

金莲花颗粒联合利巴韦林治疗小儿手足口病的临床研究

余 静, 付青青*

宜昌市第一人民医院 三峡大学人民医院 儿科, 湖北 宜昌 443000

摘 要: **目的** 探讨金莲花颗粒联合利巴韦林颗粒治疗小儿手足口病的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 11 月—2016 年 10 月于三峡大学人民医院收治的 108 例手足口病患儿作为研究对象, 采用数字表法将患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 54 例。对照组患儿口服利巴韦林颗粒, 15 mg/kg, 3 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服金莲花颗粒, 3 次/d, 年龄 1~3 岁, 1 袋/次; 3 岁以上, 2 袋/次。两组患儿均持续治疗 7 d。观察两组患者的临床疗效, 比较两组的临床症状改善时间和血清学指标。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 83.3%、92.6%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组的疱疹康复、口腔溃疡消退、体温恢复、食欲恢复和住院时间均显著短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和血清干扰素- γ (IFN- γ) 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清学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** 金莲花颗粒联合利巴韦林颗粒治疗小儿手足口病能明显改善患儿临床症状和血清学指标, 且安全性好, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 金莲花颗粒; 利巴韦林颗粒; 小儿手足口病; 临床症状; 血清学指标

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)04-1050-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.036

Clinical study on Jinlianhua Granules combined with ribavirin in treatment of hand foot and mouth disease in children

YU Jing, FU Qing-qing

Department of Pediatrics, the First People's Hospital of Yichang, Sanxia University People's Hospital, Yichang 443000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Jinlianhua Granules combined with Ribavirin Granules in treatment of hand foot and mouth disease in children. **Methods** Children (108 cases) with hand foot and mouth disease in Sanxia University People's Hospital from November 2015 to October 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 54 cases. Children in the control group were *po* administered with Ribavirin Granules, 15 mg/kg, three times daily. Children in the treatment group were *po* administered with Jinlianhua Granules on the basis of the control group, aged 1—3 years, 1 bag/time, and over 3 years old, 2 bags/time, three times daily. Children in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the time of clinical symptoms improvement and serological indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 83.3% and 92.6%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the herpes recovery, oral ulcer subsidence, body temperature recovery, appetite recovery, and hospitalization time in the treatment group were significantly shorter than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TNF- α , hs-CRP, ALT, and IFN- γ in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the serological indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Jinlianhua Granules combined with Ribavirin Granules in treatment of hand foot and mouth disease in children can significantly improve the clinical symptoms and serological indexes, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Jinlianhua Granules; Ribavirin Granules; hand foot and mouth disease in children; clinical symptom; serological index

收稿日期: 2019-01-08

作者简介: 余 静 (1982—), 女, 湖北宜昌人, 主治医师, 本科, 从事川崎病的治疗。E-mail: yj06048931@163.com

*通信作者 付青青

手足口病是由多种肠道病毒引起的一种急性传染病,主要由柯萨奇病毒引起,其中以柯萨奇病毒A16型(CoxA16)和肠道病毒71型(EV71)最为常见。本病传染性强,传播途径复杂,传播速度快,患者以5岁以下小儿为主,典型表现为急性起病、发热,手掌或脚掌出现斑丘疹和疱疹,臀部或膝盖也可出现皮疹^[1]。极少数手足口病重症患儿可伴发无菌性脑膜炎、脑炎、急性迟缓性麻痹、神经源性肺水肿和心肌炎等^[2]。目前对手足口病尚无特效治疗药,因此强调早发现、早诊断、早治疗。金莲花颗粒主要组分为金莲花提取物,具有清热解毒、消炎抗菌之功效,抑菌谱广,对革兰阳性球菌、阴性杆菌均具有较好的作用^[3]。利巴韦林是人工合成的鸟苷类衍生物,为广谱抗病毒药物,对DNA、RNA病毒有效,在临床上对多种病毒性疾病的治疗发挥重要作用^[4]。本研究选取三峡大学人民医院治疗的108例手足口病患儿作为研究对象,旨在研究金莲花颗粒联合利巴韦林颗粒治疗小儿手足口病的临床疗效,以期小儿手足口病提供中西药治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年11月—2016年10月于三峡大学人民医院收治的108例手足口病患儿作为研究对象,均符合相关诊断标准^[5]。其中男69例,女39例;年龄14~43个月,平均年龄 (35.5 ± 6.8) 个月;病程1~9 d,平均病程 (5.4 ± 2.3) d;体温 $36.5 \sim 39.6$ °C,平均体温 (38.6 ± 1.3) °C;EV71感染55例,CoxA16感染34例,其他19例。

排除标准:(1)伴有下呼吸道感染、免疫缺陷性疾病、心肌炎、肺炎等疾病者;(2)近一周内有服用过抗病毒药物史;(3)对金莲花颗粒、利巴韦林颗粒过敏者;(4)患者家属不知情或不愿意参与研究。

1.2 分组和治疗方法

采用数字表法将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各54例。其中对照组男34例,女20例;年龄15~43个月,平均年龄 (35.1 ± 6.4) 个月;病程1~8 d,平均病程 (5.3 ± 2.4) d;体温 $36.5 \sim 39.6$ °C,平均体温 (38.4 ± 1.2) °C;EV71感染25例,CoxA16感染18例,其他11例。治疗组男35例,女19例;年龄14~43个月,平均年龄 (35.2 ± 6.5) 个月;病程2~9 d,平均病程 (5.2 ± 2.5) d;体温 $36.6 \sim 39.4$ °C,平均体温 (38.5 ± 1.3) °C;EV71

感染30例,CoxA16感染16例,其他8例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服利巴韦林颗粒(中国药科大学制药有限公司生产,规格50 mg/袋,产品批号20150812、20160115),15 mg/kg,3次/d。治疗组在对照组的基础上口服金莲花颗粒(承德天原药业有限公司生产,规格8 g/袋,产品批号20141016、20150414),3次/d,年龄1~3岁,1袋/次;3岁以上,2袋/次。两组患儿均持续治疗7 d。

1.3 临床疗效判定^[6]

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。

有效率=治愈/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 临床症状消退时间和住院时间 比较两组患儿疱疹康复时间、口腔溃疡消退时间、体温恢复时间、住院时间和食欲恢复时间。

1.4.2 血清学指标 采用酶联免疫吸附法检测两组患者肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和血清干扰素- γ (IFN- γ)水平。仪器为迈瑞BS-390全自动生化分析仪,试剂盒均购于上海酶联生物科技公司,严格按照说明书进行操作。

1.5 不良反应观察

比较两组患儿不良反应发生情况,如皮疹、瘙痒与腹泻等。

1.6 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件进行数据处理,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组治愈45例,无效9例,总有效率为83.3%;治疗组治愈50例,无效4例,总有效率为92.6%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组临床症状改善时间及住院时间比较

治疗后,治疗组患儿的疱疹康复、口腔溃疡消退、体温恢复、食欲恢复和住院时间均显著短于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后,两组患儿TNF- α 、hs-CRP、ALT和IFN- γ

水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清学指标水

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 3。

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	54	45	9	83.3
治疗	54	50	4	92.6*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状改善时间及住院时间比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on the time of clinical symptoms improvement and hospitalization between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	疱疹康复时间/d	口腔溃疡消退时间/d	体温恢复时间/d	食欲恢复时间/d	住院时间/d
对照	54	5.78 ± 2.43	5.25 ± 0.62	3.26 ± 0.56	6.12 ± 2.31	3.34 ± 0.42
治疗	54	2.76 ± 1.62*	3.71 ± 1.34*	2.12 ± 0.35*	4.43 ± 1.42*	2.24 ± 0.35*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TNF- α /(mg·mL ⁻¹)	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	ALT/(IU·L ⁻¹)	IFN- γ /(μ g·L ⁻¹)
对照	54	治疗前	10.45 ± 3.21	52.27 ± 6.89	5.64 ± 0.71	29.56 ± 4.08
		治疗后	7.34 ± 1.48*	39.4 ± 5.24*	3.05 ± 0.46*	9.84 ± 1.05*
治疗	54	治疗前	10.36 ± 3.40	53.07 ± 6.56	5.71 ± 0.68	30.14 ± 4.23
		治疗后	4.31 ± 1.34*▲	31.4 ± 5.32*▲	1.25 ± 0.36*▲	5.37 ± 0.68*▲

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

2.4 两组不良反应发生情况比较

治疗期间, 对照组患儿出现皮肤瘙痒 1 例, 皮疹 1 例; 治疗组患儿出现皮肤瘙痒 1 例, 皮疹 2 例, 上述不良反应均为一过性反应, 无需特殊处理, 两组患儿的不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

手足口病是由肠道病毒 71 型、柯萨奇病毒等数种肠道病毒引起的传染病。手足口病的主要病理变化为皮肤、黏膜的损害, 具体表现为局部皮肤、黏膜上皮细胞充血水肿、炎性细胞浸润、液体的渗出等。大多数患者症状轻微, 以发热和手、足、口腔等部位出现皮疹或疱疹为主要特征, 少数可并发无菌性脑膜炎、脑炎、急性弛缓性麻痹、呼吸道感染、心肌炎等, 个别重症患儿病情进展快, 易发生死亡^[7]。但只要早就诊、早诊断、早治疗, 绝大多数均可痊愈。手足口病属于中医“温病”范畴, 湿热疫

毒经口鼻而入, 发于手足, 上熏口咽, 外透肌肤。中医辨证多为脾胃湿热, 心经邪热所致, 以清热为主^[8]。西医一般是对症治疗、针对病因治疗。中医分期治疗可缩短病程, 有利于患儿尽早恢复。故中西医结合治疗能缓解症状, 缩短病程。

利巴韦林为常见的广谱抗病毒药物, 也是临床对症治疗小儿手足口病的一线药物, 但由于存在对病毒腺苷激酶的依赖性, 会增加病毒的耐药性, 临床实际疗效受到局限^[9]。金莲花颗粒是中药制剂, 其组分金莲花富含生物碱、黄酮类物质, 具有较强的抗广谱菌效果, 尤其对金黄色葡萄球菌和痢疾杆菌有较强的抑制作用, 并且对流感病毒和多种病原菌微生物也有明显的抑制效果^[3]。本研究结果表明, 治疗后, 治疗组患儿的疱疹康复时间、口腔溃疡消退时间、体温恢复时间、食欲恢复时间和住院时间显著短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 (P

<0.05)。可见金莲花颗粒联合利巴韦林颗粒能有效降低机体炎症反应,增强免疫力,继而对改善临床症状具有积极意义。此外,治疗后治疗组总有效率为92.6%,显著优于对照组的83.3%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。且两组患儿均无严重不良反应发生,提示联合用药能协同发挥抗病毒作用,疗效确切,并有较好的安全性。

小儿手足口病的发病除了与病毒感染密切相关外,还与患儿体内由于免疫功能失调所引起的促炎因子与抗炎因子失衡有关^[10]。研究结果显示,手足口病患儿血清IFN- γ 水平明显高于健康儿童,这主要与机体在受到病毒感染后,单核细胞通过大量产生IFN- γ 以提高机体抗病毒能力有关^[11]。TNF- α 是由单核巨噬细胞产生的促炎性因子,为炎症启动的重要因子,可促进炎症细胞的聚集,并加重炎症反应^[12]。hs-CRP作为典型的炎症因子,由肝脏合成,一直参与了手足口病的发生、进展,它们在体内水平的变化能反映体内炎症水平的变化情况,可以用来预测疾病发生的情况^[13]。手足口病重症患儿可并发心肌酶谱的改变,表现为血清ALT水平增加,其升高程度与病情密切相关^[14]。本研究结果显示,治疗后,两组患儿的血清TNF- α 、hs-CRP、ALT、IFN- γ 水平均显著降低,且治疗组患儿的血清学指标均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。

综上所述,金莲花颗粒联合利巴韦林颗粒治疗小儿手足口病能明显改善患儿临床症状和血清学指标,且安全性好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] 黄海英,宋辉,刘红.中药及中西药合用治疗手足

口病研究进展[J].实用中医药杂志,2011,27(6):425-426.

[2] 许丹,朱晓宇,曾雪.清热解毒方联合利巴韦林颗粒治疗小儿手足口病的临床观察[J].中医药导报,2018,24(1):105-107.

[3] 孙亮,项艳.金莲花颗粒治疗小儿手足口病疗效观察[J].新中医,2016,48(4):140-141.

[4] 李亚兰,杜建红,郗革红.广谱抗病毒核苷类药物利巴韦林的研究进展[J].西藏医药,2012,33(2):37-38.

[5] 胡亚美,江载芳.褚福棠实用儿科学[M].第7版.北京:人民出版社,2002:802-810.

[6] 孙传兴.临床疾病诊断依据治愈好转标准[M].第2版.北京:人民军医出版社,2002:172.

[7] 张颖,盖中涛.手足口病研究进展[J].山东医药,2008,48(17):113-114.

[8] 王艳丽.中医药治疗小儿手足口病研究进展[J].河北中医,2015,37(7):1113-1115.

[9] 肖贵宝,冯萍,陈立宇.单磷酸阿糖腺苷与利巴韦林治疗手足口病的疗效研究[J].中国感染控制杂志,2017,16(3):263-266.

[10] 周林娟,陈丽.手足口病患儿治疗前后血清白介素-1 β 、6和10水平的变化[J].中国现代医生,2015,53(2):52-54.

[11] 蒋玉红,宋金莲,王亚秋,等.免疫反应及相关细胞因子在EV71相关手足口病合并肺水肿中的作用[J].现代生物医学进展,2012,12(3):497-500.

[12] 傅国红,李文庆.手足口病患儿血清IL-6、CRP水平变化及意义[J].山东医药,2014,54(39):86-88.

[13] 陈国强,张玉霞,张勤.手足口病患儿血浆hs-CRP检测及意义[J].放射免疫学杂志,2008,21(4):362-363.

[14] 张义红,张义卫.探讨手足口病患儿血清肝酶谱水平变化的临床意义[J].医药前沿,2012,2(2):246-247.