

蓝芩口服液对小儿手足口病的临床疗效及其对免疫功能的影响

印志霞¹ 蒋新²

(1 江苏省泰兴市中医院儿科,泰兴,225400; 2 江苏省江阴市第五人民医院预防保健科,江阴,214415)

摘要 目的:观察蓝芩口服液治疗小儿手足口病的临床疗效,分析其机制并探讨其对免疫功能的影响。方法:随机选取2015年3月至2016年12月确诊为手足口病的小儿患者86例,通过随机分组法分别将患儿纳入对照组和观察组,各43例,2组患者均一般对症治疗,对照组以阿昔洛韦静脉滴注治疗,观察组在对照组基础上加以蓝芩口服液治疗。同期随机选取30例体检的健康小儿作为健康对照组进行参照。在治疗前后抽取各组患儿静脉血液测定其hs-CRP、Th1及Th2细胞及CD3⁺,CD19⁺,同时对其退热时间、疱疹消失时间、平均住院时间及临床疗效进行评定。结果:在治疗后,观察组总有效率为95.35%,对照组总有效率为79.07%($P < 0.05$),观察组患儿的症状改善时间(退热时间、疱疹消失时间、平均住院时间)明显少于对照组($P < 0.05$),同时其hs-CRP,CD3⁺,CD19⁺,Th1及Th2细胞百分比在治疗后的均较前改善,且观察组明显优于对照组($P < 0.05$)。结论:蓝芩口服液能有效改善手足口病患儿预后,提高患儿免疫力,可明显缩短住院时间,提高临床疗效,增强患儿免疫功能。

关键词 蓝芩口服液;阿昔洛韦;手足口病;疗效机制

Clinical Effect and Influence of Immune Function in Children with Hand Foot and Mouth Disease Treated by Lanqin Oral Liquid

Yin Zhixia¹, Jiang Xin²

(1 Department of Paediatrics, Taixing Chinese Medicine Hospital, Jiangsu Province, Taixing 225400, China; 2 Prevention and Health Section, the fifth People's Hospital of Jiangyin City Jiangsu Province, Jiangyin 214415, China)

Abstract Objective: To observe the clinical curative effect of the treatment of Lanqin oral liquid on infantile hand foot mouth disease (HFMD), and analyze its mechanism. **Methods:** During March 2015-December 2016, 86 pediatric patients with HFMD were randomly divided into control group and treatment group, 43 cases each, two groups of patients were symptomatic treatment, the control group with intravenous acyclovir treatment, and in the treatment group, the control group on the basis of Lanqin oral liquid in the treatment of. At the same time, 30 healthy children were selected as the healthy control group. The hs-CRP, Th1 and Th2 cells, CD3⁺, and CD19⁺ were measured before and after treatment in each group. The time of fever, the time of disappearance of herpes, the average length of stay and the clinical efficacy were evaluated. **Results:** After treatment, the total efficiency of treatment group was 95.35%, control group total effective rate was 79.07% ($P < 0.05$), the treatment group in the symptom improvement time (the time of fever, herpes disappear time and average hospitalization time) was significantly less than the control group ($P < 0.05$), while the hs-CRP, CD3⁺, CD19⁺ Th1 and the percentage of Th2 cells after treatment were improved, and the treatment group was significantly better than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Lanqin oral liquid can improve the prognosis of children with hand, foot and mouth disease, improve the immune system of children, can significantly shorten the length of stay, improve the clinical efficacy, enhance the immune function of children, it is worth popularizing.

Key Words Lanqin oral liquid; Acyclovir; Hand Foot and Mouth Disease; Therapeutic Mechanism

中图分类号:R289.5;R725.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.12.011

手足口病是鉴于婴幼儿的急性传染性疾病,尤其以3岁以下者发病率高。临床以发热、手足口处斑丘疹或疱疹,可伴随肺部及消化道症状。手足口病属于中医学“温病”“时疫”等范畴,明代医家万密斋在其著作《万氏家传育婴秘诀》一书中写到:“小儿胎禀本厚,将养过温,心脾积热,熏蒸于上,满口生

疮。”认为小儿纯阳之体,正如“阳常有余,阴常不足”之理念,素体内热偏盛,脾胃之热易于内伏,加之感受夏秋时令之邪,内外搏结,导致湿热蒸腾而上,出现相关症状^[1-2]。故疏风清热解毒是治疗手足口病的主要治疗原则,基于此,本研究利用在抗病毒基础上加用蓝芩口服液,证实蓝芩口服液对小儿手足

口病确有理想疗效,为了进一步探析其治疗机制我们进一步进行治疗观察。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取2015年3月至2016年12月在我院儿科及传染科住院部确诊为手足口病的小儿患者86例,通过随机分组法分别将患儿纳入对照组和观察组,各43例,其中观察组女20例,男23例;年龄1.2~5岁,平均年龄 (3.12 ± 1.35) 岁,病程2.5~7 d,平均病程 (4.53 ± 1.02) d;对照组女24例,男19例;年龄1.1~4.6岁,平均年龄 (2.93 ± 1.21) 岁,病程3~7 d,平均病程 (4.18 ± 1.31) d;2组患儿在年龄、性别、病情轻重、发病时间等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。同时选取30例体检的健康小儿作为健康对照组。

1.2 诊断标准^[34] 1) 西医诊断标准:根据《实用儿科学》及2010版《手足口病诊疗指南》制定本研究相关诊断标准。2) 中医诊断标准:参照《中药新药临床研究指导原则》及《中医病证诊断疗效标准》进行制定相关诊断及疗效标准。

1.3 纳入标准 1) 符合以上制定的中西医诊断标准者;2) 以发热、手、足、口等部位出现疱疹、溃疡等为主要临床表现,病程小于7 d者;3) 经过相关实验室检查未见明显肝肾功能异常,且排除其他疾病导致发热、疱疹,无严重并发症者;4) 根据程序经院伦理委员会批准并已签署研究知情同意书者。

1.4 排除标准 1) 不符合本研究制定的纳入标准者;2) 发病病程大于7 d者;3) 合并有心肌炎、肺炎或脑膜炎等严重并发症或严重肝、肾功能异常者;4) 无法配合完成治疗及研究的患儿;5) 家属或法定监护人拒绝签署知情同意书者。

1.5 脱落与剔除标准 1) 在治疗过程中因故中途退出者;2) 对本研究提供治疗药物出现不良或过敏反应,需要进行治疗者;3) 患者无法配合治疗,依从性较差者。

1.6 治疗方法 1) 一般治疗:所有纳入研究的患儿均以一般对症处理,包括饮食清淡,降温处理,患儿隔离措施避免交叉感染,维持水电解质平衡,做好口腔皮肤黏膜护理。2) 对照组:对照组给予阿昔洛韦抗病毒治疗,根据患儿的体重不同给药,给予阿昔洛韦(10 mg/kg)与5%葡萄糖溶液100 mL静脉滴注,1次/d。3) 观察组:观察组在对照组用药的基础上加以蓝芩口服液治疗,使用剂量:1~2岁患儿,5 mL,3次/d;2~3岁,7.5 mL,3次/d;3岁以上,10

mL,3次/d。

治疗过程中,对照组1例患儿并发严重肺炎,1例未完成治疗转院,均按脱落处理;观察组1例治疗过程家属产生异议,退出治疗,给予脱落处理。

1.7 观察指标

1.7.1 症状改善时间 在治疗过程中,分别记录2组患者的退热时间、疱疹消失时间、平均住院时间,并对其进行统计学分析。

1.7.2 血液指标检测 在患儿入院、出院当天,采集空腹静脉血液5 mL,使用全自动化学发光免疫分析仪(AMS Westco SmartChem 300),分别检测2组患儿的肝功能,采用免疫比浊法检测血清超敏C-反应蛋白(hs-CRP)含量。同时取其淋巴细胞分离液提取去外周单核细胞,在10%胎牛血清培养,培养后予PBS冲洗,将其悬液加入相应荧光素进行标记并用流式细胞仪(BD FACSCanto II)中进行检测,计算Th1及Th2细胞、CD3⁺, CD19⁺值。健康对照组仅检测1次,所有操作均按规定流程进行,并将所得数据进行统计处理。

1.8 疗效判定标准 根据以上中西医诊断标准制定临床疗效评价标准。1) 痊愈:患儿体温恢复正常,且疱疹、口腔溃疡均消失;2) 显效:患儿体温恢复正常,且疱疹、口腔溃疡明显消失,消失程度 $> 75%$;3) 有效:患儿体温正常,疱疹、口腔溃疡部分消失,30% $<$ 消失程度 $\leq 75%$;4) 无效:患儿体温仍异常,疱疹、口腔溃疡未见明显消失, $\leq 30%$ 。

1.9 统计学方法 使用统计软件SPSS 17.0进行数据比较分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较使用 t 检验或方差分析,计数资料用以 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较 治疗后,对照组患儿总有效率为79.07% (34/43),观察组总有效率为95.35% (41/43),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 各组症状改善时间比较 观察组的退热时间、疱疹消失时间、平均住院时间均较对照组明显缩短($P < 0.05$)。健康对照组不存在此类数据,故不加入图中。见图1。

2.3 各组治疗前后hs-CRP比较 在治疗前,观察组及对照组患者血清超敏C-反应蛋白(hs-CRP)均处于较高水平,经治疗后两者数值明显降低($P < 0.05$),且观察组明显优于对照组($P < 0.05$),并于健康对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

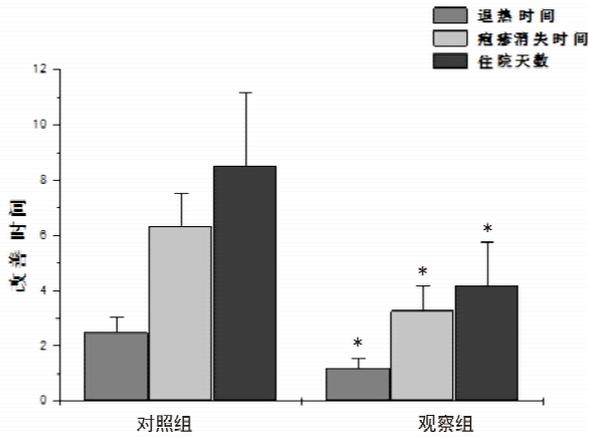


图 1 各组症状改善时间比较 (D)

注:与观察组比较, * $P < 0.05$

表 1 2 组血清 hs-CRP 比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)

组别	血清 hs-CRP
对照组 (n = 43)	
治疗前	20.15 ± 2.91
治疗后	8.36 ± 2.16* [△]
观察组 (n = 43)	
治疗前	19.56 ± 2.87
治疗后	3.54 ± 1.22* [▲]
健康组 (n = 30)	2.28 ± 1.33

注:与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与观察组比较, [△] $P < 0.05$; 与健康组比较, [▲] $P > 0.05$

2.4 2 组治疗前后 Th1 及 Th2 细胞水平 观察组患者 Th1/Th2 比例较对照组低, 经过临床干预后观察组 Th1/Th2 比例上调, 虽与健康对照组相比仍偏低, 但较治疗前有明显提升, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 2。

2.5 比较 2 组患儿治疗前后 CD3⁺, CD19⁺ 比较 与健康对照组比较, 治疗前观察组和对照组中 CD3⁺ 细胞百分率均较低 ($P < 0.05$), 而 CD19⁺ 均较高 ($P < 0.05$)。观察组和对照组在治疗后, 其血清 CD3⁺ 水平均得到明显升高, CD19⁺ 明显降低 ($P < 0.05$), 且观察组优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组外周血中 CD3⁺, CD19⁺ 细胞百分率比较 ($\bar{x} \pm s, \text{g/L}$)

组别	CD3 ⁺	CD19 ⁺
对照组 (n = 43)		
治疗前	50.21 ± 6.53	32.21 ± 1.32
治疗后	62.32 ± 7.11* [△]	21.34 ± 6.21* [△]
观察组 (n = 43)		
治疗前	51.34 ± 6.91	31.43 ± 1.40
治疗后	72.61 ± 7.37* [▲]	16.79 ± 5.88* [▲]
健康组 (n = 30)	73.43 ± 6.37	16.15 ± 4.28

注:与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与观察组比较, [△] $P < 0.05$; 与健康组比较, [▲] $P > 0.05$

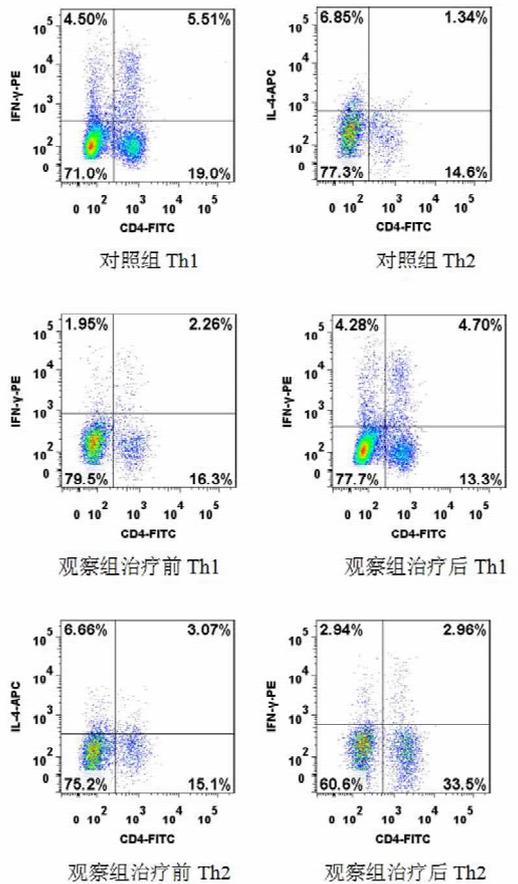


图 2 2 组治疗前后 Th1 和 Th2 细胞水平比较

3 讨论

手足口病是小儿你穿常见的传染性皮肤疾病, 发病时在患儿手掌、口腔黏膜及脚掌等可见不同程度的斑丘疹或疱疹, 并同时伴发发热、腹泻、食欲不振等症状, 多数患者在得到规范化抗病毒治疗后病情可得以痊愈, 但临床可见部分患儿病情预后不佳可发生咳嗽等肺部症状及中枢神经系统的损害, 最终患儿出现心肌炎、脑炎等严重并发症, 甚至威胁生命安全。查阅诸多古代医贤著作, 我们上午发现古籍对手足口病的病名记载, 根据该病发作具有爆发性、季节性、传染性等特征, 同时患儿可出现卫气营血间的病情传变, 故此名属于中医学“温病”“时疫”等范畴。外感风、火、湿、热时疫邪毒侵袭机体, 小儿纯阳之体, 阳常有余, 阴常不足, 易出现心脾伏火、肺胃壅热, 复感时邪疫毒后与体内火热之毒相搏结而发此病。清代温病学家余霖在其著作中描述:“火者疹之根, 疹者火之苗。”机体口鼻与外界相通, 肺为华盖, 风、火、湿、热时疫邪毒入侵口鼻后最先侵犯肺脏, 壅遏肺气, 导致肺失宣降, 从而出现发热、咳嗽、流涕等相关症状, 肺属金, 脾属土, 子病及母, 继而犯脾, 脾喜燥恶湿, 湿邪困脾, 致脾失健运, 胃气失和, 故患儿继发出纳呆、腹泻等症状, 此外脾主肌肉,

受湿热熏蒸,发于四肢肌肤,故出现手掌、脚掌处出现疱疹,湿热郁蒸上结于咽喉处,出现口咽部疱疹^[5-8]。基于此我们认为疏风清热解毒是治疗手足口病的治则。

本研究我们在抗病毒基础上加用蓝芩口服液,结果显示临床总有效率明显高于单独使用抗病毒的患儿,这说明蓝芩口服液联合抗病毒治疗更可发挥治疗效果。蓝芩口服液由板蓝根、黄芩、黄柏、胖大海、栀子等药物组合而成,是经典的中药制剂,临床不乏其治疗效果的报道,亦因其不良反应小而备受重视。《草木述》一书中认为板蓝根“苦、寒、无毒”,且诸多古籍证实该药有清热解毒,凉血利咽的功效,加之其入肝、胃两经,有清胃经血分之热的功效;黄芩有清热泻火之功,同时可祛湿热,此药入肺经,因肺俞大肠相表里,故可清肺、大肠两经之火,板蓝根与黄芩连用可相得益彰之功。栀子卫生部颁布的第1批药食两用的中药材,有清热,泻火,凉血的作用,黄柏在方中发挥清热解毒、凉血消肿的功效;胖大海是治疗咽部疾病之要药,有宣发肺气、清热泻火的作用,可通利咽之经络^[9-12]。诸药合用,共奏清泻内火解毒消肿、利咽之功。

在进一步治疗机制探讨中我们对患儿的CRP及免疫指标进行检测,结果显示蓝芩口服液可明显降低CRP水平,同时提高患儿的免疫机能。CRP是急性时相反应蛋白,通过激活补体系统,加强吞噬细胞的吞噬能力而导致机体产生炎症反应,有文献^[13-15]显示手足口病发生初期即可出现CRP水平的急剧升高,本研究结果亦证实这一观点,手足口病患儿处于炎症反应状态,此状态可被蓝芩口服液纠正。近年来随着对手足口病的研究,不少专家认为感染相关病毒中患儿体内T细胞启动相关的免疫应答程序。生理状态下T淋巴细胞的诸多亚群处于动态的、稳定的平衡状态,维持着机体正常免疫应答反应^[16-17]。当病毒等侵袭机体时上述平衡状态受破坏,病毒快速分裂破解T淋巴细胞,导致T淋巴细胞亚群的数量比例出现失调,进而出现免疫功能紊乱,本研究中我们发现手足口病患儿CD3⁺、CD19⁺细胞百分率均低于正常小儿,经过干预措施治疗后2组患儿免疫水平均有所恢复其中观察组恢复的趋势更为明显。在各类抗原、细胞因子等因素作用下致敏的CD4⁺Th细胞可转化成Th1及Th2细胞,或者Th1及Th2细胞之间彼此转化,与此同时又可发挥抑制对方细胞的发育成熟,正常机体状态下Th0、Th1、Th2以及各类细胞因子组成一个调解网络,并

处于动态平衡状态。经研究手足口病患儿Th0多向Th2转化,机体聚集大量Th2细胞,并因此导致其相关细胞因子大量分泌,我们在研究亦证实这一现象的确存在于手足口病患儿机体中,其Th1/Th2比例明显降低,结果我们发现患儿口服蓝芩口服液后对上述平衡失常有一定的调节作用。这提示蓝芩口服液发挥临床疗效的机制可能与纠正机体免疫系统有关。

总之,蓝芩口服液能有效改善手足口病患儿预后,提高患儿免疫力,可明显缩短住院时间,提高临床疗效。

参考文献

- [1] 杨志梅. 中西医结合治疗小儿手足口病疗效分析[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(13): 59-60.
- [2] 陈怡, 何维, 卢薇, 等. 中西医结合治疗小儿手足口病临床研究[J]. 中国中医急症, 2012, 21(9): 1393-1394.
- [3] 郑跃杰, 王文建. 儿童手足口病[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(22): 1692-1694.
- [4] 邓健, 李蕾华, 李宁, 等. 113例重症手足口病患儿中医证型特点研究[J]. 新中医, 2012, 44(6): 101-103.
- [5] Li S, Cai C, Feng J, et al. Peripheral T lymphocyte subset imbalances in children with enterovirus 71-induced hand, foot and mouth disease [J]. Virus Res, 2014, 180: 84-91.
- [6] 简安利, 李芸, 李文兰, 等. 中西医结合治疗120例小儿普通型手足口病疗效观察[J]. 航空航天医学杂志, 2013, 24(1): 46-47.
- [7] 刘淑梅. 小儿手足口病的中西医结合治疗与护理分析[J]. 中国保健营养(上旬刊), 2014(6): 3493.
- [8] 沈惠娟, 刘喆, 易阳, 等. 中西医结合治疗小儿普通型手足口病临床观察[J]. 山西中医, 2014, 30(6): 22, 28.
- [9] 赵会娟, 张桂玲, 任文娟. 蓝芩口服液治疗小儿上呼吸道感染疗效观察[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(19): 3325.
- [10] 沈世富. 蓝芩口服液联合康复新液治疗小儿手足口病的疗效分析[J]. 河北医药, 2013, 35(19): 3012-3013.
- [11] 孙学勤, 郭晓莉. 蓝芩口服液治疗手足口病的疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(11): 84.
- [12] 邹美银, 章幼奕. 手足口病相关细胞因子的研究进展[J]. 传染病信息, 2013, 26(1): 53-56.
- [13] 贾文魁, 胡玉丽. 手足口病患儿C反应蛋白和白细胞计数联合检测的结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(12): 1501-1502.
- [14] 吴美秀. 手足口病患儿血浆C反应蛋白及外周血白细胞变化特点[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(2): 159-160.
- [15] 陈天宇, 黄献文. 小儿手足口病免疫球蛋白与超敏C反应蛋白的检测分析[J]. 中国全科医学, 2011, 14(5): 476-477.
- [16] 周艳, 李维春, 徐元宏. 手足口病患儿外周血淋巴细胞亚群的检测与意义[J]. 中国医疗前沿, 2012, 7(3): 6-7.
- [17] 农少云, 梁娟英, 杨晓泉, 等. 手足口病患儿外周血T淋巴细胞亚群及免疫球蛋白检测的意义[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(11): 1287-1288.