

肠道病毒 71 型 (EV71) 感染重症病例 临床救治专家共识

卫生部手足口病临床专家组

手足口病是由肠道病毒引起的急性传染病。重症病例多由肠道病毒 71 型 (EV71) 感染引起,病情凶险,病死率高^[1-37]。2010 年 4 月,卫生部印发了《手足口病诊疗指南(2010 年版)》,指导医疗机构开展手足口病医疗救治工作。现卫生部手足口病临床专家组制定了《肠道病毒 71 型 (EV71) 感染重症病例临床救治专家共识(2011 年版)》,作为《手足口病诊疗指南(2010 年版)》的补充,供医疗机构和医务人员参考使用。

一、临床分期

根据发病机制和临床表现,将 EV71 感染分为 5 期。

第 1 期(手足口出疹期):主要表现为发热,手、足、口、臀等部位出疹(斑丘疹、丘疹、小疱疹),可伴有咳嗽、流涕、食欲不振等症状。部分病例仅表现为皮疹或疱疹性咽峡炎,个别病例可无皮疹。此期病例属于手足口病普通病例,绝大多数病例在此期痊愈。

第 2 期(神经系统受累期):少数 EV71 感染病例可出现中枢神经系统损害,多发生在病程 1~5 d 内,表现为精神差、嗜睡、易惊、头痛、呕吐、烦躁、肢体抖动、急性肢体无力、颈项强直等脑膜炎、脑炎、脊髓灰质炎样综合征、脑脊髓炎症状体征。脑脊液检查为无菌性脑膜炎改变。脑脊髓 CT 扫描可无阳性发现, MRI 检查可见异常。此期病例属于手足口病重症病例危重型,大多数病例可痊愈。

第 3 期(心肺功能衰竭前期):多发生在病程 5 d 内。目前认为可能与脑干炎症后植物神经功能失调或交感神经功能亢进有关,亦有认为 EV71 感染后免疫性损伤是发病机制之一。本期病例表现为心率、呼吸增快,出冷汗、皮肤花纹、四肢发凉,血压升高,血糖升高,外周血白细胞(WBC)升高,心脏射血分数可异常。此期病例属于手足口病重症病例危重型。及时发现上述表现并正确治疗,是降低病死率的关键。

第 4 期(心肺功能衰竭期):病情继续发展,会出现心肺功能衰竭,可能与脑干脑炎所致神经源性肺水肿、循环功能衰竭有关。多发生在病程 5 d 内,年龄以 0~3 岁为主。临床表现为心动过速(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。

亦有病例以严重脑功能衰竭为主要表现,肺水肿不明显,出现频繁抽搐、严重意识障碍及中枢性呼吸循环衰竭等。

此期病例属于手足口病重症病例危重型,病死率较高。

第 5 期(恢复期):体温逐渐恢复正常,对血管活性药物的依赖逐渐减少,神经系统受累症状和心肺功能逐渐恢复,少数可遗留神经系统后遗症。

二、重症病例早期识别

EV71 感染重症病例诊疗关键在于及时准确地甄别确认第 2 期、第 3 期。下列指标提示可能发展为重症病例危重型:

(一)持续高热:体温(腋温)大于 39℃,常规退热效果不佳。

(二)神经系统表现:出现精神萎靡、呕吐、易惊、肢体抖动、无力、站立或坐立不稳等,极个别病例出现食欲亢进。

(三)呼吸异常:呼吸增快、减慢或节律不整。若安静状态下呼吸频率超过 30~40 次/min(按年龄),需警惕神经源性肺水肿。

(四)循环功能障碍:出冷汗、四肢发凉、皮肤花纹,心率增快(>140~150 次/min,按年龄)、血压升高、毛细血管再充盈时间延长(>2 s)。

(五)外周血 WBC 计数升高:外周血 WBC 超过 $15 \times 10^9/L$,除外其他感染因素。

(六)血糖升高:出现应激性高血糖,血糖大于 8.3 mmol/L。

可疑神经系统受累的病例应及早进行脑脊液检查。EV71 感染重症病例甄别的关键是密切观测患儿的精神状态、有无肢体抖动、易惊、皮肤温度以及呼吸、心率、血压等,并及时记录。

三、治疗要点

EV71 感染重症病例从第 2 期发展到第 3 期多在 1 d 以内,偶尔在 2 d 或以上。从第 3 期发展到第 4 期有时仅为数小时。因此,应当根据临床各期不同病理生理过程,采取相应救治措施。

第 1 期:无须住院治疗,以对症治疗为主。门诊医生要告知患儿家长细心观察,一旦出现 EV71 感染重症病例的早期表现,应当立即就诊。

第 2 期: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;对持续高热、有脊髓受累表现或病情进展较快的病例可酌情应用丙种球蛋白。密切观察体温、呼吸、心率、血压及四肢皮肤温度变化等可能发展为危重型的高危因素,尤其是 3 岁以内、病程 5 d 以内的病例。

第 3 期:应收入 ICU 治疗。在第 2 期治疗基础上,阻断

交感神经兴奋性,及时应用血管活性药物,如米力农、酚妥拉明等,同时给予氧疗和呼吸支持。酌情应用丙种球蛋白、糖皮质激素,不建议预防性应用抗菌药物。

第 4 期:在第 3 期治疗基础上,及早应用呼吸机,进行正压通气或高频通气。肺水肿和肺出血病例,应适当增加呼气末正压(PEEP);不宜频繁吸痰。低血压休克患者可应用多巴胺、多巴酚丁胺、肾上腺素和去甲肾上腺素等。严重心肺功能衰竭病例,可考虑体外膜氧合治疗。

第 5 期:给予支持疗法,促进各脏器功能恢复;肢体功能障碍者给予康复治疗;个别病例需长期机械通气治疗以维持生命。

四、治疗措施

(一)一般治疗。

注意隔离,避免交叉感染;清淡饮食,做好口腔和皮肤护理;药物及物理降温退热;保持患儿安静;惊厥病例使用地西洋、咪达唑仑、苯巴比妥等抗惊厥;吸氧,保持气道通畅;注意营养支持,维持水、电解质平衡。

(二)液体疗法。

EV71 感染重症病例可出现脑水肿、肺水肿及心功能衰竭,应适当控制液体入量。

在脱水降颅压的同时限制液体摄入。给予生理需要量 60~80 ml/(kg·d)(脱水剂不计算在内),建议匀速给予,即 2.5~3.3 ml/(kg·h)。注意维持血压稳定。

第 4 期:休克病例在应用血管活性药物同时,予生理盐水 10~20 ml/kg 进行液体复苏,30 min 内输入,此后可酌情补液,避免短期内大量扩容。仍不能纠正者给予胶体液输注。

有条件的医疗机构可采用中心静脉压(CVP)、有创动脉血压(ABP)、脉搏指数连续心输出量监测(PICCO)指导补液。

(三)脱水药物应用。

应在严密监测下使用脱水药物。无低血压和循环障碍的脑炎及肺水肿患者,液体管理以脱水剂和限制液体为主;如患者出现休克和循环衰竭,应在纠正休克、补充循环血量的前提下使用脱水药物。常用脱水药物包括:

1. 高渗脱水剂:(1)20%甘露醇 0.5~1.0 g/(kg·次),每 4~8 小时 1 次,20~30 min 快速静脉注射,静脉注射 10 min 后即可发挥脱水作用,作用可维持 3~6 h。严重颅内高压或脑疝时,可加大剂量至 1.5~2 g/(kg·次),2~4 h 1 次。(2)10%甘油果糖 0.5~1.0 g/(kg·次),4~8 h 1 次,快速静脉滴注,注射 10~30 min 后开始利尿,30 min 时作用最强,作用可维持 24 h。危重病例可采用以上两药交替使用,3~4 h 使用 1 次。

2. 利尿剂:有心功能障碍者,可先注射速尿 1~2 mg/kg,进行评估后再确定使用脱水药物和其他救治措施(如气管插管使用呼吸机)。

3. 人血白蛋白:人血白蛋白通过提高血液胶体渗透压,减轻脑水肿,且半衰期长,作用时间较长。用法:0.4 g/

(kg·次),常与利尿剂合用。

(四)血管活性药物使用。

1. 第 3 期:此期血流动力学常是高动力高阻力,表现为皮肤花纹、四肢发凉,但并非真正休克状态,以使用扩血管药物为主。常用米力农注射液:负荷量 50~75 μg/kg,维持量 0.25~0.75 μg/(kg·min),一般使用不超过 72 h。血压高者将血压控制在该年龄段严重高血压值以下、正常血压以上,可用酚妥拉明 1~20 μg/(kg·min),或硝普钠 0.5~5 μg/(kg·min),一般由小剂量开始逐渐增加剂量,逐渐调整至合适剂量(表 1)。

表 1 儿童严重高血压定义(mm Hg)

血压	年龄			
	<7 d	8~30 d	<2 岁	3~5 岁
收缩压	>106	>110	>118	>118
舒张压			>82	>84

注:1 mm Hg=0.133 kPa

2. 第 4 期:治疗同第 3 期。如血压下降,低于同年龄正常下限,停用血管扩张剂,可使用正性肌力及升压药物。可给予多巴胺 5~15 μg/(kg·min)、多巴酚丁胺 2~20 μg/(kg·min)、肾上腺素 0.05~2 μg/(kg·min)、去甲肾上腺素 0.05~2 μg/(kg·min)等。儿茶酚胺类药物应从低剂量开始,以能维持接近正常血压的最小剂量为佳。

以上药物无效者,可试用左西孟旦[起始以 12~24 μg/kg 负荷剂量静注,而后以 0.1 μg/(kg·min)维持]、血管加压素(每 4 小时静脉缓慢注射 20 μg/kg,用药时间视血流动力学改善情况而定)等。

(五)静脉丙种球蛋白(IVIG)应用。

在病毒感染治疗中应用 IVIG,主要是针对严重脓毒症。从 EV71 感染重症病例发病机制看,有证据支持下丘脑和(或)延髓的损伤导致交感神经系统兴奋,发生神经源性肺水肿和心脏损害,但 EV71 感染能否导致严重脓毒症尚不清楚,而且 IVIG 治疗 EV71 感染重症病例的确切疗效尚缺乏足够的循证医学证据。基于文献报道和多数临床专家经验,第 2 期不建议常规使用 IVIG,有脑脊髓炎和高热等中毒症状严重的病例可考虑使用。第 3 期应用 IVIG 可能起到一定的阻断病情作用,建议应用指征为:精神萎靡、肢体抖动频繁;急性肢体麻痹;安静状态下呼吸频率超过 30~40 次/min(按年龄);出冷汗、四肢发凉、皮肤花纹,心率增快 >140~150 次/min(按年龄)。可按照 1.0 g/(kg·d),连续应用 2 d)。第 4 期使用 IVIG 的疗效有限。

目前,已有国内企业生产出特异性 EV71 免疫球蛋白和含有 EV71 中和抗体的 IVIG,但尚未应用于临床。

(六)糖皮质激素应用。

糖皮质激素有助于抑制炎症反应,降低微血管通透性,稳定细胞膜并恢复钠泵功能,防止或减弱自由基引起的脂质过氧化反应。多数专家认为,糖皮质激素有助于减轻 EV71 感染所致的脑水肿和肺水肿,但尚缺乏充分循证医学证据支持。

第 2 期一般不主张使用糖皮质激素。第 3 期和第 4 期酌情给予糖皮质激素治疗。可选用甲基泼尼松龙 1 ~ 2 mg/(kg · d), 氢化可的松 3 ~ 5 mg/(kg · d), 地塞米松 0.2 ~ 0.5 mg/(kg · d)。病情稳定后, 尽早停用。是否应用大剂量糖皮质激素冲击治疗还存在争议。

(七) 抗病毒药物应用。

目前尚无确切有效的抗 EV71 病毒药物。利巴韦林体外试验证实有抑制 EV71 复制和部分灭活病毒作用, 可考虑使用, 用法为 10 ~ 15 mg/(kg · d), 分 2 次静脉滴注, 疗程 3 ~ 5 d。

(八) 机械通气应用。

1. 机械通气时机。

早期气管插管应用机械通气, 尤其是 PEEP 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。机械通气指征为: (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啰音; (4) 胸部 X 线检查提示肺部渗出性病变; (5) 脉搏容积血氧饱和度 (SpO₂) 或动脉血氧分压 (PaO₂) 明显下降; (6) 频繁抽搐伴深度昏迷; (7) 面色苍白、紫绀; 血压下降。

2. 机械通气模式。

常用压力控制通气, 也可选用其他模式。有气漏或顽固性低氧血症者可使用高频振荡通气。

3. 机械通气参数调节。

(1) 目标: 维持 PaO₂ 在 60 ~ 80 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 以上, 二氧化碳分压 (PaCO₂) 在 35 ~ 45 mm Hg, 控制肺水肿和肺出血。

(2) 有肺水肿或肺出血者, 建议呼吸机初调参数: 吸入氧浓度 60% ~ 100%, PIP 20 ~ 30 cm H₂O (1 mm Hg = 0.098 kPa) (含 PEEP), PEEP 6 ~ 12 cm H₂O, f 20 ~ 40 次/min, 潮气量 6 ~ 8 ml/kg。呼吸机参数可根据病情变化及时调高与降低, 若肺出血未控制或血氧未改善, 可每次增加 PEEP 2 cm H₂O, 一般不超过 20 cm H₂O, 注意同时调节 PIP, 确保潮气量稳定。

(3) 仅有中枢性呼吸衰竭者, 吸入氧浓度 21% ~ 40%, PIP 15 ~ 25 cm H₂O (含 PEEP), PEEP 4 ~ 5 cm H₂O, f 20 ~ 40 次/min, 潮气量 6 ~ 8 ml/kg。

(4) 呼吸道管理: 避免频繁、长时间吸痰造成气道压力降低, 且要保持气道通畅, 防止血凝块堵塞气管导管。

此外, 适当给予镇静、镇痛药, 常用药物包括: 咪唑安定 0.1 ~ 0.3 mg/(kg · h), 芬太尼 1 ~ 4 μg/(kg · h); 预防呼吸机相关性肺炎及呼吸机相关性肺损伤。

4. 撤机指征。

- (1) 自主呼吸恢复正常, 咳嗽反射良好;
- (2) 氧合指数 (OI = PaO₂/FiO₂ × 100) ≥ 300 mm Hg, 胸片好转;
- (3) 意识状态好转;
- (4) 循环稳定;
- (5) 无其他威胁生命的并发症。

(九) 体外膜氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 应用。

虽然 ECMO 已成功救治很多心肺功能衰竭患者, 但治疗 EV71 感染重症病例的经验很少。

当 EV71 感染重症病例经机械通气、血管活性药物和液体疗法等治疗无好转, 可考虑应用 ECMO。而脑功能衰竭患者不宜应用 ECMO。

参 考 文 献

- [1] 陆国平, 李兴旺, 吕勇, 等. 危重症手足口病 (EV71 感染) 诊治体会. 中国小儿急救医学, 2008, 15: 217-220.
- [2] Chang LY. Enterovirus 71 in Taiwan. *Pediatr Neonatol*, 2008, 49: 103-112.
- [3] 吴亦栋, 尚世强, 陈志敏, 等. 手足口病病原体流行特征分析及临床意义. 中华儿科杂志, 2010, 48: 535-539.
- [4] Cho HK, Lee NY, Lee H. Enterovirus 71-associated hand, foot and mouth diseases with neurologic symptoms, a university hospital experience in Korea, 2009. *Korean J Pediatr*, 2010, 53: 639-643.
- [5] 曾健生, 钱素云. 重症手足口病的特点与诊治. 中国急救医学, 2008, 28: 752-753.
- [6] Koroleva GA, Lukashev AN, Khudiakova LV. Encephalomyelitis caused by enterovirus type 71 in children. *Vopr Virusol*, 2010, 55: 4-10.
- [7] Chang LY, Lee CY, Kao CL. Hand, foot and mouth disease complicated with central nervous system involvement in Taiwan in 1980-1981. *J Formos Med Assoc*, 2007, 106: 173-176.
- [8] Wintergerst KA, Buckingham B, Gandrud L, et al. Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics*, 2006, 118: 173-179.
- [9] Preissig CM, Rigby MR. Hyperglycaemia results from beta-cell dysfunction in critically ill children with respiratory and cardiovascular failure: a prospective observational study. *Critical Care*, 2009, 13: R27.
- [10] Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, et al. Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 1097-1115.
- [11] 张育才, 李兴旺, 朱晓东, 等. 儿童危重肠道病毒 71 型肺炎及神经源性肺水肿的救治. 中华急诊医学杂志, 2008, 17: 1250-1254.
- [12] Weng KF, Chen LL, Huang PN, et al. Neural pathogenesis of enterovirus 71 infection. *Microbes and Infection*, 2010, 12: 505-510.
- [13] Huang CC, Liu CC, Chang YC, et al. Neurological complications in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med*, 1999, 341: 936-942.
- [14] Yan JJ, Wang JR, Lin CC, et al. An outbreak of enterovirus 71 infection in Taiwan 1998: a comprehensive pathological, virologic, and molecular study on a case of fulminant encephalitis. *J Clin Virol*, 2000, 17: 13-22.
- [15] Wang SM, Liu CC, Tseng HW, et al. Clinical spectrum of enterovirus 71 infection of children in southern Taiwan, with an emphasis on the neurological complications. *Clin Infect Dis*, 1999, 29: 184-190.
- [16] Theodore J, Robin ED. Pathogenesis of neurogenic pulmonary edema. *Lancet*, 1975, 2: 749-751.
- [17] Wu JM, Wang JN, Tsai YC, et al. Cardiopulmonary manifestations of fulminant enterovirus 71 infection. *Pediatrics*, 2002, 109: E26.
- [18] Lin TY, Chang LY, Hsia SH. The 1998 enterovirus 71 outbreak in Taiwan: pathogenesis and management. *Clin Infect Dis*, 2002, 34: a52-a57.

[19] Wang SM, Lei HY, Huang MC, et al. Therapeutic efficacy of milrinone in the management of enterovirus 71-induced pulmonary edema. *Pediatr Pulmonol*, 2005, 39:219-223.

[20] 邹映雪,傅红娜,郭永盛,等. 硝普钠对肠道病毒 71 型感染手足口病低血压期临床疗效分析. *中国小儿急救医学*, 2011, 18: 24-26.

[21] Jan SL, Lin SJ, Fu YC, et al. Extracorporeal life support for treatment of children with enterovirus 71 infection-related cardiopulmonary failure. *Intensive Care Med*, 2010, 36:520-527.

[22] Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children--1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatrics*, 1987, 79:1-25.

[23] Hazinski MF. *Nursing Care of the Critically Ill Child*, 2th ed. Louis: Mosby, 1992:32.

[24] Wang SM, ki HY, Huang MC, et al. Modulation of cytokine production by intravenous immunoglobulin in patients with enterovirus 71 associated bminstem encephalitis. *J Clin Viril*, 2006, 37:47-52.

[25] Mayer SA, Lin J, Homma S, et al. Myocardial Injury and Left Ventricular Performance After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 1999, 30:780-786.

[26] YC Fu, CS Chi, YT Chiu, et al. Cardiac complications of enterovirus rhombencephalitis. *Arch Dis Child*, 2004, 89: 368-373.

[27] 刘晓,夏培,冯霞,等. EV71 手足口病神经源性心脏功能不全的实时三维超声心动图检测. *中华超声医学杂志*, 2010, 11: 1844-1851.

[28] Han J, Ma XJ, Wan JF, et al. Long persistence of EV71 specific nucleotides in respiratory and feces samples of the patients with Hand-Foot-Mouth Disease after recovery. *BMC Infect Dis*, 2010, 10:178.

[29] Cao R, Han J, Deng Y, et al. Presence of high-titer neutralizing antibodies against enterovirus 71 in intravenous immunoglobulin manufactured from Chinese donors. *Clin Infect Dis*, 2010, 50: 125-126.

[30] Mao LX, Wu B, Bao WX, et al. Epidemiology of hand, foot, and mouth disease and genotype characterization of Enterovirus 71 in Jiangsu, China. *J Clin Virol*, 2010, 49: 100-104.

[31] 毛群颖,郝春生,张霞,等. 人免疫球蛋白中肠道病毒 71 型中和抗体效价的测定. *微生物学免疫学进展*, 2010, 32:18-21.

[32] Arya SC. Antiviral therapy for neurological manifestations of enterovirus 71 infection. *Clin Infect Dis*, 2000, 30:988.

[33] 张燕,朱贞,祝双利,等. 利巴韦林注射液在细胞水平上抑制 EV71 病毒复制的初步研究. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2009, 23:44-46.

[34] Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, et al. Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71. *Lancet Neurol*, 2010, 9:1097-1105.

[35] MacLaren G, Butt W, Best D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children: One institution's experience. *Pediatr Crit Care Med*, 2007, 8:447-451.

[36] Zhao J, Liu JPG, Feng ZY, et al. Clinical Outcomes and Experience of 20 Pediatric Patients Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation in Fuwai Hospital. *ASAIO J*, 2008, 54: 302-305.

[37] Jan SL, Lin SJ, Fu YC, et al. Extracorporeal life support for treatment of children with enterovirus 71 infection-related cardiopulmonary failure. *Intensive Care Med*, 2010, 36: 520-527.

卫生部手足口病临床专家组名单(按姓氏笔画排序):

卢联合 刘春峰 刘景院 许峰 李兴旺 李志方 陈志海
张育才 陆国平 钱素云 喻文亮 曾建生 蒋荣猛

(收稿日期:2011-05-05)

(本文编辑:李贵存)

· 会议 · 征文 · 消息 ·

《中华儿科杂志》亿活杯有奖征文通知

《中华儿科杂志》编辑委员会与深圳市康哲药业有限公司拟于 2011 年共同举办《中华儿科杂志》亿活杯有奖征文活动,现将有关事项通知如下。

1. 征文内容:有关“亿活®(布拉氏酵母菌散剂)”的临床应用经验总结和基础研究。可为论著或病例报告形式,具体书写要求和格式请参考本刊稿约(刊登于本刊 2011 年第 1 期第 79 页),以及在本刊刊出的论著和病例报告类论文。

2. 征文时间:2011 年 4 月开始,2012 年 1 月 31 日截止。

3. 征集方式:稿件请以“第一作者姓名+论文题目”命名,Email 至 fuxiaoxiapd@163.com,邮件主题请注明“亿活征文”。本活动只接受电子邮件投稿。

4. 投稿注意事项:(1)尚未公开发表的论文;(2)内容须具有科学性、先进性和实用性,数据须准确无误;(3)为方便

联系,稿件上请注明:单位、地址、邮编、电话、邮箱以及所有作者姓名。

5. 评审办法:征文结束后经本活动专家委员会对征文进行评审,论文第一作者视为获奖者,获奖名单刊登于《中华儿科杂志》。

6. 奖项设置:

一等奖 1 名 赞助参加欧美学术会议,或出国进修 3 到 6 个月

二等奖 2 名 赞助参加东南亚学术会议

三等奖 5 名 赞助参加国内学术会议

四等奖 10 名 赞助参加省内学术会议

7. 联系人:付晓霞。电话:010-85158217。