

· 临床论著 ·

自拟金莲清热方联合干扰素治疗小儿重症手足口病的临床观察

任 娜 胡善雷 刘建民 王 丽 陈岩岩

摘要 目的 观察自拟金莲清热方联合干扰素对重症手足口病患儿血清血管内皮生长因子(VEGF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及白介素族水平的影响。**方法** 将 106 例重症手足口病患儿,按随机数字表法分为两组,对照组(53 例)基础治疗上予以干扰素治疗,观察组(53 例)基础治疗上予以自拟金莲清热方联合干扰素治疗,观察并记录两组间临床指标缓解、炎症指标、免疫功能变化及临床疗效及并发症发生情况。**结果** 对照组有效率为 71.70% (38/53),低于观察组 [88.68% (47/53)],差异有统计学意义($\chi^2=4.810$, $P<0.05$);观察组退热时间、溃疡愈合时间、斑疹消退时间及治疗时间均少于对照组($P<0.05$);与对照组比较,观察组治疗后血清 VEGF、TNF- α 及白介素族水平降低,CD3⁺、CD4⁺ 水平升高,CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平降低($P<0.05$)。两组均未见明显的不良反应。**结论** 自拟金莲清热方联合干扰素可降低重症手足口病患儿血清 VEGF、TNF- α 及白介素族水平,提高免疫功能,疗效较单纯干扰素治疗更佳。

关键词 自拟金莲清热方;干扰素;重症手足口病;血清血管内皮生长因子;肿瘤坏死因子- α ;白介素族

Clinical Effect of Self-formulated Jinlian Qingre Recipe Combined with Interferon in Treatment of Severe Hand-Foot-Mouth Disease Children Patients REN Na, HU Shan-lei, LIU Jian-min, WANG Li, and Chen Yan-yan Department of Pediatrics, The Infectious Disease Hospital of Henan Province, Zhengzhou (450061)

ABSTRACT Objective To study the effect of self-formulated Jinlian Qingre Recipe (JQR) combined with interferons on serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukins (ILs) in treatment of severe hand-foot-mouth disease (HFMD) children patients. **Methods** Totally 106 HFMD children patients were assigned to the control group and the observation group, 53 cases in each group. Patients in the control group received conventional treatment, while those in the observation group received additionally self-formulated JQR. The relief of clinical symptom, inflammation indicators, changes of immune functions, clinical curative effect, and complications after treatment were compared between the two groups. **Results** The effective rate was 71.70% (38/53) in the control group, lower than that in the observation group [88.68% (47/53)], $\chi^2=4.810$, $P<0.05$. Antipyretic time, ulcer healing time, rash subside time, and treatment time were lower in the observation group than in the control group ($P<0.05$). Compared with the control group, serum levels of VEGF, TNF- α , and ILs decreased, levels of CD3⁺ and CD4⁺ increased, levels of CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺ decreased after treatment in the observation group ($P<0.05$). Adverse drug reactions did not appear in two groups. **Conclusion** Self-formulated JQR combined interferon could reduce levels of serum VEGF, TNF- α , and ILs, improve immune functions of HFMD children patients, and the therapeutic effect was better than interferon treatment alone.

KEYWORDS self-formulated Jinlian Qingre Recipe; interferon; severe hand-foot-mouth disease; serum vascular endothelial growth factor; tumor necrosis factor- α ; interleukins

基金项目:郑州市科技重大专项基金资助项目(No. 152PZDZX035)

作者单位:河南省传染病医院儿科(郑州 450061)

通讯作者:任 娜, Tel: 18703835587, E-mail: nanazz08_82@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20180119.104

手足口病是儿童时期的常见传染病,可因多种肠道病毒导致。近年来我国部分地区流行性广泛,急性期患病后机体迅速反应,出现免疫作用,随着病情进一步恶化,免疫功能受到抑制。如果治疗不及时,可导致机体并发症及多脏器功能损害,往往危重症出现肺出血,直接危及生命^[1]。因此有效的治疗对策对改善疾病转归具有重要临床意义^[2]。目前重组人干扰素 α -2b具有增强 T、B 淋巴细胞功能,能够提高自身免疫功能从而清除病毒。随着研究深入,中药也存在很多抗病毒的药,且在手足口病临床治疗中具有较为显著的优势^[3,4],清热解毒成为基本治疗原则。现阶段研究发现细胞因子和趋化因子在手足口病的发病中起重要作用^[5]。现选取本院重症手足口病患儿 106 例,采用自拟金莲清热方联合干扰素治疗,观察其对血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及白介素族水平的影响,报告如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 参照《手足口病诊疗指南(2010 年版)》^[6]诊断标准。

1.2 中医诊断标准 参照《现代中医儿科学》^[7]中手足口病的辨证原则,属外感时邪,脾胃蕴热。症见:手足口腔黏膜出现疱疹或溃破成溃疡,伴发热、拒食、烦躁、纳差,大便秘结或不畅,舌质红苔黄,脉滑数或指纹紫滞。

2 纳入标准 (1)符合西、中医诊断标准;(2)年龄 1~5 岁;(3)患儿无其他传染性疾病;(4)患者监护人签署知情同意书。

3 排除标准 (1)已接受采取干扰素及其衍生物药物治疗,或接受过抗体或激素治疗;(2)伴有血液系统疾病、先天性畸形、严重肝、肾功能不全及精神系统疾病。

4 临床资料 106 例均为 2013 年 3 月—2015 年 1 月本院儿科门诊与病房收治重症手足口病患儿,符合纳入标准。按随机数字表法分为两组。对照组 53 例,其中男 31 例,女 22 例;年龄 1~5 岁,平均(3.38 $\pm$ 0.86)岁;病程 1~4 天,平均(2.26 $\pm$ 0.89)天;观察组 53 例,其中男 30 例,女 23 例;年龄 1~5 岁,平均(3.29 $\pm$ 0.91)岁;病程 1~5 天,平均(2.13 $\pm$ 0.85)天,两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),本研究经本院伦理委员会审核(No. IEC-2013-023)。

5 治疗方法 两组均常规口腔、皮肤护理,保证休息,吸氧并观察生命体征变化,给予输液,营养支持,保持水、电解质和酸碱平衡,维持内环境稳定,并予以抗病毒、预防感染治疗及对症光疗,有继发细菌感染症状者给予抗生素药物治疗。对照组在此治疗基础上予以干扰素治疗,100 万 IU 重组人干扰素 α -2b(300 万 IU/支,长春海伯尔生物技术有限责任公司,生产批号:201302D02)肌肉注射,1 次/天;观察组在对照组治疗基础上予以自拟金莲清热方(组成:金莲花 15 g 连翘 6 g 大青叶 8 g 板蓝根 8 g 生石膏 10 g 知母 8 g 生地黄 10 g 玄参 6 g 炒苦杏仁 6 g)治疗,根据患儿体质及服药情况随证加减,气虚者加黄芪 10 g;阴虚内热者加生地 10 g;胃热重者加生石膏 10 g,黄柏 6 g,浸泡 30 min,500 mL 水煎取 100 mL,每天 1 剂,2 次/天,早、晚各 1 次温服,两组用药时间均为 5 天。

6 观察指标及检测方法

6.1 主要症状、体征改善状况,包括退热时间、溃疡愈合时间、斑疹消退时间及治疗时间。临床疗效判定标准参照《手足口病预防控制指南》^[8],记录所有患儿临床症状变化状况,显效:患儿连续 3 天体温测量均正常,皮疹消退时间 <3 天,痊愈时间 <7 天,临床症状完全消失;有效:患儿连续 3 天体温测量趋于正常,皮疹消退时间 <5 天,痊愈时间 <11 天,临床症状基本消失;无效:患儿体温持续异常,症状无明显好转甚至加重,并伴有抽搐、神经功能障碍等严重并发症。

6.2 血清 IL-6、IL-10、IL-17 及 TNF- α 水平检测 分别于治疗前、后晨起 8:00—9:00 空腹抽取患儿肘静脉血 3 mL,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测。

6.3 VEGF 水平检测 采用双抗体夹心 ELISA 法检测,仪器为深圳 Rayto Rt-6100 型酶标仪,应用美国 R&D Systems 公司酶联免疫诊断试剂盒,严格按照试剂盒说明书进行操作。

6.4 血清 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平)检测 仪器为美国贝克曼库尔特生物技术有限公司提供的 Epicsxl 流式细胞仪,试剂盒由美国 BD 公司提供,所有指标均严格按照厂家说明书操作。

6.5 治疗期间不良反应状况。

7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件包进行分析,符合正态性的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组治疗前后比较予配对 t 检验,两组间比较,采用成组 t 检验,临床疗效及并发症采用百分率(%)表示,采用

χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

讨 论

结 果

1 两组临床疗效比较(表 1) 治疗后对照组临床有效率为 71.70%(38/53), 观察组为 88.68%(47/53), 观察组高于对照组($\chi^2 = 4.810, P < 0.05$)。

表 1 两组临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效
对照	53	21(39.62)	17(32.08)	15(28.30)
观察	53	29(54.72)	18(33.96)	6(11.32)

2 两组临床指标缓解状况比较(表 2) 观察组患者退热时间、溃疡愈合时间、斑疹消退时间及治疗时间均低于对照组(t 值分别为 5.532、8.204、6.061、4.077, $P < 0.05$)。

表 2 两组临床指标缓解状况比较 ($d, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	退热时间	溃疡愈合时间	斑疹消退时间	治疗时间
对照	53	2.41 $\pm$ 0.76	3.67 $\pm$ 0.59	3.31 $\pm$ 0.74	5.82 $\pm$ 1.34
观察	53	1.63 $\pm$ 0.69 *	2.82 $\pm$ 0.47 *	2.49 $\pm$ 0.65 *	4.79 $\pm$ 1.26 *

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

3 两组治疗前后 VEGF、TNF- α 及白介素族水平比较(表 3) 与治疗前比较, 两组患儿治疗后血清 VEGF、TNF- α 及白介素族水平均降低($P < 0.01$), 且观察组降低幅度较对照组更大($P < 0.05$)。

4 两组治疗前后 T 淋巴细胞水平比较(表 4) 与治疗前比较, 两组治疗后 CD3⁺、CD4⁺ 水平升高, CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平降低($P < 0.01$); 观察组治疗后 CD3⁺、CD4⁺ 水平高于对照组, CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平低于对照组($P < 0.05$)。

5 不良反应 两组患者均获得随访, 无明显不良反应出现, 亦未出现血、尿、便及肝、肾功能异常。

近年来手足口病发病率呈升高趋势^[9]。目前其发病机制尚不十分清楚, 可能与病毒在体内大量复制引起细胞破坏有关^[10]。近年来研究发现其发病除与肠道病毒毒力有关外, 体内免疫功能紊乱引起细胞因子水平异常^[11], 临床治疗多以抗病毒和抗感染治疗为主。中医药治疗在手足口病的治疗中有一定优势, 中药抗病毒的作用在临床治疗中取得良好的效果。手足口病属中医学“火毒”、“疫毒”的范畴, 病机为外感疫毒, 湿热内蕴、心经火盛, 心经之火上蒸于口舌、热毒郁而为疹、湿又聚而成疱, 故治宜清热解毒、凉血祛湿为主^[12]。笔者根据这一中医学治疗原则, 选用自拟金莲清热方。方中金银花清热解毒; 大青叶清热凉血, 解毒透疹; 生石膏、知母清热泻火, 滋阴除烦; 玄参凉血利咽, 杏仁降逆气, 诸药合用, 共奏清热解毒, 利咽生津, 止咳祛痰之功。再配合干扰素, 可通过刺激细胞内寡核苷酸的合成, 活化内源性核酸内切酶进而抑制病毒 mRNA 的信息传递, 从而抑制病毒复制^[13]。

有研究发, 现细胞因子与手足口病患儿发病关系密切^[14]。IL-6、IL-17 为促炎因子, IL-10 为抗炎因子, 据报道 IL-6、IL-10、IL-17 间存在相互促进与制约关系^[15]。目前临床手足口病存在较多的辅助诊断指标, 其中血清 VEGF 水平检测可作为评估手足口病患儿病情的重要指标之一^[16]。

重症手足口病患儿存在不同程度的免疫功能紊乱^[17], 特别是 CD4⁺ 水平下降, 并存在抗炎 - 促炎机制失衡, 上述指标的变化可能是重症手足口病患儿发病的重要原因之一^[18]。自拟金莲清热方联合干扰素治疗, 可改善重症手足口病患儿免疫功能, 提高抗病毒能

表 3 两组治疗前后血清 VEGF、TNF- α 及白介素族水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	VEGF (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	IL-17 (pg/mL)	TNF- α (ng/L)
对照	53	治疗前	214.21 $\pm$ 98.64	43.67 $\pm$ 8.59	54.68 $\pm$ 9.61	40.12 $\pm$ 8.12	231.45 $\pm$ 112.34
		治疗后	173.45 $\pm$ 80.35 *	34.82 $\pm$ 7.64 *	40.25 $\pm$ 9.14 *	32.57 $\pm$ 7.86 *	113.63 $\pm$ 81.24 *
观察	53	治疗前	209.37 $\pm$ 95.27	46.02 $\pm$ 9.01	53.97 $\pm$ 10.24	39.86 $\pm$ 8.06	229.64 $\pm$ 109.57
		治疗后	127.35 $\pm$ 74.18 * Δ	25.31 $\pm$ 5.27 * Δ	29.16 $\pm$ 8.54 * Δ	21.57 $\pm$ 7.59 * Δ	42.16 $\pm$ 37.59 * Δ

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$; 表 4 同

表 4 两组治疗前后 T 淋巴细胞水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间点	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	53	治疗前	59.35 $\pm$ 6.26	29.86 $\pm$ 4.18	30.59 $\pm$ 2.54	0.99 $\pm$ 0.33
		治疗后	66.39 $\pm$ 6.46 *	34.79 $\pm$ 4.75 *	28.68 $\pm$ 2.09 *	1.21 $\pm$ 0.47 *
观察	53	治疗前	59.27 $\pm$ 6.32	29.67 $\pm$ 4.26	30.51 $\pm$ 2.67	0.97 $\pm$ 0.30
		治疗后	72.83 $\pm$ 6.51 * Δ	39.26 $\pm$ 4.96 * Δ	26.81 $\pm$ 2.01 * Δ	1.42 $\pm$ 0.42 * Δ

力。故诊治过程中时,应对手足口病患儿 T 细胞亚群进行监测,观察其动态演变,从而对患儿病情及预后作出评估。

参 考 文 献

- [1] 王晓冬,霍习敏,张银瑞,等.手足口病重型患儿血清炎症指标检测的临床意义[J].中华医院感染学杂志, 2015, 25(24): 5694-5696.
- [2] 高淑林,王浩,袁美锦.重组人干扰素 α -2b联合炎琥宁对手足口病患儿炎性反应和免疫功能的影响[J].河北医药, 2015, 37(18): 2732-2735.
- [3] 张翠平,付艳颖,谢艳飞,等.复方连芩双层缓释药膜与金莲清热泡腾片对手足口病患儿血清免疫水平的影响比较[J].临床合理用药杂志, 2016, 9(5A): 70-71.
- [4] 张翠平,付艳颖,谢艳飞,等.自制复方连芩双层缓释药膜联合金莲清热泡腾片治疗小儿手足口病及其血清因子水平的影响[J].临床合理用药杂志, 2016, 9(4A): 78-79.
- [5] 王晓冬,霍习敏,徐梅先,等.儿童重症手足口病细胞因子变化研究[J].河北医药, 2015, 37(1): 73-75.
- [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] 江育仁主编.现代中医儿科学[M].上海:上海中医药大学出版社, 2005: 327.
- [8] 中华人民共和国卫生部.手足口病预防控制指南[R].北京:中华人民共和国卫生部, 2009.
- [9] 王成宝,杨朝晖,陈建杰,等.中西医结合治疗手足口病 203 例疗效观察[J].时珍国医国药, 2013, 24(11): 2701-2702.

- [10] 卢芝君,叶爱菊.手足口病患儿治疗前后血清白介素-10、12 和肿瘤坏死因子- α 水平的变化[J].中国医药导报, 2014, 11(2): 79-80.
- [11] 周林舫,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.
- [12] 唐春翊,徐逢敏,郭晓楠.中西医结合治疗手足口病的疗效观察[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2012, 6(6): 54-56.
- [13] 周卫军.痰热清注射液联合 α 1b 干扰素雾化治疗小儿手足口病疗效观察[J].河北医学, 2013, 35(2): 264-266.
- [14] 吴闽江.手足口病患儿血清中白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 与白细胞介素-10 水平变化的意义[J].中国乡村医药, 2014, 21(20): 31-32.
- [15] 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): 3157-3159.
- [16] 贺海珊,邓春.血清中血管内皮细胞生长因子的变化对手足口病患儿临床治疗的指导意义[J].儿科药理学杂志, 2016, 22(2): 5-8.
- [17] 徐俊,薛建,黄辉,等.手足口病患儿机体免疫功能临床研究[J].检验医学与临床, 2014, 11(3): 339-340.
- [18] 孙春艳,徐书珍,张定荣,等.手足口病患儿早期抗炎-促炎机制及免疫功能变化的研究[J].中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2014, 10(5): 86-89.

(收稿: 2016-07-24 在线: 2018-05-02)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶

中国中西医结合杂志社微信公共账号已开通

中国中西医结合杂志社已经开通微信公共账号,可通过扫描右方二维码或者搜索微信订阅号“中国中西医结合杂志社”加关注。本杂志社将通过微信不定期发送《中国中西医结合杂志》、*Chinese Journal of Integrative Medicine* 的热点文章信息,同时可查看两本期刊的全文信息,欢迎广大读者订阅。

