

手足口病住院患儿二次发热原因及临床意义探讨

陈向前, 施学文, 曹 青, 邵 雷

(泗洪县儿童医院儿内科, 江苏 宿迁 223900)

[摘要] 目的:探讨手足口病住院患儿二次发热的原因及其临床意义。方法:回顾性调查 2010 年 7 月~2011 年 6 月 576 例手足口病及 1 028 例急性上呼吸道感染住院患儿,选取出现二次发热的病例(157 例),对二次发热病例在两种病房的发生率、病原学及临床特点进行分析。结果:手足口病病房二次发热的发生率为 15.45%(89/576),同期普通病房为 6.61%(68/1 028),两组病例差异有统计学意义($\chi^2=32.645, P < 0.001$);病原学分析,普通病房二次发热的 68 例(100%, 68/68)、手足口病病房 50 例(56.18%, 50/89)中发现新的病原体,确诊为院内感染,手足口病另 39 例(43.82%, 39/89)未发现新的病原体,且此部分患儿均为肠道病毒 71 型(EV71)感染,无院内感染证据;临床特点分析,39 例 EV71 感染在第二次热峰时均表现为神经系统感染症状。结论:住院病例出现二次发热的发生率,手足口病病房高于上呼吸道感染病房;手足口病不同型肠道病毒间存在院内交叉感染;部分 EV71 感染可能有“双峰热”特点,出现第二次发热可能提示神经系统开始受累。

[关键词] 儿童;二次发热;手足口病;肠道病毒 71 型

[中图分类号] R725.1

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2013)02-274-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20130232

近年本地区手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)流行,病原以肠道病毒 71 型(enterovirus type 71, EV71)、柯萨奇病毒 A 组 16 型(Coxsackie virus group A, CA16)为主。本地区 HFMD 住院患儿有两次热峰的病例异常增多,尤其是 EV71 感染的患儿,明显有别于急性上呼吸道感染(acute respiratory infection, ARI)住院患儿,且 EV71 感染病例第二次发热后,临床多伴有神经系统感染症状。为探寻其中原因,本文对 HFMD 住院患儿出现二次发热的病例进行回顾性调查分析,与同期 ARI 住院患儿作对比,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象

2010 年 7 月~2011 年 6 月,本院共收治 HFMD 患儿 576 例,病程中出现二次发热的病例 89 例;共收治 ARI 患儿 1 028 例,病程中出现二次发热的病例 68 例。两组病例中二次发热的病例共 157 例。二次发热病例选取标准:①住院期间病程中有 2 次以上发热(腋温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$)过程;②所有病例第一次退热距第二次起热,间隔 ≥ 72 h;③排除入院第一诊断不相符的病例。

1.2 方法

1.2.1 诊断、评价标准

HFMD 诊断标准符合卫生部《手足口病诊疗指

南(2010 版)》^[1];神经系统感染判定依据《肠道病毒 71 型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识(2011 年版)》中重症病例神经系统症状,以及脑脊液、MRI 等其他辅助检查^[2];同一患儿二次发热后检测到不同于初始发病的新病原认为院内感染。

1.2.2 病原判定

标本分别在就诊当日和第二次热峰时采集,病毒感染病例采取咽拭子标本,病毒核酸提取采用 QIAamp® MinElute® Virus Spin Kit(美国 Qiagen 公司, Cat No 57704)试剂盒提取病毒 DNA/RNA,操作步骤按试剂盒要求进行,采用 50 μl AVE 洗脱病毒核酸;逆转录采用 SuperScript III First-Strand Synthesis System for RT-PCR(美国 Invitrogen 公司, Cat No 18080-051)试剂盒进行病毒核酸逆转录,按试剂盒说明进行;采用 Seeplex® RV15 ACE Detection(美国 Seegene 公司, Cat No RV6F00Y)试剂盒(多重 PCR)检测呼吸道病毒核酸:包括流感病毒甲型和乙型、呼吸道合胞病毒 A 型和 B 型、腺病毒、鼻病毒、肠道病毒包括 EV71、CA16、埃可病毒、副流感病毒 1~4 型;细菌感染病例采取咽拭子、扁桃体部位脓液或血液进行细菌培养,采用哥伦比亚选择性培养基(血平板、巧克力平板各一),置 5% CO_2 培养箱(35 $^{\circ}\text{C}$, 18~24 h)培养,根据培养基上菌落特点、革兰氏染色、显微镜下观察、生化反应等方法鉴定细菌;所有标本送市疾控中心实验室检测,对病例病毒或细菌

感染的定性依检测结果并结合临床表现综合判定。

1.2.3 病例收集与整理

采用回顾性调查方法,收集病案室相关科室病例资料并核实医院感染办公室相关资料,对选取的157例患儿的临床资料逐一整理,入计算机建库归档,进行分析。

1.3 统计学方法

应用SPSS11.5统计软件对临床资料进行统计学处理,率及构成比的比较采用 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 二次发热的发生率

对出现二次发热患儿分别按年龄 < 6 个月、 6 个月~ 3 岁、 > 3 岁,发病季节以春夏季、秋冬季分组,统计每组发生率,分别对HFMD与ARI相同组进行率的比较。结果HFMD患儿二次发热总发生率15.45%(89/576例),ARI患儿二次发热总发生率6.61%(68/1028例),两组差异有统计学意义($\chi^2 = 32.645, P < 0.001$),分布在年龄、性别、发病季节组上的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 二次发热前后病原检测情况

分别对HFMD与ARI病例二次发热前后病原检测情况比较,结果两组病例各种病原构成前后均发生明显变化(表1),68例ARI患儿(100%,68/68)及50例HFMD患儿(56.18%,50/89)二次发热后均检测到了新的病原,可确诊为院内感染;HFMD患儿中另39例(43.82%,39/89)未发现新的病原体,且此部分患儿均为EV71感染,不认为是院内感染;前后不同病原,HFMD病房中CA16新出现8例,EV71新出现4例,且此12例出现第二次发热的时间距离入院时间超过10d。

表1 两组二次发热病例两次发热致病原检测对比
(n)

组别	ARI(n=68)		HFMD(n=89)	
	第一次	第二次	第一次	第二次
EV71	2	1	55	43
CA16	13	4	34	8
呼吸道合胞病毒	23	12	0	11
流感病毒	10	8	0	2
细菌	7	26	0	18
其他 Δ	13	17	0	7

Δ :副流感病毒、腺病毒、埃可病毒、鼻病毒。

2.3 二次发热的感染部位

比较两组确诊为院内感染的病例,感染部位按系统分类,结果两种病房院内感染率、感染部位构成

比经统计学分析无显著差异($P > 0.05$)。

2.4 EV71感染患儿出现二次发热后的临床表现

对非院内感染的39例EV71感染患儿出现二次发热后的临床表现进行统计,结果39例临床表现均具有神经系统症状,部分病例临床确诊为中枢神经系统感染,这些病例尚有如下特点:①6个月~3岁占82.05%(32/39);②男女比为1.79:1(25:14);③再现热峰距初始发病时间为5~7d的病例占84.62%(33/39);④89.74%(35/39)患儿脑脊液检查异常。

3 讨论

患儿住院期间,可能出现反复发热,若其经过了第一次发热过程,热退3d后,再次出现发热,即为“二次发热”病例。出现二次发热病例的现象,在各级医院均较常见,一般认为,在上呼吸道感染的普通病房出现二次发热是医院感染的原因。本研究发现在儿童专科医院,HFMD流行期间HFMD病房较同期普通病房二次发热病例的发生率明显增高,与患儿年龄、性别、发病季节等因素无关,值得探究其原因。

本文通过对所选病例进行分析可见,医院感染是HFMD病例出现二次发热的原因之一,且具有特殊性。本组病例HFMD病房二次发热病例中50例(56.18%,50/89)可检测到新的病原,符合医院感染诊断标准^[3],医院感染率与ARI病房相似,只是医院感染在不同病房的病原构成不同。其特殊性在于,EV71和CA16之间在同一病房可发生院内交叉感染。本文新发现EV71和CA16病原的12例患儿,出现二次发热的时间均在距入院时间 > 10 d,超过HFMD平均潜伏期2~10d^[1,4-6],为院内感染病例。大量资料显示,HFMD可为多种属肠道病毒及其他病毒感染引起,且肠道病毒间无交叉免疫^[4-6],患儿感染一种肠道病毒后,短期内可再感染另一种。由于大多数HFMD患儿临床表现相似,单纯以皮肤、黏膜疱疹的特点及其他临床表现,无法鉴别为何种病原感染,而卫生部《手足口病诊疗指南(2010版)》未提出收住院患儿应按病原隔离治疗^[1],势必造成收住同一病房的HFMD可能存在不同患儿不同病原,而各地报道,HFMD流行期其病原均混合存在,以EV71、CA16为主,本地区也不例外^[7-9]。混住同一病房为不同肠道病毒之间交叉感染创造了条件。本研究提示病原检测的重要性,医院是否应该对HFMD患儿按病原隔离收治不同病房,值得商榷。

相似的医院感染率,HFMD病房却有较高的二次发热病例的发生率,进一步分析发现,HFMD病房

中病原为 EV71 的部分病例, 病程中未发现新的病原, 无医院感染证据, 提示 EV71 感染病例出现二次发热的原因, 可能不是医院感染, 而是该病原感染本身特点所致, 也是 HFMD 病房有较高的病例二次发热发生率的另一原因。

《肠道病毒 71 型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识(2011 年版)》指出, EV71 感染 2 期病例属重症病例, 主要临床表现为精神软弱或嗜睡、惊跳、肢体抖动或震颤、呕吐、惊厥、瘫痪等, 辅助检查脑脊液正常或出现细胞数增多、蛋白增高, 核磁共振成像部分病例出现脑脊髓灰白质损害征象^[10]。本文无医院感染证据的 39 例 (43.82%, 39/89)EV71 感染病例, 二次发热后均发现伴发神经系统损害征象, 绝大多数病例二次热峰出现在病程中的 5~7 d, 男性多于女性, 6 个月~3 岁多见, 有神经系统损害的证据, 与其他院内感染的病例有明显差异。提示部分 EV71 感染病例出现二次发热可能系自身疾病特定发展阶段。近期有研究揭示了 EV71 病毒的精确结构^[11], 目前国内外研究倾向于 EV71 病毒感染以及扩散途径与脊髓灰质炎类似, 多通过逆向轴突转运系统进入中枢, 与脊髓灰质炎病毒比较, EV71 病毒对神经系统的损害更为广泛^[12]。据此推测 EV71 感染部分病例可能会出现类似脊髓灰质炎“双峰热”表现, 其确切机制仍需要积累更多的临床资料证实。临床亦能发现, EV71 感染病例出现第二次热峰时, 多伴有神经系统受累表现, 提示临床上需重视此类现象, 应与院内感染相鉴别, 采用不同的处置措施。

[参考文献]

[1] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010 年)

[S]. 2010

- [2] 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):675-677
- [3] 中华人民共和国卫生部. 卫生部关于印发医院感染诊断标准(试行)的通知[S]. 2001
- [4] Chen KT, Chang HL, Wang ST, et al. Epidemiologic features of hand-foot-mouth disease and herangina caused by enterovirus 71 in Taiwan, 1998-2005[J]. Pediatrics, 2007, 120(2):e244-e252
- [5] Lin TY, Chang LY, Hsia SH, et al. The 1998 enterovirus 71 outbreak in Taiwan: pathogenesis and management[J]. Clin Infect Dis, 2002, 34(2):52-57
- [6] Chong CY, Chan KP, Shah VA, et al. Hand, foot and mouth disease in Singapore: a comparison of fatal and nonfatal cases[J]. Acta Paediatr, 2003, 92(10):1163-1169
- [7] 杨智宏, 朱启镛, 李秀珠, 等. 2002 年上海儿童手足口病病例中肠道病毒 71 型和柯萨奇病毒 A 组 16 型的调查 [J]. 中华儿科杂志, 2005, 43(9):648-652
- [8] 朱汝南, 钱 渊, 邓 洁, 等. 北京市儿童手足口病与肠道病毒 71 型柯萨奇病毒 A 组 16 型感染有关[J]. 中华儿科杂志, 2007, 28(10):1004-1008
- [9] 嵇 红, 李 亮, 吴 斌, 等. 江苏省 2008 年至 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
- [10] 彭炳蔚, 杜志宏, 李小晶, 等. 从临床和磁共振成像看非脊髓灰质炎肠道病毒 71 型相关性急性迟缓性瘫痪的演变和预后[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(4):255-260
- [11] Wang J, Stuart DI, Rao Z, et al. A sensor-adaptor mechanism for enterovirus uncoating from structures of EV71 [J]. Nat Struct Mol Biol, 2012, 19(4):424-429
- [12] 严秀峰, 俞 蕙. 肠道病毒 71 型所致手足口病发病机制研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(12):916-918

[收稿日期] 2012-09-01