

热毒宁联合单磷酸阿糖腺苷治疗手足口病的效果及对患儿血清炎性因子水平的影响

周艳丽

河南科技大学第一附属医院新区医院儿科 河南洛阳 472300

【摘要】 目的 探讨热毒宁联合单磷酸阿糖腺苷治疗手足口病(HFMD)的临床效果及对患儿血清炎性因子水平的影响。方法 选择河南科技大学第一附属医院 2019 年 6 月至 2021 年 6 月收治的 81 例 HFMD 患儿为研究对象,按照随机数字表法分为对照组与治疗组。对照组 40 例给予静脉注射单磷酸阿糖腺苷治疗,治疗组 41 例加用热毒宁治疗。比较两组临床症状改善及住院时间、血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 I(cTnI)、血清炎性因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、干扰素- γ (IFN- γ)]水平,比较两组临床疗效和不良反应。结果 治疗组治疗总有效率为 95.12%(39/41),对照组为 72.50%(29/40),差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较,治疗组体温恢复、口腔溃疡消退、疱疹康复、食欲恢复和住院时间均更短,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组 CK-MB、cTnI 水平均降低,且与对照组比较,治疗组 CK-MB、cTnI 水平更低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组炎性因子水平均降低,且与对照组比较,治疗组 TNF- α 、hs-CRP、IFN- γ 水平更低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组不良反应发生率与治疗组比较,差异未见统计学意义($P > 0.05$)。结论 针对 HFMD 患儿采取热毒宁联合单磷酸阿糖腺苷治疗能获得较佳的临床效果,不但能显著改善患儿的临床症状,降低血清 CK-MB、cTnI 水平和机体炎症反应,还能缩短住院时间,减少不良反应。

【关键词】 热毒宁;单磷酸阿糖腺苷;手足口病;临床疗效

DOI: 10.19528/j.issn.1003-3548.2022.09.042

手足口病(HFMD)是因多种肠道病毒所引起皮肤黏膜损伤的传染病,儿童最为常见,严重者可并发脑炎、肺水肿、脑脊髓炎等,危及患儿生命^[1-2]。抗病毒治疗是目前临床主要的治疗方法,其中具有广谱抗病毒活性的单磷酸阿糖腺苷是目前治疗儿童手足口病的常用药,能改善患儿病情,但不良反应较多,治疗效果欠佳^[3]。中医将手足口病归属于“瘟疫”、“疱疹”等范畴,以清热、祛湿、解毒为治疗原则^[4]。以金银花、青蒿等为主要成分的热毒宁注射液具有清热、疏风、解毒等功效,常用于外感风热所致的感冒、咳嗽,症见高热、微恶风寒、头痛身痛、咳嗽、痰黄等上述证候者^[5]。对于 HFMD 患儿采用热毒宁、单磷酸阿糖腺苷联合治疗是否可提高治疗效果,目前临床尚无统一结论。本研究探讨热毒宁联合单磷酸阿糖腺苷治疗 HFMD 的临床效果及对患儿血清炎性因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择我院 2019 年 6 月至 2021 年 6 月收治的 81 例 HFMD 患儿为研究对象,按照随机数字表法分为对照组与治疗组。纳入标准:①经相关检查符合 HFMD 诊断标准^[6];②近 1 周内未使用抗病毒药物;③家属签署同意书。排除标准:①伴有心肝肾功能障碍;②免疫系统疾病者;③对本研究治疗药物过敏

者。对照组 40 例,男 24 例,女 16 例,年龄 1~9(2.23 ± 0.38)岁,发病至就诊时间 6~24(17.16 ± 3.97)h,体温 36.5~39.6(38.47 ± 5.16)℃,体质量 9~20(12.87 ± 3.46)kg;治疗组 41 例,男 22 例,女 19 例,年龄 1~9(2.23 ± 0.41)岁,发病至就诊时间 8~36(17.22 ± 4.01)h,体温 36.6~39.8(38.51 ± 5.20)℃,体质量 10~18(12.90 ± 3.51)kg。两组基础资料比较差异未见统计学意义($P > 0.05$)。本研究符合《赫尔辛基宣言》。

1.2 治疗方法:对所有患儿采取清淡饮食、注意隔离(避免交叉感染)、积极控制高热及做好皮肤和口腔护理等一般处理。对照组采取单磷酸阿糖腺苷(广东先强药业,国药准字 H20059894,100 mg × 5 支)静脉滴注 5 mg/kg 加入生理氯化钠溶液 100 ml 中充分稀释,1 次/d;治疗组加用热毒宁(江苏康缘美域生物医药,国药准字 Z20050217,6 支/盒,成分:青蒿,金银花,栀子等)10.0 ml 静脉滴注 + 5.0% 葡萄糖注射液 100.0 ml,1 次/d。两组均治疗 1 周。

1.3 观察疗效及判定指标:(1)临床疗效^[7]:①体温恢复正常,皮疹消退,口腔溃疡愈合,可以正常玩耍为显效;②体温正常,皮疹减少,口腔溃疡较前稍改善,基本可以玩耍为有效;③体温较高,皮疹和口腔溃疡未减

少,甚至加重为无效。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%。(2) 记录两组临床症状消退和住院时间: 体温恢复、口腔溃疡消退、疱疹康复、食欲恢复和住院时间。(3) 采用罗氏诊断产品(上海)有限公司 cobas8000 全自动生化分析仪测定肌酸激酶同工酶(CK-MB)和肌钙蛋白 I(cTnI)水平。(4) 炎症因子: 肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)和血清干扰素-γ(IFN-γ)采用博科 BK-400 全自动生化分析仪酶联免疫吸附法检测,试剂盒购于武汉赛培生物科技公司。(5) 不良反应: 皮肤瘙痒、注射部位疼痛、腹泻、恶心、厌食等情况。

1.4 统计学方法: 采用 SPSS 23.0 统计学软件处理数据,符合正态分布的定量资料($\bar{x} \pm s$)采用 *t* 检验,定性资料(%)采用 χ^2 检验 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较: 与对照组比较,治疗组治疗总有效率更高,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.690, P = 0.006 < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组症状改善和住院时间比较: 与对照组比较,治疗组体温恢复、口腔溃疡消退、疱疹康复、食欲恢复和住院时间更短,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组血清 CK-MB、cTnI 水平比较: 治疗后两组 CK-MB、cTnI 水平与治疗前比较均降低,且与对照组比较,治疗组 CK-MB、cTnI 水平更低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组血清炎症因子比较: 治疗后两组炎症因子水平与治疗前比较均降低,且与对照组比较,治疗组 TNF-α、hs-CRP、IFN-γ 水平更低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 对照组与治疗组手足口病患儿临床疗效 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	40	20(50.00)	9(22.50)	11(27.50)	29(72.50)
治疗组	41	33(80.49)	6(14.63)	2(4.88)	39(95.12)

表 2 对照组与治疗组手足口病患儿症状改善和住院时间($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	疱疹恢复时间	口腔溃疡消退时间	体温恢复时间	食欲恢复时间	住院时间
对照组	40	5.81 ± 1.36	5.17 ± 0.53	3.31 ± 0.62	6.03 ± 1.27	5.28 ± 0.36
治疗组	41	2.80 ± 0.94	3.62 ± 0.32	2.09 ± 0.28	4.06 ± 1.18	4.15 ± 0.27
<i>t</i> 值		11.612	15.979	11.460	7.235	16.008
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 对照组与治疗组手足口病患儿治疗前后血清 CK-MB、cTnI 水平($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CK-MB/(IU/L)		cTnI/(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	42.24 ± 5.27	24.83 ± 3.38 ^a	12.33 ± 2.54	3.08 ± 0.43 ^a
治疗组	41	42.43 ± 5.36	16.05 ± 2.51 ^a	12.26 ± 2.47	1.65 ± 0.18 ^a
<i>t</i> 值		0.161	13.295	0.126	19.608
<i>P</i> 值		0.873	<0.001	0.900	<0.001

注: 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; CK-MB 为肌酸激酶同工酶, cTnI 为肌钙蛋白 I

表 4 对照组与治疗组手足口病患儿治疗前后血清炎症因子($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	例数	TNF-α(pg/ml)	hs-CRP(mg/L)	IFN-γ(pg/ml)
治疗前	对照组	40	11.40 ± 1.86	18.36 ± 3.18	293.62 ± 38.74
	治疗组	41	11.45 ± 1.92	18.42 ± 3.25	293.58 ± 38.62
	<i>t</i> 值		0.119	0.084	0.005
	<i>P</i> 值		0.906	0.933	0.996
治疗后	对照组	40	7.84 ± 1.53 ^a	12.83 ± 2.57 ^a	246.32 ± 34.35 ^a
	治疗组	41	4.06 ± 0.82 ^a	8.54 ± 1.58 ^a	214.43 ± 28.56 ^a
	<i>t</i> 值		13.906	9.075	4.556
	<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; TNF-α 为肿瘤坏死因子-α, hs-CRP 为超敏 C-反应蛋白, IFN-γ 为干扰素-γ

2.5 两组不良反应比较: 对照组皮肤瘙痒 3 例, 注射部位疼痛和腹泻各 1 例, 发生率为 12.50% (5/40), 治疗组恶心、厌食各 2 例, 发生率为 9.76% (4/41), 两组比较差异未见统计学意义 ($P=0.694$, $\chi^2=0.154$)。

3 讨论

HFMD 主要由肠道病毒感染造成, 临床多采取综合治疗策略, 即病因治疗、对症治疗, 其中抗病毒治疗属于主要手段。抗脱氧核糖核酸 (DNA) 病毒药单磷酸阿糖腺苷可通过与病毒 DNA 聚合酶结合 (以抑制该酶活性)、降低病毒核苷酸还原酶活性及抑制病毒 DNA 末端脱氧核苷酰转移酶活性等多种途径阻断病毒的复制, 发挥抗病毒作用^[8]。

中医学理论将 HFMD 归属“温病”、“疫症”等, 其发病机制为小儿肺脏娇嫩, 不耐邪扰, 时邪病毒由口鼻而入, 易内侵肺脏, 以致肺气失宣, 邪毒蕴郁, 酿生湿热, 与毒相搏, 外透肌表, 发为本病, 治疗因以清热、疏风、解毒为法^[9]。本研究采取热毒宁治疗, 该药主要由青蒿、栀子、金银花等多种中药及提取物制成, 其中栀子含苷类物质, 具有抗菌、抗病毒、清热等作用; 金银花含有机酸、环烯醚萜苷等, 有清热、解毒、抗炎作用; 青蒿能清热解暑、除蒸、截疟, 热毒宁具有较强的抗病毒和消炎效果, 能抑制病毒 DNA 的复制, 也能改善心肌功能^[10]。高丽京等^[11]采取热毒宁联合丙种球蛋白治疗 HFMD 患儿总有效率更高, 且血清炎症因子水平均优于单纯丙种球蛋白治疗。本研究治疗组治疗总有效率高于对照组, 提示热毒宁联合单磷酸阿糖腺苷治疗 HFMD 患儿能取得较佳的临床效果; 治疗组体温恢复、口腔溃疡消退、疱疹康复、食欲恢复和住院时间均短于对照组, 提示热毒宁联用更能改善患儿临床症状, 缩短住院时间; 治疗后与对照组比较, 治疗组 CK-MB、cTnI 水平更低, 说明热毒宁能调节血清 CK-MB、cTnI 水平, HFMD 可造成心肌炎, 影响患儿心肌功能, 联合检测血清 CK-MB、cTnI 水平对 HFMD 心肌损害早期诊断具有重要临床意义; 治疗组治疗后 TNF- α 、hs-CRP、IFN- γ 水平低于与对照组, 提示热毒宁联合治疗能降低炎症因子水平; 对照组不良反应发生率与治疗组比较, 差异未见统计学意义, 说明热毒宁联合单磷酸阿糖腺苷治疗 HFMD 患儿具有药物协同作用, 可降低不良反应, 提高疗效。

综上所述, 针对 HFMD 患儿采取热毒宁联合单磷酸阿糖腺苷治疗效果确切, 能显著改善患儿临床症状, 降低血清 CK-MB、cTnI 和机体炎症反应, 缩短住院时间, 减少不良反应。

参考文献

- [1] 嵇红, 陈庆会, 张雪峰, 等. 儿童重症手足口病的临床特征和预后以及预警指标分析 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2021, 35(1): 89 - 95. DOI: 10.3760/cma.j.cn112866-20200509-00159.
- [2] 韩卫芳, 程丽婷. 晋中市学龄前儿童手足口病流行病学及病原学特征分析 [J]. 中国实用医刊, 2022, 49(10): 46 - 49. DOI: 10.3760/cma.j.cn115689-20220225-00851.
- [3] 荣潇, 李刚, 段建飞, 等. 蒲地蓝消炎口服液对小儿手足口病免疫功能及炎症因子的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(3): 714 - 717. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2019.03.049.
- [4] 王振华, 施美玲. sss 手足口病患儿 CD14 + 单核细胞 HLA-DR 的表达及其与预后的相关性 [J]. 中国实用医刊, 2021, 48(11): 37 - 39. DOI: 10.3760/cma.j.cn115689-20201130-05927.
- [5] 刘阳, 朱彩花, 张靖, 等. 蒲地蓝口服液联合更昔洛韦对痰热炽盛型传染性单核细胞增多症患儿心肌损伤及免疫功能的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(6): 1514 - 1517. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2019.06.060.
- [6] 李学广, 苏志恒, 梁其跃, 等. 干扰素联合炎琥宁治疗小儿手足口病的疗效及其对核因子- κ B 和炎症因子水平的影响 [J]. 儿科药理学杂志, 2020, 26(8): 26 - 29. DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.08.009.
- [7] 王燕, 陈飞, 利巴韦林联合炎琥宁对手足口病患儿炎症反应及临床疗效分析 [J]. 国际免疫学杂志, 2019, 42(5): 495 - 500. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2019.05.010.
- [8] 盛放, 张静, 梅金枝. 手足口病并发脑炎患儿血清白介素-10, 超敏 C-反应蛋白及肿瘤坏死因子- α 指标变化及临床意义 [J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(7): 837 - 839.
- [9] 李香君, 沈丹, 李艳敏, 等. 康复新液联合单磷酸阿糖腺苷、溶菌酶治疗小儿疱疹性口腔炎疗效及对血清炎症因子的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(5): 1222 - 1224. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2019.05.048.
- [10] 王凯, 孔慧霞, 刘静炎, 等. 重组人干扰素 α -2b 喷雾剂联合热毒宁治疗小儿手足口病的疗效分析 [J]. 中华全科医学, 2020, 18(4): 46 - 48. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001298.
- [11] 高丽京, 王庆艳, 卢恩敏, 等. 热毒宁联合丙种球蛋白对手足口病患者血清炎症细胞因子与心肌酶影响的临床研究 [J]. 海军医学杂志, 2019, 40(5): 428 - 432. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0754.2019.05.014.

(收稿日期: 2022-05-23)

(本文编辑: 牛苗琳)