

EV71 致重症手足口病患儿脑损伤的病理机制研究*

刘增甲¹ 崔文^{1△} 王旭¹ 张国安¹ 张学海² 孙德丁³

(¹ 济宁医学院基础医学与法医学院, 山东 济宁 272067; ² 济宁市传染病院, 济宁 272031;

³ 济宁医学院附属第一人民医院, 济宁 272011)

摘要 **目的** 观察新肠道病毒(EV71)致脑组织损伤的病理学变化。**方法** 对 7 例 EV71 引起的重症手足口病(HFMD)死亡患儿进行尸体检验并对其脑组织进行 HE 染色, 观察其主要组织病理学改变。**结果** 患儿口腔及四肢可见淡红色圆形或椭圆形疱疹; 脑组织以脑干、延髓为中心见大量软化灶及神经细胞卫星现象和嗜神经细胞现象; 神经胶质细胞大量增生及多个胶质细胞结节形成。**结论** EV71 可引起严重的脑组织损伤, 以脑干、延髓最为严重。

关键词 EV71; HFMD; 尸体检验; 嗜神经细胞现象

中图分类号: R725.1 **文献标志码**: A **文章编号**: 1000-9760(2011)03-167-03

The pathological mechanism of the brain damage in children with the severe HFMD induced by EV71

LIU Zeng-jia, CUI Wen, WANG Xu, et al

(College of Basic and Forensic Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: Objective To investigated the pathology of the brain injury induced by the new intestinal virus (EV71). **Methods** The autopsy was from 7 dead children with the severe hand-foot-and-mouth disease and the brain tissue was dyed for HE. The major histopathologic changes were observed. **Results** Pink round and oval herpes could be found around the oral cavity and limbs of the children. Focal malacoma, satellite cells and neurotrophic phenomenon were observed in the brain especially the brainstem and Medulla oblongata. Glial hyperplasia and the formation of glial nodule were also found. **Conclusion** EV71 can result in severe brain damage especially in the brainstem and medulla oblongata.

Key words: EV71; HFMD; autopsy; Eosinophilic neural phenomenon

近年来手足口病(HFMD)在世界各地不断爆发, 尤其以新肠道病毒(EV71)引起的重症 HFMD 患儿最为严重, 其死亡率越来越高。HFMD 虽出现已久, 但截至目前对此病的致病机制, 尤其是对中枢神经系统的组织损伤及损伤机制国内外尚未见相关报道。本实验在鲁西南 HFMD 暴发流行期间搜集了 7 例 EV71 引起的重症 HFMD 死亡患儿, 对尸体进行解剖检验并对脑组织的病理形态学改变进行研究。

1 资料与方法

由多家医院搜集 EV71 所致 HFMD 死亡患儿

7 例。年龄: 0.5 岁~1.5 岁, 男性 6 例, 女性 1 例。分别对其进行尸体解剖, 开颅取脑、固定, 做组织病理学检查。镜下观察此类患儿脑组织出现的组织病理学改变。

2 结果

尸体检查见患儿四肢、口等部位可见米粒大小的圆形或椭圆形淡红色疱疹(图 1)和皮疹(图 2)。患儿脑组织 HE 染色主要见其脑干及延髓出现弥漫性高度水肿, 神经细胞周间隙增宽, 呈气球样变(图 3); 血管高度扩张充血, 大量淋巴细胞围绕血管呈袖套状浸润(图 4); 多个软化灶形成(图 5); 散在的胶质细胞增生小胶质结节形成(图 6); 出现神经细胞卫星现象及嗜神经细胞现象(图 7); 脑膜内

* 济宁市科技局 2010 年重点资助项目

△ [通信作者] 崔文, Email: cuiwenmd@sina.com

见大量纤维素、单核细胞及少量淋巴细胞渗出(图8)。脑各部病理改变情况见表1。



图1 患儿口腔内见多个淡红色疱疹,突出于黏膜表面



图2 患儿下肢见大量米粒大小的淡红色皮疹

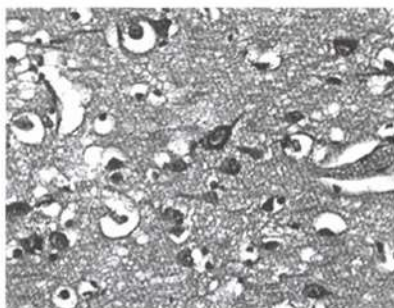


图3 脑组织内细胞疏松,神经细胞间间隙增宽,呈气球样变



图4 脑组织血管扩张充血,血管周围淋巴细胞浸润,形成血管淋巴套

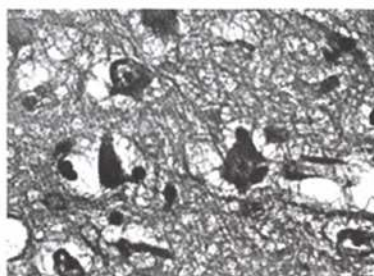


图5 脑组织出现多个嗜神经细胞现象

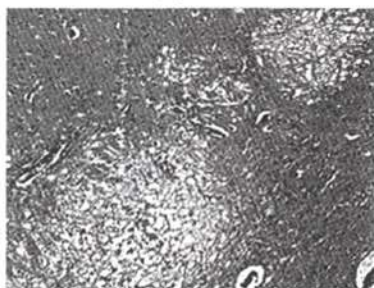


图6 脑组织内见多个软化灶形成

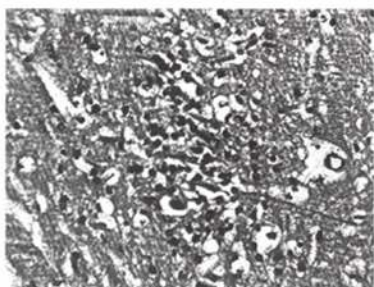


图7 脑组织内有多个胶质结节形成

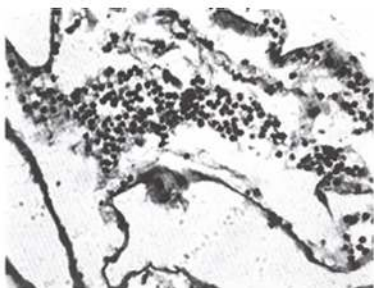


图8 脑膜内大量炎细胞浸润及纤维素渗出

表1 脑各部病理改变情况

	大脑(病变量)	脑干(病变量)	延髓(病变量)
组织水肿、气球样变	100%(7/7)	100%(7/7)	100%(7/7)
血管充血	100%(7/7)	100%(7/7)	100%(7/7)
脑组织软化灶	85.7%(6/7)	85.7%(5/7)	100%(7/7)
胶质结节	71.4%(5/7)	100%(7/7)	100%(7/7)
血管淋巴套	100%(7/7)	100%(7/7)	100%(7/7)
嗜神经现象	85.7%(6/7)	100%(7/7)	100%(7/7)

(下转第171页)

3 位。但本组糖尿病肾病仅占 13.3%，高血压肾病仅占 6.67%，低于实际比例，并不能真实反映此病的发病情况。这可能与糖尿病肾病和高血压肾病有规范的临床诊断标准，相当一部分患者无需行肾活检即可确诊。只有在临床表现不典型，诊断有困难，需要临床上指导治疗时才进行肾活检，如怀疑合并非糖尿病肾损害的糖尿病患者，怀疑非高血压导致的肾损伤等，因此其实际发病率可能要比本研究的结果高。

总之，在国内肾脏疾病中，肾小球疾病的发病率仍然是最高，且以原发性肾小球疾病最常见，继发性肾脏病次之。通过肾穿刺活检的不断开展，以及对本地区成人肾脏穿刺活检病理资料的总结。可以不断了解本地区肾脏病患者的病理类型的构成，不仅有利于明确诊断，指导治疗，同时对评估预后有重要意义。但本组的临床病例数较少，需进一步

步增大样本量。

参考文献:

- [1] Richards N T, Darty S, Howie A J, et al. Knowledge of renal histology alters patients management in over 40 of cases[J]. Nephrol Dial Transplant, 1994, 9: 1255.
- [2] 陈惠萍, 曾彩虹, 胡伟, 等. 10594 例肾活检病理资料分析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2000, 9(6): 501-509.
- [3] 刘刚, 马序付, 邹万忠, 等. 肾活检患者肾脏病构成十年对比分析[J]. 临床内科杂志, 2004, 21(12): 834-838.
- [4] 曾彩虹, 陈惠萍, 俞雨生, 等. 22 年肾活检资料的流行病学分析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2001, 10(1): 3-7.
- [5] 黄朝兴, 许菲菲, 吕吟秋, 等. 温州地区肾小球疾病病理类型分布及流行病学特点[J]. 温州医学院学报, 2000, 30(4): 267-270.
- [6] 汤梦娟, 刘映红, 卓莉, 等. 成人 608 例肾活检临床病理分析[J]. 中国医师杂志, 2006, 8(8): 1126-1127.

(收稿日期 2011-04-05)

(上接第 168 页)

3 讨论

HFMD 一般发生于 5 岁以下婴幼儿，以 1 岁左右发生率最高。其特征为口腔黏膜溃疡性疱疹及四肢末端水泡样皮疹。引发 HFMD 的肠道病毒有 20 多种，其中 EV71 最为常见。尤其是近年来 HFMD 多是由 EV71 引起。本实验通过对 7 例 HFMD 死亡病人进行尸体检验，发现患儿四肢及口腔内有圆形、椭圆形米粒大小的淡红色疱疹或皮疹。病理学检查发现患儿脑组织出现严重的损伤，组织内有大量软化灶形成；出现嗜神经现象和卫星现象；形成胶质结节及血管淋巴套等病毒性脑炎的典型改变。其中以脑干、延髓损伤最为严重。综上所述 EV71 对脑组织有特异性侵害作用，因此小儿患病后临床上出现发热、脑膜刺激症、意识障碍、抽搐等中枢神经系统症状。Wong 等^[1]发现此病对中枢神经系统损伤主要在脑桥组织，病理学检查可见血管周围套样改变及大量炎细胞浸润。与本研究观察到的 HFMD 病人脑干出现的主要损伤情况相一致。

目前 EV71 对中枢神经系统的损伤及损伤机制尚不十分清楚。有研究 EV71 是一种高度嗜神

经性病毒，脑干被认为是最易受累部位^[2,3]。本实验研究发现脑干及延髓出现的损伤最为严重，从而进一步证实了 EV71 高度的嗜神经性。通过对 7 日龄鼠口服、肌肉注射和静脉注射 EV71 后发现其可导致脑炎、迟缓性瘫痪、心肺衰竭和死亡^[4]。说明 EV71 不仅对中枢神经系统造成损伤，而且也可对心肺等重要器官产生严重的损伤作用。因此，在后期实验中我们将进一步对 EV71 引起的 HFMD 病人的心、肺等器官损伤情况进行研究，并对中枢神经系统的损伤情况做进一步的探讨。

参考文献:

- [1] Wong KT. Emerging and re-emerging epidemic encephalitis a tale of two virus[J]. Neuropathol Appl Neurobiol. 2000, 26(4): 313-318.
- [2] 罗明鑫, 李晓红, 潘家华, 等. 手足口病并发脑脊髓炎 2 例[J]. 安徽医药, 2009, 13(10): 1239-1240.
- [3] 董晓楠, 应剑, 陈应华. 1970—2004 年全球肠道病毒 71 型分离株的分子流行病学分析[J]. 科学通报, 2007, 52(9): 1021-1027.
- [4] Chen CS, Yao YC, Lin SC, et al. Retrograde axonal transport A major transmission route of enterovirus 71 in mice[J]. J Clin Virol. 2007, 81(17): 8996-9003.

(收稿日期 2011-05-15)