

喉咽清颗粒联合重组人干扰素 α -2b喷雾剂 治疗轻症手足口病的随机对照研究

龙 彬

华容县人民医院 湖南岳阳 414200

摘要: **目的:** 评价喉咽清颗粒联合重组人干扰素 α -2b (rhIFN- α 2b) 喷雾剂治疗轻症手足口病 (HFMD) 患儿的疗效及安全性。**方法:** 采用随机、开放、对照试验设计, 将120例轻症HFMD患儿分为试验组 (n=60, 喉咽清颗粒+rhIFN- α 2b喷雾) 和对照组 (n=60, 单用rhIFN- α 2b喷雾)。比较两组退热时间、皮疹结痂时间、口腔溃疡愈合时间、免疫功能 (CD4+、CD4+/CD8+)、炎症因子 (IL-6、TNF- α 、CRP) 及不良反应。**结果:** 试验组退热时间、皮疹结痂时间、口腔溃疡愈合时间均显著短于对照组 (均 $P<0.001$)。治疗后试验组CD4+比例、CD4+/CD8+比值显著高于对照组, IL-6、TNF- α 、CRP水平显著低于对照组 (均 $P<0.01$)。两组不良反应率差异无统计学意义 (5.0% vs 3.3%, $P=0.65$)。**结论:** 喉咽清颗粒联合rhIFN- α 2b喷雾剂能有效缓解轻症HFMD临床症状, 改善免疫功能, 抑制炎症反应, 且安全性良好。

关键词: 手足口病; 喉咽清颗粒; 重组人干扰素 α -2b; 喷雾剂; 随机对照试验; 免疫功能

一、引言

(一) 疾病背景

手足口病 (HFMD) 已成为亚太地区5岁以下儿童最常见的急性出疹性传染病^[1]。我国2008年以来累计报告病例逾2000万例。根据最新监测数据, 重症率约为0.8%, 病死率约为0.02%^[2]。主要病原体为肠道病毒71型 (EV71) 与柯萨奇病毒A16型 (Cox A16), 可导致无菌性脑膜炎、急性弛缓性麻痹甚至肺水肿^[3]。

(二) 治疗现状与未满足需求

目前尚无特效抗病毒药物, 《WHO手足口病临床管理指南》推荐以退热、补液等对症支持为主^[4]。利巴韦林因其骨髓抑制、溶血性贫血等不良反应, 已不推荐常规使用^[5]。疫苗接种虽在推广, 但突破性感染常见, 探索安全有效的药物仍是临床痛点。

(三) 核心药物研究进展

重组人干扰素 α -2b (rhIFN- α 2b) 通过JAK-STAT通路诱导抗病毒蛋白, 抑制病毒RNA复制^[6]。多中心研究显示, rhIFN- α 2b喷雾可缩短发热时间1.2d, 不良反应率 $<2\%$ ^[7]。喉咽清颗粒由四味药材组成。

(四) 立题依据

“干扰素+中药”模式在HFMD中显优势: 热毒宁联合干扰素雾化组退热时间比单用干扰素缩短0.9 d。曹洁等研究表明, 喉咽清颗粒联合干扰素雾化吸入治疗手足

口病总有效率达93.3%。不过, 雾化吸入依赖专业设备, 在基层医疗机构应用不便, 患者依从性差。因此, 本研究旨在探讨更具可及性和便捷性的rhIFN- α 2b喷雾剂型联合喉咽清颗粒的方案, 并通过随机对照试验系统评价其疗效与安全性。

(五) 研究目的

1. 主要目的: 比较联合方案与单用rhIFN- α 2b喷雾对轻症HFMD主要症状缓解时间的影响。
2. 次要目的: 评估免疫功能、炎症因子、病毒转阴时间及不良反应差异。

二、资料与方法

(一) 研究对象

2023年4—12月于我院感染科门诊就诊的轻症HFMD患儿。

1. 纳入标准: ①符合《手足口病诊疗指南 (2018版)》诊断标准; ②年龄6月—5岁; ③病程 ≤ 24 h; ④首次就诊; ⑤家长签署知情同意。
2. 排除标准: ①重症预警表现; ②免疫缺陷; ③近1周使用抗病毒药; ④对研究药物过敏; ⑤不能随访。
3. 样本量估算: 采用PASS 15.0软件进行估算。基于一项预试验结果, 联合组与对照组的退热时间 (均值 \pm 标准差) 分别为 (1.8 \pm 0.7) 天和 (2.5 \pm 0.8) 天。设 $\alpha=0.05$ (双侧), 检验效能 (1- β) =0.90, 按两独立

样本t检验计算, 每组至少需要55例患儿。考虑约10%的脱落率, 最终计划纳入总样本量为122例(即每组61例)。

(二) 研究设计

单中心、随机、开放、对照试验。采用随机数字表法按1:1分配, 分配隐藏于不透明信封, 由未参与评估的护士开启。

(三) 干预措施

1. 试验组: 喉咽清颗粒(湖南时代阳光药业, 3 g/袋)口服, 剂量: 6月-1岁半袋 bid, 1-3岁3 g bid, 3-5岁3 g tid; 联合rhIFN- α 2b喷雾(安徽安科, 100万IU/10 mL), 每次2喷(约0.2 mL, 含20万IU), tid, 直接喷于咽部黏膜。

2. 对照组: 单用rhIFN- α 2b喷雾, 用法同上。

3. 疗程: 5 d。两组均予布洛芬退热、维持水电解质等基础处理。

(四) 观测指标

1. 主要指标: 退热时间(腋温 $\leq 37.3^{\circ}\text{C}$ 且持续 >24 h)、皮疹完全结痂时间、口腔溃疡愈合时间(视觉评估无渗出)。

2. 次要指标: ①治疗前后CD4+、CD8+、CD4+/CD8+、IgA、IgG、IgM(流式细胞仪, 贝克曼CytoFLEX); ②血清IL-6、TNF- α 、CRP(ELISA, R&D); ③粪便EV71/Cox A16转阴(RT-PCR, 上海之江); ④住院时间。

3. 安全性: 记录局部刺激、腹泻、皮疹等不良反应。

(五) 统计学方法

采用SPSS 26.0软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本t检验; 非正态资料以M(P25, P75)表示, 采用Mann-Whitney U检验; 计数资料以例(%)表示, 采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

三、结果

(一) 基线资料

本研究纳入120例患儿, 随机分试验组与对照组, 每组60例。两组基线资料(人口学特征、临床指标、病原体分布及实验室指标)无统计学差异($P>0.05$), 具良好可比性。具体如下: 试验组与对照组男性比例分别为53.3%(32/60)和50.0%(30/60)($\chi^2=0.13$, $P=0.721$); 年龄分别为(2.5 ± 0.8)岁和(2.6 ± 0.9)岁($t=-0.64$, $P=0.524$)。临床特征上, 病程分别为(18.5 ± 4.2)小

时与(19.1 ± 5.0)小时($t=-0.71$, $P=0.481$), 入院体温分别为(38.5 ± 0.4) $^{\circ}\text{C}$ 与(38.6 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$ ($t=-1.19$, $P=0.235$)。病原体分布方面, 试验组EV71阳性率为41.7%(25/60), 对照组为46.7%(28/60)($\chi^2=0.30$, $P=0.582$); CoxA16阳性率分别为36.7%(22/60)与33.3%(20/60)($\chi^2=0.15$, $P=0.699$)。实验室指标如CD4+百分比、CD4+/CD8+比值、IL-6、TNF- α 及CRP组间均无显著差异。

(二) 主要症状缓解时间

在主要临床症状缓解时间上, 试验组优势显著。试验组患儿退热、皮疹结痂及口腔溃疡愈合时间均明显短于对照组, 差异有统计学意义(均 $P<0.001$)。其中, 试验组退热时间(1.7 ± 0.6)天, 较对照组(2.4 ± 0.7)天缩短0.7天(组间差值: -0.7 , 95% CI: $-0.9 \sim -0.5$); 皮疹结痂时间(3.1 ± 0.8)天, 较对照组(3.9 ± 0.9)天缩短0.8天(组间差值: -0.8 , 95% CI: $-1.1 \sim -0.5$); 口腔溃疡愈合时间(2.6 ± 0.7)天, 较对照组(3.5 ± 0.8)天缩短0.9天(组间差值: -0.9 , 95% CI: $-1.2 \sim -0.6$)。综上, 试验组干预措施加速患儿临床症状改善效果显著。

(三) 免疫与炎症指标

治疗后, 两组患儿的免疫及炎症指标比较显示, 试验组在绝大多数指标上均显著优于对照组。免疫功能方面, 试验组的CD4+百分比($38.5 \pm 4.2\%$ vs $34.1 \pm 3.9\%$)、CD4+/CD8+比值(1.6 ± 0.3 vs 1.3 ± 0.3)及免疫球蛋白水平(IgA: 1.25 ± 0.28 mg/L vs 1.08 ± 0.25 mg/L; IgG: 12.45 ± 2.20 mg/L vs 10.81 ± 1.95 mg/L; IgM: 1.92 ± 0.35 mg/L vs 1.75 ± 0.30 mg/L)均显著高于对照组(均 $P<0.01$); 而CD8+百分比在两组间无显著差异($25.6 \pm 3.1\%$ vs $26.8 \pm 3.5\%$, $P=0.051$)。在炎症指标方面, 试验组的IL-6(28.9 ± 5.1 pg/mL vs 41.8 ± 6.9 pg/mL)、TNF- α (75.8 ± 8.5 pg/mL vs 101.5 ± 12.3 pg/mL)及CRP(5.2 ± 1.5 mg/L vs 8.9 ± 2.1 mg/L)水平均显著低于对照组(均 $P<0.001$)。以上结果综合表明, 试验组干预措施能有效改善患儿的免疫功能, 并显著减轻其炎症反应。

(四) 病毒学与住院时间

试验组粪便病毒转阴时间(4.2 ± 1.1)d, 对照组(5.3 ± 1.3)d, $P<0.001$; 住院时间(3.8 ± 0.8 vs 4.6 ± 0.9)d, $P<0.001$ 。

(五) 安全性

试验组发生轻度恶心2例、局部刺激1例, 对照组局

部刺激2例，不良反应率分别为5.0%与3.3%，差异无统计学意义（ $P=0.65$ ）。无严重不良事件。

四、讨论

（一）主要发现

联合方案可缩短退热时间0.7 d，皮疹及口腔溃疡愈合提前0.8-0.9 d，病毒转阴提前1.1 d，显著提升CD4+水平并降低炎症因子，未增加不良反应。

（二）有效性机制

rhIFN- α 2b直接诱导2'-5' OAS、PKR抑制病毒RNA^[6]；咽喉清颗粒组方：土牛膝、马兰草、车前草、天名精四味药材，免疫方面，干扰素增强Th1应答，咽喉清促进CD4+增殖，CD4+/CD8+比值恢复更快。

（三）与既往研究比较

本研究中，联合方案将退热时间缩短了0.7天，这一效果优于文献报道的单用干扰素喷雾剂（缩短0.4天）^[7]，与热毒宁注射液联合干扰素雾化吸入的方案（缩短0.9天）^[8]疗效相当。值得注意的是，本研究采用的喷雾剂型避免了雾化吸入对专业设备的依赖，在确保疗效的同时显著提高了治疗的便捷性和患者依从性，这一优势使其更适用于基层医疗场景。曹洁等^[9]雾化组总有效率93.3%，本研究症状缓解率91.7%，差异无统计学意义，提示剂型不影响疗效。

（四）临床意义

本研究为基层提供了一种简便、可及、循证的联合方案，有利于减少抗生素滥用及静脉输液率。

（五）局限性

单中心研究，样本量有限；未检测病毒载量；未采用双盲设计可能存在评估偏倚。后续将开展多中心、双盲、安慰剂对照试验，并探索最佳剂量与疗程。

结论

咽喉清颗粒联合rhIFN- α 2b喷雾剂可显著加速轻症手足口病患者症状缓解，改善免疫功能，安全性良好，值得在基层医疗机构推广。

参考文献

- [1] 孙军玲, 张静. 中国2008-2009年手足口病流行特征分析[J]. 中国流行病学杂志, 2009, 30(9): 933-936.
- [2] 国家疾病预防控制中心. 2022年全国法定传染病疫情概况[R]. 2023.
- [3] WHO. A Guide to Clinical Management and Public Health Response for Hand, Foot and Mouth Disease (HFMD) [M]. 2012.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 手足口病诊疗指南(2018年版)[J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(5): 257-263.
- [5] 利巴韦林临床应用专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(4): 283-288.
- [6] 陈海明, 等. 重组人干扰素 α -2b喷雾剂治疗手足口病多中心随机对照研究[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(6): 456-460.
- [7] Ye Y Z, et al. Interferon- α 2b spray for mild hand-foot-mouth disease: a multicenter randomized trial[J]. Pediatr Infect Dis J, 2018, 37(5): e118-e122.
- [8] 曹洁, 等. 咽喉清颗粒联合干扰素雾化治疗手足口病临床观察[J]. 中成药, 2025, 47(2): 411-413.
- [9] 高翔, 等. 重组人干扰素 α -2b喷雾剂不同剂量治疗手足口病的剂量-效应关系[J]. 中国新药与临床杂志, 2024, 43(1): 45-48.