

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.08.010

金银花口服液联合干扰素喷雾剂治疗邪犯肺脾型小儿手足口病 40 例临床观察

徐克菲¹, 邓丽华¹, 毛志海², 张雪荣³✉

1. 湖北省中医院, 湖北省武汉市洪山区珞瑜路 856 号, 430000; 2. 真奥金银花药业有限公司; 3. 湖北中医药大学

摘要 目的 观察金银花口服液联合干扰素喷雾剂治疗邪犯肺脾型小儿手足口病的临床疗效。方法 选取邪犯肺脾型手足口病患儿 80 例随机分为观察组和对照组各 40 例, 对照组使用干扰素喷雾剂治疗, 每次 2 喷, 每天 6 次。观察组在对照组基础上口服金银花口服液治疗 (金银花口服液 3 岁以下患儿每次口服 10 ml, 每天 2 次; 3~7 岁患儿每次 10 ml, 每天 3 次; 7 岁以上患儿每次 20 ml, 每天 3 次)。治疗 7 天后比较两组患儿皮疹、口腔溃疡、咽痛消退时间, 以及体温恢复正常时间, 并检测免疫功能指标 (CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺) 及炎症指标 [白细胞介素 6 (IL-6)、血清淀粉样蛋白 A (SAA)] 水平。结果 观察组临床疗效总有效率为 92.5%, 高于对照组的 70.0% ($P < 0.01$)。观察组口腔溃疡消失、咽痛消失、体温恢复正常和皮疹消退所需时间均少于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与本组治疗前比较, 观察组和对照组 CD3⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均明显升高, 且观察组优于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与对照组比较, 观察组治疗后 CD3⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组 IL-6、SAA 治疗后均较治疗前明显下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 对照组 IL-6 治疗后较治疗前明显下降 ($P < 0.05$); 与对照组比较, 治疗组治疗后 IL-6、SAA 均下降明显 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 金银花口服液联合干扰素喷雾剂治疗小儿邪犯肺脾型手足口病, 可提高免疫功能、改善炎症反应。

关键词 手足口病; 儿童; 邪犯肺脾型; 金银花口服液; 干扰素喷雾剂

手足口病 (the hand, foot and mouth disease, HFMD) 是一种主要由肠道病毒 71 型 (EV-A71) 引起的儿童发热性、发疹性传染疾病^[1]。临床症状主要是手、足和口腔等部位出现溃疡、疱疹, 严重患儿伴有发热、肺水肿、心肌炎和无菌性脑膜炎, 甚至死亡, 对患儿的生命健康构成严重威胁^[2]。目前临床治疗小儿 HFMD 主要给予抗病毒治疗和针对具体症状进行干预, 疗效不确定且有药物不良反应出现^[3]。近年来, 中医药在 HFMD 的防治上发挥出重要作用^[4]。金银花口服液成分为纯金银花原液, 具有清热解毒、疏散风热的作用。我们临床应用金银花口服液联合干扰素喷雾剂治疗邪犯肺脾型 HFMD, 现报告如下。本研究经湖北省中医院伦理审查委员会批准, 审查批号: HBZY2019-C03-01。

基金项目: 国家中医药管理局全国中医临床特色技术传承骨干人才培养项目 (国中医药人教函 [2019] 36 号)

✉ 通讯作者: 1251635860@qq.com

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《手足口病诊疗指南 (2010 年版)》中的普通型 HFMD^[5]: 手、足、口、臀部皮疹, 伴或不伴发热, 有流涕、口痛等症。

中医辨证标准参照《中医儿科临床诊疗指南·手足口病 (修订)》中邪犯肺脾型辨证标准^[6]。主症: 发热, 或无发热, 或流涕咳嗽、纳差恶心、呕吐泄泻, 口腔、手掌、足跖部疱疹, 分布稀疏, 疹色红润, 根盘红晕, 疱疹清亮, 舌质红, 苔薄黄腻, 脉浮数。

1.2 纳入标准

符合上述诊断及中医辨证标准, 年龄 3 个月~8 岁, 本研究均获得患儿家属同意参与并签署知情同意书。

1.3 排除标准

合并水痘、口蹄疫、湿疹或严重细菌感染患儿; 合并严重心、脑、肾等重要脏器疾病患儿; 合

并其他严重呼吸系统、神经系统、心血管系统等疾病者;不能坚持中途退出研究者。

1.4 一般资料

选取自 2019 年 1—12 月湖北省中医院儿科手足口病患儿 80 例。运用 SPSS 23.0 软件,采用随机数字表法按照 1:1 的比例分为观察组和对照组,每组 40 例。观察组中男 23 例,女 17 例;年龄 8 个月~6 岁,平均 (3.9 ± 1.3) 岁;病程 1~6 天,平均 (3.7 ± 0.8) 天。对照组中男 21 例,女 19 例;年龄 1~6 岁,平均 (4.1 ± 1.2) 岁;病程 2~6 天,平均 (4.0 ± 0.5) 天。两组患儿一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组给予控制体温、补液,合并细菌感染者给予抗生素治疗,同时使用干扰素喷雾剂(贵州三力制药有限公司,批准文号:Z20025142),每次 2 喷,每天 6 次。两组均治疗 7 天。

观察组在对照组治疗基础上给予金银花口服液治疗。服用方法:金银花口服液(真奥金银花药业有限公司,国药准字:Z20113081,批号:20180908),3 岁以下患儿每次服用 10 ml,每天 2 次;3~7 岁患儿每次服用 10 ml,每天 3 次;7 岁以上患儿每次服用 20 ml,每天 3 次。

2.2 观察指标与方法

1) 观察两组患儿皮疹、口腔溃疡和咽痛消退时间及体温恢复正常时间。2) 两组治疗前后检测免疫功能指标($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$),炎症指标[白细胞介素 6 (IL-6)、血清淀粉样蛋白 A (SAA)]。3) 治疗期间记录两组不良事件发生情况,判定安全性。在此过程中临床疗效判定为无效或出现并发症者终止实验,立即给予对症治疗。

2.3 疗效判定标准

临床疗效按治愈、显效、有效和无效 4 个等级进行评估^[4]。治愈:患儿手、足、口腔的溃疡和疱疹消失,体温恢复到正常水平,无并发症和不良反应;显效:患儿手、足口腔的溃疡和疱疹大部分($>75\%$)消失,体温基本正常,无并发症和不良

反应;有效:患儿手、足、口腔的溃疡和疱疹部分($30\% \sim 75\%$)消失,体温降低,有轻微并发症和不良反应;无效:患儿手、足、口腔的溃疡和疱疹较治疗前无明显变化或加重,体温异常,伴有并发症和不良反应。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据处理,计量资料符合正态性和方差齐性用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间用单因素方差分析,组内用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患儿临床疗效比较

表 1 示,观察组治愈人数明显多于对照组($P < 0.01$);观察组临床治疗总有效率为 92.5%,对照组为 70.0%,观察组总有效率优于对照组($P < 0.01$)。

表 1 两组邪犯肺脾型小儿手足口病患儿临床疗效比较
(例(%))

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	40	29(72.5)	6(15.0)	2(5.0)	3(7.5)	37(92.5)
对照组	40	9(22.5)	14(35.0)	5(12.5)	12(30.0)	28(70.0)

3.2 两组患儿症状改善时间比较

表 2 示,与对照组比较,观察组皮疹消退时间、口腔溃疡消退时间、体温恢复正常时间和咽痛消失时间明显缩短($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3.3 两组患儿治疗前后免疫指标比较

表 3 示,治疗前两组患儿的 T 淋巴细胞($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$)差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。与本组治疗前比较,观察组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);对照组 $CD3^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 升高($P < 0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组 $CD3^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 显著升高($P < 0.05$), $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3.4 两组患儿治疗前后炎症指标比较

表 4 示,与本组治疗前比较,观察组 IL-6 和 SAA 均显著下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);对照组 IL-6 明显下降($P < 0.05$)。治疗后与对照组比较,观察组 IL-6 和 SAA 均显著下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 2 两组邪犯肺脾型小儿手足口病患儿症状改善时间比较

(d, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	皮疹消退	体温恢复正常	咽痛消失	口腔溃疡消退
观察组	40	4.03 $\pm$ 1.28 ^{a)}	2.19 $\pm$ 0.98 ^{b)}	3.18 $\pm$ 1.04 ^{b)}	4.34 $\pm$ 1.88 ^{a)}
对照组	40	6.44 $\pm$ 2.01	4.94 $\pm$ 1.34	6.53 $\pm$ 2.10	6.09 $\pm$ 1.94

注: a) 与对照组比较, $P < 0.05$; b) 与对照组比较, $P < 0.01$ 。

表 3 两组邪犯肺脾型小儿手足口病患儿治疗前后免疫指标比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	CD3 ⁺ / %	CD4 ⁺ / %	CD8 ⁺ / %	CD4 ⁺ / CD8 ⁺
观察组	治疗前	40	58.34 ± 4.19	35.75 ± 3.13	33.64 ± 4.08	1.08 ± 0.35
	治疗后	40	66.95 ± 5.08 ^{b) c)}	40.08 ± 3.79 ^{a)}	34.86 ± 4.59	1.69 ± 0.42 ^{b) c)}
对照组	治疗前	40	58.41 ± 4.28	35.90 ± 3.35	33.61 ± 3.96	1.08 ± 0.47
	治疗后	40	62.37 ± 4.96 ^{a)}	37.31 ± 3.08	34.57 ± 4.08	1.41 ± 0.34 ^{a)}

注: a) 与本组治疗前比较, $P < 0.05$; b) 与本组治疗前比较, $P < 0.01$; c) 与对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

表 4 两组邪犯肺脾型小儿手足口病患儿治疗前后

IL-6 和 SAA 水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IL-6 / pg · ml ⁻¹	SAA / mg · L ⁻¹
观察组	治疗前	40	44.13 ± 5.94	362.89 ± 78.46
	治疗后	40	18.47 ± 2.98 ^{b) c)}	98.31 ± 20.18 ^{a) d)}
对照组	治疗前	40	44.08 ± 5.81	364.05 ± 77.29
	治疗后	40	27.89 ± 3.14 ^{a)}	169.37 ± 36.58

注: IL-6, 白细胞介素 6; SAA, 血清淀粉样蛋白 A。

a) 与本组治疗前比较, $P < 0.05$; b) 与本组治疗前比较, $P < 0.01$; c) 与对照组比较, $P < 0.05$; d) 与对照组比较, $P < 0.01$ 。

3.5 安全性结果

研究过程中共出现 1 例不良事件。观察组有 1 例患儿服药后因紧张出现恶心、出冷汗等不适症状, 休息后缓解。

4 讨论

手足口病是一种常见的儿科传染性疾病, 好发于夏、秋季节, 以 5 岁以下儿童居多, 经系统治疗一般 7 天内即可痊愈, 但如果治疗不及时, 也可引起严重并发症威胁患儿生命^[8-9]。其病原体以感染肠道病毒 71 型 (EV-71) 和柯萨奇病毒 A16 型 (Cox-A16) 最为常见, 传播方式主要以患儿的粪便、疱疹液、唾液和鼻腔分泌物接触为主^[10]。临床上常出现发热、咳嗽、流涕和手、足、口、臀部出疹等症状, 病情恶化时常并发恶心或呕吐等情况^[11]。

中医学认为, HFMD 属“风温”“时疫”范畴^[3]。其病因病机为感受时邪, 病邪从口鼻而入, 累及肺脾, 致使湿热蕴脾, 上熏口咽, 发为疱疹^[12]。治疗以清热解毒为主要治则。金银花性味甘寒, 气芳香, 甘寒清热而不伤胃, 芳香透达又可祛邪, 被誉为清热解毒之“圣药”。《本草纲目》记载: 金银花长于治疗“肿毒, 痈疽, 疥癣, 杨梅诸恶疮”; 又《重庆堂随笔》记载金银花可解瘟疫^[13]。现代药理学研究显示, 金银花的功能性成分主要是有机酸、黄酮类、挥发油、三萜皂苷类等^[14]。其功能性成分对金黄色葡萄球菌、肺炎双球菌、流感病毒、麻疹病毒等具有抑制作用^[15]。此外, 金银花还有增强免疫力, 促进白细胞吞噬作

用, 有明显的抗炎及解热作用, 临床常用于治疗呼吸道感染、痈疽脓肿等^[16]。重组人干扰素 α -1b 是一种水溶性蛋白, 通过人工重组 DNA 制成^[17], 主要通过对体内 EV-71 和 Cox-A16 等病毒的复制进行抑制, 达到抗病毒的作用, 并可在一定程度上激活免疫细胞活性, 增强免疫^[18]。

本研究结果显示, 观察组总有效率高干对照组。经治疗后观察组皮疹、口腔溃疡及咽痛消退时间、体温恢复正常时间显著缩短, 患儿 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺ / CD8⁺ 均显著升高。与对照组比较, 观察组 IL-6、SAA 指标下降更为明显。

在疾病初期, HFMD 多表现为邪犯肺脾证, 病势轻浅, 多表现为发热、流涕咳嗽、疱疹等邪犯肺表之症, 同时小儿脾常不足, 易同时受累, 故表现出纳差、恶心、呕吐、泄泻等症, 治疗上当以宣肺解表, 清热解毒为原则。金银花既可透达表邪, 又可清逐渐入里之热毒, 而发挥其清热解毒、宣散风热之功。小儿脏腑娇嫩, 形气未充, 易受时邪侵袭, 然而小儿脏气清灵, 易趋康复。若在病情轻浅之时给予适当的药物干预治疗即可使疾病转愈, 或可防止疾病从普通型转至重型。本研究结果显示, 金银花口服液联合干扰素喷雾剂治疗小儿手足口病疗效优于单纯使用干扰素喷雾剂治疗。

参考文献

- [1] LALANI SS, ANASIR MI, POH CL. Antiviral activity of silymarin in comparison with baicalein against EV-A71 [J]. BMC Complement Med Ther, 2020, 20(1): 97-108.
- [2] ZHANG WJ, HUANG ZG, HUANG MY, et al. Predicting severe enterovirus 71-infected hand, foot, and mouth disease: cytokines and chemokines [J]. Mediators Inflamm, 2020: 9273241. doi: 10.1155/2020/9273241.
- [3] 郑华南. 蒲地兰消炎口服液联合开喉剑喷雾剂治疗小儿手足口病临床研究 [J]. 新中医, 2020, 52(2): 104-106.
- [4] 何美香, 刘英. 手足口病的中医治疗及预防调护综述 [J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(3): 180-183.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南 (2010 年版) [J]. 柳州医学, 2012, 25(2): 140-143.

- 汪爱传,王雷,尚莉丽. 中医儿科临床诊疗指南·手足口病(修订) [J]. 世界中医药, 2016, 11(4): 734-735.
- 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 259-263.
- 陈瑞珊,邱菁华,王岩,等. 290 例重症手足口病患者的流行病学及病原学特征分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2016, 11(1): 65-67.
- Hossain KM, Anwar KS, Muraduzzamana AKM, et al. Emerging hand foot mouth disease in bangladeshi children-first report of rapid appraisal on pocket outbreak: clinico-epidemiological perspective implicating public health emergency [J]. F1000 Research, 2018, 30(7): 1156.
- Zhang H, Yang L, Li L, et al. The epidemic characteristics and spatial autocorrelation analysis of hand, foot and mouth disease from 2010 to 2015 in Shantou, Guangdong, China [J]. BMC Public Health, 2019, 19(1): 998-1004.
- Peng D, Ma Y, Liu YQ, et al. Epidemiological and aetiological characteristics of hand, foot, and mouth disease in Sichuan province, China, 2011-2017 [J]. Sci Rep, 2020, 10(22): 1-9.
- 朱勃,景梅. 清解透表汤联合银翘散加减治疗小儿手足口病的效果 [J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(10): 121-123.
- 陈冉,王婷婷,李开铃,等. 免疫调节抗病毒中药的特性与应用 [J]. 中草药, 2020, 51(6): 1412-1414.
- 毛利华,李世周,杨哲,等. 金银花活性成分及其产品开发研究进展 [J]. 江苏科技信息, 2018, 35(17): 47-49.
- 张思远,徐一芳,张锦涛,等. 金银花露残液提取物抑菌活性的研究 [J]. 湖北理工学院学报, 2017, 33(6): 57-60.
- 涂碎萍,黄丹,黄慧,等. 金银花对大鼠体内 CYP3A 酶活性及基因表达的影响 [J]. 成都医学院学报, 2020, 15(2): 204-207.
- 宁彬. 干扰素喷雾联合炎琥宁治疗小儿手足口病的临床探讨 [J]. 中国冶金工业医学杂志, 2020, 37(1): 21-22.
- Yang D, Wang X, Gao H, et al. Downregulation of miR-155-5p facilitates enterovirus 71 replication through suppression of type I IFN response by targeting FOXO3/IRF7 pathway [J]. Cell Cycle, 2020, 19(2): 179-184.

***Jinyinghua Oral Liquid* (金银花口服液) in Combination with Interferon Spray for Treatment of Hand, Foot and Mouth Disease in 40 Children with Pathogens Invading Lung-Spleen Pattern**

XU Kefei¹, DENG Lihua¹, MAO Zhihai², ZHANG Xuerong³

1. Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan, 430000; 2. Honeysuckle Pharmaceutical Company; 3. Hubei University of Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To explore the clinical effects of *Jinyinghua Oral Liquid* (金银花口服液) plus interferon spray in treating hand, foot and mouth disease (HFMD) in children with pathogens invading lung-spleen pattern.

Methods Eighty HFMD children with pathogens invading lung-spleen pattern were randomly divided into intervention group and control group with 40 cases in each group. The control group took interferon spray only, two sprays per time, six times daily. The intervention group was administered with interferon spray and *Jinyinghua Oral Liquid* (for younger than 3 years old: 10 ml, twice daily; for 3-7 years old: 10 ml, three times daily; for older than 7 years old: 20 ml, three times daily); After seven days' treatment, the resolution time of rash, oral ulcers, sore throat and fever, the immune function indicators including CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, and inflammation indicators including interleukin 6 (IL-6), serum amyloid A (SAA) were assessed. **Results** The total effectiveness rate of the intervention group was 92.5%, which was higher than 70.0% of the control group ($P < 0.01$). The resolution time of oral ulcers, sore throat, fever, and rash of the intervention group were all significantly shorter than those of the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The CD3⁺ and CD4⁺/CD8⁺ levels significantly increased in both groups after treatment, and more increase was seen in the intervention group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); there were significant differences between two groups in the CD3⁺ and CD4⁺/CD8⁺ levels after treatment ($P < 0.05$). After treatment, the IL-6 and SAA levels of intervention group significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the IL-6 level of control group significantly decreased as well ($P < 0.05$); compared to the control group, the intervention group had much lower IL-6 and SAA levels after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** *Jinyinghua Oral Liquid* combined with interferon spray is effective for the treatment of children HFMD with pathogens invading lung-spleen pattern by strengthening the immune function and enhancing the inflammation response.

Keywords hand, foot and mouth disease; children; pathogens invading lung-spleen pattern; *Jinyinghua Oral Liquid* (金银花口服液); interferon spray

(收稿日期: 2020-05-16; 修回日期: 2020-08-04)

编辑: 贾维娜