

肠道病毒 71 型手足口病流行病学及多器官损伤研究进展

李东明 林明

基金项目: 广西壮族自治区自然科学基金(2013GXNSFAA019256)

作者单位: 530003 广西南宁, 广西壮族自治区妇幼保健院

通讯作者: 李东明, Email: gxfyjy1965@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2017.04.017

【摘要】 世界范围内的几次手足口病大流行由 20 多种肠道病毒感染引起, 其中以肠道病毒 71 型(EV71)和柯萨奇病毒 A 组 16 型(CA16)最为常见。EV71 所致的重症手足口病可引起严重的神经、呼吸系统疾病和循环障碍等并发症, 其病情进展迅速, 病死率和致残率极高, 已成为许多国家的公共卫生问题。因此, 深入了解 EV71 感染手足口病流行病学特点及其致多器官损伤情况有重要意义。

【关键词】 手足口病; 肠道病毒 71 型; 流行病学; 多器官损伤

Epidemiology and multiple organ injury in HFMD of enterovirus 71: research progress

Li Dongming, Lin Ming. The Maternal and Child Health Care Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530003, Guangxi, China

Corresponding author: Li Dongming, Email: gxfyjy1965@126.com

【Abstract】 Several times of the worldwide epidemics of hand-foot-and-mouth disease (HFMD) are caused by infections stemmed from more than 20 kinds of enterovirus, among which enterovirus 71 (EV71) and Coxsackie virus A16 (CA16) are the most common. Severe cases of HFMD originated from EV71 may result in fatal complications like nervous system dysfunction and respiratory and/or circulatory failure. It has become a public health problem because of its rapid progression, high mortality, and morbidity. As a result, it is of great value to understand the epidemiological characteristics and its multiple organ dysfunction features of HFMD rooted in EV71 infection.

【Key words】 Hand, foot and mouth disease; Enterovirus 71; Epidemiology; Multiple organ injury

手足口病是常见的急性传染性疾病, 在世界范围内流行, 其病原体主要是多种肠道病毒^[1-3]。大多数患者症状轻微, 表现为低热、口腔溃疡和手、足、口等部位出现疱疹或皮疹, 1 周左右可自愈^[4]; 而重症病例可出现无菌性脑炎、脑膜炎、脑脊髓炎等神经系统疾病, 以及肺水肿、肺出血等呼吸系统疾病和循环障碍等并发症而导致死亡^[4-5], 已成为许多国家的公共卫生问题。随着对其病原学的不断研究, 越来越多的病原体被发现并报道, 但肠道病毒 71 型(EV71)和柯萨奇病毒 A 组 16 型(CA16)始终是导致手足口病的主要病原体, 且 EV71 所致重症手足口病导致的儿童病死率和严重后遗症发生率无下降趋势, 严重危害了儿童的健康。EV71 所致的重症或危重症手足口病发病早、病情重, 临床进展迅速, 病死率及致残率高, 且疾病负担日益增加^[6-7]。因此, 本文就 EV71 感染手足口病的流行情况和 EV71 感染重症手足口病器官损伤的研究进行简要的概述。

1 EV71 型流行病学概况

EV71 于 1969 年第一次从美国加利福尼亚州脑炎患者粪便中分离出来^[8], 过去 40 余年, 其在欧洲、美洲和中国台

湾、中国香港等亚太地区爆发流行。1975 年保加利亚爆发手足口病疫情, 705 例患者中死亡 44 例^[9]; 1978 年匈牙利爆发疫情, 1 550 例患者死亡 47 例^[10]; 1987 年美国发现重症患者 20 例, 导致瘫痪 7 例^[4]; 1999 年澳大利亚爆发 EV71 感染流行, 发现重症患者 29 例^[4-5]; 日本在 1973 年和 1978 年分别爆发了两次手足口病^[11-12]。自 1997 年 4 月马来西亚砂拉越州爆发手足口病大流行, 导致 48 例患者死亡起^[13], 手足口病在亚太地区进入了爆发流行期, 新加坡、越南、泰国和韩国等地也均发生了手足口病疫情^[14-17]。

1998 年中国台湾爆发 EV71 感染疫情, 哨点医院报道手足口病或疱疹性咽峡炎病例 129 106 例, 重症 405 例, 死亡 78 例^[18]。2000 年中国台湾再次爆发手足口病, 感染 80 677 例, 重症 291 例, 死亡 41 例; 2001 年又一次报道重症手足口病 389 例, 死亡 55 例^[19]。中国大陆, 1998 年深圳报道从粪便和咽拭子中分离出 EV71^[20]; 2007 年 4 月山东临沂爆发手足口病, 报道病例 1149 例, 重症 11 例, 死亡 3 例^[21]; 2008 年安徽阜阳爆发手足口病大规模流行^[22], 1~9 月共报道病例 61 049 例, 重症 353 例, 死亡 22 例。为此, 手足口病

引起了相关部门的高度关注,2008 年国家卫生部将其列入丙类传染病并进行监测管理,2008 至 2014 年共报告儿童手足口病超过 1 200 万例,导致 3 200 例患儿死亡^[23]。可见手足口病流行给儿童健康成长带来了极大威胁,已成为社会公共卫生问题。因此,加强手足口病流行病学的监测,并增加对疫情严重地区疾病监测和疫苗服用等方面的投入显得尤为重要。

2 EV71 感染致多器官损伤研究进展

EV71 感染的重症或危重症患者中,通过病毒的直接损伤、炎症损伤、缺血缺氧性损伤、免疫损伤、微循环和循环功能障碍等机制致病,既可造成脑、肺和心脏等单一器官损伤,也可累及多个器官导致多器官功能障碍综合征(MODS),且病情进展迅速,病死率极高,即使存活也可发生严重后遗症^[24]。目前关于多器官损伤的研究较少,且主要集中在多器官损伤患儿的病理、生理和临床特点等方面。

2.1 EV71 感染重症病例多器官损伤的病理特点 2000 年马来西亚大学 Shekhar 等^[25]报道了 29 例因迅速进展为神经性心肺功能衰竭而死亡的 EV71 感染病例,在获得的 5 例中枢神经系统组织和 2 例脑干组织中均发现炎症性病变,而 10 例心肌组织并无心肌炎改变。2009 年北京大学陆敏等^[26]对 5 例死亡病例的脑、肺、心、肝、肠、脾、胰腺、肾和淋巴结等进行病理解剖,结果显示其中 4 例有多器官损伤的病理改变,表现为脑炎和脊髓炎改变,伴有脑水肿,肺淤血、神经源性肺水肿、肺出血和广泛的肺透明膜形成以及肺泡间隔增宽及炎症细胞浸润,肠道等多部位淋巴组织增生。2013 年广西医科大学韦丹等^[27]报道了 14 例 EV71 感染死亡病例的尸体解剖结果:脑干变性、坏死,未见其他器官炎症性改变。2011 年暨南大学刘伟伟等^[28]报道了 7 例死亡患儿的尸体解剖结果:脑干及延髓变性、坏死,伴炎症细胞浸润;肺水肿、肺出血、明显的肺透明膜形成,伴肺泡间隔炎症细胞浸润;心脏间质有充血、水肿,伴心肌间质炎症细胞浸润;肝细胞局部水肿、变性,伴肝窦淋巴细胞浸润。2015 年广西医科大学孙丹等^[29]报道了 15 例死亡病例解剖结果:脑干、延髓变性、坏死;肺水肿、肺出血和少量肺透明膜形成,伴肺泡间隔炎症细胞浸润;心脏间质充血、水肿,伴心肌细胞炎症细胞浸润、心肌纤维变性、坏死;肾出血以及脾淤血。以上报道的死亡病例发生的多器官损伤多以脑、肺损伤为主,部分病例伴心、肝、脾脏、肠道等器官病理损伤,且多有较突出的炎症损伤。

2.2 EV71 感染重症患者的病理生理特点

2.2.1 EV71 直接致病 Pérez-Vélez 等^[30]研究显示,采用聚合酶链反应(PCR)方法对 EV71 感染患儿脑脊液、呼吸道和肠道等部分取样进行 EV71 检测,阳性检出率分别为 31.12%、100% 和 87.5%。研究显示,在死亡患儿脑干、肺脏、心肌和肝脏的组织切片中全部检出 EV71 病毒核酸;在死亡患儿脑组织多部位、呼吸道黏膜上皮细胞、巨噬细胞、肺泡细胞、腺上皮细胞和肠道黏膜上皮细胞中也全部检出 EV71-抗原阳性^[30],这表明 EV71 除有高度嗜神经细胞性^[31],也有嗜多器官组织细胞性,因而导致多器官损伤。

2.2.2 炎症反应与免疫功能紊乱 近年来,炎症反应对手足口患者器官损伤的作用已被广泛研究和证实,且受到临床医生的高度重视^[32]。EV71 等肠道病毒引起的手足口病在

世界范围内交替流行,由于临床医生对表现为高血压、高血糖、中性粒细胞计数升高、气促、高热、兴奋、肢体抖动、谵妄、躁动等全身炎症反应的早期危重型病例重视不够,从而导致了患者病情加重。当临床表现出循环、呼吸功能障碍等严重并发症时,多因无病原菌感染的实验室证据,错过了最佳干预时期,导致脓毒症和感染性休克的发生发展,最终导致心、肺和脑等多器官功能障碍,疾病进入危重期,甚至死亡,存活病例也多预后不良,这使临床医生极为困惑。近年来,对已诊断为病毒感染但未发现病原菌感染证据,且其临床表现与细菌性脓毒症一致的全身性感染病例诊断为病毒血症或类脓毒症^[4,33],这给符合全身炎症反应的 EV71 感染患儿的诊疗提供了依据。EV71 感染的病例发生脑损伤^[34]或肺出血、肺水肿等肺损伤表明患者伴有炎症性损伤,同时 CD4⁺ 和 CD8⁺T 淋巴细胞及 NK 细胞等细胞免疫下降^[35-36],提示机体炎症反应失衡和免疫紊乱。

2.2.3 循环与线粒体功能障碍 研究表明,多数 EV71 感染死亡病例尸体解剖未发现明显的心肌损伤病理变化^[25,27],然而患者治疗期间却常伴有休克或继发休克^[37-38]。1998 年中国台湾长庚纪念医院 Hsueh 等^[37]报道了 1 例类脓毒症的血 EV71 感染重症病例,患者在 24 h 左右死于呼吸、循环衰竭,临床有无菌性脑膜炎、脑脊髓炎和肺出血表现,符合多器官损伤诊断。尸检结果显示脑干、脊髓等部位神经元线粒体有变性、膜性小泡和空泡样改变。EV71 感染危重症患者发生的休克可以是单一性休克,也可以是混合性休克^[39]。在整个病程中可表现出包括心源性休克的不同类型休克,这种休克可能为一过性^[24,38]、持续性、反复性或迁延性的休克,从而引起机体携氧功能障碍。若休克纠正后继发氧利用障碍或能量代谢障碍,可导致器官损伤进行性加重。因此,循环障碍、线粒体功能障碍和炎症损伤的发生是多器官损伤的间接机制。

2.2.4 肠源性因素 陆敏等^[26]研究显示, EV71 感染死亡病例的肠道屏障功能发生障碍,临床病例特点有肠道上皮细胞病变、淋巴组织增生和细胞凋亡;而危重症病例有消化道黏膜损伤出血等表现,多由吸收障碍导致的腹泻和动力麻痹导致的腹胀引起。通过肠道细菌或毒素可以诱发多器官损伤,或使原有的多器官损伤进一步加重。因此在 EV71 感染重症或危重症病例的救治时应注意胃肠功能的保护,防止肠道进一步污染。

2.3 器官损伤的临床特点 1998 年中国台湾长庚医院报道了 1 例重症病例,病情进展迅速,以类脓毒症为主要临床表现,序贯累及脑、肺、循环和凝血功能,临床诊断为多器官损伤,患者在 24 h 左右死于呼吸、循环衰竭。尸检结果显示脑干、脊髓等部位神经元线粒体有变性、膜性小泡和空泡样改变^[37]。1994 至 2003 年中国台湾大学报道的 EV71 感染危重和死亡病例主要为脑、肺损伤,同时伴有类脓毒症、心肌炎、肝衰竭和弥散性血管内凝血(DIC)等的多器官损伤^[24]。2000 年马来西亚大学 Shekhar 等^[25]报道了 29 例 EV71 感染病例均因迅速进展为神经性心肺功能衰竭而死亡,多数患儿临床表现和影像学检查提示为左心衰竭,且并发心源性休克和肺水肿,而 10 例心肌组织病理检查未见心肌炎相关病变。

综上, EV71 感染患儿尤其是危重症患儿,存在以上导

致多器官损伤或诱发多器官损伤的病理学依据、病理生理基础,以及比较突出的脑、肺、心等多器官损伤的临床表现, EV71 感染重症和危重症患者易发生多器官损伤。

EV71 感染手足口病患儿病情变化快^[39],其在全球范围内爆发流行,严重危害儿童的健康,已成为社会公共卫生问题。尽管 EV71 病毒疫苗已经可以预防接种,也取得了良好的效果^[40];但在我国,这种二类疫苗并未被广泛接种。因此有必要加强疾病相关知识普及,增加对疾病预防的投入,积极推进疫苗的预防接种。EV71 感染重症或危重症病例发病早、病情重,临床进展迅速,可造成单一或多器官损伤,病死率极高,而存活者也可发生严重后遗症^[24]。通过研究器官损伤的病理生理和临床特点,有助于 EV71 感染病例做到早诊断、早治疗,以防止疾病的进展^[41],尤其对防止其进展为多器官损伤就显得尤为重要;同时在疾病治疗的过程中,可有效地评估治疗效果,实时调整治疗方案。

参考文献

- 翟凯齐,张丽娜. 2014 年某医院 6224 例手足口病病原学分析[J]. 实用检验医师杂志, 2015, 7(1): 60-62.
- Alsop J, Flewett TH, Foster JR. "Hand-foot-and-mouth disease" in Birmingham in 1959 [J]. Br Med J, 1960, 2(5214): 1708-1711.
- 曹莉,韦妍飞,刘燕,等. 危重症手足口病 13 例机械通气病例临床分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(2): 100-103.
- Khetsuriani N, Lamonte-Fowlkes A, Oberst S, et al. Enterovirus surveillance: United States, 1970-2005 [J]. MMWR Surveill Summ, 2006, 55(8): 1-20.
- McMinn P, Stratov I, Nagarajan L, et al. 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.
- Xu W, Liu CF, Yan L, et al. Distribution of enteroviruses in hospitalized children with hand, foot and mouth disease and relationship between pathogens and nervous system complications [J]. Virol J, 2012, 9: 8. DOI: 10.1186/1743-422X-9-8.
- Chen SP, Huang YC, Li WC, et al. Comparison of clinical features between coxsackievirus A2 and enterovirus 71 during the enterovirus outbreak in Taiwan, 2008: a children's hospital experience [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2010, 43(2): 99-104.
- Schmidt NJ, Lennette EH, Ho HH. An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system [J]. J Infect Dis, 1974, 129(3): 304-309.
- Chumakov M, Voroshilova M, Shindarov L, et al. Enterovirus 71 isolated from cases of epidemic poliomyelitis-like disease in Bulgaria [J]. Arch Virol, 1979, 60(3-4): 329-340.
- Nagy G, Takátsy S, Kukán E, et al. Virological diagnosis of enterovirus type 71 infections: experiences gained during an epidemic of acute CNS diseases in Hungary in 1978 [J]. Arch Virol, 1982, 71(3): 217-227.
- Tagaya I, Tachibana K. Epidemic of hand, foot and mouth disease in Japan, 1972-1973: difference in epidemiologic and virologic features from the previous one [J]. Jpn J Med Sci Biol, 1975, 28(4): 231-234.
- Tagaya I, Takayama R, Hagiwara A. A large-scale epidemic of hand, foot and mouth disease associated with enterovirus 71 infection in Japan in 1978 [J]. Jpn J Med Sci Biol, 1981, 34(3): 191-196.
- Chua KB, Chua BH, Lee CS, et al. Genetic diversity of enterovirus 71 isolated from cases of hand, foot and mouth disease in the 1997, 2000 and 2005 outbreaks, Peninsular Malaysia [J]. Malays J Pathol, 2007, 29(2): 69-78.
- Ang LW, Koh BK, Chan KP, et al. Epidemiology and control of hand, foot and mouth disease in Singapore, 2001-2007 [J]. Ann Acad Med Singapore, 2009, 38(2): 106-112.
- Tu PV, Thao NT, Perera D, et al. Epidemiologic and virologic investigation of hand, foot, and mouth disease, southern Vietnam, 2005 [J]. Emerg Infect Dis, 2007, 13(11): 1733-1741.
- Chatproedprai S, Theanboonlers A, Korkong S, et al. Clinical and molecular characterization of hand-foot-and-mouth disease in Thailand, 2008-2009 [J]. Jpn J Infect Dis, 2010, 63(4): 229-233.
- Hyeon JY, Hwang S, Kim H, et al. Accuracy of diagnostic methods and surveillance sensitivity for human enterovirus, South Korea, 1999-2011 [J]. Emerg Infect Dis, 2013, 19(8): 1268-1275.
- Ho M, Chen ER, Hsu KH, et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group [J]. N Engl J Med, 1999, 341(13): 929-935.
- Huang SW, Hsu YW, Smith DJ, et al. Reemergence of enterovirus 71 in 2008 in Taiwan: dynamics of genetic and antigenic evolution from 1998 to 2008 [J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(11): 3653-3662.
- 何雅青,杨帆,李良成. 我国深圳地区手足口病患者肠道病毒 71 型的分离与鉴定[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 1999, 13(1): 83.
- Zhang Y, Tan XJ, Wang HY, et al. An outbreak of hand, foot, and mouth disease associated with subgenotype C4 of human enterovirus 71 in Shandong, China [J]. J Clin Virol, 2009, 44(4): 262-267.
- Zhang Y, Zhu Z, Yang W, et al. An emerging recombinant human enterovirus 71 responsible for the 2008 outbreak of hand foot and mouth disease in Fuyang city of China [J]. Virol J, 2010, 7: 94.
- Wang J, Pu J, Liu L, et al. Clinical and Associated Immunological Manifestations of HFMD Caused by Different Viral Infections in Children [J]. Glob Pediatr Health, 2016, 3: 2333794X16643723.
- Yang TT, Huang LM, Lu CY, et al. Clinical features and factors of unfavorable outcomes for non-polio enterovirus infection of the central nervous system in northern Taiwan, 1994-2003 [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2005, 38(6): 417-424.
- Shekhar K, Lye MS, Norlijah O, et al. Deaths in children during an outbreak of hand, foot and mouth disease in Peninsular Malaysia--clinical and pathological characteristics [J]. Med J Malaysia, 2005, 60(3): 297-304.
- 陆敏,孟刚,何耀鑫,等. 感染肠道病毒 71 型婴儿 5 例尸检组织病理分析[J]. 中华病理学杂志, 2009, 38(2): 81-85.
- 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.
- 刘伟伟. EV71 致病性手足口病患儿死亡的病理学研究[D]. 济南: 济南大学, 2011.
- 孙丹. 331 例危重症手足口病死亡病例临床特点及相关因素分析[D]. 南宁: 广西医科大学, 2015.
- Pérez-Vélez CM, Anderson MS, Robinson CC, et al. Outbreak of neurologic enterovirus type 71 disease: a diagnostic challenge [J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(8): 950-957.
- 梁珍丽. 人体 EV71 病毒受体分布特点及 EV71 感染重症婴幼儿的病例变化[D]. 南宁: 广西医科大学, 2015.
- 杨悦杰,李颖,刘亚敏,等. 乌司他丁对重症手足口病患儿血清炎症因子水平的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(12): 926-927.
- Selvarangan R, Nzabi M, Selvaraju SB, et al. Human parechovirus 3 causing sepsis-like illness in children from midwestern United States [J]. Pediatr Infect Dis J, 2011, 30(3): 238-242.
- Wang SM, Lei HY, Yu CK, et al. Acute chemokine response in the blood and cerebrospinal fluid of children with enterovirus 71-associated brainstem encephalitis [J]. J Infect Dis, 2008, 198(7): 1002-1006.
- 周立新,李铁男,麦志广,等. 危重型手足口病合并急性肺水肿患儿的临床特点[J]. 中华危重病急救医学, 2015, (7): 563-567.
- 刘彦明,曹越,吴勤如,等. 手足口病患儿氧化应激指标及外周血淋巴细胞百分比检测结果分析[J]. 实用检验医师杂志, 2015, 7(4): 203-206.
- Hsueh C, Jung SM, Shih SR, et al. Acute encephalomyelitis during an outbreak of enterovirus type 71 infection in Taiwan: report of an autopsy case with pathologic, immunofluorescence, and molecular studies [J]. Mod Pathol, 2000, 13(11): 1200-1205.
- 徐梅先,张军桥,闫春明. 肠道病毒 71 感染致危重型手足口病的研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20(6): 382-384.
- Wu JM, Wang JN, Tsai YC, et al. Cardiopulmonary manifestations of fulminant enterovirus 71 infection [J]. Pediatrics, 2002, 109(2): E26-26.
- Wei M, Meng F, Wang S, et al. 2-year efficacy, immunogenicity, and safety of vigoo enterovirus 71 vaccine in healthy Chinese children: a randomized open-label study [J]. J Infect Dis, 2017, 215(1): 56-63.
- 翟凯齐,张丽娜,高巍,等. 血清 S100β 蛋白及 NSE 联合检测在手足口病脑损伤诊断中的临床价值[J]. 实用检验医师杂志, 2015, 7(3): 173-176.

(收稿日期: 2017-09-18)
(本文编辑: 杨程伍 张耘菲)