· 临床报道 ·

中西联合治疗重症手足口病合并脑炎患儿的疗效观察

李灼 陈俊 时珺 江涛 缪红军 喻文亮 梅小丽

肠道病毒 71 型(human enterovirus 71, EV71)是一种具有较强致病性的肠道病毒,是导致小儿手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)的主要病原体,重症患儿主要并发症为无菌性脑膜炎、脑炎、急性弛缓性麻痹、神经源性肺水肿等严重的与神经系统损伤,病情进展快,易发生死亡^[1]。据报道我国重症病例 80% 以上、死亡病例 90% 以上是由 EV71 感染所致,目前现代医学治疗方面尚无特异、高效的手足口病抗病毒治疗药物,主要是对症治疗^[2],近年来,许多学者开始从中医药领域寻求突破,研究发现,运用中西医结合治疗手足口病,可缩短病程,提高疗效^[3-5],提示中医药治疗病毒感染性疾病存在一定的优势和潜力。本研究拟以国家卫生部《手足口病诊疗指南(2010 年版)》^[6]推荐中成药安宫牛黄丸、参麦注射液及我院抗病毒制剂抗 601 口服液为例,联合进行中西结合治疗,为临床治疗用药提供科学实验依据和新的思路方法。

资料与方法

1 诊断标准 参照《手足口病诊疗指南(2010 年版)》^[6],临床出现手足口病症状:手、足、口、臀部皮疹,伴或不伴发热。存在中枢神经系统受累症状和体征,脑脊液检查细胞数明显增高且实验室肠道病毒 EV71 特异性核酸阳性。重症病例:其中重症病例诊断标准:(1)重型:出现神经系统受累表现。如:精神差、嗜睡、易惊、谵妄;头痛、呕吐;肢体抖动,肌阵挛、眼球震颤、共济失调、眼球运动障碍;无力或急性弛缓性麻痹;惊厥。体征可见脑膜刺激征,腱反射减弱或消失。(2)危重型:出现下列情况之一者:①频繁抽搐、昏迷、脑疝。②呼吸困难、紫绀、血性泡沫痰、肺部罗音等。③休克等循环功能不全表现。

2 纳入及排除标准 纳入标准:符合诊断标准的中枢神经系统受累的各型手足口病患者;患儿家属签

署知情同意书。排除标准:患儿不配合或者无法进行中医治疗;严重肝、肾功能损害。

3 一般资料 依据卫生部《手足口病诊疗指南(2010 版)》^[6]诊断标准^[6],110 例 2013 年 6 月—2015 年 6 月入住南京市儿童医院重症监护病房重症手足口病合并脑炎患儿,按随机数字表法分为中西结合组与对照组。两组患儿在入院时性别、年龄、体重、病程、临床表现、急性生理学与慢性健康状况评分 II (A-PACHE II) 等一般资料比较(表 1),差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究通过南京医科大学附属儿童医院伦理委员会审核(No. 201407006-1)。

表 1 一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	中西结合组(54 例)	对照组(56 例)	P 值
性别(男/女)	30/24	34/22	0.252
年龄(岁)	2.3 ± 1.5	2.5 ± 1.1	0.278
体重(kg)	12.8 ± 4.4	11.7 ± 5.1	0.163
发病时间(天)	2.6 ± 1.3	3.0 ± 1.5	0.194
心率(次/min)	146.4 ± 25.6	132.3 ± 31.5	0.097
平均动脉压(mmHg)	67.0 ± 24.4	71.6 ± 19.2	0.222
动脉氧分压(mmHg)	106.6 ± 45.3	110.4 ± 48.1	0.151
入院体温(℃)	38.6 ± 2.3	38.8 ± 2.1	0.346
惊厥次数(次/天)	6.0 ± 4.3	5.0 ± 4.7	0.174
APACHE II(分)	31.5 ± 6.8	28.3 ± 10.8	0.086
WBC($\times 10^9/L$)	14.1 ± 4.5	12.2 ± 6.1	0.114
脑脊液细胞数(个/L)	103.2 ± 44.1	90.0 ± 50.6	0.083

4 治疗方法 两组患儿均实施常规治疗,主要包括采用 20% 的甘露醇(华润双鹤药业股份有限公司,批号: S1308038)对颅高压进行控制;免疫球蛋白(2.5 g/瓶,成都蓉生药业有限责任公司,批号: 201312161B) 1 g/(kg·d) 静脉注射,连用 2 天,限制液体入量 80 mL/(kg·d);利巴韦林(2 mL: 100 mg,山东圣鲁制药有限公司,批号: 1302132621) 10 mg/(kg·d) 抗病毒的治疗,疗程 7 天;辅以支持对症处理,同时监测血压、血氧、心率、血气,对需要机械通气支持患儿实施机械通气。中西结合组在常规治疗的基础上,加用参麦注射液(20 mL/瓶,雅安三九药业有限公司,批号: 1304207) 0.7 ~ 1 mL/(kg·d),给药 5 天;安宫牛黄丸(长春新安药业有限公司,批号: 1300105),给药 7 天;本医院内抗病毒制剂抗 601 口服液(成分: 黄芩、黄柏、大黄、板蓝根、金银花),给药 7 天。

基金项目:江苏省中医药局科技项目(No. LZ13117);江苏省科技项目(No. BL2014008)

作者单位:南京医科大学附属儿童医院急诊科(南京 210008)

通讯作者:梅小丽, Tel: 025-8301138, E-mail: himeiji@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170322.062

表 2 110 例重症手足口病合并脑炎患儿疾病观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	发热时间 (天)	惊跳时间 (天)	皮疹消退时间 (天)	机械通气 (天)	PICU 滞留时间 (天)	WBC ($\times 10^9/L$)	脑脊液细胞数 (个/L)
对照	56	4.4 ± 1.9	4.1 ± 1.7	7.6 ± 2.1	9.0 ± 4.5	9.1 ± 4.3	11.6 ± 4.2	30.4 ± 48.3
中西结合	54	3.2 ± 2.1*	2.3 ± 1.5*	5.8 ± 3.4*	7.6 ± 5.3*	8.7 ± 4.2	8.5 ± 3.7*	13.3 ± 25.1**

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

5 观察指标 观察记录两组患儿的惊跳、皮疹消退时间;发热持续时间;机械通气时间;重症监护病房(pediatric intensive care unit, PICU)滞留时间;病死率;脑脊液细胞数、外周血 WBC 计数情况。

6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件包进行分析,定量资料进行正态性检验(K-S 法)。正态分布的定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。正态分布、方差齐的计量资料采用独立样本的 t 检验;正态分布、方差不齐的计量资料则采用 t' 检验;非正态分布的计量资料采用秩和检验;定性资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

两组发热、惊跳、皮疹消退时间、机械通气时间、PICU 滞留时间、病死率、脑脊液细胞数及外周血 WBC 计数比较(表 2) 与对照组比较,中西结合组的发热持续时间、惊跳缓解时间、皮疹消退时间及机械通气时间缩短($P < 0.05$),脑脊液细胞数、外周血 WBC 计数降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。对照组病死率为 5.4%(3/56),中西医结合组为 3.7%(2/54),两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。PICU 滞留时间两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

重症手足口病起病隐匿急骤,变化迅捷,从正常转为危重多在顷刻之间,危重者多于几小时到数天内死亡。导致 EV71 感染引起重症手足口病的发病机制仍未完全清楚,推测可能与病毒直接侵犯组织细胞(如脑组织)或病毒脓毒症所致异常免疫反应有关^[7]。中医学大多数学者认为手足口病属于“温病”范畴,而且有“毒夹湿”之特点。由于小儿肺脏娇嫩,藩篱疏薄,时邪毒由口鼻而入,内侵肺脾,肺气失宣,则见发热、头痛,若邪毒逆传心包,内陷厥阴,可出现壮热、神昏、抽搐等危象^[8]。国内已有许多学者从中医药领域寻求本病治疗,如高军^[3]采用银翘散合碧玉散加减治疗手足口病 45 例,3 天为 1 个疗程,总有效率为 95.5%;钱泽全等^[5]用银翘散加减联合干扰素雾化吸入治疗小儿手足口病,缩短了病程。这些研究提示中医药治疗病毒感染性疾病存在一定的优势和潜力,且中药价格低廉,有利于降低临床用药成本、减少药物的不

良反应。

本研究联合应用发现可以缓解惊跳和发热、同时可以减少机械通气时间,促进脑脊液细胞数和外周血 WBC 恢复正常,说明中西医结合治疗对增强病人体质,清除病毒感染和保护中枢神经系统方面具有积极的作用。研究采用参麦注射液,内含红参、麦冬;同时加用安宫牛黄丸,其主要成分为:牛黄、水牛角浓缩粉、人工麝香、珍珠等;辅以我院抗病毒制剂抗 601 口服液,内含黄芩、黄柏、大黄、板蓝根、金银花,共同起到益气固脱、清热解毒、镇惊开窍的功效。但在重症监护病房滞留时间和病死率方面未发现显著差异,考虑可能与研究样本数量偏少有关。

综上所述,临床联合应用参麦注射液、安宫牛黄丸、抗病毒制剂有利于控制重症手足口病合并脑炎的临床症状,促进疾病康复,值得推广,同时临床应继续进行更大规模的多中心研究,为中药治疗重症手足口病提供更多数据。

参 考 文 献

- [1] 王中林. 肠道病毒 71 感染的研究进展[J]. 国外医学·儿科学分册, 2001, 28(6): 311-313.
- [2] 陈志强. 手足口病治疗研究进展[J]. 当代医学, 2011, 17(6): 13-14.
- [3] 高军. 银翘散合碧玉散加减治疗手足口病 45 例[J]. 中医儿科杂志, 2008, 4(5): 36-37.
- [4] 孙光茂, 马春亮, 徐爱红, 等. 中西医结合治疗手足口病 38 例[J]. 新中医, 2004, 36(4): 59-60.
- [5] 钱泽全, 许国钧. 银翘散加减联合干扰素雾化吸入治疗小儿手足口病 80 例疗效观察[J]. 中医药临床杂志, 2008, 20(2): 153-154.
- [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] Chang LY, Hsiung CA, Lu CY, et al. Status of cellular than humoral immunity is correlated with clinical outcome of enterovirus 71 [J]. Pediatr Res, 2006, 60(4): 466-471.
- [8] 张国梁, 颜鹏飞, 陈必全, 等. 837 例手足口病普通型中医临床流行病学研究分析[J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(9): 763-766.

(收稿:2015-10-18 修回:2016-10-27)

责任编辑:汤 静