

滋阴养心方对重症手足口病的疗效及患者血清模式识别受体和损伤指标的影响

王艳艳¹, 邵丽丽², 李志彬¹, 刘恒³, 汪敬杰¹, 付晓明¹

1. 秦皇岛市第二医院感染性疾病科, 河北 秦皇岛 066600;

2. 秦皇岛市第二医院护理部, 河北 秦皇岛 066600; 3. 秦皇岛市第二医院神经内科, 河北 秦皇岛 066600

摘要: **目的** 探讨滋阴养心方对重症手足口病的疗效及对患者血清模式识别受体炎性因子、器官和损伤指标的影响。**方法** 随机选择 2016 年 2 月至 2018 年 3 月治疗的重症手足口病患儿 127 例。按随机数字表法分为观察组 (64 例) 和对照组 (63 例), 对照组给予阿昔洛韦治疗, 观察组给予阿昔洛韦、滋阴养心方治疗, 均治疗 5 d 后观察两组的疗效、血清相关因子水平、不良反应等情况。**结果** 观察组的总有效率为 95.31%, 略高于对照组 (85.71%), 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组的治愈时间、皮疹消退时间、退热时间、口腔溃疡消退时间均短于对照组 ($P < 0.01$)。治疗后两组患儿的血清模式识别受体 (CD14、Collectin、Dectin) 水平均下降, 且观察组低于对照组 ($P < 0.01$); 治疗后两组患儿的炎性因子 [白介素 (IL)-6、IL-10、C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、肿瘤坏死因子 (TNF)- α] 水平均显著下降, 且观察组低于对照组 ($P < 0.01$), 治疗后两组患儿的器官损伤指标 [氨基末端 B 型利钠肽前体 (NT-proBNP)、S100 β 、神经特异性烯醇化酶 (NSE)、肺表面活性物质 (SP-A)] 水平均显著下降, 且观察组低于对照组 ($P < 0.01$); 两组患儿不良反应比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 阿昔洛韦、滋阴养心方联合治疗重症手足口病的效果较好, 可有效缩短治愈时间, 改善机体的模式识别受体水平, 降低炎症因子水平, 从而减少心、脑、肺等脏器的损害, 并且不良反应较少。

关键词: 滋阴养心方; 重症手足口病; 阿昔洛韦; 炎性因子; 模式识别受体; 器官损伤指标

中图分类号: R 272 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2020)09-1250-04

Efficacy of *Ziyin Yangxin* decoction on severe hand-foot-and-mouth disease and its effect on serum pattern recognition receptor and injury index

WANG Yan-yan*, SHAO Li-li, LI Zhi-bin, LIU Heng, WANG Jing-jie, FU Xiao-ming

* Department of Infectious Diseases, Qinhuangdao Second Hospital, Qinhuangdao, Hebei 066600, China

Abstract: Objective To investigate the effect of *Ziyin Yangxin* decoction on severe hand-foot-and-mouth disease (HFMD) and its effect on serum pattern recognition receptor and injury index. **Methods** A total of 127 children with severe HFMD who received treatment from February 2016 to March 2018 were selected and divided into observation group ($n = 64$) and control group ($n = 63$) randomly. The control group was treated with acyclovir, while the observation group was treated with acyclovir and *Ziyin Yangxin* decoction. After 5 days of treatment, the therapeutic effect, serum related factors levels and adverse reactions of the two groups were observed. **Results** The total effective rate of the observation group was slightly higher than that of the control group without significant difference (95.31% vs 85.71%, $P > 0.05$). The cure time, rash regression time, fever abatement time and oral ulcer regression time of the observation group were significantly shorter than those of the control group ($P < 0.01$). After treatment, the levels of serum pattern recognition receptors (CD14, collectin, dectin), inflammatory factors (IL-6, IL-10, CRP, PCT, TNF- α) and organ injury indexes (NT-proBNP, S100 β , NSE, SP-A) in the two groups decreased, and those of the observation group were lower than those of the control group ($P < 0.01$). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Acyclovir and *Ziyin Yangxin* decoction have better effect in the treatment of severe HFMD, which can effectively shorten the cure time, improve the body's pattern recognition receptor level, reduce the level of inflammatory factors, so as to reduce the damage of heart, brain, lung and other organs, with less adverse reaction.

Key words: *Ziyin Yangxin* decoction; Severe hand-foot-and-mouth disease; Acyclovir; Inflammatory factor; Pattern

recognition receptor; Organ injury index

Fund program: Project of Hebei Medical Association (173847-2-2)

手足口病是常见的儿童传染性疾病,由肠道病毒感染引起,表现为口腔黏膜溃疡性的疱疹、发热、四肢末端的水疱样皮疹等^[1]。重症手足口病病情发展迅速,可引起心肌炎、心力衰竭、脑膜炎等并发症,治疗后缓解率较低,因此需要及时采取有效的治疗方法^[2]。有研究表明滋阴养心方可有效抑制病毒、细菌等微生物,可有效保护心肌、调节免疫力^[3]。手足口病是一种病毒感染性疾病,抗病毒治疗在临床上较为重要^[4],本研究探讨阿昔洛韦联合滋阴养心方对重症手足口病的临床疗效及对相关血清指标的影响。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 2 月至 2018 年 3 月在秦皇岛市第二医院治疗的重症手足口病患儿 127 例。按随机数字表法分为观察组(64 例)和对照组(63 例)。观察组男 39 例,女 25 例;年龄 6 个月~7 岁,平均(4.6±2.4)岁;病程 1~6(3.4±1.6)d。对照组男 35 例,女 28 例;年龄 5 个月~7 岁,平均(4.4±2.3)岁;病程 1~6(3.7±1.2)d;两组患儿一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患儿家长知情并同意。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)均符合手足口病的诊断标准,均为重症患者^[5];(2)未使用药物治疗者。排除标准:(1)对本研究药物过敏者;(2)有肝、肾等脏器功能障碍者;(3)有原发性心脏、脑部疾病者;(4)有严重的细菌感染等疾病;(5)有湿疹、水痘、感染性口蹄疫等疾病。

1.3 方法 所有患儿均给予一般治疗:隔离,避免发生交叉感染,注意休息,清淡饮食,注意皮肤和口腔护理,物理降温,补液治疗等。对照组给予阿昔洛韦(海南通用康力制药,国药准字 H20050153)治疗,20 mg/kg 阿昔洛韦注射液加入到 5% 葡萄糖溶液中静脉滴注,每天 1 次,治疗 5 d。观察组在对照组的基础上给予滋阴养心方,配方为川芎 10 g、太子参 15 g、丹参 12 g、制黄芪 30 g、当归 12 g、酸枣仁 10 g、黄连 10 g、三七 10 g、炙甘草 10 g、陈皮 10 g、山药 15 g、麦冬 15 g、佛手 10 g、生地黄 20 g、葛根 12 g、玄参 15 g,每日 1 剂,煎 300 ml,分 2 次服用,治疗 5 d。

1.4 观察指标

1.4.1 两组患儿的治疗效果 使用《现代中医儿科学》^[6]的疗效标准进行评价,治愈:患儿的手足、躯干

皮疹消退,口腔疱疹或者溃疡均愈合,发热、咳嗽等症状消失;有效:患儿的皮疹消退明显,口腔溃疡明显减轻,发热等症状显著改善;无效:皮疹无明显消退,发热等症状无明显改善,有口腔、皮肤感染。

1.4.2 两组患儿的症状指标 比较两组患儿的发热、口腔溃疡消退时间、皮疹消退时间。

1.4.3 两组患儿实验室指标 治疗前、治疗 5 d 后清晨空腹采集肘部静脉血 5 ml,以 3 000r/min 离心 15 min,收集血清,使用 ELISA 法检测对以下指标水平。(1)炎症因子指标:C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-6、IL-10、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、降钙素原(PCT)水平。(2)模式识别受体:CD14、胶原凝集素、Dectin。(3)器官损伤指标:神经元特异性烯醇化酶(NSE)、氨基末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)、S100 β 、肺表面活性蛋白(SP-A)。

1.4.4 两组患儿的不良反应 治疗过程中观察两组患儿的大便、恶心等不良反应。

1.5 统计学方法 使用 SPSS 19.0 软件处理数据。计数资料使用%表示,组间使用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验;计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用独立样本 t 检验,组内比较使用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗效果比较 观察组的总有效率为 95.31%,略高于对照组的 85.71%,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患儿症状指标比较 观察组的治愈时间、皮疹消退时间、退热时间、口腔溃疡消退时间均短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 两组患儿血清炎症因子指标比较 治疗前两组炎症因子水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组 IL-6、IL-10、CRP、PCT、TNF- α 水平均显著下降,且观察组低于对照组($P < 0.01$)。见表 3。

2.4 两组患儿血清中模式识别受体水平比较 治疗前两组患儿模式识别受体因子 CD14、胶原凝集素、Dectin 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组 CD14、胶原凝集素、Dectin 水平均下降,且观察组低于对照组($P < 0.01$)。见表 4。

2.5 两组患儿靶器官损伤指标比较 治疗前两组 NT-proBNP、S100 β 、NSE、SP-A 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 NT-proBNP、S100 β 、NSE、

表 1 两组患儿的治疗效果比较 (例)

组别	例数	治愈	有效	无效	总有效[例(%)]
观察组	64	54	7	3	61(95.31)
对照组	63	41	13	9	54(85.71)
χ^2 值					3.418
P 值					0.064

表 2 两组患儿的症状指标比较 ($d, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	口腔溃疡 消退时间	皮疹消 退时间	退热时间	治愈时间
观察组	64	6.27 ± 1.08	5.25 ± 1.10	4.11 ± 1.26	9.07 ± 0.59
对照组	63	9.73 ± 1.48	7.79 ± 1.25	6.86 ± 1.05	14.84 ± 1.26
t 值		10.686	12.162	13.351	32.964
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 两组患儿的血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6 (ng/ml)		t 值	P 值	IL-10 (ng/ml)		t 值	P 值	CRP (μ g/ml)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	64	78.52 ± 9.31	37.74 ± 4.59	31.381	0.000	162.04 ± 17.95	68.75 ± 6.74	38.052	0.000	26.70 ± 3.49	7.85 ± 1.02	41.448	0.000
对照组	63	76.49 ± 9.05	49.06 ± 6.21	19.886	0.000	167.59 ± 17.64	88.93 ± 9.41	31.420	0.000	27.85 ± 3.62	14.52 ± 2.51	24.080	0.000
t 值		1.246	11.694			1.757	13.875			1.823	19.673		
P 值		0.215	0.000			0.081	0.000			0.071	0.000		

组别	例数	PCT (ng/ml)		t 值	P 值	TNF- α (ng/ml)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	64	2.45 ± 0.42	1.45 ± 0.22	16.844	0.000	182.51 ± 21.53	79.05 ± 10.31	34.621	0.000
对照组	63	2.51 ± 0.39	1.89 ± 0.30	10.031	0.000	180.62 ± 20.95	110.42 ± 13.36	34.746	0.000
t 值		0.834	9.436			0.501	14.827		
P 值		0.406	0.000			0.617	0.000		

表 4 两组患儿血清中模式识别受体因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD14		t 值	P 值	胶原凝集素 (ng/ml)		t 值	P 值	Dectin (pg/ml)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	64	3.48 ± 0.47	1.95 ± 0.23	23.356	0.000	75.41 ± 9.48	43.77 ± 4.31	24.273	0.000	47.74 ± 5.74	27.85 ± 4.03	22.629	0.000
对照组	63	3.45 ± 0.50	2.58 ± 0.29	11.970	0.000	73.51 ± 8.74	56.42 ± 5.06	13.458	0.000	48.93 ± 6.02	35.62 ± 4.77	13.821	0.000
t 值		0.348	13.551			1.174	15.156			1.140	9.908		
P 值		0.728	0.000			0.243	0.000			0.256	0.000		

表 5 两组患儿的靶器官损伤指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NT-proBNP (pg/ml)		t 值	P 值	S100 β (ng/ml)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	64	150.64 ± 18.42	77.53 ± 8.95	28.516	0.000	1.46 ± 0.23	0.70 ± 0.10	24.212	0.000
对照组	63	153.63 ± 16.74	100.32 ± 9.42	22.160	0.000	1.50 ± 0.19	0.96 ± 0.16	17.335	0.000
t 值		0.958	13.973			1.068	10.999		
P 值		0.340	0.000			0.288	0.000		

组别	例数	NSE (ng/ml)		t 值	P 值	SP-A (μ g/ml)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	64	25.43 ± 3.57	15.64 ± 1.66	19.865	0.000	54.52 ± 7.85	27.64 ± 3.48	25.011	0.000
对照组	63	24.31 ± 3.28	20.05 ± 2.40	8.362	0.000	53.42 ± 8.04	34.51 ± 4.31	16.491	0.000
t 值		1.842	12.025			0.160	9.860		
P 值		0.068	0.000			0.874	0.000		

SP-A 水平均显著下降,且观察组低于对照组 ($P < 0.01$)。见表 5。

2.6 两组患儿并发症比较 两组各有 1 例患儿出现大便次数增多,两组患儿的不良反应比较差异无统计学意义 (Fisher 确切概率法, $P = 1.000$)。

3 讨论

由于手足口病少数患儿可发生脑膜炎、神经源性肺水肿、心肌炎等严重疾病,甚至有重症患儿的病情进展迅速,导致死亡,因此及时治疗有重要意义^[7-8]。本研究探讨阿昔洛韦联合滋阴养心方对重症手足口病的临床疗效。

中医上认为邪毒入心、正气不足是重症手足口病发病的关键,滋阴养心方中的三七、当归、丹参、川芎具有活血化瘀作用,陈皮和佛手具有理气健脾疏肝作用,麦冬、葛根、玄参以及生地黄具有养阴生津、复振心脉作用,酸枣仁具有养心阴益肝血和宁心安神作用,炙甘草可以调和诸药。在药理方面黄芪可以增强心肌的收缩力,扩张外周血管及冠状动脉,抗心律失常,减少血栓的形成。当归、三七以及川芎具有扩张冠状动脉、增强心肌收缩力,改善心肌供血,降低血液黏滞性。葛根和川芎还有钙离子拮抗作用,拮抗钙离子进入到心肌细胞,改善舒张功能,降低心脏的负荷^[3]。阿昔洛韦是一种抗病毒药物,抗病毒作用较

强,同时还具有止痛、促进皮损愈合的作用^[9]。诸药合用可保护心肌受损,减少靶器官损伤。本研究中观察组总有效率为 95.31%,略高于对照组,但差异无统计学意义,观察组的治愈时间、皮疹消退时间、退热时间、口腔溃疡消退时间均短于对照组,说明阿昔洛韦联合滋阴养心方治疗重症手足口病,主要是发挥中西医结合的协同作用,增强了治疗效果。

目前肠道病毒、柯萨奇病毒侵入后引起的症状机制还不清楚,可能与体内的模式识别受体有关。模式识别受体在体内识别病原分子,是调节机体免疫应答、炎症反应的重要分子,有研究表明在手足口病中肠道病毒、柯萨奇病毒等病原体可通过 CD14、胶原凝集素、Dectin 等模式识别受体的主要因子引起病理生理改变。Dectin 是中性粒细胞、单核巨噬细胞等表面的一种受体,可促进细胞因子、炎症介质的产生。CD14 是与 Toll 样受体相互作用的一种膜受体,参与免疫应答;胶原凝集素可调节免疫细胞的功能,使免疫应答、炎症反应发生改变。机体的这些模式受体因子激活调节体内炎症反应、免疫应答,从而改变疾病的病情发展^[10-11]。本研究治疗前,两组患儿的模式识别受体(CD14、胶原凝集素、Dectin)水平、炎性因子(IL-6、IL-10、CRP、PCT、CRP)水平比较无统计学差异;治疗后,两组患儿上述模式识别受体和炎性因子水平均下降,且观察组低于对照组;说明手足口病患儿血清模式识别受体水平较高,体内炎症介质水平较高;经阿昔洛韦与滋阴养心方联合治疗,可能因为阿昔洛韦具抗病毒效能,滋阴养心方有清热泻火、化湿透邪、调理脾胃、增强机体抵抗力等作用,二者联合显著降低了机体模式识别受体水平,改善机体的炎症反应,有利于减轻病情,促进疾病的良好转归。

炎症因子可作用于全身的多个脏器,引起脏器的功能损害,其中脑、心、肺是较常受累的靶器官,NT-proBNP 是心室肌细胞合成 BNP 过程中的产物,心肌损伤时 NT-proBNP 的合成及分泌增加;S100 β 、NSE 在神经元细胞、神经胶质细胞表面表达,神经功能损伤后 S100 β 、NSE 水平增加;SP-A 与肺泡表面活性物质的组成有关,当肺部损伤时 SP-A 水平可增加^[12-14]。本研究治疗前,两组患儿的 NT-proBNP、S100 β 、NSE、SP-A 水平比较统计学差异;治疗后,两组 NT-proBNP、S100 β 、NSE、SP-A 水平均显著下降,且观察组低于对照组,说明阿昔洛韦与滋阴养心方

合应用可减轻心、脑、肺的损伤,可能是通过调节模式识别受体、炎症因子的水平减少对机体的损害。

综上所述,阿昔洛韦与滋阴养心方联合治疗重症手足口病的效果较好,可有效缩短治愈时间,改善机体的模式识别受体水平,降低炎症因子水平,从而减少心、脑、肺等脏器的损害,并且不良反应较少。

参考文献

- [1] Cox B, Levent F. Hand, Foot, and Mouth Disease [J]. JAMA, 2018, 320(23):2492.
- [2] 谷芬. 重症手足口病并发心衰 321 例临床分析 [J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(4):264-267.
- [3] 王桂芹. 益气活血滋阴养心方治疗 2 型糖尿病合并劳累性心绞痛临床观察 [J]. 中国中医急症, 2010, 19(5):736-737.
- [4] 李朕, 李琦, 蔡钢, 等. 手足口病方联合阿昔洛韦治疗小儿手足口病的疗效观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(10):2153-2154.
- [5] 国家卫生健康委员会. 手足口病诊疗指南(2018 年版) [J]. 传染病信息, 2018, 31(3):193-198.
- [6] 江育仁, 朱锦善. 现代中医儿科学 [M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 2005.
- [7] Xiao X, Gasparini A, Huang J, et al. The exposure-response relationship between temperature and childhood hand, foot and mouth disease: a multicity study from mainland China [J]. Environ Int, 2017, 100:102-109.
- [8] He SZ, Chen MY, Xu XR, et al. Epidemics and aetiology of hand, foot and mouth disease in Xiamen, China, from 2008 to 2015 [J]. Epidemiol Infect, 2017, 145(9):1865-1874.
- [9] 李英. 喜炎平联合阿昔洛韦治疗小儿手足口病的临床效果观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(4):66-67.
- [10] Seifert L, Deutsch M, Allothman S, et al. Dectin-1 regulates hepatic fibrosis and hepatocarcinogenesis by suppressing TLR4 signaling pathways [J]. Cell Rep, 2015, 13(9):1909-1921.
- [11] Mannic T, Satta N, Pagano S, et al. CD14 as a mediator of the mineralocorticoid receptor-dependent anti-apolipoprotein A-1 IgG chronotropic effect on cardiomyocytes [J]. Endocrinology, 2015, 156(12):4707-4719.
- [12] 顾雪, 宋春兰, 付书琴, 等. N 末端脑钠肽前体联合超敏肌钙蛋白 T 对重症手足口病患儿病情进展的评估情况 [J]. 中国全科医学, 2018, 21(9):1060-1065.
- [13] 翟凯齐, 张丽娜, 高巍, 等. 血清 S100 β 蛋白及 NSE 联合检测在手足口病脑损伤诊断中的临床价值 [J]. 实用检验医师杂志, 2015, 7(3):173-176.
- [14] 韩志娟, 王守安. 手足口病患儿血清模式识别受体胶原凝集素、Dectin、CD14 检测对病情评估的价值 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(3):401-403, 407.

收稿日期: 2019-12-12 编辑: 王娜娜