

## 磷酸肌酸钠联合复合辅酶治疗手足口病心肌损伤的临床研究

付桂莉, 卢静静, 郑源泉

华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 皮肤科, 湖北 武汉 430016

**摘要:** **目的** 探讨注射用磷酸肌酸钠联合注射用复合辅酶治疗小儿手足口病心肌损伤的临床疗效。**方法** 选取2015年10月—2016年10月在华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院治疗的手足口病心肌损伤患儿86例为研究对象,按照随机数表法将患者分为对照组和治疗组,每组各43例。对照组患儿静脉滴注注射用复合辅酶,1/2~1支,1次/d。治疗组患儿在对照组治疗的基础上静脉输注注射用磷酸肌酸钠,1g加入到0.9%氯化钠注射液50mL中,1次/d。两组患儿均连续治疗7d。观察两组患者的临床疗效,比较两组治疗前后的临床症状改善情况、心功能指标、心电图异常发生率和心肌酶谱指标。**结果** 治疗后,对照组和治疗组临床总有效率分别为93.02%、97.67%,两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,治疗组症状消失时间、心电图恢复时间和住院天数明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组患者心输出量(CO)和左心室射血分数(LEVF)均显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );且治疗后治疗组的心功能指标显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组患者ST-T段改变、房室传导阻滞、窦性心动过速、窦性心动过缓发生率均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );且治疗后治疗组心电图异常发生率显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组患者的磷酸肌酸激酶(CK)、磷酸肌酸激酶同工酶(CK-MB)、羟丁酸脱氢酶(HBDH)和乳酸脱氢酶(LDH)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );且治疗后治疗组心肌酶谱指标水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 注射用磷酸肌酸钠联合注射用复合辅酶治疗小儿手足口病心肌损伤的疗效显著,可以有效提高心功能指标,改善心电图异常发生率,降低心肌酶谱水平,安全性好,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 注射用磷酸肌酸钠; 注射用复合辅酶; 手足口病心肌损伤; 心功能指标; 心电图异常发生率; 心肌酶谱指标  
**中图分类号:** R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)08-1945-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.08.019

## Clinical study on creatine phosphate sodium combined with coenzyme complex in treatment of hand-foot-mouth disease complicated with myocardial damage

FU Gui-li, LU Jing-jing, ZHENG Yuan-quan

Department of Dermatology, Wuhan Children's Hospital affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430016, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical effect of Creatine Phosphate Sodium for injection combined with Coenzyme Complex for Injection in treatment of children with hand-foot-mouth disease complicated with myocardial damage. **Methods** Children (86 cases) with hand-foot-mouth disease complicated with myocardial damage in Wuhan Children's Hospital affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology from October 2015 to October 2016 were randomly divided into control (43 cases) and treatment (43 cases) groups. Children in the control group were iv administered with Coenzyme Complex for Injection, 1/2 — 1 injection, once daily, Patients in the treatment group were iv administered with Creatine Phosphate Sodium for injection on the basis of the control group, 1 g Creatine Phosphate Sodium for injection added into 50 mL 0.9% NaCl injection, once daily. Children in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and clinical symptom improvement, cardiac function indexes, the incidence of abnormal electrocardiogram, and the myocardial enzyme indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment group were 93.02% and 97.67%, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the disappearance time of clinical symptoms, recovery time of electrocardiogram, and hospitalization days in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P <$

收稿日期: 2018-01-08

作者简介: 付桂莉(1978—),女,湖北汉川人,主治医师,硕士,研究方向为儿童皮肤病学。E-mail: 157047064@qq.com

0.05)。After treatment, CO and LEVF in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the cardiac function indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the incidence of abnormal electrocardiogram including the change of ST-T segment, atrioventricular block, sinus tachycardia and sinus bradycardia in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the incidences of abnormal electrocardiogram in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of CK, CK-MB, HBDH, and LDH in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the myocardial enzyme index levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Creatine Phosphate Sodium for injection combined with Coenzyme Complex for injection has remarkable effect in treatment of children with hand-foot-mouth disease complicated with myocardial damage, can increase cardiac function indexes, improve the incidence of abnormal electrocardiogram, reduce myocardial enzyme indexes, with good safety, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Creatine Phosphate Sodium for injection; Coenzyme Complex for injection; hand-foot-mouth disease complicated with myocardial damage; cardiac function index; the incidence of abnormal electrocardiogram; myocardial enzyme index

手足口病作为多种肠道病毒引起一类传染性疾病, 5 岁以下的婴幼儿是发病的主要人群<sup>[1]</sup>。发病时主要表现为发热、手足口腔黏膜以及臀部出现皮疹、疱疹, 多数患儿会在 1 周内痊愈, 预后良好, 但是部分患者由于抵抗力较低, 导致病毒在体内广泛复制, 病情恶化, 累及神经、循环、呼吸系统, 并发脑炎、脑膜炎、心肌损害、心力衰竭等疾病<sup>[2]</sup>。其中心肌损害是手足口病的重要临床并发症之一, 如不及时治疗, 患儿可能会死于爆发性心肌炎<sup>[3]</sup>。临床上除了给予常规抗感染和抗病毒治疗外, 使用心肌保护的药物改善心肌代谢也是治疗的重要手段之一。复合辅酶含有辅酶 I、还原型谷胱甘肽、ATP、腺苷蛋氨酸、黄素核苷酸和 1,6-二磷酸果糖等成分, 可修复并保护受损的心肌线粒体膜磷脂, 恢复心肌功能<sup>[4]</sup>。磷酸肌酸钠作为新型高效能量心肌细胞保护剂, 可保护细胞结构、稳定细胞膜、使组织含氧量增加<sup>[5]</sup>。因此, 本研究选取 2015 年 10 月—2016 年 10 月在华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院治疗的 86 例手足口病心肌损伤患儿, 采用注射用磷酸肌酸钠联合注射用复合辅酶治疗, 取得了满意的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 10 月—2016 年 10 月在华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院治疗的手足口病心肌损伤患儿 86 例为研究对象, 年龄 0.5~5 岁, 平均年龄 (3.5±1.2) 岁。患者诊断均符合卫生部制定的《手足口病预防控制指南》(2008 版) 诊断标准<sup>[6]</sup>。患儿家属均自愿参加并签订知情同意书, 并获得医院医学伦理委员会审批。

排除标准: (1) 患有风湿性心肌炎; (2) 患有先天性心脏病; (3) 合并脑炎、肺炎、呼吸衰竭严重并发症者; (4) 患有口蹄疫、疱疹性咽喉炎、风疹、水痘; (5) 对本研究药品过敏的患儿。

### 1.2 药物

注射用磷酸肌酸钠由哈尔滨莱博通药业有限公司生产, 规格 1 g, 产品批号 150215; 注射用复合辅酶由北京双鹭药业股份有限公司生产, 规格辅酶 A 100 单位, 辅酶 I 0.1 mg, 产品批号 150213。

### 1.3 分组和治疗方法

按照随机数表法将患儿分为对照组和治疗组, 每组各 43 例。对照组男性患者 23 例, 女性患者 20 例; 年龄 0.6~5.0 岁, 平均年龄 (3.2±1.2) 岁; 就诊体温 38.6~41.2 °C; 治疗组男性患者 20 例, 女性患者 23 例; 年龄 0.5~4.9 岁, 平均年龄 (3.6±1.0) 岁; 就诊体温 38.6~41.6 °C。两组患儿年龄、性别等资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患儿静脉滴注注射用复合辅酶, 1/2~1 支, 1 次/d。治疗组患儿在对照组治疗的基础上静脉输注注射用磷酸肌酸钠, 1 g 加入到 0.9%氯化钠注射液 50 mL 中, 1 次/d。两组患儿均连续治疗 7 d。

### 1.4 临床疗效判定标准<sup>[7]</sup>

显效: 患者症状 1 周即消失, 2 周内心肌酶谱、心电图恢复正常; 有效: 患者症状 1 周即消失, 2 周内心肌酶谱等恢复正常; 无效: 患者症状、心肌酶谱等均不正常。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 临床症状改善情况** 记录两组患儿的症状消失时间、心电图恢复时间和住院天数。

**1.5.2 心功能指标** 使用心脏彩超检查两组患儿治疗前后的心输出量(CO)、左心室射血分数(LVEF)。

**1.5.3 心电图异常指征** 使用十二导联心电图仪检查患儿心肌电活动,评价异常心电图(ST-T段改变、房室传导阻滞、窦性心动过速、窦性心动过缓)的发生情况。

**1.5.4 心肌酶谱** 治疗前后抽取两组患儿的空腹静脉血,使用日立L7020全自动生化分析仪分别测定磷酸肌酸激酶(CK)、磷酸肌酸激酶同工酶(CK-MB)、羟丁酸脱氢酶(HBDH)和乳酸脱氢酶(LDH)水平。

**1.6 不良反应观察**

观察记录两组患儿治疗期间的不良反应情况。

**1.7 统计学分析**

采用SPSS 18.0软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本的t检验;计数资料以百分数表示,采用 $\chi^2$ 检验。

**2 结果**

**2.1 两组临床疗效比较**

治疗后,对照组显效23例,有效17例,总有效率为93.02%;

治疗组显效25例,有效17例,总有效率为97.67%,两组临床总有效率比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

**2.2 两组临床症状比较**

治疗后,治疗组症状消失时间、心电图恢复时间和住院天数明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

**2.3 两组心功能指标比较**

治疗后,两组患儿CO和LVEF均显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗后治疗组患儿心功能指标均显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表3。

**2.4 两组心电图异常发生率比较**

治疗后,两组患儿ST-T段改变、房室传导阻滞、窦性心动过速、窦性心动过缓发生率均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗后治疗组心电图异常发生率显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表4。

表1 两组临床疗效比较

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	43	23	17	3	93.02
治疗	43	25	17	1	97.67*

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

表2 两组患者临床症状比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n/例	症状消失时间/d	心电图恢复时间/d	住院天数/d
对照	43	5.23 ± 1.20	6.12 ± 1.06	8.21 ± 1.23
治疗	43	3.56 ± 0.92*	4.23 ± 1.20*	6.54 ± 0.64*

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

表3 两组心功能指数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on cardiac function indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	CO/(L·min <sup>-1</sup> )		LVEF/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	2.82 ± 0.35	3.35 ± 0.21*	46.23 ± 6.24	52.34 ± 5.64*
治疗	43	3.06 ± 0.37	3.64 ± 0.24* <sup>▲</sup>	45.57 ± 5.67	59.64 ± 4.96* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$   
\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组心电图异常发生率比较

Table 4 Comparison on the incidence of abnormal electrocardiogram between two groups

组别	n/例	观察时间	ST-T 段改变		房室传导阻滞		窦性心动过速		窦性心动过缓	
			n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	43	治疗前	20	46.51	19	44.19	17	39.53	19	44.19
		治疗后	13	30.23*	10	23.26*	8	18.60	9	20.93
治疗	43	治疗前	23	53.49	21	48.84	19	44.19	20	46.51
		治疗后	5	11.63*▲	2	4.65*▲	2	4.65*▲	2	4.65*▲

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

### 2.5 两组心肌酶谱指标比较

治疗后, 两组患者的 CK、CK-MB、HBDH 和 LDH 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统

计学意义 (P<0.05); 且治疗后治疗组心肌酶谱指标水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 (P<0.05), 见表 5。

表 5 两组心肌酶谱指标比较 (  $\bar{x} \pm s$  )

Table 5 Comparison on myocardial enzymes indexes between two groups (  $\bar{x} \pm s$  )

组别	n/例	观察时间	CK/(U·L <sup>-1</sup> )	CK-MB/(U·L <sup>-1</sup> )	HBDH/(U·L <sup>-1</sup> )	LDH/(U·L <sup>-1</sup> )
对照	43	治疗前	346.54±45.21	54.12±5.24	431.83±29.94	426.35±18.64
		治疗后	304.43±33.27*	42.09±3.15*	239.44±36.87*	268.54±21.65*
治疗	43	治疗前	356.23±42.26	56.46±4.24	441.67±27.23	439.64±19.36
		治疗后	256.34±34.12*▲	37.62±5.56*▲	174.32±16.77*▲	198.54±24.67*▲

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

### 2.6 不良反应比较

两组患儿不良反应均较轻, 对照组无不良反应发生, 治疗组发生胃肠道反应 1 例, 不良反应发生率为 2.33%, 两组不良反应发生率无统计学意义。

### 3 讨论

手足口病是全球性传染病之一, 引起该病的病毒主要为小 RNA 病毒科的肠道病毒, 最为常见的是肠道病毒 71 和柯萨奇病毒 16 型。目前世界上的诸多地区均有此病流行的报道, 患者多为 5 岁以下的婴幼儿, 发病时间无明显的季节性, 以夏秋季相对较多, 潜伏期大约为 3~5 d, 一般情况下多数患儿会在 1 周左右自愈, 但当患儿的身体抵抗力较低时则可能并发呼吸、消化和循环系统并发症。

心肌损害是手足口病较为常见的并发症之一。有文献报道, 少数患儿可能会出现一定程度的心功能减退或心电图异常, 如房室传导阻滞, ST-T 段改变, 窦性心动过速等, 如不及时治疗, 随着心肌功能恢复的时间延长, 可引起心肌结构重塑、电生理活动发生异常, 严重时可能会诱发严重的心肌炎导致死亡<sup>[8]</sup>。手足口病合并心肌损伤除了进行常规的

抗病毒等治疗措施外, 积极的给予营养心肌的药物也是临床最为常用的治疗方案。复合辅酶是采用新鲜的食用酵母为原料提取所得的一种富含多种辅酶和生物活性物质 (如辅酶 A、辅酶 I 和还原型谷胱甘肽) 的复合物。其所富含的多种活性成分可以参与体内的乙酰化反应、氧化还原反应、转甲基反应和能量代谢, 对心肌细胞可以发挥保护作用。宋彦等<sup>[9]</sup>观察了复合辅酶治疗小儿心肌损害的疗效, 结果显示治疗后患儿的 LDH 和 CK-MB 水平均显著下降。陈俊等<sup>[10]</sup>评价了复合辅酶治疗小儿手足口病心肌损害的临床疗效, 研究结果也显示复合辅酶治疗组患者的临床症状消失、心电图恢复以及血清 CK-MB 的改善时间均优于常规用药的对照组。在本研究中, 对照组患儿给予复合辅酶治疗后, 心功能指数和心电图异常率均明显改善, 心肌酶谱水平显著降低, 进一步证实了该药对手足口病合并的心肌损伤具有确切的治疗作用。

磷酸肌酸钠是一种细胞内的能量补充剂, 在肌肉收缩的能量代谢中发挥了重要作用。它广泛分布于身体的各个组织, 其中心肌和骨骼肌中含量较为

丰富。在心肌细胞中,磷酸肌酸钠的浓度高于 ATP 约 5 倍,当 ATP 被消耗后,磷酸肌酸钠则会将其高磷酸根转移给 ADP,使得 ADP 转化为 ATP,从而维持心肌细胞的正常能量代谢。当心肌发生损伤时,细胞内的高能磷酸化合物的多少与细胞的存活和心肌收缩功能恢复能力密切相关。因此及时地补充高能磷酸化合物,保证其水平的充足已经成为治疗心肌损害,促进心肌恢复的重要手段。甄珍等<sup>[5]</sup>观察了磷酸肌酸钠治疗儿童心肌损害的临床疗效,结果显示给予磷酸肌酸钠静脉滴注后,患儿的临床症状、心肌酶和心电图明显改善,提示磷酸肌酸钠能积极修复心肌损伤,恢复心肌功能,可以作为小儿心肌损害的良好治疗措施。张丽等<sup>[11]</sup>探讨了注射用磷酸肌酸钠治疗手足口病合并心肌损害的临床疗效,结果显示经过 7 d 的治疗,患者的心肌酶谱明显改善。在本研究中,治疗组患者除了给予复合辅酶外,同时静脉滴注了磷酸肌酸钠。史伟新等<sup>[12]</sup>所得到的结果也显示了磷酸肌酸钠在治疗手足口病合并心肌损害上的临床价值。本研究结果显示,治疗后治疗组患儿的心功能指征(CO、LEVF)较高,心电图异常发生率(ST-T 段改变、房室传导阻滞、窦性心动过速和窦性心动过缓)较低,心肌酶谱活性(CK、CK-MB, HBDH、LDH)较低,且上述差异均具有统计学意义。这一研究结果提示磷酸肌酸钠和复合辅酶的联合应用可以发挥协同作用,能够显著改善心肌能量代谢,保护心脏功能。

综上所述,注射用磷酸肌酸钠联合注射用复合辅酶治疗小儿手足口病心肌损害的疗效显著,可以有效提高心功能指数,改善心电图异常发生率,降低心肌酶谱水平,安全性好,具有一定的临床推广

应用价值。

#### 参考文献

- [1] Aswathyraj S, Arunkumar G, Alidjinou E K, *et al.* Hand, foot and mouth disease (HFMD): emerging epidemiology and the need for a vaccine strategy [J]. *Med Microbiol Immunol*, 2016, 205(5): 397-407.
- [2] Nassef C, Ziemer C, Morrell D S. Hand-foot-and-mouth disease: a new look at a classic viral rash [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2015, 27(4): 486-491.
- [3] Repass G L, Palmer W C, Stancampiano F F. Hand, foot, and mouth disease: identifying and managing an acute viral syndrome [J]. *Cleve Clin J Med*, 2014, 81(9): 537-543.
- [4] 冯德玲. 复合辅酶辅助治疗新生儿窒息后心肌损害疗效观察 [J]. *中国医药科学*, 2016, 6(14): 43-45.
- [5] 甄珍, 袁越, 王勤, 等. 磷酸肌酸钠治疗儿童心肌损害疗效观察 [J]. *中国心血管病研究*, 2016, 14(9): 789-791.
- [6] 卫生部. 手足口病预防控制指南(2008年版) [S].
- [7] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小灿. 实用新生儿学 [M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 396-397.
- [8] 王红伟, 林琳. 手足口病合并心肌损害病例的统计分析 [J]. *中国卫生统计*, 2014, 31(2): 336, 339.
- [9] 宋彦. 用复合辅酶辅助治疗小儿心肌损害的疗效探析 [J]. *当代医药论丛*, 2014, 12(15): 149-150.
- [10] 陈俊, 严争, 康强, 等. 复合辅酶治疗小儿手足口病心肌损害疗效的临床研究 [J]. *海峡药学*, 2015, 27(7): 96-97.
- [11] 张丽, 陈忻. 注射用磷酸肌酸钠治疗手足口病合并心肌损害的疗效观察 [J]. *中国医药指南*, 2012, 10(21): 134-135.
- [12] 史伟新. 磷酸肌酸钠治疗手足口病并心肌损害的临床疗效观察 [J]. *中国实用医药*, 2012, 7(33): 20-21.