

免疫球蛋白联合匹多莫德和利巴韦林治疗儿童重症手足口病的临床研究

付 华¹, 邢剑侠², 李艳静³, 马艳玲¹, 温 博⁴

1. 秦皇岛市第三医院 儿科, 河北 秦皇岛 066000

2. 秦皇岛市第三医院 发热门诊, 河北 秦皇岛 066000

3. 秦皇岛市第三医院 肺二科, 河北 秦皇岛 066000

4. 秦皇岛市卫生学校 内科教研室, 河北 秦皇岛 066000

摘要:目的 探讨免疫球蛋白联合匹多莫德和利巴韦林治疗儿童重症手足口病的临床疗效。方法 选取2013年1月—2015年1月秦皇岛市第三医院收治的重症手足口病患者100例, 随机分成对照组和治疗组, 每组50例, 对照组患儿静脉滴注利巴韦林注射液, 10 mg/kg, 1次/d; 口服匹多莫德口服液400 mg/次, 1次/d。治疗组在对照组的基础上, 静脉滴注静注人免疫球蛋白(pH4), 1.5 mL/kg, 1次/d。两组均连续治疗7 d。观察两组的临床效果, 比较患儿发热消退、口腔溃疡消退、皮疹消退及痊愈时间, 同时比较血清肌酸激酶(CK)和C反应蛋白(CRP)水平的变化。结果 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为80.00%、100.00%, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 治疗组患儿的发热消退时间、口腔溃疡消退时间、皮疹消退时间、痊愈时间均显著短于对照组患儿, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后, 两组患儿CK和CRP均明显降低, 同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 免疫球蛋白联合匹多莫德和利巴韦林治疗儿童重症手足口病具有良好的临床疗效, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 静注人免疫球蛋白(pH4); 匹多莫德口服液; 利巴韦林注射液; 手足口病

中图分类号: R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)05-0611-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.05.011

Clinical study on immunoglobulin combined with pidotimod and ribavirin in treatment of children with severe hand-foot-mouth disease

FU Hua¹, XING Jian-xia², LI Yan-jing³, MA Yan-ling¹, WEN Bo⁴

1. Department of Pediatrics, The Third Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, China

2. Fever Clinics, The Third Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, China

3. The Second Department of Respiratory, The Third Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, China

4. Department of Medicine, Qinhuangdao Health School, Qinhuangdao 066000, China

Abstract: **Objective** To investigate the curative effect of immunoglobulin combined with pidotimod and ribavirin in treatment of children with severe hand-foot-mouth disease. **Methods** Children (100 cases) with severe hand-foot-mouth disease in Qinhuangdao Third Hospital from January 2013 to January 2015 were enrolled in this study. According to different treatment plans the patients were divided into control (50 cases) and treatment (50 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Ribavirin Injection, 10 mg/kg, once daily, and were *po* administered with Pidotimod Oral Solution, 400 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Human Immunoglobulin (pH4) for iv injection on the basis of control group, 1.5 mL/kg, once daily. The patients in two groups were treated for 7 d. The clinical efficacy in two groups was evaluated, the subsided time of fever, oral ulcer, skin rash, recovery time, changes of CK and CRP levels were compared in two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 80.00% and 100.00%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.01$). After treatment, the subsided time of fever, oral ulcer, skin rash, and recovery time in treatment group were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.01$). The CK and CRP levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). difference was

收稿日期: 2015-11-17

作者简介: 付 华(1982—), 女, 主治医师, 研究方向为手足口病营养支持治疗的疗效分析。Tel: 15227283968 E-mail: hbfuhua12@163.com

statistically significant in the same group ($P < 0.01$), and there was no difference between two groups. **Conclusion** Immunoglobulin combined with pidotimod and ribavirin in treatment of children with severe hand-foot-mouth disease has good curative effect, which has a certain clinical application value.

Key words: Human Immunoglobulin (pH4) for iv injection; Pidotimod Oral Solution; Ribavirin Injection; hand-foot-mouth disease

手足口病是由肠道病毒诱发的传染病, 诱发手足口病的肠道病毒约有 20 多种, 肠道柯萨奇病毒 A16 型 (Cox A16) 和肠道病毒 71 型 (EV 71) 是其中最为常见的两种^[1]。手足口病好发于学龄前儿童, 因儿童的免疫力差, 容易受到病毒的攻击。儿童患病后出现口痛、发热、皮疹等现象, 有些患儿会在一周左右自愈, 但有些严重的患儿会诱发心肌炎、无菌性脑膜炎等严重的并发症, 直接影响儿童的生长发育, 甚至个别重症的患儿由于病情发展迅速, 没有及时治疗, 导致死亡^[2]。目前仍无有效的治疗药物, 临床上常用药物为匹多莫德和利巴韦林, 具有一定的疗效^[3]。本研究主要探讨使用免疫球蛋白联合匹多莫德和利巴韦林治疗儿童重症手足口病的疗效, 为临床用药提供一种科学的方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 1 月—2015 年 1 月来秦皇岛市第三医院就诊的重症手足口病患儿共 100 例, 其中男 61 例, 女 39 例, 年龄 1~4 岁, 平均年龄 (2.4 ± 2.7) 岁, 病程 3~10 d, 平均病程 (6.4 ± 1.4) d。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: (1) 所有患儿均符合手足口病的诊断标准^[4]; (2) 患儿的年龄 ≥ 12 个月; (3) 同时伴有发热和神经系统受累的情况; (4) 所有患儿的手、足、口部位出现疱疹, 在躯干、臀部及四肢也有分布; (5) 所有患儿均获得患儿及 (或) 家属的知情同意, 并通过医院伦理委员会审批。

排除标准: (1) 患有先天性心脏病的患儿; (2) 出现严重肝肾功能损伤的患儿; (3) 并发脑病的患儿。

1.3 药物

利巴韦林注射液由杭州民生药业有限公司生产, 规格: 1 mL : 0.1 g, 产品批号 20120910384; 匹多莫德口服液由 Doppel Farmaceutici S.R.L. 生产, 规格: 7 mL : 400 mg, 产品批号 20120703548; 静注人免疫球蛋白 (pH4) 由山西康宝生物制品股份有限公司生产, 规格: 50 mL : 2.5 g, 产品批号 20120712842。

1.4 分组及给药方法

根据随机数字表法分成对照组和治疗组, 每组

50 例。对照组男患儿 31 例, 女患儿 19 例, 年龄 1~4 岁, 平均年龄 (2.4 ± 1.1) 岁, 病程 4~9 d, 平均病程 (6.3 ± 2.3) d; 治疗组男患儿 30 例, 女患儿 20 例, 平均年龄 (2.5 ± 1.3) 岁, 病程 3~10 d, 平均病程 (6.5 ± 2.7) d。两组患儿的年龄、病程等差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患儿静脉滴注利巴韦林注射液, 10 mg/kg, 1 次/d; 口服匹多莫德口服液 400 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上, 静脉滴注静注人免疫球蛋白 (pH4), 1.5 mL/kg, 1 次/d。两组均连续治疗 7 d。

1.5 疗效评判标准^[5]

显效: 指患儿经过治疗, 没有出现发热的情况, 且患儿的皮疹消退, 没有出现并发症; 有效: 指患儿经过治疗, 发热现象出现好转, 体温出现下降; 无效: 是指患儿经过治疗, 皮疹的部位没有出现好转, 且发热的症状仍在继续, 出现并发症。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.6 观察指标

观察和记录患儿发热消退、口腔溃疡消退、皮疹消退及痊愈的时间; 采用全自动生化仪检测患儿在治疗前后的血清肌酸激酶 (CK), 采用免疫散射比浊法来测定治疗前后 C 反应蛋白 (CRP) 的水平。

1.7 不良反应

观察两组患儿在治疗过程中有无不良反应的发生。

1.8 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行统计, 计数资料使用 χ^2 检验, 计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 研究中的独立样本使用 t 检验。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效的比较

治疗后, 对照组显效 21 例, 有效 19 例, 总有效率 80.0%; 治疗组显效 36 例, 有效 14 例, 总有效率 100.0%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.2 两组患儿临床症状的比较

治疗后, 治疗组患儿的发热消退、口腔溃疡消

退、皮疹消退及痊愈时间明显短于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P<0.01$)，见表 2。

2.3 两组患儿 CK 和 CRP 的比较

治疗后，两组患儿的 CK、CRP 水平均明显下

降，同组治疗前后差异有统计学意义 ($P<0.01$)，见表 3。

2.4 不良反应

两组患儿在治疗过程中均无不良反应发生。

表 1 两组临床疗效的比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	21	19	10	80.0
治疗	50	36	14	0	100.0**

与对照组比较: ** $P<0.01$

** $P<0.01$ vs control group

表 2 两组临床症状的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=50$)

Table 2 Comparison on clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=50$)

组别	发热消退时间/d	口腔溃疡消退时间/d	皮疹消退时间/d	痊愈时间/d
对照	2.4 ± 0.52	5.72 ± 1.72	4.62 ± 1.33	10.72 ± 0.82
治疗	$1.4 \pm 0.45^{**}$	$3.72 \pm 1.31^{**}$	$3.12 \pm 1.23^{**}$	$8.62 \pm 0.62^{**}$

与对照组比较: ** $P<0.01$

** $P<0.01$ vs control group

表 3 两组 CK 与 CRP 的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=50$)

Table 3 Comparison on CRP and CK between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=50$)

组别	CK/(mg·dL ⁻¹)		CRP/(mg·dL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	233.52 ± 32.51	$147.97 \pm 22.11^{**}$	9.93 ± 3.41	$2.485 \pm 1.31^{**}$
治疗	234.23 ± 32.34	$143.01 \pm 22.34^{**}$	9.95 ± 3.83	$2.266 \pm 1.32^{**}$

与同组治疗前比较: ** $P<0.01$

** $P<0.01$ vs same group before treatment

3 讨论

手足口病好发于学龄前儿童，具有较强的传染性。发病后的主要临床症状有发热，口腔、手、足部及躯体其他地方出现溃破与皮疹。目前临床上，仍然没有针对该病的特效药，常用药物为利巴韦林。利巴韦林是一种常用的广谱抗病毒药，进入人体遇到病毒后迅速磷酸化，磷酸化后的产物会形成一种合成酶，具有抗病毒的作用^[6-8]。另一种临床常用药匹多莫德是人工合成的二肽，能够有效激活人体内的杀伤细胞，促使杀伤细胞释放细胞毒素，对靶细胞进行裂解，与此同时能够促进淋巴细胞的增殖，增强机体的免疫力^[9-10]。目前临床上通常使用利巴韦林联合匹多莫德来治疗儿童手足口病，比单用利巴韦林的临床效果好，且能够缩短病程，降低毒副作用^[11-12]。实验表明，使用免疫球蛋白辅助治疗重

症手足口病具有缩短病程，改善预后的作用^[13]。免疫球蛋白含有健康者所需的所有蛋白类型，注射后把免疫球蛋白所含有的大量抗体直接输给患儿，增加患儿的免疫力，很快达到暂时免疫保护状态，且抗体与抗原相互作用，起到直接杀死病毒的作用^[14]。

研究发现，治疗后两组患儿的临床症状都有了明显的改善，而治疗组患儿的发热消退、口腔溃疡消退、皮疹消退及痊愈的时间明显短于对照组，差异有统计学意义 ($P<0.01$)，对照组患儿的总有效率为 80.00%，治疗组患儿的总有效率为 100.00%，治疗组总有效率明显增高，差异有统计学意义 ($P<0.01$)，两组患儿的 CK 与 CRP 均有明显的下降，与治疗前相比差异有统计学意义 ($P<0.01$)，但组间对比无统计学意义。

综上所述，用免疫球蛋白联合匹多莫德和利巴

韦林治疗儿童重症手足口病具有良好的疗效, 能够提高总有效率, 缩短病程, 且无不良反应的发生, 值得在临床推广使用。

参考文献

- [1] 韦 恒, 潘炳堂. 中西医结合治疗手足口病 598 例 [J]. 中医儿科杂志, 2013, 9(2): 36-37.
- [2] 初艳慧, 刘潇潇, 孙小宇, 等. 重症手足口病例的临床特征和流行病学分析 [J]. 实用预防医学, 2014, 21(9): 1074-1076.
- [3] 李文斌, 张伟忠, 刘壬通, 等. 匹多莫德与利巴韦林联合治疗儿童手足口病的临床观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(3): 296-298.
- [4] 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.
- [5] 何 凡, 刘旭祥, 朱理业, 等. 手足口病重症病例评分标准研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2010, 31(5): 563-566.
- [6] 苏聪娟, 马国静, 白亚灵. 利巴韦林药理毒理研究进展 [J]. 黑龙江医学, 2011, 24(3): 446-447.
- [7] 刘兵兵, 华丽霞, 董 艳, 等. 喜炎平与利巴韦林治疗小儿手足口病疗效和安全性的系统评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(9): 231-236.
- [8] 田小燕, 李元霞. 利巴韦林和喜炎平联合治疗小儿轻度手足口病的效果分析 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(4): 409-412.
- [9] 徐小军, 赵志刚, 徐建中. 匹多莫德(万适宁)的药理作用及其临床应用 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2003, 3(2): 115-117.
- [10] 高淑林, 王 浩. 匹多莫德辅助治疗重症手足口病的疗效观察 [J]. 河北医药, 2012, 34(3): 413-414.
- [11] 胡金平. 匹多莫德联合利巴韦林治疗小儿手足口病的临床观察 [J]. 中外医疗, 2012, 31(32): 88-88.
- [12] 李文斌, 张伟忠, 刘壬通, 等. 匹多莫德与利巴韦林联合治疗儿童手足口病的临床观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(3): 296-298.
- [13] 李 明, 苏 维. 丙种球蛋白治疗重症手足口病疗效观察 [J]. 蚌埠医学院学报, 2015(4): 486-488.
- [14] 张雪平. 静注丙种球蛋白(IVIG)在儿科免疫性疾病治疗进展 [J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(20): 111-113.