

小儿双清颗粒联合重组人干扰素 $\alpha 2b$ 治疗儿童手足口病的临床研究

王应云, 张利果

河南科技大学第一附属医院 儿科, 河南 洛阳 471000

摘要: **目的** 研究小儿双清颗粒联合重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液治疗儿童手足口病的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 3 月—2020 年 3 月河南科技大学第一附属医院收治的 80 例儿童手足口病患者为研究对象, 将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组患儿皮下注射重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液, 10 μg /次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服小儿双清颗粒, 3 次/d, 4~6 岁: 2 袋/次, 4 岁以下: 1 袋/次。两组患儿持续治疗 10 d。观察两组患儿临床疗效, 比较两组的临床症状缓解时间、血清肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、肌钙蛋白 I (cTnI) 水平、血清炎症因子水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 95.00%, 明显高于对照组的 75.00% ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患儿退热时间、溃疡恢复时间、口腔黏膜充血、皮疹消退时间和总病程明显短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿血清 CK-MB 和 cTnI 水平均显著降低 ($P < 0.05$); 并且治疗组血清 CK-MB 和 cTnI 水平降低较多 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、高敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 和 γ -干扰素 (IFN- γ) 水平均显著降低 ($P < 0.05$); 并且治疗组血清 TNF- α 、hs-CRP 和 IFN- γ 水平降低较明显 ($P < 0.05$)。**结论** 小儿双清颗粒联合重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液治疗儿童手足口病具有较好的治疗效果, 可改善临床症状, 降低血清 CK-MB、cTnI 和炎症因子水平, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 小儿双清颗粒; 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液; 儿童手足口病; 临床症状; 肌酸激酶同工酶; 肌钙蛋白 I; 血清因子
中图分类号: R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)07-1438-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.07.033

Clinical study on Xiaer Shuangqing Granules combined with recombinant human interferon $\alpha 2b$ in treatment of hand-foot-and-mouth disease in children

WANG Ying-yun, ZHANG Li-guo

Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China

Abstract: Objective To study the efficacy of Xiaer Shuangqing Granules combined with Recombinant Human Interferon $\alpha 2b$ Injection in treatment of hand-foot-and-mouth disease in children. **Methods** Children (80 cases) with hand-foot-and-mouth disease in the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from March 2018 to March 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 40 cases. Children in the control group were sc administered with Recombinant Human Interferon $\alpha 2b$ Injection, 10 μg /time, once daily. Children in the treatment group were po administered with Xiaer Shuangqing Granules on the basis of the control group, 4—6 years old: 2 bags/time, under 4 years old: 1 bag/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 10 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and clinical symptom relief time, and the serum levels of CK-MB, cTnI, and inflammatory factor in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate was 95.00% in the treatment group, which was significantly higher than 75.00% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the antipyretic time, ulcer recovery time, oral mucosal hyperemia, rash regression time and the total course of disease in the treatment group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of CK-MB and cTnI in the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the serum levels of CK-MB and cTnI in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of TNF- α , hs-CRP, and IFN- γ in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the serum levels of TNF- α , hs-CRP, and IFN- γ in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiaer Shuangqing Granules combined with Recombinant Human Interferon $\alpha 2b$ Injection has clinical curative effect in treatment of hand-foot-and-mouth disease in children, can improve clinical symptoms, reduce the serum levels of CK-MB, cTnI, and inflammatory factors, which has a certain clinical application value.

收稿日期: 2020-03-23

作者简介: 王应云 (1980—), 女, 山西大同人, 主治医师, 主要研究方向为新生儿学。E-mail: zeyongw5454@163.com

Key words: Xiaoe Shuangqing Granules; Recombinant Human Interferon $\alpha 2b$ Injection; hand foot and mouth disease in children; clinical symptom; CK-MB; cTnI; serum factor

儿童手足口病是小儿临床常见的传染病,多种肠道病毒均可诱发手足口病。主要的临床症状包括口腔、手、足等部位的散发性皮疹、疱疹,另外,部分严重患儿可发生呼吸道感染、心肌炎、脑炎等严重并发症,严重威胁患儿健康^[1-3]。重组人干扰素 $\alpha 2b$ 是常用的广谱抗病毒药物,可抑制包括脱氧核糖核酸(DNA)病毒和核糖核酸(RNA)病毒的病毒复制,具有较好疗效^[4-5]。小儿双清颗粒是由人工牛黄、水牛角浓缩粉、羚羊角、板蓝根、厚朴、连翘等组成,具有表里双解、清热解毒的功效^[6]。本研究选取河南科技大学第一附属医院收治的80例儿童手足口病患儿,探究小儿双清颗粒联合重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液的临床效果。

1 对象和方法

1.1 一般资料

选取2018年3月—2020年3月河南科技大学第一附属医院收治的80例儿童手足口病患儿为研究对象,其中男性47例,女性33例,平均年龄为 (3.54 ± 1.12) 岁。

纳入标准:患儿符合手足口病的诊断标准^[7],伴有典型发热,口腔黏膜疱疹、手、足皮疹等症状,患儿家属签订知情同意书。

排除标准:患儿合并肺炎、脑炎、心肌炎、血液病等病史。

1.2 药物

重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液由北京三元基因药业股份有限公司生产,规格 $10 \mu\text{g}:1 \text{ mL}$,产品批号180112、190821;小儿双清颗粒由西藏诺迪康药业股份有限公司生产,规格 $2 \text{ g}/\text{袋}$,产品批号171204、191106。

1.3 分组和治疗方法

将所有患儿随机分为对照组和治疗组,每组各40例。对照组男性23例,女性17例,平均年龄为 (3.60 ± 1.15) 岁。治疗组男性24例,女性16例,平均年龄为 (3.48 ± 1.09) 岁。两组患儿的一般资料比较无显著差异,具有临床可比性。

对照组患儿皮下注射重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液, $10 \mu\text{g}/\text{次}$, $1 \text{ 次}/\text{d}$ 。治疗组在对照组基础上开水冲服小儿双清颗粒, $3 \text{ 次}/\text{d}$, $4 \sim 6$ 岁: $2 \text{ 袋}/\text{次}$, 4 岁以下: $1 \text{ 袋}/\text{次}$ 。两组患儿持续治疗 10 d 。

1.4 临床疗效判定标准^[8]

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/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状情况 对比两组患儿口腔黏膜充血、溃疡恢复时间、退热时间、皮疹消退时间和总病程。

1.5.2 血清因子水平 使用罗氏诊断产品(上海)有限公司cobas8000全自动生化分析仪测定血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白I(cTnI)水平;使用赛默飞VarioskanLUX型全自动酶标仪、采用酶联免疫吸附法测定血清炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、高敏C-反应蛋白(hs-CRP)和 γ -干扰素(IFN- γ)水平,以上试剂盒均购于泉州市九邦生物科技有限公司,具体操作步骤按照试剂盒说明操作。

1.6 不良反应观察

对比两组患儿不良反应发生情况。

1.7 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行数据处理,计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组总有效率为95.00%,明显高于对照组的75.00%($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组临床症状情况比较

治疗后,治疗组患儿退热时间、溃疡恢复时间、口腔黏膜充血、皮疹消退时间和总病程明显短于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组血清CK-MB和cTnI水平比较

治疗后,两组患儿血清CK-MB和cTnI水平均显著降低($P < 0.05$);并且治疗组血清CK-MB和cTnI水平降低较多($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组血清炎症因子水平比较

治疗后,两组患儿血清TNF- α 、hs-CRP和IFN- γ 水平均显著降低($P < 0.05$);并且治疗组血清TNF- α 、hs-CRP和IFN- γ 水平降低较明显($P < 0.05$),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	治愈/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	30	10	75.00
治疗	40	38	2	95.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表2 两组退热时间、溃疡恢复时间、口腔黏膜充血、皮疹消退时间和总病程比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)Table 2 Comparison on antifebrile time, ulcer recovery time, congestion of oral mucosa, rash resolution time, and total course of disease between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	退热时间/d	溃疡恢复时间/d	口腔黏膜充血恢复时间/d	皮疹消退时间/d	总病程/d
对照	2.43 ± 0.35	5.12 ± 0.63	4.28 ± 0.54	4.59 ± 0.67	8.54 ± 1.06
治疗	1.86 ± 0.24*	4.23 ± 0.54*	3.43 ± 0.48*	3.62 ± 0.51*	7.23 ± 0.75*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表3 两组血清 CK-MB 和 cTnI 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)Table 3 Comparison on the serum levels of CK-MB and cTnI between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	CK-MB/(IU L ⁻¹)		cTnI/(ng L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	42.33 ± 5.31	24.78 ± 3.43*	12.28 ± 2.48	3.16 ± 0.51*
治疗	42.35 ± 5.27	15.98 ± 2.44*▲	12.32 ± 2.51	1.73 ± 0.24*▲

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 TNF- α 、hs-CRP 和 IFN- γ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)Table 4 Comparison on the serum levels of TNF- α , hs-CRP, and IFN- γ between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	TNF- α /(pg mL ⁻¹)		hs-CRP/(mg L ⁻¹)		IFN- γ /(pg mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	11.35 ± 1.92	8.79 ± 1.68*	18.41 ± 3.21	12.78 ± 2.64*	293.57 ± 38.68	246.41 ± 34.42*
治疗	11.32 ± 1.88	7.18 ± 1.36*▲	18.36 ± 3.18	8.47 ± 1.63*▲	293.63 ± 38.61	214.39 ± 28.47*▲

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 两组不良反应比较

两组患儿治疗过程中未有不良反应发生。

3 讨论

手足口病是由于感染肠道病毒引起的一种急性出疹性传染病, 主要包括柯萨奇病毒 A16、肠道病毒 71 等^[9]。多发于 5 岁以下婴幼儿, 起病急, 但大多数患儿症状较轻, 主要包括发热、口腔黏膜疱疹、手足疱疹等, 严重的患儿会出现呼吸系统感染、中枢神经系统损伤等较为严重的合并症。

对于小儿手足口病的治疗目前临床主要以抗病毒治疗为主, 并进行对症治疗^[10]。重组人干扰素 $\alpha 2b$

是一种具有免疫调节功能的糖蛋白, 能够结合细胞表面受体, 诱导细胞产生抗病毒免疫调节蛋白, 使机体获得非特异性免疫, 从而抑制多种病毒复制。并且能够激活自然杀伤细胞, 增强吞噬细胞的清除能力^[11-12]。临床上主要用于多种病毒感染, 如乙型肝炎、丙型肝炎等, 还可应用于肿瘤治疗。对于引起小儿手足口病的肠道病毒, 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 也具有较好的治疗效果^[13]。小儿双清颗粒的主要组分为人工牛黄、水牛角浓缩粉、羚羊角、板蓝根等, 具有表里双解、清热解毒的功效, 现代药理学研究也表明其具有抗病毒、增强机体免疫力等作用^[6]。

本研究采用小儿双清颗粒联合重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液治疗儿童手足口病, 治疗后, 治疗组总有效率较高 ($P < 0.05$), 提示在重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液基础上联用小兒双清颗粒能够提高疗效。治疗组临床症状缓解时间明显短于对照组 ($P < 0.05$), 提示联用小兒双清颗粒能够改善患儿临床症状。

手足口病能够引起心肌炎, 严重影响患儿心肌功能, 联合检测血清 CK-MB、cTnI 水平对手足口病心肌损害的早期诊断具有重要临床意义^[14]。本研究中, 治疗后两组患儿血清 CK-MB 和 cTnI 水平明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗组降低较多 ($P < 0.05$), 提示联用小兒双清颗粒能够降低血清 CK-MB 和 cTnI 水平。

通过监测血清 TNF- α 、hs-CRP 和 IFN- γ 水平能够判定病情进展^[15]。本研究中, 治疗后两组患儿血清 TNF- α 、hs-CRP 和 IFN- γ 水平显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组降低较多 ($P < 0.05$), 提示联用小兒双清颗粒能够降低血清炎性因子水平。

综上所述, 小儿双清颗粒联合重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液治疗儿童手足口病具有较好的治疗效果, 可改善临床症状, 降低血清 CK-MB、cTnI 和炎性因子水平, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 李茂军, 张 熔, 赵 娟, 等. 482 例儿童手足口病流行病学与临床特点分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(7): 815-816.
- [2] 吴 亮, 吴 婷, 易武韬, 等. 581 例儿童手足口病流行病学与临床特点分析 [J]. 南昌大学学报: 医学版, 2010, 50(10): 101-102, 104.
- [3] 黎 念. 手足口病研究进展 [J]. 重庆医学, 2011, 40(1): 93-95.
- [4] 张小丹, 田亚坤, 熊 芳, 等. 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 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(4): 404-407.
- [5] 陈海哨, 陈雪夏, 周 俊, 等. 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 喷雾剂对手足口病患儿免疫功能的影响 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(010): 1562-1566.
- [6] 孟玲娟, 张荣艳. 小儿双清颗粒佐治手足口病疗效观察 [J]. 河北医科大学学报, 2008, 29(2): 284-285.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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, 5220.
- [10] 许园园, 覃肇源, 蒋小云. 儿童重症手足口病的研究进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2015, 42(2): 128-131.
- [11] 邱慧明, 朱祎宏. 重组人干扰素联合痰热清注射液治疗小儿重症手足口病的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(23): 2343-2346.
- [12] 申天甜, 高向东, 蒋荣猛. 重组人干扰素 $\alpha 1b$ 注射液与利巴韦林治疗手足口病疗效和安全性的系统评价 [J]. 儿科药理学杂志, 2018, 24(5): 4-8.
- [13] 贾庆岭, 申艺坤, 杨新利, 等. 喜炎平联合外用重组人干扰素 $\alpha 2b$ 喷雾剂治疗小儿手足口病的疗效观察 [J]. 生物医学工程与临床, 2016, 20(4): 407-408, 435.
- [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.