

手足口病诊疗指南(2018年版)

中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会

【摘要】 文章介绍手足口病诊疗指南(2018年版)。

【关键词】 手足口病;诊断;治疗;指南

【中图分类号】 R51 **【文献标识码】** A

【文章编号】 1672-7185(2018)06-0008-06 doi:10.3969/j.issn.1672-7185.2018.06.004

手足口病(Hand foot and mouth disease, HFMD)是由肠道病毒(Enterovirus, EV)感染引起的一种儿童常见传染病,5岁以下儿童多发。手足口病是全球性疾病,我国各地全年均有发生,发病率为37.01/10万~205.06/10万,近年报告病死率在6.46/10万~51.00/10万之间。为进一步规范和加强手足口病的临床管理,降低重症手足口病病死率,有效推进手足口病诊疗工作,根据手足口病诊疗新进展制定本指南。《手足口病诊疗指南(2010版)》和《肠道病毒71型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识》同时废止。

1 病原学

肠道病毒属于小RNA病毒科肠道病毒属。手足口病由肠道病毒引起,主要致病血清型包括柯萨奇病毒(Coxsackievirus, CV)A组4~7、9、10、16型和B组1~3、5型,埃可病毒(Echovirus)的部分血清型和肠道病毒71型(Enterovirus A71, EV-A71)等,其中以CV-A16和EV-A71最为常见,重症及死亡病例多由EV-A71所致。近年部分地区CV-A6、CV-A10有增多趋势。肠道病毒各型之间无交叉免疫力。

2 流行病学

2.1 传染源 患儿和隐性感染者为主要传染源,手足口病隐性感染率高。肠道病毒适合在湿、热的环境下生存,可通过感染者的粪便、咽喉分泌物、唾液和疱疹液等广泛传播。

2.2 传播途径 密切接触是手足口病重要的传播方式,通过接触被病毒污染的手、毛巾、手绢、牙杯、玩具、食具、奶具以及床上用品、内衣等引起感染;还可通过呼吸道飞沫传播;饮用或食入被病毒污染的水和食物亦可感染。

2.3 易感人群 婴幼儿和儿童普遍易感,以<5岁儿童为主。

3 发病机制及病理改变

3.1 发病机制 肠道病毒感染人体后,主要与咽部和肠道上皮细胞表面相应的病毒受体结合,其中EV-A71和CV-A16的主要病毒受体为人类清道夫受体B₂(Human scavenger receptor class B₂, SCARB₂)和P选择素糖蛋白配体-1(P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1)等。病毒和受体结合后经细胞内吞作用进入细胞,病毒基因组在细胞浆内脱衣壳、转录、组装成病毒颗粒。肠道病毒主要在扁桃体、咽部和肠道的淋巴结大量复制后释放入血液,可进一步播散到皮肤及黏膜、神经系统、呼吸系统、心脏、肝脏、胰脏、肾上腺等,引起相应组织和器官发生一系列炎症反应,导致相应的临床表现。少数病例因神经系统受累导致血管舒缩功能紊乱及IL-10、IL-13、IFN- γ 等炎症介质大量释放引起心肺衰竭。

神经源性肺水肿及循环衰竭是重症手足口病患儿的主要死因,病理生理过程复杂,是中枢神经系统受损后神经、体液和生物活性因子等多因素综合作用的结果。

3.2 病理改变 死亡病例尸检和组织病理检查发现:淋巴细胞变性坏死,以胃肠道和肠系膜淋巴结病变为主;神经组织病理变化主要表现为脑干和脊髓上段有不同程度的炎性反应、嗜神经现象、神经细胞凋亡坏死、单核细胞及小胶质细胞结节状增生、血管套形成、脑水肿、小脑扁桃体疝;肺部主要表现为肺水肿、肺淤血、肺出血伴少量的炎细胞浸润;还可出现心肌断裂和水肿,坏死性肠炎,肾脏、肾上腺、脾脏和肝脏严重的变性坏死等。

4 临床表现

4.1 潜伏期 多为2~10 d,平均3~5 d。

4.2 临床症状体征 根据疾病的发生发展过程,将手足口病分期、分型如下。

第1期(出疹期):主要表现为发热,手、足、口、臀等部位出疹,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。

典型皮疹表现为斑丘疹、丘疹、疱疹。皮疹周围有炎性红晕,疱疹内液体较少,不疼不痒,皮疹恢复时不结痂、不留疤。不典型皮疹通常小、厚、硬、少,有时可见瘀点、瘀斑。某些型别肠道病毒如CV-A6和CV-A10所致皮损严重,皮疹可表现为大疱样改变,伴疼痛及痒感,且不限于手、足、口部位。

此期属于手足口病普通型,绝大多数在此期痊愈。

第2期(神经系统受累期):少数病例可出现中枢神经系统损害,多发生在病程1~5 d内,表现为精神差、嗜睡、吸吮无力、易惊、头痛、呕吐、烦躁、肢体抖动、肌无力、颈项强直等。

此期属于手足口病重症病例重型,大多数可痊愈。

第3期(心肺功能衰竭前期):多发生在病程5 d内,表现为心率和呼吸增快、出冷汗、四肢末梢发凉、皮肤发花、血压升高。

此期属于手足口病重症病例危重型。及时识别并正确治疗,是降低病死率的关键。

第4期(心肺功能衰竭期):可在第3期的基础上迅速进入该期。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、血压降低或休克。亦有病例以严重脑功

能衰竭为主要表现,临床可见抽搐、严重意识障碍等。

此期属于手足口病重症危重型,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。部分手足口病例(多见于CV-A6、CV-A10感染者)在病后2~4周有脱甲的症状,新甲于1~2月长出。

大多数患儿预后良好,一般在1周内痊愈,无后遗症。少数患儿发病后迅速累及神经系统,表现为脑干脑炎、脑脊髓炎、脑脊髓膜炎等,发展为循环衰竭、神经源性肺水肿的患儿病死率高。

5 辅助检查

5.1 实验室检查

5.1.1 血常规及C反应蛋白(CRP) 多数病例白细胞计数正常,部分病例白细胞计数、中性粒细胞比例及CRP可升高。

5.1.2 血生化 部分病例丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)轻度升高,病情危重者肌钙蛋白、血糖、乳酸升高。

5.1.3 脑脊液 神经系统受累时,脑脊液符合病毒性脑膜炎和/或脑炎改变,表现为外观清亮,压力增高,白细胞计数增多,以单核细胞为主(早期以多核细胞升高为主),蛋白正常或轻度增多,糖和氯化物正常。

5.1.4 血气分析 呼吸系统受累时或重症病例可有动脉血氧分压降低,血氧饱和度下降,二氧化碳分压升高,酸中毒等。

5.1.5 病原学及血清学 临床样本(咽拭子、粪便或肛拭子、血液等标本)肠道病毒特异性核酸检测阳性或分离到肠道病毒。急性期血清相关病毒IgM抗体阳性。恢复期血清CV-A16、EV-A71或其他可引起手足口病的肠道病毒中和抗体比急性期有 ≥ 4 倍升高。

5.2 影像学检查

5.2.1 影像学 轻症患儿肺部无明显异常。重症及危重症患儿并发神经源性肺水肿时,两肺透亮度减低,磨玻璃样改变,局限或广泛分布的斑片状、大片状阴影,进展迅速。

5.2.2 颅脑CT和(或)磁共振(MRI) 颅脑CT检查

可用于鉴别颅内出血、脑疝、颅内占位等病变。神经系统受累者MRI检查可出现异常改变,合并脑干脑炎者可表现为脑桥、延髓及中脑的斑点状或斑片状长T1长T2信号。并发急性弛缓性麻痹者可显示受累节段脊髓前角区的斑点状对称或不对称的长T1长T2信号。

5.3 心电图 可见窦性心动过速或过缓,Q-T间期延长,ST-T改变。

5.4 脑电图 神经系统受累者可表现为弥漫性慢波,少数可出现棘(尖)慢波。

5.5 超声心动图 重症患儿可出现心肌收缩和/或舒张功能减低,节段性室壁运动异常,射血分数降低等。

6 诊断标准

结合流行病学史、临床表现和病原学检查作出诊断。

6.1 临床诊断病例

6.1.1 流行病学史 常见于学龄前儿童,婴幼儿多见。流行季节,当地托幼机构及周围人群有手足口病流行,发病前与手足口病患儿有直接或间接接触史。

6.1.2 临床表现 符合上述临床表现。极少数病例皮疹不典型,部分病例仅表现为脑炎或脑膜炎等,诊断需结合病原学或血清学检查结果。

6.2 确诊病例 在临床诊断病例基础上,具有下列之一者即可确诊:肠道病毒(CV-A16、EV-A71等)特异性核酸检查阳性;分离出肠道病毒,并鉴定为CV-A16、EV-A71或其他可引起手足口病的肠道病毒;急性期血清相关病毒IgM抗体阳性;恢复期血清相关肠道病毒的中和抗体比急性期有 ≥ 4 倍升高。

7 鉴别诊断

7.1 其他儿童出疹性疾病 手足口病普通病例需与儿童出疹性疾病,如丘疹性荨麻疹、沙土皮疹、水痘、不典型麻疹、幼儿急疹、带状疱疹、风疹以及川崎病等鉴别;CV-A6或CV-A10所致大疱性皮疹需与水痘鉴别;口周出现皮疹时需与单纯疱疹鉴别。可依据病原学检查和血清学检查进行鉴别。

7.2 其他病毒所致脑炎或脑膜炎 由其他病毒

引起的脑炎或脑膜炎如单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、EB病毒等,临床表现与手足口病合并中枢神经系统损害的重症病例表现相似。对皮疹不典型者,应当结合流行病学史并尽快留取标本,进行肠道病毒尤其是EV-A71的病毒学检查,结合病原学或血清学检查结果作出诊断。

7.3 脊髓灰质炎 重症病例合并急性弛缓性瘫痪时需与脊髓灰质炎鉴别,后者主要表现为双峰热,病程第2周退热前或退热过程中出现弛缓性瘫痪,病情多在热退后到达顶点,无皮疹。

7.4 肺炎 重症病例可发生神经源性肺水肿,应与肺炎鉴别。肺炎患儿一般无皮疹,胸片可见肺实变病灶、肺不张及胸腔积液等,病情加重或减轻呈逐渐演变的过程。

8 重症病例的早期识别

重症病例诊疗关键在于及时准确地识别第2期和第3期,阻止发展为第4期。年龄 < 3 岁、病程3 d以内和EV-A71感染为重症高危因素,下列指标提示患儿可能发展为重症病例危重型。

8.1 持续高热 体温 $> 39^{\circ}\text{C}$,常规退热效果不佳。

8.2 神经系统表现 出现精神萎靡、头痛、眼球震颤或上翻、呕吐、易惊、肢体抖动、吸吮无力、站立或坐立不稳等。

8.3 呼吸异常 呼吸增快、减慢或节律不整,安静状态下呼吸频率 $> 30\sim 40$ 次/min。

8.4 循环功能障碍 心率增快(> 160 次/min)、出冷汗、四肢末梢发凉、皮肤发花、血压升高、毛细血管再充盈时间延长(> 2 s);

8.5 外周血白细胞计数升高 外周血白细胞计数 $\geq 15 \times 10^9/\text{L}$,除外其他感染因素。

8.6 血糖升高 出现应激性高血糖,血糖 > 8.3 mmol/L。

8.7 血乳酸升高 出现循环功能障碍时,通常血乳酸 ≥ 2.0 mmol/L,其升高程度可作为判断预后的参考指标。

9 治疗

9.1 一般治疗 普通病例门诊治疗。注意隔离,避免交叉感染;清淡饮食;做好口腔和皮肤护理。

积极控制高热。体温 $> 38.5^{\circ}\text{C}$ 者,采用物理降

温(温水擦浴、使用退热贴等)或应用退热药物治疗。常用药物有:布洛芬口服,5~10 mg/(kg·次);对乙酰氨基酚口服,10~15 mg/(kg·次);两次用药的最短间隔时间为6 h。

保持患儿安静。惊厥病例需要及时止惊,常用药物有:如无静脉通路可首选咪达唑仑肌肉注射,0.1~0.3 mg/(kg·次),体重<40 kg者,最大剂量5 mg/次,体重>40 kg者,最大剂量10 mg/次;地西泮缓慢静脉注射,0.3~0.5 mg/(kg·次),最大剂量10 mg/次,注射速度1~2 mg/min。需严密监测生命体征,做好呼吸支持准备;也可使用水合氯醛灌肠抗惊厥;保持呼吸道通畅,必要时吸氧;注意营养支持,维持水、电解质平衡。

9.2 病因治疗 目前尚无特效抗肠道病毒药物。研究显示,干扰素 α 喷雾或雾化、利巴韦林静脉滴注早期使用可有一定疗效,若使用利巴韦林应关注其不良反应和生殖毒性。不应使用阿昔洛韦、更昔洛韦、单磷酸阿糖腺苷等药物治疗。

9.3 液体疗法 重症病例可出现脑水肿、肺水肿及心功能衰竭,应控制液体摄入量,给予生理需要量60~80 mL/(kg·d)(脱水剂不计算在内),建议匀速给予,即2.5~3.3 mL/(kg·h),注意维持血压稳定。休克病例在应用血管活性药物同时,给予生理盐水5~10 mL/(kg·次)进行液体复苏,15~30 min内输入,此后酌情补液,避免短期内大量扩容。仍不能纠正者给予胶体液(如白蛋白或血浆)输注。

有条件的医疗机构可依据中心静脉压(CVP)、动脉血压(ABP)等指导补液。

9.4 降颅压 常用甘露醇,剂量为20%甘露醇0.25~1.0 g/(kg·次),1次/4~8 h,20~30 min快速静脉注射;严重颅内高压或脑疝时,可增加频次至1次/2~4 h。

严重颅内高压或低钠血症患儿可考虑联合使用高渗盐水(3%氯化钠)。有心功能障碍者,可使用利尿剂,如呋塞米1~2 mg/kg静脉注射。

9.5 血管活性药物 第3期患儿血流动力学改变为高动力高阻力型,以使用扩血管药物为主。可使用米力农,负荷量50~75 μ g/kg,15 min输注完毕,维持量从0.25 μ g/(kg·min)起始,逐步调整剂量,最大可达1 μ g/(kg·min),一般 \leq 72 h。高血压者应将血压控制在该年龄段严重高血压值以下(见表1),可用酚妥拉明1~20 μ g/(kg·min),或硝普钠0.5~5

μ g/(kg·min),由小剂量开始逐渐增加剂量,直至调整至合适剂量,期间密切监测血压等生命体征。

第4期血压下降时,可应用正性肌力及升压药物治疗,如:多巴胺5~20 μ g/(kg·min)、去甲肾上腺素0.05~2 μ g/(kg·min)、肾上腺素0.05~2 μ g/(kg·min)或多巴酚丁胺2.5~20 μ g/(kg·min)等,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,可试用血管加压素或左西孟旦等药物治疗,血管加压素:20 μ g/kg,1次/4 h,静脉缓慢注射,用药时间视血流动力学改善情况而定;左西孟旦负荷剂量6~12 μ g/kg静脉注射,维持量0.1 μ g/(kg·min)。

9.6 静脉丙种球蛋白 第2期不建议常规使用静脉丙种球蛋白。有脑脊髓炎和持续高热等表现者以及危重病例可酌情使用,剂量1.0g/(kg·d),连用2 d。

9.7 糖皮质激素 有脑脊髓炎和持续高热等表现者以及危重病例酌情使用。可选用甲基泼尼松龙1~2 mg/(kg·d),或氢化可的松3~5 mg/(kg·d),或地塞米松0.2~0.5 mg/(kg·d),一般疗程3~5 d。

9.8 机械通气

9.8.1 机械通气指征 出现以下表现之一者,可予气管插管机械通气:呼吸急促、减慢或节律改变;气道分泌物呈淡红色或血性;短期内肺部出现湿性啰音;胸部X线检查提示肺部明显渗出性病变;脉搏血氧饱和度(SpO₂)或动脉血氧分压(PaO₂)下降;面色苍白、紫绀、皮温低、皮肤发花、血压下降;频繁抽搐或昏迷。

9.8.2 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考虑使用高频通气(HFV)。

9.8.3 机械通气参数调节目标 维持动脉血氧分压(PaO₂) \geq 60~80 mmHg以上,动脉血氧饱和度(SaO₂) \geq 92%~97%,控制肺水肿和肺出血。

对于出现肺水肿或肺出血者或仅有中枢性呼吸衰竭者,按照机械通气呼吸机初调参数表(见表2)进行调节。

若肺出血未控制或血氧未改善,可每次增加PEEP 1~2 cmH₂O,一般 \leq 20 cmH₂O,注意同时调节PIP,以保证正常氧合水平。肺水肿及出血控制后,逐步下调呼吸机参数。

9.8.4 机械通气的管理 镇痛与镇静:气管插管前需要进行充分的镇静、镇痛处理。药物包括:咪达

唑仑静脉泵注,0.1~0.3 mg/(kg·h);芬太尼静脉注射,1~2 μg/kg,注射时间>60 s;芬太尼静脉维持泵注:1~4 μg/(kg·h)。

机械通气过程中避免频繁、长时间吸痰造成气道压力降低,要保持气道通畅,防止血凝块堵塞气管导管。

9.8.5 撤机指征 自主呼吸恢复正常,咳嗽反射良好;氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≥ 200 mmHg,PEEP<10 cmH₂O时,开始做撤机评估;血气分析好转,胸片肺部渗出与肺水肿好转;意识状态好转;循环稳定。

9.9 其他

9.9.1 血液净化 危重症患儿有条件时可开展床旁连续性血液净化治疗,目前尚无具体推荐建议。血液净化辅助治疗有助于降低“儿茶酚胺风暴”,减轻炎症反应,协助液体平衡和替代肾功能等,适用于第3期和第4期患儿。

9.9.2 体外生命支持 包括体外膜肺(ECMO)、体外左心支持(ECLVS)、或ECMO+左心减压(LV vent)等。适用于常规治疗无效的合并心肺衰竭的危重型患儿,其中ECMO+左心减压适用于合并严重肺水肿和左心衰竭的重症患儿。严重脑功能衰竭的患儿不建议使用。

9.10 恢复期治疗 针对患儿恢复期症状进行康复治疗 and 护理,促进各脏器功能尤其是神经系统功能的早日恢复。

9.11 中医辨证论治 手足口病属于中医“瘟疫、温热夹湿”等范畴,传变特点具有“卫气营血”的规律,根据病症,分期辨证论治。

表1 儿童(≤5岁)严重高血压参考值

性别	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
女		
~3岁	≥ 110	≥ 72
~4岁	≥ 112	≥ 73
~5岁	≥ 114	≥ 76
男		
~3岁	≥ 112	≥ 73
~4岁	≥ 114	≥ 74
~5岁	≥ 117	≥ 77

表2 机械通气治疗时呼吸机初调参数

类别	吸入氧浓度(%)	气道峰压(cmH ₂ O)	呼气末正压(cmH ₂ O)	呼吸频率(次/min)	潮气量(mL/kg)
肺水肿或肺出血者	60~100	20~30	8~12	20~40	6~8
仅有中枢性呼吸衰竭者	21~40	15~20	4~5	20~40	6~8

出疹期:湿热蕴毒,郁结脾肺证。症状:手、足、口、臀部等部位出现斑丘疹、丘疹、疱疹,伴有发热或无发热,倦怠,流涎,咽痛,纳差,便秘。甚者可出现大疱、手指脱甲。舌象脉象指纹:舌质淡红或红,苔腻,脉数,指纹红紫。治法:清热解毒,化湿透邪。基本方:甘露消毒丹。常用药物:黄芩、茵陈、连翘、金银花、藿香、滑石、牛蒡子、白茅根、薄荷、射干。用法:口服,1剂/d,水煎100~150 mL,分3~4次口服。灌肠,煎煮取汁50~100 mL,1剂/d灌肠。加减:持续发热、烦躁、口臭、口渴、大便秘结,加生石膏、酒大黄、大青叶。中成药:可选用具有清热解毒、化湿透疹功效且有治疗手足口病临床研究报道的药物。

风动期:毒热内壅,肝热惊风证。症状:高热,易惊,肌肉瞤动,瘰癧,或抽搐,或肢体痿软无力,呕吐,嗜睡,甚则昏矇、昏迷。舌象脉象指纹:舌暗红或红绛,苔黄腻或黄燥,脉弦细数,指纹紫滞。治法:解毒清热,息风定惊。基本方:清瘟败毒饮合羚角钩藤汤。常用药物:生石膏、水牛角、银花、连翘、生大黄、黄连、丹皮、紫草、生地、钩藤、羚羊角粉。加减:高热持续,伴有神昏者加用安宫牛黄丸,伴有便秘者加用紫雪散。用法:口服,1剂/d,水煎100~150 mL,分3~4次口服。灌肠,煎煮取汁50~100 mL,1剂/d灌肠。中成药:可选用具有解毒清热、息风定惊功效且有治疗手足口病临床研究报道的药物。

喘脱期:邪闭心肺,气虚阳脱证。症状:壮热,喘促,神昏,手足厥冷,大汗淋漓,面色苍白,口唇紫绀。舌象脉象指纹:舌质紫暗,脉细数或沉迟,或脉微欲绝,指纹紫暗。治法:固脱开窍,清热解毒。基本方:参附汤、生脉散合安宫牛黄丸。常用药物:人参、制附片、麦冬、山萸肉、人工牛黄、羚羊角粉、炒栀子、黄连、天竺黄、石菖蒲、郁金。用法:口服,1剂/d,水煎100~150 mL,分3~4次口服。灌肠,煎煮取汁50~100 mL,1剂/d灌肠。中成药:可选用具有固脱开窍、清热解毒功效且有治疗相关病症临床研究报道的药物。

恢复期:气阴不足,络脉不畅证。症状:乏力,纳差,或伴肢体痿软,或肢体麻木。舌象脉象指纹:舌淡红,苔薄腻,脉细,指纹色淡或青紫。治法:益气通络,养阴健脾。基本方:生脉散合七味白术散。常用药物:党参、五味子、麦冬、白术、茯苓、玉竹、藿香、木香、葛根。用法:1剂/d,水煎分3~4次口服。中成药:可选用具有益气、养阴、通络功效且有相关病症临床研究报道的药物。非药物治疗:针灸、推拿等可帮助功能恢复。注:处方药物具体剂量应根据患儿年龄规范使用,只适用于病症的治疗,不适用于疾病的预防。

10 预防

10.1 一般预防措施 保持良好的个人卫生习惯是预防手足口病的关键。勤洗手,不要让儿童喝生水,吃生冷食物。儿童玩具和常接触到的物品应当定期进行清洁消毒。避免儿童与患手足口病儿童

密切接触。

10.2 接种疫苗 EV-A71型灭活疫苗可用于6月龄~5岁儿童预防EV-A71感染所致的手足口病,基础免疫程序为2剂次,间隔1个月,鼓励在12月龄前完成接种。

10.3 加强医院感染控制 医疗机构应当积极做好医院感染预防和控制工作。各级各类医疗机构要加强预检分诊,应当有专门诊室(台)接诊手足口病疑似病例;接诊手足口病病例时,采取标准预防措施,严格执行手卫生,加强诊疗区域环境和物品的消毒,选择中效或高效消毒剂如含氯(溴)消毒剂等进行消毒,75%乙醇和5%来苏对肠道病毒无效。

手足口病处置流程图1。

(下载网址:<http://www.moh.gov.cn/yzygj/s3594q/201805/5db274d8697a41ea84e88eedd8bf8f63.shtml>)

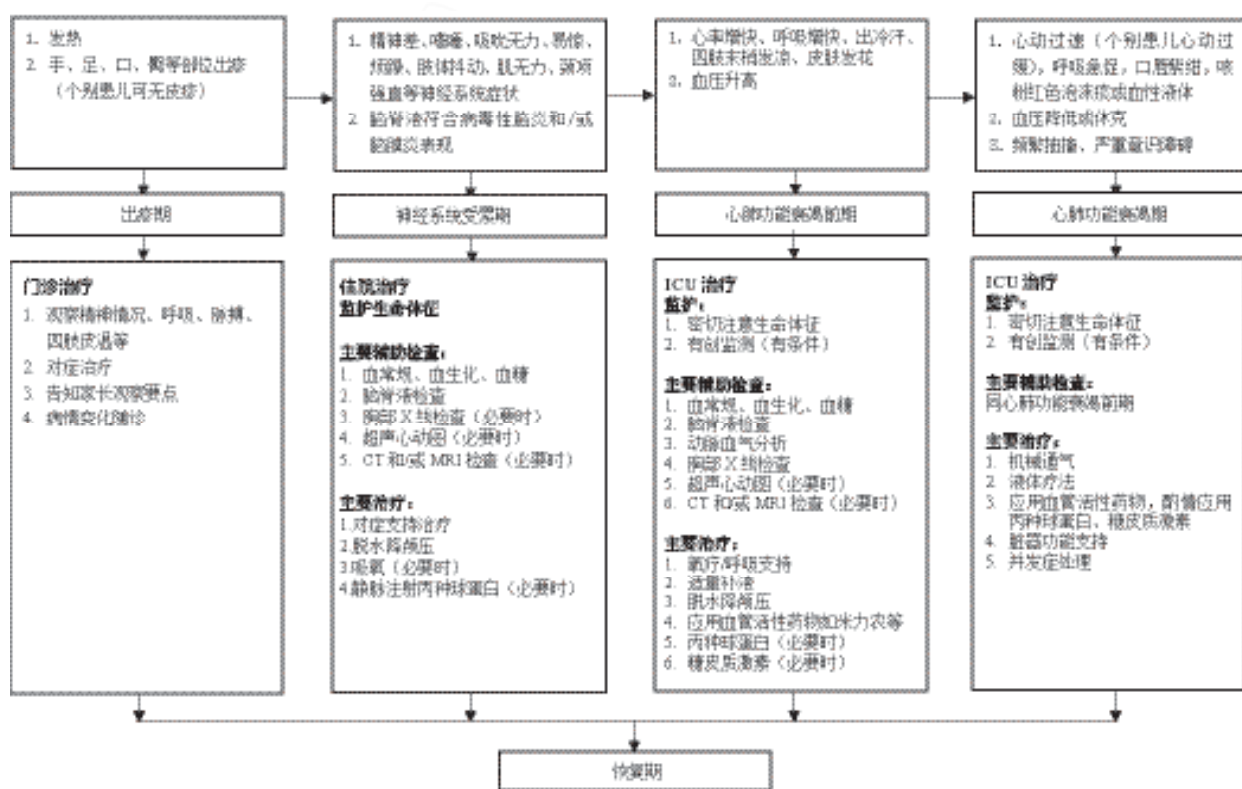


图1 手足口病处置流程

(下载日期:2018-05-15)