

· 临床研究 ·

104 例儿童重症手足口病的临床特征分析

杨文升

(百色市人民医院儿科, 广西百色 533000)

摘要:目的 分析儿童重症手足口病(HFMD)的临床特征以利早期诊断。方法 回顾性分析 104 例儿童重症 HFMD。按病情分 A、B、C、D 组, 总结各组临床症状、体征及辅助检查结果, 分析重症病例的早期特征性指标。结果 85 例(81.73%)重症 HFMD 患儿年龄小于 3 岁; 103 例(99.04%)出现发热; 101 例(97.12%)出现充血性皮疹或疱疹, 病情重者皮疹少; 出现中枢神经系统(CNS)病变 91 例(81.73%); 组间高血糖发生率比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 伴 CNS 病变 HFMD 患儿的脑脊液白细胞计数有所升高, 但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$); X 线胸片提示肺炎 12 例, 肺水肿 7 例; 肠道病毒 71 型(EV71)感染 81 例(77.88%), 柯萨奇病毒 A16 型(CA16)感染 9 例(8.65%), 伴 CNS 病变患儿比不伴 CNS 病变患儿的 EV71 检出率明显增加($P < 0.05$); 6 例死于神经源性肺水肿。结论 重症 HFMD 多并发 CNS 病变, EV71 为主要病原体, 睡眠中四肢惊跳是重症病例的早期临床特征, 高血糖是较有价值的病情轻重判断指标, 神经源性肺水肿为主要死亡原因。

关键词:手足口病; 肠道病毒感染; 柯萨奇病毒感染; 中枢神经系统疾病; 血糖

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.17.024

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)17-1722-03

Clinical characteristic analysis of 104 cases of children severe hand, foot and mouth disease

Yang Wensheng

(Department of Pediatrics, Baise People's Hospital, Baise Guangxi 533000, China)

Abstract: Objective To analyze the clinical characteristics of children severe hand, foot and mouth disease(HFMD) for early diagnosis. **Methods** Retrospective studies was used to analyze 104 cases of children severe HFMD. They were divided into A, B, C and D group according to conditions, and their clinical symptoms, physical signs and assistant examination results were summarized to analyze early characteristic index of severe cases. **Results** 101 (81.73%) children with severe HFMD were less than 3 years old. Fever was occurred in 103 cases(99.04%). Hyperemic skin rushes or herpes were occurred in 101 cases(81.73%), and children in severe condition had less skin rushes. Central nervous system(CNS) lesions were occurred in 91 cases(81.73%). Comparison among groups, there were significant differences in incidence rates of hyperglycosemia($P < 0.01$). Leukocyte counts of cerebrospinal fluid of children with HFMD complicated by CNS lesions increased, but no significant difference observed among groups ($P > 0.05$). Chest X-ray showed 12 cases of pneumonitis, 7 cases of pulmonary edema. There were 81 cases(77.88%) infected by enterovirus 71(EV71), 9 cases(8.65%) by coxsackievirus 16(CA16), and the positive rate of EV71 in children with HFMD complicated by CNS lesions was markedly higher than that in children without CNS lesions($P < 0.05$). 6 children died of neurogenic pulmonary edema. **Conclusion** Most of severe HFMD are complicated by CNS lesions, with EV71 as the main pathogen, limbs startle during sleeping as an early clinical feature, hyperglycosemia as a valuable assessment indicator of severity. Neurogenic pulmonary edema is its major cause of death.

Key words: hand, foot and mouth disease; enterovirus infections; coxsackievirus infections; central nervous system diseases; blood glucose

自 2007 年以来, 中国多次发生手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)疫情的全国流行, 少数患者病情进展迅速, 病死率高。2008 年 5 月 2 日卫生部将 HFMD 列入《中华人民共和国传染病防治法》规定的丙类传染病进行管理。2009 年 6 月百色市爆发 HFMD 流行, 12 个县(区)均被波及, 总数超过 4 000 例。本院自 2009 年 7 月至 2010 年 7 月收治 HFMD 1 676 例, 有 104 例为重症患儿。本研究总结其临床特征, 以期发现重症病例的早期临床特点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 104 例重症病例, 男 69 例, 女 35 例; 年龄 9 个月至 6 岁, 平均 2.08 岁; < 3 岁 85 例(81.73%)。

1.2 入选标准 参照卫生部《医疗机构手足口病诊疗技术指南(试行)》的诊断标准, 凡 HFMD 患儿伴有下列表现之一者, 即可临床诊断为重症 HFMD: (1) 持续高热不退; (2) 精神萎

靡、嗜睡、呕吐、易惊、谵妄、头痛、肢体抖动、肌阵挛、眼球震颤、共济失调、眼球运动障碍、无力或急性弛缓性麻痹及惊厥, 查体示脑膜刺激征、腱反射减弱或消失; (3) 呼吸频率及心率增快; (4) 盗汗、末梢循环不良; (5) 高血压; (6) 外周血白细胞计数明显升高($> 15 \times 10^9/L$)或明显降低($< 2 \times 10^9/L$); (7) 血糖明显升高。所有重症病例需经医院 HFMD 诊疗专家小组审定。出现下列情况之一者视为危重病例: (1) 频繁抽搐、昏迷及脑疝; (2) 呼吸困难、紫绀、血性泡沫痰及肺部啰音等; (3) 循环功能不全表现, 如休克等。危重症者统计在重症病例中分析。

1.3 监测指标及分组方案

1.3.1 监测指标 入选病例均进行血、小便及大便三大常规检查, 同时进行以下实验室检查: 血清电解质、血糖、心肌酶谱、凝血酶四项、肝肾功能、C-反应蛋白及动脉血气分析检查, 心电图、X 线胸片及头颅 CT 检查, 咽拭子及肛拭子的肠道病毒 71

型(enterovirus 71, EV71)及柯萨奇 A16 型病毒(coxsackievirus 16, CA16)的 RT-PCR 检测;有中枢神经系统(central nervous system, CNS)表现者行腰椎穿刺脑脊液检查;常规监测心率、呼吸、血压、瞳孔状态及神志,记 24 h 出入量,密切观察周围循环情况。

1.3.2 分组方案 据不同临床症状、体征及实验室结果,将重症病例分 4 组:A 组($n=13$),无 CNS 症状及体征,符合诊断标准第 1 项和(或)第 5 项;B 组($n=49$),有 CNS 症状或体征,无 CNS 以外表现,无意识障碍,符合诊断标准第 2 项,可同时出现第 1 项或第 5 项;C 组($n=29$),有 CNS 症状、体征及 CNS 以外表现,伴嗜睡,同时符合标准中的第 2、3 项,可出现第 1、5、6、7 项中的 1 项或几项;D 组($n=13$),有 CNS 症状及体征,伴昏睡或昏迷,有不规则呼吸、肺水肿及休克等,同时符合诊断标准中的第 2、3、4 项,也可出现其他各项或符合危重病例 3 项中的 1 项,D 组患儿转入重症监护病房(intensive care unit, ICU)进行治疗。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析。组间皮疹、高血糖和 CNS 病变发生率的比较采用行×列表分类资料的 χ^2 检验;各组病例的脑脊液白细胞计数的比较采用单因素方差分析,而对于两两比较则采用 q 检验;对 CNS 病变组与非 CNS 病变组的外周血白细胞计数的比较采用两组独立样本的 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

2.1.1 年龄及发热 104 例重症 HFMD 患儿年龄小于 3 岁 85 例(81.73%)。出现发热 103 例(99.04%),其中,83 例发热始于病程第 1 天,热程中位数为 4 d。热峰中位数为 39℃,热型多为稽留热。

2.1.2 皮疹及口腔溃疡 除 3 例全身未见皮疹外,其余 101 例出现充血性皮疹或疱疹。其中,手部皮疹 99 例(95.19%),足部皮疹 101 例(97.12%),口腔疱疹 70 例(67.31%)。各组病例的皮疹情况差异有统计学意义($P<0.01$),病情较重者皮疹较少,见表 1。

2.1.3 CNS 症状与体征 出现 CNS 病变 91 例(87.50%),其中,无菌性脑膜炎 27 例(25.96%),脑炎 42 例(40.38%),脑干脑炎 12 例(11.54%),弛缓性麻痹 4 例(3.85%),脑脊髓炎 5 例(4.80%),神经源性肺水肿 7 例(6.73%)。出现精神萎靡 69 例(66.35%),嗜睡 38 例(36.54%),昏睡或昏迷 14 例(13.46%),烦躁不安 17 例(16.35%),四肢抖动和(或)惊跳 87 例(83.65%),抽搐 12 例(11.54%),尿潴留 2 例(1.92%);感觉过敏或减退 7 例(6.73%),四肢肌力下降 22 例(21.15%),颈抵抗 38 例(36.54%),腹壁反射消失或减弱 12 例(11.54%),膝反射亢进 12 例(11.54%),膝反射减弱或消失 16 例(15.38%)。

2.1.4 呼吸系统症状与体征 呼吸急促 52 例(50.00%),咳嗽 16 例(15.38%),支气管炎 10 例(9.62%),支气管肺炎 4 例(3.85%),肺水肿 7 例(6.73%)。

2.1.5 消化系统症状及体征 患儿呕吐 38 例(36.54%),腹泻 6 例(5.77%),腹痛 5 例(4.81%)。

2.1.6 心血管系统症状及体征 患儿心动过速 84 例(80.76%),心律不齐 8 例(7.69%),恢复期出现心动过缓 26 例(25.00%),频发心室颤动 2 例(1.92%),血压升高 18 例

(17.30%),血压下降 8 例(7.69%),末梢循环不良 39 例(37.50%),主要表现为皮肤青紫或苍白、四肢厥冷及毛细血管再充盈时间延长。

表 1 104 例重症 HFMD 患儿的口腔疱疹及皮疹情况(n)

组别	口腔疱疹	其他部位皮疹情况			
		无皮疹	手足数个皮疹	手、足、臀、膝散在皮疹 手、足、臀、膝密集皮疹	
A 组	10	0	0	5	8
B 组	29	0	7	25	7
C 组	27	0	19	18	0
D 组	4	3	12	0	0
合计	70	3	38	48	15

2.2 辅助检查特征

2.2.1 血液检查 外周血白细胞计数波动在 $3.5 \times 10^9/L \sim 23.5 \times 10^9/L$,其中, $>3.5 \times 10^9/L \sim 4 \times 10^9/L$ 者 2 例, $>12 \times 10^9/L \sim 23.5 \times 10^9/L$ 者 42 例,伴与不伴 CNS 病变患儿的外周血白细胞计数比较,差异无统计学意义($P=0.416$);C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)波动在 $1 \sim 155 \text{ mg/L}$, $>1 \text{ mg/L} \sim 10 \text{ mg/L}$ 者 21 例;血糖波动在 $3.2 \sim 17.7 \text{ mmol/L}$, $>5.6 \text{ mmol/L}$ 者 53 例(50.91%),A、B、C 及 D 组出现高血糖的病例数分别为 3、12、25 及 13 例,组间高血糖发生率比较,差异有统计学意义($P<0.01$),病情重者高血糖发生概率大;血清电解质检查示 3 例血清 K^+ 降低,5 例血清 Na^+ 降低,余未见异常;心肌酶谱检查示 23 例肌酸激酶(creatine kinase, CK)升高,66 例肌酸激酶同工酶 MB(creatine kinase isoenzyme MB, CK-MB)升高,CK-MB 的升高与病情轻重有一定关系;肝肾功能检查均未见明显异常。

2.2.2 脑脊液检查 合并 CNS 病变的患儿均行脑脊液检查。白细胞计数正常 3 例,其余 88 例白细胞计数均有不同程度升高,波动于 $(10 \sim 398) \times 10^6/L$,平均 $108 \times 10^6/L$,以单核细胞升高为主,B、C、D 组脑脊液白细胞计数分别为: $(58.53 \pm 108.68) \times 10^6/L$ 、 $(118.24 \pm 135.77) \times 10^6/L$ 及 $(198 \pm 326.4) \times 10^6/L$ 。组间比较,差异无统计学意义($P<0.05$);除 4 例有蛋白轻度升高,其余未见异常;革兰染色未找到细菌、真菌孢子或菌丛;细菌培养未见异常。

2.2.3 螺旋 CT 检查 对 28 例合并 CNS 病变者行螺旋 CT 头颅平扫,未见异常。

2.2.4 X 线检查 X 线胸片提示肺炎 12 例,肺水肿 7 例。

2.2.5 心电图检查 88 例行心电图检查,窦性心动过速 28 例,窦性心律不齐 12 例,窦性心动过缓 5 例,不完全性右束支传导阻滞 3 例,完全性右束支传导阻滞 3 例, I 度房室传导阻滞 1 例、偶发室性早搏 2 例、部分 ST 段改变 8 例、T 波高大 10 例、心室颤动 2 例。

2.2.6 病原学检查 所有重症病例均行咽拭子和肛拭子 EV71 和 CA16 检测,结果见表 2。CNS 病变组 EV71 的感染率明显升高,与无 CNS 病变组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 转归 104 例 HFMD 重症病例经对症治疗,6 例死亡(主要死因为神经源性肺水肿),其中 4 例小于 3 岁;1 例出院时尚有左侧上、下肢活动障碍;其余痊愈,未遗留后遗症。

表 2 104 例重症 HFMD 患儿咽拭子和肛拭子病原学检查(n)

组别	EV71		CA16	
	阳性	阴性	阳性	阴性
伴 CNS 病变	62	29	6	85
不伴 CNS 病变	6	7	2	11

3 讨论

HFMD 由肠道病毒(如 EV71)感染引起,3 岁以下小儿多见。严重者易致脑、心脏损害及神经源性肺水肿。本病最早于 1957 年由新西兰 Seddon 加以描述,当时主要由 CA16 引起^[1]。1997 年以来,台湾、新加坡、马来西亚、越南及澳大利亚等地不断有 HFMD 爆发流行的报道,引起世界各国关注。1998 年台湾爆发 HFMD 和疱疹性咽峡炎流行,住院重症患儿 405 例,119 例证实为 EV71 感染,78 例死亡,71 例年龄小于 5 岁,其中小于 1 岁的患儿病死率明显高于其他年龄患儿^[2]。本研究显示重症病例 104 例,<3 岁 85 例(81.73%),6 例死亡患儿中 4 例小于 3 岁,提示 3 岁以下儿童为主要发病人群。

台湾的研究发现 EV71 及 CA16 感染是 HFMD 合并 CNS 病变的主要原因^[3]。本组 104 例的咽拭子检查 EV71 阳性 81 例,CA16 阳性 9 例。咽拭子检查阳性率高于肛拭子检查,合并 CNS 病变的 91 例中,病毒检出率更高,提示两者高度相关,EV71 是本组重症病例的主要原因。本组病例除 3 例未发现皮疹,其余均出现不同程度手、足、臀及膝部皮疹,且组别与皮疹高度相关,病情重者皮疹少,这与另一种出疹性疾病—麻疹的表现相似,因此,在 HFMD 诊治过程中,对不出疹或出疹少、出疹不顺的小儿更要警惕,对出疹不典型或不出疹患儿,立即采集咽拭子或肛拭子进行病毒检测以利确诊或排除。Liu 等^[4]研究发现,睡眠障碍伴肌阵挛是 EV71 感染伴 CNS 病变的早期最重要特征。Lu 等^[5]分析肢体抖动在 EV71 感染者的预测意义,发现 51%(72/140)EV71 感染者出现四肢抖动,仅 15%(78/525)非 EV71 感染者出现四肢抖动。本组 91 例 CNS 病变患儿均出现不同程度精神萎靡或烦躁,睡眠中四肢惊跳 87 例(83.65%),而非 CNS 病变者未出现睡眠中四肢惊跳,提示患儿肢体抖动和睡眠中四肢惊跳对及早识别重症患儿有重要意义,睡眠中四肢惊跳是 HFMD 合并 CNS 病变的早期主要特征,是判断重症 HFMD 的重要指标。

伴有 CNS 病变的患儿脑脊液白细胞计数均有不同程度升高,但差异并无显著性,因此,不能依据脑脊液的白细胞计数来判断患儿病情轻重。HFMD 中,血糖升高被认为是危重患儿的应激表现,而并非 CNS 病变直接导致^[6]。本研究 53 例血糖升高,伴 CNS 病变和危重症患儿的血糖升高更明显,提示高血糖可作为临床判断病情轻重的一个重要指标。有研究指出对高血糖患儿进行强化胰岛素治疗可显著改善炎症反应,血糖控制在 7.8 mmol/L 之内的重症患儿的生存概率是血糖大于 11.1 mmol/L 的 5.52 倍^[7]。因此,对于 HFMD 的高血糖,即使是应激性反应,也建议给予强化胰岛素治疗。台湾一项 90 例 HFMD 患儿 EV71 感染的研究发现,与无 CNS 病变患儿相比,伴 CNS 病变的患儿外周血白细胞计数显著升高^[8]。新加坡研究也表明外周血白细胞数大于 $14 \times 10^9/L$ 对判断 HFMD 并发症有显著意义^[9]。本组 104 例患儿,伴 CNS 病变与不伴

CNS 病变的外周血白细胞计数之间差异无统计学意义。

HFMD 少数病例可引发心肌炎^[10]。王晓华和刘维婵^[11]报道小儿 HFMD 合并心肌炎 4 例,认为 EV71 病毒有嗜神经性,合并神经系统损害多见,而合并心肌炎则少见,但也不能忽视。本研究不论是血清心肌酶谱或心电图检查结果都提示心肌有不同程度损害。

1998 年台湾重症 HFMD 的主要死因为 CNS 病变所致的神经源性肺水肿和出血^[12]。神经源性肺水肿同样也是本调查死亡病例的主要死因。有报道 9 例重症 HFMD 合并神经源性肺水肿患儿在采取降低颅内压,早期气管插管机械通气,通气模式为同步间歇指令性通气和呼气末正压通气,缺氧症状和肺水肿迅速改善,无一例死亡^[13]。另有报道 11 例 HFMD 合并神经源性肺水肿患儿采用紧急气管插管,以机械通气为主要治疗措施,采用同步间歇指令通气-压力支持通气-呼气末正压通气模式,抢救成功 9 例,死亡 2 例^[14]。百色市地处交通不便的贫困山区,研究中死亡患儿较多,高达 6 例,主要原因是由于患儿多在出现神经源性肺水肿后才转入本院,往往失去抢救时机^[15],大多在入院后 2 h 内死亡。

综上所述,104 例 HFMD 重症病例多并发 CNS 病变,EV71 为主要病原体,精神萎靡、睡眠中四肢惊跳是重症病例的早期临床特征,高血糖是较有价值的病情轻重判断指标,治疗过程中需警惕并发心肌炎的可能。神经源性肺水肿为其主要死亡原因。

参考文献:

- [1] 李建明,谢靖婧,何颜霞,等.手足口病的临床特征及中枢神经系统并发症高危因素分析[J].中国小儿急救医学,2009,16(2):142-144.
- [2] 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.
- [3] Chang LY,Lin TY,Huang YC,et al. Comparison of enterovirus 71 and coxsackie-virus A16 clinical illnesses during the Taiwan enterovirus epidemic,1998[J]. Pediatr Infect Dis J,1999,18(12):1092-1096.
- [4] Liu CC,Tseng HW,Wang SM,et al. An outbreak of enterovirus 71 infection in Taiwan,1998; epidemiologic and clinical manifestations[J]. J Clin Virol,2000,17(1):23-30.
- [5] Lu HK,Lin TY,Hsia SH,et al. Prognostic implications of myoclonic jerk in children with enterovirus infection[J]. J Microbiol Immunol Infect,2004,37(2):82-87.
- [6] 胡兴国,张云翔,曾因明.危重患者应激性高血糖的研究进展[J].国外医学麻醉学与复苏分册,2005,26(3):140-143.
- [7] Verbruggen SC,Joosten KF,Castillo L,et al. Insulin therapy in the pediatric intensive care unit[J]. Clin Nutr,2007,26(6):677-690.
- [8] Li CC,Yang MY,Chen RF,et al. Clinical manifestations and laboratory assessment in an enterovirus 71 outbreak in southern Taiwan[J]. Scand J Infect (下转第 1727 页)

展情况和严重程度。

肿瘤新生血管形成是恶性肿瘤生长、浸润转移过程中的关键因素之一。Muramaki 等^[15]将 MK 基因导入膀胱癌细胞中,发现 MK 的高表达可促进血管内皮细胞的生长,刺激血管的生成活性。VEGF-C 具有促淋巴管生成和血管生成的双重功能,Padera 等^[16]发现,VEGF-C 可诱导淋巴管间及淋巴管与血管相互融合,增加肿瘤与血管的接触面积,增加血管通透性,促进淋巴转移及血道转移。

本实验中 VEGF-C 表达与 MK 表达呈正相关($r=0.68$)。VEGF-C 与 MK 均参与肿瘤血管的生成,并促进肿瘤的生长和转移,推测胰腺癌组织中 MK 的高表达可能协同 VEGF-C 的表达增强,进而促进胰腺癌的淋巴转移及血道转移,二者之间的相互作用还需进一步的研究证实,MK 及 VEGF-C 可能成为胰腺癌早期诊断、判断肿瘤进展和转移的重要指标。

参考文献:

[1] Andrén-Sandberg A, Neoptolemos JP. Resection for pancreatic cancer in the new millennium[J]. *Pancreatol*, 2002, 5(5):431-439.

[2] 张太平, 赵玉沛. 胰腺癌基因治疗的现状与展望[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2007, 13(3):148-151.

[3] Laird DW, Fistouris P, Batist G, et al. Deficiency of connexin43 gap junctions is an independent marker for breast tumors[J]. *Cancer Res*, 1999, 59(16):4104-4110.

[4] Kitadai Y, Amioka T, Haruma K, et al. Clinicopathological significance of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C in human esophageal squamous cell carcinomas[J]. *Int J Cancer*, 2001, 93(5):662-666.

[5] Muramatsu T. Midkine and pleiotrophin: two related proteins involved in development, survival, inflammation and tumorigenesis[J]. *J Biochem*, 2002, 132(3):359-371.

[6] Kato M, Shinozawa T, Kato S, et al. Increased midkine expression in intrahepatic cholangiocarcinoma: immunohistochemical and in situ hybridization analyses [J]. *Liver*, 2000, 20(3):216-221.

[7] Kadomatsu K, Muramatsu T. Midkine and pleiotrophin in neural development and cancer[J]. *Cancer Lett*, 2004, 204(2):127-143.

[8] Moon HS, Park WI, Sung SH, et al. Immunohistochemical and quantitative competitive PCR analyses of midkine and pleiotrophin expression in cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 88(3):289-297.

[9] Ikematsu S, Okamoto K, Yoshida Y, et al. High levels of urinary midkine in various cancer patients[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 306(2):329-332.

[10] 罗景玉, 杨长征, 李道堂, 等. 非小细胞肺癌组织中 VEGFR-3 的表达及临床意义[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2006, 13(15):1178-1179.

[11] Neuchrist C, Erovic BM, Handisurya A, et al. Vascular endothelial growth factor C and vascular endothelial growth factor receptor 3 expression in squamous cell carcinomas of the head and neck[J]. *Head Neck*, 2003, 25(6):464-474.

[12] Ishikawa M, Kitayama J, Kazama S, et al. Expression of vascular endothelial growth factor C and D (VEGF-C and -D) is an important risk factor for lymphatic metastasis in undifferentiated early gastric carcinoma [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2003, 33(1):21-27.

[13] O-charoenrat P, Rhys-Evans P, Eccles SA. Expression of vascular endothelial growth factor family members in head and neck squamous cell carcinoma correlates with lymph node metastasis[J]. *Cancer*, 2001, 92(3):556-568.

[14] Kajita T, Ohta Y, Kimura K, et al. The expression of vascular endothelial growth factor C and its receptors in non-small cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2001, 85(2):255-260.

[15] Muramaki M, Miyake H, Hara I, et al. Introduction of midkine gene into human bladder cancer cells enhances their malignant phenotype but increases their sensitivity to antiangiogenic therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(14):5152-5160.

[16] Padera TP, Kadambi A, di Tomaso E, et al. Lymphatic metastasis in the absence of functional intratumor lymphatics[J]. *Science*, 2002, 296(5574):1883-1886.

(收稿日期:2010-11-25 修回日期:2011-02-13)

(上接第 1724 页)

Dis, 2002, 34(2):104-109.

[9] Shah VA, Chong CY, Chan KP, et al. Clinical characteristics of an outbreak of hand, foot and mouth disease in Singapore[J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2003, 32(3):381-387.

[10] 吴艳. 1 359 例手足口病流行病学分析[J]. *中国热带医学*, 2006, 6(4):607.

[11] 王晓华, 刘维婵. 小儿手足口病并暴发性心肌炎 4 例报告[J]. *临床儿科杂志*, 2003, 21(1):9.

[12] Huang CC, Liu CC, Chang YC, et al. Neurologic compli-

cations in children with enterovirus 71 infection[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(13):936-942.

[13] 蔡栩栩, 尚云龙, 赵永. 机械通气在重症手足口病并发神经源性肺水肿患儿中的临床应用[J]. *中国小儿急救医学*, 2009, 16(2):166-168.

[14] 张笃, 向伟. 手足口病并神经源性肺水肿的机械通气辅助治疗[J]. *重庆医学*, 2009, 38(23):3003-3005.

[15] 杨文升. 手足口病三例死亡病例报告[J]. *右江医学*, 2010, 38(2):244-246.

(收稿日期:2010-11-04 修回日期:2011-03-09)