

## 重症手足口病合并呼吸道病毒感染的临床特征分析

谢中勇, 陈伟明 (惠州市第一妇幼保健院, 广东惠州 516007)

**摘要:** **目的** 观察重症手足口病合并呼吸道病毒感染患儿的实验室相关指标与临床特征。**方法** 采集重症手足口病患儿的咽拭子标本共64份, 利用自动巢式多重PCR系统定性检测其他呼吸道病毒, 按照病原体检出结果分为肠道病毒检出组(单检出组)和肠道病毒合并呼吸道病毒共检出组(共检出组), 分析两组患儿的检测数据和病例资料。**结果** 64份标本中肠道病毒单检出率为40.6%(26/64), 伴1种及以上呼吸道病原体检出率为59.3%(38/64), 以甲型流感病毒和呼吸道合胞病毒为主。共检出组的乳酸水平、肺炎检出率均高于单检出组, 持续发热时间与住院时间长于单检出组( $P<0.05$ )。**结论** 重症手足口病合并呼吸道病毒感染的检出率高, 病情可能更重, 应予重视并合理用药。

**关键词:** 手足口病; 肠道病毒; 呼吸道病毒; 临床特征

**中图分类号:** R 725.1; R 725.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3610 (2023) 03-0294-03

## Clinical characteristics of severe hand, foot and mouth disease complicated with respiratory virus infection

XIE Zhong-yong, CHEN Wei-ming (Huizhou First Maternal and Child Health Care Hospital, Huizhou 516007, China)

**Abstract:** **Objective** To observe the laboratory indicators and clinical characteristics of children with severe hand-foot-mouth disease (HFMD) complicated with respiratory virus infection. **Methods** A total of 64 throat swab samples were collected from children with severe hand-foot-mouth disease (HFMD) and detected for other respiratory viruses qualitatively by automatic nested multiplex PCR system. According to the results of pathogen detection, the samples were divided into two groups: enterovirus detection group (Single Detection Group) and enterovirus and respiratory virus co-detection group (Co-Detection Group). The detection results and case data of the two groups were analyzed. **Results** Among 64 samples, the positive rate of single enterovirus was 40.6% (26/64), and that of one or more respiratory pathogens was 59.3% (38/64). The most common pathogens were influenza A virus and respiratory syncytial virus. The lactic acid level and pneumonia detection rate in the Co-Detection Group were higher than those in the Single Detection Group, and the duration of fever and hospital stay in the Co-Detection Group were longer than those in the Single Detection Group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Severe HFMD complicated with respiratory virus infection has a high detection rate with more serious conditions, and attention should be paid to and rational use of drugs should be implemented.

**Key words:** hand-foot-mouth disease; enterovirus; respiratory virus; clinical characteristics

手足口病(HFMD)是一种由已知20多种肠道病毒引起的急性传染病, 多发于5岁以下儿童<sup>[1]</sup>。大多数患者以发热和手、足、口腔等部位的皮疹或疱疹为主要特征, 一般预后良好, 病程5~7 d, 但少数重症患者可迅速出现呼吸系统、循环系统及神经系统等全身并发症。明确感染肠道病毒患儿是否合并呼吸道病毒感染对了解其流行病学和选择临床诊疗方案有重要意义, 为此本研究分析了肠道病毒伴呼吸道病毒共检出患儿与单检出患儿临床特征之间的差异。

### 1 资料和方法

#### 1.1 一般资料

2017年12月至2019年12月采集惠州市第一妇幼保健院临床诊断为重症手足口病患儿咽拭子, 所有患儿均符合国家卫健委所制定的手足口病诊疗指南(2010年)重症手足口病的诊断标准, 肛拭子为肠道病毒阳性, 排除先天性心脏病、遗传代谢免疫系统疾病及水电解质酸碱紊乱、合并严重细菌感染等的儿童。征

收稿日期: 2022-08-10

基金项目: 广东省医学科研基金项目(A2021175), 广东省中医药局中医药科研项目(20201400)

作者简介: 谢中勇(1981-), 男, 硕士, 副主任医师, E-mail: xzhongy804@163.com

得患儿监护人同意,并签订知情同意书。

## 1.2 试剂与设备

呼吸道咽/鼻咽拭子标本采用PCR-流式荧光杂交法检测呼吸道9种病毒核酸:呼吸道合胞病毒(RSV)、腺病毒(ADV)、鼻病毒(HRV)、流感病毒A型(IFA)、人偏肺病毒(hMPV)、博卡病毒(hBoV)、副流感病毒(PIV)、流感病毒B型(IFB)、巨细胞病毒(CMV)。

## 1.3 方法

采集患儿咽/鼻咽拭子标本后将拭子放入采样管与病毒保存液混匀,立即上机检测。第一步核酸自动提取、纯化与逆转录;第二步为巢式PCR核酸扩增;最后根据信号值判定结果。根据患儿是否伴呼吸道病毒检出分为单检出组和共检出组。

## 1.4 统计学处理

使用SPSS 25.0软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料用频数和率表示,采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肠道病毒及呼吸道病毒检出情况

64份标本中肠道病毒单检出率为40.6%(26/64);伴1种及以上呼吸道病原体检出率为59.3%(38/64),以甲型流感病毒和呼吸道合胞病毒为主。见表1。

### 2.2 实验室指标比较

共检出组的乳酸水平高于单检出组( $P < 0.05$ ),见表2。

表1 肠道病毒与呼吸道病毒检出情况

| 肠道病毒 | 甲型流感病毒 | 腺病毒 | 呼吸道合胞病毒 | 副流感病毒 | 人鼻病毒 | 检出例数(%)   |
|------|--------|-----|---------|-------|------|-----------|
| +    | -      | -   | -       | -     | -    | 26 (40.6) |
| +    | -      | -   | +       | -     | -    | 13 (20.3) |
| +    | +      | -   | -       | -     | -    | 12 (18.8) |
| +    | -      | +   | -       | -     | -    | 7 (10.9)  |
| +    | -      | -   | -       | +     | -    | 2 (3.1)   |
| +    | -      | -   | +       | -     | +    | 2 (3.1)   |
| +    | +      | +   | -       | -     | +    | 2 (3.1)   |

“+”:检出,“-”:未检出

表2 单检出组和共检出组重症手足口病患儿实验室指标

( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别   | $n$ | 白细胞/<br>( $10^9/L$ ) | 中性粒细胞/<br>( $10^9/L$ ) | CRP/<br>( $mg/L$ ) | PCT/<br>( $ng/L$ ) | NT-proBNP/<br>( $ng/L$ ) | 乳酸/<br>( $mmol/L$ )          | 血糖/<br>( $mmol/L$ ) |
|------|-----|----------------------|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------|------------------------------|---------------------|
| 单检出组 | 26  | 14.68 $\pm$ 3.35     | 9.51 $\pm$ 2.21        | 17.69 $\pm$ 5.48   | 0.86 $\pm$ 0.35    | 580.94 $\pm$ 88.35       | 2.22 $\pm$ 0.43              | 7.33 $\pm$ 2.64     |
| 共检出组 | 38  | 13.82 $\pm$ 3.87     | 9.15 $\pm$ 2.62        | 19.22 $\pm$ 4.68   | 1.04 $\pm$ 0.48    | 567.81 $\pm$ 96.73       | 2.82 $\pm$ 0.75 <sup>a</sup> | 8.97 $\pm$ 3.71     |

与单检出组比较:<sup>a</sup> $P < 0.05$

### 2.3 影像学检查

共检出组肺炎检出率高于单检出组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表3。

表3 单检出组和共检出组重症手足口病患儿影像学检查例(%)

| 组别   | $n$ | 未见异常                   | 肺水肿     | 肺炎                     |
|------|-----|------------------------|---------|------------------------|
| 单检出组 | 26  | 22 (84.6)              | 2 (7.7) | 2 (7.7)                |
| 共检出组 | 38  | 22 (57.9) <sup>a</sup> | 3 (7.9) | 13 (34.2) <sup>a</sup> |

与单检出组比较:<sup>a</sup> $P < 0.05$

### 2.4 临床特征

共检出组的发热时间和住院时间均长于单检出组( $P < 0.05$ ),见表4。

## 3 讨论

自20世纪90年代以来HMFD在亚太地区已引起近万人死亡,造成的疾病负担尤为严重。2008年我

表4 单检出组和共检出组重症手足口病患儿临床特征

| 项目                | 单检出组( $n=26$ ) | 共检出组( $n=38$ )              |
|-------------------|----------------|-----------------------------|
| 年龄/岁              | 8.6 $\pm$ 2.8  | 8.9 $\pm$ 3.0               |
| 最高体温/ $^{\circ}C$ | 39.2 $\pm$ 0.8 | 39.4 $\pm$ 1.4              |
| 发热持续时间/d          | 3.4 $\pm$ 1.6  | 4.7 $\pm$ 1.2 <sup>a</sup>  |
| 呕吐持续时间/d          | 2.1 $\pm$ 1.8  | 2.3 $\pm$ 1.5               |
| 易惊、抖动持续时间/d       | 2.2 $\pm$ 1.6  | 2.4 $\pm$ 1.3               |
| 使用激素/例            | 7 (26.9)       | 18 (47.4)                   |
| 使用丙种球蛋白/例         | 3 (11.5)       | 6 (15.8)                    |
| 住院时间/d            | 7.4 $\pm$ 2.7  | 10.3 $\pm$ 4.5 <sup>a</sup> |

与单检出组比较:<sup>a</sup> $P < 0.05$

国安徽省首次发生肠道病毒71型引起的HMFD暴发,2018年5月HMFD被纳入我国法定丙种传染病管理。呼吸道感染为最常见的感染症状,大多数由病毒引起,常见的呼吸道病毒包括RSV、INFA、ADV、PIV和HRV等,新发病毒有人类偏肺病毒、博卡病毒、新型冠状病毒等,其他如巨细胞病毒等疱疹类病毒等也可引

起社区获得性肺炎<sup>[2]</sup>。

惠州市 HMFD 流行季节为每年 4~6 月和 10~11 月。本研究提示,重症 HMFD 合并呼吸道病毒感染依次为: INFA、RSV、ADV, 而 INFA、RSV、ADV 常引起严重下呼吸道感染, INFA 在全球广泛传播并可导致多器官功能衰竭甚至死亡。2017 年夏季香港暴发的流感甲型 H3 属 INFA, 致死率高。RSV 属副黏病毒科, 是全球 5 岁以下儿童重症下呼吸道感染及其死亡的首要致病源, 迄今尚无特效的抗病毒药物应用于临床<sup>[3]</sup>。ADV 属于哺乳动物腺病毒属, ADV 感染可引起包括肺炎、脑炎、眼结膜炎及胃肠道疾病等多种疾病, 多发于 6 个月至 5 岁儿童, 是目前造成婴幼儿肺炎死亡和致残的重要原因之一<sup>[2]</sup>。HMFD 和呼吸道单一感染或合并感染中白细胞、中性粒细胞、单核细胞等存在异常<sup>[4]</sup>, 但本研究中共检出组与单检出组差异无统计学意义, 可能与本研究主要对象 HMFD 为重症患者有关。乳酸作为重症 HFMD 的指标之一, 同时也可作为预测预后的指标, 是患者循环功能的表现, 本研究检验结果提示血乳酸水平共检出组明显比单检出组高, 与 Liu 等<sup>[5]</sup> 研究结果一致, 可能与合并呼吸道病毒感染相关, 提示共检出组会增加重症发生率, 可能消耗更多的医疗资源。

本研究重症 HMFD 合并呼吸道病毒感染以婴幼儿为主, 与郑才玲等<sup>[6]</sup> 报道相似。呼吸道病原体不同年份和不同地区的流行病学特征都具有一定差异性<sup>[7]</sup>。陈恒等<sup>[8]</sup> 调查得出佛山市儿童患者呼吸道病原体检出率最高为 MP, 其他依次为 IFB>LP>ADV>PIVS>INFA>RSV; 魏洁等<sup>[9]</sup> 分析广州市呼吸道感染患者, 年龄 6 岁居多, 以 RSV、AD 和 ADV 检出率最高, 而本研究与此结果不一样, 可能与本研究集中在重症 HMFD 合并呼吸道病毒有关。任静朝等<sup>[10]</sup> 指出 HMFD 和呼吸道感染常可合并发生, 常导致合并上、下呼吸道感染, 从而加重 HMFD 原有症状或增加其他症状, 如发热时间延长<sup>[11]</sup>、加重影像学变化<sup>[12]</sup> 等, 从而影响住院时间<sup>[12]</sup>, 加重医疗负担, 本研究与此结果相似。共检出组胸片提示肺炎比单检出组明显增多, 可能与其合并感染的呼吸道病毒类型相关, 除治疗 HMFD 外, 还要防治其他呼吸道病毒引起的症状。重症 HMFD 伴呼吸道感染病毒检出率较高且临床表现较肠道病毒单检出组患儿严重, 救治过程中需警惕合并其他呼吸道病原体感染的可能。

综上所述, 根据本地区病原体流行趋势, 结合呼吸道感染病毒感染患儿临床表现, 及时选择增加合理的辅

助检查<sup>[13]</sup>, 有利于对患儿疾病严重程度的及时准确评估和管理, 更加合理用药。一旦病原体明确, 应及时调整治疗, 减少抗生素不合理使用, 以降低病死率和后遗症的发生, 降低医疗费用<sup>[14]</sup>。

#### 参考文献:

- [1] OOI M H, WONG S C, LEWTHWAITE P, et al. Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(11): 1097-1105.
- [2] 中华人民共和国国家健康委员会, 国家中医药局. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2019, 12(1): 6-13.
- [3] 庄士豪, 曾玫. 呼吸道合胞病毒感染的防治进展[J]. *中华传染病杂志*, 2019, 37(3): 185-188.
- [4] SHANG W, QIAN S, FANG L, et al. Association study of inflammatory cytokine and chemokine expression in hand foot and mouth disease[J]. *Oncota Eget*, 2017, 8(45): 79425-79432.
- [5] LIU J T, LI X A, XIE Q L, et al. Diagnostic value of joint detection of white blood cells, blood glucose, and serum lactic acid for hand-foot-and-mouth disease[J]. *J Biol Regul Homeos Agents*, 2020, 34(1). doi: 10.23812/19-259-L.
- [6] 郑才玲, 符春苗, 邵运禄. 海口地区呼吸道病原体流行情况分析[J]. *海南医学*, 2017, 28(19): 3172-3174.
- [7] 靳庆娥, 苏建荣, 乌娜娜, 等. 2015 年北京地区成人急性呼吸道感染 9 种病原体 IgM 抗体检测分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(2): 157-159.
- [8] 陈恒, 江立千, 李亚东, 等. 儿童急性呼吸道感染 9 种病原体的 IgM 抗体检测结果分析[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(12): 1665-1666.
- [9] 魏洁, 和鹏, 吴晓瑛, 等. 1629 例 7 种呼吸道病毒检测结果分析[J]. *热带医学杂志*, 2019, 19(3): 337-340.
- [10] 任静朝, 段广才, 周广远, 等. 儿童手足口病合并呼吸道感染住院时间与血常规的关系[J]. *广东医学*, 2018, 39(7): 1022-1026.
- [11] CHEN Y, CHONG C Y, COOK A R, et al. Temporal relationship between occurrences of hand, foot and mouth disease, respiratory virus detection and febrile seizures in children in tropical Singapore: A time-series analysis[J]. *Epidemiol Infect*, 2018, 147: 1-6.
- [12] 郑亚明, 杨娟, 廖巧红. 中国 6 月龄至 5 岁以下手足口病重症病例直接医疗费用情况及其影响因素[J]. *中华预防医学杂志*, 2017, 51(1): 87-92.
- [13] 张伟健, 谢琪, 曾今诚, 等. 柱前衍生-高效液相色谱测定手足口病患者血清中多胺水平[J]. *广东医科大学学报*, 2021, 39(1): 14-17, 25.
- [14] ITZPATRICK T, MALCOLM W, MCMENAMIN J, et al. Community-based antibiotic prescribing attributable to respiratory syncytial virus and other common respiratory viruses in young children: A population-based time-series study of scottish children[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(12): 2144-2153.