临床研究 文章编号：0253-3626（2011）09-1097-04

肠道病毒 71 型感染手足口病合并脑干脑炎 MRI 特点及机制探讨

陈 峰[1]，李建军[1]，刘 涛[2]，文国强[2]，向 伟[3]
（海南省人民医院 1. 放射科；2. 神经内科；3. 儿科，海口 570311）

【摘 要】目的：探讨肠道病毒 71 型（Enterovirus type 71，EV71）感染合并脑干脑炎的磁共振（Magnetic resonance imaging，MRI）特点，并根据 MRI 特点进行分型，分析分型与预后的关系，并探讨脑干脑炎的发病机制。方法：回顾性分析 2008 年 5 月至 2010 年 9 月中国海南 EV71 感染流行期间 21 例伴有脑干脑炎手足口病（Hand-foot-mouth disease，HFMD）患儿临床、MRI 表现，并随访 3 个月至 2 年不等。结果：根据 MRI 特征将脑干脑炎归类为Ⅰ型 13 例，表现为脑干后部局限性单侧或双侧对称性斑点状长 T_1 长 T_2 信号，部分合并脊髓前角的损害，随访发现 2 例死亡，7 例完全康复，4 例遗留不同程度的神经系统后遗症，复查 MRI 发现 2 例遗留延髓及桥脑病灶；脑干脑炎Ⅱ型 8 例，表现为脑干后部模糊的片状稍长 T_1 稍长 T_2 信号，随访发现 6 例完全康复，2 例遗留轻度后遗症；复查 MRI 发现仅 1 例遗留延髓病灶。脑干脑炎Ⅱ型预后好于Ⅰ型。结论：MRI 是评价 EV71 型感染手足口病合并脑干脑炎的有效方法，损害部位常位于脑干被盖部，影像表现具有相对特异性；以影像学表现进行的分型有助于对预后的判断。

【关键词】脑干脑炎；手足口病；肠道病毒感染；磁共振成像
【中国图书分类法分类号】R445.2 【文献标志码】A 【收稿日期】2011-03-31

MRI characteristics and pathogenesis of brainstem encephalitis in the enterovirus type 71 infected hand-foot-mouth disease

CHEN Feng[1], LI Jian-jun[1], LIU Tao[2], WEN Guo-qiang[2], XIANG Wei[3]
(1. Department of Radiology; 2. Department of Neurology; 3. Department of Pediatrics, Hainan Provincial People's Hospital)

【Abstract】*Objective*: To explore the magnetic resonance imaging (MRI) characteristics and classification of brainstem encephalitis combined with the enterovirus type 71 (EV71) epidemic by analyzing 21 patients, and to identify the prognoses and explore the pathogenesis of brainstem encephalitis. *Methods*: 21 cases of hand-foot-mouth disease (HFMD) with brainstem encephalitis during the recent EV71 outbreaks in Hainan Province, China from May 2008 to September 2010 were described, and literatures were reviewed. The recovery of their impairment was followed up for 3 months to 2 years. *Results*: According to the MRI features, brainstem encephalitis was classified into 2 types. In brainstem encephalitis Type Ⅰ (13 cases), all lesions were presented as local, spotty and significantly hyperintense in the brainstem as seen in T_2WI and hypointense in T_1WI. Of the 13 cases, 2 died, 7 recovered, and 4 got improved with sequela. Lesions in medulla oblongata and pons were found in 2 cases in follow up. Brainstem encephalitis Type Ⅱ (8 cases) appeared to be blurred and slightly hyperintense in T_2WI and hypointense in T_1WI in the posterior portions of the brainstem. Of the 8 cases, 6 recovered, and 2 got improved with sequela. Patients with brainstem encephalitis Type Ⅰ had a worse prognosis than those with Type Ⅱ. *Conclusion*: MRI is an effective method to investigate brainstem encephalitis combined with the enterovirus 71 epidemic. Posterior portions of the brainstem involvement are characteristic findings of enteroviral encephalomyelitis. The MRI based classification may be helpful in making a better estimation of prognosis.

【Key words】brainstem encephalitis; hand-foot-mouth disease; enterovirus infection; magnetic resonance imaging

肠道病毒 71（Enterovirus type 71，EV71）属小 RNA 病毒科，1969 年首先从美国加利福尼亚州 1 例死于脑炎的 9 月龄婴儿粪便中发现。其后，美国、澳大利亚、瑞典、日本、保加利亚、匈牙利、中国香港、马来西亚、新加坡等国家和地区均有 EV71 感染流行的报道。EV71 感染的发病高峰在夏秋季，婴幼儿为易感人群，临床表现包括手足口病（Hand-foot-mouth disease，HFMD）、无菌性脑膜炎、脑炎、急性弛缓性瘫痪和格林-巴利综合征[1,2]。EV71 感染引起重症病例的比例较大，以

作者介绍：陈 峰（1981-），女，主治医师，硕士，研究方向：神经影像学。
通信作者：李建军，男，主任医师，Email：HNLJJ@263.NET。
基金项目：海南省自然科学基金资助项目（编号：310119）。

神经系统损害及神经源性肺水肿致死者居多。国内外有关该病的影像表现报道较少，笔者回顾性分析 2008 年至 2010 年中国海南省 EV71 流行期间 21 例合并脑干脑炎的 HFMD 患儿的临床和磁共振（Magnetic resonance imaging，MRI）特点，以提高对本病的认识。

1 资料与方法

1.1 研究对象

HFMD 的诊断符合该病预防控制指南（2008 年版）[3]。经咽拭子、大便和（或）脑脊液标本 EV71 核酸检测阳性确诊为 EV71 感染（由海南省疾病预防和控制中心检测）。HFMD 合并脑炎诊断标准：有发热、头痛、呕吐、抽搐，以精神异常和意识障碍为突出表现；脑膜刺激征可阳性，可出现病理反射，脑脊液符合无菌性脑膜炎标准（脑脊液压力增高，白细胞数>5×10^6 个/L，细菌培养为阴性）[4]；脑干脑炎属定位诊断，依据 MRI 证实，脑炎发生于脑干（中脑、脑桥或延髓）。

1.2 MR 检查

采用 GE Signa 1.5 T Twinspeed/Excite Ⅱ超导型 MR 扫描仪，8 通道标准头线圈及 4 通道脊柱线圈。扫描参数：轴面液体衰减反转恢复（Fluid attenuated inversion recovery，FLAIR）序列 T_1WI，TR 1800 ms，TE 24 ms，TI 750 ms；FLAIR 序列 T_2WI，TR 8002 ms，TE 129 ms，TI 2 000 ms；矢状面快速恢复快速自旋回波序列 T_2WI，TR 3 600 ms，TE 102 ms。矩阵 128×128，FOV 24 cm×24 cm，激励次数 1，横断面扫描层厚 6 mm，间隔 2 mm。5 例患儿按 0.1 mmol/kg 静脉注射 Gd-DTPA 后行增强 T_1WI。

2 结 果

2.1 临床表现

本组 21 例均为 2008 年 5 月至 2010 年 9 月中国海南 HFMD 流行期间我院儿科的住院病例。男 12 例，女 9 例，年龄 6~37 个月，中位年龄为 19 个月。21 例患儿均有不同程度的发热，最高体温 37.0℃~38.0℃ 4 例，38.1℃~39.0℃ 12 例，>39.0℃ 5 例；有手足口病（或）疱疹性咽峡炎 21 例（100%）；有咽痛、流涕、咳嗽等呼吸道症状和（或）腹泻 5 例（24%）；头痛、呕吐 13 例（62%）；意识障碍 4 例（19%）；抽搐 2 例（10%）；表现为眼球运动障碍和（或）延髓性麻痹等 5 例（24%）；表现为单肢或多肢无力 7 例（33%）；肢体震颤或肌阵挛 2 例（10%）；共济失调 1 例（5%）；浅反射消失 2 例（10%）；深反射亢进 5 例（24%）；四肢肌张力高 2 例（10%）；病理征阳性 2 例（10%）；脑膜刺激征阳性 5 例（24%）。

2.2 辅助检查

初次末梢血白细胞计数：正常为 14 例，其中淋巴细胞比率升高 4 例；白细胞计数升高[(10.0~19.5)×10^9 个/L] 7 例，其中中性粒细胞比率增高（0.75~0.85）2 例，淋巴细胞比率增高 3 例。初次脑脊液检查：压力正常（80~180 mmH_2O）16 例，压力升高（180~280 mmH_2O）5 例；细胞数（10~500）×10^6 个/L，以单核细胞为主；蛋白异常 4 例，糖、氯化物均正常；细菌培养均阴性。9 例患儿脑脊液 EV71 核酸阳性，8 例患儿咽拭子 EV71 核酸阳性，5 例患儿粪便 EV71 核酸阳性（其中 1 例脑脊液同时阳性）。其中 16 例患儿行脑电图检查，正常 8 例，轻度异常 6 例，中度异常 2 例，均为慢波改变；4 例行脑 CT 检查未见异常。

2.3 MRI 表现

21 例脑干脑炎患儿中，依据影像学表现将其分为两型：脑干脑炎Ⅰ型：13 例，表现为脑干后部单侧或双侧对称性斑点状长 T_1 长 T_2 信号，范围局限（图 1~3），以累及灰质核团为主。其中桥脑后部 10 例，延髓后部 10 例，中脑后部 6 例，其中 1 例累及大部分中脑；其中 6 例脊髓前角可见长 T_1 长 T_2 信号，因存在脑干病变归入脑干脑炎组。3 例存在双侧额顶部硬膜下腔增宽；3 例存在脑室扩大；1 例右侧丘脑可见长 T_1 长 T_2 信号；2 例额、顶叶可见斑片状长 T_1 长 T_2 信号。脑干脑炎Ⅱ型：8 例，表现为脑干后部模糊的片状稍长 T_1 稍长 T2 信号，范围较广（图 4）。其中桥脑后部 7 例，延髓后部 3例，中脑后部 1 例；2 例存在双侧额顶部硬膜下腔增宽；1 例存在脑室扩大；1 例双侧齿状核可见 T_2 高信号。具体受累部位见表 1。

2.4 随访

经过平均 3 个月至 2 年不等的追踪观察，脑干脑炎Ⅰ型 13 例患儿中，2 例患儿因神经源性肺水肿、多器官功能衰竭死亡；4 例残留不同程度的肢体无力、球麻痹、肌阵挛等后遗改变，复查头颅 MRI 2 例患儿未见异常、2 例表现为延髓及桥脑后部残留斑点状长 T_1 长 T_2 信号（图 1）；7 例患者完全康复，头颅 MRI 未见异常。脑干脑炎Ⅱ型 8 例患儿，1 例残留轻度面瘫，1 例表现为球麻痹，余 6 例临床痊愈，复查 MRI 1 例患儿延髓后部残留模糊稍长 T_1 稍长 T_2 信号，余均未见异常。

3 讨 论

引起 HFMD 主要为小 RNA 病毒科，其中以 EV71 及柯萨奇病毒 A 组 16 型最为常见[5]。近年来，EV71 病毒的流行在亚太地区呈上升趋势[6-9]。EV71 累及神经系统主要表现为急性无菌性脑膜炎、脑干脑炎、脊髓灰质炎样麻痹、格林-巴利综合征等，多发生于 5 岁以下幼儿，1 岁以下婴儿发病率最高[10]。国内外有关肠道病毒引起中枢神经损害的影像表现报道较少。

3.1 MRI 表现

Huang 等[2]对 1998 年中国台湾地区 EV71 流行期间的神经系统感染者进行了分析，根据神经系统临床症状的严重程度将脑干脑炎分为 3 级：Ⅰ级表现为肌震颤和共济失调，5%

表 1 21 例伴有脑干脑炎手足口病患儿分型及头颅、脊髓 MRI 异常部位（例）

影像类型	例数（%）	MR扫描异常部位								
		延髓后部	桥脑后部	中脑后部	丘脑	大脑半球白质	齿状核	脊髓前角	双侧额顶部硬膜下腔	脑室
脑干脑炎Ⅰ型	13（62）	10	10	6	1	2	0	6	3	3
脑干脑炎Ⅱ型	8（38）	3	7	1	0	0	1	0	2	1

中脑(44%)以及齿状核(22%)，症状越严重受累范围越广泛，因无幕上脑组织异常信号和强化，Huang 称之为菱脑炎(Rhombencephalitis)。本组病例脑干出现典型异常表现，其易受损部位排序与 Huang 等报道一致，但不同的是部分病例出现丘脑和幕上脑白质异常信号，后者并非 EV71 相关脑炎典型损害，是既往异常亦或 EV71 感染所致，尚难明确；本组病例仅发现 1 例齿状核病变，可能是由于齿状核病变在 T_2WI 上信号变化相对不显著，造成了一些假阴性的判断。本组 6 例合并脊髓损害，典型病变是相应脊髓节段前角的长 T_1、长 T_2 信号，病变相对局限，增强可见部分前根和前角强化。Chen 等[11]报道了 7 例急性迟缓性麻痹(Acute flaccid paralysis，AFP)患者的脊髓 MRI 表现，其中 6 例存在单侧或双侧脊髓前角 T_2 高信号；对其中 3 例进行增强扫描，2 例存在前根强化，1 例存在前角强化。Shen 等[12]的报道中，3 例 EV71 相关脑脊髓炎的 MRI 可见颈髓前部对称异常信号；中国 2008 年 HFMD 流行期间，程华等[13]报道的 8 例 EV71 合并 AFP 中，2 例为单侧脊髓前角受累，余 6 例均为双侧受累。这均与本组病例结果相似。值得注意的是所有脊髓受累患者均归类为脑干脑炎Ⅰ型，脊髓和脑干均为限局性病灶，预后相对较差。

EV71 型感染手足口病，其相关神经系统损害具有空间分布的特异性，即以脊髓前角和脑干的灰质核团为主。HFMD 合并神经系统损害病例中，MRI 结果与临床表现具有高度相关性。手足口病患儿如出现肢体震颤、眼球异常运动及其他颅神经功能异常症状，应警惕脑干脑炎的发生，颅脑 MRI 表现为延髓、桥脑后部模糊的片状长 T_1 长 T_2 信号，或脑干后部单侧或双侧局限性点状长 T_1 长 T_2 信号。

3.2 机制探讨

病毒性脑炎包括病毒直接侵犯中枢神经系统所致的脑炎和病毒感染诱发下产生变态反应所致的急性脱髓鞘脑炎。本组病例和文献复习[12,14,15]表明 EV71 相关脑炎主要累及延髓后部的迷走神经背核、内侧纵束、网状结构、孤束核；脑桥后部的外展、面、舌咽神经核；中脑中部的红核、黑质、动眼以及滑车神经核；脊髓前角；小脑双侧齿状核；壳核、丘脑等部位。受累部位可见神经细胞变性、坏死和噬神经细胞现象；病灶有大量中性粒细胞和胶质细胞浸润，软脑膜则以淋巴细胞浸润为主，此外，单核细胞在血管周围形成袖套样改变。

Chen 等[16]采用免疫组织化学方法检测 EV71 感染小鼠的 EV71 抗原，结果显示，感染后 6 h 可在小肠检测到；24 h 能在胸段脊髓检测到；50 h 能在颈段和腰段脊髓检测到；78 h 能在脑干检测到。表明病毒在体内传播速度很快，并大量复制，可部分解释临床上 EV71 感染性脑脊髓炎病情进展凶险的原因。Wong 等[14]根据上述 EV71 感染性脑脊髓炎患者中枢神经系统病变的分布特征，推测 EV71 主要是通过神经途径，尤其是运动神经进入中枢神经系统的，这可能是其受损部位不同其他的病毒性脑炎的原因。Chen 等[16]也在对口服、肌肉注射及颅内感染途径的 EV71 小鼠实验中证实病毒是通过逆行顺序，首先感染脊髓前角细胞继而通过神经途径传播，进而导致其他症状。

综合上述，MR 是评价 EV71 相关神经系统损害的敏感方法，脑干后部、齿状核等是特异性损害部位。MR 在分析临床症候和判断预后方面有不可取代的作用；遗憾的是本组病例在行 MRI 检查时并未考虑病程的影响及 EV71 不同基因型其亲嗜性和细胞损伤的程度的不同，这是今后的研究方向。

参 考 文 献

[1] Mizuta K, Abiko C, Murata T, et al. Frequent importation of enterovirus 71 from surrounding countries into the local community of Yamagata, Japan, between 1998 and 2003[J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(12): 6171-6175.

[2] Huang C C, Liu C C, Chang Y C, et al. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection[J]. N Engl J Med, 1999, 341(13): 936-942.

[3] 中华人民共和国卫生部. 手足口病预防控制指南(2008 年版)[EB/OL]. [2008-05-20]. http://www.chinacdc.net.cn/n272442/n272530/n275462/275477/n292888/23509.html.

[4] 薛辛东. 急性病毒性脑炎[M]. 儿科学. 北京：人民卫生出版社，2007. 429-432.

[5] Rabenau H F, Richter M, Doerr H W. Hand, foot and mouth disease: seroprevalence of Coxsackie A16 and Enterovirus 71 in Germany[J]. Med Microbiol Immunol, 2010, 199(1): 45-51.

[6] Ho M, Chen E R, Hsu K H, et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group[J]. New Engl J Med, 1999, 341(13): 929-935.

[7] Ma E, Chan K C, Cheng P, et al. The enterovirus 71 epidemic in 2008-public health implications for Hong Kong[J]. Int J Infect Dis, 2010, 14(9): 775-780.

[8] Wu Y, Yeo A, Phoon M C, et al. The largest outbreak of hand foot and mouth disease in Singapore in 2008: The role of enterovirus 71 and coxsackievirus A strains[J]. Int J Infect Dis, 2010, 14(12): e1076-1081.

[9] Chatproedprai S, Theanboonlers A, Korkong S, et al. Clinical and molecular characterization of hand-foot-and-mouth disease in Thailand, 2008-2009[J]. Jpn J Infect Dis, 2010, 63(4): 229-233.

[10] Komatsu H, Shimizu Y, Takeuchi Y, et al. Outbreak of severe neurologic involvement associated with Enterovirus 71 infection[J]. Pediatr Neurol, 1999, 20(1): 17-23.

[11] Chen C Y, Chang Y C, Huang C C, et al. Acute flaccid paralysis in infants and young children with enterovirus 71 infection: MR imaging findings and clinical correlates[J]. AJNR, 2001, 22(1): 200-205.

[12] Shen W C, Chiu H H, Chow K C, et al. MR imaging findings of enteroviral encephaloymelitis: an outbreak in Taiwan[J]. AJNR, 1999, 20(10): 1889-1895.

[13] 程 华，彭 芸，段晓岷，等. 肠道病毒 71 型感染手足口病合并急性弛缓性麻痹的脊髓 MRI 特征[J]. 中华放射学杂志，2008，42(12)：1237-1240.

[14] Wong K T, Munisamy B, Ong K C, et al. The distribution of inflammation and virus in human enterovirus 71 encephalomyelitis suggests possible viral spread by neural pathways[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2008, 67(2): 162-169.

[15] Chen Y C, Yu C K, Wang Y F, et al. A murine oral enterovims 71 infection model with central nervous system involvement[J]. J Gen Virol, 2004, 85(Pt1): 69-77.

[16] Chen C S, Yao Y C, Lin S C, et al. Retrograde axonal transport: a major transmission route of enterovirus 71 in mice[J]. J Virol, 2007, 81(17): 8996-9003.

（责任编辑：关蕴良）