

• 论 著 •

甘草酸苷治疗神经系统受累期手足口病患儿的临床研究<sup>\*</sup>邓少芳<sup>1</sup>, 凌静冬<sup>1</sup>, 李 彬<sup>1</sup>, 叶潇鸣<sup>1</sup>, 罗杰平<sup>2</sup>, 陈丽珍<sup>2</sup>, 黄胜贤<sup>1△</sup>

(广西医科大学第三附属医院暨南宁市第二人民医院:1.医学检验科;2.儿科,广西 南宁 530031)

[摘 要] 目的 探讨甘草酸苷治疗神经系统受累期手足口病(HFMD)患儿的临床疗效。方法 选取 2017 年 1 月至 2019 年 10 月该院神经系统受累期 HFMD 患儿 138 例,根据随机数字表法分为常规治疗组(66 例)和研究组(72 例),同时选取健康体检儿童作为对照组(63 例)。比较 3 组免疫细胞、免疫球蛋白、炎症细胞因子水平,同时对常规治疗组和研究组临床疗效进行分析。结果 常规治疗组、研究组退热起效时间、恢复正常体温时间、皮疹消失时间、精神状态恢复情况或惊颤消失时间及临床疗效比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。对照组与常规治疗组免疫功能相关指标比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。对照组与研究组免疫功能相关指标(除细胞毒性 T 细胞、自然杀伤细胞、B 淋巴细胞外)比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。常规治疗组与研究组免疫功能相关指标(除细胞毒性 T 细胞、自然杀伤细胞外)比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。免疫球蛋白 M 水平与 B 淋巴细胞水平呈正相关( $r = 0.852, P = 0.016$ )。结论 甘草酸苷可有效改善神经系统受累期 HFMD 患儿临床症状和免疫功能紊乱,具有较好的临床治疗效果。

[关键词] 甘草酸苷; 手足口病; 临床疗效; 免疫功能

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2022.16.001 中图法分类号:R725.1

文章编号:1009-5519(2022)16-2701-04

文献标识码:A

Clinical study of glycyrrhizin in the treatment of children with hand-foot-mouth disease at the stage of nervous system involvement<sup>\*</sup>DENG Shaofang<sup>1</sup>, LING Jingdong<sup>1</sup>, LI Bin<sup>1</sup>, YE Xiaoming<sup>1</sup>, LUO Jieping<sup>2</sup>,  
CHEN Lizhen<sup>2</sup>, HUANG Shengxian<sup>1△</sup>(1.Department of Medical Laboratory;2.Department of Pediatrics,the Third Affiliated  
Hospital of Guangxi Medical University/the Second Nanning People's  
Hospital,Nanning,Guangxi 530031,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical efficacy of glycyrrhizin in the treatment of children with hand-foot-mouth disease(HFMD) at the stage of nervous system involvement.**Methods** A total of 138 children with HFMD at the stage of nervous system involvement in this hospital from January 2017 to October 2019 were selected and divided into the conventional treatment group(66 cases) and the study group(72 cases) according to the random number table method.At the same time,healthy physically examined children were selected as the control group(63 cases).The levels of immune cells,immunoglobulins and inflammatory cytokines in the three groups were compared,and the clinical efficacy of the conventional treatment group and the study group were analyzed.**Results** There were significant differences between the conventional treatment group and the study group in the onset time of antipyretic effect,the time of recovery of normal body temperature,the time of disappearance of rash,the time of recovery of mental state or the time of disappearance of tremor and clinical efficacy( $P < 0.05$ ).There were significant differences in the related indexes of immune function between the control group and the conventional treatment group( $P < 0.05$ ).There were significant differences in the related indexes of immune function(except Tc cells,NK cells and B lymphocytes) between the control group and the study group( $P < 0.05$ ).There were significant differences in immune function related indexes(except Tc cells and NK cells) between the conventional treatment group and the study group( $P < 0.05$ ).

<sup>\*</sup> 基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z20170116)。

作者简介:邓少芳(1982-),本科,主管技师,主要从事临床检验方面研究。△ 通信作者,E-mail:13471188001@163.com。

05).IgM level was positively correlated with B lymphocyte level( $r=0.852$ ,  $P=0.016$ ).**Conclusion** Glycyrrhizin can effectively improve the clinical symptoms and immune dysfunction of children with HFMD at the stage of nervous system involvement, and has a good clinical therapeutic effect.

[Key words] Glycyrrhizin; Hand-foot-mouth disease; Clinical efficacy; Immune function

手足口病(HFMD)是肠道病毒引起的常见急性婴幼儿传染病<sup>[1]</sup>。大部分 HFMD 患儿仅为一过性病毒感染,预后良好。但部分患儿会出现中枢神经系统、呼吸系统和循环系统受累症状,继发严重后遗症,甚至死亡<sup>[2]</sup>。降低 HFMD 危害性和病死率的重点和难点在于明确诊断神经系统受累期(Ⅱ期)HFMD,并给予及时、合理的治疗<sup>[3]</sup>。有研究认为, HFMD 患儿病情及预后悬殊的因素不仅仅与感染的肠道病毒类型有关,而且与患儿基础状态(尤其是免疫功能)密切相关<sup>[4]</sup>。本院采用具有免疫调节作用的甘草酸苷治疗部分神经系统受累期 HFMD 患儿,取得了显著效果,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2017 年 1 月至 2019 年 10 月本院诊断为神经系统受累期 HFMD 患儿 138 例,根据随机数字表法分为常规治疗组(66 例)和研究组(72 例),同时选取健康体检儿童作为对照组(63 例)。诊断标准:符合《肠道病毒 71 型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识(2011 版)》<sup>[5]</sup> 诊断标准。纳入标准:(1)白细胞正常或略升高;(2)年龄小于 14 岁,征得患儿监护人同意。排除标准:(1)合并循环系统、呼吸系统疾病;(2)严重细菌感染;(3)严重营养不良;(4)依从性差或中途退出研究。本研究获得医院医学伦理委员会批准。3 组性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。见表 1。

表 1 3 组一般资料比较

组别	n	性别(女/男, n/n)	年龄范围(月)	平均年龄( $\bar{x} \pm s$ , 月)
常规治疗组	66	29/37	5~77	34.8±11.7
研究组	72	33/39	6~81	36.9±9.9
对照组	63	28/35	10~81	38.3±9.7

**1.2 方法** 常规治疗组实施常规对症治疗。(1)退热:体温大于 38.5℃ 的患儿口服布洛芬混悬液(上海强生制药有限公司),每次 5~10 mg/kg,每天不超过 4 次。体温小于或等于 38.5℃ 的患儿,给予物理降温。(2)抗病毒治疗:静脉滴注利巴韦林注射液(河南润弘制药股份有限公司),每次 5 mg/kg,每天 2 次。(3)抗菌治疗:采用阿莫西林或头孢匹胺或头孢曲松钠治疗,各药物用量均参考相关说明书。(4)其他:口腔疼痛给予局部止痛、酸碱平衡维持等支持治疗。研

究组在对症治疗基础上口服复方甘草酸苷片(中国卫材药业有限公司),每次 50 mg,每天 1 次。连续治疗 5 d。对所有患儿治疗情况进行详细观察与记录。治疗后第 6 天,采集患儿空腹静脉血,采集管为真空乙二胺四乙酸二钾抗凝管和真空干燥管,检测 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)、细胞毒性 T 细胞(Tc 细胞)、辅助性 T 细胞(Th 细胞)、免疫球蛋白 G(IgG)、IgM、IgA、白细胞介素(IL)-6、IL-10、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平。操作严格按照仪器及试剂说明书进行。主要仪器为 BD FACSCalibur 流式细胞仪(美国 BD 公司)、特定蛋白分析仪(德国西门子公司)、全自动酶免分析仪(山东博科科学仪器有限公司)。IgG、IgM、IgA 检测试剂购自德国西门子公司, T 淋巴细胞、Th 细胞、Tc 细胞、NK 细胞和 B 淋巴细胞检测试剂购自美国 BD 公司, IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  检测试剂购自武汉赛培生物科技有限公司。

主要观察指标为退热时间(退热起效时间和恢复正常体温时间)、皮疹消失时间、危重转化率(Ⅱ期 HFMD 患儿转为Ⅲ期以上的比例)、精神状态恢复情况或惊颤消失时间。临床疗效判定标准:根据是否发热、皮疹是否消退、精神状况及是否惊颤判定。(1)治愈:患儿体温恢复正常,无皮疹,精神状况良好,且无神经系统受累症状。(2)有效:患儿体温恢复正常,皮疹数目显著减少,精神好转,但仍存在惊颤。(3)无效:患儿反复高热,皮疹无变化,并出现新皮疹,精神状况差,且频繁发生惊颤。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS22.0 软件进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验,多组间比较采用方差分析;计数资料以率或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;相关性采用 Pearson 相关性分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 常规治疗组、研究组退热时间等指标比较** 常规治疗组、研究组退热起效时间、恢复正常体温时间、皮疹消失时间、精神状态恢复情况或惊颤消失时间比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

**2.2 常规治疗组、研究组临床疗效比较** 常规治疗组、研究组临床疗效比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

表 2 常规治疗组、研究组退热时间等指标比较

组别	<i>n</i>	退热起效时间 ( $\bar{x} \pm s, h$ )	体温恢复正常时间 ( $\bar{x} \pm s, h$ )	精神状态恢复或惊厥 消失时间( $\bar{x} \pm s, d$ )	危重转化率 [ <i>n</i> (%)]	皮疹消失时间 ( $\bar{x} \pm s, d$ )
常规治疗组	66	11.28±2.98	53.83±8.84	3.61±0.44	7(10.61)	4.59±0.45
研究组	72	7.47±2.85	39.32±5.32	2.82±0.35	2(2.78)	3.32±0.35
<i>t</i> / $\chi^2$	—	7.675	11.794	11.719	3.461	18.589
<i>P</i>	—	<0.001	<0.001	<0.001	0.063	<0.001

注：—表示无此项。

表 3 常规治疗组、研究组临床疗效比较(*n*)

组别	<i>n</i>	无效	有效	治愈
常规治疗组	66	9	44	13
研究组	72	2	43	27

2.3 3 组免疫功能相关指标比较 3 组免疫功能相关指标比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。对照组与

常规治疗组免疫功能相关指标比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。对照组与研究组免疫功能相关指标(除 Tc 细胞、NK 细胞、B 淋巴细胞外)比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。常规治疗组与研究组免疫功能相关指标(除 Tc 细胞、NK 细胞外)比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。IgM 水平与 B 淋巴细胞水平呈正相关( $r=0.852, P=0.016$ )。

表 4 3 组免疫功能相关指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	T 淋巴细胞 (%)	Th 细胞 (%)	Tc 细胞 (%)	Th/Tc	NK 细胞 (%)	B 淋巴细胞 (%)
常规治疗组	66	51.28±11.93 <sup>a</sup>	29.83±6.84 <sup>a</sup>	18.59±4.40 <sup>a</sup>	1.69±0.32 <sup>a</sup>	9.08±1.95 <sup>a</sup>	24.50±5.31 <sup>a</sup>
研究组	72	57.21±8.85 <sup>ab</sup>	35.32±7.32 <sup>ab</sup>	19.06±5.02	1.91±0.38 <sup>ab</sup>	9.15±2.43	21.90±4.94 <sup>b</sup>
对照组	63	63.34±11.67	39.82±7.79	19.24±5.27	2.08±0.47	9.86±2.26	20.82±4.41
<i>F</i>	—	10.325	8.255	4.237	7.046	3.942	5.431
<i>P</i>	—	<0.001	<0.001	0.016	0.001	0.021	0.005

组别	<i>n</i>	IgG(ng/L)	IgM(ng/L)	IgA(ng/L)	IL-6(ng/L)	IL-10(ng/L)	TNF-α(ng/L)
常规治疗组	66	9.28±2.78 <sup>a</sup>	1.83±0.44 <sup>a</sup>	0.89±0.20 <sup>a</sup>	28.28±2.78 <sup>a</sup>	41.83±6.44 <sup>a</sup>	4.89±0.37 <sup>a</sup>
研究组	72	11.21±2.85 <sup>ab</sup>	1.72±0.39 <sup>ab</sup>	0.81±0.17 <sup>ab</sup>	23.74±7.85 <sup>ab</sup>	37.72±6.39 <sup>ab</sup>	3.71±0.47 <sup>ab</sup>
对照组	63	13.34±3.15	1.48±0.37	1.32±0.31	13.34±2.15	25.48±4.68	1.32±0.31
<i>F</i>	—	9.478	5.655	5.814	9.479	12.207	15.507
<i>P</i>	—	<0.001	0.004	0.004	<0.001	<0.001	<0.001

注：—表示无此项；与对照组比较，<sup>a</sup> $P<0.05$ ；与常规治疗组比较，<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

3 讨 论

HFMD 是目前婴幼儿中危害最大、发病率最高的急性传染病,临床上根据病情可分为 5 期。神经系统受累期(Ⅱ期)患儿在病程 1~5 d 内可出现嗜睡、吸吮无力、呕吐、烦躁、肢体抖动、肌无力、颈项强直等中枢神经系统损害表现。神经系统受累期病情进展快、凶险,易发展为危重症,引起呼吸系统、循环系统功能衰竭等并发症,甚至死亡<sup>[2,6]</sup>,但采取及时有效的治疗措施可痊愈。因此,早期明确诊断和及时治疗措施对神经系统受累期及以上重症 HFMD 患儿尤为重要<sup>[3]</sup>。目前,HFMD 治疗尚无特效药,神经系统受累期及以上危重症 HFMD 患儿均为对症治疗<sup>[4,7]</sup>。有学者认为,患儿免疫功能及肠道病毒种类与重症 HFMD 的发生、发展密切相关,纠正患儿紊乱的免疫功能和抗病毒是重症 HFMD 的治疗措施<sup>[8-9]</sup>。中医药是我国

传统医疗实践的结晶,也是我国五千年传统文化的精华,挖掘传统中药在神经系统受累期 HFMD 中的治疗价值,能为临床治疗重型 HFMD 提供新的治疗方案。复方甘草酸苷片是我国常用中药制剂,其主要成分可通过抑制可的松和醛固酮在体内的灭活,延迟类固醇的代谢,进而通过多途径调节机体免疫系统,纠正紊乱的免疫功能<sup>[10-11]</sup>。

本研究结果显示,在对症治疗的基础上,采用甘草酸苷治疗的研究组除危重症转化率外,退热时间等指标和临床疗效均优于常规治疗组,提示甘草酸苷对神经系统受累期 HFMD 患儿有较好的临床效果。甘草酸苷能更早、更有效地控制 HFMD 患儿病情。本研究结果显示,对照组与常规治疗组免疫功能相关指标比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),与国内 HFMD 研究结论一致<sup>[12-14]</sup>。婴幼儿感染 EV71 病毒

后,免疫系统为了抵抗 EV71 肠道病毒的损伤, Ig 会结合肠道病毒,导致大量 Ig 被消耗。另外感染 EV71 病毒婴幼儿早期体液免疫应答会引起 IgM 水平急剧升高,这是导致神经系统受累期 HFMD 患儿 Ig 水平趋势不一致的原因。同时, EV71 病毒还会刺激 HFMD 患儿的易感细胞、免疫细胞高表达,如 IL-10、TNF- $\alpha$  等细胞因子,高水平的细胞因子将诱导特异性或非特异性炎症反应,因此清除及抑制病毒可最大限度地促进机体痊愈<sup>[14]</sup>。而重症 HFMD 患儿因各个途径导致的 T 淋巴细胞及 NK 细胞凋亡或功能障碍,细胞免疫和固有免疫不能有效清除或抑制病毒,机体只能通过活化 B 淋巴细胞积极调动体液免疫,从而产生大量的 IgM 来抵抗病毒侵害<sup>[15]</sup>。HFMD 患儿细胞免疫功能低下时,机体将释放大量促炎症因子诱导组织损伤,加剧炎症反应,进而产生大量炎症细胞因子<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,与常规治疗组比较,研究组 HFMD 患儿免疫功能相关指标发生明显改变,炎症细胞因子、B 淋巴细胞、IgM 水平明显降低,而免疫细胞中的 T 淋巴细胞、Th 细胞、Th/Tc 比值和 IgG 水平升高,提示甘草酸苷具有免疫调节作用,可上调神经系统受累期 HFMD 患儿细胞免疫功能,有助于清除或抑制 EV71 病毒,减少炎症细胞因子产生和炎症反应。

综上所述,甘草酸苷可有效改善神经系统受累期 HFMD 患儿临床症状和免疫功能紊乱,具有较好的临床治疗效果。

#### 参考文献

- [1] ZHANG Q, ZHOU M, YANG Y, et al. Short-term effects of extreme meteorological factors on childhood hand, foot, and mouth disease re-infection in Hefei, China: a distributed lag non-linear analysis[J]. *Sci Total Environ*, 2019, 25(653):839-848.
- [2] 国家卫生部手足口病临床专家组. 手足口病诊疗指南(2010 年版)[EB/OL]. (2010-04-20)[2022-5-01]. [http://www.360doc.com/content/16/0223/19/15645340\\_536755655.shtml](http://www.360doc.com/content/16/0223/19/15645340_536755655.shtml).
- [3] 赵慧, 王丽, 冷红春, 等. 热毒宁注射液治疗小儿胃肠型上呼吸道感染的效果观察[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(11):2581-2583.
- [4] 梁占捧, 李敬, 李舒, 等. 复方甘草酸苷片联合米诺地尔液治疗斑秃 34 例临床分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2018, 32(12):1216-1218.
- [5] 国家卫生部手足口病临床专家组. 肠道病毒 71 型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识(2011 年版)[EB/OL]. (2011-05-13)[2022-06-01]. <https://wenku.baidu.com/view/e2d06b6b760bf78a6529647d27284b73f34236d5.html>.
- [6] 李尧, 徐晓欧. 危重症手足口病的危险因素分析[J]. *医学综述*, 2020, 26(20):4143-4146.
- [7] 黄胜贤, 罗杰平, 陈丽珍, 等. 热毒宁联合甘草酸苷对第 2 期手足口病患儿免疫相关指标的影响[J/CD]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2020, 16(5):567-573.
- [8] 冯明涛, 何智富, 王嘉英. EV71 型危重症手足口病患儿的临床特点[J]. *甘肃医药*, 2019, 38(10):918-919.
- [9] CHEN Q, ZHANG Q, HU Z. Profiles of human enteroviruses associated with hand, foot, and mouth disease in Nanjing, China[J]. *Disaster Med Public Health Prep*, 2019, 13(4):740-744.
- [10] 张玲玲, 刘佳. 复方甘草酸苷胶囊对系统性红斑狼疮患者免疫应激反应的调节作用研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(24):2708-2711.
- [11] 尹翠红, 车雅敏. 复方甘草酸苷对 T 细胞相关细胞因子的影响[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9(22):4124-4127.
- [12] LI H, SU L, ZHANG T, et al. MRI reveals segmental distribution of enterovirus lesions in the central nervous system: a probable clinical evidence of retrograde axonal transport of EV-A71[J]. *J Neurovirol*, 2019, 25(3):354-362.
- [13] PEI X, FAN X, ZHANG H, et al. Low frequency, weak MCP-1 secretion and exhausted immune status of peripheral monocytes were associated with progression of severe enterovirus A71-infected hand, foot and mouth disease[J]. *Clin Exp Immunol*, 2019, 196(3):353-363.
- [14] JIAO W, TAN S R, HUANG Y F, et al. The effectiveness of different doses of intravenous immunoglobulin on severe hand, foot and mouth disease: a meta-analysis[J]. *Med Princ Pract*, 2019, 28(3):256-263.
- [15] 王洁, 陈东, 赵昕峰, 等. EV71 型手足口患儿免疫相关指标变化水平分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(14):2197-2201.
- [16] NOISUMDAENG P, KORKUSOL A, PRASERTSOPON J, et al. Longitudinal study on enterovirus A71 and coxsackievirus A16 genotype/subgenotype replacements in hand, foot and mouth disease patients in Thailand, 2000-2017[J]. *Int J Infect Dis*, 2019(80):84-91.

(收稿日期:2021-12-07 修回日期:2022-03-14)