

## 重组人干扰素 $\alpha$ -2b 注射液雾化吸入治疗儿童手足口病的疗效观察

张小丹, 田亚坤, 熊芳, 牟丹蕾, 汪雯\*

首都医科大学附属北京佑安医院, 北京 100069

**摘要:** **目的** 观察重组人干扰素  $\alpha$ -2b 注射液雾化吸入治疗儿童手足口病的临床疗效。**方法** 选取 2013 年 5—9 月来首都医科大学附属北京佑安医院儿科就诊的患儿 164 例, 随机分为治疗组 (84 例) 和对照组 (80 例)。对照组给予对症基础治疗。治疗组在对照组基础上再加用重组人干扰素  $\alpha$ -2b 注射液 300 万单位, 生理盐水 2 mL 稀释, 空气压缩雾化吸入, 体积流量 4 L/min, 2 次/d, 观察期为 7 d。3 d 为 1 个疗程, 观察 3、6 d 内两组体温、进食及疱疹改善情况。**结果** 治疗组的效果明显优于对照组, 治疗组的总有效率 (98.8%) 高于对照组 (91.3%), 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 同时治疗组 3、6 d 内体温和疱疹情况皆优于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗组 3、6 d 进食情况差异无统计学意义。**结论** 重组人干扰素  $\alpha$ -2b 注射液雾化吸入对于促进手足口病患儿体温恢复及疱疹愈合方面的临床疗效满意, 且安全性好, 值得临床进一步研究推广。

**关键词:** 重组人干扰素  $\alpha$ -2b 注射液; 手足口病; 雾化吸入

**中图分类号:** R287.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)04-0404-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.04.019

## Clinical observation of Recombinant Human Interferon $\alpha$ -2b Injection by aerosol inhalation in treatment of hand-foot-mouth disease of children

ZHANG Xiao-dan, TIAN Ya-kun, XIONG Fang, MOU Dan-lei, WANG Wen

Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

**Abstract: Objective** To observe the clinical efficacy of Recombinant Human Interferon  $\alpha$ -2b Injection by aerosol inhalation in treatment of hand-foot-mouth disease of children. **Methods** The children (164 cases) diagnosed with hand-foot-mouth disease in Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University from May to September 2013 were randomly divided into treatment (84 cases) and control (80 cases) groups. The children in the control group were administered with symptomatic treatment. On the basis of the control group, the children in the treatment group were administered with Recombinant Human Interferon  $\alpha$ -2b Injection 3 million U, twice daily by compressed air and aerosol inhalation, which was diluted by physiological saline 2 mL. The flow rate was 4 L/min. Both the children in the two groups were observed for 7 d. A treatment period was 3 d. The improvement of the body temperature, feeding, and herpes of children in the two groups was obtained in 3 and 6 d during the treatment. **Results** The effect in the treatment group was better than that in the control group. The total efficacies in the treatment and control groups were 98.8% and 91.3%, respectively, with the significant difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). The effect of body temperature and herpes of the children in the treatment group in 3 and 6 d during the treatment was better than that of the children in the control group, with the significant difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). The difference of feeding in the two groups in 3 and 6 d was not statistically significant. **Conclusion** Recombinant Human Interferon  $\alpha$ -2b Injection by aerosol inhalation in the treatment of hand-foot-mouth disease of children can promote the temperature recovery and herpes healing of the children with hand-foot-mouth disease, and the therapeutic effect is reliable and safety in clinic is satisfied. So it is worth further researching and widely using in clinic.

**Key words:** Recombinant Human Interferon  $\alpha$ -2b Injection; hand-foot-mouth disease; aerosol inhalation

手足口病 (hand-foot-mouth disease, HFMD) 是由多种肠道病毒引起的急性传染病, 常见于学龄前儿童, 尤其以 3 岁以下年龄组发病率最高, 以发热和手、足、口腔等部位出现皮疹或疱疹为主要临床

收稿日期: 2014-04-02

作者简介: 张小丹, 女, 硕士研究生, 研究方向为传染病学。Tel: 13810653495

\*通信作者 汪雯, 女, 研究方向为传染病学。E-mail: wangwenbjya@163.com

表现, 此病传染性强, 传播途径快且复杂, 在短期内可以造成大流行<sup>[1-2]</sup>。柯萨奇病毒 A16 (CA16) 和肠道病毒 71 型 (EV71) 是 HFMD 的主要病原体<sup>[3]</sup>, 皆为 RNA 病毒。临床上, 目前尚没有对手足口病的特效药物, 治疗需要根据患者所处疾病分期采取不同策略, 主要包括针对病原的抗病毒治疗和出现心肺功能受累后的处理。由于手足口病多由肠道病毒引起, 临床一般不提倡用抗生素治疗, 而多应用阿昔洛韦、更昔洛韦、利巴韦林、干扰素等抗病毒药物。干扰素具有广谱抗病毒、抑制细胞增殖和提高机体免疫功能等作用, 与细胞表面受体结合后, 可以诱导细胞产生多种抗病毒蛋白, 从而抑制病毒复制。本研究应用重组人干扰素  $\alpha$ -2b 注射液雾化吸入治疗手足口病。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2013 年 5—9 月来首都医科大学附属北京佑安医院儿科就诊的 6 个月~12 岁患儿 164 例, 符合手足口病的诊断标准<sup>[4]</sup>, 均有典型发热, 手、足皮疹或口腔黏膜疱疹临床症状, 排除具有心肌炎、肺炎、肺炎以及血液、消化道、代谢异常、遗传疾病等病史, 同时也排除干扰素过敏者。

### 1.2 药物

重组人干扰素  $\alpha$ -2b 注射液由北京凯因科技股份有限公司生产, 规格为 300 万单位/支, 产品批号 20130521。

### 1.3 分组和治疗方法

164 例患儿随机分为治疗组和对照组, 其中治疗组 84 例, 男 58 例、女 26 例, 平均年龄 (2±0.85) 岁, 病程 1~4 d, 平均 (2.1±0.7) d, 治疗前体温 35.8~40.0 °C, 平均体温 (38.5±1.24) °C, 对照组 80 例, 男 55 例、女 25 例, 平均年龄 (2±0.77) 岁, 病程 1~4 d, 平均 (2.2±0.8) d, 治疗前体温 35.7~39.8°C, 平均体温 (38.4±1.86) °C, 两组性别、年龄、病情严重程度比较差异均无统计学意义, 具有可比性。

两组均给予抗炎药物及对症基础治疗。治疗组在基础治疗上再加用重组人干扰素  $\alpha$ -2b 注射液 300 万单位, 生理盐水 2 mL 稀释, 空气压缩雾化吸入, 体积流量 4 L/min, 2 次/d, 观察期为 7 d。3 d 为 1 个疗程, 观察 3、6 d 内两组体温、进食及疱疹改善情况。雾化时, 协助患儿取舒适体位, 最好采取坐位或半坐卧位, 用患儿感兴趣的玩具引逗转移注意

力, 雾化器的口含嘴对准患儿口腔, 雾化后, 给予温开水或稀释的果汁, 以减少雾化后的不适。

### 1.4 疗效判断标准<sup>[3]</sup>

显效: 48 h 内一般状况好转, 进食增加, 正常玩耍, 体温恢复正常并下降至 37.2 °C 及以下波动, 进食情况为“好”, 口腔疱疹数为“少”或“无”, 无不良反应; 有效: 72 h 内体温下降至 37.2 °C 及以下波动, 进食情况为“可”或“好”, 疱疹数为“少”或“无”; 无效: 超过 72 h 体温未正常, 或进食情况仍为“差”和口腔疱疹仍为“多”或“中”。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

### 1.5 观察指标

(1) 体温情况: 以 37.2 °C 为界, >37.2 °C 为发热, ≤37.2 °C 为正常; (2) 进食情况: 不愿进食为“差”, 少量进食为“可”, 正常进食为“好”; (3) 口腔疱疹情况: 疱疹数 >10 个为“多”, 5~10 个为“中”, <5 个为“少”, 0 个为“无”; (4) 安全性: 不良反应的发生率。

### 1.6 不良反应

观察治疗组与对照组在 7 d 观察周期内发热等不良反应的情况。

### 1.7 统计学分析

数据采用 SAS 9.2 统计分析软件进行处理。其中符合正态分布的定量资料采用 *t* 检验, 不符合正态分布的定量资料采用 wilcoxon 秩和检验; 定性资料采用  $\chi^2$  检验, 有序定性资料采用 wilcoxon 秩和检验。

## 2 结果

### 2.1 3、6 d 内的体温、进食、口腔疱疹情况比较

表 1 结果显示, 治疗组 3、6 d 内体温改善皆优于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。由表 2 可以看出, 治疗组与对照组 3、6 d 内的进食情况差异不具有统计学意义。表 3 结果显示, 治疗组 3、6 d 内疱疹情况优于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表 1 两组 3、6 d 内体温情况比较

Table 1 Comparison on body temperature in two groups in 3 and 6 d during treatment

组别	n/例	3 d 内体温情况/例		6 d 内体温情况/例	
		正常	未正常	正常	未正常
治疗	84	75*	9	83*	1
对照	80	51	29	73	7

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组 3、6 d 内进食情况比较

Table 2 Comparison on feeding in two groups in 3 and 6 d during treatment

组别	n/例	3 d 内进食情况/例			6 d 内进食情况/例		
		好	可	差	好	可	差
治疗	84	46	35	3	81	3	0
对照	80	40	31	9	73	5	2

表 3 两组 3、6 d 内口腔疱疹情况比较

Table 3 Comparison on herpes in two groups in 3 and 6 d during treatment

组别	n/例	3 d 内疱疹数/例				6 d 内疱疹数/例			
		无	少	中	多	无	少	中	多
治疗	84	23*	38*	19	4	79*	5*	0	0
对照	80	16	23	20	21	67	10	3	0

与对照组比较: \* $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs control group

## 2.2 临床疗效比较

表 4 结果显示, 治疗组总有效例数为 83 例 ( $P < 0.05$ ), 对照组总有效例数为 73 例, 治疗组的总有效率 (98.8%) 也高于对照组 (91.3%), 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表 4 两组临床疗效比较

Table 4 Comparison on clinical efficacy in two groups

组别	n/例	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗	84	39	44	1	98.8*
对照	80	20	53	7	91.3

与对照组比较: \* $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs control group

## 2.3 安全性

治疗组与对照组, 在 7 d 观察周期内均未出现不良反应。

## 3 讨论

HFMD 是 1957 年在新西兰和加拿大首次报道的一种新型传染病<sup>[6]</sup>, 1959 年被正式命名, 目前在全世界范围内流行。HFMD 主要的发病人群为 5 岁以下婴儿及儿童, 以发热、口腔性疱疹及水泡样皮疹为主要临床症状, 严重会引起心肌炎、肺水肿及脑炎等致命性并发症<sup>[7]</sup>。该病由多种肠道病毒引起的, 因而传染性强, 易引起爆发, 其主要的致病病毒为 CA16 和 EV71, 皆为单链 RNA 病毒<sup>[4]</sup>。我国 HFMD 是在 20 世纪 80 年代初 (1981 年) 上海市首

次报道<sup>[2,8]</sup>, 此后陆续扩散到全国, 其中 2007—2009 年在山东省临沂<sup>[9]</sup>、安徽省阜阳<sup>[10]</sup>等地出现爆发和流行。近几年来我国 HFMD 病例迅速增多, 2011 年全国报告 HFMD 有 1 619 706 例, 发病率为 120.79/万<sup>[11]</sup>。我国于 2008 年 5 月 2 日将 HFMD 列为丙类传染病。

目前尚无针对 HFMD 的特效治疗药物, 临床上主要治疗措施是一般对症治疗和抗病毒治疗。本研究治疗药物是重组人干扰素  $\alpha$ -2b 注射液。干扰素是一种广谱抗病毒药物, 对 DNA 和 RNA 病毒均有抑制作用, 对 RNA 病毒作用尤为显著, 其主要抗病毒机制是因为干扰素在细胞表面与特殊膜结合, 抑制病毒 DNA 或 RNA 及蛋白质的加工, 影响病毒的组装及释放, 因而病毒不能增殖。同时干扰素又能增强 T 细胞和 NK 细胞的功能活性, 诱导细胞因子的分泌, 增强机体抗病毒能力, 从而有效清除病毒<sup>[12]</sup>。因此最近几年, 临床上开始运用干扰素注射液治疗 HFMD, 且有一定的治疗效果<sup>[13-16]</sup>。本研究表明, 与对照组相比, 治疗组的效果优于对照组, 总有效率 (98.8%) 高于对照组 (91.3%)。

同时治疗组 3、6 d 内体温和口腔疱疹改善情况皆优于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组进食情况分析, 3、6 d 内进食情况差异均无有统计学意义, 其可能的原因有: (1) 进食情况收集资料为定性资料, 资料收集时调查员和孩子等为主观因素很强; (2) 可能进食情况改善影响因素很多, 单纯的症状消失对进食情况改善作用不明显, 从而导致结果无统计学意义。研究结果可以得出, 采用重组人干扰素  $\alpha$ -2b 注射液具有良好抗病毒作用, 能够有效促进患儿体温恢复和患儿口腔等部位疱疹的愈合。目前临床上针对干扰素治疗 HFMD 大部分采用肌肉注射, 然而干扰素肌肉注射存在发热等不良反应, 影响其用药的安全性<sup>[16-17]</sup>。本研究采用重组人干扰素  $\alpha$ -2b 注射液雾化吸入治疗 HFMD, 采用空气压缩雾化机能够将药液分散为 5  $\mu$ m 大小的微粒, 使药物在咽部和口腔均匀分布, 干扰素通过与上皮细胞表面受体结合产生抗病毒颗粒, 起到对病毒的抑制作用。雾化吸入与注射疗法相比, 进入血液循环的药物量减少, 所以可以降低不良反应的发生率<sup>[13,18]</sup>。研究结果显示治疗组无不良反应, 说明干扰素雾化吸入能够有效的降低不良反应的发生。

综上所述, 采用重组人干扰素  $\alpha$ -2b 注射液雾化吸入治疗 HFMD 具有良好临床疗效, 其能有效改善

患儿的体温,减少口腔等部位的疱疹数,且不良反应发生率低,安全性高,可以作为小儿手足口病有效治疗药物进行进一步研究推广。

参考文献

- [1] 李紫璞,米庆.手足口病的诊断与治疗[J].山东医药,2004(22):67-68.
- [2] 孙军玲,张静.手足口病流行病学研究进展[J].中华流行病学杂志,2009,30(9):973-976.
- [3] 王成秀,陈静,王斌,等.干扰素 $\alpha$ 1b治疗儿童手足口病临床疗效分析[J].中外医疗,2012(2):122.
- [4] 王敏,王捷.手足口病的研究现状[J].华北国防医药,2008,20(5):85-86.
- [5] 胡亚美,江载芳,诸福荣.实用儿科学[M].北京:人民卫生出版社,2002:802-810.
- [6] 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.
- [7] 侯宁,许成岩,张淑燕.手足口病的药物治疗[J].药物流行病学杂志,2008,17(1):10-12.
- [8] Zheng Z M, He P J, Caueffield D, et al. Enterovirus 71 isolated from China is serologically similar to the prototype E71 BrCr strain but differs in the 5'-noncoding region [J]. *J Med Virol*, 1995, 47(2): 161-167.
- [9] 张晓丽.临沂市手足口病流行状况及防制对策分析[J].社区医学杂志,2008,6(13):11-12.
- [10] 万俊峰,朱理业,刘红,等.阜阳市手足口病(EV71感染)疫情流行病学分析[J].安徽医学,2008,29(4):344-345.
- [11] 靳妍,张静,孙军玲,等.2011年中国大陆手足口病流行特征分析[J].疾病监测,2012,27(9):676-679.
- [12] Yan J J, Wang J R, Liu C C, et al. An outbreak of enterovirus 71 infection in Taiwan 1998: a comprehensive pathological, virological, and molecular study on a case of fulminant encephalitis [J]. *J Clin Virol*, 2000, 17(1): 13-22.
- [13] 李巧俊.干扰素 $\alpha$ -2b雾化吸入治疗手足口病的疗效观察[J].中国高等医学教育,2011(3):135-136.
- [14] 戴莉,马昌.干扰素联合炎琥宁治疗小儿手足口病[J].实用医药杂志,2013,30(7):604-605.
- [15] 王文琴.干扰素联合炎琥宁治疗小儿手足口病的临床效果观察[J].求医问药:下半月,2013,11(8):309-310.
- [16] 王文健.干扰素与利巴韦林治疗小儿手足口病疗效及安全性比较[J].吉林医学,2010,30(6):741-742.
- [17] 张冬雁.干扰素联合炎琥宁治疗小儿手足口病疗效分析[J].中医临床研究,2013,5(13):79.
- [18] 逯建立.干扰素雾化吸入辅治手足口病口腔疱疹疗效观察[J].临床合理用药杂志,2013,6(13):101.