

- 11 Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality[J]. JAMA, 2009, 302(4): 412-423.
 - 12 Singla S, Kaur K, Kaur G, et al. Lipoprotein(a) in type 2 diabetes mellitus: Relation to LDL:HDL ratio and glycemic control[J]. Int J Diabetes Dev Ctries, 2009, 29(2): 80-84.
 - 13 郑朝晖. 126例2型糖尿病肾病患者脂蛋白(a)变化与肾损害[J]. 中原医刊, 2006, 33(13): 57.
 - 14 罗金君. 血清脂蛋白(a)的水平变化与2型糖尿病肾病的关系[J]. 海南医学院学报, 2008, 14(1): 34-36.
 - 15 陈军政. 2型糖尿病肾病患者血清脂蛋白(a)的水平变化及临床意义[J]. 实用医技杂志, 2006, 13(21): 3757-3758.
 - 16 蔡景英, 柳亢宗, 胡继军. 糖尿病肾病患者血脂异常及血清脂蛋白(a)与糖尿病肾病的关系[J]. 临床内科杂志, 2005, 22(6): 403-405.
 - 17 顾连方, 张丽红. 糖尿病肾病时脂蛋白(a)血症和肾损害[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2006, 7(10): 559-561.
 - 18 阮雪玲, 林宏初, 吴恒莲, 等. 糖尿病肾病脂蛋白(a)质量浓度变化对尿白蛋白排泄率的影响[J]. 中国实用内科杂志, 2005, 25(5): 431-433.
 - 19 郭晓惠. 脂毒性导致肾损伤的机制[J]. 国外医学(内分泌学分册), 2005, 25(3): 161-163.
 - 20 Hernández C, Chacón P, Martí R, et al. Relationship of lipoprotein(a) and its phenotypes with the albumin excretion rate in diabetic patients: a multivariate analysis[J]. Nephron, 2000, 85(1): 27-33.
 - 21 周光纪, 马 丽. 血LP(a)在糖尿病肾病早期诊断中的价值探讨[J]. 实用预防医学, 2006, 13(6): 1439-1441.
 - 22 龚扬彬, 邓菊慧, 薛 萍. 血清脂蛋白(a)与2型糖尿病肾病早期肾损害的关系[J]. 四川医学, 2008, 29(6): 764-766.
 - 23 Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, et al. No correlation between lipoprotein(a) and biochemical markers of renal function in the general population[J]. Arch Pathol Lab Med, 2008, 132(9): 1436-1438.
 - 24 Song KH, Ko SH, Kim HW, et al. Prospective study of lipoprotein(a) as a risk factor for deteriorating renal function in type 2 diabetic patients with overt proteinuria[J]. Diabetes Care, 2005, 28(7): 1718-1723.
- [收稿日期 2010-09-26][本文编辑 谭 毅 韦 颖]

新进展综述

手足口病口腔炎发病特点及防治的研究现状

施春梅(综述)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院口腔科

作者简介: 施春梅(1973-), 女, 大学本科, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 儿童口腔常见疾病的防治。E-mail: shicm1973@163.com

[摘要] 近年来手足口病发病率显著升高, 并呈现季节性流行和全年散发趋势, 手足口病作为长期被口腔临床忽视的疾病应重新认识。现将手足口病口腔炎的发病特点及防治方法的研究进展作一综述。

[关键词] 手足口病口腔炎; 发病特点; 口腔治疗; 预防

[中图分类号] R 512.5 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2011)03-0270-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.03.32

Clinical features and research status prevention and treatment about oral lesions of hand-foot-and-mouth disease SHI Chun-mei. Department of Dentistry, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Hand-foot-and-mouth disease (HFMD) is a common febrile illness in young children and is characterized by lesions on the skin and oral mucosa. As infectious, the rate of HFMD remarkably increased at recent years. It is time for us to refocus on the oral lesions of HFMD. This article reviews clinical features and the advances in prevention and treatment about oral lesions of HFMD.

[Key words] Oral lesions of hand-foot-and-mouth disease; Clinical feature; Oral treatment; Prevention and treatment

手足口病(hand-foot-and-mouth disease, HFMD)是由多种肠道病毒引起的常见传染病,以婴幼儿发病为主,又名发疹性水疱性口腔炎^[1]。该病以手、足和口腔黏膜疱疹或破溃后形成溃疡为主要临床特征。大多数患者症状轻微,少数患者可并发无菌性脑膜炎、脑炎、急性弛缓性麻痹、呼吸道感染和心肌炎等,个别重症患儿病情进展快,易发生死亡。少年儿童和成人感染后多不发病,但能够传播病毒。我国自1981年在上海发现本病,以后北京、河北、天津、福建、吉林、山东、湖北、广东等十几个省(市)均有报道。从近年报告的疫情资料来看,手足口病每年的发病时间高峰位于7月份左右。进入2008年后,手足口病呈蔓延趋势,春季在安徽、广东、天津、宁夏等多地爆发,现已得到有效控制^[2]。从2008-05-02起,手足口病已纳入我国丙类传染病管理。正是由于近年来手足口病发病率显著升高并呈现季节性流行和全年散发的趋势,手足口病作为长期被口腔临床忽视的疾病应重新认识。现将手足口病口腔炎的发病特点及防治方法的研究进展综述如下。

1 病因及临床表现

1.1 病因 引起手足口病的主要为小RNA病毒科、肠道病毒属的柯萨奇病毒(coxsackie virus) A组的16、4、5、7、9、10型, B组的2、5、13型;埃可病毒(ECHO viruses)和肠道病毒71型(EV71),其中以EV71及CoxA16型最为常见^[3]。肠道病毒适合在湿、热的环境下生存与传播,对乙醚、去氯胆酸盐等不敏感,75%酒精和5%来苏亦不能将其灭活,但对紫外线及干燥敏感。各种氧化剂(高锰酸钾、漂白粉等)、甲醛、碘酒都能灭活病毒。病毒在56℃可被迅速灭活,但1 mol 浓度二价阳离子环境可提高病毒对热灭活的抵抗力,病毒在4℃可存活1年,在-20℃可长期生存,在外环境中病毒可长期存活。易感人群对CoxA16及EV71型肠道病毒普遍易感,受感后可获得免疫力,手足口病的患者主要为学龄前儿童,尤以≤3岁年龄组发病率最高,4岁以内占发病数85%~95%。

1.2 临床表现 手足口病潜伏期为3~4 d,多数无前驱症状而突然发病。常有1~3 d的持续低热,口腔和咽喉部疼痛,或有上呼吸道感染的特征。皮疹多在第2天出现,呈离心性分布,多见于手指、足趾背面及指甲周围,也可见于手掌、足底、会阴及臀部。开始时为玫红色斑丘疹,1 d后形成半透明的小水疱,如不破溃感染,常在2~4 d吸收干燥,呈深褐色薄痂,脱落后无瘢痕。口腔内颊黏膜、软腭、舌缘及

唇内侧也有散在的红斑及小疱疹,多与皮疹同时出现,或稍晚1~2 d出现。口内疱疹极易破溃成糜烂面,上覆灰黄色假膜,周围黏膜充血红肿。患儿常有流涎、拒食、烦躁等症状。本病的整个病程为5~7 d,最长达10 d。手足口病表现在皮肤和口腔上,但病毒会侵犯心、脑、肾等重要器官。近年发现EV71较CoxA16所致手足口病有更多机会发生无菌性脑膜炎,其症状呈现为发烧、头痛、颈部僵硬、呕吐、易烦躁、睡眠不安稳等;身体偶尔可发现非特异性红丘疹,甚至点状出血点。合并有中枢神经系统症状的以2岁以内患儿多见。

2 实验室检查手段及所见

2.1 血液常规检查 一般白细胞计数正常,重症者可明显升高。

2.2 病毒分离 病毒分离是确定手足口病病原的金标准。主要方法为收集疱疹液、咽拭子或粪便标本,制备标本悬液接种于RD细胞或HEp-2细胞进行培养,当出现细胞病变时收获,利用荧光标记的特异性单克隆抗体对细胞培养病毒进行鉴定。Ooi等^[4]通过分析628例3岁左右手足口病患儿2916份样本,发现咽拭子对检出EV71病毒最具诊断价值,而由于超过半数以上的HFMD早期即出现疱疹,疱疹液的EV71病毒检出率也很高,在HFMD大爆发时期极具临床意义。但病毒分离需5~10 d,无法在流行期间同时处理大量标本。RT-PCR技术克服了以上缺点,是快速诊断的重要手段,还可通过设计两套分别针对EV71和CoxA16型的特异引物可进行鉴别诊断。

2.3 血清学检查 是目前手足口病病原诊断的常用方法。取发病早期和恢复期双份血清行中和试验,若血清特异性抗体有4倍及以上增长,则有诊断意义;亦可检测其特异性IgM抗体(常用ELISA法)。采用EV71原核表达的VP1蛋白作为检测抗原,既可检测急性感染期患儿血清中的IgM,又可检测曾感染EV71患者血清中的IgG,且与CoxA16抗血清无交叉免疫反应。

2.4 核酸检验 近年来基因芯片技术用于微生物感染诊断。Liao等^[5]设计两对分别基于5'UTR和VP2的特异寡核苷酸探针,对100个临床样品(细胞培养方法证实为肠道病毒,其中67个样品为EV71)进行检测,结果表明该法灵敏度为89.6%,特异度为90.9%,检测1个样品耗时仅为6 h。

3 治疗

目前尚缺乏特异、高效的抗病毒药物,对症和支

持治疗是主要治疗措施。

3.1 对症治疗 注意患儿的休息和护理,给予稀粥、米汤、豆奶及适量冷饮,用淡盐水清洗口腔,口服维生素 B₁、B₂、C。同时应注意患儿的全身状况,如有神情淡漠、头痛、呕吐等症状,应警惕并发症(心肌炎、脑膜炎等)的出现。

3.2 抗病毒治疗 在疾病早期(出现口腔溃疡和皮疹的 1~2 d 内)应用阿昔洛韦或更昔洛韦治疗可能有效。我国曹轶峰等^[6]应用阿昔洛韦联合病毒唑治疗 24 例 HFMD 患儿,总有效率为 87.5%,患儿平均痊愈时间为 (5.46 ± 1.08) d,较对照组病程缩短。侯钦松等^[7]将更昔洛韦治疗手足口病效果的 5 项单独研究进行 Meta 分析,认为更昔洛韦治疗手足口病总有效率高于对照组。另外,静注丙种球蛋白对 EV71 引起的中枢神经系统感染有一定疗效。国外报道 Pleconaril 口服吸收好、副作用小,对小 RNA 病毒特别是肠道病毒引起的脑膜炎、急性弛缓性麻痹等有较好疗效^[8],其机理可能为通过阻止病毒与宿主细胞受体的结合而抑制病毒复制。

3.3 口腔局部治疗 患儿往往因口腔溃疡破溃在口腔颊部、舌部、咽喉部及牙龈部等多处黏膜形成密集的小溃疡面,疼痛明显,拒食,哭闹不眠,甚至会加重病情。因此,口腔局部治疗应引起重视。对于手足口病的患儿特别是口腔溃疡严重的患儿,范世慧^[9]以适量思密达用温开水搅成糊状,4 次/d,分别于早、午、晚饭后及睡前涂于口腔溃疡局部,可明显缩短小儿口腔溃疡的愈合时间,未出现明显毒副作用。思密达的有效成分是八面体蒙脱石微粒,具有层纹状分子结构,对消化道的病毒、细菌及其产生的毒素有较强的固定、吸附和清除作用,对消化道黏膜有很强的覆盖能力,能与黏液蛋白相结合,提高黏膜屏障对攻击因子的防御功能,能促进上皮组织恢复和再生。且思密达口味香甜,患儿易于接受。阜阳市中医院韩瑞卿等^[10]采用中成药锡类散,适量吹入口腔黏膜溃疡处,或用棉签湿润后蘸锡类散涂敷溃疡面,白天 1~2 次,晚间睡眠前涂敷 1 次。24 h 后观察,患儿口腔溃疡面愈合,能进食水,无疼痛感觉者 24 例;48 h 愈合能进食水,无疼痛感觉者 9 例;33 例手足口病并发口腔黏膜溃疡患儿全部治愈。赵红娜等^[11]应用是由牛黄、珍珠、冰片、黄连、山豆根、青黛、甘草等组成的中成药双料喉风散治疗儿童手足口病口腔溃疡 100 例,治疗组显效 45 例(最短显效时间 1.5 d)占 75%,有效 10 例,无效 5 例,总有效率 92%。对照组显效 13 例(最短显效时间 2.5 d)

占 32%,有效 8 例,无效 19 例,总有效率 52%。两组显效率和总有效率比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。日本 Toida 等^[12]应用低水平激光治疗 13 例手足口病患儿的口腔溃疡,患儿口腔症状明显改善,痊愈时间平均为 (4.0 ± 1.3) d,而对照组为 (6.7 ± 1.6) d,两组差异有统计学意义。

3.4 中医药治疗 目前国内学者多数认为本病当归属中医“时疫”、“春温”、“温病”、“湿温”范畴。病因为湿热疫毒,多因内蕴湿热,外受时邪,留于肺、脾、心三经而成。外邪自口鼻而入,侵袭肺、脾二经,肺主皮毛,故初期多见肺卫症状,如发热、流涕、咳嗽;脾主四肢,开窍于口,手足口受邪而为水疱,口舌生疱疹、溃疡。目前中医药治疗本病,主要采用辨证分型、辨病分期、专方加减三种基本方法。很多医者都是以清热解毒祛湿为主要原则,采用自拟方或成方为基础,随症加减治疗本病,效果很好。另外,中成药如穿琥宁、炎琥宁可静滴治疗手足口病,穿琥宁及炎琥宁具有明显的解热、抗炎、促进肾上腺皮质功能及镇静作用,对病毒、细菌均有明显的灭活作用,尤其对病毒感染疗效显著,用于治疗手足口病效果较佳。清开灵具有明显清热解毒利湿作用,静滴治疗本病有一定疗效。

3.5 抗生素治疗 尽管 HFMD 为病毒感染疾病,但有临床医生认为,由于患儿口腔有明显疼痛不适,拒绝常规的口腔护理,易导致口腔内菌群失调,同时由于机体免疫功能低下,伴发细菌感染的可能性增加。因此,HFMD 临床治疗中应用抗生素相当常见,但尚缺乏实验室资料支持。

4 预防

4.1 手足口病对婴幼儿普遍易感,大多数病例症状轻微,主要表现为发热和手、足、口腔等部位的皮疹或疱疹等特征,多数患者可以自愈。养成良好卫生习惯,做到饭前便后洗手、不喝生水、不吃生冷食物,勤晒衣被,多通风。托幼机构和家长发现可疑患儿,要及时到医疗机构就诊,并及时向卫生和教育部门报告,及时采取控制措施。轻症患儿不必住院,可在家中治疗、休息,避免交叉感染。

4.2 关于相关疫苗的研究问题 目前尚无公认的十分有效的 EV71 和 CoxA16 型的疫苗。VP1 蛋白是主要的病毒中和决定因子,直接决定病毒的抗原性,具有与病毒血清型完全对应的遗传多样性及较大的变异性,是疫苗研究的首选。Foo 等^[13]研究发现,分别包含 VP1 第 163~177 和 208~222 位氨基酸的 SP55 和 SP70 在体外微量中和试验中能中和

EV71 病毒,产生的特异性 IgG 滴度与全病毒相似。其中 SP70 的氨基酸序列在 EV71 中高度保守,可作为抗 EV71 合成肽疫苗的候选。Chen 等^[14]认为,含有 VP1 蛋白的奶可作为抗 EV71 的口服疫苗。Tung 等^[15]构建了含 EV71 病毒 VP1 蛋白的 DNA 疫苗,动物实验显示出一定免疫效果。肠道病毒属病毒的 5'2 UTR 区存在一个非常保守的区域,又称为核糖体进入位点(IRES),该位点可通过形成二级结构来调节病毒多聚蛋白的翻译,从而影响病毒的复制能力和毒力。野生脊髓灰质炎病毒的 IRES 序列中仅一个碱基的改变足以改变该病毒的毒力。EV71 同样存在 IRES 位点,对该位点的改造可能有助于 EV71 病毒减毒活疫苗的开发。

综上所述,国内外学者研究的重点在于病因与预防,治疗手段欠缺。而对于手足口病的口腔微生物结构变化未见国内外报道,该方向的相关研究对指导口腔临床的治疗方法用药指导将具有重要意义。

参考文献

- 1 李秉琦,主编.口腔粘膜病学[M].北京:人民卫生出版社,2001:24.
- 2 中华人民共和国卫生部.手足口病预防控制指南(2008 年版)[J].首都公共卫生,2008,2(4):146-148.
- 3 吴 疆.我国手足口病与重症肠道病毒感染的流行病学研究现状[J].中国小儿急救医学,2008,15(2):100-102.
- 4 Ooi MH, Solomon T, Podin Y, et al. Evaluation of different clinical sample types in diagnosis of human enterovirus 71-associated hand-foot-and-mouth disease[J]. J Clin Microbiol, 2007, 45(6):1858-1866.
- 5 Liao CS, Lee GB, Liu HS, et al. Miniature RT-PCR system for diagnosis of RNA-based viruses[J]. Nucleic Acids Res, 2005, 33(18):156-163.
- 6 曹轶峰,杜厚香,孔德坤,等.阿昔洛韦联合病毒唑治疗手足口病疗效分析[J].中国初级卫生保健,2008,22(1):94.
- 7 侯钦松,宋方云.更昔洛韦治疗手足口病的 Meta 分析[J].社区医学杂志,2008,6(7):36-37.
- 8 Rawlinson WD. Antiviral agents for influenza, hepatitis C and her2 pesvirus, enterovirus and rhinovirus infections [J]. Med J Aust, 2001, 175(2):112-116.
- 9 范世慧.思密达治疗小儿手足口病口腔溃疡疗效观察[J].实用全科医学,2005,3(5):418.
- 10 韩瑞卿,李 峰,韩 雷.锡类散治疗手足口病并发口腔溃疡 33 例临床观察[J].安徽医学,2008,29(4):353.
- 11 赵红娜,王 涛.双料喉风散治疗儿童手足口病口腔溃疡疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2010,19(23):2921.
- 12 Toida M, Watanabe F, Goto K, et al. Usefulness of low-level laser for control of painful stomatitis in patients with hand-foot-and-mouth disease[J]. J Clin Laser Med Surg, 2003, 21(6):363-367.
- 13 Foo DG, Ang RX, Alonso S, et al. Identification of immunodominant VP1 linear epitope of enterovirus 71 (EV71) using synthetic peptides for detecting human anti-EV71 IgG antibodies in Western blots[J]. Clin Microbiol Infect, 2008, 14(3):286-288.
- 14 Chen HL, Huang JY, Chu TW, et al. Expression of VP1 protein in the milk of transgenic mice: A potential oral vaccine protects against enterovirus 71 infection[J]. Vaccine, 2008, 26(23):2882-2889.
- 15 Tung WS, Bakar SA, Sekawi Z, et al. DNA vaccine constructs against enterovirus 71 elicit immune response in mice[J]. Genet Vaccines Ther, 2007, 5:6.

[收稿日期 2010-09-15][本文编辑 黄晓红 韦 颖]

《中国临床新医学》杂志征集广告启事

《中国临床新医学》杂志是经中华人民共和国新闻出版总署批准出版、由中华人民共和国卫生部主管、由中国医师协会和广西壮族自治区人民医院共同主办的国家级医学学术性科技期刊(国内统一连续出版物号为 CN45—1365/R,国际标准刊号为 ISSN1674—3806,邮发代号为 48—173,月刊,国内外公开发行)。办刊宗旨为:报道国内外医学科学的最新研究成果,传播医学科学的最新理论和信息,交流医学科学的最新经验,介绍医学科学的最新技术。主要读者对象为广大的医疗卫生业务技术人员和医院管理工作。

本刊征集承接各种、各类宣传广告,包括医疗机构介绍,医药卫生产品、药品、医疗器械、医疗耗材、保健食(药)品及保健酒(茶)类等。热情欢迎广大医疗机构、厂家、商家、销售代表和代理商来人、来电、来函联系商谈广告业务;欢迎有关公司(个人)承包代理广告业务;欢迎广大医务人员协助推介联系广告业务。本刊将按照广告费用情况,实行多种、多方式的优惠、提成、酬劳、佣金、奖励等制度。

本刊地址:广西南宁市桃源路 6 号广西壮族自治区人民医院内,邮编:530021,联系电话:0771-2186013, E-mail: zglcxyxzz@163.com。

广告刊发需刊登广告方提供以下相关材料:医疗机构需要提供加盖单位公章的营业执照复印件、广告审批文件复印件;医药卫生产品、药品、医疗器械、医疗耗材、保健食(药)品、保健酒(茶)类等,需提供加盖公司公章的“广告委托书、生产许可证、产品合格证、销售许可证、广告审批文件”等相关证明材料的复印件。

· 本刊编辑部 ·