

- 19 Madaschi C, Aoki T, de Almeida Ferreira Braga DP, et al. Zona pellucida birefringence score and meiotic spindle visualization in relation to embryo development and ICSI outcomes[J]. *Reprod Biomed Online*, 2009, 18(5): 681-686.
- 20 Shen Y, Betzendahl I, Sun F, et al. Non-invasive method to assess genotoxicity of nocodazole interfering with spindle formation in mammalian oocytes[J]. *Reprod Toxicol*, 2005, 19(4): 459-471.
- 21 Cheng J, Huang L, He B, et al. Quantitative analysis of the intensity of zona pellucida birefringence of oocytes during IVF cycles[J]. *Reprod Fertil Dev*, 2010, 22(8): 1167-1174.
- [收稿日期 2011-01-14][本文编辑 谭毅 黄晓红]

新进展综述

手足口病并发中枢神经系统损害的研究进展

张才儒, 谢付静(综述), 蒋就喜(审校)

基金项目: 桂林市科学研究与技术开发计划项目(编号:20090536)

作者单位: 541400 桂林, 资源县人民医院儿科(张才儒); 541001 桂林, 桂林医学院附属医院(谢付静, 蒋就喜)

作者简介: 张才儒(1958-), 男, 大学本科, 医学学士, 主治医师, 研究方向: 手足口病及其相关疾病。E-mail: zyxrmyy4311156@163.com

通讯作者: 蒋就喜(1955-), 男, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 重大传染病分子生物学及流行病学。E-mail: gjjiangx@sohu.com

[摘要] 肠道病毒 71 型(EV71)感染患者后可引起手足口病, 重症者可合并中枢神经系统损害、神经源性肺水肿和神经源性心肌损害等。对手足口病并发中枢神经系统损害的发病机制、临床表现、诊断和治疗方法作一综述。

[关键词] 手足口病; 肠道病毒 71 型; 中枢神经系统

[中图分类号] R 512.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2011)07-0674-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.07.33

Research advances on hand foot and mouth disease complicated with central nervous system damage

ZHANG Cai-ru, XIE Fu-jing, JIANG Jiu-xi. Department of Pediatrics, the People's Hospital of Ziyuan County, Guilin 541400, China

[Abstract] Enterovirus 71 (EV71) infection can cause hand foot and mouth disease (HFMD). In the severe case HFMD can be complicated with central nervous system damage, neurogenic pulmonary edema, neurogenic myocarditis and so on. This paper reviewed the pathogenesis, clinical manifestation, diagnosing and treating of HFMD complicated with central nervous system damage.

[Key words] Hand foot and mouth disease; Enterovirus 71; Central nervous system

感染肠道病毒 71 型(Enterovirus 71, EV71)和柯萨奇病毒 A16(Coxsackievirus A16, CA16)后均能导致手足口病(HFMD), 两者所引起的手足口病在临床症状上难以区别, 但由于 EV71 具有高度嗜神经性, 它能引起无菌性脑膜炎、脑炎、脊髓灰质炎样麻痹等中枢神经系统损害以及继之而来的神经源性肺水肿、神经源性心肌损害等, 致残率及病死率都较高。自 1969 年 Schmidt 等^[1]首次分离出肠道病毒和定出血清型并作了相关报道至今已有 40 余年, 之后 EV71 感染引起的手足口病在保加利亚、马来西亚、台湾、新加坡等世界各地大规模爆发流行。2010

年, 我国广东、广西、山东、河南等全国范围内爆发手足口病, 且并发中枢神经系统损害的重症率和病死率均较高。本文对 EV71 感染后引起的重症手足口病并发中枢神经系统损害的研究进展作一综述。

1 手足口病的流行概况

手足口病一年四季均可发病, 以 6~9 月为发病高峰期^[2], 每 3 年左右有一次大流行, 一般为 EV71 病毒感染和柯萨奇 16 型病毒感染, 每次以其中的一种病毒感染为主。手足口病在世界范围内的大流行主要有 1975 年保加利亚、1997 年马来西亚以 EV71 感染为主的手足口病毒爆发和 1998 年我国的台湾地

区发生的EV71感染引起的手足口病。我国大陆地区自1995年武汉病毒研究所首次分离出EV71病毒^[3]以来,已发生过数次大的爆发流行;2008年安徽阜阳发生EV71感染为主引起的手足口病^[4]。2010-03国内开始出现手足口病疫情,短时间内出现全国范围内爆发,截至2010-06-22全国累计报告手足口病病例987 779例,其中重症15 501例,死亡537例^[5]。

2 手足口病的病因和发病机制

EV71病毒通过各种途径侵入人体后,主要在咽部黏膜、小肠黏膜等上皮组织和局部的淋巴组织繁殖,大部分患者表现为隐性感染,并产生特异性抗体,少数患者因机体免疫力低下,病毒可以进入血液循环,产生病毒血症,进而播散至手足口、神经系统等不同靶器官而造成感染,重症患儿可以出现无菌性脑炎、脑脊髓膜炎和神经源性肺水肿、循环衰竭等与神经系统相关的疾病^[6],重症病例死亡率高,神经源性肺水肿是重要死因^[7],而发病的主要原因是EV71病毒直接感染中枢神经系统后引起的一系列神经源性反应^[8]。

2.1 EV71引起中枢神经系统损伤的发病机制 张洪周^[9],田野^[10]等分别报道了2010年在我国河南、南京等地发生的手足口病,部分患者出现精神差、四肢惊跳等神经源性肺水肿等,这些症状是患者病情危重的表现,如不进一步治疗,患者可能在短时间内死亡。但是,EV71累及中枢神经系统的机制尚不完全清楚,有研究发现EV71有嗜神经性,并直接损伤神经元引起相应病变,在感染EV71早期可引起持续性病毒血症和脑脊液屏障通透性增加,但血源性途径并非累及中枢神经系统的主要途径。脑干是最易被EV71感染的部位,并可损伤大脑、脑桥、延髓、小脑和脊髓。脑干损伤主要集中于延髓腹侧、背侧和中间,这些部位是与血管运动有关的交感抑制中枢,被破坏后导致交感神经活性、动脉压和心率随着呼吸压力增加而增加。此后,副交感神经活性增加,导致动脉压和心率下降。

2.2 神经源性肺水肿的发病机制 神经源性肺水肿是指在无原发性心、肺和肾等疾病的情况下,由颅脑损伤或中枢神经系统其他疾病引起的突发性颅内压增高而导致的急性肺水肿。1995年美国报道一位患儿死于肠道病毒中枢神经系统感染引起的神经源性肺水肿,大量尸检和组织病理学证据表明,EV71引起的肺水肿是神经源性的^[11]。神经源性肺水肿明确的发病机制目前尚不清楚,公认的理论有

冲击伤和渗透缺陷理论,目前普遍认为神经源性肺水肿是机体过度应激导致交感神经兴奋和肺内血管活性物质自行渗透两者共同作用的结果^[12]。Nolan等^[13]认为急性肺水肿和心肺失代偿可能是由于脑干的血管舒缩中枢受损,引起植物神经功能紊乱,最终导致肺水肿。患儿感染EV71后造成病毒血症,病毒侵入中枢神经系统,损害脑干神经核,导致交感神经过度兴奋;儿茶酚胺大量释放入血,周围血管收缩,血流动力学急剧变化,动脉血压急剧增高,体循环内大量血液进入肺循环,造成肺动脉压增高;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,形成肺水肿;同时,体内血管活性物质大量释放,使血管通透性增加进一步加重肺水肿。

3 手足口病并发中枢神经系统损害的临床表现

重症手足口病如累及中枢神经系统在临床上可表现为无菌性脑膜炎、脑炎、小脑炎、类脊髓灰质炎综合征和脑脊髓炎。张洪周等^[9]研究了2010年河南地区138例手足口病并发中枢神经系统损害患者的资料,其中全部病例都有精神差、嗜睡,78%的患儿易惊,63.77%有肢体抖动、无力及走路不稳,32.61%出现呕吐,部分患者出现了惊厥、肌阵挛、眼球震颤或迟缓性麻痹、昏迷等,2.17%的患者出现神经源性肺水肿和循环衰竭。陆国平等^[14]根据手足口病的临床表现将其分为4期,即皮疹/疱疹性咽峡炎期、脑炎期、心血管功能衰竭期、恢复期。重症手足口病在病程2~4d,要特别注重神经系统症状,即四肢抖动、精神差、易惊、呕吐、肌无力等都是重症手足口病合并脑炎的常见症状。Huang^[15]对1998年我国台湾地区手足口病流行期间的44例神经系统感染者进行分析,根据神经系统受累的程度将脑干脑炎分为三级:I级表现为肌震颤和共济失调,5%的患儿留下永久性神经系统后遗症;II级表现为肌震颤和颅神经受累,导致20%的患儿留下后遗症;III级表现为心肺功能迅速衰竭,导致80%的患儿死亡,成活者都留下严重的后遗症。由此可见,当手足口病患儿出现神经系统等受累的严重并发症时,病情凶险,预后欠佳。有研究提示以下情况可作为HFMD危重症病例的早期征象:(1)年龄<3岁;(2)高热患儿,尤其是高热持续不退者;(3)神经系统症状为肢体震颤、精神差、烦躁、惊跳;(4)呼吸急促或呼吸困难,节律不规则;(5)末梢循环不良;(6)心率明显增快,高血压或低血压;(7)高血糖;(8)外周血白细胞计数明显增高;(9)胸片示肺内有渗出性病变。

4 手足口病并发中枢神经系统损害的诊断

目前 EV71 感染引起的手足口病的实验室诊断方法主要包括病毒分离培养、血清免疫学方法和逆转录聚合酶链式反应,其中,RT-PCR 技术现已成为 EV71 快速诊断的重要手段,实时 RT-PCR 技术也可以快速而且敏感地定量检测 EV71 的需要。脑干听觉诱发电位作为一种神经系统电生理检测手段,当 III ~ V 波出现异常可客观的提示脑干受损,可作为筛选脑干是否受损的一种常规检查手段^[16]。另外也有文献报道^[17,18]用 ELISA 法来检测 VP1 特异性 IgG 和 IgM 可区分 EV71 感染的不同时期,其血清学试剂尚未应用于临床。已诊断为手足口病的患者早期的中枢神经系统损害往往仅表现为精神差,嗜睡,四肢抖动等表现^[19]。成芳芳等^[20]研究分析了 151 例重症手足口病患者的脑脊液,其中 37.07% 的患者脑脊液白细胞数在 $(16 \sim 100) \times 10^6/L$,有 53.64% 的患者脑脊液白细胞数 $> 101 \times 10^6/L$; 72.85% 的患者白细胞分类以单核为主,其脑脊液检查特点为外观清亮,白细胞数增多,细胞分类多以单核为主,蛋白正常或轻度增多,糖和氯化物基本正常;白细胞的数目和临床表现并无特定关系。

5 手足口病并发中枢神经系统损害的治疗

2010 年卫生部发布的《手足口病防治指南》要求:有神经系统损害的给予脱水、降颅压、糖皮质激素、丙种球蛋白治疗;呼吸衰竭者立即给予呼吸支持治疗;心功能衰竭者给予强心、血管活性药物治疗。董玉斌等^[21]用大量静脉注射免疫球蛋白(总量 2 g/kg,分 2 d 给予)、甲泼尼龙($15 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,共 3 d)联合机械通气治疗重症手足口病,Ⅱ期 141 例手足口病患者治愈率为 97.79%;Ⅲ期手足口病患者 39 例,上机率 84.6%,治愈率为 61.54%,病死率为 7.69%;可以得出使用大剂量丙种球蛋白、甲泼尼龙治疗重症手足口病患儿的疗效肯定。李善秀^[22]通过 77 例重症手足口病患者治疗体会提出:早期机械通效能迅速改善低氧血症,减轻肺部渗出,是提高重症手足口病救治成功率的关键。

6 存在的问题及展望

EV71 感染已遍布全球,且近年来越来越多地导致中枢神经系统感染,目前防治方面存在的主要问题有:(1)手足口病的确切发病机制目前尚未明确,仍需进一步研究;(2)目前预防控制策略主要应着重于控制传染源和切断传播途径,尚未有公认的可用于人的有效疫苗。因此,对 EV71 感染的发病机制、不同临床表现与病毒基因型别的关系及手足口

病疫苗等方面有待进一步研究。

参考文献

- 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.
- 吴艳. 1359 例手足口病流行病学分析[J]. *中国热带医学*, 2006, 6(4): 607.
- Zheng ZM, He PJ, Caueffield D, et al. Enterovirus 71 isolated from China is serologically similar to the prototype EV71 Br Cr strain but differs in the 5'-noncoding region[J]. *J Med Virol*, 1995, 47(2): 161-167.
- 万俊峰,朱理业,刘红,等. 阜阳市手足口病(EV71 感染)疫情流行病学分析[J]. *安徽医学*, 2008, 29(4): 344-345.
- 卫生部新闻办公室. 卫生部通报手足口病防控工作情况[ED/OL]. 2010-06-24.
- Chang LY, Huang LM, Gaolu SS, et al. Neurodevelopment and cognition in children after enterovirus 71 infection[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(12): 1226-1234.
- Hsia SH, Wu CT, Chang JJ, et al. Predictors of unfavorable outcomes in enterovirus 71-related cardiopulmonary failure in children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24(4): 331-334.
- 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.
- 张洪周,娄佩军,高宏业,等. 手足口病并发中枢神经系统损害 138 例诊治体会[J]. *中国实用神经学杂志*, 2010, 13(17): 68-69.
- 田野,于毅,叶宁,等. 手足口病合并病毒性脑膜脑炎 160 例临床分析[J]. *江苏医药*, 2010, 36(2): 220-221.
- Chen SC, Chang HL, Yan TR, et al. An eight-year study of epidemiologic features of enterovirus infection in Taiwan[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2007, 77(1): 188-191.
- Vespa PM, Black TP. Neurogenic pulmonary edema and other mechanisms of impaired oxygenation after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2004, 1(2): 157-170.
- Nolan MA, Craig ME, Lahra MM, et al. Survival after pulmonary edema due to enterovirus 71 encephalitis[J]. *Neurology*, 2003, 60(10): 1651-1656.
- 陆国平,李兴旺,吕勇,等. 危重手足口病(EV71 感染)诊治体会[J]. *中国急救医学*, 2008, 15(3): 217-220.
- Huang CC. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection[J]. *New Engl J Med*, 1999, 341(3): 936-942.
- 江慧敏,高媛媛,林海生,等. 儿童危重症手足口病 43 例临床特点分析[J]. *广州医药*, 2010, 41(3): 27-29.
- Wang SY, Lin TL, Chen HY, et al. Early and rapid detection of enterovirus 71 infection by an IgM-capture ELISA[J]. *J Virol Methods*, 2004, 119(1): 37-43.
- Shih SR, Li YS, Chiou CC, et al. Expression of capsid[correction of capsid] protein VP1 for use as antigen for the diagnosis of enterovirus 71 infection[J]. *J Med Virol*, 2000, 61(2): 228-234.

- 19 Huang MC, Wang SM, Hsu YW, et al. Long-term cognitive and motor deficits after enterovirus 71 brainstem encephalitis in children [J]. *Pediatrics*, 2006, 118 (6): e1785 - e1788.
- 20 成芳芳, 孔小行. 重症手足口病 151 例脑脊液分析[J]. 右江民族医学院学报, 2010, (5): 741 - 742.
- 21 董玉斌, 曹亚芹, 郭秋芬, 等. 大剂量丙种球蛋白、甲泼尼龙联合机械通气治疗重症手足口病疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(22): 35 - 36.
- 22 李善秀. 77 例重症手足口病机械通气治疗体会[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 14(5): 83 - 84.
- [收稿日期 2011-04-30][本文编辑 宋卓孙 刘京虹]

新进展综述

肝硬化腹水形成机制及治疗的研究进展

贝光明, 李海强, 韦刚(综述)

基金项目: 广西中医药科技专项立项课题(编号:GZKZ10-099)

作者单位: 542800 广西,贺州市中医医院消化科

作者简介: 贝光明(1957-),男,大学本科,医学学士,主任医师,研究方向:中医消化内科疾病的诊治。E-mail:8bgm@163.com

通讯作者: 李海强(1973-),男,大学本科,医学学士,副主任医师,研究方向:中医消化及肝病的诊治。E-mail:lihaiqiang5588@163.com

[摘要] 肝硬化腹水是肝硬化失代偿期的主要临床表现之一,腹水形成不但影响患者的生活质量,而且增加了自发性腹膜炎、肾功能衰竭、上消化道出血或肝性脑病等风险,是预后不良的一个指标。该文就近几年对肝硬化腹水形成的机制及治疗的研究进展作一综述。

[关键词] 肝硬化腹水; 形成机制; 治疗

[中图分类号] R 575.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2011)07-0677-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.07.34

Research progress on the formative mechanism and the treatment of ascites clue to liver cirrhosis BEI Guang-ming, LI Hai-qiang, WEI Gang. Department of Gastroenterology, Chinese Medicine Hospital of Hezhou, Guangxi 542800, China

[Abstract] Ascites due to liver cirrhosis is one of the main complication in hepatocirrhosis decompensated phase, the formation of ascites due to liver cirrhosis not only affects the quality of life of patients, but also increases the risk of spontaneous peritonitis, renal failure and upper gastrointestinal bleeding, and is an index of ominous prognosis. In this paper, the research progress on the formative mechanism and the treatment of ascites due to liver cirrhosis in the recent years are reviewed.

[Key words] Ascites due to liver cirrhosis; Formative mechanism; Treatment

肝硬化腹水是肝硬化失代偿期的主要临床表现之一,约 50% 肝硬化代偿期、无合并症患者 10 年内疾病会进一步发展,出现腹水^[1]。腹水形成不但影响患者的生活质量,而且增加了自发性腹膜炎、肾功能衰竭、上消化道出血或肝性脑病等风险,是预后不良的一个指标。肝硬化出现腹水后其 3 年生存率不足 50%,而肝硬化并发顽固性腹水时 1 年病死率更是超过 50%^[2]。腹水的处理是肝硬化治疗的重要方面。现将近几年对肝硬化腹水发生的机制及治疗

的研究进展作一综述。

1 肝硬化腹水形成机制的研究进展

肝硬化腹水形成的机制尚未完全阐明,其作用机制比较复杂。肝硬化腹水的形成是多种因素综合作用的结果。目前主要有以下几种学说^[3]:(1) 早年提出的充盈不足学说及过度充盈学说。前者认为腹水形成于前,钠水潴留于后,门静脉压的增加、低蛋白血症和淋巴回流量的增加是腹水形成的始动因素,而肾脏的钠水潴留是腹水的持续因素;后者认为