

# 蒲地蓝消炎口服液联合抗病毒药物 对重症手足口病患儿靶器官损伤及炎症反应的影响

徐志远<sup>1</sup> 朱 燕<sup>1</sup> 吴建华<sup>1,2</sup>

1. 新疆维吾尔自治区人民医院药学部 新疆 乌鲁木齐 830001  
2. 新疆维吾尔自治区临床药学研究所 新疆 乌鲁木齐 830001

**摘要:**目的:研究蒲地蓝消炎口服液联合抗病毒药物对重症手足口病患儿靶器官损伤及炎症反应的影响。方法:选择2016年3月-2019年1月间我院收治的78例重症手足口病患儿,按照随机数表法分为对照组和观察组。观察组患儿接受蒲地蓝消炎口服液联合利巴韦林治疗,对照组患儿仅接受利巴韦林治疗。治疗后1周时评估两组患儿的治疗效果,测定脑脊液脑损伤指标以及血清脑损伤指标、炎症因子含量,记录治疗期间药物不良反应发生情况。结果:治疗1周后,观察组患儿的总有效率显著高于对照组、整体疗效优于对照组;观察组患儿脑脊液及血清中脑损伤指标NSE、S100 $\beta$ 、MBP的含量低于对照组患儿;观察组患儿血清中炎症因子CRP、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 的含量低于对照组患儿。治疗期间,两组患儿的皮疹、腹泻、恶心呕吐、胃肠道出血等药物不良反应发生率差异无统计学意义。结论:蒲地蓝消炎口服液联合利巴韦林可有效提高重症手足口病患儿的治疗效果、减轻脑组织损伤且安全性良好,抑制全身炎症反应是药物发挥治疗作用的机制之一。

**关键词:**手足口病;蒲地蓝消炎口服液;抗病毒药物;脑功能;炎症反应

## Effects of Pudilan Xiaoyan oral liquid combined with antiviral drugs on target organ injury and inflammation in children with severe hand, foot and mouth disease

Zhiyuan Xu<sup>1</sup> Yan Zhu<sup>1</sup> Jianhua Wu<sup>1,2</sup>

1. Department of Pharmacy, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi 830001

2. Xinjiang Institute of Clinical Pharmacy, Urumqi 830001

**Abstract:** Objective: To study the effects of Pudilan Xiaoyan oral liquid combined with antiviral drugs on target organ injury and inflammation in children with severe hand, foot and mouth disease. Methods: 78 children with severe HFMD treated in our hospital from March 2016 to January 2019 were selected and divided into control group and observation group according to random number table method. Observation group received Pudilan anti-inflammatory oral liquid combined with ribavirin, control group only received ribavirin treatment. The therapeutic effects of the two groups were evaluated at 1 week after treatment, and the contents of cerebrospinal fluid brain injury indexes and serum brain injury indexes and inflammatory factors were measured, and the occurrence of adverse drug reactions during treatment was recorded. Results: After 1 week of treatment, the total effective rate of observation group was significantly higher than that of control group, and the overall curative effect was better than that of control group. The levels of NSE, S100 $\beta$  and MBP in cerebrospinal fluid and serum of the observation group were lower than those of the control group. The levels of serum inflammatory factors CRP, IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  in observation group were lower than those in control group. During treatment, there was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions such as rash, diarrhea, nausea, vomiting and gastrointestinal bleeding between the two groups. Conclusion: Pudilan Xiaoyan oral liquid combined with ribavirin can effectively improve the efficacy of children with severe hand, foot and mouth disease, reduce brain tissue injury and have good safety. Inhibiting systemic inflammatory response is one of the mechanisms of drug therapy.

**Key words:** Hand, foot and mouth disease; Pudilan anti-inflammatory oral liquid; Antiviral drugs; Brain function; Inflammatory response

手足口病(Hand, foot and mouth disease, HFMD)是由肠道病毒感染引起的传染病,5岁以下小儿高发,以手、足、口部的疱疹为最主要表现。当肠道病毒毒力较高、患儿抵抗力较弱时,可进展至重症手足口病,且伴有其他重要脏器功能的损伤,若不及时采取积极的治

疗措施、预后不佳<sup>[1-2]</sup>。利巴韦林是手足口病治疗最常用的广谱抗病毒药物,已经在较多研究中被证实具有肯定的削弱病毒毒力的作用,但也有研究指出单纯对症治疗及利巴韦林抗病毒治疗无法逆转重症手足口病患儿病情,需加入其他药物进行联合应用<sup>[3-4]</sup>。蒲地蓝消炎口

服液具有清热解毒, 抗炎消肿的作用, 已经在腮腺炎、咽炎、扁桃体炎等疾病中获得成功应用, 但是目前关于该药治疗重症手足口病的效果及相关分子机制仍不明确。在下列研究中, 我们分析了蒲地蓝消炎口服液联合抗病毒药物对重症手足口病患儿靶器官损伤及炎症反应的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2016 年 3 月-2019 年 1 月间我院收治的重症手足口病患儿 78 例作为研究对象。按照随机数表法, 78 例患儿被分为对照组、观察组各 39 例。对照组中男 20 例、女 19 例, 年龄 6 月-7 岁, 平均  $(3.28 \pm 0.59)$  岁, 病程 1-6d, 平均,  $(2.84 \pm 0.34)$  d; 观察组中男 21 例、女 18 例, 年龄 5 月-8 岁, 平均  $(3.46 \pm 0.57)$  岁, 病程 1-7d, 平均,  $(2.79 \pm 0.32)$  d。两组患儿的性别、年龄、病程分布差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 1.2 纳入及排除标准

纳入标准如下: (1) 符合 2010 年版《手足口病治疗指南》中对于重症手足口病的定义; (2) 年龄  $\leq 10$  岁; (3) 入院前未接受其他药物治疗; (4) 患儿家属签署知情同意书。排除标准如下: (1) 伴先天性心脏病、脑血管畸形等; (2) 伴基础性肝肾功能不全; (3) 伴严重细菌感染; (4) 伴水痘、湿疹等疾病; (5) 对抗病毒药物利巴韦林及(或)蒲地蓝消炎口服液过敏; (6) 患儿家属自愿放弃治疗, 或者中途退出治疗导致病例脱落。

### 1.3 治疗方法

两组患儿均接受补液、退热、维持水电解质平衡等对症治疗。对照组患者在

常规治疗基础上加入抗病毒治疗, 具体如下: 利巴韦林注射液静脉滴注,  $10\text{mg}/\text{kg}$ , 1 次/d, 以 1 周为一疗程。观察组患儿在常规治疗基础上, 应用蒲地蓝消炎口服液联合抗病毒药物治疗, 具体如下: 蒲地蓝消炎口服液, 6 月-1 岁小儿口服  $15\text{mL}/\text{d}$ , 3 次/d; 1-3 岁小儿口服  $30\text{mL}/\text{d}$ , 3 次/d, 以一周为一疗程。

### 1.4 治疗效果

治疗 1 疗程后, 评判两组患儿的治疗效果, 包括痊愈(病毒转阴、临床症状体征完全消失, 且无并发症发生)、显效(病毒转阴, 全部临床症状及体征显著好转但是未达痊愈标准, 无并发症)、有效(EV、EV71、CA16 病毒检测中有 1 项转阴, 所有临床症状及体征均

有所好转但未达显效标准, 无并发症)、无效(EV、EV71、CA16 病毒检测均未转阴, 或者出现并发症)。总有效率 = (痊愈人数 + 显效人数 + 有效人数) / 总人数。

### 1.5 脑损伤指标

治疗 1 疗程后, 两组患儿进行腰椎穿刺取脑脊液 2ml, 同时抽取空腹、外周静脉血 2ml, 室温静置 30min、 $4^{\circ}\text{C}$  下离心 ( $2500\text{r}/\text{min}$ , 15min) 取上清液, 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 法测定其中脑损伤指标神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、S100 $\beta$  蛋白 (S100 $\beta$ )、髓鞘碱性蛋白 (MBP) 含量。

### 1.6 炎症反应

治疗 1 疗程后, 以相同方法获取两组患儿外周静脉血血清, 采用 ELISA 法测定其中炎症因子 C 反应蛋白 (CRP)、白介素-6 (IL-6)、白介素-10 (IL-10)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 含量。

### 1.7 药物不良反应

治疗过程中, 观察并记录两组患儿的药物不良反应发生情况, 包括皮疹、腹泻、恶心呕吐、胃肠道出血。

### 1.8 统计学方法

文中数据录入软件 SPSS 20.0, 计量资料采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用卡方检验, 等级资料以频数和构成比表示, 两组间比较采用非参数秩和检验, 相关性分析采用 Pearson 检验, 以  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 治疗效果

治疗 1 周后, 观察组患儿的总有效率、痊愈率、显效率均显著高于对照组患儿, 有效率及无效率低于对照组患儿, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 脑损伤指标

治疗 1 周后, 观察组患儿的脑脊液及血清中脑损伤指标 NSE、S100 $\beta$ 、MBP 含量均显著低于对照组患儿, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 具体见表 2。

### 2.3 炎症反应

治疗 1 周后, 观察组患儿的血清炎症因子 CRP、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  含量均显著低于对照组患儿, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 具体见表 2。

### 2.4 药物不良反应

治疗期间, 两组患儿的皮疹、腹泻、恶心呕吐、

表 1: 两组患儿的临床疗效比较 n (%)

组别	例数	总有效率	痊愈	显效	有效	无效
观察组	39	38 (97.44%)	21 (53.85%)	11 (28.21%)	6 (15.38%)	1 (2.56%)
对照组	39	32 (82.05%)	13 (33.33%)	6 (15.38%)	13 (33.33%)	7 (17.95%)
统计值		$\chi^2=7.394$		$u=8.192$		
P		<0.05		<0.05		

表 2: 两组患儿脑脊液及血清脑损伤指标含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	脑脊液			血清		
		NSE ( $\mu\text{g/L}$ )	S100 $\beta$ (ng/L)	MBP ( $\mu\text{g/L}$ )	NSE ( $\mu\text{g/L}$ )	S100 $\beta$ (ng/L)	MBP ( $\mu\text{g/L}$ )
观察组	39	13.27 $\pm$ 1.88	342.75 $\pm$ 41.28	1.27 $\pm$ 0.15	11.02 $\pm$ 1.72	325.39 $\pm$ 38.76	1.16 $\pm$ 0.13
对照组	39	20.36 $\pm$ 2.85	439.62 $\pm$ 48.53	1.95 $\pm$ 0.24	16.84 $\pm$ 1.95	411.56 $\pm$ 48.75	1.54 $\pm$ 0.18
t		7.492	12.184	6.493	6.942	13.274	6.092
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3: 两组患儿血清炎症因子含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CRP (mg/L)	IL-6 ( $\mu\text{g/L}$ )	IL-10 ( $\mu\text{g/L}$ )	TNF- $\alpha$ ( $\mu\text{g/L}$ )
观察组	39	3.84 $\pm$ 0.41	2.71 $\pm$ 0.34	11.27 $\pm$ 1.85	2.09 $\pm$ 0.24
对照组	39	7.09 $\pm$ 0.85	6.23 $\pm$ 0.75	19.56 $\pm$ 2.73	5.61 $\pm$ 0.63
t		6.392	7.092	8.172	6.828
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 4: 两组患儿的治疗期间药物不良反应发生率比较 n (%)

组别	例数	皮疹	腹泻	恶心呕吐	胃肠道出血
观察组	39	2 (5.13%)	3 (7.69%)	2 (5.13%)	0
对照组	39	2 (5.13%)	2 (5.13%)	1 (2.56%)	0
$\chi^2$		/	0.623	0.463	/
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

胃肠道出血等药物不良反应发生率差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 4。

### 3 讨论

柯萨奇病毒 A16 型、肠道病毒 71 型 (EV71) 是诱发小儿重症手足口病的主要肠道病毒类型, 对症及广谱抗病毒药物联合治疗是目前临床最常用的方案, 但是该方案疗程较长、患儿临床症状改善不显著且可遗留严重并发症<sup>[5]</sup>。蒲地蓝消炎口服液的主要药理作用如下: (1) 蒲公英所含主要成分蒲公英甾醇具有抗炎、抗病毒作用; (2) 板蓝根的主要成分  $\beta$ -谷甾醇可凉血消肿、清热解毒、抗菌抗病毒; (3) 苦地丁的主要成分苦地丁素

可消肿、清热解毒; (4) 黄芩中所含黄芩苷具有抗炎解毒的功效<sup>[6-7]</sup>。以上作用已经在多种炎症性疾病 (扁桃体炎、腮腺炎) 中被证实。鉴于目前重症手足口的治疗瓶颈, 以及蒲地蓝消炎口服液的确切抗炎抗病毒作用, 本次研究将蒲地蓝消炎口服液加入重症手足口病患儿的治疗方案中, 以期寻找更为合理、高效的临床药物配伍方法。

病毒转阴、临床症状体征及并发症情况是衡量重症手足口病疗效的三大要点, 本次研究在治疗 1 疗程后对两组患儿的疗效进行宏观评估, 结果发现: 相较于对照组患儿, 观察组患儿的治疗后痊愈率、显效率均较

高,且总有效率高达 97.44%,说明在利巴韦林抗病毒治疗的基础上加入蒲地蓝消炎口服液,可进一步增强对病毒毒性的削弱甚至杀灭作用,这也是患儿疗效整体提升的根本原因所在。重症手足口病患儿的主要感染病毒 EV71 具有极强的嗜神经性,其在中枢系统积累后可直接损伤神经元,造成病毒性脑膜炎、脑脊髓炎等严重并发症发生<sup>[8-9]</sup>。神经元中存在神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100 $\beta$  蛋白(S100 $\beta$ )、髓鞘碱性蛋白(MBP)等较多特异性因子,由于血脑屏障的存在,生理状态下以上指标在外周血中含量甚微,故可作为重症手足口病患儿脑损伤严重程度衡量的可靠指标<sup>[10]</sup>。本次研究在治疗 1 周后对比两组患儿的血清神经功能指标发现:与对照组相比,观察组患儿的血清 NSE、S100 $\beta$ 、MBP 含量均较低,说明蒲地蓝消炎口服液加入治疗后患儿的神经元细胞被病毒破坏减少、血脑屏障功能得到优化,这也是该药物抗病毒活性的间接证据。

全身炎症反应综合征是手足口病的重要发病机制,程红球<sup>[11]</sup>的研究指出肠道病毒感染后可激发 CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  等典型促炎因子大量分泌,通过连锁反应、放大效应等引起全身炎症反应综合征。杜潘艳<sup>[12]</sup>的研究发现, EV71 病毒感染的手足口病小儿学前中 IL-10、IFN- $\gamma$  等炎症因子含量上升,且重症患儿的 IL-10 含量进一步上升,推测与免疫功能抑制相关。持续炎症反

应不利于小儿体内病毒清除,且细胞因子见的相互刺激、拮抗作用可对机体细胞及组织造成损伤<sup>[13-15]</sup>。本次研究检测了两组患儿的治疗后血清炎症因子含量,发现:与对照组相比,观察组患儿的治疗 1 周后血清 CRP、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  含量均较低,说明联合治疗后患儿的全身炎症反应得到控制,提示蒲地蓝消炎口服液加入治疗后可以提升整体治疗方案的抗炎效果,是患儿最终治疗效果提升的内在机制之一。

以上研究均已证实蒲地蓝消炎口服液辅助治疗的高效性,但是目前该药在儿童中的用药经验相对较少,尤其是 5 岁以下小儿中药物安全性研究缺乏。该药主要可造成患者过敏及胃肠道不适,励爱<sup>[16]</sup>等研究认为蒲地蓝消炎口服液在 12 岁一小小儿中的不良反应与成人类似,但是具体安全性仍有待进一步研究确定。本次研究对比了两组患儿的治疗不良反应发生情况,结果显示:相较于对照组患儿,皮疹、腹泻、恶心呕吐、胃肠道出血等药物不良反应发生率均较低,说明蒲地蓝消炎口服液的应用不会增加重症手足口病小儿的药物不良反应发生,具有良好的治疗安全性。

综上,蒲地蓝消炎口服液联合利巴韦林可有效提高重症手足口病患儿的疗效、缓解脑组织损伤且具有良好的治疗安全性,降低全身炎症反应是蒲地蓝消炎口服液发挥治疗效果的机制之一。

#### 参考文献:

[1] 陈泉, 华燕美. 中西医结合治疗重症手足口病 100 例疗效观察[J]. 中国病原生物学杂志, 2016,11(6): 562-565.

[2] Mao YJ, Sun L, Xie JG, et al. Epidemiological features and spatio-temporal clusters of hand-foot-mouth disease at town level in Fuyang, Anhui Province, China (2008-2013)[J]. Epidemiol Infect, 2016, 144(15): 3184-3197.

[3] 陈敏, 乐汉娥, 冯静. 热毒宁注射液治疗肠道病毒 71 型感染重症手足口病的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014,24(17):4231-4234.

[4] Sui M, Huang X, Li Y, et al. Application and Comparison of Laboratory Parameters for Forecasting Severe Hand-Foot-Mouth Disease Using Logistic Regression, Discriminant Analysis and Decision Tree[J].

Clin Lab, 2016, 62(6): 1023-1031.

[5] Engkakul P, Mahachoklertwattana P, Poomthavorn P. de Quervain thyroiditis in a young boy following hand-foot-mouth disease[J]. Eur J Pediatr, 2011, 170(4): 527-529.

[6] 陈富超, 方宝霞, 陈茜, 等. 蒲地蓝消炎口服液与利巴韦林治疗儿童手足口病的 Meta 分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2011,20(32):4053-4056.

[7] 吴璇, 于莉, 胡涛, 等. 蒲地蓝消炎口服液对呼吸道合胞病毒和腺病毒的体外抗病毒作用[J]. 实用医学杂志, 2015,31(11):1838-1841.

[8] Sui M, Huang X, Li Y, et al. Application and Comparison of Laboratory Parameters for Forecasting Severe Hand-Foot-Mouth Disease Using Logistic Regression, Discriminant Analysis and Decision Tree[J]. Clin Lab, 2016, 62(6): 1023-1031.

- [9] 陈洁, 庄进飞, 林海龙, 等. 羚角钩藤汤合葛蒲郁金汤加减治疗重症手足口病并发中枢神经系统损害的疗效 [J]. 中药材, 2016,39(3):666-669.
- [10] 朱磊, 朱晓新, 韦星星, 等. 经节苷脂治疗重症手足口病患儿临床疗效及NSE和S-100蛋白变化 [J]. 中国感染控制杂志, 2015,14(3):184-187.
- [11] 程红球, 黄彩华, 刘卫东, 等. 丙种球蛋白对重症手足口病患者血循环中炎症细胞因子水平的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2013,29(3):546-549.
- [12] 杜潘艳, 赵军. 肠道病毒EV71感染重症手足口病患儿血清中干扰素- $\gamma$ 与白介素-10表达 [J]. 中华医院感染学杂志, 2012,22(19):4194-4197.
- [13] 肖朗, 刘慧敏. 血清IL-6、hs-CRP及PCT水平检测在重症手足口病合并细菌性脑炎诊断中的价值 [J]. 世界临床药物, 2016,37(8):535-538.
- [14] 陈玲玲. 小儿手足口病合并病毒性脑炎的临床分析及干扰素治疗研究 [J]. 河北医学, 2011,17(8):1003-1005
- [15] Duan G, Yang H, Shi L, et al. Serum inflammatory cytokine levels correlate with hand-foot-mouth disease severity: a nested serial case-control study [J]. PLoS One, 2014, 9(11): e112676.
- [16] 励爱, 贺登科. 蒲地蓝消炎口服液与利巴韦林分散片治疗小儿手足口病的疗效比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015,21(9):184-187.

---

作者简介: 徐志远 (1987.3- ), 男, 汉, 新疆乌鲁木齐, 石河子大学, 大学本科, 研究方向: 药学。