

连花清瘟颗粒联合单磷酸阿糖腺苷治疗儿童手足口病的临床研究

莫庆仪, 梁桂明, 黄晓雯

南方医科大学附属中山博爱医院 儿童重症医学科, 广东 中山 528403

摘要: **目的** 探讨连花清瘟颗粒联合单磷酸阿糖腺苷治疗儿童手足口病的临床效果。**方法** 选取2016年3月—2019年3月南方医科大学附属中山博爱医院收治的102例手足口病患者, 随机分成对照组($n=51$)和治疗组($n=51$)。对照组静脉滴注注射用单磷酸阿糖腺苷, 5 mg/kg 加入生理盐水 100 mL 中充分稀释, 1次/d。治疗组在对照组基础上口服连花清瘟颗粒, 2 g/次, 3次/d。两组均连续治疗1周。观察两组的临床疗效, 比较两组患者治疗前后症状体征的改善时间、外周血常规参数、血清学指标的情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组患者的治愈率分别是88.2%、100.0%, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗过程中, 治疗组即刻退热时间、完全退热时间、手足皮疹结痂时间、新鲜皮疹消失时间、口腔溃疡消退时间和食欲改善时间均显著短于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组淋巴细胞、单核细胞及中性粒细胞的绝对值(LYM#、MONO#和NEUT#)值均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 治疗组这些血常规参数显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)、淀粉样蛋白A(AA)水平均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 治疗组这些血清学指标显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 连花清瘟颗粒联合单磷酸阿糖腺苷治疗儿童手足口病的整体疗效确切, 能迅速缓解患儿相关症状体征, 改善外周血象, 减轻机体炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 连花清瘟颗粒; 注射用单磷酸阿糖腺苷; 儿童手足口病; 肿瘤坏死因子- α ; 白介素-6; C反应蛋白; 淀粉样蛋白A
中图分类号: R974; R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)08-2402-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.08.033

Clinical study on Lianhua Qingwen Granules combined with vidarabine monophosphate in treatment of children with hand-foot-and-mouth disease

MO Qing-yi, LIANG Gui-ming, HUANG Xiao-wen

Department of Pediatrics Intensive Care Unit, Zhongshan Boai Hospital Affiliated to Southern Medical University, Zhongshan 528403, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effects of Lianhua Qingwen Granules combined with vidarabine monophosphate in treatment of children with hand-foot-and-mouth disease. **Methods** 102 Children with hand-foot-and-mouth disease in Zhongshan Boai Hospital Affiliated to Southern Medical University from March 2016 to March 2019 were randomly divided into control group ($n=51$) and treatment group ($n=51$). Patients in the control group were iv administered with Vidarabine Monophosphate for injection, 5 mg/kg was diluted with normal saline 100 mL, once daily. Patients in the treatment group were po administered with Lianhua Qingwen Granules, 2 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the improvement time of symptoms and signs, blood routine parameters and serological indicators in two groups were compared. **Results** After treatment, the recovery efficacy in the control and treatment groups were 88.2% and 100.0%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, immediate antipyretic time, complete antipyretic time, scab time of rash on hands and feet, disappearance time of fresh rash, decay time of oral ulcer, and appetite improvement time in the treatment group were shorter than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, LYM#, MONO#, and NEUT# in two groups were significantly decreased, and there were differences in

收稿日期: 2019-02-26

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金资助项目(20161141551612)

作者简介: 莫庆仪, 副主任医师, 主要从事儿童重症营养、呼吸方面的研究。E-mail: ttb963852@163.com

the same group ($P < 0.05$). After treatment, the blood routine parameters in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, TNF- α , IL-6, CRP, and AA in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the serological indicators in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Lianhua Qingwen Granules combined with vidarabine monophosphate has overall efficacy in treatment of children with hand-foot-and-mouth disease, and can rapidly relieve the related symptoms and signs of children, and improve peripheral blood image, and reduce the body's inflammatory response, which has a certain clinical application value.

Key words: Lianhua Qingwen Granules; Vidarabine Monophosphate for injection; children with hand-foot-and-mouth disease; TNF- α ; IL-6; CRP; AA

手足口病是儿科常见的病毒性感染性疾病，多发于5岁以下儿童。流行病学资料显示手足口病在我国各地全年（其中4~7月为发病高峰）均有发生，发病率及病死率分别为（37.01~205.06）/10万、（6.46~51.00）/10万^[1]。患儿主要临床表现为发热，手、足、口、臀等部位出疹（典型皮疹表现为丘疹、疱疹、斑丘疹），可伴有食欲不振、咳嗽、流涕等症状^[2]。大多数患儿一般可在1周内痊愈，预后良好，无后遗症。但少数患儿发病后病情发展迅速，可发生脑脊髓炎、脑脊髓膜炎、脑干脑炎等神经系统疾病，进而发展为神经源性肺水肿、循环障碍等严重并发症，危及患儿生命。目前该儿童常见传染病在病因治疗上以抗病毒治疗为主^[3]。单磷酸阿糖腺苷属核苷类抗病毒药，具有广谱抗病毒活性，是当前儿童手足口病抗病毒治疗的常用药^[4]。莲花清瘟颗粒是复方中药，有清瘟解毒、宣肺泄热之效，适用于热毒袭肺所致的手足口病^[5]。因此，本研究对儿童手足口病采取莲花清瘟颗粒联合单磷酸阿糖腺苷进行治疗，取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年3月—2019年3月南方医科大学附属中山博爱医院收治的102例手足口病患儿为研究对象，其中男57例，女45例；年龄1~5岁，平均年龄（2.3±0.6）岁；发病至就诊时间4~48 h，平均时间（17.5±6.2）h；体质量8.5~19.6 kg，平均体质量（12.9±3.5）kg。

纳入标准 （1）满足手足口病的诊断标准^[6]，年龄1~5岁；（2）主要器官（心、肝、肾等）功能正常；（3）发病至就诊时间≤48 h；（4）患儿监护人自愿签订知情同意书；（5）入组前和病程中无其他抗病毒治疗史。

排除标准 （1）对单磷酸阿糖腺苷或莲花清瘟颗粒中任何成分过敏者；（2）重度营养不良者；（3）

脾虚便溏者；（4）确诊为水痘、丘疹性荨麻疹或疱疹性咽峡炎等其他与手足口病具有相似症状的疾患者；（5）危重症手足口病者；（6）患有细菌性脑膜炎、暴发性心肌炎、肺炎或其他病毒性脑炎等其他疾病者；（7）伴癫痫或其他中枢神经系统功能紊乱者。

1.2 药物

莲花清瘟颗粒由北京以岭药业有限公司生产，规格6 g/袋，产品批号151104、170221、180207；注射用单磷酸阿糖腺苷由广东隆赋药业有限公司生产，规格0.1 g/支，产品批号20151206、20170309、20180410。

1.3 分组和治疗方法

利用随机数字表法将102例患儿随机分成对照组（ $n=51$ ）和治疗组（ $n=51$ ）。其中对照组男27例，女24例；年龄1~5岁，平均年龄（2.2±0.5）岁；发病至就诊时间6~48 h，平均时间（17.9±6.5）h；体质量8.5~19.2 kg，平均体质量（12.4±3.3）kg。治疗组男30例，女21例；年龄1~5岁，平均年龄（2.4±0.7）岁；发病至就诊时间4~45 h，平均时间（17.2±6.0）h；体质量8.8~19.6 kg，平均体质量（13.1±3.7）kg。两组一般资料比较差异无统计学意义，具有可比性。

每位患儿均采用相同的一般治疗，包括清淡饮食、注意隔离（避免交叉感染）、积极控制高热及做好皮肤和口腔护理等。对照组患儿静脉滴注注射用单磷酸阿糖腺苷，5 mg/kg加入生理盐水100 mL中充分稀释，1次/d。治疗组患者在对照组基础上口服莲花清瘟颗粒，2 g/次，3次/d。两组均连续治疗1周。

1.4 疗效判定标准^[7]

治愈：隔离期满（自发病日起满1周），皮疹消退，体温正常，口腔溃疡愈合。未愈：不及以上标准者。

治愈率=治愈/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状体征改善时间 记录每位患儿退热时间(包括即刻退热时间和完全退热时间)、手足皮疹结痂时间、新鲜皮疹消失时间、口腔溃疡消退时间及食欲改善时间等主要症状体征的改善时间。

1.5.2 血常规参数 治疗前后采患儿指端末梢血20 μL,运用日本光电产的MEK-7222型血细胞分析仪行血常规检查,测定淋巴细胞、单核细胞及中性粒细胞的绝对值(LYM#、MONO#和NEUT#)等。

1.5.3 血清学指标 所有受试患儿均于治疗前后抽取3 mL外周静脉血,分离血清(3 000 r/min,离心15 min),保存于-80 °C冰箱中待检;选用美国伯腾产的Bio-Tek Elx808 IU型酶标仪及酶联免疫法(深圳赛尔生物)测定血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-6(IL-6)水平;血清C反应蛋白(CRP)、淀粉样蛋白A(AA)水平使用德国SIMENS产的BN II型特种蛋白分析仪检测,测定方法为免疫散射比浊法(深圳锦瑞),操作按说明书。

1.6 不良反应观察

记录患儿因治疗而致的不良事件。

1.7 统计学分析

运用统计软件SPSS 22.0处理数据,计数资料以百分比表示,采取χ²检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,选用t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,未愈6例,治愈率

是88.2%;治疗组治愈51例,治愈率是100.0%,两组治愈率比较差异有统计学意义(P<0.05),见表1。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on curative effect between two groups

| 组别 | n/例 | 治愈/例 | 未愈/例 | 治愈率/% |
|----|-----|------|------|--------|
| 对照 | 51 | 45 | 6 | 88.2 |
| 治疗 | 51 | 51 | 0 | 100.0* |

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

2.2 两组症状体征改善时间比较

治疗过程中,治疗组即刻退热时间、完全退热时间、手足皮疹结痂时间、新鲜皮疹消失时间、口腔溃疡消退时间和食欲改善时间均显著短于对照组,两组比较差异有统计学意义(P<0.05),见表2。

2.3 两组血常规参数比较

治疗后,两组患儿LYM#、MONO#及NEUT#值均较治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义(P<0.05);治疗后,治疗组这些血常规参数显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义(P<0.05),见表3。

2.4 两组血清学指标比较

治疗后,两组血清TNF-α、IL-6、CRP、AA水平均较治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义(P<0.05);治疗后,治疗组这些血清学指标显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义(P<0.05),见表4。

表2 两组症状体征改善时间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on symptom and sign improvement time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 即刻退热 时间/h | 完全退热 时间/h | 手足皮疹结痂 时间/d | 新鲜皮疹消失 时间/d | 口腔溃疡消退 时间/d | 食欲改善 时间/d |
|----|-----|--------------|--------------|----------------|----------------|----------------|--------------|
| 对照 | 51 | 26.73±8.09 | 31.54±10.25 | 3.25±0.93 | 2.26±0.85 | 3.37±0.86 | 2.41±0.82 |
| 治疗 | 51 | 22.41±6.35* | 25.86±7.72* | 2.76±0.70* | 1.83±0.69* | 2.84±0.73* | 1.75±0.77* |

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

表3 两组血常规参数比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on blood routine parameter between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | LYM#/(×10 ⁹ ·L ⁻¹) | | MONO#/(×10 ⁹ ·L ⁻¹) | | NEUT#/(×10 ⁹ ·L ⁻¹) | |
|----|-----|---|-------------------------|--|-------------------------|--|-------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 51 | 4.16±1.24 | 3.31±1.09* | 1.23±0.38 | 0.81±0.27* | 7.05±2.17 | 4.68±1.59* |
| 治疗 | 51 | 4.22±1.17 | 2.79±0.96* [▲] | 1.14±0.32 | 0.67±0.20* [▲] | 6.91±2.26 | 3.92±1.34* [▲] |

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on serological indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 观察时间 | TNF- α /(ng·L ⁻¹) | IL-6/(pg·mL ⁻¹) | CRP/(mg·L ⁻¹) | AA/(mg·L ⁻¹) |
|----|-----|------|--------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 对照 | 51 | 治疗前 | 5.48±1.72 | 32.73±9.61 | 9.74±3.02 | 208.56±52.94 |
| | | 治疗后 | 3.63±0.84* | 27.60±8.32* | 3.23±0.75* | 12.77±3.32* |
| 治疗 | 51 | 治疗前 | 5.59±1.81 | 34.16±10.50 | 10.58±3.21 | 199.25±55.38 |
| | | 治疗后 | 2.85±0.57* [▲] | 23.84±7.19* [▲] | 2.47±0.68* [▲] | 8.60±2.51* [▲] |

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

对照组有1例注射部位疼痛,不良反应发生率是2.0%;治疗组出现1例腹泻,1例恶心,不良反应反应率是3.9%,两组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感染引起的一种儿童常见急性出疹性传染病,主要致病血清型包括柯萨奇病毒(CV)A组和B组、肠道病毒71型(EV-A71)及埃可病毒的部分血清型,其中以CVA组16型(CV-A16)、EV-A71(重症及死亡病例多由该病毒所致)最为常见^[8]。肠道病毒适合在湿、热的环境下生存,因此其传播源较多,包括感染者的咽喉分泌物、疱疹液、粪便、唾液等,从而导致本病的隐性感染率高。当前临床处理儿童手足口病采取的是综合治疗策略,即一般治疗、病因治疗及对症治疗,其中针对病因的抗病毒治疗是其重要的组成部分,但目前尚无特效的抗肠道病毒药物。单磷酸阿糖腺苷是一种常用的抗脱氧核糖核酸(DNA)病毒药,其主要可通过与病毒的DNA聚合酶结合(以抑制该酶活性)、降低病毒核苷酸还原酶活性及抑制病毒DNA末端脱氧核苷酰转移酶活性等多种途径抑制DNA合成,阻断病毒的复制,从而发挥强大的广谱抗病毒作用^[9]。

手足口病属中医学“温疫”“疱疹”等范畴。中医认为小儿肺脏娇嫩,不耐邪扰,时邪疫毒由口鼻而入,易内侵肺脏,以致肺气失宣,邪毒蕴郁,酿生湿热,与毒相搏,外透肌表,发为本病。故其治法宜采取清热、祛湿、解毒为主。莲花清瘟颗粒是中药制剂,其组方源自三朝名方(即东汉·张仲景《伤寒论》中的“麻杏石甘汤”+明·吴又可治疗瘟疫擅用大黄的特点+清·吴鞠通《温病条辨》中的“银翘散”),并结合现代药理学研究创制而成。本品主要是由连翘、炙麻黄、石膏、大黄、甘草等12

味药材经现代制药工艺精制而成的清脏腑热剂,有通里泄热、和中祛湿、疏风宣肺、清肺解毒等功效,此与手足口病热毒袭肺证的病机要点相符。现代药理研究显示,莲花清瘟颗粒具有抗炎、抗病原微生物(包括EV-A71、腺病毒、溶血性链球菌、金黄色葡萄球菌等)、解热及调节机体免疫功能等多靶点的药理作用^[10]。同时盛雄等^[11]报道表明儿童手足口病采取莲花清瘟颗粒辅助常规西药治疗能获得良好的疗效,有助于快速缓解患儿主要的病痛(如发热、口腔溃疡、皮疹等),加速患儿恢复进程,且无明显副作用。本研究中治疗组治愈率为100.0%,显著高于对照组(88.2%),且患儿发热、手足皮疹、口腔溃疡等主要症状体征的改善时间均显著短于对照组,另外在药物不良反应上两组都少而轻。提示采用莲花清瘟颗粒联合单磷酸阿糖腺苷治疗儿童手足口病是安全可靠的。

手足口病患者存在血象异常,血常规检查以LYM、MONO或NEUT数相对增高为主要特征,这可能与体内肠道病毒感染引起的细胞免疫功能紊乱有关^[12]。肠道病毒可能在手足口病患者机体内引发广泛而严重的应激和全身炎症反应,造成TNF- α 、IL-6等细胞因子过度表达。其中TNF- α 属促炎因子,其血中表达水平与手足口病患者病情轻重程度呈中度相关,TNF- α 主要可通过激活其他效应细胞,刺激IL-1等其他炎症因子产生,进而诱发炎症瀑布级联效应,导致机体损伤,而加速疾病进展^[13]。IL-6作为促炎因子,与手足口病患者病情轻重程度亦呈中度相关,巨噬细胞在肠道病毒刺激下会大量分泌IL-6,而该细胞因子能透过血脑屏障,诱导下丘脑合成前列腺素E₂(PGE₂),这与患儿高热不退密切相关,同时IL-6与PGE₂两者能协同刺激辅助性T细胞(Th)17分泌并释放IL-17,IL-6再与IL-17共同促进NEUT向炎症部位募集,从而引发体内过度炎症反应,加速患儿病情发展^[14]。CRP是目前临

床最常用的血清学炎症指标,其血中水平反映了手足口病患儿机体炎症反应的程度,对其进行动态监测有助于了解患儿病情发展的演变^[15]。AA 是一种非特异性急性时相反应蛋白,手足口病患儿在炎症刺激急性期,处于激活状态的纤维母细胞和巨噬细胞会快速大量合成和释放 AA 进入血液中,当患儿体内肠道病毒等病原体被清除后又可迅速降至正常水平,是反映手足口病患儿机体感染情况及炎症恢复的灵敏标志物^[16]。本研究中治疗组治疗后相关血常规参数值及血清学炎症标志物水平均显著低于对照组同期,说明儿童手足口病采取莲花清瘟颗粒联合单磷酸阿糖腺苷治疗在改善患儿机体病原体感染方面的效果突出。

综上所述,莲花清瘟颗粒联合单磷酸阿糖腺苷治疗儿童手足口病的整体疗效确切,能迅速缓解患儿相关症状体征,改善外周血象,减轻机体炎症反应,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 隋美丽,李懿,刘新奎,等.手足口病流行病学、病原学及重症化机制的研究进展[J].中国病原生物学杂志,2017,12(1):92-96.
- [2] 王小燕,邓慧玲,符佳.手足口病 2103 例临床表现及流行病学分析[J].陕西医学杂志,2010,39(1):56-58.
- [3] 张利国.手足口病研究及治疗进展[J].现代中西医结合杂志,2015,24(32):3639-3642.
- [4] 欧银燕.关于注射用单磷酸阿糖腺苷适应症的探讨[J].求医问药:学术版,2011,9(12):166.
- [5] 中国药典[S].一部.2015:946-948.
- [6] 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.
- [7] 吴少祯,吴敏.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.
- [8] 徐爱芳,高锦,陈刚,等.手足口病病原学及流行病学研究进展[J].中国卫生检验杂志,2011,21(1):252-253,260.
- [9] 李锡岩.阿糖腺苷及其单磷酸酯的抗病毒作用[J].新医学,1991,22(5):263-265.
- [10] 《中华医学信息导报》编辑部.莲花清瘟胶囊/颗粒:广谱抗病毒、天然抗菌药[J].中华医学信息导报,2012,27(17):16.
- [11] 盛雄,沈玲燕,徐艳丽.莲花清瘟颗粒治疗手足口病 186 例观察[J].浙江中医杂志,2013,48(10):778.
- [12] 宁宗,杨霞,丘瑛.手足口病 95 例血常规检查的临床意义探讨[J].广西医学,2010,32(5):547-548.
- [13] 李妍,马超.不同严重程度手足口病患儿血清 TNF- α 、IL-6 与胆碱酯酶的变化及意义[J].海南医学院学报,2014,20(10):1428-1430,1434.
- [14] 黄小霏,檀卫平,江润昌.手足口病患儿血清 IL-6、IL-10、IL-17 水平的变化及其临床意义[J].中山大学学报:医学科学版,2012,33(2):195-197.
- [15] 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.
- [16] 赵昕峰,吴亦栋,高扬,等.血清淀粉样蛋白 A 联合 C 反应蛋白检测在手足口病患儿中的诊断价值[J].中华传染病杂志,2016,34(7):419-421.