

# 雾化吸入不同剂量重组人干扰素 $\alpha-1b$ 对于重症手足口病患儿的治疗效果观察

葛艳芬

湖北省襄阳市传染病医院,湖北 襄阳 441003

**【摘要】** 目的 观察雾化吸入不同剂量重组人干扰素  $\alpha-1b$  对于重症手足口病(Hand foot mouth disease, HFMD)患儿的治疗效果。方法 选择符合研究纳入标准的 84 例重症 HFMD 患儿进行本项研究,随机分为 3 组:对照组给予常规支持对症治疗并予以利巴韦林静滴,低剂量组在基础治疗方案上再给予  $2\mu\text{g}/\text{kg}$  的重组人干扰素  $\alpha-1b$  雾化吸入 bid,高剂量组在在基础治疗方案上再给予  $4\mu\text{g}/\text{kg}$  的重组人干扰素  $\alpha-1b$  雾化吸入 bid,连续治疗 5d 对 3 组患儿临床症状体征改善情况和实验室指标进行观察对比。结果 对照组、低剂量组、高剂量组患儿主要症状体征改善时间依次缩短且组间均存在统计学差异( $P<0.01$ );上述三组患儿主要实验室指标改善程度依次提升且组间均存在统计学差异( $P<0.05$ )。结论 低剂量、高剂量重组人干扰素  $\alpha-1b$  雾化吸入均能有效改善重症 HFMD 患儿的症状体征和实验室指标,尤其是高剂量重组人干扰素  $\alpha-1b$  雾化吸入的治疗效果更优。

**【关键词】** 雾化吸入;重组人干扰素  $\alpha-1b$ ;重症手足口病;剂量研究

HFMD 属于常见的小儿传染病之一,其主要侵及对象为  $\leq 5$  岁的幼儿,常见临床表现包括手部、口腔内、肛周和足部的溃疡和皮疹,常在短暂的潜伏期后急性发病,可伴有高热等其他系统性症状。重症 HFMD 患儿相对较少,但病情较凶险,多见于 3 岁以内者,可于发病后 1~5d 出现神经、呼吸、循环等重要器官系统受累表现。研究资料<sup>[1]</sup>表明重症 HFMD 大多数是由小 RNA 病毒科的肠道病毒 71 型(Human enterovirus 71, EV-71)感染所引起的,临床需合理选择更有针对性的抗病毒药物以获得最佳治疗效果。重组人干扰素  $\alpha-1b$  是一种广谱的抗病毒药剂,多项研究证实其对于 EV-71 感染所引起的重症 HFMD 治疗有效<sup>[2]</sup>。本研究针对这一问题进行了探究,旨在为重症 HFMD 患儿的临床用药提供一些参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择符合研究纳入标准的 84 例重症 HFMD 患儿进行本项研究,纳入标准为:年龄等于或小于 5 周岁;具有口腔、手、足部位的典型皮疹分布特点,符合 HFMD 临床诊断标准<sup>[3]</sup>;本次给药前未接受抗病毒治疗;末梢血白细胞数减低或正常;发病后 1~5d 出现以下 1 项或多项重症 HFMD 表现;家属知情且已签知情同意书。排除与退出标准为:意识昏迷者;合并严重心、肾、肝等器官损害或血液系疾病者;已知对利巴韦

林或干扰素制品过敏者;合并癫痫等中枢神经系统功能紊乱者;因患儿或家属不配合而非医学原因终止研究者;病情恶化导致呼吸、循环衰竭者。按照上述标准纳入我院 2012 年 1 月—2020 年 12 月间 84 例重症 HFMD 患儿,并按照随机数表法分为 3 组,3 组患儿间一般资料无显著性差异( $P>0.05$ ),详见表 1。

表 1 三组重症 HFMD 患儿一般资料对比

组别	例数	性别(n)		年龄 ( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	中性粒细胞计数 ( $\bar{x}\pm s$ , $\times 10^9/\text{L}$ )	血小板计数 ( $\bar{x}\pm s$ , $\times 10^9/\text{L}$ )
		男	女			
对照组	28	14	14	$2.97\pm 0.42$	$3.62\pm 0.45$	$117.29\pm 14.53$
低剂量组	28	17	11	$3.03\pm 0.35$	$3.55\pm 0.48$	$115.86\pm 19.20$
高剂量组	28	16	12	$3.11\pm 0.58$	$3.37\pm 0.26$	$113.34\pm 15.71$
$\chi^2/F$	—	0.6763		0.65	2.79	0.41
$P$	—	$>0.05$		$>0.05$	$>0.05$	$>0.05$

**1.2 治疗方法** 三组基础治疗方案均为常规支持对症治疗,主要包括退热止痛、消毒隔离、避免交叉感染,维持水、电解质、酸碱平衡,防治并发症、保护重要脏器,维持血压稳定等。对照组给予常规支持对症治疗并予以利巴韦林静滴,即  $10\sim 15\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$  利巴韦林,分 2 次静脉滴注,疗程 5d。低剂量组在基础治疗方案上再给予  $2\mu\text{g}/\text{kg}$  的重组人干扰素  $\alpha-1b$  雾化吸入 bid,疗程 5d;高剂量组在在基础治疗方案上再给予  $4\mu\text{g}/\text{kg}$  的重组人干扰素  $\alpha-1b$  雾化吸入 bid,疗程 5d。

**1.3 观察项目** 连续治疗 5d 对 3 组患儿临床症状体征改善情况和实验室指标进行观察对比。

临床症状体征改善情况包括皮疹消退时间、发热消退时间、脑膜刺激征消失时间、肺部啰音消失时间、指(趾)端发绀消失时间等。

实验室指标主要观察末梢血中性粒细胞计数(NEUT)、血小板计数(PLT)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100 酸性钙结合蛋白(S-100β)、肾上腺素(E)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)。

**1.4 统计学方法** 使用 SPSS20.0 软件进行统计学分析。本研究中所得出计量资料均以( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组

间指标对比采取单因素成组方差检验,两组间同时间或组内不同时间指标的对比采用 t 检验分析。P<0.05 表明差异具有统计学意义。

## 2 结 果

对照组、低剂量组、高剂量组患儿主要症状体征改善时间依次缩短且组间均存在统计学差异(P<0.01);上述三组患儿主要实验室指标改善程度依次提升且组间均存在统计学差异(P<0.05)。详见表 2~3。

**表 2 三组重症 HFMD 患儿临床症状体征改善情况对比( $\bar{x} \pm s, d$ )**

组别	例数	皮疹消退时间	发热消退时间	脑膜刺激征消失时间	肺部啰音消失时间	指(趾)端发绀消失时间
对照组	28	6.17±2.05	6.35±1.86	5.64±1.72	6.26±2.15	4.92±1.75
低剂量组	28	5.22±2.13*	4.82±1.84*	4.59±1.38*	5.06±2.02*	4.11±1.43
高剂量组	28	4.14±1.86*#	3.87±1.53*#	3.72±1.63*#	3.94±1.67*#	3.27±1.36*#
F		7.84	15.49	10.33	9.84	8.22
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:与对照组相比,\*P<0.01;与低剂量组相比,#P<0.01。

**表 3 三组重症 HFMD 患儿实验室指标改善情况**

指标项目	时间	对照组	低剂量组	高剂量组	F	P
NEUT( $\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$ )	治疗前	3.62±0.45	3.55±0.48	3.37±0.26	2.79	>0.05
	治疗后	3.35±0.42	3.06±0.35*	2.82±0.27*#	15.91	<0.01
PLT( $\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$ )	治疗前	117.29±14.53	115.86±19.20	113.34±15.71	0.41	>0.05
	治疗后	111.08±13.25	104.35±12.10	105.82±14.03	2.03	<0.01
NSE( $\bar{x} \pm s, \mu g/L$ )	治疗前	17.15±3.07	16.73±2.64	16.49±2.78	0.39	>0.05
	治疗后	16.22±2.46	14.57±2.63*	13.01±3.05*#	9.72	<0.01
S-100β( $\bar{x} \pm s, \mu g/L$ )	治疗前	1.04±0.35	1.18±0.22	1.06±0.27	1.98	>0.05
	治疗后	0.88±0.16	0.64±0.21*	0.49±0.16*#	34.11	<0.01
E( $\bar{x} \pm s, pg/ml$ )	治疗前	244.53±130.26	245.16±159.02	250.39±138.82	0.01	>0.05
	治疗后	165.58±90.43	136.26±106.24	126.51±102.02*	3.13	<0.05
NE( $\bar{x} \pm s, pg/ml$ )	治疗前	631.72±229.06	596.52±182.33	623.25±180.05	0.24	>0.05
	治疗后	587.15±157.96	473.83±182.05*	405.12±190.54*#	7.52	<0.01
DA( $\bar{x} \pm s, pg/ml$ )	治疗前	154.72±49.06	145.58±87.35	160.03±90.04	0.25	>0.05
	治疗后	155.24±96.53	122.15±79.26	90.34±43.57*	5.06	<0.01

注:与对照组相比,\*P<0.01;与低剂量组相比,#P<0.01。

## 3 讨 论

大多数 HFMD 患儿的临床过程是良性的,但有少数患儿会出现脑膜炎、肺炎、肺水肿、呼吸和循环功能障碍等重症情况,在这类严重并发症中,神经源性肺水肿和呼吸循环衰竭是导致重症 HFMD 患儿预后较差的重要原因<sup>[4]</sup>。截至目前,HFMD 并发急性肺水肿的机制

仍不太明确,但有研究证据<sup>[5]</sup>表明,HFMD 病毒感染的急性肺水肿和心肺功能衰竭患儿大都并存有脑干炎症,以及可呈现出神经元坏死灶的影像表现。研究者进行过很多组织病理学研究,结果证明 HFMD 并发急性肺水肿、呼吸循环衰竭的源头是神经源性的。因此推测,中枢神经系统的损害或许是与神经、体液调节紊乱相伴的,并以直接或间接的渠道对呼吸系统以及心血管系

统造成了综合性的影响,从而导致心肺功能障碍,而细胞因子的大量释放和激活也在其中起着重要的媒介作用。中枢神经系统损伤可导致机体发生病理性应激反应,机体蓝斑核—交感—肾上腺髓质轴被应激反应激活,从而引起内分泌系统的紊乱,对机体各系统造成冲击效应。蓝斑核是脑中 NE 神经元最为集中的场所,该结构与应激有着密切的关系,蓝斑核受刺激可造成交感—肾上腺轴被激活而释放出大量的儿茶酚胺(E、NE 等)。在重症 HFMD 患儿中,因中枢神经系统受累而使得交感神经过于兴奋,大量儿茶酚胺进入血液可引起机体血流动力学发生骤然的改变,肺循环中会涌入大量原本在体循环内的血液,造成肺毛细血管通透性突然增加,引起急性肺出血和肺水肿。重症 HFMD 患儿出现呼吸循环衰竭,大体上是与儿茶酚胺类激素代谢发生紊乱和大量儿茶酚胺类神经递质造成的机体损伤有关。

NSE 是一种参与糖酵解途径的烯醇化酶,在神经和神经内分泌组织细胞的胞浆中广泛分布,能够对丙酮酸与其衍生物起到催化作用,从而可调节神经元的三羧酸循环。S-100 $\beta$  是一种呈酸性的生物蛋白,可与钙离子相结合,正常情况下在神经胶质细胞中广泛存在,当其浓度过高时,会引起细胞内钙离子过载,氧自由基大量产生,使神经元发生凋亡、坏死。正常情况下血液中 NSE 和 S-100 $\beta$  处于较低水平,而当神经组织受损,细胞膜完整性发生损害,NSE 和 S-100 $\beta$  便大量进入脑脊液并进一步经过血—脑脊液屏障进入循环血液,造成血液中的 NSE 和 S-100 $\beta$  浓度过高。因此,NSE 和 S-100 $\beta$  能够及早反映出重症 HFMD 患儿中枢神经系统受损伤的情况,同时也可做为评估临床治疗效果的参考指标<sup>[6]</sup>。利巴韦林抗病毒机制主要是对腺苷激酶磷酸化的促进作用和对于肌酸脱氢酶的抑制作用,使 RNA 病毒鸟苷酸合成受阻,进一步使病毒的复制受限。但与此同时,利巴韦林由于高度依赖 RNA 病毒腺苷激

酶,因而容易发生耐药,再加上临床曾有引起肺功能退化、血红蛋白减低和溶血性贫血等不良反应报告(特别是应用大剂量或与干扰素合用者),因此使其治疗重症 HFMD 患儿的疗效受到一定限制。重组人干扰素  $\alpha-1b$  一方面可通过结合细胞表面受体来影响病毒在细胞中的复制,另一方面还可通过调节 T 淋巴细胞与自然杀伤细胞活性而促进机体对病毒的杀灭,临床应用极少有毒副作用报告<sup>[2]</sup>。

综上所述,低剂量、高剂量重组人干扰素  $\alpha-1b$  雾化吸入均能有效改善重症 HFMD 患儿的症状体征和实验室指标,尤其是高剂量重组人干扰素  $\alpha-1b$  雾化吸入的治疗效果更优,值得临床推广应用。

#### 参考文献

- [1] 冀天骄,谭小华,刘冷,等.广东省 2008—2015 年手足口病流行病学特征及病原学监测分析[J].病毒学报,2016,32(6): 713—720.
- [2] 徐艳利,李颖,陈益平,等.重组人干扰素  $\alpha-2b$  喷雾剂治疗小儿手足口病有效性和安全性的多中心对照临床研究[J].中华传染病杂志,2018,36(2): 101—106.
- [3] 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.
- [4] 姜波.米力农注射液联合甲基泼尼松龙注射液治疗手足口病合并脑炎患儿的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(20): 1848—1851.
- [5] 陈圣玺.常规治疗基础上联合脑苷肌肽治疗重症手足口病的可行性分析[J].吉林医学,2017,38(1): 128—129.
- [6] 李明,马士恒,李芳,等.丙种球蛋白治疗重症手足口病临床效果及其对血清 S-100 $\beta$  蛋白、NSE 的影响研究[J].蚌埠医学院学报,2017,42(8): 1045—1047.