

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2011.02.006

EV71 型手足口病肺组织病理学研究

刘伟伟¹ 刘增甲² 王旭² 崔文^{2△}

(¹山东省医学科学院,山东 济南 250062;²济宁医学院,山东 济宁 272067)

摘要 **目的** 观察新肠道病毒(EV71)引起的手足口病(HFMD)肺组织的病理变化,并结合临床表现加深对手足口病的认识。**方法** 收集周边医院内 7 例 EV71 引起的 HFMD 死亡患儿尸体并进行解剖,提取肺组织 HE 染色制片,镜下观察其病理变化。**结果** 各肺泡壁毛细血管高度扩张充血、淤血,肺泡间隔增宽,其内可见多量炎细胞浸润;部分肺组织呈代偿性肺气肿改变;肺泡腔内充满大量浆液,浆液内有多量纤维素渗出,肺泡上皮细胞水肿。肺泡腔及呼吸性细支气管内可见明显透明膜形成;肺门支气管旁淋巴结反应性增生,淋巴滤泡增生。**结论** EV71 型手足口病可引起肺组织的广泛性损伤。其损伤以肺出血,肺水肿及炎症性病变为主。

关键词 EV71;手足口病;病理学;肺脏

中图分类号:R365 **文献标志码**:A **文章编号**:1000-9760(2011)04-093-03

The pathology study of lung in hand, foot and mouth disease which is caused by enterovirus 71

Liu Wei-wei, Liu Zeng-jia, Wang Xu, et al

(Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan, 250062, China)

Abstract: Objective To observe the pathological changes of lung in hand, foot and mouth disease (HFMD) which is caused by enterovirus 71 (EV71) and deepen the knowledge of HFMD with the clinical manifestation. **Methods** 7 HFMD corpses were collected from the hospitals around, dissected, and HE stained, then the pathological changes were observed. **Results** Blood capillaries of alveolar wall were hyperemia and congestion, alveolar septum widens, a vast number of monocytes and lymphocytes infiltrated. Some alveoli Ectasia, compensated emphysema. Alveolar space contained a great number of serofluid, in which has much cellulose exudation, and the cells of alveolar epithelial have edema. Pulmonary hyaline membrane could be seen conspicuously in alveolar spaces and respiratory bronchioles. Reactive hyperplasia of lymph nodes were found around bronchus and hilum of lung with lymphoid follicles have hyperplasia. **Conclusion** The HFMD, which caused by EV71, can lead to injury widely in lung with mainly pulmonary hemorrhage, pulmonary edema and inflammation changes.

Key words: Enterovirus 71; Hand, foot and mouth disease; Pathology; lung

手足口病(Hand-foot-mouth disease, HFMD)主要为小 RNA 病毒科肠道病毒属的柯萨奇病毒(Coxsackievirus, CoxsA16)、埃可病毒(Echo)和新肠道病毒(EV71)引起的以婴幼儿发病为主的常见传染病。此病好发年龄 10 岁以下儿童,其中 5 岁以下发病率最高。临床以发热和手、足、口腔等部位出现皮疹或疱疹为主要特征。此病传染性强,传播途径复杂,流行强度大,传染快,在短时间内即可造成暴发流行。目前世界上几起严重的 HFMD 暴发流行均由

EV71 引起。近年来,鲁西南地区手足口病发病率迅速增加,成为疫情重灾区。对此,我们收集附近医院 7 例因 EV71 感染手足口病而死亡的患儿尸体,以进行病理学及病原学等方面的研究。现将肺组织的病理学分析阐述如下。

1 材料与方法

1.1 材料

实验对象:2008 年到济宁医学院附属第一人民医院和济宁市传染病医院就诊并因诊治无效最终死亡的 7 例 EV71 型手足口病患儿的尸体。年龄

△[通信作者]崔文, E-mail: cuiwenmd@163.com

0.5~1.5岁;男性6例,女性1例。患儿确诊手足口病前未合并其他感染性、肿瘤性疾病。

1.2 方法

对上述7例尸体进行解剖,取其肺组织进行固定,并常规取材,经脱水、石蜡包埋、切片、HE染色等过程后,于显微镜下观察其病理学改变。

2 结果

2.1 肉眼观察

肺表面光滑,暗红色。其中有5例患儿尸体肺组织质软,常规剖开,切面暗红色,质软,挤压有淡红色泡沫状液体流出。另2例尸体双肺质硬,肺组织充血,肿胀饱满,边缘圆钝。常规剖开,各肺叶呈暗红色,肺实变,质硬,亦可见多量淡红色泡沫状液体流出。

2.2 镜下观察

7例患儿尸体肺组织均有如下表现:双肺各肺泡壁毛细血管高度扩张充血、淤血,肺泡壁增宽,肺泡壁内可见多量单核细胞、淋巴细胞浸润,单核细胞内可见吞噬泡及细胞碎片;肺泡腔内充满大量浆液,浆液内有多量纤维素渗出。细支气管腔及肺泡腔内充满大量水肿液,肺泡上皮细胞水肿(图1,2);部分肺泡腔及呼吸性细支气管可见明显透明膜形成(图3);部分肺组织呈代偿性肺气肿改变,但肺泡壁增宽,肺泡壁内可见多量单核细胞、淋巴细胞浸润(图4)。肺门支气管旁淋巴结反应性增生,淋巴滤泡增生,生发中心扩大,副皮质区萎缩,淋巴细胞减少,后微静脉扩张充血,血管内皮细胞增生(图5)。

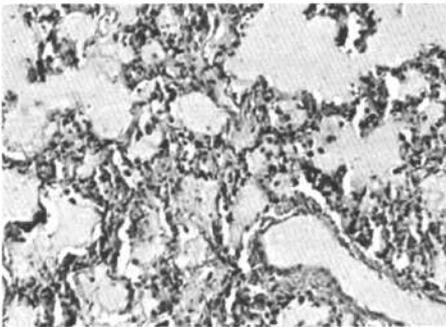


图1 肺泡壁毛细血管高度扩张充血、淤血,肺泡壁增宽,肺泡壁内有可见多量炎细胞浸润。细支气管腔和肺泡腔内充满均质淡粉染的水肿液

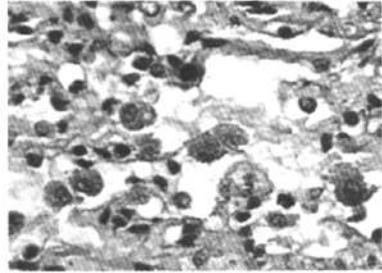


图2 大量单核细胞、淋巴细胞浸润,单核细胞内可见吞噬泡及细胞碎片。并可见大量浆液纤维素渗出

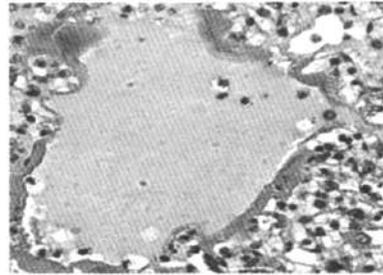


图3 肺泡壁表面可见由渗出物凝结形成的一层红染的透明膜形成

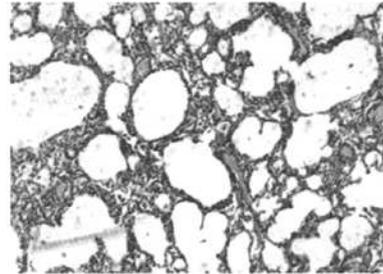


图4 肺泡扩张,但肺泡壁增宽,肺泡壁内可见多量单核细胞,淋巴细胞浸润,呈代偿性肺气肿改变

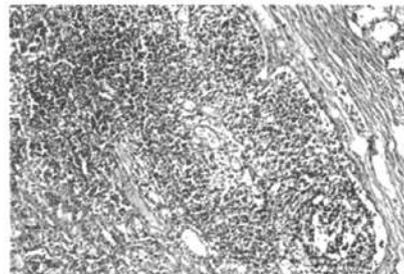


图5 肺门支气管旁淋巴结反应性增生,淋巴滤泡增生,生发中心扩大,副皮质区萎缩,淋巴细胞减少,后微静脉扩张充血,血管内皮细胞增生

3 讨论

手足口病是一种由肠道病毒引起的以手、足皮肤及口腔黏膜出现疱疹为主要特点的急性传染病。好发于 5 岁以下,尤以 3 岁以下年龄组发病率为最高^[1]。本研究所涉及的实验对象年龄均在 3 岁以下。该病主要是由肠道病毒属的 EV71 型、柯萨奇病毒 A16 型(CoxA16)及埃可病毒(Echo)引起。其中 EV71 型是最常见的类型之一,尤其是近几年大规模爆发流行的手足口病多由 EV71 引起。本研究中 7 例实验对象均为 EV71 型手足口病患者。该病大多数呈良性经过,预后较好,但少数重症者出现脑炎、脑脊髓炎、脑膜炎、肺水肿、重症手足口病合并肺出血等,甚至暴发性死亡。大量尸检和组织病理学研究的证据表明,EV71 引起的肺水肿是神经源性的^[2-3]。神经源性肺水肿(neurogenic pulmonary edema,NPE)常由重症手足口病(肠道病毒 EV71 感染)导致过多的液体积蓄于肺间质和(或)肺泡内,形成间质性和(或)肺泡性肺水肿的综合征。临床上以急性呼吸困难和进行性低氧血症为特征,类似于急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS)^[4]。ARDS 的病理变化主要表现为肺组织呈暗红色,有透明膜形成及机化。这与本研究结果中部分肺泡腔及呼吸性细支气管可见明显透明膜形成相一致。神经源性肺水肿病死率高,是 EV71 病毒感染的重要并发症和主要死因。NPE 形成的机制尚不清楚,公认的引起 NPE 的理论有冲击伤理论和渗透缺陷理论,目前普遍认为 NPE 是这 2 种损伤共同作用的结果^[5]。推测 EV71 可能首先破坏脑干组织特定的调节功能结构,引起植物神经功能的紊乱,最终导致肺水肿、肺出血^[6]。本研究中细支气管腔及肺泡腔内充满大量水肿液,肺泡上皮细胞水肿;双肺各肺泡壁毛细血管高度扩张充血、淤血等结果进一步证实了这一推论。值得探讨的是本研究中肺组

织有较为明显的间质性炎的改变,如肺泡壁变厚,肺泡间隔增宽,肺间质高度扩张充血,可见多量单核细胞、淋巴细胞浸润,单核细胞内可见吞噬泡及细胞碎片;病变严重者肺泡腔内见大量浆液,纤维素渗出,并浓缩在肺泡腔面形成一层均质红染的膜状物,即透明膜形成。而肺间质的炎性改变主要发生在病毒性肺炎过程中,提示肺组织中可能有病毒感染,但此推论与部分报道中所述肺组织的病毒检测为阴性不相一致^[7-8]。我们将进一步验证肺组织中是否含有 EV71,并通过原位杂交等技术方法对手足口病的发病机制做深入研究。

参考文献:

- [1] Korge P, Ping P, Weiss JN. Reactive oxygens pecies production in energized cardiac mitochondria during hypoxia / reoxygenation: Modulation by nitric oxide[J]. Circ Res, 2008, 103(8): 873-880.
- [2] Xu RF, Li TT, Feng XY, et al. Therapeutic effect of hyperoxygenated solution on acute lung injury induced by oleic acid [J]. Eur Surg Res, 2008, 41(1): 37-43.
- [3] Prager P, Nolan M, Andrews IP, et al. Neumgenie pulmonary edema in entemvims 71 encephalitis is not uniformly fatal but causes severe morbidity in survivors[J]. Pediatr Crit Care Med, 2003, 4(3): 377-381.
- [4] 马萍, 张声捷, 王怡, 等. 手足口病 159 例临床分析[J]. 山东医药, 2009, 49(13): 67.
- [5] Chang LY, Huang LM, Gau SS, et al. Neurodevelopment and cognition in children after enterovirus 71 infection[J]. N Eng l M ed, 2007, 356(12): 1226-1234.
- [6] Chang LY, Lin TY, Hsu KH, et al. Clinical features and risk factors of pulmonary oedema after enterovirus-71-related hand, foot and mouth disease[J]. Lancet, 1999, 354(9191): 1682-1686.
- [7] Lin TY, Chang LY, Hsia SH, et al. The 1998 Enterovirus 71 Outbreak in Taiwan: Pathogenesis and Management[J]. Clin Infect Dis, 2002, 34 Suppl 2: 52-57.
- [8] 杨郁, 王华, 杜鹃, 等. 感染肠道病毒 71 型尸检病例的分子病原学诊断[J]. 中华病理学杂志, 2009, 38(4): 258-262.

(收稿日期 2011-03-01)

