

肠道病毒 71 型引起急性弛缓性瘫痪： 二例报告并文献复习

晋兴楠 邹映雪 张艳芬 吴波 任立歆

【摘要】目的 探讨 2 例手足口病并发急性弛缓性瘫痪患儿的临床特征及预后。**方法** 对 2 例手足口病并发急性弛缓性瘫痪患儿的临床表现,以及 MRI、脑电图、神经电生理学检查结果及预后进行回顾分析,并对其瘫痪肢体的功能恢复情况进行随访。**结果** 2 例患儿均为婴儿,于病程第 7 天出现急性弛缓性瘫痪,发病 1~2 d 即进展至危重程度。临床表现为单侧肢体瘫痪及三肢瘫痪,肌力 0~3 级。MRI 呈现脑外间隙增宽,相应颈段脊髓呈长 T₂ 信号;脑电图提示背景慢波,左右对称;神经电生理学检查相应患肢呈小至中量自发电位;运动单位电位时限增宽,振幅下降,大力收缩时募集差;神经电图提示运动神经传导速度正常,末端潜伏期正常;肌肉动作电位波幅不同程度下降,感觉神经传导速度正常,F 波消失。肢体瘫痪于病程第 2~3 周开始恢复。**结论** 手足口病并发急性弛缓性瘫痪以婴儿期好发,肢体瘫痪发生于病程 1 周左右,发病后 1~2 d 瘫痪即达严重程度。临床表现为单侧肢体或多肢瘫痪,病情恢复迅速。MRI、脑电图、神经电生理学检查对明确诊断和判断预后具有重要价值。

【关键词】 脑脊髓炎; 手足口病; 肠道病毒 D 型, 人

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2011.06.010

Enterovirus 71-induced acute flaccid paralysis: two case reports with review of literatures JIN Xingnan, ZOU Yingxue, ZHANG Yanfen, WU Bo, REN Lixin. Tianjin Children Hospital, Tianjin 300074, China

Corresponding author: ZOU Yingxue (Email: zyxue@sohu.com)

【Abstract】Objective To investigate the clinical characteristics and prognosis of hand-foot-and-mouth disease (HFMD) complicated with acute flaccid paralysis (AFP). **Methods** The clinical features, MRI, electroencephalogram (EEG), neurophysiological examination and prognosis of 2 cases of HFMD complicated with AFP were analyzed retrospectively. Functional recovery was followed up for 9 weeks. Related literatures were reviewed. **Results** Both of the two cases are infants. AFP occurred at the 7th day, and advanced to severe degree at 1-2 d after onset. Paralysis affected one limb in one case and 3 limbs in another case. Muscle strength ranged from 0 to 3 degree. Cranial MRI indicated broadened extracerebral lacuna. Cervical MRI presented long T₂ lesion in the spinal cord. EEG recorded symmetrical slow background waves. Neurophysiological examination showed minor or moderate spontaneous potential at the paralytic limb. The duration of motor unit potential was prolonged, but the amplitude declined. Motor nerve conduction velocity was normal. Terminal latent period was intact. The amplitude of muscle motor potential declined. Sensory nerve conduction velocity was normal. F wave disappeared. Both of the 2 patients began to recover 2-3 weeks later. **Conclusion** HFMD complicated with AFP usually affects infant. Paralysis usually occurs around 1 week during the course of HFMD and progresses rapidly to peak 1-2 days after onset. Unique or multi limbs can be affected and the paralysis can recover rapidly. MRI, EEG, and neurophysiological examination are valuable for diagnosis and predicting prognosis.

【Key words】 Encephalomyelitis; Hand, foot and mouth disease; Enterovirus D, human

急性弛缓性瘫痪又称急性弛缓性麻痹 (AFP), 为非单一性疾病,是以急性起病、肌张力减弱、肌力

下降和腱反射减弱或消失为主要特征的一组综合征。既往多由脊髓灰质炎病毒感染所致,随着脊髓灰质炎灭活疫苗和减毒活疫苗的普及,临床上由脊髓灰质炎病毒所引起的急性弛缓性瘫痪鲜有文献报道^[1]。但近年来,随着肠道病毒 71 型 (EV71) 所引

作者单位:300074 天津市儿童医院感染科

通信作者:邹映雪 (Email:zyxue@sohu.com)

起的手足口病在全国乃至世界范围的流行,手足口病并发急性弛缓性瘫痪患儿日益增多。笔者拟通过对 2 例 EV71 所致手足口病并急性弛缓性瘫痪患儿临床特点的分析,加深对非脊髓灰质炎病毒引起的弛缓性麻痹现象的认识。

临床资料

例 1 男性,7 月龄。主因发热、皮疹 2 d,精神差 1 d,于 2010 年 6 月 23 日入院。患者于手足口病流行季节发病,有手足口病接触史。入院时体格检查:体温 38.60℃。精神运动发育适龄。神志清楚,精神反应差,呼吸平稳、节律规整,面色无发绀。手心、足部及臀部可见疱疹,口腔黏膜光滑,未见疱疹。前囟平软,颈软,四肢肌力、肌张力正常。Kernig 征和 Brudzinski 征阴性,双侧跖反射阳性。腰椎穿刺检查:脑脊液压力 1.90 kPa(0.40~1.00 kPa);无色、透明;白细胞计数 $5 \times 10^6/L$ ($0 \sim 15 \times 10^6/L$);蛋白定量 0.60 g/L(0.20~0.45 g/L);葡萄糖及氯化物均于正常值范围。血清 EV71-IgM 呈阳性反应。临床诊断:手足口病(Ⅲa 期);颅内感染待查。入院后限制液体入量,积极降低颅内压,同时予以人免疫丙种球蛋白(2.00 g/kg)、米力农[0.30 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$]静脉滴注改善循环,地塞米松[0.20 mg/(kg·d)]静脉滴注连续冲击治疗 3 d 减轻炎症反应,以及辅助营养支持、对症治疗。经上述治疗,患儿于病程第 5 天体温降至正常,但第 7 天时右侧上肢出现弛缓性瘫痪,第 9~13 天右侧上肢肌力最低降至 2 级,不伴尿潴留。头部 CT 检查无异常发现。MRI 扫描颈部 C₄₋₇ 水平脊髓内偏右侧呈片状长 T₂ 信号病灶(图 1)。脑电图检查呈 3.5~4.5 Hz 中高波幅 θ 波活动,左右对称,但未发现痫性放电。肌电图检查显示,左侧上肢肌肉小至中量纤颤电位、正锐波(图 2),运动单位电位时限增宽,振幅下降,大力收缩时募集较差。神经电图提示运动神经传导速度正常,末端潜伏期正常,肌肉动作电位波幅下降 68%~100%,感觉神经传导速度正常,F 波消失。粪便肠道病毒检测(RT-PCR)EV71 阳性。临床诊断:危重型手足口病(EV71 感染);脊髓炎。恢复期辅以运动疗法、物理因子治疗(半导体激光、立体干扰电、低频电刺激)和石蜡疗法等,患儿于病程第 3 周时右侧上肢肌力逐渐恢复至 3 级,出院后康复科随访。病程 1 个月时,右上肢肌力恢复至 4 级,

不伴肌肉萎缩;第 9 周后神经电生理检查,提示右侧上肢各神经(桡神经、正中神经、尺神经、肌皮神经、腋神经)肌肉动作电位较对侧下降 25%~80%。其余各项指标未见明显异常。

例 2 女性,6 月龄。因发热 4 d、肢体抖动 3 d、排尿哭闹 24 h,以及左上肢无力 13 h,于 2010 年 7 月 23 日入院。患儿有手足口病接触史。入院后体格检查:体温 38.80℃,生命体征平稳。精神运动发育适龄。神志清楚,精神反应差,呼吸平稳、节律规整,面色无发绀。双手、双足及下肢可见散在疱疹,口腔黏膜光滑,未见疱疹。前囟膨出,张力高,颈软。左侧上肢肌张力降低,肌力 0 级;双侧跟腱反射阳性,双侧膝腱反射阳性;Kernig 征和 Brudzinski 征阴性。跖反射阴性。心、肝、脾、肺、腹无异常发现。腰椎穿刺脑脊液检测:压力 2.20 kPa;无色、透明;白细胞计数 $9 \times 10^6/L$;蛋白定量 0.70 g/L;葡萄糖及氯化物于正常值范围。血清 EV71-IgM 呈阳性反应。临床诊断:手足口病;脊髓炎?入院后限制液体入量,积极降低颅内压,同时予人免疫丙种球蛋白(2.00 g/kg)、米力农[0.30 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$]静脉滴注改善循环,地塞米松[0.20 mg/(kg·d)]静脉滴注连续冲击治疗 3 d,以及营养支持、对症治疗。患儿于病程第 7 天出现四肢弛缓性瘫痪,左上肢肌力 0 级,右上肢、左下肢、右下肢肌力 3 级;四肢肌张力正常;伴尿潴留。予甲泼尼龙 2.00 mg/(kg·次),1 次/8 h,连续冲击治疗 5 d,第 8 天时体温降至正常;第 12 天时左侧上肢肌力 0 级,右侧上肢肌力 3 级,左侧下肢肌力 5 级,右侧下肢肌力 3 级,可自行排尿。头部 CT 检查未见明显异常。MRI 检查于 T₂WI 及 FLAIR 序列可见双侧额顶叶脑室旁白质内片状高信号影;颈部 C₃₋₅ 水平脊髓内长 T₂ 信号病变(图 3)。脑电图检查枕部为 4.5~5.5 Hz 中波幅 θ 波活动,左右大致对

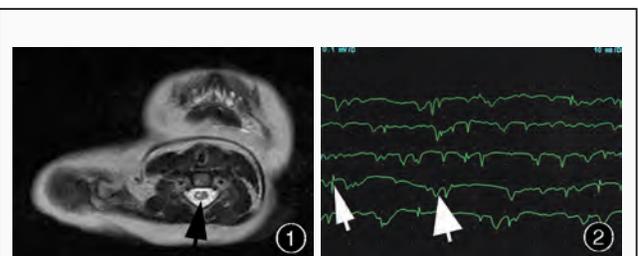


图 1 MRI 检查显示,颈部 C₄₋₇ 水平脊髓内偏右侧呈片状长 T₂ 信号病灶(箭头所示) 图 2 患者男性,7 月龄。同患侧肌电图检测第一背侧骨间肌无主动收缩、无运动单位,肌肉放松时可见大量纤颤电位(细箭头所示)、正锐波(粗箭头所示)

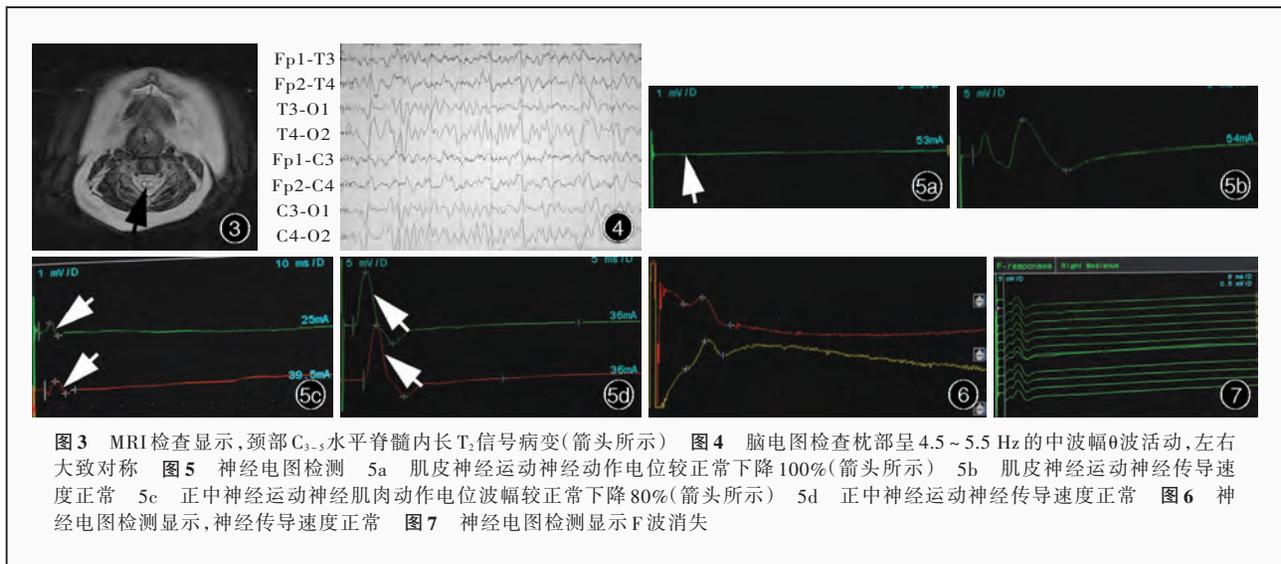


图3 MRI检查显示,颈部C₃₋₅水平脊髓内长T₂信号病变(箭头所示) 图4 脑电图检查枕部呈4.5~5.5 Hz的中波幅θ波活动,左右大致对称 图5 神经电图检测 5a 肌皮神经运动神经动作电位较正常下降100%(箭头所示) 5b 肌皮神经运动神经传导速度正常 5c 正中神经运动神经肌肉动作电位波幅较正常下降80%(箭头所示) 5d 正中神经运动神经传导速度正常 图6 神经电图检测显示,神经传导速度正常 图7 神经电图检测显示F波消失

称(图4)。肌电图检查左侧肱二头肌呈小至中量纤颤电位、正锐波,运动单位电位时限增宽,振幅下降,大力收缩时募集差。神经电图提示运动神经传导速度正常,末端潜伏期正常,肌肉动作电位波幅下降80%~100%(图5),感觉神经传导正常(图6),F波消失(图7)。实验室检查血清EV71-IgM呈阳性反应,粪便肠道病毒检测(PCR)EV71阳性。临床诊断:危重型手足口病(EV71感染);脊髓炎。恢复期辅以运动疗法、物理因子疗法(半导体激光、立体干扰电、低频电刺激),以及石蜡疗法等。病程第15天随访时,双侧下肢肌力恢复正常功能,右侧上肢肌力为4级,左侧上肢远端肌力2级,近端肌力0级,不伴肌肉萎缩;第14天自动出院,由康复科随访。病程第4周随访时,肌力检查:右侧上肢肌力恢复正常,左侧上肢远端肌力3级,近端肌力2级;第9周后复查神经电生理提示左侧上肢各神经肌肉动作电位较对侧下降75%~95%。

讨 论

手足口病为夏秋季节好发于<5岁幼儿的发热性疾病。诱发该病的肠道病毒共有20余种,其中以柯萨奇病毒A16型(Cox A16)和EV71最为常见^[2-3],临床表现以口腔黏膜溃疡性疱疹,以及四肢末端、臀部水疱样皮疹为特征;少数患儿尚可并发无菌性脑膜炎、脑干脑炎、急性弛缓性麻痹、呼吸道感染和心肌炎等,重症患儿病情进展迅速易导致死亡^[4],重症或重症高危患儿多由EV71引起^[5-6]。

目前对于EV71累及中枢神经系统的机制尚不

十分清楚,它是一种具有高度嗜神经性病毒,脑干为最易受累部位^[7]。动物实验显示,口服EV71早期可引起持续性病毒血症和血-脑脊液屏障通透性增加,但脑组织低水平的病毒数量提示血源性传播途径并非累及中枢神经系统的主要途径^[8]。研究表明,经椎管接种EV71后,猴可出现弛缓性瘫痪或锥体外系症状^[8];给7日龄小鼠口服或肌内注射或静脉注射EV71可导致脑炎、弛缓性瘫痪、心肺衰竭和死亡。无论以何种途径接种病毒,脑干均为主要受累部位,脑干中EV71抗体滴度远高于小脑和大脑;口服和后肢肌内注射EV71,病毒首先于脊髓低位节段,特别在脊髓前角出现并迅速繁殖,随后扩散至脊髓高位节段和脑组织^[8]。研究结果表明,EV71亦可沿神经传导^[9]。

非脊髓灰质炎肠道病毒(NPEV)与脊髓灰质炎病毒所致急性弛缓性瘫痪^[11]十分相似。首先,二者病原学均为小RNA病毒科肠道病毒,可通过消化道、呼吸道及密切接触传播;其次,发病呈季节性,好发于夏秋季节;再者,感染后均可累及脊髓前角的灰质,以及脑桥和延髓的运动神经核,部分危重病例既有脊髓病变又有脑神经核和脑干病变^[10]。患儿主要表现为运动功能受损,无感觉障碍。但二者也有明显不同:手足口病感染人群以<5岁儿童多见,尤以<3岁婴幼儿更为好发。本组2例患儿年龄分别为7个月和6个月,均伴有发热及典型部位(手、足、躯干、口腔)的疱疹;病程提示瘫痪与发热无明显相关性;热型无明显规律,经药物治疗后体温很快降至正常,其后不再出现发热症状。而脊髓

灰质炎患者,因在婴幼儿时期广泛实行计划接种疫苗,各地发病年龄呈逐步提高趋势,以学龄儿童和少年为多,甚至成人患者亦有所增加,病程中多无皮疹;最明显的区别在于其瘫痪与发热密切相关,多呈典型双峰热,于病程第 2 周退热前或在退热过程中出现瘫痪并逐日加重,大多数患者退热后瘫痪达最大程度,不再发展。如本组例 2 所见,部分手足口病患儿可伴有尿潴留、肢体抖动、肌阵挛、眼球震颤、眼球活动障碍、共济失调等相关症状,而脊髓灰质炎鲜有类似表现。脊髓灰质炎和非脊髓灰质炎瘫痪的发病机制大致相同,均为病毒或直接损害脊髓前角灰质运动神经元,或导致局部水肿而引起血行障碍,形成神经元缺氧而出现临床症状^[11]。但非脊髓灰质炎患者的瘫痪程度远较脊髓灰质炎轻,本组 2 例患儿多于病程第 4 周内患肢功能即明显恢复,且病残率亦远低于脊髓灰质炎,部分尚可痊愈。而对于脊髓灰质炎患者而言,有多种因素可影响疾病的转归,例如劳累、局部不良刺激、损伤、手术(如预防注射、扁桃体摘除术、拔牙等),以及免疫力降低等均可能诱发瘫痪,尤其是妊娠期妇女患病更易发生瘫痪^[12],年长患儿和成年患者病情较为严重,多数发生瘫痪;儿童患者中男孩较女孩易患重症,多见瘫痪^[13-14]。

总之,手足口病传染性强,传播速度快,易引起大面积流行,且易造成严重并发症。临床观察重症手足口病常见于婴儿,考虑到婴儿神经系统发育尚不完善,常规神经系统查体如脑膜刺激征等不能完全适用于婴儿,故须密切观察病情,完善检查^[15],发现疾病的蛛丝马迹,适时针对性治疗,则能够有效地降低病残率和病死率。手足口病并发瘫痪作为“21 世纪新型脊髓灰质炎”是摆在我们面前的又一新型研究课题。

参 考 文 献

[1] Bingjun T, Yoshida H, Yan W, et al. Molecular typing and epidemiology of non-polio enteroviruses isolated from Yunnan Province, the People's Republic of China. *J Med Virol*, 2008, 80:670-679.

[2] AbuBakar S, Sam I, Yusof J, et al. Enterovirus 71 outbreak. *Brunei Emerg Infect Dis*, 2009, 15:79-82.

[3] Shahmahmoodi S, Mehrabi Z, Eshraghian MR, et al. First detection of enterovirus 71 from an acute flaccid paralysis case with residual paralysis in Iran. *J Clin Virol*, 2008, 42:409-411.

[4] 吴疆. 我国手足口病与重症肠道病毒感染的流行病学研究现

状. *中国小儿急救医学*, 2008, 15:100-102.

[5] Diedrich SM, Weinbrecht A, Schreier E. Seroprevalence and molecular epidemiology of enterovirus 71 in Germany. *Arch Virol*, 2009, 154:1139-1142.

[6] Yang F, Ren L, Xiong Z, et al. Enterovirus 71 outbreak in the People's Republic of China in 2008. *J Clin Microbiol*, 2009, 47: 2351-2352.

[7] Tsou YA, Cheng YK, Chung HK, et al. Upper aerodigestive tract sequelae in severe enterovirus 71 infection: predictors and outcome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2008, 72:41-47.

[8] Chen CS, Yao YC, Lin SC, et al. Retrograde axonal transport: a major transmission route of enterovirus 71 in mice. *J Virol*, 2007, 81:8996-9003.

[9] Wang YF, Chou CT, Lei HY, et al. A mouse: adapted enterovirus 71 strain causes neurological disease in mice after oral infection. *J Virol*, 2004, 78:7916-7924.

[10] 何时军, 陈贤楠. 肠道病毒相关性神经危重症的认识与干预. *中国小儿急救医学*, 2008, 15:105-108.

[11] McMinn PC, Stratov I, Nagarajan L, et al. Neurological manifestations of enterovirus 71 infection in children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Western Australia. *Clin Infect Dis*, 2001, 32:236-242.

[12] Yang KD, Yang MY, Li CC, et al. Altered cellular but not humoral reactions in children with complicated enterovirus 71 infections in Taiwan. *J Infect Dis*, 2001, 183:850-856.

[13] Hostetler MA, Suara RO, Denison MR. Unilateral facial paralysis occurring in an infant with enteroviral otitis media and aseptic meningitis. *J Emerg Med*, 2002, 22:267-271.

[14] Chaves SS, Lobo S, Kennett ML, et al. Coxsackie virus A24 infection presenting as acute flaccid paralysis. *Lancet*, 2001, 357:605.

[15] 朱国行. 脑电图在脑炎诊断和鉴别诊断中的意义. *中国现代神经疾病杂志*, 2008, 8:283-285.

(收稿日期:2011-10-28)

本期广告目次

尼膜同(拜耳医药保健有限公司)	封二
中国脑卒中宣言	前插 1
赛捷康(珠海赛隆药业有限公司)	前插 2
银杏达莫注射液(贵州益佰制药股份有限公司)	后插 1
申捷(齐鲁制药有限公司)	后插 2
凯时(北京泰德制药股份有限公司)	后插 3
必存(南京先声东元制药有限公司)	后插 4
欧来宁(石药集团欧意药业有限公司)	后插 5
玄宁(石药集团欧意药业有限公司)	后插 6
波立维(赛诺菲-安万特中国公司)	后插 7
醒脑静(无锡济民可信山禾药业股份有限公司)	封三
步长倍通(菏泽步长制药有限公司)	封四