

- two faces of Janus[J]. *N Engl J Med*,2007,356(8):771.
- [5] Ota S, Ishii G, Goto K, et al. Immunohistochemical expression of BCRP and ERCC1 in biopsy specimen predicts survival in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin-based chemotherapy[J]. *Lung Cancer*, 2009,64(1):98-104.
- [6] Hsu C, Kuo SH, Hud FC, et al. Gemcitabine plus conventional-dose epirubicin versus gemcitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy for stage III B/IV non-small cell lung carcinoma-A randomized phase II trial [J]. *Lung Cancer*,2008,62:334-343.
- [7] Wang L, Wei J, Qian X, et al. ERCC1 and BRCA1 mRNA expression levels in metastatic malignant effusions is associated with chemosensitivity to cisplatin and/or docetaxel[J]. *BMC Cancer*,2008,8(1):97.
- [8] Cobo M, Isla D, Massuti, et al. Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression;a phase III trial in non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*,2007,25(19):2747-2754.
- [9] Bepler G. Using translational research to tailor the use of chemotherapy in the treatment of NSCLC[J]. *Lung Cancer*, 2005,50 Suppl 1:S13-14.
- [10] Herrick J, Sclavi B. Ribonucleotide reductase and the regulation of DNA replication; an old story and an ancient heritage[J]. *Mol Microbiol*,2007,63(1):22-34.
- [11] Rosell R, Danenberg KD, Alberola V, et al. Ribonucleotide reductase messenger RNA expression and survival in gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small-cell lung cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*,2004,10(4):1318-1325.
- [12] Zheng Z, Chen T, Li X, et al. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer[J]. *N Engl J Med*,2007,356(8):800-808.
- [13] Simon G, Sharma A, Li X, et al. Feasibility and efficacy of molecular analysis-directed individualized therapy in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*,2007,25(19):2741-2746.
- [14] Xiao H, Verdier P, Fernandez N, et al. Insights into the mechanism of microtubule stabilization by taxol[J]. *Proc Natl Acad Sci*,2006,103(27):10166-10173.
- [15] Hammond JW, Cai D, Verhey KJ. Tubulin modifications and their cellular functions[J]. *Curr Op in Cell Biol*, 2008,20(1):71-76.
- [16] Seve P, Dumontet C. Is class III beta-tubulin a predictive factor in patients receiving tubulin-binding agents? [J]. *Lancet Oncol*,2008,9(2):168-175.
- [17] Dumontet C, Isaac S, Souquel PJ, et al. Expression of class III beta-tubulin in non-small cell lung cancer is correlated with resistance to taxane chemotherapy[J]. *Bull Cancer*, 2005,92(2):25-30.
- [18] Seve P, Reiman T, Lai R, et al. Class III beta-tubulin is a marker of paclitaxel resistance in carcinomas of unknown primary site[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*,2007,60:27-34.
- [19] Azuma K, Sasada T, Kawahara A, et al. Expression of ERCC1 and Class III beta-tubulin non-small cell lung cancer patients treated with carboplatin and paclitaxel [J]. *Lung Cancer*,2009,64(3):326-333.

(收稿日期:2010-02-12 修回日期:2010-05-16)

· 综 述 ·

手足口病研究进展

黎念¹综述,雷伟²审校

(1. 广西壮族自治区梧州市妇幼保健院儿科 543002; 2. 广西壮族自治区梧州市红十字会医院儿科 543002)

关键词:手足口病;流行病学;诊断;治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.01.044

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)01-0093-03

手足口病是由多种人肠道病毒引起的一种儿童常见传染病,以发热和手、足、口腔等部位的皮疹或疱疹为主要症状。少数患者出现无菌性脑膜炎、脑炎、急性弛缓性麻痹、神经源性肺水肿和心肌炎等,个别重症患儿病情进展快,可导致死亡。成人感染后多不发病,但能传播病毒。手足口病已在世界多个地区暴发和流行。近年来在中国的发病率显著升高,并呈现季节性流行和全年散发趋势。中国于2008年5月将其规定为法定报告管理的丙类传染病,现就其研究进展综述如下。

1 病原学

肠道病毒血清学分为柯萨奇病毒(coxsackie virus, CV) A组、CV B组、埃可病毒(enteric cytopathogenic human orphan virus, ECHO)等。1970年起,实行新的命名方法,新确定的病毒统一命名为肠道病毒(EV),由EV68开始编号(EV68)。按核酸序列的同源性, EV被划分为A~D组和脊髓灰质炎病毒(poliovirus)。引起手足口病的病毒属于小RNA病毒科EV

属,包括CVA的2、4、5、7、9、10、16型等, CVB的1、2、3、4、5型等, EV71型(human enterovirus 71, EV71), ECHO等。其中以EV71及CVA16较为常见。EV71与CVA16在基因序列上最为接近,均属于A组^[1]。EV71根据基因序列的不同又进一步划分为A、B、C等3个基因型^[2],其中B型和C型又进一步分为B1、B2、B3、B4和C1、C2、C3、C4亚型^[3]。

EV71属单股正链RNA病毒,为编码2194个氨基酸的多聚蛋白,可进一步水解为P1、P2、P3等3个前体蛋白, P1前体蛋白编码VP1、VP2、VP3、VP4 4个病毒外壳蛋白,4种衣壳蛋白形成五聚体结构,60个该五聚体的亚单位组成病毒颗粒衣壳, VP4包埋在病毒颗粒外壳的内部,其他3种结构蛋白(VP1、VP2和VP3)暴露在病毒颗粒表面,因而抗原决定簇基本上位于VP1、VP2、VP3。基因组两侧为5'和3'-非编码区(UTRs),病毒的单链RNA具有感染性,如果去除3'末端的多聚腺苷酸尾或基因组出现断裂,感染性就会消失。关于病毒毒

力的机制未明,研究结果显示,一方面 EV71 毒力决定簇在基因组中并非单一位点,病毒的毒力是多个位点共同作用决定的;另一方面,复杂的宿主因素,如宿主抵抗力水平的差异及宿主对 EV 属内的不同病毒存在免疫交叉保护反应等对病毒的毒力也有影响^[4-5]。

2 流行病学

人是人 EV 的惟一宿主,患者、隐性感染者和无症状带毒者均为主要传染源。发病前数天,感染者咽部与粪便就可检出病毒,通常以发病后 1 周内传染性最强。在急性期,患者粪便排毒 4~8 周,咽部排毒 1~2 周。隐性感染者和轻型散发病例是流行间歇和流行期的主要传染源^[6]。EV 可经胃肠道(粪-口途径)传播,也可经呼吸道(飞沫、咳嗽、打喷嚏等)传播,亦可因接触患者口鼻分泌物、皮肤或黏膜疱疹液及被污染的物品等传播。尚不能明确是否可经水或食物传播。疾病流行期间,托幼机构易发生集体感染。医院内交叉感染和口腔器械消毒不严也可传播,人对人 EV 普遍易感,不同年龄组均可感染发病,以 5 岁及以下儿童为主,尤以 3 岁及以下儿童发病率最高,占发病数 85%~95%,主要原因由于该年龄组的儿童抵抗力低下,母体所赋予的抗体已经消失,而自身的细胞及体液免疫机制尚未发育完善所致^[7]。显性感染和隐性感染后均可获得特异性免疫力,产生的中和抗体可在体内存留较长时间,对同血清型病毒产生较强的免疫力,但不同血清型间鲜有交叉免疫,人群可反复感染此病。据国外观察报道,在人群中,每隔 2~3 年流行 1 次规律出现,主要是非流行期间新生儿出生,易感者逐渐积累,达到一定数量时,便为新的流行提供先决条件^[6]。该病四季均可发生,流行季节为夏、秋季,常从 3、4 月份开始增多,6、7 月份达高峰,9 月份以后发病率明显降低^[4-5]。

3 临床表现

3.1 一般表现 潜伏期一般为 2~7 d,没有明显的前驱症状,多数患者突然起病。约半数患者于发病前 1~2 d 或发病同时有发热,体温 38~40 ℃,发热可持续 4~7 d。病后不久患者手、足以及口腔出现红色小丘疹,并迅速转为小疱疹,疱疹直径 2~4 mm,如米粒大小,呈圆形、椭圆形,周围有红晕,疱内液体较少。有时在患者臀部、肘周、膝关节和肘关节也可见到疱疹。口腔疱疹多分布在舌、颊黏膜、口唇、硬腭、咽、扁桃体等处,并很快变成小溃疡,使患者流涎拒食。手、足、臀部出现的斑丘疹在 5 d 左右由红变暗,然后消退,疱疹呈圆形或椭圆形扁平凸起,内有浑浊液体,一般无疼痛及痒感,愈后不留痕迹。手、足、口病损在同一患者不一定全部出现。水疱及皮疹通常在 7~10 d 消退。部分患者可伴有咳嗽、流涕、食欲不振、恶心、呕吐、头痛等症状。大部分患者预后良好,无后遗症。

3.2 重症表现 少数病例(尤其是小于或等于 3 岁者)可出现脑炎、脑脊髓炎、脑膜炎、肺水肿、循环衰竭等,主要见于 EV71 感染。(1)神经系统:包括病毒性脑脊髓膜炎和(或)脑脊髓炎。临床表现为精神差、嗜睡、头痛、呕吐、易惊、肢体抖动、无力或瘫痪;查体可见颈抵抗、腱反射减弱或消失;危重病例可表现为频繁抽搐、昏迷、脑水肿、脑疝等。(2)呼吸系统:主要包括病毒性肺炎和肺水肿。神经源性肺水肿表现为起病第 1~3 d 内突然发生心动过速、呼吸窘迫、紫绀和休克,胸片示双侧对称性非心源性肺水肿,90%于发病后 12 h 内死亡;高血糖、白细胞升高与急性弛缓性瘫痪是发生神经源性肺水肿的高危因素。(3)循环系统:主要包括病毒性心包炎和(或)心肌炎。常见窦性心动过速或过缓、早搏、异位心动过速、房室传导阻滞和 ST-T 异常等心电图改变,心肌酶升高。临床表现为心率加快或缓慢,脉搏浅速、减弱甚至消失,四肢发凉,指(趾)发绀,血压升高或

下降等。

4 诊断

4.1 临床诊断病例 在流行季节发病,常见于学龄前儿童,婴幼儿多见。

4.1.1 普通病例 表现为发热伴手、足、口、臀部皮疹,部分病例可无发热。

4.1.2 重症病例 出现神经系统受累、呼吸及循环功能障碍等表现,实验室检查可表现为外周血白细胞增高、脑脊液异常、血糖升高等,脑电图、脑脊髓磁共振、胸部 X 线、超声心动图检查可出现异常。极少数重症病例皮疹不典型,临床诊断困难,需结合实验室检测作出诊断。若无皮疹,临床不宜诊断为手足口病。

4.1.3 临床分期^[8] (1)潜伏期:一般 2~7 d,无明显前驱症状。(2)手足口病期:主要为手足皮肤皮疹或疱疹与口腔黏膜病损。(3)神经受累期:主要为神经系统受累表现,如脑干脑炎、脑脊髓炎等。(4)心肺衰竭期:早期为交感神经过度兴奋表现,出冷汗、四肢冰冷、高血压、高血糖、呼吸急速、心跳过速等症状,严重者发生肺水肿或肺出血。晚期为血压降低、心脏衰竭表现。(5)恢复期:心肺衰竭纠正,病情逐步好转,部分病例遗留后遗症。普通病例一般从手足口病期直接进入恢复期,典型重症病例经历以上 5 期。

4.2 实验室确诊病例 临床诊断病例符合下列条件之一者,即可诊断为实验室确诊病例:(1)自咽拭子或咽喉洗液、粪便或肛拭子、脑脊液、疱疹液、血清以及脑、肺、脾、淋巴结等组织标本中分离到人 EV(指包括 CVA16 和 EV71 等有明确证据表明可以导致手足口病的人 EV)。(2)自咽拭子或咽喉洗液、粪便或肛拭子,或从脑脊液、疱疹液、血清以及脑、肺、脾、淋巴结等组织标本中检测到人 EV(指包括 CVA16 和 EV71 等有明确证据表明可以导致手足口病的人 EV)的特异性核酸。(3)血清标本人 EV 型特异性中和抗体滴度大于或等于 1:256,或急性期与恢复期血清 EV 特异性中和抗体有 4 倍或 4 倍以上的升高。

4.3 聚集性病例 1 周内,同一托幼机构或学校等集体单位发生 5 例及以上手足口病病例;同一班级(或宿舍)发生 2 例及以上手足口病病例;同一自然村发生 3 例及以上手足口病病例;同一家庭发生 2 例及以上手足口病病例。

5 治疗

目前尚缺乏特异、高效的抗病毒药物,对症和支持治疗是主要的治疗措施。张华等^[9]报道在退热、口腔痛的局部处理等对症治疗的基础上,给予 a-2b 干扰素 100 万 IU,每天一次肌肉注射;炎琥宁 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹加入 5%葡萄糖液中静脉滴注,每天 1 次,疗程 5 d;疗效(退热天数、皮疹、口腔黏膜疱疹及溃疡消退时间)明显优于单用利巴韦林 10~15 mg·kg⁻¹·d⁻¹加入 5%葡萄糖液中静脉滴注,每天 1 次,疗程 5 d。鄞小红^[10]报道在对症治疗、常规口腔护理及口服中药的基础上予以适量蒙脱石散剂用温开水调成糊状,涂抹于口腔溃疡处,疗效优于静脉滴注炎琥宁,而且减少了患儿接受静脉滴注的痛苦,增加了药物治疗的可耐受性,值得临床推广。广谱抗微小核糖核酸病毒药物普来可那利(pleconaril)^[11]已被应用于 EV 呼吸系统感染、中枢神经系统(CNS)感染和危及生命的新生儿 EV 感染等疾病。普来可那利口服吸收好,不良反应少,对小 RNA 病毒特别是 EV 引起的脑膜炎、急性弛缓性麻痹等有较好疗效^[12],其机制可能为通过阻止病毒与宿主细胞受体的结合而抑制病毒复制。研究表明细胞免疫参与了 EV71 感染相关性肺水肿的发病机制,静脉丙种球蛋白(IVIG)对细胞因子的产生有调

节作用^[13-14]。但在临床应用 IVIG 治疗 CNS 感染的疗效方面尚缺乏大样本随机和对照研究。有动物实验显示应用干扰素 (IFN) 能降低腹腔注射 EV71 小鼠感染后组织中病毒的水平, 并提高动物存活率^[15]。Arya^[16] 曾尝试早期应用 IFN- α (儿童 100 万 U、成人 300 万 U 肌注, 1 次/天, 连续用 16 d) 治疗 EV71 引起的中枢神经系统感染, 结果表明可逆转病毒对神经系统的损伤。

6 预 防

目前, 尚无公认的十分有效的 EV71 和 CVA16 疫苗。加强监测、提高监测敏感性是控制疾病流行的关键, 托幼等单位做好晨检, 发现疑似患儿, 及时隔离。医院应加强预诊, 设立专门诊室, 严防交叉感染。中草药如板蓝根、大青叶、银花、贯众等具有一定效果, 可煎服^[8]。

7 展 望

手足口病已在世界多个地区暴发和流行, 重症可引起严重神经系统并发症、呼吸道感染和心肌炎等。近年来中国多个地区均有大规模流行, 危害十分严重。对手足口病疫苗的需求迫在眉睫。对流行前后人群抗体水平的检测结果表明, <6 个月的婴幼儿抗体阳性率高, 为母传抗体, 致死和严重病例少, 其他年龄组的致死和严重病例数与流行前抗体阳性率成反比; 流行后, 发病最多的年龄组 (<3 岁) 保护性抗体阳性率有明显升高^[17]。另外系列试验感染或免疫动物后产生的抗体具有病毒中和活性^[18-19], 表明存在 EV71 中和性抗体, 为发展 EV71 疫苗提供了依据。

Wu 等^[18] 曾用甲醛灭活疫苗、VP1 DNA 疫苗和 VP1 原核表达亚单位疫苗对实验母鼠进行免疫接种, 结果表明, 3 种疫苗都有一定的免疫保护效果, 其中, 甲醛灭活疫苗的免疫保护效果最好, 除了产生大量的 IgG 外, 还产生 T 辅助细胞参与的免疫反应, 对新生小鼠的保护率为 80%, 但应用于临床为时尚早。

研究发现 EV71 的基因型在流行中不断变化, 某些位点的基因突变可能会影响 EV71 的致病性, 但仍需进一步研究探讨 EV71、CVA16 等 EV 在手足口病中的动态变化、病毒变异、基因型与基因重组等问题; 应该研究不同基因型间、变异株间的致病性和表型以及是否具有交叉保护作用; 更为紧迫的是要开展 EV71 诊断试剂和疫苗的研究工作, 同时应建立用于评价疫苗免疫效果及其病毒毒力的敏感细胞、动物模型和相应试剂及方法, 以期推动中国 EV71 的防治工作。

参考文献:

- [1] Oberste MS, Penaranda S, Maher K, et al. Complete genome sequences of all members of the species human enterovirus A[J]. *J Gen Virol*, 2004, 85: 1597-1607.
- [2] Brown BA, Oberste MS, Alexander JP, et al. Molecular epidemiology and evolution of enterovirus 71 strains isolated from 1970 to 1998[J]. *J Viro*, 1999, 73: 9969-9975.
- [3] Li L, He Y, Yang H, et al. Genetic characteristics of Human enterovirus 71 and Coxsackievirus A16 circulating from 1999 to 2004 in Shenzhen, People's Republic of China[J]. *J Clin Microbiol*, 2005, 43: 3835-3839.
- [4] 周世力, 艾晓武, 董长桓. 肠道病毒 71 型 SHZH03 结构蛋

白基因的遗传进化分析[J]. *公共卫生与预防医学*, 2007, 18(1): 18-20.

- [5] Arita M, Shimizu H, Nagata N, et al. Temperature-sensitive mutants of enterovirus 71 show attenuation in cynomolgus monkeys [J]. *J Gen Virol*, 2005, 86 (5): 1391-1401.
- [6] 邓莉, 张艳玲. 手足口病的流行与防治[J]. *北京医学*, 2008, 30(6): 354-355.
- [7] 余吉仙, 黄劲松, 吕铁峰. 杭州市 1 000 例手足口病分析[J]. *浙江预防医学*, 2009, 21(7): 21-23.
- [8] 李双杰. 肠道病毒 71 型感染性疾病[J]. *实用儿科临床杂志*, 2008, 23(22): 1780-1782.
- [9] 张华, 陈泽燕, 陈海丹. 干扰素联合炎琥宁治疗小儿手足口病疗效观察[J]. *实用医学杂志*, 2009, 25(17): 2916-2917.
- [10] 鄞小红. 思密达局部用药联合中药治疗小儿手足口病[J]. *广东医学*, 2002, 23(12): 1321-1322.
- [11] Abzug MJ, Cloud G, Bradley J, et al. Double blind placebo-controlled trial of pleconaril in infants with enterovirus meningitis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22(4): 335-341.
- [12] Rawlinson WD. Antiviral agents for influenza, hepatitis C and herpesvirus, enterovirus and rhinovirus infections[J]. *Med J Aust*, 2001, 175(20): 112-116.
- [13] Chang LY, Hsiung CA, Lu CY, et al. Status of cellular rather than humoral immunity is correlated with clinical outcome of enterovirus 71[J]. *Pediatr Res*, 2006, 60(4): 466-471.
- [14] Wang SM, Lei HY, Huang MC, et al. Modulation of cytokine production by intravenous immunoglobulin in patients with enterovirus 71-associated brainstem encephalitis[J]. *J Clin Virol*, 2006, 37(1): 47-52.
- [15] 杨凌, 胡景伟, 周忠蜀. 肠道病毒 71 型感染与手足口病中枢神经系统损伤[J]. *实用儿科临床杂志*, 2008, 23(22): 1782-1785.
- [16] Arya SC. Antiviral therapy for neurological manifestations of enterovirus 71 infection [J]. *Clin Infect Dis*, 2000, 30(6): 988.
- [17] Chang LY, King CC, Hsu KH, et al. Risk factors of Enterovirus 71 infection and associated hand, foot, and mouth disease/herpangina in children during an epidemic in Taiwan[J]. *Pediatrics* 2002, 109: e88.
- [18] Wu CN, Lin YC, Fann C, et al. Protection against lethal Enterovirus 71 infection in newborn mice by passive immunization with subunit VP1 vaccines and inactivated virus[J]. *Vaccine*, 2001, 20: 895-904.
- [19] Chung YC, Huang JH, Lai CW, et al. Expression, purification and characterization of Enterovirus 71 virus-like particles[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12: 921-927.

(收稿日期: 2010-05-10 修回日期: 2010-09-10)