

## 热毒宁注射液联合重组人干扰素 $\alpha 1b$ 治疗小儿手足口病的临床研究

陈占锋<sup>1</sup>, 张娟<sup>2</sup>

1. 新郑市中医院, 河南 郑州 451100

2. 河南中医药大学, 河南 郑州 450000

**摘要:** **目的** 探究热毒宁注射液联合重组人干扰素  $\alpha 1b$  注射液治疗小儿手足口病的临床疗效。**方法** 选择 2019 年 12 月—2021 年 1 月在新郑市中医院就诊治疗的 102 例手足口病患儿, 按照入院先后顺序将所有患儿分为对照组和治疗组, 每组各 51 例。对照组皮下注射重组人干扰素  $\alpha 1b$  注射液, 10  $\mu g$ /次, 1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注热毒宁注射液, 6~10 mL/次, 加入 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 中, 1 次/d。两组患儿均连续治疗 10 d。观察两组患儿的临床疗效, 比较两组患儿的临床症状缓解时间、炎症因子和血清因子水平。**结果** 治疗后, 治疗组患儿的总有效率 (94.11%) 高于对照组 (78.43%), 组间比较有差异 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组患儿的溃疡消退时间、皮疹消退时间、退热时间、口腔黏膜充血消退时间均短于对照组, 组间比较有差异 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患儿的  $\gamma$ -干扰素 (IFN- $\gamma$ )、高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 水平与同组治疗前比较均显著降低, 同组比较有差异 ( $P < 0.05$ ); 并且治疗组患儿的 IFN- $\gamma$ 、hs-CRP、TNF- $\alpha$  水平较对照组降低明显, 组间比较有差异 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患儿的血清肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、肌钙蛋白 I (cTnI) 水平显著降低, 同组比较有差异 ( $P < 0.05$ ); 并且治疗组患儿 CK-MB、cTnI 水平明显低于对照组, 组间比较有差异 ( $P < 0.05$ )。**结论** 热毒宁注射液联合重组人干扰素  $\alpha 1b$  注射液治疗小儿手足口病具有较好的临床疗效, 可缓解患儿临床症状, 改善血清炎症因子和血清因子水平, 有一定临床价值。

**关键词:** 热毒宁注射液; 重组人干扰素  $\alpha 1b$  注射液; 小儿手足口病; 临床症状缓解时间;  $\gamma$ -干扰素; 肌酸激酶同工酶

**中图分类号:** R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)01-0137-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.01.024

## Clinical study on Reduning Injection combined with recombinant human interferon $\alpha 1b$ in treatment of hand-foot-and-mouth disease in children

CHEN Zhan-feng<sup>1</sup>, ZHANG Juan<sup>2</sup>

1. Xinzheng Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 451100, China

2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

**Abstract:** **Objective** To explore the clinical effect of Reduning Injection combined with Recombinant Human Interferon  $\alpha 1b$  Injection in treatment of hand-foot-and-mouth disease in children. **Methods** Children (102 cases) with hand-foot-and-mouth disease in Xinzheng Hospital of Traditional Chinese Medicine from December 2019 to January 2021 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 51 cases. Children in the control group were sc administered with Recombinant Human Interferon  $\alpha 1b$  Injection, 6 — 10  $\mu g$ /time, once daily. Children in the treatment group were iv administered with Reduning Injection on the basis of the control group, 10 mL/time added into 0.9% sodium chloride injection 100 mL, once daily. Children in two groups were treated for 10 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the remission time of clinical symptoms, the levels of inflammatory factors and serum cytokines in two groups was compared. **Results** After treatment, the total effective rate of children in the treatment group (94.11%) was higher than that in the control group (78.43%), and there was a difference between the groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the ulcer recovery time, rash regression time, antipyretic time, and oral mucosal congestion recovery time in the treatment group were shorter than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of IFN- $\gamma$ , hs-CRP, and TNF- $\alpha$  in two groups were significantly lower than those in the same group before treatment ( $P < 0.05$ ), and the levels of IFN- $\gamma$ , hs-CRP, and TNF- $\alpha$  in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of CK-MB and cTnI

收稿日期: 2021-12-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81303096)

作者简介: 陈占锋 (1976—), 男, 副主任医师, 研究方向为小儿内科临床。E-mail: 2351677887@qq.com

in two groups were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ), and the levels of CK-MB and cTnI in the treatment group were significantly lower than those in the control group, and there was a difference between the groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Reduning Injection combined with Recombinant Human Interferon  $\alpha 1b$  Injection has clinical curative effect in treatment of hand-foot-and-mouth disease in children, can alleviate the clinical symptoms of children and improve the levels of serum inflammatory factors and serum factors, which has a certain clinical value.

**Key words:** Reduning Injection; Recombinant Human Interferon  $\alpha 1b$  Injection; hand-foot-and-mouth disease in children; remission time of clinical symptom; IFN- $\gamma$ ; CK-MB

手足口病是儿科临床上较常见的一种感染性疾病,具有较强的传染性,肠道病毒是引起该病发生的主要诱因,加上小儿身体虚弱,身体各个机能尚处于发育阶段,极易在春夏季节发生该病<sup>[1]</sup>。发病后患儿的手部、口腔等部位会出现不同程度的疱疹、丘疹,且伴有发热,一些严重的患儿还会出现脑炎、呼吸道感染;发病后,需要及时就医治疗,否则会严重影响患儿的身体健康,甚至造成死亡<sup>[2]</sup>。重组人干扰素  $\alpha 1b$  是治疗手足口病的主要药物之一,也是一种临床常用的广谱抗病毒药物,对脱氧核糖核酸病毒具有较好的抑制作用,同时也可抑制核酸糖病毒的复制,在治疗手足口病方面具有较好的效果<sup>[3]</sup>。由于手足口病具有反复发作的特点,反复的治疗也会使患儿出现一定的耐药性,疗效下降<sup>[4]</sup>。热毒宁注射液是中药制剂,具有清热、解毒、疏风的功效,具有抗炎作用<sup>[5]</sup>。本研究中采用热毒宁注射液联合重组人干扰素  $\alpha 1b$  注射液治疗手足口病患儿,取得了较好的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择 2019 年 12 月—2021 年 1 月在新郑市中医院就诊治疗的 102 例手足口病患儿,均符合《手足口病诊疗指南(2010 年版)》中的手足口病诊断标准<sup>[6]</sup>。研究对象中男性 63 例,女性 39 例;年龄 1~5 岁,平均年龄( $2.21 \pm 0.47$ )岁;发病至就诊时间 5~47 h,平均时间( $21.26 \pm 4.27$ )h;体质量 8.6~20.3 kg,平均体质量( $13.45 \pm 2.61$ )kg。

纳入标准:(1)经临床医生诊断,确诊为手足口病;(2)均存在发热、出疹等临床表现;(3)患儿家属均签订了知情同意书。

排除标准:(1)对研究所用药物存在过敏史;(2)重度营养不良;(3)危重症手足口病;(4)神经功能紊乱;(5)存在病毒性脑膜炎或其他神经疾病等。

### 1.2 分组和治疗方法

按照入院先后顺序将所有患儿分为对照组和治

疗组,每组各 51 例。对照组男性 31 例,女性 20 例;年龄 1~5 岁,平均年龄( $2.21 \pm 0.47$ )岁;发病至就诊时间 5~46 h,平均时间( $21.17 \pm 4.22$ )h;体质量 8.8~20.1 kg,平均体质量( $13.39 \pm 2.62$ )kg。治疗组男性 32 例,女性 19 例;年龄 1~5 岁,平均年龄( $2.21 \pm 0.47$ )岁;发病至就诊时间 5~47 h,平均时间( $21.26 \pm 4.27$ )h;体质量 8.6~20.3 kg,平均体质量( $13.45 \pm 2.61$ )kg。两组患儿的性别、平均体质量、平均发病至就诊时间等基线资料数据无差异,具有可比性。

两组患儿均给予补液、退热等常规治疗。对照组皮下注射重组人干扰素  $\alpha 1b$  注射液(北京三元基因药业股份有限公司生产,规格 10  $\mu\text{g}$ :1 mL,产品批号 180112、190821),10  $\mu\text{g}$ /次,1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注热毒宁注射液(江苏康缘药业股份有限公司生产,规格 10 mL/支,产品批号 210326、230352),6~10 mL/次,加入 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 中,1 次/d。两组患儿均连续治疗 10 d。

### 1.3 临床疗效评价标准<sup>[7]</sup>

治愈:隔离期满(自发病日起满 1 周),体温正常,皮疹消退,口腔溃疡愈合;无效:未达到以上标准者。

总有效率=治愈例数/总例数

### 1.4 观察指标

**1.4.1 临床症状消失时间** 比较两组患儿的临床症状缓解时间,包括溃疡消退时间、皮疹消退时间、退热时间、口腔黏膜充血消退时间。

**1.4.2 血清炎症因子水平** 治疗前后分别采集患儿空腹静脉血 4 mL,采用酶联免疫吸附法检测炎症因子水平,包括  $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、TNF- $\alpha$ (肿瘤坏死因子  $\alpha$ )。试剂盒均购自美国罗氏公司。

**1.4.3 血清因子水平** 治疗前后分别采集患儿空腹静脉血 4 mL,取上层血清,使用日立 7600 生化分析仪检测血清因子水平,包括血清肌酸激酶同工酶

(CK-MB)、肌钙蛋白 I (cTnI)。试剂盒使用生化分析仪配套试剂盒。

### 1.5 不良反应观察

比较两组患儿不良反应发生情况, 包括腹泻、恶心等。

### 1.6 统计学方法

两组患儿所有数据均纳入 SPSS 22.0 软件中处理, 总有效率、不良反应数据采用  $\chi^2$  检验, 治疗前后的血清因子、炎性因子、临床症状消失时间数据均采用  $t$  检验, 以  $\bar{x} \pm s$  表示。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿临床疗效比较

治疗后, 治疗组患儿的总有效率 (94.12%) 高于对照组 (78.43%), 组间比较有差异 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组患儿临床症状消失时间比较

治疗后, 治疗组患儿的溃疡消退时间、皮疹消退时间、退热时间、口腔黏膜充血消退时间均短于对照组, 组间比较差异具有显著意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组患儿血清炎性因子水平比较

治疗后, 两组患儿的 IFN- $\gamma$ 、hs-CRP、TNF- $\alpha$  水平与同组治疗前比较均显著降低, 同组比较有差异 ( $P < 0.05$ ); 并且治疗组患儿的 IFN- $\gamma$ 、hs-CRP、TNF- $\alpha$  水平较对照组降低更明显, 组间比较有差异 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组患儿血清因子水平比较

治疗后, 两组患儿的 CK-MB、cTnI 水平均显著降低, 同组比较有差异 ( $P < 0.05$ ); 并且治疗组患儿 CK-MB、cTnI 水平明显低于对照组, 组间比较有差异 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

### 2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 治疗组患儿发生 1 例腹泻, 不良反应发生率为 1.96%, 对照组无不良反应发生, 两组患儿不良反应发生率组间比较无差异。

## 3 讨论

造成小儿手足口病发生的主要是肠道病毒 71 型、柯萨奇病毒等所引起, 同时该病也是一种具有较强传播性的疾病。病毒在进入患儿体内后, 会在湿热的环境中存活较长时间, 小儿在前期感染病毒

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	无效/例	总有效率/%
对照	51	40	11	78.43
治疗	51	48	3	94.12*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组临床症状消失时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 51$ )

Table 2 Comparison on the disappearance time of clinical symptoms between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 51$ )

组别	溃疡消退时间/d	皮疹消退时间/d	退热时间/d	口腔黏膜充血消退时间/d
对照	5.21 $\pm$ 0.72	4.63 $\pm$ 0.69	2.51 $\pm$ 0.37	4.35 $\pm$ 0.61
治疗	4.36 $\pm$ 0.53*	3.58 $\pm$ 0.50*	1.79 $\pm$ 0.26*	3.38 $\pm$ 0.43*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 3 两组血清炎性因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 51$ )

Table 3 Comparison on serum inflammatory factors between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 51$ )

组别	IFN- $\gamma$ /(pg mL <sup>-1</sup> )		hs-CRP/(mg L <sup>-1</sup> )		TNF- $\alpha$ /( $\mu$ g L <sup>-1</sup> )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	302.11 $\pm$ 37.57	250.34 $\pm$ 32.76*	17.72 $\pm$ 3.19	11.92 $\pm$ 2.74*	9.77 $\pm$ 1.84	6.91 $\pm$ 1.35*
治疗	300.58 $\pm$ 37.16	193.76 $\pm$ 27.56*▲	17.69 $\pm$ 3.22	7.24 $\pm$ 1.53*▲	9.80 $\pm$ 1.78	4.01 $\pm$ 0.69*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组血清因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 4 Comparison on serum factor levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	CK-MB/(IU L <sup>-1</sup> )		cTnI/(ng L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	51	41.56±5.25	25.03±3.69*	11.93±2.50	3.29±0.49*
治疗	51	41.58±5.19	16.13±3.05*▲	11.94±2.46	1.68±0.23*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

后存在一定的隐匿性,临床症状不明显,会通过口腔分泌物等途径进行传播<sup>[8]</sup>。患儿发病后,多会表现出发热、厌食、疱疹等临床表现。

目前针对小儿手足口病尚无特效治疗药物,多采用综合治疗策略,包括补液、退热等常规治疗,同时辅以抗病毒治疗<sup>[9]</sup>。重组人干扰素  $\alpha 1b$  注射液是抗病毒较好的药物,通过皮下注射进入小儿体内,通过与脱氧核糖核酸进行重组,形成水溶性蛋白质,调节患儿体内的 T 细胞来与病毒细胞进行对抗,从而达到抑制病毒的合成和复制,起到了抗病毒的作用<sup>[10]</sup>。手足口病在中医中属于“疱疹”“温疫”等范畴,小儿肺脏娇嫩,疫毒由口鼻而入,侵蚀其肺脏,致肺气失宣,邪毒蕴郁,外透肌表,造成疾病发生。在治疗时以祛湿、解毒为主要治疗方向。热毒宁注射液为中药制剂,组分包括金银花、栀子等,诸药联合具有疏风散热、清热解毒、消火降温、解表清热、抗菌、抗炎等功效,同时该药还具有调节免疫力的作用<sup>[11-13]</sup>。本研究中,治疗组患儿采用热毒宁注射液联合重组人干扰素  $\alpha 1b$  注射液治疗小儿手足口病,治疗后,治疗组的总有效率高于对照组 ( $P < 0.05$ ),治疗组仅有 1 例患儿出现了腹泻,不良反应发生率为 1.96%,与对照组相比无显著差异,提示在采用热毒宁注射液联合重组人干扰素  $\alpha 1b$  注射液进一步提高了患儿的疗效,且不会增加不良反应发生率,安全性较好。

手足口病患儿发病后,由于病毒不断对患儿身体的侵蚀,极易造成心肌炎等并发症的发生,从而导致心肌功能受到损伤,所以对手足口病患儿治疗时,对其 CK-MB、cTnI 等血清因子水平检测非常重要。血清 CK-MB、cTnI 水平升高,直接反映了病毒对患儿心肌功能的侵袭程度<sup>[14]</sup>。本研究中,治疗后,两组患儿的血清 CK-MB、cTnI 水平与同组治疗前比较均显著降低,同组比较有差异 ( $P < 0.05$ ),且治疗组降低效果较对照组更明显 ( $P < 0.05$ )。热毒宁注射液联合重组人干扰素  $\alpha 1b$  注射液能够有效

降低患儿血清 CK-MB、cTnI 水平,减轻病毒对患儿心肌功能的侵害。

TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  等炎性因子升高,提示患儿机体正遭受损伤,手足口病患儿病情的进展也与炎性因子水平的高低呈正相关性<sup>[15]</sup>。本研究中,治疗后,两组手足口病患儿的 IFN- $\gamma$ 、hs-CRP、TNF- $\alpha$  水平与同组治疗前比较均显著降低 ( $P < 0.05$ );并且治疗组患儿的 IFN- $\gamma$ 、hs-CRP、TNF- $\alpha$  水平较对照组降低更明显 ( $P < 0.05$ )。提示热毒宁注射液联合重组人干扰素  $\alpha 1b$  注射液能够有效降低手足口病患儿的血清炎性因子水平。

综上所述,热毒宁注射液联合重组人干扰素  $\alpha 1b$  注射液治疗小儿手足口病具有较好的临床疗效,可缓解患儿临床症状,改善血清炎性因子和血清因子水平,有一定临床价值。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 张利国. 手足口病研究及治疗进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(32): 3639-3642.
- [2] 隋美丽, 李懿, 刘新奎, 等. 手足口病流行病学、病原学及重症化机制的研究进展 [J]. 中国病原生物学杂志, 2017, 12(1): 92-96.
- [3] 马忠琦, 李兴海, 王凯. 重组人干扰素  $\alpha 1b$  注射液联合阿糖腺苷对手足口病患儿免疫功能的影响 [J]. 中国药物经济学, 2021, 16(6): 59-61, 70.
- [4] 臧亚勤, 徐亮, 沈耀红. 蒲地蓝消炎口服液联合重组人干扰素  $\alpha 1b$  注射液治疗普通型手足口病的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(12): 1967-1970.
- [5] 葛雯, 李海波, 于洋, 等. 热毒宁注射液化学成分、药理作用及临床应用研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(5): 1027-1036.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南 (2010 年版) [J]. 国际呼吸杂志, 2010, 30(24): 1473-1475.
- [7] 吴少祯. 常见疾病的诊断与疗效判定 (标准) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 12.
- [8] 杜昆, 周名, 刘学政, 等. 236 例儿童手足口病的流行病学特征 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(22): 5216-

- 5217.
- [9] 韦雪梅. 小儿手足口病的研究及治疗进展 [J]. 大家健康: 现代医学研究, 2016, 11(6): 298.
- [10] 叶丽珍, 杨源, 赵艳, 等. 重组人干扰素  $\alpha 1b$  治疗手足口病 [J]. 长春中医药大学学报, 2017, 33(2): 288-289.
- [11] 司福国, 崔佳, 王兆斌. 热毒宁注射液的临床应用进展 [J]. 淮海医药, 2016, 34(6): 763-764.
- [12] 孙兰, 周军, 王振中. 热毒宁注射液药理作用与临床研究进展 [J]. 中国中医急症, 2014, 23(12): 2247- 2249.
- [13] 王璨, 王保和, 黄宇虹, 等. UPLC-MS/MS 同时测定大鼠血浆中热毒宁注射液 13 个潜在质量标志物及其药动学研究 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2653-2664.
- [14] 高伟. 重症手足口病患儿血清 CK-MB、cTnI 及 PA 在病情评估中的临床意义 [J]. 重庆医学, 2014, 43(30): 4100-4102.
- [15] 周艳, 徐元宏. 手足口病患儿血清细胞因子与免疫球蛋白水平检测和分析 [J]. 临床输血与检验, 2011, 13(1): 27-29.

【责任编辑 解学星】