

新生儿肠道病毒脑炎 12 例临床特点及转归分析

锡洪敏¹ 邵惠¹ 高芳² 姜红¹ 李向红¹

(1 青岛大学附属医院新生儿科, 山东 青岛 266555; 2 青岛市老年病医院院感科)

[摘要] **目的** 了解新生儿肠道病毒脑炎的临床特点,提高对该疾病的早期识别,以预防感染爆发。**方法** 选取 2019 年 6 月—2022 年 6 月于我院住院的肠道病毒脑炎新生儿 12 例,对患儿的临床特点及实验室检查结果进行分析,总结治疗重点及评估预后。**结果** 12 例患儿中早产儿 7 例,临床呈非特异性败血症样表现,炎症指标正常或轻度升高。所有患儿脑脊液肠道病毒核酸检测阳性。所有患儿均进行标准隔离,静注人免疫球蛋白及对症支持治疗,预后良好。**结论** 新生儿肠道病毒脑炎临床表现不典型,需要早期识别,实施针对性感染防控策略。

[关键词] 肠道病毒感染;脑炎,病毒性;婴儿,新生;体征和症状;治疗学

[中图分类号] R725.123

[文献标志码] A

CLINICAL FEATURES AND OUTCOME OF NEONATES WITH ENTEROVIRUS ENCEPHALITIS: AN ANALYSIS OF 12 CASES

XI Hongmin, SHAO Hui, GAO Fang, JIANG Hong, LI Xianghong (Department of Neonatology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266555, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the clinical features of neonates with enterovirus encephalitis, and to prevent the outbreak of enterovirus infection by improving the early identification of this disease. **Methods** A total of 12 neonates with enterovirus encephalitis who were admitted to our hospital from June 2019 to June 2022 were enrolled and analyzed in terms of clinical features and laboratory examination. The key points of treatment were summarized, and their prognosis was assessed. **Results** Among the 12 neonates, 7 were preterm infants, with the clinical manifestations of nonspecific sepsis-like symptoms and normal or mildly elevated inflammatory markers. All neonates tested positive for enterovirus nucleic acid in cerebrospinal fluid. All neonates were given standard isolation, intravenous injection of human immunoglobulin, and symptomatic supportive treatment and achieved a good prognosis after treatment. **Conclusion** Neonates with enterovirus encephalitis often have atypical clinical manifestations and thus require early identification and targeted strategies for the prevention and control of infection.

[KEY WORDS] Enterovirus infections; Encephalitis, viral; Infant, newborn; Signs and symptoms; Therapeutics

人肠道病毒属于 RNA 病毒类微小核糖核酸病毒科,新生儿肠道病毒感染可以来自母婴垂直传播,也可来自出生后社区或医院的水平传播,病死率高,尤其是早发肠道病毒感染^[1]。肠道病毒院内感染、暴发流行在儿童及新生儿病房均有报道^[2-3]。我国大陆地区既往对新生儿肠道病毒感染重视不足,医疗机构缺乏特异性检测手段,目前尚缺乏完备的全国性新生儿肠道病毒感染监测数据。美国全国肠道病毒监测系统数据表明,新生儿肠道病毒感染病死率高达 11.5%,显著高于 1 月龄以上儿童的病死率(2.5%)^[4]。本研究回顾分析了本院 12 例肠道病毒脑炎新生儿的临床资料,以探讨该病的临床特征、治疗及预后,旨在为临床治疗该病提供依据。

1 对象与方法

2019 年 6 月—2022 年 6 月在我院新生儿科住院的肠道病毒脑炎新生儿 12 例。纳入标准:①患儿均为住院期间通过临床表现、病原学检查确诊;②患

儿行血常规+C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、血培养、生化全套、脑脊液常规以及脑脊液生化检测。12 例患儿中男 7 例,女 5 例;早产儿 7 例,足月儿 5 例;社区获得性感染患儿 5 例,均为足月儿,院内感染患儿 7 例,均为早产儿。收集 12 例患儿的临床表现、相关实验室检查以及治疗和预后等资料。

2 结果

2.1 临床表现

所有患儿均为非特异性败血症表现,平均发病年龄为生后 26.8 d(7~64 d)。7 例早产儿均起病隐匿,首发表现为反应低下、吃奶差,其中 5 例出现呼吸暂停,氧合不稳定,2 例出现循环受累、心率增快及皮肤花纹等休克早期表现。5 例足月儿以高热为主,其中 3 例合并皮疹,无呼吸暂停及休克表现。12 例患儿均无惊厥发作、意识障碍及肢体活动受累情况。所有患儿无呕吐、腹泻等肠道症状。

2.2 实验室检查

所有患儿血细菌培养、脑脊液微生物培养均阴性。血清学呼吸道病毒九项 IgM 抗体检测阴性。4 例患儿的 CRP 正常,8 例高于正常值;仅 1 例患儿

[收稿日期] 2022-11-20; **[修订日期]** 2023-01-04

[基金项目] 青岛大学附属医院“临床医学+X”科研项目(QD-FY+2021013)

[通讯作者] 李向红, Email:lixiaohong0329@126.com

存在 PCT 升高(4.44 $\mu\text{g/L}$),其余 11 例均在正常范围($<0.50 \mu\text{g/L}$)。肝功能损伤 1 例,其中谷丙转氨酶为 82.1 U/L,谷草转氨酶为 127.8 U/L,1 周复查恢复正常。所有患儿心肌酶正常。3 例患儿的脑脊液中白细胞数升高,脑脊液蛋白、葡萄糖水平正常。所有患儿采用巢式聚合酶链反应进行脑脊液、大便肠道病毒检测均为阳性。所有患儿均完善了颅脑 MRI 检查,其中 2 例早产儿颅脑 MRI 提示早产儿相关脑损伤,1 例缺氧缺血性脑改变,1 例脑出血,12 例患儿颅脑 MRI 检查均无病毒性脑炎情况。

2.3 防控和治疗措施

2.3.1 针对感染的防控措施 ①所有患儿均实行单间标准隔离+接触隔离;采用人工喂养方式,尽量使用一次性物品。②由专班人员进行护理,减少人员流动,护理人员分区管理(各区域不交叉)。③每天 2 次以含氯消毒液擦拭办公环境及监护室,同时紫外线消毒。④每次接触患儿前后均洗手,并配戴手套后进行护理操作。⑤对所有护理人员进行培训,包括规范更换纸尿裤的流程以避免排泄物对床单的二次污染。⑥所有患儿排泄物均予双层医疗垃圾袋封装(里外均喷洒含氯消毒液)。⑦严格管理配奶流程,配奶前后均以含氯消毒液擦拭桌面。

2.3.2 治疗方法及疗效 所有患儿均给予对症治疗,包括呼吸支持、物理降温,当患儿出现休克表现时及时给予循环支持。患儿病原学未明确前均先给予抗生素治疗,病原学明确后及时停用抗生素,并静注人免疫球蛋白(1 g/kg)治疗 1 次。所有患儿均痊愈出院。出院后所有患儿均随访至 2022 年 6 月,未见神经系统后遗症。

3 讨 论

早期研究发现新生儿常见肠道病毒血清型为埃可病毒 6、9、11 及柯萨奇病毒 2~5 等^[4]。肠道病毒感染主要通过粪口传播或呼吸道传播,也可以经胎盘传播给胎儿^[5]。医院获得性感染相较于宫内垂直传播的肠道病毒感染病情严重性及病死率要低^[1]。本研究中患儿起病年龄最早为出生后 7 d,不考虑垂直传播,应与出生后感染有关。肠道病毒感染具有季节性,多发生于 5~9 月^[6],本研究中纳入的患儿发病时间均为 7~8 月。

新生儿肠道病毒感染轻症通常无特异性临床表现,可伴有发热。由于新生儿免疫功能低下,部分可以出现重症肠道病毒感染,危及生命,临床表现为脓毒症样表现、肝功能损害、心肌损害及神经系统损害

等^[7-8]。不同的病毒血清型,临床表现不同。临床严重性及结局与病毒血清型、传播方式、是否存在来自母亲的特异性抗体有关^[1]。埃可病毒多累及神经系统、消化系统和呼吸系统,重症患儿中约 70% 由埃可病毒 11 引起。柯萨奇病毒主要累及心血管系统和神经系统。中枢神经系统感染主要为病毒性脑膜炎,也可造成弥漫性或局灶性脑炎、脑膜脑炎或急性弛缓性脊髓炎^[9]。本研究中患儿脑脊液检测均证实为肠道病毒感染,但神经系统表现不典型,临床表现与败血症、细菌性脑膜炎难以鉴别,尤其是早产儿。既往研究报道新生儿肠道病毒感染可以引起脑损伤^[10-12],本研究中 12 例患儿行头颅 MRI 检查均未发现病毒脑炎征象,随访至今亦未出现肠道病毒脑炎相关后遗症情况。重症肠道病毒感染患儿中有 25% 呈心肌炎表现,病死率 30%~50%,本研究中 2 例早产儿呈心率增快、皮肤花纹等休克早期表现,但心肌酶均正常,对症处理后均好转。有报道重症肠道病毒感染会有肝脏弥漫性坏死、爆发性肝衰竭表现^[13],本研究中只有 1 例患儿出现轻度肝功损害,无凝血异常。有研究显示出生后 1 周内发病、埃可病毒 11 感染、柯萨奇病毒感染、早产、男性、严重肝炎以及多器官损害等是重症肠道病毒感染的危险因素^[2,14]。在我国早产、血小板减少、胆红素升高是肠道病毒感染新生儿死亡的高危因素^[15]。本研究中患儿均无血小板减少,虽早产儿居多,但预后均良好,考虑与病毒血清型及纳入样本量少有关。

新生儿肠道病毒感染由于临床表现缺乏特异性,与细菌感染难以鉴别,对于血培养阴性的新生儿,尤其是伴有发热、皮疹等症状者,要及时进行肠道病毒检测。发热是肠道病毒感染患儿最常见的临床症状,有研究对因发热入院的 334 例新生儿行粪便或脑脊液标本的肠道病毒检测,结果显示 39% 的患儿呈肠道病毒阳性,提示肠道病毒感染在发热新生儿中占比很高,应常规作为发热新生儿病因的鉴别诊断^[16]。本研究中早产儿由于免疫功能低下,仅有低热,甚至不发热。本研究中患儿 CRP、PCT 等炎症指标多数正常或略偏高,血细菌培养均阴性,脑脊液细胞数正常或轻度升高,脑脊液葡萄糖、蛋白水平均在正常范围内。因此当临床表现酷似败血症,但炎症指标不高,血细菌培养阴性时要除外病毒感染。PCR 技术可以对脑脊液、血清、尿液、粪便、咽喉拭子中的病毒核酸进行扩增。脑脊液的肠道病毒 PCR 检测具有高灵敏度和高特异性,并且比培养需要的时间更短^[17]。而肠道病毒 PCR 测试已成为诊

断肠病毒脑炎的金标准^[12]。本研究采集所有患儿同期的脑脊液及大便标本进行肠道病毒 PCR 检测, 两项结果一致, 均提示肠道病毒核酸阳性。

本研究中患儿经过对症支持治疗后均无后遗症发生。既往有研究发现新生儿肠道感染早期应用静注人免疫球蛋白有助于降低病死率^[18]。本研究纳入的患儿以早产儿居多, 获得良好预后的原因除了与早期应用免疫球蛋白有关外, 更重要的是可能与病毒血清型有关。有报道肠道病毒可以通过母乳传播^[19]。本研究中 8 例患儿发病前为母乳喂养, 但遗憾的是缺乏患儿母亲肠道病毒检测的相关资料。

肠道病毒易在 NICU 通过医护人员水平传播, 导致感染爆发。肠道病毒感染是新生儿期最常见的感染, 且是新生儿脑膜炎的常见病因^[20]。因此应提高对该疾病的认识, 对感染新生儿早发现、早隔离、早治疗。由于该病毒对含氯清洁剂敏感, 但对标准消毒剂(如乙醇、洗涤剂)有抵抗性, 在室温下可存活数日。因此应实施针对性防控策略切断传播途径, 医护人员应采用流动水洗手, 而不能用速干手消毒液代替, 室内加强紫外线消毒。加强手卫生培训和监督, 严格执行接触隔离, 做好 NICU 感染防控及母乳喂养环节管控。

伦理批准和知情同意: 本研究涉及的所有试验均已通过青岛大学附属医院科学伦理委员会的审核批准(文件号 QYFYWZLL27529)。所有试验过程均遵照《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

作者声明: 李向红、姜红、锡洪敏参与了研究设计; 锡洪敏、邵惠、高芳参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文。所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] CHUANG Y Y, HUANG Y C. Enteroviral infection in neonates[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2019, 52(6):851-857.

[2] KHEDIRI Z, VAULOUP-FELLOUS C, BENACHI A, et al. Adverse effects of maternal enterovirus infection on the pregnancy outcome: A prospective and retrospective pilot study [J]. Virol J, 2018, 15(1):70.

[3] STRENGER V, DIEDRICH S, BOETTCHER S, et al. Nosocomial outbreak of parechovirus 3 infection among newborns, Austria, 2014[J]. Emerg Infect Dis, 2016, 22(9):1631-1634.

[4] KHETSURIANI N, LAMONTE A, OBERSTE M S, et al. Neonatal enterovirus infections reported to the national enterovirus surveillance system in the United States, 1983-2003[J]. Pediatr Infect Dis J, 2006, 25(10):889-893.

[5] BELOV Y, MANY A, GIVON I, et al. Maternal presentation and neonatal outcome in peripartum enterovirus infection[J].

Acta Paediatr, 2021, 110(5):1483-1489.

[6] CHEN W W, DAI S Z, XU L P. Clinical characterization of benign enterovirus infection in neonates[J]. Medicine, 2021, 100(18):e25706.

[7] HO S Y, CHIU C H, HUANG Y C, et al. Investigation and successful control of an echovirus 11 outbreak in neonatal intensive care units[J]. Pediatr Neonatol, 2020, 61(2):180-187.

[8] ZHANG M, WANG H R, TANG J, et al. Clinical characteristics of severe neonatal enterovirus infection: A systematic review[J]. BMC Pediatr, 2021, 21(1):127.

[9] MAJER A, MCGREEVY A, BOOTH T F. Molecular pathogenicity of enteroviruses causing neurological disease[J]. Front Microbiol, 2020, 11:540.

[10] 曾贵祥, 陈海华, 林波, 等. 新生儿肠道病毒性脑膜炎临床分析 [J]. 中国小儿急救医学, 2020, 27(4):293-297.

[11] WU T, FAN X P, WANG W Y, et al. Enterovirus infections are associated with white matter damage in neonates[J]. J Paediatr Child Health, 2014, 50(10):817-822.

[12] MORRIS F H Jr, LINDOWER J B, BARTLETT H L, et al. Neonatal enterovirus infection: Case series of clinical sepsis and positive cerebrospinal fluid polymerase chain reaction test with myocarditis and cerebral white matter injury complications[J]. AJP Rep, 2016, 6(3):e344-e351.

[13] BERSANI I, AURITI C, PIERSIGILLI F, et al. Neonatal acute liver failure due to enteroviruses: A 14 years single NICU experience[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020, 33(15):2576-2580.

[14] ABEDI G R, WATSON J T, PHAM H, et al. Enterovirus and human parechovirus surveillance—United States, 2009-2013[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2015, 64(34):940-943.

[15] 陆佩, 张澜, 程国强, 等. 新生儿肠道病毒感染 81 例回顾分析及不良结局评分系统的建立 [J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2019, 34(3):177-181.

[16] LV X Q, QIAN L H, WU T, et al. Enterovirus infection in febrile neonates: A hospital-based prospective cohort study [J]. J Paediatr Child Health, 2016, 52(8):837-841.

[17] NOLTE F S, ROGERS B B, TANG Y W, et al. Evaluation of a rapid and completely automated real-time reverse transcriptase PCR assay for diagnosis of enteroviral meningitis[J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(2):528-533.

[18] YEN M H, HUANG Y C, CHEN M C, et al. Effect of intravenous immunoglobulin for neonates with severe enteroviral infections with emphasis on the timing of administration[J]. J Clin Virol, 2015, 64:92-96.

[19] 石晶. 新生儿肠道病毒感染临床诊断治疗 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(14):1049-1051.

[20] MOLINER-CALDERÓN E, RABELLA-GARCIA N, TURÓN-VIÑAS E, et al. Relevance of enteroviruses in neonatal meningitis[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed), 2023; S2529-S993X(22)00313-6.