述指标差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表1 各组患儿基线资料比较

项目	早期组 (n=32)	中期组 (n=28)	晚期组 (n=26)	χ^2/F 值	P值
年龄[例(%)]					
<1岁	9(28)	5(18)	4(15)	1.644	0.440
1~3岁	14(44)	16(57)	12(46)	1.179	0.554
>3岁	9(28)	7(25)	10(39)	1.266	0.531
性别[例(%)]					
男	19(59)	12(43)	17(65)	2.068	0.356
女	13(40)	16(57)	9(35)	4.248	0.120
临床症状[例(%)]					
发热	22(69)	17(60)	17(65)	0.426	0.808
抽搐	10(31)	9(32)	7(27)	0.199	0.905
呼吸增快	29(91)	26(93)	23(88)	0.309	0.857
高血压	18(56)	16(57)	14(54)	0.063	0.969
心动过速	30(94)	25(89)	24(92)	0.986	0.442
昏迷	14(44)	11(39)	12(46)	0.270	0.874
病程($\bar{x}\pm s, d$)	4.1 $\pm$ 1.8	3.9 $\pm$ 1.7	3.8 $\pm$ 1.5	0.120	0.887

表2 各组患儿临床疗效比较 [例(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
早期组	32	21(66)	9(28)	2(6)	30(94)
中期组	28	15(54)	10(36)	3(11)	25(89) ^a
晚期组	26	8(31)	7(27)	11(42)	15(58) ^a
H/χ^2 值			13.257		11.309
P值			0.001		0.004

注:a示与早期组比较, $P<0.0167$ 。

表3 各组患儿生命体征及LVEF比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	心率(次/min)				血压(mm Hg)			
		0h	24h	t值	P值	0h	24h	t值	P值
早期组	32	186 $\pm$ 22	156 $\pm$ 15	7.73	<0.001	128 $\pm$ 10	110 $\pm$ 9	8.77	<0.001
中期组	28	185 $\pm$ 23	170 $\pm$ 18 ^a	3.34	0.011	121 $\pm$ 13	112 $\pm$ 9 ^a	5.29	<0.001
晚期组	26	188 $\pm$ 20	172 $\pm$ 18 ^a	3.52	0.046	132 $\pm$ 9	121 $\pm$ 8 ^a	2.65	0.014
F值		0.187	7.890			0.961	13.810		
P值		0.905	0.001			0.338	<0.001		
组别	n	呼吸频率(次/min)				LVEF(%)			
		0h	24h	t值	P值	0h	24h	t值	P值
早期组	32	44.7 $\pm$ 7.8	37.5 $\pm$ 5.5	4.57	<0.001	42.8 $\pm$ 8.3	50.0 $\pm$ 7.6	-3.15	0.004
中期组	28	45.2 $\pm$ 8.2	39.4 $\pm$ 5.8 ^a	2.95	0.007	44.0 $\pm$ 7.9	49.4 $\pm$ 7.4 ^a	-2.29	0.030
晚期组	26	39.3 $\pm$ 10.6	43.6 $\pm$ 6.2 ^a	1.78	0.102	43.3 $\pm$ 7.8	46.2 $\pm$ 6.1 ^a	-1.31	0.201
F值		0.631	2.141			0.831	8.701		
P值		0.598	0.036			0.371	0.005		

注:[LVEF]左心室射血分数。a示与早期组比较, $P<0.05$ 。

2.4 生命体征及 LVEF 恢复正常时间

以健康同年龄段儿童 LVEF、呼吸频率、心率、血压的均值加减 2 个标准差作为参照, 血管活性药物使用后, 早期组、中期组、晚期组患儿呼吸、心率、血压、LVEF 恢复正常所需平均时间比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。早期组各项指标恢复正常时间相比中期和晚期组均缩短 ($P < 0.05$); 但中期和晚期组上述各项指标恢复正常时间相比差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.5 CK-MB、TnI 及 BNP 比较

血管活性药物治疗前 (0 h), 3 组患儿 CK-MB、TnI、BNP 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 24 h, 3 组患儿 CK-MB、TnI 与治疗前及组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 但早期、

中期、晚期组 BNP 值均低于治疗前 ($P < 0.05$), 且早期组 BNP 水平低于中期组和晚期组 ($P < 0.05$), 但中期组与晚期组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 4 各组患儿生命体征及 LVEF 恢复至正常所需时间比较 ($\bar{x} \pm s, h$)

组别	n	LVEF 恢复正常时间	呼吸恢复正常时间	心率恢复正常时间	血压恢复正常时间
早期组	32	46 ± 8	44 ± 6	35 ± 6	39 ± 7
中期组	28	77 ± 9 ^a	73 ± 7 ^a	64 ± 8 ^a	71 ± 7 ^a
晚期组	26	94 ± 12 ^a	86 ± 12 ^a	72 ± 6 ^a	87 ± 11 ^a
F 值		16.158	11.153	13.670	15.680
P 值		<0.001	0.005	<0.001	<0.001

注: [LVEF] 左心室射血分数。a 示与早期组比较, $P < 0.05$ 。

表 5 血管活性药物治疗前与治疗 24 h 3 组患儿 CK-MB、TnI、BNP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CK-MB (μg/L)				TnI (μg/L)			
		0 h	24 h	t 值	P 值	0 h	24 h	t 值	P 值
早期组	32	11.1 ± 5.0	8.6 ± 3.3	2.658	0.066	0.44 ± 0.16	0.26 ± 0.13	1.397	0.094
中期组	28	10.2 ± 3.9	8.6 ± 1.1	0.947	0.178	0.59 ± 0.24	0.48 ± 0.21	0.587	0.248
晚期组	26	12.3 ± 5.2	9.2 ± 2.5	1.682	0.088	0.41 ± 0.17	0.31 ± 0.15	0.074	0.441
F 值		2.756	0.592			0.582	1.234		
P 值		0.104	0.468			0.745	0.069		

组别	n	BNP (pmol/L)			
		0 h	24 h	t 值	P 值
早期组	32	831 ± 233	234 ± 113	10.659	0.001
中期组	28	843 ± 297	442 ± 125 ^a	6.316	0.024
晚期组	26	731 ± 296	532 ± 186 ^a	5.984	0.023
F 值		0.751	4.921		
P 值		0.462	0.028		

注: [CK-MB] 肌酸激酶同工酶; [TnI] 肌钙蛋白 I; [BNP] 脑钠肽。a 示与早期组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

HFMD 是由肠道病毒引起的急性传染病, EV71 是导致重症 HFMD 最为常见的病毒。既往研究认为重症 HFMD 患儿的主要死因是脑干脑炎和神经源性肺水肿或肺出血^[6-7], 然而却忽视了心血管系统如微循环障碍、心功能障碍及血压和心率变化等对机体的损害。研究发现危重症 HFMD 患儿心脏指数和 LVEF 明显下降, 且此类患儿存在明显左心室局部及整体收缩功能减低^[8]。陆国平等^[9]提出重症 HFMD 患者神经系

统的损伤和交感神经系统亢进引发的心血管系统功能变化是危重症病理生理机制中的关键问题。心肺功能衰竭是目前重症 HFMD 的主要死亡原因。而病情变化的关键时期为第 3 期, 即心肺功能衰竭期。此期的发生机制为脑干受侵犯导致自主神经功能紊乱, 儿茶酚胺瀑布式释放, 交感神经功能亢进, 出现心动过速、血管阻力增高、血压升高、左心室收缩功能减低^[10-11]。此期如病情未得到有效治疗将很快进入第 4 期, 大量血液由阻力相对高的体循环进入阻力低的肺循环, 出现肺水肿、肺出血、心肺功能衰竭甚至死亡^[12-13]。

因此在病情进入第3期及早使用血管活性药物,维持循环稳定是降低病死率,提高抢救成功率的关键^[14]。心肺衰竭前期循环系统处于高排高阻力状态,血管活性药物应首选磷酸二酯酶抑制剂—米力农,既可扩张血管降低心脏后负荷又能加强心肌收缩,减少心脏前负荷。同时早期应用酚妥拉明扩张毛细血管,减轻心脏后负荷。联合应用血管活性药物理论上能拮抗“儿茶酚胺风暴”对于心血管系统的部分影响。本研究数据显示,及早应用血管活性药物确实明显改善了心率和血压,呼吸和心脏功能,缩短了LVEF、呼吸、心率、血压恢复至正常所需平均时间,有利于改善血流动力学状态,降低了3期患儿病情进展至4期的风险。晚期组患儿应用米力农联合酚妥拉明治疗24 h呼吸、LVEF改善不明显可能与此组患儿应用血管活性药物时间相对其他两组晚,加之病情继续进展,未能在研究时限内有效改善心脏功能有关。早期组总有效率高于中期组和晚期组,且各项指标恢复至正常时间短于中期组和晚期组,这一结果也说明了尽早应用血管药物能有效改善心肺功能状态,逆转病情进展,体现了尽早应用血管活性药物的重要性。3组患儿CK-MB、TnI均有不同程度的升高,但并不像病毒性心肌炎升高明显,但重症患儿临床却存在明显的左心功能不全,这充分说明心脏功能不全并不是心肌细胞本身的炎症反应或细胞破坏所致,而是儿茶酚胺瀑布式释放引起的心肌顿抑^[15]。BNP主要由心室肌细胞分泌,室壁张力和心室负荷的增加是刺激BNP分泌的主要原因。病毒侵犯脑干导致自主神经功能障碍,出现“交感风暴”,全身血管收缩,心室后负荷升高,大量血液回流到心脏,心室前负荷明显增加,室壁张力相应增加引起心室肌细胞对BNP分泌和释放的增加^[16]。本研究中早期应用组较其他两组BNP数值明显降低,说明早期应用血管活性药物对于拮抗儿茶酚胺风暴对心血管带来的影响具有积极作用。这一结论与文献报道一致^[17]。

综上所述,HFMD第3期(心肺功能衰竭前期)是病情进展恶化的关键时期,尽早使用血管活性药物对于拮抗重症HFMD患儿体内的儿茶酚胺风暴、维持心肺功能和血流动力学稳定性意义重大。

[参考文献]

- [1] 杨绿绿,梁世山,陈燕惠.合并脑炎的重症手足口病的临床特点[J].中国小儿急救医学,2013,20(3):289-291.
- [2] 国家卫生健康委员会.手足口病诊疗指南(2018年版)[J].传染病信息,2018,31(3):193-198.
- [3] 范江花,罗海燕,杨龙贵,等.无创血流动力学监测指标心脏指数对重症手足口病预测价值[J].中国循证儿科杂志,2016,11(5):341-345.
- [4] 莫林·麦登.小儿基础重症支持[M].章伟芳,张晨美,谈林华等译.第2版.杭州:浙江大学出版社,2018:483-484.
- [5] 米杰,王天有,孟玲慧,等.中国儿童青少年血压参照标准的研究制定[J].中国循证儿科杂志,2010,5(1):4-14.
- [6] Wang SM, Lei HY, Huang KJ, 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] Solomon T, Lewthwaite P, Perera D, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71[J]. Lancet Infect Dis, 2010, 10(11): 778-790.
- [8] 王纪文,薛宁,孙若鹏.肠道病毒71型感染的神经系统表现及其心肺衰竭的发生机制[J].中华儿科杂志,2009,47(8):584-587.
- [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] Nadel S. Hand, foot, mouth, brainstem, and heart disease resulting from enterovirus 71[J]. Crit Care Med, 2013, 41(7): 1821-1822.
- [11] 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.
- [12] Wang XF, Lu J, Liu XX, et al. Epidemiological features of hand, foot and mouth disease outbreaks among Chinese preschool children: a meta-analysis[J]. Iran J Public Health, 2018, 47(9): 1234-1243.
- [13] 黄娇甜,祝益民,卢秀兰,等.重症手足口病并心肌损伤的临床特征[J].实用儿科临床杂志,2012,27(18):1414-1417.
- [14] 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.
- [15] Meng JB, Hu MH, Lai ZZ, et al. Levosimendan versus dobutamine in myocardial injury patients with septic shock: a randomized controlled trial[J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 1486-1496.
- [16] 张玉凤,邓慧玲,符佳,等.脑利钠肽及心肌酶CK-MB与手足口病的相关研究[J].中国妇幼保健研究,2016,27(4):1673-5293.
- [17] 林少锐,陈瑞烈,郭耿龙,等.血管活性药物的及早干预对重型及危重症手足口病预后的影响[J].临床医学,2011,31(9):32-34.

(本文编辑:万静)