

重组人干扰素 $\alpha 2b$ 喷雾剂和利巴韦林喷雾剂治疗 小儿手足口病的效果比较

唐晓芳¹, 童晓玲², 安阳阳¹

(1. 商洛市中心医院儿科二病区; 2. 商洛市山阳县人民医院儿科一病区, 陕西 商洛 726000)

【摘要】目的: 比较重组人干扰素 $\alpha 2b$ 喷雾剂和利巴韦林喷雾剂在小儿手足口病 (HFMD) 中的疗效。**方法:** 将确诊的 88 例 HFMD 患儿分为干扰素组 ($n = 44$) 和利巴韦林组 ($n = 44$), 分别予以重组人干扰素 $\alpha 2b$ 喷雾剂和利巴韦林喷雾剂治疗, 所有 HFMD 患儿均接受常规隔离、清淡饮食、抗病毒、口腔皮肤护理等 HFMD 的标准干预, 持续治疗 5 d。观察两组 HFMD 患儿临床症状缓解情况、实验室指标 (WBC、ALT、AST、CK-MB) 变化, 比较两组临床疗效和不良反应情况。**结果:** 干扰素组退热时间、口腔溃疡消退时间、手足皮疹结痂时间、厌食改善时间均短于利巴韦林组, 差异有统计学意义 ($t = 5.924, 2.533, 2.783, 3.478, P < 0.05$); 治疗后, 两组 WBC、ALT、AST、CK-MB 水平均较治疗前明显下降 ($P < 0.05$), 且干扰素组低于利巴韦林组, 差异有统计学意义 ($t = 5.692, 3.619, 5.193, 8.356, P < 0.05$); 两组均未出现明显不良反应, 干扰素组总有效率 (97.73%) 高于利巴韦林组 (84.09%), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.950, P < 0.05$)。**结论:** 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 喷雾剂缓能有效缓解 HFMD 患儿临床症状, 改善肝功能和减轻心肌损害, 临床疗效优于利巴韦林喷雾剂。

【关键词】 手足口病; 小儿; 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 喷雾剂; 利巴韦林喷雾剂

【中图分类号】 R725.1 **【文献标志码】** A

Comparison of recombinant human interferon $\alpha 2b$ spray and ribavirin spray in the treatment of hand-foot-mouth disease in children

TANG Xiao-fang¹, TONG Xiao-ling², AN Yang-yang¹

(Department of Pediatrics, 1. Shangluo Central Hospital; 2. Shanyang County People's Hospital, Shangluo 726000, Shaanxi, China)

【Abstract】Objective: To compare the efficacy of recombinant human interferon $\alpha 2b$ spray and ribavirin spray in children with hand-foot-mouth disease (HFMD). **Methods:** 88 children with HFMD were randomly divided into the interferon group ($n = 44$) and the ribavirin group ($n = 44$). They were treated with recombinant human interferon $\alpha 2b$ spray and ribavirin spray respectively. All HFMD patients received standard intervention of HFMD, such as routine isolation, light diet, antiviral, oral and skin care, and continued treatment for 5 days. The clinical symptoms and laboratory indicators (WBC, ALT, AST, CK-MB) of HFMD children in the two groups were observed, and the clinical efficacy and adverse reactions of the two groups were compared. **Results:** The time of fever abatement, ulcer subsidence, scab formation and anorexia improvement in interferon group were shorter than those in ribavirin group, the differences were statistically significant ($t = 5.924, 2.533, 2.783, 3.478, P < 0.05$). After treatment, the levels of WBC, ALT, AST and CK-MB in both groups decreased significantly ($P < 0.05$), and the above indexes in the interferon group were significantly lower than those in the ribavirin group ($t = 5.692, 3.619, 5.193, 8.356, P < 0.05$). There were no significant adverse reactions in both groups. The total effective rate of the interferon group was 97.73%, which was higher than that of the ribavirin group 84.09% ($\chi^2 = 4.950, P < 0.05$). **Conclusion:** Recombinant human interferon $\alpha 2b$ spray can effectively alleviate clinical symptoms, improve liver function and reduce myocardial damage in children with HFMD. The clinical efficacy of recombinant human interferon $\alpha 2b$ spray is better than ribavirin spray.

【Key words】 Hand-foot-mouth disease; Children; Recombinant human interferon $\alpha 2b$ spray; Ribavirin spray

手足口病 (hand-foot-mouth disease, HFMD) 是一种好发于 5 岁以下儿童的急性传染病, 致病的肠道病毒达 20 多种, 其中以柯萨奇病毒 A 组 16 型 (CA16) 和肠道病毒 71 型 (EV71) 最为多见^[1-2]。HFMD 患儿以手、足部出疹和口腔黏膜疱疹或溃疡

等特征性表现, 部分病情严重者可伴有肝脏损伤、心肌炎等并发症, 甚至导致患儿死亡^[3]。目前, 医学上尚无针对肠道病毒感染的特效抗病毒药物, 早发现、早隔离和对症治疗是 HFMD 的治疗原则。干扰素具有广谱抗病毒和免疫调节的作用, 对病毒性肝

炎、疱疹病毒感染等疾病有积极疗效^[4],但目前关于干扰素喷雾剂治疗 HFMD 的随机对照研究较少,和传统抗病毒药物利巴韦林雾化治疗相比是否具有优势尚需大量临床研究论证。

1 资料和方法

1.1 一般资料

共纳入商洛市中心医院 2016 年 3 月至 2018 年 12 月接诊的 88 例 HFMD 患儿。纳入标准:(1)根据发热、口腔和手足部位典型皮疹等表现,符合《手足口病诊疗指南》(2010 年版)^[5]的 HFMD 诊断标准;(2)患儿年龄 1~5 岁;(3)发病时间 ≤ 5 d;(4)患儿家长知晓本研究,签署知情同意书;(5)患儿对本研究用药无过敏禁忌史,入组前未使用过其他抗病毒药物。排除水痘、口蹄疫、重症肺炎、先天性心脏肝肾功能不全、癫痫或合并细菌感染、严重心脑血管疾病等患儿。采用计算机随机分组软件,将 88 例 HFMD 患儿分为干扰素组($n=44$)和利巴韦林组($n=44$)。干扰素组中,男性 27 例,女性 17 例;年龄 1~5 岁,平均(3.20 ± 0.95)岁;入院时体温 $37.4 \sim 39.1^\circ\text{C}$,平均(38.43 ± 0.57) $^\circ\text{C}$;病程 0.5~5 d,平均(2.85 ± 0.71)d。利巴韦林组中,男性 29 例,女性 15 例;年龄 1~5 岁,平均(3.21 ± 0.93)岁;入院时体温 $37.2 \sim 39.2^\circ\text{C}$,平均(38.47 ± 0.58) $^\circ\text{C}$;病程 0.5~4.5 d,平均(2.83 ± 0.75)d。两组 HFMD 患儿性别、年龄、入院体温及病程方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究符合医学研究伦理原则,获得医院伦理委员会批准。

1.2 方法

所有患儿均给予常规隔离、清淡饮食、抗病毒、保持呼吸道通畅、加强口腔和皮肤护理等 HFMD 标准干预,对发热、呕吐、腹泻和抽搐等给予对症处理。利巴韦林组给予利巴韦林喷雾剂(北京史达德药业有限公司)治疗,喷于咽喉(2 喷/次)和鼻腔(1 喷/次),4~5 h/次。干扰素组给予重组人干扰素 $\alpha 2b$ 喷雾剂(天津华立达生物工程有限公司)治疗,喷于咽后壁、双侧扁桃体和鼻腔和口腔溃疡处,根据口腔溃疡数量可酌情增加喷药次数,覆盖整个创面为宜,每处 1~3 喷,间隔 2 h/次。两组患儿喷药前均清洁口腔,喷涂后 15 min 禁饮禁食,均持续治疗 5 d。

1.3 研究指标

记录两组 HFMD 患儿退热时间、口腔溃疡消退

时间、手足皮疹结痂时间和厌食改善时间;于治疗前和治疗 5 d 后抽取 3 mL 空腹静脉血,采用西门子 XE 2100 全自动分析仪及配套试剂盒检测白细胞计数(WBC)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)和磷酸肌酸激酶同工酶(CK-MB),所有检测步骤严格按照说明书进行。记录两组 HFMD 患儿治疗期间的不良反应情况。

1.4 疗效评价方法

参照《手足口病诊疗指南》(2010 年版)评价疗效。显效:患儿治疗 2 d 内体温恢复正常且保持稳定,腋窝体温 $35.9 \sim 37.2^\circ\text{C}$,皮疹开始结痂,无新皮疹,口腔溃疡面积缩小或消失,食欲改善(主动进食或进食量增加至正常食量 2/3 以上);有效:患儿治疗 3 d 内体温恢复正常且保持稳定,手足皮疹减少或结痂,无新皮疹,口腔溃疡面积缩小,疼痛减轻,食欲改善;无效:患儿治疗 3 d 后仍发热,手足皮疹、口腔溃疡和厌食等改善不明显,甚至病情加重。

1.5 统计学分析

选用 SPSS25.0 软件分析数据,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组内采用重复测量方差分析,两组间比较采用独立样本 t 检验。以 [$n(\%)$] 表示计数资料,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 HFMD 患儿症状体征缓解情况比较

干扰素组患儿退热时间、口腔溃疡消退时间、手足皮疹结痂时间、厌食改善时间分别短于利巴韦林组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 HFMD 患儿症状体征缓解情况比较($\bar{x} \pm s, d$)

组别	退热时间	口腔溃疡 消退时间	手足皮疹 结痂时间	厌食 改善时间
利巴韦林组($n=44$)	3.34 ± 0.68	3.19 ± 0.71	3.12 ± 0.65	2.84 ± 0.70
干扰素组($n=44$)	2.57 ± 0.53	2.83 ± 0.62	2.76 ± 0.56	2.36 ± 0.59
t 值	5.924	2.533	2.783	3.478
P 值	< 0.01	< 0.05	< 0.01	< 0.01

2.2 两组 HFMD 患儿 WBC 和心肌酶谱指标比较

治疗前两组 WBC、ALT、AST、CK-MB 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后均有明显下降($P < 0.05$),且干扰素组 WBC、ALT、AST、CK-MB 水平均低于利巴韦林组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组 HFMD 患儿 WBC、ALT、AST、CK-MB 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	WBC($\times 10^9/L$)		ALT(U/L)		AST(U/L)		CK-MB(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
利巴韦林组($n=44$)	11.52 ± 1.27	$8.12 \pm 0.83^*$	40.78 ± 7.23	$37.82 \pm 5.45^*$	51.37 ± 6.92	$47.02 \pm 4.83^*$	33.37 ± 3.57	$30.05 \pm 2.94^*$
干扰素组($n=44$)	11.49 ± 1.24	$7.16 \pm 0.75^*$	41.05 ± 7.41	$33.85 \pm 4.82^*$	50.98 ± 6.87	$42.13 \pm 3.96^*$	33.50 ± 3.70	$24.75 \pm 3.01^*$
t 值	0.112	5.692	0.173	3.619	0.265	5.193	0.168	8.356
P 值	> 0.05	< 0.01	> 0.05	< 0.01	> 0.05	< 0.01	> 0.05	< 0.01

* $P < 0.05$,与本组治疗前比较。

2.3 两组 HFMD 患儿临床疗效和安全性评价

干扰素组总有效率高于利巴韦林组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.950, P < 0.05$),见表 3。两组治疗期间均未见明显不良反应。

表 3 两组 HFMD 患儿临床总有效率比较 [n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
利巴韦林组(n=44)	24(54.55)	13(29.54)	7(15.91)	37(84.09)
干扰素组(n=44)	31(70.45)	12(27.27)	1(2.27)	43(97.73)*

* P < 0.05,与利巴韦林组比较。

3 讨论

HFMD 一年四季均可发病,夏秋季节高发,且传播速度快,易引起大面积流行,早在 2008 年就被国家卫生部列入法定传染病管理疾控范围。近些年,尽管加强 HFMD 防控管理和 2016 年 EV71 型疫苗上市,但我国 HFMD 发病率仍处于较高水平^[6-7]。利巴韦林是治疗 HFMD 的传统药物,作为鸟嘌呤核苷单磷酸生物合成抑制剂,通过抑制病毒诱导酶(肌苷酸-5-磷酸脱氢酶),阻断肌苷酶向鸟苷酸的转变过程,发挥阻断病毒复制的效果^[8]。但利巴韦林和其他抗病毒药物易引起交叉耐药性,还易引起贫血、白细胞减少等不良反应。重组人干扰素 $\alpha 2b$ 是一种强效抗病毒药物,不仅可抑制 HBV、HCV 等常见 DNA、RNA 病毒复制,对肠道病毒复制亦有显著抑制效果。Mordoh 等^[9-10]研究指出重组人干扰素 $\alpha 2b$ 与敏感细胞表面特异性受体结合,阻断细胞内病毒 mRNA 翻译,同时强化机体 T 细胞和自然杀伤细胞(NK)活性,增强抗病毒活性,发挥抗病毒和调节免疫的双重作用。另有报道^[11]指出,重组人干扰素 $\alpha 2b$ 对 EV71 所致的神经损伤有保护作用,且抑制病毒复制存在一定剂量效应。

本研究采用抗病毒喷雾剂型治疗,与传统肌注给药方式相比,喷雾剂局部给药不仅避免肌注相关不良反应,患儿及家长易接受,而且半衰期长,口腔局部药物浓度高,此外药物可直接作用于病毒感染部位,增益抗病毒效果,促进皮损愈合和症状缓解^[12]。本研究显示,与利巴韦林组比较,干扰素组患儿发热、口腔溃疡、手足皮疹、厌食症状消退时间均明显缩短,减少患儿痛苦,与徐艳利等^[13]研究结论存在吻合。肝功能受损和心肌损害是 HFMD 患儿常见并发症,与病毒持续复制繁殖导致病毒血症有关^[14],病重 HFMD 患儿除 WBC 计数显著升高外,还表现为 ALT、AST、CK-MB 水平升高,加强上述检测有助于评估病情和指导治疗。本研究显示,两组治疗前 WBC、ALT、AST、CK-MB 水平均高于正常水平,治疗后水平均有明显下降,且干扰素组病情缓解更快,上述指标下降也更显著,提示重组人干扰素 $\alpha 2b$ 对改善 HFMD 患儿肝功能和减轻心肌损伤作用明显。此外,两组 HFMD 患儿均未出现明显不良

反应,与喷雾剂局部给药方式有关,而且该种给药方法操作简单,患儿和家长易于接受。

综上,重组人干扰素 $\alpha 2b$ 喷雾剂治疗 HFMD 患儿效果优于利巴韦林喷雾剂,疗效显著,安全性高,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] Teo FM, Chu, JJ. Diagnosis of human enteroviruses that cause hand,foot and mouth disease[J]. Expert review of anti-infective therapy,2016,14(5):443-445.
- [2] 孙立珍.手足口病流行病学特征及相关危险因素分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2018,15(5):45-47.
- [3] Mao Q, Wang Y, Bian L, et al. EV-A71 vaccine licensure: a first step for multivalent enterovirus vaccine to control HFMD and other severe diseases[J]. Emerg Microbes Infect,2016,5(7):75-81.
- [4] 陈兰,文峰,贾业贵.乌司他丁联合重组人生长激素在重症急性胰腺炎中的应用价值[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2018,15(1):71-73.
- [5] 中华人民共和国卫生部.手足口病诊疗指南(2010版)[J]. 中国实用乡村医生杂志,2012,19(19):9-11.
- [6] Li JJ, Pan H, Wang XS, et al. Epidemiological surveillance of hand,foot and mouth disease in Shanghai in 2014-2016, prior to the introduction of the enterovirus 71 vaccine[J]. Emerging Microbes & Infections,2018,7(1):37.
- [7] 樊晔,田新贵,张日新.我国手足口病分子流行病学及防控管理措施探讨[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2018,38(2):139-148.
- [8] Zhang SC, Wang SS, Li JF, et al. Clinical observation of effects of pidotimod combined with ribavirin on inflammatory factors, T lymphocyte subsets, immunoglobulin and blood biochemical markers in children with handfoot-mouth disease[J]. Journal of Hainan Medical University,2017,23(17):87-90.
- [9] Mordoh J, Pampena MB, Aris M, et al. Phase II Study of Adjuvant Immunotherapy with the CSF-470 Vaccine Plus Bacillus Calmette-Guerin Plus Recombinant Human Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor vs Medium-Dose Interferon Alpha 2B in Stages IB, IIC, and III Cutaneous Melanoma Pati[J]. Frontiers in Immunology,2017,8(1):159-188.
- [10] Lin H, Huang L, Zhou J, et al. Efficacy and safety of interferon- $\alpha 2b$ spray in the treatment of hand, foot, and mouth disease: a multicenter, randomized, double-blind trial[J]. Archives of Virology, 2016,161(11):1-8.
- [11] 温正旺,陈洁,金龙腾,等. TLR3-TBK1-IRF-3 信号通路在 EV71 手足口病脑损伤中的机制研究[J]. 浙江临床医学,2016,18(11):1995-1997.
- [12] 蒋春华,熊忠贤,邓俊超.重组人干扰素 $\alpha 2b$ 不同给药方式治疗对手足口病患儿血清细胞因子和免疫功能的影响[J]. 标记免疫分析与临床,2018,25(8):1126-1129.
- [13] 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.
- [14] Chen YY. Nutritional status of children with severe hand-foot-mouth disease and its correlation with target organ damage and immune response[J]. Journal of Hainan Medical University,2016,22(23):103-106.

(收稿日期:2019-11-26)

学术编辑:刘娟)