

【 临床评价 】

热毒宁注射液联合脾氨肽口服液治疗小儿手足口病的疗效分析及对心肌酶、免疫水平的调节作用

李小象, 周 莉

开封市儿童医院感染与传染科, 河南 开封 475000

摘 要: **目的** 探究热毒宁注射液联合脾氨肽口服液治疗小儿手足口病的疗效及对机体心肌酶、免疫水平的调节作用。**方法** 选择2014年9月—2016年9月期间开封市儿童医院收治的184例小儿手足口病患者,按照入院就诊顺序将184例患儿分为观察组和对照组,每组92例,另选择20名年龄、性别匹配的健康体检儿童为健康组。对照组给予常规治疗,观察组在对照组基础上给予热毒宁注射液联合脾氨肽口服液治疗。比较两组患者的临床有效率、心肌酶、炎症因子、免疫水平。**结果** 观察组患者临床总有效率为93.48% (86/92),对照组患者的临床总有效率为80.43% (74/92),观察组患者的临床疗效明显优于对照组 ($P < 0.05$);治疗后,观察组患儿血清hs-cTnT、CK-MB、CK、TNF- α 、IL-6、CRP、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、IgA、IgM、IgG与健康组比较,差异无统计学意义;对照组上述指标与治疗前相比,显著改善,然而与健康组比较,仍具有显著性差异 ($P < 0.05$)。**结论** 热毒宁联合脾氨肽可有效控制手足口病患者全身炎症反应,修复心肌损伤,临床疗效确切,值得临床推广。

关键词: 热毒宁; 脾氨肽; 小儿手足口病; 机体免疫; 心肌酶

中图分类号: R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)05-0675-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.05.017

Effect of Reduning Injection combined with spleen aminopeptide oral solution on children with hand-foot-and-mouth disease and its regulative effect on myocardial enzyme and inflammatory level

LI Xiao-xiang, ZHOU Li

Department of infectious disease, Children's Hospital of Kaifeng city, Kaifeng 475000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of Reduning Injection (RI) combined with spleen aminopeptide oral solution on children with hand-foot-and-mouth disease and its regulative effect on myocardial enzyme and inflammatory level. **Methods** Totally 184 cases treated in Children's Hospital of Kaifeng City from September, 2014 to September, 2016 were randomly divided into observation group and control group with each group of 92 cases. Control group was given conventional therapy, on the basis of which, observation group was given RI combined with spleen aminopeptide oral solution. Clinical effect and levels of inflammatory cytokine and myocardial enzyme were compared between the two groups. **Results** The total effective rate in observation group was 93.48%, which was significantly higher than that in control group (80.43%) ($P < 0.05$). After therapy, the levels of hs-cTnT, CK-MB, CK, TNF- α , IL-6, CRP, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, IgA, IgM, and IgG in observation group showed no statistical difference compared with healthy group. Index mentioned above of control group were significantly improved, however there were still statistical difference compared with healthy group ($P < 0.05$). **Conclusion** RI combined with spleen aminopeptide oral solution could effectively decrease the levels of inflammatory cytokine as well as myocardial enzyme, which deserves clinical expansion.

Key words: Reduning Injection, spleen aminopeptide oral solution, hand-foot-and-mouth disease, immunity, myocardial enzyme

收稿日期: 2017-02-06

作者简介: 李小象 (1981—), 男, 河南开封人, 汉族, 本科, 主治医师, 研究方向为儿科感染及传染病。

Tel: 13513781832 E-mail: lixiaoxiang_198110@medthesisonline.com

手足口病是由一系列以 EV71 病毒为主的小 RNA 病毒科肠道病毒属引起的,多发于幼儿的传染性疾病。据不完全统计数据显示,2015 年手足口病位居丙类传染病发病率之首^[1]。绝大多数患儿症状较轻,出现溃疡、发热、皮疹等症状,临床预后良好。然而还有部分患儿病情较重,出现全身炎症反应症状,并发脑炎、心肌损伤、肺水肿等^[2-3],对患儿身心健康造成极大的威胁。正向平衡机体的免疫反应,减少促炎因子的大量释放是控制病情、减少组织损伤的关键。热毒宁注射液具有清热、疏风、解毒的功效^[4-6],可抑制病毒的繁殖并兼有一定的抗炎作用,广泛应用于小儿手足口病的临床治疗^[7]。脾氨肽口服液是一种免疫调节剂,可用于多种由免疫功能紊乱而导致的疾病,如呼吸道感染、肺炎、带状疱疹等^[8-9]。笔者采用热毒宁注射液联合脾氨肽口服液治疗小儿手足口病取得良好的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2014 年 9 月—2016 年 9 月期间开封市儿童医院收治的 184 例小儿手足口病患儿。纳入标准:(1)所有入组患儿均符合《儿科学》中手足口病的相关诊断标准,具有典型临床症状;(2)病例资料完整,患儿家属均知情同意。该研究获得本院伦理委员会批准。排除标准:(1)合并先天性心脏病及其他脏器功能不全;(2)合并脑病或既往脑病病史患儿;(3)对受试药物过敏患儿。按照入院就诊顺序将 184 例患儿分为观察组和对照组。对照组 92 例,男 52 例,女 40 例,平均年龄 (2.6 ± 1.0) 岁,平均病程 (7.02 ± 1.8) d;观察组 92 例,男 54 例,女 38 例,平均年龄 (2.9 ± 1.1) 岁,平均病程 (6.93 ± 1.7) d;临床症状均表现为发热、精神萎靡、拒食、手足口处出现疼痛性疱疹。两组患者临床基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。另选择 20 名年龄、性别匹配的健康体检儿童为健康组。

1.2 治疗方法

对照组患儿行常规治疗方法,包括维持酸碱、水电解质平衡、抗炎(小剂量糖皮质激素)、抗病毒(利巴韦林)治疗。5 d 为 1 个疗程。观察组在此基础上给予热毒宁注射液(江苏康缘药业股份有限公司,规格 10 mL/支),溶于 250 mL 0.9% 生理盐水静脉滴注,按 0.6 mL/kg 的量使用,滴速 30~60 滴/min,1 次/d,疗程 3 d;并加服脾氨肽口服液(北京第一生物化学药业有限公司,规格 10 mL:10 mg)1 支/d,

连续服用 5~7 d。

1.3 检测指标

1.3.1 疗效判断 参照《手足口病诊疗指南(2010 年版)》中疗效评判的相关标准^[10],显效为治疗 1~3 d 后,患儿的临床症状如皮疹、溃疡等完全消失,体温正常;有效为治疗 4~6 d 后,患儿体温恢复正常,手足、躯干及臀部的皮疹全部结痂,口部溃疡处伤口部分愈合,皮疹数目显著减少;无效为治疗 6 d 后患儿发热、皮疹、溃疡等症状均无好转甚至恶化。治疗总有效率定义为显效与有效病例数总和与总例数的比值。

1.3.2 两组患儿血清学指标比较 所有入组患儿均在入院 24 h 内采集空腹静脉血 5.0 mL,经静置离心后,收集血清于 -80°C 冰箱储存备用。用全自动分析仪(罗氏 cobas 6000)测定患者心肌酶谱水平,包括:肌酸激酶(CK)及其同工酶(CKMB)、肌钙蛋白 I(cTn-I);采用酶联免疫法测定患者血清 C 反应蛋白(CRP)、白介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,试剂盒购于上海酶联生物有限公司,操作步骤严格遵循试剂盒说明书;采用免疫比浊法测定 T 淋巴细胞亚群水平(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)及体液免疫水平(IgA、IgG、IgM)。

1.4 统计学分析

使用 SPSS19.0 软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用 t 检验,治疗前后比较采用配对样本 t 检验,计数资料以百分率(%)表示,组间比较使用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者的临床有效率比较

观察组患者临床总有效率为 93.48% (86/92),对照组患者的临床总有效率为 80.43% (74/92),数据表明观察组患者的临床疗效明显优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床有效率比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	92	52	22	18	80.43
观察	92	76	10	6	93.48*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组患儿治疗前后心肌酶水平变化

治疗前两组患儿血清 hs-cTnT、CK-MB、CK

水平均显著高于健康组 ($P < 0.05$), 提示两组患儿一定程度上存在心肌损伤。治疗后, 观察组患儿上述指标水平与治疗前相比显著降低, 且明显低于对照组患儿 ($P < 0.05$)。对照组治疗前后 CK-MB、CK 水平无显著变化。该数据表明, 观察组治疗方案修复心肌损伤的能力更佳。

2.3 两组患儿治疗前后炎症因子水平变化

血清学数据显示, 治疗前两组患儿 TNF- α 、IL-6、CRP 水平明显高于健康组, 提示患儿机体普遍存在炎症反应; 经治疗后观察组患儿炎症因子水平显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组患者上述炎症因

子水平与健康组相比, 差异无统计学意义; 对照组患儿炎症因子水平亦明显下降, 然而与健康组相比, 仍呈现较高水平 ($P < 0.05$)。结果表明, 观察组治疗方案能够更加有效地控制机体炎症反应。

2.4 两组患儿治疗后免疫水平变化

治疗后观察组患儿 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、IgA、IgM、IgG 水平与健康组比较, 差异无统计学意义。对照组患儿 CD3⁺、CD4⁺、IgA、IgG 水平显著低于健康组, CD8⁺、IgM 水平明显高于对照组 ($P < 0.05$), 表明对照组患者机体免疫水平紊乱未得到完全纠正。

表2 两组患儿治疗前后心肌酶水平比较

Table 2 Comparison on myocardial enzyme levels before and after treatment between two groups

组别	n/例	hs-cTnT/(ng·L ⁻¹)		CK-MB/(U·L ⁻¹)		CK/(U·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
健康	20	7.75±1.1		16.24±3.3		137.45±27.2	
对照	92	22.8±2.6 ^Δ	9.6±1.4 ^{*Δ}	37.6±2.2 ^Δ	34.7±7.9 ^Δ	232.1±65.9 ^Δ	222.2±61.1 ^Δ
观察	92	22.4±4.2 ^Δ	8.01±1.2 ^{*#}	37.7±3.2 ^Δ	16.6±2.1 ^{*#}	232.2±66.4 ^Δ	137.4±56.8 ^{*#}

与同组治疗前比较: ^{*} $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [#] $P < 0.05$; 与健康组比较: ^Δ $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs control group after treatment; ^Δ $P < 0.05$ vs health group

表3 两组患儿治疗前后炎症因子水平比较

Table 3 Comparison on inflammatory factors between two groups before and after treatment

组别	n/例	TNF- α /(μ g·L ⁻¹)		IL-6/(μ g·L ⁻¹)		CRP/(mg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
健康	20	1.03±0.28		2.19±0.77		1.22±0.24	
对照	92	4.71±1.19 ^Δ	2.29±0.72 ^{*Δ}	5.69±2.86 ^Δ	3.73±0.94 ^{*Δ}	4.39±1.37 ^Δ	2.68±1.21 ^{*Δ}
观察	92	4.63±1.22 ^Δ	1.03±0.32 ^{*#}	5.72±3.18 ^Δ	2.24±0.75 ^{*#}	4.32±1.49 ^Δ	1.24±0.35 ^{*#}

与同组治疗前比较: ^{*} $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [#] $P < 0.05$; 与健康组比较: ^Δ $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs control group after treatment; ^Δ $P < 0.05$ vs health group

表4 两组患儿治疗后免疫水平比较

Table 4 Comparison on immune levels between two groups after treatment

组别	n/例	细胞免疫/%			体液免疫/(g·L ⁻¹)		
		CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	IgA	IgM	IgG
健康	20	69.66±7.57	38.11±6.62	25.83±8.91	1.15±0.46	1.24±0.41	8.93±2.15
对照	92	66.91±6.37 ^Δ	36.6±5.18 ^Δ	32.04±3.26 ^Δ	0.82±0.23 ^Δ	1.36±0.22 ^Δ	7.47±1.51 ^Δ
观察	92	69.19±4.62 [#]	37.98±3.33 [#]	25.89±6.38 [#]	1.13±0.33 [#]	1.25±0.29 [#]	8.84±2.20 [#]

与健康组比较: ^{*} $P < 0.05$; 与对照组比较: [#] $P < 0.05$

[#] $P < 0.05$ vs control group after treatment; ^Δ $P < 0.05$ vs health group

2.5 两组患儿不良反应发生情况比较

两组患儿在治疗期间均未发生严重不良反应。

3 讨论

手足口病传染性强, 免疫力低下者极易传染, 在学校等小儿聚集场所经常呈爆发式发病。然而目

前还没有特异性疫苗, 因此寻找一种积极有效的治疗方法, 对降低发病率有着积极的意义。

研究表明病毒的直接损伤与机体过免疫状态造成的免疫损伤是该病主要的发病机制, 因此抑制病毒的繁殖与正向调节机体免疫水平是控制病情的关

键。笔者在常规用药的基础上加用热毒宁和脾氨肽口服液治疗小儿手足口病,结果显示,观察组的临床总有效率显著高于对照组,且不增加不良反应发生风险。传统中医认为手足口病属于“湿热”病,由心脾积热而导致,其对症治疗应以解表清热、散透风邪为根本^[11]。热毒宁注射液是一种以青蒿、金银花、栀子为主要成分的中药制剂,具有清热解毒的功效。已有大量的临床研究表明热毒宁治疗小儿手足口病临床疗效显著。脾氨肽口服液是一种新型的免疫调节剂,其来源于健康动物脾脏,富含多种人体必需的免疫调节因子,常作为一种被动免疫疗法,广泛应用于临床实践。考察患儿心肌酶谱以及免疫水平发现,两组患儿心肌酶谱水平均显著高于健康组,且免疫相关因子水平与健康组比较,存在显著差异,表明手足口病患儿普遍存在一定程度的心肌损伤及免疫紊乱现象。该结果与王中玉^[12]、付圆^[13]等的报道一致。已有报道证实,病毒入侵机体后可引起机体应激和全身炎症反应,大幅上升的炎症因子进一步促进白介素因子和血小板因子的活化与释放,扩大炎症反应,加重病情^[14-15]。另外, EV71 病毒具有强嗜心肌性,导致心肌酶谱异常^[16-17]。疗效显示,常规基础上加用热毒宁和脾氨肽的治疗方案修复心肌损伤的能力、对炎症反应的控制能力、免疫正向调节能力更佳。李海燕^[18]的研究结果亦显示,热毒宁从根本上缓解患儿心脾湿热,脾氨肽可通过调节 T 淋巴细胞亚群水平,增强 T 淋巴细胞的杀伤能力,纠正手足口病患儿免疫功能低下及全身炎症反应状态,两者联用具有明显的协同作用。

综上所述,热毒宁联合脾氨肽可有效控制全身炎症反应,积极修复心肌损伤,临床疗效确切,值得临床推广。

参考文献

- [1] 孙世洋. 手足口病(EV71 和 CVA16)病毒样颗粒疫苗免疫原性及保护性研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [2] 杨璞叶, 刘蒲芳, 杨 震, 等. 杨震教授治疗重症手足口病脑炎经验 [J]. 陕西中医, 2015(1): 75-77.
- [3] 李伶芝. 重症手足口病并发神经源性肺水肿的机制 [J]. 国际儿科学杂志, 2015, 42(1): 55-58.
- [4] Xu X Q, Geng T, Zhang S B, et al. Inhibition of Re Du Ning Injection on enzyme activities of rat liver microsomes using cocktail method [J]. Chin Herb Med, 2016, 8(03): 231-241.
- [5] 李海波, 于 洋, 王振中, 等. 热毒宁注射液抗病毒活性成分研究 (I) [J]. 中草药, 2014, 45(12): 1682-1688.
- [6] 倪天庆, 胡思源, 司端运, 等. 热毒宁注射液人体药理学试验研究 [J]. 中草药, 2015, 46(15): 2270-2274.
- [7] 余 俭. 抗菌抗病毒新药——热毒宁注射液 [J]. 中南药学, 2010, 08(7): 548-550.
- [8] 林日华, 彭伟娇, 周仙仕. 扑尔敏联合脾氨肽口服液治疗小儿特应性皮炎临床疗效观察 [J]. 现代诊断与治疗, 2015(3): 513-514.
- [9] 万慕媛, 张 帆. 双歧杆菌三联活菌联合脾氨肽口服液佐治小儿重症肺炎的疗效及其对 T 细胞亚群的影响 [J]. 实用临床医学, 2016, 17(8): 58-59.
- [10] 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.
- [11] 钱慧莉, 阎志新, 张有起, 等. 凝结芽孢杆菌活菌片联合热毒宁注射液治疗手足口病的疗效观察 [J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(9): 1050-1052.
- [12] 王中玉. 热毒宁联合丙种球蛋白治疗手足口病及对血清炎症细胞因子与心肌酶的影响 [J]. 山东医药, 2014, (36): 68-70.
- [13] 付 圆. 喜炎平与丙种球蛋白联合治疗手足口病及对血清炎症细胞因子与心肌酶的影响 [J]. 北方药学, 2015, (5): 44-45.
- [14] 徐书珍, 逯广龙, 赵桂娟. 热毒宁治疗手足口病全身炎症反应疗效观察 [J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(12): 1187-1187.
- [15] 田健美, 李健琴, 孔小行, 等. 144 例手足口病患儿细胞和体液免疫变化及意义 [J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(12): 1156-1158.
- [16] 郑 红, 杜潘艳, 陈 苏. 手足口病患儿血清心肌酶、乳酸水平与病毒载量的检测及意义 [J]. 中国热带医学, 2016, 16(9): 917-919.
- [17] 卢 娟, 都鹏飞, 孔 慧. 肠道病毒 71 型病毒性心肌炎小鼠模型的建立及 3-氮唑核苷的干预 [J]. 中华疾病控制杂志, 2016, 20(4): 412-416.
- [18] 李海燕, 纪建兵. 脾氨肽联合热毒宁注射液治疗手足口病疗效观察 [J]. 河北中医, 2010, 32(11): 1668-1670.