·论著·

危重型手足口病合并急性肺水肿患儿的临床特点

周立新 李轶男 麦志广 强新华 汪首振 誉铁鸥 方滨 温伟标

【摘要】 目的 分析危重型手足口病患儿的临床特点，观察危重型手足口病合并急性肺水肿患儿血流动力学的动态变化。**方法** 采用前瞻性观察性研究方法，选择 2008 年 5 月至 2014 年 9 月佛山市第一人民医院重症加强治疗病房（ICU）和儿科收治的 35 例危重型手足口病合并急性肺水肿患儿，观察其临床特点；并对其中 5 例进行脉搏指示连续心排血量（PiCCO）监测，观察入 ICU 时（0 h）及治疗 24、48、96 h PiCCO 参数的动态变化。**结果** 35 例符合诊断标准并存在临床肺水肿表现的患儿中男性 22 例，女性 13 例；年龄 7 个月～4 岁，其中≤ 1 岁 6 例，1～2 岁 13 例，2～3 岁 12 例，3～4 岁 4 例。起病后 3～4 d 是出现肺水肿的主要时间；临床上均存在发热及中枢神经系统症状，脑脊液检查结果均表现为无菌性炎性改变。PiCCO 监测显示，治疗后患儿心率（HR）、外周循环阻力指数（SVRI）和血管外肺水指数（EVLWI）均呈逐渐下降趋势，96 h 时均明显低于 0 h〔HR（次 /min）：119.0±14.7 比 200.8±19.7，SVRI（kPa·s·L^{-1}·m^{-2}）：148.9±14.6 比 209.6±58.7，EVLWI（mL/kg）：10.5±1.9 比 34.8±10.8，$P<0.05$ 或 $P<0.01$〕，而全心舒张期末容积指数（GEDVI）也逐渐下降，但各时间点间无统计学差异；每搏量指数（SI）和心排血指数（CI）均呈升高趋势，96 h 明显高于 0 h〔SI（mL/m^2）：38.5±6.5 比 17.4±2.8，CI（mL·s^{-1}·m^{-2}）：75.0±8.0 比 55.5±8.5，均 $P<0.01$〕。对 2 例患儿行超声心动图检查，提示左心增大、左室收缩功能减退。所有患儿中死亡 4 例，1 例遗留肢体功能障碍，其余患儿痊愈出院。**结论** 危重型手足口病合并急性肺水肿患儿病情凶险、病死率高；此类患儿中枢神经系统损害及左室收缩功能减退较为常见；结合 PiCCO 监测结果可以提示神经源性肺水肿与心源性肺水肿可能同时存在。

【关键词】 手足口病，危重型； 肺水肿； 脉搏指示连续心排血量

Clinical feature of severe hand, foot and mouth disease with acute pulmonary edema in pediatric patients *Zhou Lixin, Li Yinan, Mai Zhiguang, Qiang Xinhua, Wang Shouzhen, Yu Tieou, Fang Bin, Wen Weibiao. Department of Intensive Care Unit, the First People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, Guangdong, China*
Corresponding author: Zhou Lixin, Email: fszlx@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical feature of severe hand, foot and mouth disease (HFMD) in pediatric patients, and to observe the hemodynamic changes in those with acute pulmonary edema. **Methods** A prospective observation study was conducted. Thirty-five severe HFMD pediatric patients with acute pulmonary edema admitted to the intensive care unit (ICU) and Department of Pediatric of First People's Hospital of Foshan from May 2008 to September 2014 were enrolled. The clinical features were thoroughly investigated. Hemodynamic data were monitored by pulse-indicated continuous cardiac output (PiCCO) in 5 cases, and the changes in PiCCO parameters were observed at ICU admission (0 hour), and 24, 48, 96 hours after treatment. **Results** Thirty-five patients who met the diagnostic standard of severe HFMD were enrolled, including 22 male and 13 female, aged from 7 months to 4 years. Six patients were younger than 1 year, 13 1-2 years, 12 2-3 years, and 4 patients 3-4 years old. The most common time of occurrence of pulmonary edema was 3-4 days after the onset of the disease. Fever and central nervous system symptoms were found in all the patients, and examination of the cerebral spinal fluid (CSF) revealed non-bacterial inflammatory changes. PiCCO results showed a tendency of lowering of heart rate (HR), systemic vascular resistance index (SVRI), and extravascular lung water index (EVLWI) after the treatment, and the values obtained at 96 hours were significantly lower than those at 0 hour [HR (bpm): 119.0±14.7 vs. 200.8±19.7, SVRI (kPa·s·L^{-1}·m^{-2}): 148.9±14.6 vs. 209.6±58.7, EVLWI (mL/kg): 10.5±1.9 vs. 34.8±10.8, $P < 0.05$ or $P < 0.01$], global end-diastolic volume index (GEDVI) was also gradually decreased without significant differences among all the time points, together with a tendency of increase in stroke volume index (SI) and cardiac index (CI). The values of the parameters at

DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.07.005
基金项目：广东省科技计划项目（2011B031800373）；广东省佛山市科技攻关项目（20111021010130）
作者单位：528000 广东佛山，佛山市第一人民医院 ICU
通讯作者：周立新，Email：fszlx@vip.sina.com

96 hours were significantly higher than those at 0 hour [SI (mL/m^2): 38.5±6.5 vs. 17.4±2.8, CI (mL·s^{-1}·m^{-2}): 75.0±8.0 vs. 55.5±8.5, both $P < 0.01$]. Left atrium was found to be enlarged, and left ventricular systolic function decreased in two patients by cardiac ultrasonic. Four out of 35 patients died, and functional disability of extremities was found in 1 patient. Other patients were cured and discharged without any sequelae. **Conclusions** Severe HFMD complicated by acute pulmonary edema is a perilous condition in children, accompanied commonly by pathologic changes in central nervous system and systolic dysfunction of left ventricle. According to the results with PiCCO monitoring, HFMD patients suffering from acute pulmonary edema may be of cardiac origin in addition to neurogenic origin.

【Key words】 Severe hand, foot and mouth disease;　Pulmonary edema;　Pulse-indicated continuous cardiac output

手足口病是一种由人类肠道病毒71型（EV71）、萨克奇病毒（CAV1～10、A12、A16、A22及CBV2～5）及埃可病毒18等病毒引起的急性传染性疾病，多见于学龄前儿童[1-2]。在泰国，CAV6、CAV16、EV71是手足口病的前3位病原体[2]；在我国广东省，EV71和CAV16位居前两位感染因素，但CAV6感染发病率近年来呈上升趋势[3]。流行病学研究提示EV71引起的手足口病不同于其他病毒，可导致致命的神经性和系统性并发症，如脑干脑炎、无菌性脑膜炎、脑脊髓膜炎、脊髓灰质炎样麻痹及心肺功能衰竭[4-5]。国内研究早在2002年即证实EV71易引起重症脑炎[6]。相关研究显示，重症手足口病是儿科患者死亡的重要原因，2009年至2012年其位居盛京医院患儿病死率的第六位[7]。少数重症手足口病患儿可出现急性肺水肿、神经源性休克和支气管肺炎；此类患儿病情进展迅速，多因存在中枢神经和（或）循环衰竭导致短期内死亡，而死亡原因基本系脑干脑炎及神经源性肺水肿。原卫生部手足口病诊疗指南2010年版将重症手足口病患儿分为5期，分别为出疹期，神经系统受累期，心肺功能衰竭前期，心肺功能衰竭期以及恢复期[8-9]。为提高危重型手足口病患儿的临床救治水平，现将本院重症加强治疗病房（ICU）收治的12例危重型手足口病合并急性肺水肿患儿及儿科收治的23例具有病毒性脑炎表现的危重型手足口病患儿的相关资料分析总结如下。

1　资料与方法

1.1　基本资料：采用前瞻性观察性研究方法，选择2008年5月至2014年9月本院ICU和儿科收治的危重型手足口病合并急性肺水肿患儿。纳入标准：① 临床表现符合危重型手足口病诊断标准[8]；② 床边胸片符合急性肺水肿表现；③ EV71核酸检测阳性。排除标准：① 早产儿；② 先天性心脏病患儿。

本研究符合医学伦理学标准，经本医院伦理委员会批准，所有入选患儿家属均签署知情同意书。

1.2　干预措施：入ICU后即给予生命体征监测及常规治疗，并根据指南给予脱水降颅压、大剂量激素和静脉用丙种球蛋白冲击等治疗，建立动静脉通路进行脉搏指示连续心排血量（PiCCO）监测血流动力学（事先签订临床有创操作同意书），根据血流动力学参数进行液体管理，根据指南[1]要求，有指征者给予气管插管、机械通气，根据患儿血气分析、肺氧合、呼吸力学等指标调节呼吸机参数。

1.3　观察指标：① 发病年龄、性别；② 神经系统症状、体征，呼吸、循环及生命体征等；③ 血常规、血气分析、电解质、血乳酸、肝肾功能、心肌酶学指标、脑脊液常规与生化检查、床边X线胸片、超声心动图及头颅MRI等；④ 成功放置PiCCO导管者监测0～96 h有创血压、心率、每搏量指数（SI）、心排血指数（CI）、外周循环阻力指数（SVRI）、血管外肺水指数（EVLWI）、全心舒张期末容积指数（GEDVI）等指标；⑤ 治疗及转归。

1.4　统计学方法：应用SPSS 16.0统计软件，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，使用单因素方差分析进行比较，$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　一般资料：最终共纳入35例患儿，ICU 12例，儿科23例；男性22例，女性13例；年龄7个月～4岁，其中≤1岁6例，1～2岁13例，2～3岁12例，3～4岁4例。全部危重型患儿均存在发热症状，伴有手、足皮疹和（或）口腔黏膜疹，呼吸急促，心率快，双肺散在或广泛湿啰音，大量血性泡沫痰，床边胸部X线检查均提示急性肺水肿，送检EV71核酸检测阳性，符合危重型手足口病患儿的诊断标准[8]。

2.1.1　ICU：12例患儿中，除1例发病后1 d入院外，其余11例均为2～5 d入院；其中例1由儿科转入，其余11例均由急诊直接收入ICU；所有患儿当日予以气管插管机械通气治疗，其中10例入ICU当时立即行气管插管机械通气，另外2例分别于入院后9 h、12 h行气管插管机械通气。12例患儿入院时均有发热，体温处于37.8～39.4 ℃，入院24 h内热

峰较插管前明显升高，达 39.1～41.3 ℃。

2.1.2 儿科：23 例患儿发病至入院时间为 2～5 d，都未曾行气管插管机械通气治疗，均有发热，最高体温为 37.5～39.2 ℃。

2.2 神经系统症状

2.2.1 ICU：12 例患儿中嗜睡 2 例，昏迷 10 例，呕吐 11 例，肢体抖动 11 例，肌张力高 5 例，肌张力低 6 例，颈部抵抗 8 例，巴宾斯基征阳性 9 例；3 例入 ICU 7 h 内死亡。9 例行腰椎穿刺脑脊液检查，外观上均为无色透明，脑脊液压力 160～275 mmH_2O（1 mmH_2O=0.0098 kPa）、平均（216±46）mmH_2O，白细胞计数（WBC）为（28～327）×10^6/L、平均（212±110）×10^6/L，蛋白水平 0.34～1.04 g/L、平均（0.61±0.25）g/L，潘氏试验阳性 6 例、阴性 3 例。1 例患儿住院期间双上肢肌力正常，双下肢肌力差，至 1 个月后右下肢肌力仍 0 级，左下肢肌力 1 级。行颅脑和脊髓 MR 扫描，颅脑未见异常征象；脊髓 MR 结果（图 1）：T10～12 椎体水平脊髓和脊髓圆锥中央灰质内可见长梭形异常信号影，横断面呈“蝴蝶状”，长约 3.1 cm，呈长 T1、长 T2 信号，未见强化，二乙三胺五乙酸钆（Gd-DTPA）增强扫描示 T11 水平以下椎管前缘硬脊膜均匀性线样增厚强化，拟诊脊髓炎和硬脊膜炎。

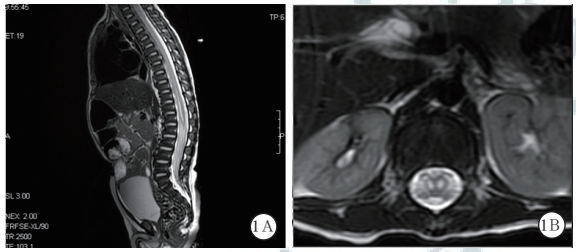

图 1 1 例危重型手足口病男性双下肢截瘫患儿脊髓 MR 示：T10～12 椎体水平脊髓和脊髓圆锥中央灰质内可见长梭形异常信号影（A），横断面呈“蝴蝶状”，长约 3.1 cm，呈长 T1、长 T2 信号，未见强化，二乙三胺五乙酸钆（Gd-DTPA）增强扫描示 T11 水平以下椎管前缘硬脊膜均匀性线样增厚强化（B）

2.2.2 儿科：23 例患儿均无昏迷，其中 6 例患儿有颈抵抗，9 例有呕吐，无患儿死亡。

2.3 呼吸系统症状：ICU 12 例患儿呼吸急促，呼吸频率 26～55 次/min、平均（42.2±9.3）次/min，听诊肺部散在或广泛湿啰音，气管插管内见大量血性泡沫痰，床边胸部 X 线示双肺散在斑片状模糊阴影，双肺门模糊，提示肺水肿，氧合指数 47～163 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）、平均（88.0±41.1）mmHg。

2.4 循环系统症状：12 例入 ICU 的患儿心率 166～209 次/min、平均（186.2±15.8）次/min，收缩压（SBP）为 64～131 mmHg、平均（99.7±23.3）mmHg，舒张压（DBP）为 46～94 mmHg、平均（73.4±16.9）mmHg；毛细血管充盈时间为 5～9 s、平均（6.8±1.3）s，患儿均显示末梢循环不良；血清肌酸激酶（CK）为（300.4±100.7）U/L，肌酸激酶同工酶（CK-MB）为（56.9±23.0）U/L，乳酸（Lac）为（5.5±2.4）mmol/L。

2.5 PiCCO 监测结果（表 1～2）：5 例患儿入院时均表现为心率明显增快（181～233 次/min），SI 明显降低（14.7～21.7 mL/m^2），EVLWI 明显增高（21.9～50.3 mL/kg），GEDVI（495～897 mL/m^2）和 SVRI（154.2～299.9 kPa·s·L^{-1}·m^{-2}）高于正常范围，CI 稍低于正常范围或正常（46.5～84.5 mL·s^{-1}·m^{-2}）。依据 PiCCO 监测结果给予干预措施，包括给予多巴酚丁胺和西地兰强心治疗，控制补液入速，按照动态监测结果调整治疗方案，所有患儿心率均较前逐渐减慢，其中 96 h 心率明显低于 0 h、24 h（均 $P<0.01$）；SI 随病情好转逐渐回升，48 h 起显著高于 0 h、24 h（$P<0.05$ 或 $P<0.01$）；随着治疗的进行，CI 也逐渐回升，48 h 起明显高于 0 h、24 h（$P<0.05$ 或 $P<0.01$）；SVRI 随着治疗逐渐下降，48 h、96 h 均明显低于 0 h（均 $P<0.05$）；EVLWI 经治疗后逐渐下降，24、48、96 h 均明显低于 0 h（均 $P<0.01$），但 24、48、96 h 之间无统计学差异，合理的解释是经机械通气、血压升压药物等治疗后，EVLWI 在短时间内显著改善；GEDVI 经治疗后逐渐下降，但各时间点间差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表 1 5 例危重型手足口病合并急性肺水肿患儿 PiCCO 监测的初始数据

例序	HR（次/min）	ABPs（mmHg）	ABPd（mmHg）	CVP（mmHg）	SI（mL/m^2）
例 1	198	110	73	4	15.1
例 2	190	115	68	14	14.7
例 3	202	87	45	11	17.2
例 4	181	136	94	10	18.2
例 5	233	82	58	11	21.7

例序	CI（mL·s^{-1}·m^{-2}）	SVRI（kPa·s·L^{-1}·m^{-2}）	EVLWI（mL/kg）	GEDVI（mL/m^2）
例 1	49.8	299.9	32.2	897
例 2	46.5	200.1	29.6	495
例 3	57.8	164.2	50.3	785
例 4	54.8	229.8	21.9	633
例 5	84.5	154.2	40.1	700

注：PiCCO 为脉搏指示连续心排血量，HR 为心率，ABPs 为有创动脉收缩压，ABPd 为有创动脉舒张压，CVP 为中心静脉压，SI 为每搏量指数，CI 为心排血指数，SVRI 为外周循环阻力指数，EVLWI 为血管外肺水指数，GEDVI 为全心舒张期末容积指数；1 mmHg = 0.133 kPa

表 2　5 例危重型手足口病合并急性肺水肿患儿各时间点 PiCCO 监测指标的动态变化（$\bar{x}\pm s$）

时间	HR（次 /min）	SI（mL/m^2）	CI（mL·s^{-1}·m^{-2}）
0 h	200.8±19.7	17.4±2.8	55.5± 8.5
24 h	159.0±18.5[a]	24.1±5.7	60.5±11.8
48 h	142.4±18.5[a]	32.6±8.0[ad]	75.5±10.2[ad]
96 h	119.0±14.7[ac]	38.5±6.5[ac]	75.0± 8.0[ad]
F 值	18.397	11.796	5.439
P 值	0.001	0.001	0.009

时间	SVRI（kPa·s·L^{-1}·m^{-2}）	EVLWI（mL/kg）	GEDVI（mL/m^2）
0 h	209.6±58.7	34.8±10.8	702.0±152.1
24 h	163.5±31.6	17.4± 5.0[a]	611.6±119.8
48 h	152.0±16.4[b]	13.6± 2.9[a]	598.2±108.3
96 h	148.9±14.6[b]	10.5± 1.9[a]	579.2± 99.5
F 值	3.212	15.371	1.004
P 值	0.051	＜0.001	0.416

注：PiCCO 为脉搏指示连续心排血量，HR 为心率，SI 为每搏量指数，CI 为心排血指数，SVRI 为外周循环阻力指数，EVLWI 为血管外肺水指数，GEDVI 为全心舒张期末容积指数；与 0 h 比较，[a]P＜0.01，[b]P＜0.05；与 24 h 比较，[c]P＜0.01，[d]P＜0.05

2.6　超声心动图（表 3）：2 例患儿（分别为 1 岁 5 个月及 7 个月）行超声心动图检查，早期均显示左心增大，左心室收缩功能减退，其中例 1 患儿的动态检查结果提示，在入 ICU 2 周后心脏结构大致恢复正常，左心功能正常。

表 3　2 例危重型手足口病合并急性肺水肿患儿超声心动图检查结果

例序	入科时间	RVd（mm）	RA（mm）	LVDd（mm）	LVDs（mm）	SV（mL）	EF
例 1	2 d	13	15×12	28	23	10	0.35
	1 周	10	22×15	28	25	7	0.34
	2 周	12	23×19	28	17	21	0.70
	1 个月	14	21×18	29	21	20	0.65
例 2	2 d	11	17×16	26	20	8	0.40

注：ICU 为重症加强治疗病房，RVd 为右室舒张期内径，RA 为右心房内径，LVDd 为左室舒张期末内径，LVDs 为左室收缩期末内径，SV 为每搏量，EF 为射血分数

2.7　转归：ICU 12 例患儿中，1 例入院 4 h 死亡；2 例入院 7 d 死亡；1 例于 ICU 内机械通气 133 d 后仍昏迷、自主呼吸消失，转当地医院继续治疗；最终 8 例患儿临床治愈，其机械通气时间 3～26 d，ICU 住院时间 4～36 d。

3　讨　论

手足口病以发热和手、足、口、臀部皮疹为临床特征，传染性较强，及时诊断及干预治疗可以完全康复[10-11]，但少数患儿可出现急性肺水肿，是造成死亡的主要原因[12]。国家 2010 年版手足口病指南指出，危重型手足口病需包括下列情况之一：① 频繁抽搐、昏迷、脑疝形成等中枢神经受损表现；② 呼吸困难、紫绀、血性泡沫痰、肺部湿啰音等呼吸功能障碍表现；③ 休克、毛细血管充盈时间延长等循环功能不全表现；危重型病例应及时收入 ICU 救治。12 例患儿均出现了肺水肿，均属于手足口病危重型病例。

如何及早发现手足口病患儿发生急性肺水肿的危险征象，并尽早开展有效的干预和治疗措施，对于降低病死率具有重要的作用。从 12 例患儿临床特征分析得出，手足口病危重型病例易发生在 3 岁以下的婴幼儿，病程 3～4 d 是发生肺水肿的高危时期；均有发热和神经系统症状，脑脊液为无菌性脑炎或脑膜炎改变；多数患儿神经系统功能恢复正常，但也有遗留肢体功能障碍者，1 个月后行 MR 检查仍存在脊髓炎症表现。气道管理方面，当格拉斯哥昏迷评分（GCS）恢复到 9 分以上，生命体征平稳时，可拔除气管导管，这与国内相关研究一致[13]。有研究表明，在正压通气的基础上，使用抗炎药物乌司他丁对危重型手足口病患儿有较好的疗效[14]。

Wu 等[15]2001 年报道了 5 例感染 EV71 合并脑干脑炎和急性肺水肿手足口病患儿的 Swan-Ganz 导管监测结果，显示心动过速、SI 低是最常见的临床表现之一，但因患儿肺动脉楔压（PAWP）与 CI 基本正常，血管阻力未见显著升高，从而考虑急性肺水肿的成因并非病毒性心肌炎所致，肺血管通透性增加并出现急性肺水肿的原因可能是脑干脑炎及全身炎症反应所致。目前还没有相关研究对手足口病合并肺水肿患儿进行 PiCCO 血流动力学监测的报道，而 PiCCO 血流动力学监测已经在临床、特别是在 ICU 广泛应用[16]。PiCCO 采用经肺热稀释技术评估血管外肺水（EVLW）的真实性、准确性和精确性已经得到众多基础实验的证实，其应用使得床旁 EVLW 评估成为临床常规诊治手段[17]。

本研究发现，危重型手足口病合并急性肺水肿患儿经治疗 96 h 后，SI、CI 均较收入 ICU（0 h）时明显升高，SVRI、EVLWI 明显降低，可解释为患儿心功能恢复后，肺水相应减少。我们推测，导致危重型手足口病患儿合并肺水肿的原因，不仅存在神经源性因素，亦存在心源性因素。现有的尸解和组织病理学研究发现，EV71 通常可引起神经源性肺水肿[18-19]；但也存在不同意见，如部分报道认为危重型手足口病患儿可见心肌酶显著增高，超声心动图

提示心脏射血分数明显下降[20-21]。从本院 ICU 对此类患儿的 PiCCO 监测结果分析，EVLWI 显著升高，结合胸片结果可明确肺水肿的存在，且与 Wu 等[15]的研究相类似，5 例患儿最初均表现为心动过速、低心排，CI 稍低于正常范围或正常的监测结果，其中 3 例患儿初始 GEDVI 明显高于正常，尤其是例 1 患儿 SVRI 亦明显高于正常。另外，例 5 患儿在治疗 96 h 后，PiCCO 监测结果仍显示为低排高阻，心率快（140 次 /min 以上），SI 下降；而全心舒张期末容积增高，GEDVI 和 SVRI 升高，证实心脏收缩功能减退导致心排血量下降，并非心率快、心脏舒张充盈不足所致。在对 2 例患儿进行的超声心动图检查中，结果均显示患儿左心不同程度增大，左室收缩功能减退，符合 PiCCO 监测结果，且与文献报道结果一致[20-21]。

还有研究提示手足口病患儿血清 IgA 降低，表明病毒感染期间免疫功能下降，影响热程与病程，对临床有指导意义[22]。我们除了给予患儿脱水降颅压、抗病毒、抗感染和机械通气等综合治疗措施外，还给予静脉用丙种球蛋白冲击、大剂量甲泼尼龙等治疗，并根据 5 例患儿的 PiCCO 监测数据来指导强心、补液等治疗后，患儿心率均逐渐减慢，SI 逐渐升高，EVLWI 和 GEDVI 逐渐下降，均平稳地渡过了心肺功能衰竭期。上述治疗措施亦多见于其他相关研究[23-24]。国内相关研究证实，双黄连口服液对手足口病有不低于病毒唑的疗效[25]，且双黄连等中药抗病毒作用及多靶点的调理作用更适合于儿童。

综上，目前手足口病在中国南方依然常见，危重型手足口病仍是造成儿童死亡的主要原因，合并急性肺水肿患儿病情更加凶险，尤其是 2 岁以下患儿，病程 3～4 d 是发生肺水肿的高危期，中枢神经系统损害[26]及左室收缩功能减退较常见。结合 PiCCO 监测结果可以提示神经源性肺水肿与心源性肺水肿可能同时存在，对危重型手足口病患儿的监测可能有利。

参考文献

[1] Puenpa J, Mauleekoonphairoj J, Linsuwanon P, et al. Prevalence and characterization of enterovirus infections among pediatric patients with hand foot mouth disease, herpangina and influenza like illness in Thailand, 2012 [J]. PLoS One, 2014, 9(6): e98888.

[2] Yu L, Zhou L, Tan L, et al. Application of a new hybrid model with seasonal auto-regressive integrated moving average (ARIMA) andnonlinear auto-regressive neural network (NARNN) in forecasting incidence cases of HFMD in Shenzhen, China [J]. PLoS One, 2014, 9(6): e98241.

[3] Di B, Zhang Y, Xie H, et al. Circulation of Coxsackievirus A6 in hand-foot-mouth disease in Guangzhou, 2010-2012 [J]. Virol J, 2014, 11: 157.

[4] Liu MY, Liu W, Luo J, et al. Characterization of an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Nanchang, China in 2010 [J]. PLoS One, 2011, 6(9): e25287.

[5] 周俊，吴亦栋，陈晓玲，等. 2013 年杭州市手足口病患儿及其接触人群流行病学调查[J]. 浙江大学学报（医学版），2014，43（2）：212-217.

[6] 杨智宏，朱启镕，李秀珠，等. 2002 年上海儿童手足口病病例中肠道病毒 71 型和柯萨奇病毒 A 组 16 型的调查 [J]. 中华儿科杂志，2005，43（9）：648-652.

[7] 李玖军，陈艳飞，林业鑫. 2005 ～ 2012 年中国医科大学附属盛京医院 PICU 疾病谱分析[J]. 中国当代儿科杂志，2013，15（6）：472-476.

[8] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南（2010 年版）[EB/OL]. [2014-11-01]. http://www.nhfpc.gov.cn/yzygj/s3593g/201306/6d935c0f43cd4a1fb46f8f71acf8e245.shtml.

[9] 卫生部手足口病临床专家组. 肠道病毒 71 型（EV71）感染重症病例临床救治专家共识[J]. 中华儿科杂志，2011，49（9）：675-678.

[10] Chen JF, Zhang RS, Ou XH, et al. The role of enterovirus 71 and coxsackievirus A strains in a large outbreak of hand, foot, and mouth disease in 2012 in Changsha, China [J]. Int J Infect Dis, 2014, 28: 17-25.

[11] Durand DJ, Asselin JM, Hudak ML, et al. Early high-frequency oscillatory ventilation versus synchronized intermittent mandatory ventilation in very lowbirth weight infants: a pilot study of two ventilation protocols [J]. J Perinatol, 2001, 21(4): 221-229.

[12] 赵顺英，李兴旺，江载芳. 关注小儿重症肠道病毒 71 型感染[J]. 中华儿科杂志，2008，46（6）：401-403.

[13] 单南冰，陈云飞，张祝娟，等. 重症手足口病患儿的氧疗和气道管理[J]. 中华危重病急救医学，2008，20（8）：497-498.

[14] 王喆，李颖，任彦. 乌司他丁联合正压通气治疗危重型手足口病患儿临床观察[J]. 中华危重病急救医学，2013，25（3）：177-178.

[15] Wu JM, Wang JN, Tsai YC, et al. Cardiopulmonary manifestations of fulminant enterovirus 71 infection [J]. Pediatrics, 2002, 109(2): E26.

[16] Berkowitz DM, Danai PA, Eaton S, et al. Accurate characterization of extravascular lung water in acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Med, 2008, 36(6): 1803-1809.

[17] Michard F. Bedside assessment of extravascular lung water by dilution methods: temptations and pitfalls [J]. Crit Care Med, 2007, 35(4): 1186-1192.

[18] 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]. J Clin Virol, 2008, 42(4): 409-411.

[19] Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome [J]. N Engl J Med, 2013, 368(9): 795-805.

[20] Sarafidis K, Stathopoulou T, Agakidou E, et al. Comparable effect of conventional ventilation versus early high-frequency oscillation on serum CC16 and IL-6 levels in preterm neonates [J]. J Perinatol, 2011, 31(2): 104-111.

[21] Vento G, Matassa PG, Ameglio F, et al. HFOV in premature neonates: effects on pulmonary mechanics and epithelial lining fluid cytokines.A randomizedcontrolled trial [J]. Intensive Care Med, 2005, 31(3): 463-470.

[22] 王伟群，王孙尧. 手足口病患儿血清免疫球蛋白 A 检测的临床意义[J]. 中国中西医结合急救杂志，2012，19（1）：42-43.

[23] 曹莉，韦妍飞，刘燕，等. 危重症手足口病 13 例机械通气病例临床分析[J]. 中国中西医结合急救杂志，2012，19（2）：100-103.

[24] 何颜霞，付丹，操德智，等. 重症手足口病分组监护治疗 80 例分析[J]. 中华儿科杂志，2009，47（5）：338-343.

[25] 陈永宏，徐辉，桂金贵. 注射用双黄连治疗小儿手足口病临床观察[J]. 中国中西医结合急救杂志，2006，13（1）：47-47.

[26] 刘雪雁，张昊，王婉奕，等. 手足口病合并神经系统受累 23 例临床分析[J]. 中华危重病急救医学，2010，22（4）：246-247.

（收稿日期：2014-11-21）
（本文编辑：李银平）