

· 临床报道 ·

羚羊钩藤汤辅助治疗重症手足口病患儿的临床观察

黄月艳^{1,2} 柳国胜² 韦叶生¹ 李强¹ 黄云峰¹ 李清锋¹黄肯¹ 韦爱伯¹ 游金勇¹ 黄致敬¹ 罗秀状¹

手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)是由肠道病毒感染所致的,临床上以儿童多见的,以手足口局部皮肤黏膜出现多发性水疱为特征的急性全身性传染性疾病,本病流行于全世界^[1]。近年来我国 HFMD 的发病率和病死率都有逐年递增趋势,给防治工作带来许多压力,控制 HFMD 病死率已经成为全社会的重要任务之一^[2]。研究表明, HFMD 病毒感染后,出现脑膜炎、脑炎、脑干脑炎、脑脊髓炎或肺水肿,循环障碍等危重病情,是导致患儿病死的重要原因^[3]。有神经损害的重症患儿,病情进展快速,危及生命安全,单纯用西医治疗效果欠佳^[4]。血清星形胶质源性蛋白(S100B)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)增高与神经系统感染损伤有关, S100B、NSE 动态变化与重症 HFMD 的进展与转归密切相关^[5],中医学认为 HFMD 属“温病”范畴,因患儿正气虚弱, HFMD 病毒乘机而入,邪毒缠体,化火入心、肝,痰热闭窍,出现神昏、抽搐,可危及生命,治疗上应清热解毒、熄风定惊^[6]。为探讨中西医结合治疗重症 HFMD 患儿的疗效及其与患儿的神经系统、肝、心和胰岛应激功能损害的关系,笔者选取重症 HFMD 患儿 31 例,在常规西医治疗的基础上加用羚羊钩藤汤治疗,观察治疗前后血清谷丙转氨酶(ALT)、肌钙蛋白(cTnI)、空腹血糖(FPG)、S100B 和神经元 NSE 水平变化,并与常规西医治疗的对照组比较,现将结果报告如下。

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)》^[7]重症重型诊断标准:手、足、口、臀等

皮肤黏膜有斑丘疹、疱疹损害,高热持续 ≥ 3 天不退;同时有下列表现之一:(1)精神差、嗜睡、易惊、谵妄;呕吐;(2)肢体抖动、肌阵挛、眼球震颤、共济失调、眼球运动障碍;脑膜刺激征、腱反射减弱或消失;(3)呼吸困难、紫绀、血性泡沫痰、肺部啰音等。

1.2 中医辨证分型标准 参照《手足口病诊疗指南(2010 年版)》^[7],符合重型病例毒热动风证诊断标准。即:高热不退,易惊,呕吐,肌肉瞤动,或见肢体痿软,甚则蒙,舌暗红或红绛,苔黄腻或黄燥,脉弦细数,指纹紫滞。

2 纳入标准 (1)符合 HFMD 西医诊断标准及中医辨证分型标准;(2)年龄 0~6 岁;(3)本研究获得患儿家长知情同意,并签署知情同意书。

3 排除标准 发病前伴有神经系统功能损害及心、肺、肝、肾功能损害的基础上发生 HFMD 感染的患儿。

4 一般资料 62 例均为 2015 年 6 月—2016 年 5 月在右江民族医学院附属医院儿科住院的 HFMD 患儿。采用随机数字表法将入选的 62 例患儿分为试验组和对照组,每组 31 例。其中对照组 31 例,男 19 例,女 12 例;年龄 0~6 岁,平均 (1.72 ± 1.12) 岁。病程 78~103 h,平均 (83 ± 28) h。试验组 31 例,男 20 例,女 11 例;年龄 0~6 岁,平均 (1.71 ± 1.13) 岁;病程 75~101 h,平均 (81 ± 26) h。本研究经右江民族医学院附属医院伦理委员会批准(伦理号:2013001)。

5 治疗方法 对照组按《手足口病诊疗指南(2010 年版)》^[4]推荐的西医治疗方案:(1)隔离,休息,清淡饮食;口腔、皮肤护理,降温、镇静、止惊等对症处理。(2)利巴韦林(每支 100 mg,湖北天药药业股份有限公司,生产批号: H19993162),10~15 mg/kg 静脉注射治疗,每天 1 次。(3)有颅内高压者,用甘露醇(100 mL: 20 g/瓶,四川科伦药业股份有限公司,生产批号: S17082706)0.5~1.0 g/(kg·d),每 6 h 1 次,20~30 min 静脉注射,并根据病情调整给药间隔时间及剂量。(4)有嗜睡、易惊、谵妄、呕吐等症状之一,并伴有血性泡沫痰、肺部啰音、脑膜刺激征等体征之一者。用甲基泼尼松龙(每支 40 mg, Pfizer Manufacturing

基金项目:广西壮族自治区卫生和计划生育委员会重点项目基金资助(No. S201318-01);广西中医药民族医药传承创新专项基金资助(No. GZLC16-52)

作者单位: 1. 右江民族医学院附属医院儿科(广西 533000); 2. 暨南大学附属第一医院儿科(广州 510632)

通讯作者: 柳国胜, Tel: 13392692130, E-mail: tlg@jnu.edu.cn

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20180119. 098

Belgium NV,生产批号:H20130301)8 mg/(kg·d);免疫球蛋白 1 g/(kg·d),每天 1 次。连用 3 天,症状、体征无明显消退者,再用 1~3 天;同时出现上述症状 4 项或体征 3 项者,甲基泼尼松龙剂量为 20 mg/(kg·d),免疫球蛋白剂量为 2 g/(kg·d),每天 1 次,连用 3 天,症状、体征仍不消退者,甲基泼尼松龙再用 8 mg/(kg·d),免疫球蛋白 1 g/(kg·d),每天 1 次,连用 2 天后停药。7 天为 1 个疗程。

试验组在常规西医治疗的基础上,加用清热解毒、熄风定惊的羚羊钩藤方治疗。组成:羚羊角 5 g 钩藤 5 g 天麻 5 g 生石膏 5 g 黄连 5 g 生栀子 5 g,并随证加减:高热不退者加大黄 5 g,菊花 5 g,生薏仁 5 g;易惊,呕吐者加入全蝎 5 g,白僵蚕 5 g;昏蒙者加生牡蛎 5 g。每天 1 剂,加水 150 mL 煎煮≥30 min,煎煮至 100 mL,分 3 次口服,每天 1 次,7 天为 1 个疗程。

6 检测项目及方法

6.1 血清 ALT、cTnI、FPG、S100B、NSE 水平检测 两组分别于治疗前 1 天和疗程结束的当天采集标本,抽取静脉血 2 mL,4℃,1 000 r/min,离心 10 min,分离血清。在 4 h 内,用日立 7600 全自动生化分析仪检测血清 ALT、cTnI、FPG 水平,用酶标仪检测血清 S100B、NSE 水平,S100B、NSE 试剂盒由北京生物科技有限公司提供,检测过程按照试剂盒说明书进行。

6.2 退热、皮疹消退及痊愈时间。

6.3 不良反应 观察治疗过程中发生腹泻、胃肠道出血、血细胞及血小板减少、药物性皮炎、恶心呕吐、过敏性休克等情况。

7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内治疗前后比较采用配对资料 t 检验,两组间比较用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组治疗前后血清 S100B、NSE、ALT、cTnI、FPG 水平比较(表 1) 与本组治疗前比较,治疗后两

组患者血清 S100B、NSE、ALT、cTnI、FPG 水平均有下降($P < 0.01$),试验组患者下降速度较对照组快($P < 0.01$)。

2 两组治疗后退热、皮疹消退及痊愈时间比较(表 2) 与对照组比较,试验组患者退热、皮疹消退、痊愈时间更快($P < 0.01$)。

表 2 两组治疗后退热、皮疹消退及痊愈时间比较 (天, $\bar{x} \pm s$)				
组别	例数	退热时间	皮疹消退时间	痊愈时间
试验	31	3.52 ± 1.23 *	4.61 ± 1.48 *	5.12 ± 1.13 *
对照	31	5.66 ± 2.07	6.78 ± 2.34	6.78 ± 2.64

注:与对照组比较,* $P < 0.01$

3 不良反应 两组均未发生腹泻、胃肠道出血、红细胞减少、白细胞减少、血小板减少、药物性皮炎、恶心呕吐、过敏性休克等不良反应。

讨 论

HFMD 主要由 EV71、CoxA16 等肠道病毒感染发病,临床上大多数的重症病例都伴有心、肝、胰岛和神经系统损害,一般认为,ALT、cTnI 和 FPG 是心、肝和胰岛功能损害的敏感观察指标^[8]。S100B 和 NSE 都存在于中枢神经系统细胞内,正常情况下血液、脑脊液或尿液中的水平比较低,在一些神经系统疾病的病理情况下,大量的 S100B 和 NSE 释出,动态观察 S100B 水平的变化,用于判断颅脑疾病病情进展与转归已经达成共识^[9]。S100B 存在于中枢神经系统的星状胶质细胞和施旺细胞中,是中枢神经系统特异性生物蛋白,具有广泛的生物学活性,调节细胞的可塑性,在星形胶质细胞钙离子代谢,信息传递,促进胰岛细胞分泌胰岛素,促进垂体瘤细胞分泌催乳素以及参与炎症反应等发挥重要的生理功能,S100B 含量过高可能具有直接神经毒性作用,高水平的 S100B 与糖基化终末产物的受体相互作用可导致神经细胞凋亡^[10]。NSE 主要位于神经元和神经内分泌细胞中,是糖酵解途径中的关键酶,感染、免疫应答、炎症损伤使神经系统或脑组织受到损伤,NSE 进入血液或脑脊液,引起其

表 1 两组治疗前后血清 S100B、NSE、ALT、cTnI 及 FPG 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)							
组别	例数	时间	S100B ($\mu\text{g/L}$)	NSE (ng/mL)	ALT (U/L)	CTnI ($\mu\text{g/mL}$)	FPG (mmol/L)
试验	31	治疗前	1.39 ± 0.15	43.52 ± 6.96	63.6 ± 26.7	1.85 ± 0.32	8.61 ± 2.01
		治疗后	0.52 ± 0.15 * Δ	14.66 ± 6.61 * Δ	28.6 ± 11.5 * Δ	0.28 ± 0.06 * Δ	4.35 ± 1.65 * Δ
对照	31	治疗前	1.41 ± 0.16	43.94 ± 6.45	61.5 ± 25.8	1.86 ± 0.42	8.54 ± 2.13
		治疗后	0.88 ± 0.13 *	37.18 ± 7.10 *	42.4 ± 19.5 *	0.72 ± 0.12 *	6.84 ± 1.75 *

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

水平升高^[11]。中医学认为 HFMD 属于“温病”范畴,且有湿毒夹湿之特点, HFMD 出现脑病表现一般属于湿热邪毒弥漫三焦,患者出现神昏、抽搐、舌质绛紫、脉细数等病症,多数患者出现神志昏蒙、肌肉蠕动、肢体痿软和惊风等病症^[12]。根据重症 HFMD 毒热动风证患儿的临床特点,采用解毒清热、熄风定惊的治疗手法,用具有平肝、熄风、定惊功效的羚羊角、钩藤、天麻、生石膏、黄连和生栀子为基本方剂,再根据患儿不同的临床病症,加入具有清热除湿功效的大黄,散风清热,平肝明目功效的菊花,祛湿除风,清热排脓、除痹止痛功效的生薏仁,平肝熄风功效的全蝎,祛风止痉,化痰散结,解毒利咽功效的白僵蚕、重镇安神、潜阳补阴,软坚散结功效的生牡蛎等^[13]。可有效地改善患儿的神志昏蒙、肌肉蠕动、肢体痿软和惊风等病症^[14]。本组观察结果显示,治疗后两组 S100B、NSE、ALT、cTnI、FPG 水平均有下降($P < 0.01$),并且试验组下降速度较对照组快($P < 0.01$),表明用羚羊钩藤汤辅助治疗重症 HFMD,对患儿的神经系统、肝脏、心脏和胰岛应激功能损害的恢复有一定的促进作用。

参 考 文 献

- [1] 王跃飞,郑瑞,陈葆国,等. 手足口病相关免疫学指标检测的病例对照研究[J]. 浙江预防医学, 2010, 22(10): 15-17, 21.
- [2] Zhou T, Ma LZ, Fu SM. Correlation analysis of hand-foot-mouth in patients with humoral immunity and its outcomes [J]. Guangdong Med J, 2010, 31(18): 2434-2435.
- [3] 卫生部. 医疗机构手足口病诊疗技术指南[J]. 疑难病杂志, 2008, 7(6): 343.
- [4] Wiesmann M, Missler U, Gottmann D, et al.

Plasma S100B protein concentration in healthy adults is age- and sex-independent [J]. Clin Chem, 1998, 44(5): 1056-1058.

- [5] 李明,马士恒,苏维. 中西医结合疗法救治毒热动风型重症手足口病[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(23): 156-159.
- [6] 张国梁,李泽庚,刘健. 中医药治疗手足口病临床研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2009, 21(6): 569-571.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南[J]. 国际呼吸杂志, 2010, 30(24): 1473-1475.
- [8] Rautajoki KJ, Kylaniemi MK, Raghav SK, et al. An insight into molecular mechanisms of human T helper cell differentiation[J]. Ann Med, 2008, 40(5): 322-335.
- [9] 黄舒,陈彤,赵枰. 手足口病合并病毒性脑炎患儿血清 S100B 蛋白测定及意义[J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(6): 714-715.
- [10] 洪可,朱清静,聂广. 重症手足口病的病因病机证候特点与危险因素的研究概况[J]. 中华中医药杂志, 2012, 30(10): 2629-2633.
- [11] 胡静,石小华,田野,等. 重症手足口病患儿血清及脑脊液中神经元特异性烯醇化酶水平测定及意义[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(20): 3390-3391.
- [12] 杨惠泉,王绪韶,尤德明,等. 中西医结合治疗手足口病合并病毒性脑炎 260 例[J]. 河南中医, 2016, 01: 93-94.
- [13] 洪可,聂凡,聂广,等. 手足口病 2 024 例病因病机和分期辨证研究[J]. 环球中医药, 2012, 5(5): 332-336.
- [14] 蓝英,易冬玲. 中西医结合治疗小儿重型手足口病 312 例临床分析[J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(26): 69-70.

(收稿: 2016-10-31 在线: 2018-04-23)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶