

The Clinical Study of the Combined Treatment by Mechanical Ventilation Jointing Systemic Hypothermia and CRRT for Neurogenic Pulmonary Edema with Severe Hand, Foot and Mouth Disease in Children

Feifei Luo, Yuanyuan Xu, Xiaoshuang Li, Jingmin Sun, Jiayun Jiang, Weihua Xu, Daliang Xu, Li Liu, Meiyang Zhang, Qilian Xie*

Emergency Center, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei Anhui
Email: *xieqilian@sina.com

Received: Jan. 5th, 2016; accepted: Jan. 21st, 2016; published: Jan. 28th, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Objective: To investigate the clinical curative effect of combined treatment by mechanical ventilation jointing systemic hypothermia and CRRT for neurogenic pulmonary edema with severe hand, foot and mouth disease in children. **Methods:** 26 cases were randomly divided into combined treatment group (hypothermia + CRRT + mechanical ventilation group, 13 cases) and control group (mechanical ventilation group, 13 cases). The rescue success rate and time of mechanical ventilation respectively, and the change of function of liver and kidney before and after treatment in two groups were recorded. **Results:** The rescue success rate of compound treatment group was obviously higher than that of control group; the time of mechanical ventilation was shorter than the control group; and the function of liver and kidney after 72 hours was better than control way. The differences were all statistically significant. **Conclusion:** The combined treatment with mechanical ventilation jointing systemic hypothermia and CRRT can obviously increase rescue success rate for children with neurogenic pulmonary edema in severe hand, foot and mouth disease, and improve the prognosis. It is worthy of clinical application.

Keywords

Mechanical Ventilation, CRRT, Mild Hypothermia, Hand-Foot-Mouth Disease, Neurogenic Pulmonary Edema, Children

*通讯作者。

文章引用: 罗菲菲, 许愿愿, 李小双, 孙静敏, 江家云, 徐卫华, 徐达良, 刘利, 张美英, 解启莲. 机械通气联合 CRRT 及亚低温复合技术治疗重症手足口病患儿神经源性肺水肿的临床研究[J]. 亚洲急诊医学病例研究, 2016, 4(1), 1-7.
<http://dx.doi.org/10.12677/acrem.2016.41001>

机械通气联合CRRT及亚低温复合技术治疗重症手足口病患儿神经源性肺水肿的临床研究

罗菲菲, 许愿愿, 李小双, 孙静敏, 江家云, 徐卫华, 徐达良, 刘利, 张美英, 解启莲*

安徽省儿童医院急救中心, 安徽 合肥

Email: *xieqilian@sina.com

收稿日期: 2016年1月5日; 录用日期: 2016年1月21日; 发布日期: 2016年1月28日

摘要

目的: 探讨全身亚低温及CRRT联合机械通气复合式治疗重症手足口病患儿神经源性肺水肿的临床疗效。**方法:** 将26例患儿随机分为复合式治疗组(亚低温 + CRRT + 机械通气组, 13例)和对照组(机械通气组, 13例)。分别记录患儿抢救成功率及上机时间, 以及治疗前及治疗后两组患儿肝肾功能的变化。**结果:** 复合式治疗组的抢救成功率明显高于对照组, 上机时间明显短于对照组, 并且治疗72小时后的复合式治疗组的肝肾功能明显优于对照组, 差异均具有统计学意义。**结论:** 全身亚低温及CRRT联合机械通气的复合式治疗可以明显提高重症手足口病患儿抢救成功率, 改善其预后, 值得临床运用推广。

关键词

机械通气, CRRT, 亚低温, 手足口病, 神经元性肺水肿, 儿童

1. 引言

手足口病(Hand-foot-mouth disease, HFMD)是由肠道病毒引起的多发生于学龄前儿童的急性传染病, 其中以柯萨奇 A 组 16 型(CoxA16)、肠道病毒 71 型(EV71)多见, 3 岁以下儿童发病率最高[1]。EV71 较之 CoxA16 更易导致患儿神经系统并发症, 重症及危重症患儿多由 EV71 病毒感染引起[2]。重症手足口病常合并神经系统功能损害及神经源性肺水肿, 病死率高, 机械通气是治疗神经源性肺水肿的主要办法, 连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)对维持重症患儿血流动力学稳态, 纠正内环境紊乱, 可通过非选择性清除血液循环中过度表达的前炎症介质和抗炎症介质发挥重要作用[3], 而亚低温具有明确的神经细胞保护功能。近年来 CRRT 在重症手足口病患儿中的运用逐渐增多, 鉴于全身亚低温技术也开始在儿童中运用, 但临床上病例报道不多, 其安全性及对机体的影响尚存有质疑, 特别是 CRRT 联合全身亚低温技术对重症手足口病患儿的临床研究尚未见报道。本研究采取随机对照的方法, 观察全身亚低温及 CRRT 联合机械通气的复合式治疗对重症手足口病患儿抢救成功率、顺利撤机情况及肝肾功能的影响, 为全身亚低温及 CRRT 联合机械通气的复合式治疗对重症手足口病患儿治疗安全性提供依据。现报道如下。

2. 材料与方法

2.1. 一般资料

以 2011 年 06 月至 2015 年 06 月在安徽省儿童医院急救中心收治的神经源性肺水肿需机械通气辅助

治疗的手足口病患儿 26 例为研究对象,其中男性 15 例(57.69%)女性 11 例(42.31%),年龄范围 4 月~5 岁,平均年龄(1.42 ± 0.91),3 岁以下患儿 21 例(80.77%)。病原学确诊 EV71 感染者 18 例, CoxAl6 感染者 8 例。在获得患儿家长知情同意并签署知情同意书的基础上,随机分为机械通气治疗组(对照组,13 例)和复合式治疗组(亚低温 + CRRT + 机械通气组,13 例)。机械通气治疗组采用常规治疗方法加机械通气辅助治疗,复合式治疗组在此基础上加用全身亚低温技术及 CRRT,两组患儿性别、年龄及病程等一般资料相比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2. 各项标准及指征

1) 诊断标准:所有患儿诊断均参照《手足口病的临床诊治指南》中关于重症手足口病的诊断标准[1]。2) 机械通气指征:参考 2011 版《肠道病毒 71 型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识》[4],符合下述情况之一即为机械通气指征:①出现呼吸急促或减慢或呼吸节律改变;②气道分泌物呈淡红色或者血性;③短期内肺部出现湿性啰音;④胸部 X 线检查提示肺部渗出性病变;⑤脉搏容积血氧饱和度(SpO_2)或动脉血氧分压(PaO_2)明显下降;⑥频繁抽搐伴深度昏迷;⑦面色苍白、紫绀;血压下降。3) 撤机标准:患儿意识清晰,吞咽功能良好,自主呼吸、血压、心率平稳,酸碱平衡及水电解质紊乱基本纠正,血气分析结果基本正常,胸片提示渗出吸收或大部分吸收。顺利撤机指撤离呼吸机后呼吸平稳至出院未再次上机。4) 临床疗效评价标准:显效——患者的肺部湿罗音完全消失,肺部呼吸音清晰;有效——患者的肺部湿罗音较治疗前好转;无效——患者的肺部湿罗音没有减轻或者加重。总有效率 = (显效 + 有效)例数 / 总例数 $\times 100\%$ [5]。5) 排除标准:排除合并有先天畸形的患儿;病例资料不全,放弃治疗的患儿。

2.3. 方法

1) 记录符合重症手足口病诊断标准并且需机械通气治疗的患儿的姓名、性别、年龄和住院号。2) 2 组患儿常规治疗均参考《手足口病的临床诊治指南》中关于重症手足口病的治疗[1],给予常规的抗病毒、镇静、纠正水电解质及酸碱平衡等治疗;同时均运用大剂量丙种球蛋白 $1 \text{ g/Kg}\cdot\text{d}$,甲基强的松龙 $1\sim 2 \text{ mg/Kg}\cdot\text{d}$,均连用 3 天。在上述基础上均给予机械通气,初始机械通气各项参数参考《肠道病毒 71 型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识》[4],初始上机时间计为 0 h,初始浓度为 60%~100%,气道峰压保持在 $20\sim 30 \text{ cm H}_2\text{O}$,呼气末正压维持在 $6\sim 10 \text{ cm H}_2\text{O}$,频率为 20~40 次/分,以后根据血气分析结果随时调整呼吸机各参数。机械通气时间为 3~7 天。3) 在研究组护士负责下监护,严密监测各项生命体征,包括心率、经皮血氧饱和度、血压、肛温等,并记录顺利撤机时间和监测肝肾功能,即分别于治疗前及治疗后 72 小时监测丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(Aspartate aminotransferase, AST),肌酐(Creatinine, Cr)、尿素氮(Urea nitrogen, BUN)。4) 亚低温治疗方法:全身亚低温治疗采用电脑降温毯,将患儿放在一个灌注了可变温循环液体的低温毯上进行诱导亚低温,降温速度为 $0.5^\circ\text{C}\sim 1.0^\circ\text{C}/\text{h}$,4~6 h 将核心温度(肛温)降至 35°C 。疗程设定为 36 小时,其余常规治疗同机械通气治疗组。联合治疗组的亚低温治疗与呼吸机辅助呼吸同时进行。电脑降温毯来自中国人民解放军第六九零四工厂的 YYT-1 型冰毯机。目前亚低温治疗重症手足口病患儿尚未有标准方案,而亚低温技术在新生儿缺血缺氧性脑病中应用较成熟,故参照 2011 年国家卫生部发表的《亚低温治疗新生儿缺血缺氧性脑病方案》[6]。亚低温治疗与 CRRT 治疗[7]同时进行。5) 分别记录 2 组患儿的住院时间、肺部啰音变化情况、机械通气时间和预后等情况。

2.4. 统计学方法

应用 SPSS16.0 统计软件进行统计学处理。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态性、方差齐性数据的显著性检验采用重复测量资料方差分析,不符合者采用秩和检验;判定 $P < 0.05$ 为

差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组患儿一般情况、住院时间、肺部湿罗音变化情况的比较

26例重症手足口病患儿治疗疗程结束后复合式治疗组死亡1例，对照组死亡3例。具体见表1。

3.2. 复合式治疗的安全性及疗效评价

3.2.1. 心率(R)、氧饱和度(SpO₂)、血压(P)等生命体征变化

肛温维持在35℃，心率(R)平均下降22次/min；复合式治疗组P值治疗前与本组治疗后第72h比较差异有统计学意义($P < 0.05$)；且与相应时间段对照组P相比差异也有统计学意义($P < 0.05$)；复合式治疗组治疗前与本组第48h和72h SpO₂比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)；72h与对照组SpO₂相比差异也有统计学意义($P < 0.05$)；SBP、DBP在各时间段组间及组内比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)，详见表2。

3.2.2. 两组患儿治疗前后肝肾功能比较

复合式治疗组与对照组治疗前丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血尿素氮(BUN)和肌酐(SCr)浓度比较无统计学差异($P > 0.05$)；复合式治疗组ALT、AST、Cr治疗前与本组治疗后第72h比较差异有统计学意义($P < 0.05$)；且与相应时间点对对照组相比差异也有统计学意义($P < 0.05$)；复合式治疗组BUN治疗前与本组治疗后第72h比较差异有统计学意义($P < 0.05$)；但与相应时间点对对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)见表3。

4. 讨论

亚低温作为急性脑损伤的一种保护性治疗措施，目前已获得广泛认同[8] [9]。亚低温治疗可以减少血

Table 1. Comparison of the success rate of the two groups of children with the computer time ($\bar{x} \pm s$)

表 1. 两组患儿抢救成功率与上机时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	人数	死亡人数	抢救成功率	上机时间($\bar{x} \pm s, h$)	住院时间(d)	6h 显效率
复合式治疗组	13	1	92.31	44.17 ± 11.32	8.9 ± 2.5	83.33%
对照组	13	3	76.92	62.45 ± 18.67	14.35 ± 4.6	40%
X ² /t 值				2.83	2.29	
P 值			<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

Table 2. Comparison of vital signs before and after treatment in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

表 2. 两组患儿治疗前后生命体征比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	复合式治疗组				对照组			
	治疗前	24 h	48 h	72 h	治疗前	24 h	48 h	72 h
P (次/min)	165 ± 51	144 ± 38	147 ± 32	125 ± 24*#	159 ± 31	162 ± 29	155 ± 24	150 ± 21
SpO ₂ (%)	91 ± 7	90 ± 5	97 ± 4#	98 ± 2*#	92 ± 4	91 ± 3	94 ± 5	93 ± 3
SBP (mmHg)	108 ± 12	102 ± 15	100 ± 11	106 ± 14	104 ± 20	101 ± 17	99 ± 20	102 ± 17
DBP (mmHg)	69 ± 11	65 ± 15	66 ± 12	61 ± 14	71 ± 18	67 ± 14	65 ± 11	66 ± 14

注：相同时间点，与对照组相比，* $P < 0.05$ ；与本组治疗前相比，# $P < 0.05$ 。

Table 3. Comparison of liver and kidney function before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s$)
表 3. 两组患儿治疗前后肝肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

指标	复合式治疗组		对照组	
	治疗前	72 h	治疗前	72 h
AST (U/L)	68.20 ± 25.47	24.91 ± 17.63 ^{*#}	64.51 ± 21.39	43.75 ± 19.01
ALT (U/L)	73.55 ± 31.92	21.34 ± 19.98 ^{*#}	75.23 ± 28.34	49.33 ± 21.76
Cr (μmol/L)	135.75 ± 54.83	47.54 ± 32.28 ^{*#}	123.59 ± 59.17	76.51 ± 25.98
BUN (mmol/L)	20.45 ± 9.37	5.84 ± 2.31 [#]	22.38 ± 10.05	8.14 ± 3.76

注：相同时间点，与对照组相比，* $P < 0.05$ ；与本组治疗前相比，[#] $P < 0.05$ 。

管水肿和出血，阻止中心粒细胞浸润，减少兴奋性神经递质释放，限制细胞内钙蓄积，阻止氧自由基生成，减少细胞因子表达和细胞凋亡[10]-[13]。国际复苏指南指出，对发生了院外心脏停搏的患者进行低温治疗，体核温度应降至 32℃~34℃，并持续 12~24 小时[14]。随着亚低温研究的不断深入，国内外开始不仅仅是将亚低温作为急性脑损伤保护措施，在其他领域也开始有所涉猎，亚低温治疗逐渐应用于重型颅脑损伤、心肺脑复苏后、急性肝衰竭[15]、器官移植及新生儿缺血缺氧性脑病等，均取得了一定成果。Kyuseok [16]等发现用亚低温治疗创伤后低灌注患者时具有保护细胞和减少继发性炎症反应和多脏器衰竭的可能，使得亚低温应用于器官功能保护成为可能。国内罗菲菲[17]的研究提示亚低温治疗对多脏器功能障碍综合征患儿肺肝肾等器官功能具有保护作用，并且使用安全。CRRT 由于其血流动力学平稳，清除中分子炎症介质效果好，可以保证足够的液体清除等因素，在危重症患者抢救中，发挥其独特的优势。韩咏[7]等曾报道 CRRT 成功治疗 5 例小儿危重症手足口病(心肺衰竭期)的研究。

鉴于目前缺乏对手足口病病毒特效药物及相对应的疫苗，临床治疗主要是对症治疗和器官功能保护治疗。临床上手足口病患儿预后主要取决于感染的肠道病毒亚型，多数预后良好，患儿主要表现为发热和皮疹，但有少数重症手足口病患儿会出现无菌性脑膜炎、脑干脑炎、脊髓灰质炎样综合征，这些患儿可在短期内突发肺水肿、肺出血及循环衰竭等严重并发症，导致极高的伤残率和死亡率，EV71 感染引起的神经源性肺水肿(NPE)是重症手足口病患儿的最重要的死亡原因[18]和并发症，神经源性肺水肿是指在无心、肺、肾等疾病的情况下，由于中枢神经系统损伤而导致的急性肺水肿，病情严重者可表现为肺出血[19]。机械通气治疗是治疗肺水肿、肺出血的重要手段[20]。EN71 病毒感染导致的神经源性肺水肿的具体机制仍在不断研究中，有研究提示 EV71 损伤神经系统导致血管收缩，血管液体静脉压升高，细胞膜离子泵功能障碍，细胞内钙离子恶性聚集，从而导致细胞膜结构损伤，毛细血管通透性增加，血管内物质在高液体压下大量、急速外漏于组织间隙，从而形成急性肺水肿[19]。另外肺水肿也可能与 EV71 感染引起的全身炎症反应有关，全身炎症反应导致肺血管通透性增加，诱发肺水肿或者加重肺水肿[21] [22]。Wang 等人的研究认为细胞免疫应答及某些炎性细胞因子是 EV71 感染后引发肺水肿的关键环节[23]。国内也有研究报道称 IFN- γ ，IL-6，IL-10，C3，C4，IgM 均参与了 EV71 手足口病相关的肺水肿[24]及肺水肿可能与血中“儿茶酚胺风暴”有关[25]。因亚低温可降低全身炎症反应的程度[10]-[12]，但亚低温治疗对重症手足口病患儿的影响，暂未见研究报道。我们的研究发现亚低温及 CRRT 联合机械通气复合式治疗重症手足口病患儿的神经源性肺水肿较之单用机械通气治疗，可明显提高患儿抢救成功率，减少住院时间，缩短机械通气时间，考虑与亚低温治疗降低手足口病患儿全身免疫反应有关，及 CRRT 及时清除患儿体内炎症因子有关，这与罗菲菲[17]等的研究提示亚低温可改善多脏器功能障碍患儿的呼吸功能相似。关于病毒如何引起肺水肿，有研究还认为病毒通过外周运动神经侵犯机体中枢神经系统是 NEP 发生

的基础,当累及迷走神经背侧核和孤束核后引起交感神经过度兴奋,儿茶酚胺大量释放[26]。儿茶酚胺主要通过下列方式作用于机体:1)直接作用于血管内皮细胞,引起动脉血压明显升高,肺静水压升高、内皮细胞损伤,大量的体液储留在组织间隙,导致肺水肿的发生[27]。2)机体过量的儿茶酚胺类物质可诱导心肌细胞损伤甚至是凋亡,造成心肌功能损伤,并导致左心衰竭,进一步促进了肺水肿的发生[28]。3)大量的儿茶酚胺可刺激产生多量NO,使机体的氧自由基明显增加,作用于肺毛细血管,加重肺损伤[29]。而研究发现亚低温可减少体内儿茶酚胺类的含量[30]及NO的释放[31],故本研究考虑亚低温及CRRT联合机械通气治疗手足口病患儿的肺水肿临床疗效优于单用机械通气治疗,可能与亚低温减少了肺水肿患儿体内儿茶酚胺类及NO的释放有关。轻型手足口病患儿无肝功能损害的临床表现,且肝功能表现正常,但急性期重症手足口病患儿机体免疫力明显下降,肝细胞、心肌细胞容易受到损伤,国内彭文革[32]等人的研究提示重症手足口患儿易出现肝功能损害,肝脏酶谱的增高预示手足口患儿病情的加重,本研究也提示需机械通气辅助治疗的患儿肝功能明显受损,肝酶谱升高明显;经治疗后发现,亚低温及CRRT联合机械通气复合式治疗组较之单用机械通气组的肝肾功能改善更明显,提示亚低温及CRRT联合机械通气复合式治疗对患儿肝肾功能具有保护作用,考虑可能也与亚低温降低重症手足口病患儿免疫反应有关及CRRT及时清除体内代谢废物有关。总之,亚低温及CRRT联合机械通气复合式治疗重症手足口病患儿较之单一机械通气组,可明显提高临床疗效,在一定程度上减轻患儿家长的经济和心理负担。

本研究的不足之处在于重症手足口病患儿病例数较少,不足以详细分组观察单用亚低温及单用CRRT对重症手足口病患儿临床疗效,拟下一步实验将详细分组来观察。

综上所述,亚低温及CRRT联合机械通气复合式治疗重症手足口病患儿的神源性肺水肿,可明显提高患儿抢救成功率,减少住院时间,缩短机械通气时间及改善肝肾功能,提高临床治疗效果,减轻社会医疗负担,值得临床推广运用。

基金项目

安徽省科技攻关项目(1301042213)。

参考文献 (References)

- [1] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2013年版)[S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2010: 4.
- [2] 钱素云. 手足口病在中国大陆的流行现状及诊治进展[J]. 中国小儿急救杂志, 2011, 18(1): 1.
- [3] Ronco, C., Levin, A., Warnock, D.G., et al. (2007) Improving Outcomes from Acute Kidney Injury (AKI): Report on an Initiative. *Journal of Artificial Organs*, **30**, 373-376.
- [4] 卫生部. 肠道病毒71型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识[J]. 2011, 49(9): 675-678.
- [5] 黄光举, 张慧玉, 田玲, 等. 机械通气联合丙种球蛋白治疗小儿神经源性肺水肿的临床疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(6): 673-674.
- [6] 邵肖梅, 周文浩, 程国强, 等. 亚低温治疗新生儿缺血缺氧性脑病方案[J]. 中国循证儿科杂志, 2011, 69(5): 337-339.
- [7] 韩咏. CRRT成功治疗5例小儿危重症手足口病(心肺衰竭期)体会[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(1): 36-37.
- [8] HACA (2002) Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*, **346**, 549-556. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012689>
- [9] Perlman, J.M., Wyllie, J., Kattwinkel, J., et al. (2010) Part 11: Neonatal Resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Circulation*, **122**, S516-S538. <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.110.971127>
- [10] Schwarzl, M., Seiler, S., Wallner, M., et al. (2013) Mild Hypothermia Attenuates Circulatory and Pulmonary Dysfunction during Experimental Endotoxemia. *Critical Care Medicine*, **41**, 401-410. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31829791da>

- [11] Rim, K.P., Kim, K., Jo, Y.H., Lee, J.H., Rhee, J.E., Kang, K.W., *et al.* (2012) Effect of Therapeutic Hypothermia According to Severity of Sepsis in a Septic Rat Model. *Cytokine*, **60**, 755-761. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2012.08.013>
- [12] Léon, K., Moisan, C., Amérand, A., Poupon, G. and L'Her, E. (2013) Effect of Induced Mild Hypothermia on Two Pro-Inflammatory Cytokines and Oxidative Parameters during Experimental Acute Sepsis. *Redox Report*, **18**, 120-126. <http://dx.doi.org/10.1179/1351000213Y.0000000049>
- [13] Chang, Y.-T., Wann, S.-R., Tsai, J.-S., Kao, C.-H., Lee, P.-T., Huang, N.-C., *et al.* (2013) The Role of Autonomic Nervous System Function in Hypothermia-Mediated Sepsis Protection. *The American Journal of Emergency Medicine*, **31**, 375-380. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2012.08.028>
- [14] Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group (2002) Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest. *The New England Journal of Medicine*, **346**, 549-556. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012689>
- [15] Kim, K. (2010) Induced Hypothermia Attenuates the Acute Lung Injury in Hemorrhagic Shock. *The Journal of Trauma—Injury, Infection, and Critical Care*, **68**, 373-381. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e3181a73eea>
- [16] Gallardo, F., Gallardo Garcia, M.B., Cabra, M.J., Curiel, E., Arias, M.D., Muñoz, A. and Aragón, C. (2010) Nutrition and Anaemias in Critical Illness. *Nutrición Hospitalaria*, **25**, 99-106.
- [17] 罗菲菲. 全身亚低温技术对多器官功能障碍综合征患儿器官功能的影响[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2014.
- [18] 李双杰. 肠道病毒 71 型感染性疾病[J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(22): 1780-1782.
- [19] Maron, M.B., Holcomb, P.H., Dawson, C.A., Rickaby, D.A., Clough, A.V. and Linehan, J.H. (1994) Edema Development and Recovery in Neurogenic Pulmonary Edema. *Journal of Applied Physiology*, **77**, 1155-1163.
- [20] 杨志焕, 杨志林, 王正国, 冷华光, 刘宝松, 李晓炎. 颅脑撞击伤后神经源性肺水肿发生机理的实验研究[J]. 中国创伤杂志, 1995, 1(2): 82-84.
- [21] 董广宇, 郭伟, 陈建良. 神经源性肺水肿研究现状[J]. 国外医学神经病学与神经外科学分册, 2004, 31(2): 170-172.
- [22] Fu, D., Li, C.R., He, Y.X., Zu, Y., Cao, D.Z., Wang, G.B., Deng, J.K. and Wang, H.P. (2009) Changes of Immune Function in Patients with Enterovirus 71 Infection. *Chinese Journal of Pediatrics*, **47**, 829-834.
- [23] Wang, S.-M., Lei, H.-Y., Su, L.-Y., Wu, J.-M., Yu, C.-K., Wang, J.-R. and Liu, C.-C. (2007) Cerebrospinal Fluid Cytokines in Enterovirus 71 Brain Stem Encephalitis and Echovirus Meningitis Infections of Varying Severity. *Clinical Microbiology and Infection*, **13**, 677-682. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01729.x>
- [24] 蒋玉红, 宋金莲, 王亚秋, 牟文凤, 陈艳萍. 免疫反应及相关细胞因子在 EV71 相关手足口病合并肺水肿中的作用[J]. 2012, 12(3): 497-500.
- [25] 郭亚男. 重症手足口病患儿血中儿茶酚胺含量测定及相关因素分析[D]: [硕士学位论文]. 大理: 大理学院, 2013.
- [26] Sedy, J., Zicha, J., Kunes, J., Jendelová, P. and Syková, E. (2008) Mechanisms of Neurogenic Pulmonary Edema Development. *Physiological Research*, **57**, 499-506.
- [27] Baumann, A., Audibert, G., McDonnel, J. and Mertes, P.M. (2007) Neurogenic Pulmonary Edema. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **51**, 447-455. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01276.x>
- [28] Fu, Y.C., Chi, C.S., Chiu, Y.T., Hsu, S.L., Hwang, B., Jan, S.L., *et al.* (2004) Cardiac Complications of Enterovirus Rhombencephalitis. *Archives of Disease in Childhood*, **89**, 368-373. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2003.029645>
- [29] Kao, S.J., Yang, F.L., Hsu, Y.H. and Chen, H.I. (2004) Mechanism of Fatal Pulmonary Edema Caused by Enterovirus 71. *Clinical Infectious Diseases*, **38**, 1784-1788. <http://dx.doi.org/10.1086/421021>
- [30] Kaija, H., Pakanen, L., Uvsitalo, J., Nikkiä, S., Kortelainen, M.-L. and Porvari, K.S. (2014) Change in Cardiac Thrombomodulin and Heat Shock Transcription Factor 1 Expression and Peripheral Thrombomodulin and Catecholamines during Hypothermia in Rats. *Stress*, **17**, 504-511. <http://dx.doi.org/10.3109/10253890.2014.953477>
- [31] Hakim, T.S., Pedoto, A., Nandi, J., Bosco, G., Rubini, A., Mangar, D., Paoli, A. and Camporesi, E.M. (2014) Hypothermia Attenuates NO Production in Anesthetized Rats with Endotoxemia. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **387**, 659-665. <http://dx.doi.org/10.1007/s00210-014-0977-1>
- [32] 彭文革, 赵娟娟, 陈静, 郝燕杰, 张佛增, 周利卫. 手足口病患儿脑脊液及肝功能结果分析[J]. 河北医学, 2015, 37(1): 57-59.