DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2017.03.011

EV71 致重症手足口病死亡的法医病理学研究*

刘增甲[1]　侯　森[1]　王　旭[2]　韩　笑[1]　张国安[1]　崔　文[1△]
([1] 济宁医学院法医学与医学检验学院,济宁 272067;[2] 济宁医学院基础医学院,济宁 272067)

摘　要　目的　通过观察由新肠道病毒(EV71)引起的重症手足口病(hand-foot-and-mouth,HFMD)死亡病例多器官组织病理学改变,探讨其损伤机制。**方法**　收集由 EV71 致重症 HFMD 死亡病例 8 例,进行尸体解剖并提取心、脑、肺等多个器官,各器官经制片后进行组织病理学检查。**结果**　患儿各器官淤血、肿大并见重度病毒性炎性病变,以大脑、肺、免疫器官损伤最为明显。**结论**　EV71 致重症 HFMD 死亡患儿全身多脏器发生炎性病变,以脑、肺及免疫器官损伤为重,可能是导致患者死亡的主要原因。

关键词　EV71;手足口病;尸体解剖;组织病理学
中图分类号:R725　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1000-9760(2017)06-196-03

The forensic pathological research to the children that died with severe hand – foot – and – mouth disease caused by EV71

LIU Zengjia[1], *HOU Sen*[1], *Wang Xu*[2], *HAN Xiao*[1], *ZHANG Guoan*[1], *CUI Wen*[1△]
([1] *Institute of Forensic Medicine and Laboratory Medicine, Jining Medical University*;
[2] *School of Basic Medicine, Jining Medical University, Jining* 272067, *China*)

Abstract: ***Objective***　To observe the pathological changes of some organs of the children who died with severe hand-foot-and-mouth disease [HFMD] caused by New enterovirus (EV71). ***Methods***　The corps of the children who died with the severe HFMD were selected. And then autopsy was carried out. The organs were taken out for fixing, and drawing materials and slice. In the end, the histopathological? examination were made. ***Results***　All the organs were congestion, swelling and see the inflammatory lesions caused by viral with microscope. The brain, lung and immune organs were the most serious. ***Conclusion***　The HFMD caused by EV71 can cause inflammatory lesions, especially in the brain, lung and immune organs. It may be the main causes of death.

Keywords: EV71; Hand-foot-and-mouth disease; Autopsy; Histopathology

近年来鲁西南地区新肠道病毒(EV71)引起的手足口病(hand-foot-and-mouth,HFMD)发病率明显上升,呈现季节流行和全年散发趋势。由 EV71 导致的 HFMD 常引起明显的神经系统症状,起病急、进展快,临床呈现多样化、复杂化等特点,极易引起患儿死亡。然而关于 EV71 引起 HFMD 的确切致病机制及引起机体各器官的具体组织病理损伤变化,国内鲜有报道,因而导致临床上尚无有效的预防和治疗方法。本文主要通过对鲁西南地区由 EV71 引起的 HFMD 死亡患儿进行尸体解剖,分析其体内各器官的病理损伤变化并探讨其损伤机制,为预防和临床治疗提供科学的理论依据。

1　资料与方法

按照相关法律法规要求课题组委托鲁西南地区多家医院搜集并经病原学检查确认由 EV71 引起的 HFMD 死亡患儿尸体 8 例,年龄 0.5 ~ 1.5 岁,男 7 例,女 1 例。本文分别对尸体进行系统尸体解剖,提取心、脑、肺等重要生命器官及胸腺、脾、肠道淋巴结等免疫器官,经组织取材、制片,通过显

* [基金项目]济宁医学院校级课题(JYQ2011KM017, JYQ14KJ11);山东省科技攻关计划(2011YD18050);山东省教育规划课题(YC2017036)
△ [通信作者]崔文,E-mail:cuiwenmd@163.com

微镜观察对各器官进行组织病理学检查。

2　结果

尸表检验示 7 例患儿红色皮疹出现在手、足、口部位，1 例出现在臀部。各脏器检查情况如下。

2.1　脑

全脑表面血管广泛性扩张淤血。镜下见脑组织高度水肿，神经细胞气球样变，散在胶质细胞增生，血管周间隙显著增宽；大量淋巴细胞围绕血管呈袖套状浸润；脑膜、蛛网膜及软脑膜下腔血管高度扩张充血并见多量纤维素、单核细胞及少量淋巴细胞渗出。脑干实质明显水肿，部分神经细胞固缩深染，见多量神经细胞卫星现象及噬神经细胞现象；局部软化灶形成，小胶质细胞结节形成，血管周围淋巴细胞呈袖套样浸润。见图 1、图 2。

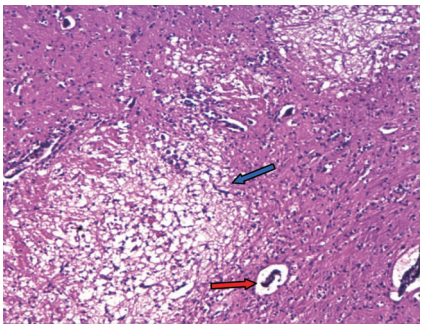

图 1　脑组织内多个脑软化灶（蓝色箭头）及血管周围淋巴细胞套形成（红色箭头）

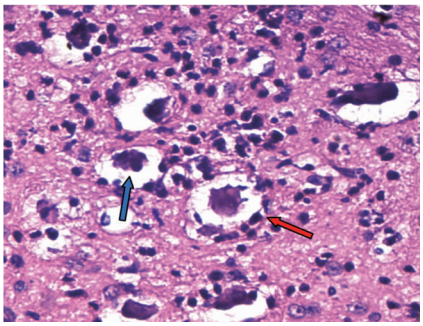

图 2　脑组织内多个噬神经细胞现象（蓝色箭头）及神经细胞卫星现象（红色箭头）

2.2　肺

肉眼见双肺肿胀，充血；常规剖开，切面暗红色，肺实变，质地硬。镜下见肺泡壁增宽，肺泡壁毛细血管高度扩张淤血，肺泡壁内见多量单核、淋巴细胞浸润，部分单核细胞内见吞噬泡及细胞碎片。肺泡腔内充满大量浆液，见多量纤维素、单核细胞、淋巴细胞及少量中性白细胞渗出；部分肺泡腔及呼吸性细支气管管壁内膜少量透明膜形成；肺门支气管旁淋巴结反应性增生，淋巴滤泡增生，生发中心扩大，副皮质区萎缩，淋巴细胞减少。见图 3。

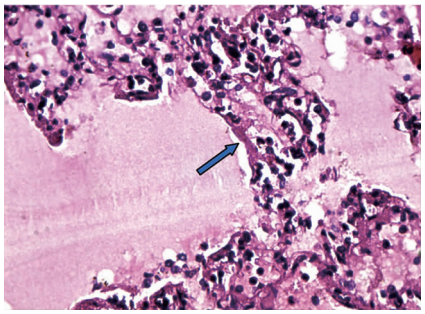

图 3　肺间质内大量炎细胞浸润，肺泡腔内大量浆液渗出及透明膜形成

2.3　心脏

肉眼无异常，镜下见明显灶性心肌细胞水肿，间质内见散在淋巴细胞、少量单核细胞及中性粒细胞浸润。

2.4　脾

肉眼未见异常。镜下见脾小体扩大，实质内见大量以淋巴细胞坏死为主的细胞碎片及单核细胞吞噬现象。脾髓质脾窦扩张充血，窦内亦见大量淋巴细胞坏死为主的细胞碎片及单核细胞吞噬现象，脾索内淋巴细胞明显减少，并见坏死碎裂的细胞碎片。见图 4。

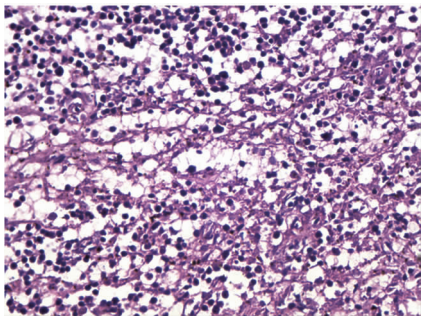

图 4　脾组织内大量坏死碎裂的细胞碎片及单核细胞吞噬现象。

2.5　肠系膜淋巴结

淋巴结反应性增生，淋巴滤泡增大，生发中心扩大及组织细胞增生。髓窦扩张，窦内见多量以淋巴细胞坏死为主的细胞碎片及单核细胞吞噬现象，髓质内淋巴细胞减少。见图 5、6。

2.6　胸腺

镜检：髓质内血管扩张充血，部分胸腺小体淋巴细胞相对稀疏，胸腺小体部分钙化。

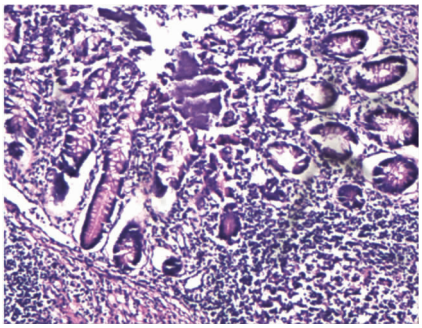

图 5　淋巴组织反应性增生,淋巴滤泡增大

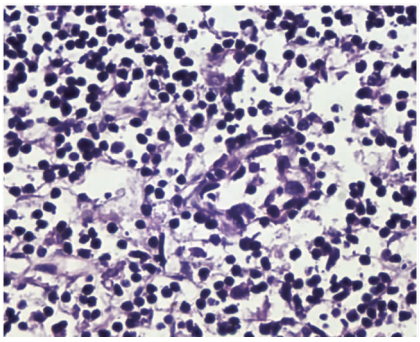

图 6　肠淋巴结髓窦内多量坏死崩解的细胞碎片及单核细胞吞噬现象

3　讨论

HFMD 是婴幼儿常见传染病,多见于 5 岁以下儿童,尤其是 3 岁以下。我国重症 HFMD 患者以 EV71 型为主[1]。其主要特征是口腔黏膜及四肢末端出现皮疹或疱疹。本文通过尸表检验发现患儿手、足、口腔或臀部等部位有皮疹形成,符合 HFMD 的一般体表特征。通过尸体解剖对提取的各脏器组织病理学检查发现患儿多脏器出现明显的病毒性炎性病变,尤其是中枢神经系统炎症并伴有局部组织坏死。病理检验发现 8 例患儿均发生病毒性脑炎、脑干脑炎,局部脑组织软化灶形成。分析认为脑炎可能是导致 HFMD 患儿临床上出现嗜睡、呕吐等症状的主要原因。有研究认为重症 HFMD 患者可由脑炎发展为脑干脑炎继而引起急性心肺衰竭而死亡[2-3]。本文通过尸体检验对患儿全脑检查发现患儿既有脑炎,又有脑干脑炎。因此可证实脑干脑炎可能是由脑炎发展而来,并可能是引起重症 HFMD 患儿死亡的主要原因。由此提示临床上对出现发热、嗜睡、呕吐等症状的 HFMD 患儿应高度重视,重点预防和控制脑炎的发生和发展,以防病情加重继发脑干脑炎,甚至死亡事件发生。

Nguyen 等研究认为手足口病与免疫损伤可能有一定相关性[4]。本文对 HFMD 患儿免疫器官如脾、淋巴结等进行了相关检查,发现脾脏大量实质细胞坏死或淋巴结反应性增生。患儿脾内见大量以淋巴细胞坏死为主的细胞碎片及单核细胞吞噬现象。脾索内淋巴细胞明显减少,并见坏死碎裂的细胞碎片。此外,肠系膜淋巴结反应性增生,淋巴滤泡增大,生发中心扩大及组织细胞增生。上述损伤性变化提示 HFMD 破坏了机体免疫系统,造成机体免疫功能紊乱,机体抵抗力下降,促使患儿病情进一步加重,出现恶性循环。因此,机体免疫系统的破坏是 HFMD 患儿死亡的促发因素。

本文通过尸体解剖发现患儿双肺肿胀,充血、淤血;肺实变,质地硬,且有间质性肺炎形成,部分肺泡腔及呼吸性细支气管管壁内膜有透明膜形成,说明患儿的呼吸系统不仅出现通气功能障碍,而且出现了严重的换气功能障碍,从而导致机体严重缺氧,是引起患儿死亡的重要原因之一。

综上,分析认为对 EV71 引起的 HFMD 患儿应注意其临床症状,如呼吸困难、精神差、嗜睡、呕吐等,应积极完善辅助检查。在积极保护机体免疫系统的基础上,预防和治疗中枢神经系统和呼吸系统发生炎性病变或继发病变是临床上应该采取的重要措施。尤其是对 3 岁以下婴幼儿应做到早预防、早识别、早治疗,以防病情加重、患儿死亡等严重后果发生[5-6]。

参考文献:

[1] 姚莎. 重症手足口病患者呼吸系统病理改变的研究[D]. 南宁:广西医科大学,2015.

[2] Long L, Xu L, Xiao Z, et al. Neurological complications and risk factors of cardiopulmonary failure of EV-A71-related hand, foot and mouth disease [J]. Sci Rep, 2016, 6: 23444. DOI: 10.1038/srep23444.

[3] 周俏滢,廖友明,江凤,等. 降钙素原在诊断重症手足口病合并脑炎中的临床应用价值[J]. 海南医学院学报,2016,22(14):1564-1566. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20160408.007.

[4] Nguyen NT, Pham HV, Hoang CQ, et al. Epidemiological and clinical characteristics of children who died from hand, foot and mouth disease in Vietnam, 2011 [J]. BMC Infect Dis, 2014, 14: 341. DOI: 10.1186/1471-2334-14-341.

(下转第 204 页)

治疗靶点,有待在今后研究中进一步证实。

参考文献:

[1] Sharma A, Shiras A. Cancer stem cell-vascular endothelial cell interactions in glioblastoma[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 473(3): 688-692. DOI: 10.1016/j. bbrc. 2015. 12. 022.

[2] Jin F, Zhang R, Feng S, et al. Pathological features of transplanted tumor established by CD133 positive TJ905 glioblastoma stem-like cells[J]. Cancer Cell International, 2015, 15(1). DOI: 10. 1186/s12935-015-0208-y.

[3] Liebelt BD, Shingu T, Zhou X, et al. Glioma Stem Cells: Signaling, Microenvironment, and Therapy[J]. Stem Cells Int, 2016, 2016: 7849890. DOI: 10. 1155/2016/7849890.

[4] Srensen MD, Fosmark S, Hellwege S, et al. Chemoresistance and chemotherapy targeting stem-like cells in malignant glioma[J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 853: 111-138. DOI: 10. 1007/978-3-319-16537-0_7.

[5] Zhang YK, Wang YJ, Gupta P, et al. Multidrug Resistance Proteins (MRPs) and Cancer Therapy[J]. AAPS J, 2015, 17(4): 802-812. DOI: 10. 1208/s12248-015-9757-1.

[6] Paw I, Carpenter RC, Watabe K, et al. Mechanisms regulating glioma invasion[J]. Cancer Lett, 2015, 362(1): 1-7. DOI: 10. 1016/j. canlet. 2015. 03. 015.

[7] Garrido W, Rocha JD, Jaramillo C, et al. Chemoresistance in high-grade gliomas: relevance of adenosine signalling in stem-like cells of glioblastoma multiforme[J]. Curr Drug Targets, 2014, 15(10): 931-942.

[8] 高谋,徐如祥,杨志军. 干细胞在胶质瘤治疗中的研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2014, 13(5): 531-533. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-8925. 2014. 05. 022.

[9] 李根华,冯嵩,刘阳,等. 替莫唑胺对胶质瘤干细胞抗凋亡与多重耐药基因及细胞周期的影响[J]. 中华神经外科杂志, 2015, 31(7): 727-731. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-2346. 2015. 07. 020.

[10] Wang X, Xu J, Ju S, et al. Livin gene plays a role in drug resistance of colon cancer cells[J]. Clin Biochem, 2010, 43(7-8): 655-660. DOI: 10. 1016/j. clinbiochem. 2010. 02. 004.

[11] Shao SL, Cui TT, Zhao W, et al. RNAi-based knockdown of multidrug resistance-associated protein 1 is sufficient to reverse multidrug resistance of human lung cells[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(24): 10597-10601. DOI: 10. 7314/apjcp. 2014. 15. 24. 10597.

[12] Liu Y, Guo Q, Zhang H, et al. Effect of siRNA-Livin on drug resistance to chemotherapy in glioma U251 cells and CD133(+) stem cells[J]. Exp Ther Med, 2015, 10(4): 1317-1323. DOI: 10. 3892/etm. 2015. 2675.

[13] 李根华,张浩,刘阳,等. 替莫唑胺对 U251 干细胞细胞周期及细胞增殖的影响[J]. 济宁医学院学报, 2013, 36(3): 166-170. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9760. 2013. 03. 004.

[14] Jin F, Zhao L, Guo YJ, et al. Influence of Etoposide on anti-apoptotic and multidrug resistance-associated protein genes in CD133 positive U251 glioblastoma stem-like cells[J]. Brain Res, 2010, 1336: 103-111. DOI: 10. 1016/j. brainres. 2010. 04. 005.

[15] 刘洋,郭强,张浩,等. Livin 靶向 siRNA 对胶质瘤 TJ905 干细胞及肿瘤坏死因子-α 的影响[J]. 临床荟萃, 2015, 30(3): 312-314.

[16] Peigan L, Garrido W, Segura R, et al. Combined use of anticancer drugs and an inhibitor of multiple drug resistance-associated protein-1 increases sensitivity and decreases survival of glioblastoma multiforme cells in vitro[J]. Neurochem Res, 2011, 36(8): 1397-1406. DOI: 10. 1007/s11064-011-0464-8.

[17] Kuan C T, Wakiya K, Herndon J E, et al. MRP3: a molecular target for human glioblastoma multiforme immunotherapy.[J]. BMC Cancer, 2010, 10(1): 468. DOI: 10. 1186/1471-2407-10-468.

(收稿日期 2017-03-30)

本文编辑:石俊强

(上接第 198 页)

[5] 王文华. 探索小儿手足口病的预防治疗措施[J]. 中国卫生产业, 2015, 12(9): 153-154.

[6] 李国峰. 探讨重症手足口病的早期识别与临床治疗措施[J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(14): 138-139. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-9308. 2016. 14. 094.

(收稿日期 2017-12-09)

(本文编辑:甘慧敏)