

安宫牛黄丸治疗重症手足口病 31 例

祁伯祥¹, 尹红², 张晓文¹, 朱磊¹, 朱俊岭¹, 齐共健¹

(1. 江苏省徐州市儿童医院, 江苏 徐州 221006; 2. 徐州医学院附属医院, 江苏 徐州 221006)

[摘要]目的 观察安宫牛黄丸治疗重症手足口病的临床疗效, 并初步探讨其作用机制。方法 将 62 例重症手足口病患儿随机分为对照组及观察组, 每组各 31 例。对照组给予抗病毒、降颅压、丙种球蛋白等治疗, 观察组在对照组基础上加用安宫牛黄丸治疗。治疗 7 d 后, 比较两组临床疗效, 观察两组患儿治疗前后血清神经细胞特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、S-100 β 以及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)水平的变化。结果 观察组临床疗效明显优于对照组($P < 0.05$)。与对照组比较, 观察组退热时间、皮疹消退时间及住院时间均明显缩短($P < 0.05$)。治疗 7 d 后, 两组患儿血清 NSE、S-100 β 、TNF- α 和 IL-6 水平较治疗前均明显下降($P < 0.05$), 观察组患儿治疗后血浆 NSE、S-100 β 、TNF- α 、IL-6 降低值明显大于对照组($P < 0.05$)。结论 在常规治疗基础上加用安宫牛黄丸能有效减轻重症手足口病患儿炎性反应, 提高临床疗效。

[关键词]手足口病; 安宫牛黄丸; 脑损伤; 细胞因子

[中图分类号]R512.5 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2016.03.010

手足口病是由肠道病毒感染引起的传染性疾病, 以婴幼儿发病为主, 轻症患儿约 1 周可自愈, 重症患儿可出现一系列严重并发症, 甚至危及患儿生命。目前尚无特效治疗措施, 有研究^[1]提示中医药治疗手足口病取得了较好的临床疗效; 亦有研究^[2-3]证实, 安宫牛黄丸能有效改善脑出血、脑梗死

等中枢神经系统疾病患者的预后。本研究将安宫牛黄丸应用到重症手足口病治疗中, 观察其临床疗效, 并初步探讨其作用机制。

1 临床资料

1.1 诊断标准 按照国家卫生部发布的《手足口病诊疗指南(2010 版)》诊断标准^[4], 临床分期参照《肠道病毒 71 型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识(2011 年版)》^[5]。①临床表现: 手、足、口及臀部

作者简介: 祁伯祥(1973-), 男, 博士, 副主任医师

通信作者: 齐共健, xuzhouqigongjian@163.com

Effect of Wenxin Granule on Clinical Outcome of Patients with Chronic Heart Failure

KUANG Rong-ren¹, LI Yun-peng², HONG Lei¹, ZENG Xiao-lin¹, XU Yan¹

(1. Department of Cardiology, Longgang Central Hospital, Guangdong Shenzhen 518116, China;

2. Department of Cardiology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangdong Guangzhou 510280, China)

[Abstract]Objective To investigate the effect of Wenxin Granule on the clinical outcome of patients with chronic heart failure. Methods The patients with chronic heart failure who were receiving the standard treatment in Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure were enrolled and divided into Wenxin Granule group (130 patients) and control group (134 patients). All the patients were followed up for 2 years, and the chi-square test and Kaplan-Meier method were used to compare mortality rate and cumulative survival rate between the two groups. Results The all-cause mortality showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$); compared with the control group, the Wenxin Granule group had significantly lower mortality rate and readmission rate due to aggravated heart failure ($P < 0.05$). The Wenxin Granule group showed significantly higher cumulative survival rates of patients with aggravated heart failure and patients who were readmitted due to aggravated heart failure than the control group ($P < 0.05$), while the all-cause cumulative survival rate showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). Conclusion Wenxin Granule in addition to the standard treatment can significantly reduce the mortality related to aggravated heart failure, but cannot significantly reduce the all-cause mortality.

[Key words]Chronic heart failure; Wenxin Granule; Clinical outcome; Survival analysis

出现皮疹,并出现神经系统受累的表现:精神差、嗜睡、易惊、谵妄;头痛、呕吐;肢体抖动,肌阵挛、眼球震颤、共济失调、眼球运动障碍;无力或急性弛缓性麻痹;惊厥。②可见脑膜刺激征,腱反射减弱或消失。③脑脊液检查为无菌性脑膜炎改变。

1.2 纳入标准 ①重症手足口病患儿(临床分期2期);②患儿家长均知情同意并经医院伦理委员会批准。

1.3 排除标准 ①普通手足口病患儿;②入院时处于心肺功能衰竭前期及心肺功能衰竭期患儿;③入院前有致心肺功能及脑组织受损疾病的患儿;④治疗前使用过类似药物或对本类药物过敏者。

1.4 一般资料 徐州市儿童医院2014年6月至2015年6月收治入院重症手足口病患儿近百名,将入院时处于神经系统受累期(临床分期2期)的62例患儿纳入本研究,采用随机数字表法将62例患儿分为对照组及观察组,每组各31例患儿。其中男34例,女28例;年龄8个月至3岁4个月,平均(2.18±0.58)岁。对照组男18例,女13例;平均年龄(2.33±0.69)岁;就诊时病程为(23.56±4.74)h。观察组男16例,女15例;平均年龄(2.03±0.44)岁;就诊时病程为(22.19±5.96)h。两组患儿年龄、就诊时病程、性别差异无统计学意义(年龄: $Z=-1.908, P=0.056$;就诊时病程: $Z=-1.394, P=0.163$;性别: $\chi^2=0.261, P=0.610$),具有可比性。所有患儿均完成治疗,无失访病例。

2 方法

2.1 治疗方法 对照组按照手足口病诊疗指南予以甘露醇(华润双鹤药业,国药准字H11020861)降颅压,静脉注射免疫球蛋白(华兰生物工程股份有限公司,国药准字S20013013)及抗病毒、退热等治疗。观察组在此基础上予以安宫牛黄丸(北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂,国药准字号为Z33020160,每丸约含生药1.67g)1/4丸,每日一次,鼻饲给药,连用7d^[6]。

2.2 指标观察方法

2.2.1 实验室指标 治疗开始前和治疗7d后,采集两组患儿空腹静脉血4mL,置于真空无菌采血管中,离心,分离血清,置于-20℃冰柜中保存。用酶联免疫吸附试验双抗体夹心法检测患儿血浆S-100 β 蛋白、血清神经细胞特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)水平,所有操作均严格按照ELISA试剂盒说明书进行。

2.2.2 临床指标 观察两组患儿发热消退时间、口腔疱疹和手足皮疹愈合时间。

2.3 临床疗效判定标准 参照文献[4-5,7]将疗效分为三级。显效:治疗48h内体温恢复至正常水平,临床症状(嗜睡、精神反应、肢体抖动及易惊、呕吐)好转,72h内无流涎现象,能正常饮食玩乐。有效:治疗72h内体温恢复至正常水平,临床症状好转,能正常饮食、玩乐。无效:治疗后3d仍发热,流涎,进食障碍,溃烂明显,口腔黏膜充血及细菌感染或病情加重进入临床分期3~4期。

2.4 统计学方法 采用SPSS 13.0统计软件进行统计学分析。连续型变量采用“均数±标准差($\bar{x}\pm s$)”进行统计学描述。探索性分析发现,多数单元内数据呈偏态分布。当数据呈正态分布时,同组治疗前后均数比较采用配对 t 检验,两组间均数比较采用两个独立样本 t 检验;当数据呈偏态分布时,同组治疗前后中位数比较采用Wilcoxon检验,两组间数据分布比较采用Mann-Whitney U 检验;两组临床疗效的分布比较,采用Mann-Whitney U 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组临床疗效比较 两组临床疗效的分布比较,差异具有统计学意义($P<0.05$),结合平均秩次可以认为观察组临床疗效明显优于对照组。见表1。

表1 两组临床疗效比较

组别	n	显效/例	有效/例	无效/例	平均秩次	Z 值	P 值
对照	31	14	9	8	35.84	-2.14	0.033
观察	31	22	6	3	27.16		

3.2 两组临床相关指标改善情况比较 观察组退热时间、皮疹消退时间、住院时间均较对照组明显缩短($P<0.05$)。见表2。

表2 两组退热时间、皮疹消退时间及住院时间比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	退热时间/d	皮疹消退时间/d	住院时间/d
对照	31	4.41±1.00	5.83±1.69	8.61±1.31
观察	31	3.54±1.09*	4.70±1.21*	7.30±1.16*

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

3.3 两组患儿治疗前后血清NSE、S-100 β 、TNF- α 和IL-6水平比较 治疗前两组患儿血清NSE、S-100 β 、TNF- α 和IL-6水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗7d后,两组患儿血清NSE、S-100 β 、TNF- α 和IL-6水平较治疗前均明显下降($P<0.05$);观察组治疗前后血清NSE、S-100 β 、TNF- α 和IL-6降低值显著大于对照组($P<0.05$)。见表3。

表3 两组患儿治疗前后 NSE、S-100 β 、TNF- α 和 IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	差异来源	NSE/($\mu\text{g/L}$)	S-100 β /(ng/L)	TNF- α /(ng/L)	IL-6/(ng/L)
对照 ($n=31$)	治疗前	16.70 \pm 4.79	354.10 \pm 166.31	363.70 \pm 57.22	52.47 \pm 8.32
	治疗后	11.86 \pm 3.18*	165.77 \pm 42.80*	284.17 \pm 35.37*	39.57 \pm 4.63*
	差值	4.84 \pm 3.06	188.33 \pm 131.36	79.53 \pm 31.11	12.90 \pm 6.06
观察 ($n=31$)	治疗前	18.71 \pm 3.53	368.83 \pm 106.95	359.54 \pm 61.25	50.02 \pm 10.73
	治疗后	9.49 \pm 2.73*	56.47 \pm 14.58*	209.31 \pm 49.72*	29.91 \pm 5.38*
	差值	9.22 \pm 3.02 $\#$	312.36 \pm 96.06 $\#$	150.23 \pm 44.80 $\#$	20.11 \pm 9.73 $\#$

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较, $\#P<0.05$ 。

4 讨论

手足口病是一种全球性传染病,近年来发病率逐渐升高并有季节性流行和全年散发趋势,已引起普遍关注。中医学认为,手足口病的发生以感染时邪为主,邪毒由口鼻而入,蕴郁肺脾,内侵生湿生热,向外发于肌表^[8]。重症手足口病(毒热动风证)主要表现为高热不退,易惊,呕吐,或见肢体痿软,甚则昏朦,舌暗红或红绛,苔黄腻或黄燥,脉弦细数,指纹紫滞,此为毒热炽盛,内犯气营所致,治疗宜清热凉营、熄风定惊^[4,7]。既往研究^[9]提示,中医中药辅助治疗手足口病具有良好的临床效果,国家卫生部发布的《手足口病诊疗指南(2010版)》也将中医中药作为诊治手足口病的重要手段。安宫牛黄丸出自吴鞠通的《温病条辨》,由牛黄、犀角、麝香、珍珠、朱砂、雄黄、黄连、黄芩、栀子、郁金、冰片等12味中药组成,有清热解毒、豁痰开窍之功效,是治疗高热神昏、痰阻窍道以及邪热内闭引起的小儿惊厥的良药。近年研究亦证实,安宫牛黄丸具有脑保护、清热、抗惊厥等药理作用^[10-11],然而关于安宫牛黄丸治疗重症手足口病临床研究甚少。

手足口病患儿一旦出现神经系统受累的表现即为重症病例^[4],神经系统功能受损程度及其恢复情况一直是临床治疗过程中关注的焦点。NSE是参与糖酵解途径的烯醇化酶,脑神经细胞损害后,NSE从胞质释放至脑脊液,同时通过损伤的血脑屏障进入血液循环^[12],是目前评估脑损伤严重程度和预后的敏感指标,其血清水平能直接反映中枢神经系统损伤的程度和范围^[13]。S-100蛋白是酸性钙结合蛋白,在脑组织中含量较多,主要是由星形胶质细胞产生,其作为神经损伤的标志物具有较高的特异性和敏感性,是早期评价亚临床脑损伤的有效标记^[14-15]。本研究发现,安宫牛黄丸能显著降低手足口病患儿血清NSE及S-100 β 水平,提示安宫牛黄丸能有效减轻重症手足口病患儿脑损伤。目前研究^[16]提示,全身炎症反应综合征是手足口病的发病机制之一,过度表达的炎症细胞因子和免疫调节异常在重症手

足口病的发生中起到重要作用^[17-18]。TNF- α 及IL-6主要是由激活的单核-巨噬细胞产生,是炎症反应的主要调节递质,参与介导多种疾病的发生、发展^[19]。既往研究^[3]提示,安宫牛黄丸能抑制脑出血及脑缺血后炎症反应,减轻脑水肿,保护脑组织。本研究发现,治疗7d后观察组患儿血清TNF- α 、IL-6水平明显低于对照组,提示安宫牛黄丸能显著改善重症手足口病患儿临床症状,提高临床疗效,保护脑组织,其机制可能与减少TNF- α 、IL-6等细胞因子生成,抑制炎症反应有关。

综上,在常规治疗基础上加用安宫牛黄丸能有效减轻重症手足口病患儿炎症反应,改善脑损伤,提高临床疗效。然而由于本研究样本数量较少,且未做长期随访,仍需大规模临床研究进一步证实。

参考文献:

- [1] 苏玲,王迎春,王宏伟. 自拟退疹清热汤治疗小儿手足口病53例[J]. 中国药业,2014,23(4):90.
- [2] 胡人匡,彭荣华,杨清武. 安宫牛黄丸对重症脑出血的临床疗效及安全性分析[J]. 中华中医药学刊,2014,32(2):266-268.
- [3] 冯跃明,杨辉. 安宫牛黄丸治疗急性脑梗死昏迷患者促醒作用的观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(6):179-182.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010年版)[J]. 国际呼吸杂志,2010,30(24):1473-1475.
- [5] 卫生部手足口病临床专家组. 肠道病毒71型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识[J]. 中华儿科杂志,2011,49(9):675-678.
- [6] 杜婧,刘洋,李力. 临床药师参与重症医学科重症手足口合并病毒性脑炎的药学监护1例[J]. 中国医药导报,2015,12(2):141-144.
- [7] 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,2005:327-330.
- [8] 王绪韶,姜开军. 手足口病中西医结合治疗进展[J]. 中华全科医学,2012,10(3):456-457.
- [9] 徐荣,邓燕艺,俸小平,等. 解毒熄风汤联合西药治疗重症手足口病97例临床观察[J]. 中医杂志,2013,54(2):127-129.
- [10] 张云桥,刘远新. 安宫牛黄丸对出血性中风大鼠的实验

- 研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(5): 574-576.
- [11] 代兴斌, 蒋楠, 魏学礼, 等. 安宫牛黄丸治疗热毒炽盛证不明原因发热 24 例[J]. 中国中医急症, 2011, 20(10): 1695-1696.
- [12] 唐映, 杨万章, 刘杰文. 丹参注射液对脑梗死大鼠外周血 NSE 及 NGF 水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(5): 597-599.
- [13] Bohmer AE, Oses JP, Schmidt AP, et al. Neuron-specific enolase, S100B, and glial fibrillary acidic protein levels as outcome predictors in patients with severe traumatic brain injury [J]. *Neurosurgery*, 2011, 68(6): 1624-1630.
- [14] 王晨曦, 刘志勇. 心脏直视手术围手术期脑损伤和 S-100 β 蛋白的关系[J]. 东南大学学报(医学版), 2012, 31(2): 246-248.
- [15] 肖以磊, 李忠民, 朱建新, 等. rHu-EPO 治疗重型颅脑损伤患者 54 例疗效观察[J]. 中华神经医学杂志, 2015, 14(1): 72-76.
- [16] 程红球, 黄彩华, 刘卫东, 等. 丙种球蛋白对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): 546-548.
- [17] 谢金纯, 林广裕, 陆学东, 等. 手足口病患儿血清细胞因子水平及其与病情的相关性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(10): 756-759.
- [18] Liang Y, Zhou X, Yang E, et al. Analysis of the Th1/Th2 reaction in the immune response induced by ev71 inactivated vaccine in neonatal rhesus monkeys [J]. *J Clin Immunol*, 2012, 32(5): 1048-1058.
- [19] 谢英花, 马燕山, 张楠, 等. 硫化氢抑制大鼠急性心肌梗血引起的细胞炎症反应[J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(9): 1698-1702.
- [20] 殷妮娜. 安宫牛黄丸对大鼠脑出血后 TNF- α 表达的影响[J]. 咸宁学院学报(医学版), 2011, 25(1): 12-15.

(收稿日期: 2015-11-16; 编辑: 姚实林)

Clinical Efficacy of Angong Niu Huang Pill in Treatment of Severe Hand, Foot, and Mouth Disease: A Report of 31 Cases

QI Bo-xiang¹, YIN Hong², ZHANG Xiao-wen¹, ZHU Lei¹, ZHU Jun-ling¹, QI Gong-jian¹

(1. Xuzhou Children's Hospital, Jiangsu Xuzhou 221006, China; 2. The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Jiangsu Xuzhou 221006, China)

[Abstract] Objective To observe the clinical efficacy of Angong Niu Huang Pill in the treatment of severe hand, foot, and mouth disease (HFMD), and to preliminarily investigate its mechanism of action.

Methods A total of 62 children with severe HFMD were randomly and equally divided into control group and observation group. The control group received antiviral treatment, intracranial pressure-reducing medication, and gamma globulin, while the observation group received Angong Niu Huang Pill in addition to the treatment for the control group. Treatment was carried out for 7 days in both groups. The therapeutic effect was assessed based on serum levels of neuron specific enolase (NSE), S-100 β , tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin-6 (IL-6) before and after treatment.

Results The observation group had a significantly better clinical outcome than the control group ($P < 0.05$). The observation group had significantly shorter fever clearance time, time to disappearance of rash, and length of hospital stay than the control group ($P < 0.05$). After 7 days of treatment, both groups showed significant decreases in serum levels of NSE, S-100 β , TNF- α , and IL-6 ($P < 0.05$), but the treatment group had significantly greater decreases than the control group ($P < 0.05$).

Conclusion For children with severe HFMD, Angong Niu Huang Pill combined with conventional treatment can effectively reduce inflammatory response and improve clinical outcome.

[Key words] Hand, foot, and mouth disease; Angong Niu Huang Pill; Brain injury; Cytokine