

肠道病毒 71 型 (EV71) 感染重症病例 临床救治专家共识 (2011 年版)

手足口病是由肠道病毒引起的急性传染病。重症病例多由肠道病毒 71 型 (EV71) 感染引起, 病情凶险, 病死率高。2010 年 4 月, 卫生部印发了《手足口病诊疗指南 (2010 年版) 》, 指导医疗机构开展手足口病医疗救治工作。现卫生部手足口病临床专家组制定了《肠道病毒 71 型 (EV71) 感染重症病例临床救治专家共识 (2011 年版) 》, 作为《手足口病诊疗指南 (2010 版) 》的补充, 供医疗机构和医务人员参考使用。

一、临床分期

根据发病机制和临床表现, 将 EV71 感染分为 5 期。

第 1 期 (手足口出疹期): 主要表现为发热, 手、足、口、臀等部位出疹 (斑丘疹、丘疹、小疱疹), 可伴有咳嗽、流涕、食欲不振等症状。部分病例仅表现为皮疹或疱疹性咽峡炎, 个别病例可无皮疹。此期病例属于手足口病普通病例, 绝大多数病例在此期痊愈。

第 2 期 (神经系统受累期): 少数 EV71 感染病例可出现中枢神经系统损害, 多发生在病程 1-5 天内, 表现为精神差、嗜睡、易惊、头痛、呕吐、烦躁、肢体抖动、急性肢体无力、颈项强直等脑膜炎、脑炎、脊髓灰质炎样综合征、脑脊髓炎症状体征。脑

脊液检查为无菌性脑膜炎改变。脑脊髓 CT 扫描可无阳性发现，MRI 检查可见异常。此期病例属于手足口病重症病例重型，大多数病例可痊愈。

第 3 期 (心肺功能衰竭前期): 多发生在病程 5 天内。目前认为可能与脑干炎症后植物神经功能失调或交感神经功能亢进有关，亦有认为 EV71 感染后免疫性损伤是发病机制之一。本期病例表现为心率、呼吸增快，出冷汗、皮肤花纹、四肢发凉，血压升高，血糖升高，外周血白细胞 (WBC) 升高，心脏射血分数可异常。此期病例属于手足口病重症病例危重型。及时发现上述表现并正确治疗，是降低病死率的关键。

第 4 期 (心肺功能衰竭期): 病情继续发展，会出现心肺功能衰竭，可能与脑干脑炎所致神经源性肺水肿、循环功能衰竭有关。多发生在病程 5 天内，年龄以 0-3 岁为主。临床表现为心动过速 (个别患儿心动过缓)，呼吸急促，口唇紫绀，咳粉红色泡沫痰或血性液体，持续血压降低或休克。

亦有病例以严重脑功能衰竭为主要表现，肺水肿不明显，出现频繁抽搐、严重意识障碍及中枢性呼吸循环衰竭等。

此期病例属于手足口病重症病例危重型，病死率较高。

第 5 期 (恢复期): 体温逐渐恢复正常，对血管活性药物的依赖逐渐减少，神经系统受累症状和心肺功能逐渐恢复，少数可遗留神经系统后遗症。

二、重症病例早期识别

EV71 感染重症病例诊疗关键在于及时准确地甄别确认第 2 期、第 3 期。下列指标提示可能发展为重症病例危重型：

（一）持续高热：体温（腋温）大于 39℃，常规退热效果不佳。

（二）神经系统表现：出现精神萎靡、呕吐、易惊、肢体抖动、无力、站立或坐立不稳等，极个别病例出现食欲亢进。

（三）呼吸异常：呼吸增快、减慢或节律不整。若安静状态下呼吸频率超过 30-40 次/分（按年龄），需警惕神经源性肺水肿。

（四）循环功能障碍：出冷汗、四肢发凉、皮肤花纹，心率增快（>140-150 次/分，按年龄）、血压升高、毛细血管再充盈时间延长（>2 秒）。

（五）外周血 WBC 计数升高：外周血 WBC 超过 $15 \times 10^9/L$ ，除外其他感染因素。

（六）血糖升高：出现应激性高血糖，血糖大于 8.3mmol/L。

可疑神经系统受累的病例应及早进行脑脊液检查。EV71 感染重症病例甄别的关键是密切观测患儿的精神状态、有无肢体抖动、易惊、皮肤温度以及呼吸、心率、血压等，并及时记录。

三、治疗要点

EV71 感染重症病例从第 2 期发展到第 3 期多在 1 天以内，偶尔在 2 天或以上。从第 3 期发展到第 4 期有时仅为数小时。因此，应当根据临床各期不同病理生理过程，采取相应救治措施。

第 1 期：无须住院治疗，以对症治疗为主。门诊医生要告知

患儿家长细心观察，一旦出现 EV71 感染重症病例的早期表现，应当立即就诊。

第 2 期：使用甘露醇等脱水利尿剂降低颅内高压；适当控制液体入量；对持续高热、有脊髓受累表现或病情进展较快的病例可酌情应用丙种球蛋白。密切观察体温、呼吸、心率、血压及四肢皮肤温度变化等可能发展为危重型的高危因素，尤其是 3 岁以内、病程 5 天以内的病例。

第 3 期：应收入 ICU 治疗。在第 2 期治疗基础上，阻断交感神经兴奋性，及时应用血管活性药物，如米力农、酚妥拉明等，同时给予氧疗和呼吸支持。酌情应用丙种球蛋白、糖皮质激素，不建议预防性应用抗菌药物。

第 4 期：在第 3 期治疗基础上，及早应用呼吸机，进行正压通气或高频通气。肺水肿和肺出血病例，应适当增加呼气末正压（PEEP）；不宜频繁吸痰。低血压休克患者可应用多巴胺、多巴酚丁胺、肾上腺素和去甲肾上腺素等。严重心肺功能衰竭病例，可考虑体外膜氧合治疗。

第 5 期：给予支持疗法，促进各脏器功能恢复；肢体功能障碍者给予康复治疗；个别病例需长期机械通气治疗以维持生命。

四、治疗措施

（一）一般治疗。

注意隔离，避免交叉感染；清淡饮食，做好口腔和皮肤护理；药物及物理降温退热；保持患儿安静；惊厥病例使用地西洋、咪

达唑仑、苯巴比妥等抗惊厥；吸氧，保持气道通畅；注意营养支持，维持水、电解质平衡。

(二) 液体疗法。

EV71感染重症病例可出现脑水肿、肺水肿及心功能衰竭，应适当控制液体入量。

在脱水降颅压的同时限制液体摄入。给予生理需要量 $60-80\text{ ml}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ (脱水剂不计算在内)，建议匀速给予，即 $2.5-3.3\text{ ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。注意维持血压稳定。

第4期：休克病例在应用血管活性药物同时，予生理盐水 $10-20\text{ ml}/\text{kg}$ 进行液体复苏，30分钟内输入，此后可酌情补液，避免短期内大量扩容。仍不能纠正者给予胶体液输注。

有条件的医疗机构可采用中心静脉压(CVP)、有创动脉血压(ABP)、脉搏指数连续心输出量监测(PiCCO)指导补液。

(三) 脱水药物应用。

应在严密监测下使用脱水药物。无低血压和循环障碍的脑炎及肺水肿患者，液体管理以脱水剂和限制液体为主；如患者出现休克和循环衰竭，应在纠正休克、补充循环血量的前提下使用脱水药物。常用脱水药物包括：

1. 高渗脱水剂：(1)20%甘露醇 $0.5-1.0\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{次})$ ，q4-8h，20-30min快速静脉注射，静脉注射10min后即可发挥脱水作用，作用可维持3-6h。严重颅内高压或脑疝时，可加大剂量至 $1.5-2\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{次})$ ，2-4h一次。(2)10%甘油果糖 $0.5-1.0\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{次})$ ，

q4-8h，快速静脉滴注，注射 10-30min 后开始利尿，30min 时作用最强，作用可维持 24h。危重病例可采用以上两药交替使用，3-4h 使用一次。

2. 利尿剂：有心功能障碍者，可先注射速尿 1-2 mg/kg，进行评估后再确定使用脱水药物和其他救治措施（如气管插管使用呼吸机）。

3. 人血白蛋白：人血白蛋白通过提高血液胶体渗透压，减轻脑水肿，且半衰期长，作用时间较长。用法：0.4 g/（Kg·次），常与利尿剂合用。

（四）血管活性药物使用。

1. 第3期：此期血流动力学常是高动力高阻力，表现为皮肤花纹、四肢发凉，但并非真正休克状态，以使用扩血管药物为主。常用米力农注射液：负荷量 50-75 μg/kg，维持量 0.25-0.75 μg/（kg·min），一般使用不超过 72 小时。血压高者将血压控制在该年龄段严重高血压值以下、正常血压以上，可用酚妥拉明 1-20 μg/（kg·min），或硝普钠 0.5-5 μg/（kg·min），一般由小剂量开始逐渐增加剂量，逐渐调整至合适剂量。

附：儿童严重高血压定义

年龄 \ 血压	<7 天	8-30 天	<2 岁	3-5 岁
收缩压 (mmHg)	>106	>110	>118	>118
舒张压 (mmHg)			>82	>84

2. 第4期：治疗同第3期。如血压下降，低于同年龄正常下

限，停用血管扩张剂，可使用正性肌力及升压药物。可给予多巴胺（ $5-15 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$ ）、多巴酚丁胺（ $2-20 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$ ）、肾上腺素（ $0.05-2 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$ ）、去甲肾上腺素（ $0.05-2 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$ ）等。儿茶酚胺类药物应从低剂量开始，以能维持接近正常血压的最小剂量为佳。

以上药物无效者，可试用左西孟旦（起始以 $12-24 \mu\text{g} / \text{kg}$ 负荷剂量静注，而后以 $0.1 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$ 维持）、血管加压素（每4小时静脉缓慢注射 $20 \mu\text{g} / \text{kg}$ ，用药时间视血流动力学改善情况而定）等。

(五) 静脉丙种球蛋白 (IVIG) 应用。

在病毒感染治疗中应用 IVIG，主要是针对严重脓毒症。从 EV71 感染重症病例发病机制看，有证据支持下丘脑和/或延髓的损伤导致交感神经系统兴奋，发生神经源性肺水肿和心脏损害，但 EV71 感染能否导致严重脓毒症尚不清楚，而且 IVIG 治疗 EV71 感染重症病例的确切疗效尚缺乏足够的循证医学证据。基于文献报道和多数临床专家经验，第 2 期不建议常规使用 IVIG，有脑脊髓炎和高热等中毒症状严重的病例可考虑使用。第 3 期应用 IVIG 可能起到一定的阻断病情作用，建议应用指征为：精神萎靡、肢体抖动频繁；急性肢体麻痹；安静状态下呼吸频率超过 30-40 次/分（按年龄）；出冷汗、四肢发凉、皮肤花纹，心率增快 $>140-150$ 次/分（按年龄）。可按照 $1.0 \text{g} / (\text{kg} \cdot \text{d})$ （连续应用 2 天）应用。第 4 期使用 IVIG 的疗效有限。

目前，已有国内企业生产出特异性 EV71 免疫球蛋白和含有 EV71 中和抗体的 IVIG，但尚未应用于临床。

(六) 糖皮质激素应用。

糖皮质激素有助于抑制炎症反应，降低微血管通透性，稳定细胞膜并恢复钠泵功能，防止或减弱自由基引起的脂质过氧化反应。多数专家认为，糖皮质激素有助于减轻 EV71 感染所致的脑水肿和肺水肿，但尚缺乏充分循证医学证据支持。

第 2 期一般不主张使用糖皮质激素。第 3 期和第 4 期可酌情给予糖皮质激素治疗。可选用甲基泼尼松龙 $1-2\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，氢化可的松 $3-5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，地塞米松 $0.2-0.5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。病情稳定后，尽早停用。是否应用大剂量糖皮质激素冲击治疗还存在争议。

(七) 抗病毒药物应用。

目前尚无确切有效的抗 EV71 病毒药物。利巴韦林体外试验证实有抑制 EV71 复制和部分灭活病毒作用，可考虑使用，用法为 $10-15\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，分 2 次静脉滴注，疗程 3-5 天。

(八) 机械通气应用。

1. 机械通气时机。

早期气管插管应用机械通气，尤其是 PEEP 对减少肺部渗出、阻止肺水肿及肺出血发展、改善通气和提高血氧饱和度非常关键。机械通气指征为：（1）呼吸急促、减慢或节律改变；（2）气道分泌物呈淡红色或血性；（3）短期内肺部出现湿性啰音；（4）

胸部X线检查提示肺部渗出性病变；（5）脉搏容积血氧饱和度（ SpO_2 ）或动脉血氧分压（ PaO_2 ）明显下降；（6）频繁抽搐伴深度昏迷；（7）面色苍白、紫绀；血压下降。

2. 机械通气模式。

常用压力控制通气，也可选用其他模式。有气漏或顽固性低氧血症者可使用高频振荡通气。

3. 机械通气参数调节。

（1）目标：维持 PaO_2 在60-80mmHg以上，二氧化碳分压（ $PaCO_2$ ）在35-45 mmHg，控制肺水肿和肺出血。

（2）有肺水肿或肺出血者，建议呼吸机初调参数：吸入氧浓度60%-100%，PIP 20-30 cmH_2O （含PEEP），PEEP 6-12 cmH_2O ，f 20-40 次/分，潮气量6-8 ml/kg。呼吸机参数可根据病情变化及时调高与降低，若肺出血未控制或血氧未改善，可每次增加PEEP 2 cmH_2O ，一般不超过20 cmH_2O ，注意同时调节PIP，确保潮气量稳定。

（3）仅有中枢性呼吸衰竭者，吸入氧浓度21%-40%，PIP 15-25 cmH_2O （含PEEP），PEEP 4-5 cmH_2O ，f 20-40次/分，潮气量6-8ml/kg。

（4）呼吸道管理：避免频繁、长时间吸痰造成气道压力降低，且要保持气道通畅，防止血凝块堵塞气管导管。

此外，适当给予镇静、镇痛药，常用药物包括：咪唑安定0.1-0.3mg/（kg·h），芬太尼1-4 μg /（kg·h）；预防呼吸机相

关性肺炎及呼吸机相关性肺损伤。

4. 撤机指征。

- (1) 自主呼吸恢复正常，咳嗽反射良好；
- (2) 氧合指数 ($OI=PaO_2/FiO_2 \times 100$) ≥ 300 mmHg，胸片好转；
- (3) 意识状态好转；
- (4) 循环稳定；
- (5) 无其他威胁生命的并发症。

(九) 体外膜氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 应用。

虽然 ECMO 已成功救治很多心肺功能衰竭患者，但治疗 EV71 感染重症病例的经验很少。

当 EV71 感染重症病例经机械通气、血管活性药物和液体疗法等治疗无好转，可考虑应用 ECMO。而脑功能衰竭患者不宜应用 ECMO。