

防感汤对手足口病的预防效果研究

魏凌云, 李正梅, 彭淑梅, 庄少雄

(广东省妇幼保健院, 广东 广州 510010)

[摘要] **目的** 探讨防感汤预防婴幼儿手足口病感染,减轻感染症状的作用。**方法** 采用随机对照现场试验方法,比较试验组(在标准预防控制措施基础上给予预防药物——防感汤)和对照组(采取标准预防控制措施)的继发感染率及临床症状发生率,并对研究结果进行多重 Logistic 回归分析。**结果** 试验组继发感染率为 21.90% (23/105),对照组为 51.09% (47/92),试验组继发感染率显著低于对照组 ($P < 0.001$, $OR = 0.27$, 95% CI 为 0.15~0.50)。利用 COX 模型拟合条件 Logistic 回归,结果试验组感染优势为对照组的 0.31 倍 ($P = 0.00$, 95% CI 为 0.20~0.48)。试验组隐性感染 17 例(构成比 73.91%, 17/23),对照组 21 例(构成比 44.68%, 21/47),经 *Chi-Square* 检验,试验组隐性感染率显著高于对照组 ($P = 0.02$, $OR = 3.51$, 95% CI 为 1.18~10.48)。利用 Logistic 回归分析病毒类型、年龄、性别等因素对隐性感染的影响,结果试验组隐性感染优势为对照组的 3.17 倍 ($P = 0.01$, 95% CI 为 1.30~9.75)。**结论** 防感汤能在一定程度上预防手足口病的感染,减轻感染症状。

[关键词] 防感汤;手足口病;肠道病毒 71;柯萨奇病毒 16;疾病预防;感染控制

[中图分类号] R512.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2010)03-0170-04

Effect of anti-common cold broth on preventing hand-foot-mouth disease

WEI Ling-yun, LI Zheng-mei, PENG Shu-mei, ZHUANG Shao-xiong (Guangdong Maternal and Children Health Hospital, Guangzhou 510010, China)

[Abstract] **Objective** To study the effect of anti-common cold broth on the prevention and remission of hand-foot-mouth disease (HFMD). **Methods** Using on the spot trial, secondary infection rate and incidence rate of clinical symptoms were compared between trial group (anti-common cold broth on the basis of standard prevention and control) and control group (standard prevention and control), and results were analysed with *Logistics* regression analysis. **Results** The secondary infection rate in trial group and control group was 21.90% (23/105) and 51.09% (47/92) respectively, the former was significantly lower than the latter ($p < 0.001$, $OR = 0.27$, 95% CI : 0.15~0.50). Conditional *Logistic* regression fitted by COX model revealed that the adjusted odds ratio was 0.31 ($P = 0.00$, 95% CI : 0.20~0.48). There were 17 cases (constitutional ratio: 73.91%, 17/23) in trial group and 21 cases (constitutional ratio: 44.68%, 21/47) in control group had latent infection, the constitutional ratio of latent infection in trial group was higher than the control group ($P = 0.02$, $OR = 3.51$, 95% CI : 1.18~10.48). *Logistic* regression was used to adjust the contributions of the types of virus, age and gender, the results reveal that the odds ratio of latent infection of the trial group by the control group was 3.17 ($P = 0.01$, 95% CI : 1.30~9.75). **Conclusion** Anti-common cold broth can prevent the secondary infection of HFMD, and relieve its symptoms.

[Key words] anti-common cold broth; hand-foot-mouth disease; enterovirus 71; coxsachievirus; prevention of disease; infection control

[Chin Infect Control, 2010, 9(3): 170-172, 175]

手足口病是由肠道病毒[以肠道病毒(EV)71和柯萨奇 A 组病毒(CoxA)16 多见]引起的急性传

染病,多发生于学龄前儿童。目前没有特效抗病毒药物,也没有针对性的免疫疫苗。在疾病流行期间

[收稿日期] 2009-11-10

[基金项目] 2009 年广东省中医药局立项课题(2009130)

[作者简介] 魏凌云(1971-),女(汉族),江西省九江市人,副主任医师,主要从事医院感染管理研究。

[通讯作者] 魏凌云 E-mail: zhikongke@21cn.com

易造成易感人群的暴发感染或流行。1998 年,台湾暴发该病,报告病例 129 106 例,重症 405 例,死亡 78 例;2008 年 3 月 1 日—5 月 31 日安徽阜阳市报告病例 7 470 例,重症 159 例,死亡 23 例^[1-2]。由于中药防感汤具有清热解毒、健脾化湿、抗病毒及增强机体免疫力的作用,因此我们选择它进行现场试验,探讨中药预防控制婴幼儿手足口病的作用,研究结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 计划选择 2009 年 5—10 月在我院就诊的病原诊断明确的 EV71 和 CoxA16 感染手足口病患者的密切接触者 214 例。纳入条件:有 2 个以上学龄前儿童共同居住家庭中的密切接触者或幼儿园的密切接触者,年龄 3~6 岁。排除既往感染、最短潜伏期内(<2 d)或最长潜伏期外(>10 d)发病的病例。研究对象按病毒类型分层,以首发病例配伍,随机分配至试验组和对照组。

1.2 研究方法 采用随机对照现场试验。试验组在标准预防控制措施基础上给予预防药物——防感汤,对照组仅采取标准预防控制措施。制定调查表收集研究对象的流行病学和临床资料,包括一般情况、流行病学资料、预防用药情况、发病就诊情况、临床情况、实验室监测资料等。病例随访 2 周。病例定义依据卫生部《手足口病诊疗指南》(2008 年版)和《广东省中医药防治手足口病临床技术指南》。

1.3 预防用药 防感汤组方:金银花 6 g,大青叶 6 g,藿香 6 g,薏苡仁 10 g,茯苓 10 g,生甘草 3 g。用法:水煎服(约 500 mL 水煎煮至约 100 mL),2 次/d,连续服用 5~7 d。功能:清热解毒、化湿透邪、轻宣肺卫、抗感染、抗病毒、增强免疫力。

1.4 实验室检测 采集所有试验对象粪便和血清标本进行病原检测。粪便标本采集量 5~8 g/份;血清标本采集急性期和恢复期双份配对血清(静脉血 3~5 mL,分离血清)。粪便采用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测;血清检测采用中和抗体测定法。检测方法依据卫生部《手足口病预防控制指南》(2009 版)。

1.5 统计方法 单因素分析采用 χ^2 检验,比较试验组和对照组的继发感染率以及临床症状发生率。多因素分析采用 Logistic 和 conditional Logistic (COX regression 模型拟合)回归。统计软件为 SPSS13.0。

2 结果

2.1 一般资料 按就诊时间顺序选择 2009 年 5—10 月在本院就诊的 EV71 (31 例)和 CoxA16 (22 例)感染首发病例 53 例的密切接触者 214 例进行随机对照现场试验,结果 197 例完成试验,其中试验组 105 例,对照组 92 例。试验组和对照组的基本情况见表 1。

表 1 试验组与对照组一般资料比较(例)

Table 1 General information of trial group and control group (case)

项目	试验组	对照组	t/χ^2	P
年龄(岁)	5~6	25	2.20	0.33
	4~	34		
	3~	33		
性别	男	47	0.20	0.65
	女	45		
居所	散居儿童	28	0.19	0.66
	托幼机构	64		
感染源	EV71	57	0.02	0.89
	CoxA16	35		
接触时间(h)	1.54 ± 1.38	1.27 ± 0.89	2.14	0.03
不良卫生条件 ¹⁾	有	39	4.73	0.03
	无	53		
不良卫生习惯 ²⁾	有	56	2.99	0.08
	无	36		

1)指未使用自来水,早厕、厕所未清扫或消毒,活动室、寝室、教室、门把手、楼梯扶手、桌面等物体表面未擦拭消毒,未进行居室通风,未勤晒衣被等;2)指饭前便后、外出回家后不洗手,看护人接触儿童前后不洗手,个人用具(玩具、水杯、毛巾等)、餐具等物品不清洗消毒等

2.2 继发感染率比较 试验组继发感染率为 21.90%(23/105),对照组为 51.09%(47/92)。经 Chi-Square 检验,试验组继发感染率显著低于对照组($\chi^2 = 18.23, P < 0.001, OR = 0.27, 95\% CI$ 为 0.15~0.50)。分层分析结果分别见表 2、3。

为分析病毒类型及患者年龄、性别、居所等因素的影响,利用 COX 模型拟合条件 Logistic 回归,结果 Adjusted OR = 0.31。详见表 4。

表 2 EV71 感染手足口病继发感染率比较

Table 2 Secondary infection rates of hand-foot-mouth disease caused by EV 71 in two groups

组别	感染(例)		感染率 (%)	χ^2	P	OR	95%CI
	是	否					
试验组	13	46	22.03	12.48	<0.001	0.25	0.11~0.55
对照组	33	29	53.23				

表 3 CoxA16 感染手足口病继发感染率比较

Table 3 Sencondary infection rates of hand-foot-mouth disease caused by CA16 in two group

组别	感染(例)		感染率 (%)	χ^2	P	OR	95%CI
	是	否					
试验组	10	36	21.74	5.22	0.02	0.32	0.12~0.87
对照组	14	16	46.67				

表 4 手足口病继发感染多因素分析结果

Table 4 Multivariate analysis on secondary infection of hand-food-mouth disease

因素	β	P	Adjusted OR	95% CI
组别				
试验组	-1.16	0.00	0.31	0.20~0.48
对照组				
病毒类型				
EV71	0.18	0.14	1.20	1.30~3.37
CoxA16				
年龄(岁)				
5~6	-0.50	0.02	0.61	0.49~0.84
4~	-0.27	0.20	0.77	0.62~1.22
3~	-	-	1	-
性别				
男	0.51	0.01	1.67	1.30~3.37
女				
居所				
散居儿童	0.69	0.00	1.99	1.24~4.89
托幼机构				
不良卫生条件				
有	0.37	0.08	1.45	0.83~3.13
无				
不良卫生习惯				
有	0.51	<0.001	1.67	1.32~3.34
无				
接触时间(h)	0.42	0.01	1.51	1.24~2.50

2.3 隐性感染构成比比较 试验组隐性感染 17 例(构成比 73.91%, 17/23), 对照组 21 例(构成比 44.68%, 21/47)。经 *Chi-Square* 检验, 试验组隐性感染率高于对照组 ($\chi^2 = 5.32, P = 0.02, OR = 3.51, 95\%CI$ 为 1.18~10.48)。利用 *Logistic* 回归分析病毒类型、年龄、性别等因素的影响, 结果 *Adjusted OR* = 3.17。详见表 5。

表 5 手足口病隐性感染多因素分析结果

Table 5 Multivariate analysis on latent infection of hand-foot-mouth disease

因素	β	P	Adjusted OR	95% CI
组别				
试验组	1.15	0.01	3.17	1.30~9.75
对照组				
病毒类型				
EV71	1.03	0.22	2.81	0.72~7.35
CoxA16				
年龄(岁)				
5~6	1.22	0.02	3.39	1.26~11.39
4~	0.97	0.03	2.65	1.13~10.73
3~	-	-	1	-
性别				
男	-0.49	0.03	0.61	0.11~0.94
女				

3 讨论

手足口病是由多种肠道病毒引起的常见传染病, 不同年龄组均可感染(以 5 岁及以下儿童为主)。肠道病毒感染性强, 传播途径复杂、传播速度快, 短时间内可造成大范围的暴发或流行, 预防控制难度大, 严重危害婴幼儿或儿童的健康。

中医理论认为, 内有湿热蕴郁, 外感时行疫毒是手足口病的致病因素。外感时行疫毒, 其性热兼湿, 经口鼻而入, 首先侵犯肺卫。疫毒进入气分, 正气抗邪外出, 毒随气泄, 外透肌肤则见疱疹。上蒸于口咽则见口腔疱疹、溃疡。湿毒继续内侵, 波及气营, 出现气营两燔症候。预防、治疗应抓住疫毒和内湿, 以解毒为主, 兼以清热、化湿透邪。有学者认为给易感儿童服用清热解毒的中草药煎剂(板蓝根、大青叶等)可提高机体抵抗力, 减少发病^[3-4]。基于以上中医辨证及相关研究, 本研究选用金银花、大青叶、藿香、薏苡仁、茯苓、生甘草组方的防感汤, 拟预防婴幼儿手足口病继发感染, 减轻症状。其中金银花具有清热解毒、保肝利胆及抗菌消炎、增强免疫力的作用; 大青叶具有清热解毒、凉血消斑、利咽止痛及抗病毒和增强免疫力的作用; 藿香具有健脾化湿、解表散邪、收敛止泻、开胃止呕及抗感染、抗病毒、保护胃肠道、镇痛及解热等作用; 薏苡仁具有利尿渗湿、清热排脓、健脾止泻及免疫调节、抑制胰蛋白酶等作用; 茯苓具有渗湿利尿、合胃健脾、宁心安神及利尿消肿、保肝等作用; 生甘草具有补脾益气、清热解毒、和中缓急、调和诸药及保肝、解毒、解痉等作用。诸药配伍具有清热解毒、健脾化湿、理气和中、预防时疫、抗病毒、抗感染、增强机体免疫力等作用。本研究结果也显示了防感汤能提高易感儿童对肠道病毒 EV71 和 Cox-A16 的抵抗力, 降低继发感染率(预防用药组的感染风险为对照组的 20%~50%)。而且防感汤能阻断或减缓疾病的进展, 降低疾病严重度, 提高隐性感染的比例。这与中医基本理论及相关研究结果基本一致。以上说明中西医结合手段不但能运用于手足口病的治疗, 也能积极用于手足口病的预防与控制。同时防感汤中药汤剂价格便宜、煎制/服用方便、副作用少, 儿童依从性较好, 可在家庭、托幼机构或学校等儿童聚集场所集中使用。

相关调查显示^[1-2,5], 年龄、性别、职业、不良卫生条件和卫生习惯、接触时间因素与手足口病感染

2.3 药敏结果 8 株脑膜炎奈瑟菌对 PEN、AMP、MIN、CRO、CTX、MEM、RIF 全部敏感;对 SXT 全部耐药;对 CIP 和 LVX 各有 4 株耐药,对 CHL 和 AZM 各有 1 株耐药。

3 讨论

本组分离自患者血液和脑脊液标本的 5 株脑膜炎奈瑟菌中,除 1 株为 B 群脑膜炎奈瑟菌外,其余均为 C 群脑膜炎奈瑟菌;健康人群监测中除分离到 1 株 C 群菌株外,其余 2 株中,1 株为 Y 群,另 1 株经 PCR 鉴定不可分群,血清学鉴定也有交叉凝集现象,可能为未知群别的菌株,属于非流行株。从流行株的情况看,A 群脑膜炎奈瑟菌可能因为 A 群流脑疫苗的普及接种,已经不再是我省主要流行株了,B 群和 C 群脑膜炎奈瑟菌则有增多趋势,提示我们必须加强对这 2 群脑膜炎奈瑟菌的监测,此外还应将多价流脑疫苗进行推广普及。

对 8 株脑膜炎奈瑟菌进行血清学和 PCR 分群实验,两实验结果基本一致。实验结果提示健康人群分离的脑膜炎奈瑟菌抗原具有复杂性和多样性,其是否有致病性尚需进一步研究。

在药敏试验中,所有 8 株脑膜炎奈瑟菌对 PEN、AMP、MIN、CRO、CTX、MEM、RIF 全部敏感,说明这些药物可以作为临床治疗流脑的首选药物。但国外已有脑膜炎奈瑟菌对 PEN、AMP、RIF 等抗菌药物耐药的报道^[2-3],需引起我们的高度重视。所有菌株均对 SXT 耐药,这一结果与邵祝军^[4]、孙健^[5]等的报道一致,说明 SXT 已经完全不适合用于该类感染的治疗。氟喹诺酮类抗菌药物

CIP 与 LVX 在我国文献报道中耐药性较高^[4-5];本组脑膜炎奈瑟菌约半数对其耐药,耐药形势比较严峻。CHL 在我国以往的耐药监测报告中,从未出现过耐药菌株^[4-5];而在本组实验中,1 株从密切接触者咽拭子中分离出的经血清学和 PCR 实验均无法分群的脑膜炎奈瑟菌对其耐药,对于该菌的耐药机制和生物学特征值得我们进一步研究。另外,还有 1 株从流脑患者血液分离的 C 群脑膜炎奈瑟菌对 AZM 耐药。AZM 作为新一代大环内酯类抗生素,其抗菌谱较广,竟然也出现了耐药菌株,这对临床上如何更合理地使用和监管抗菌药物,减少耐药菌株的出现提出了新的任务与挑战。

[参考文献]

- [1] 张力,邵祝军,徐丽. 鉴别脑膜炎奈瑟菌 A、B、C、Y、W 135 群的多重聚合酶链反应诊断方法[J]. 中华流行病学杂志,2006,27(5): 399-401.
- [2] Hedberg S T, Fredlund H, Nicolas P, *et al.* Antibiotic susceptibility and characteristics of *Neisseria meningitidis* isolates from the African meningitis belt, 2000 to 2006: phenotypic and genotypic perspectives [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009,53(4):1561-1566.
- [3] Jorgensen J H, Crawford S A, Fiebelkorn K R. Susceptibility of *Neisseria meningitidis* to 16 antimicrobial agents and characterization of resistance mechanisms affecting some agents [J]. *J Clin Microbiol*, 2005, 43(7):3162-3171.
- [4] 邵祝军,徐英春,徐丽,等. 22 株脑膜炎奈瑟菌对治疗和预防用抗菌药的体外敏感性[J]. 中国感染与化疗杂志,2007,7(6): 435-437.
- [5] 孙健,黄锐敏,鞠长燕. 55 株脑膜炎奈瑟菌对 12 种抗生素体外敏感性试验[J]. 中国热带医学,2008,8(2): 286-287.

(上接第 172 页)

有关,且不同年龄段儿童的隐性感染及抗体水平也不同。为了消除混杂因素的影响,更准确地反映预防药物的作用,本研究采用了随机、分层、配伍、标准化及逐步多重回归等措施,研究结果较单因素分析更准确。但由于样本量太小,隐性感染比较研究参数不稳定,可信限过宽,需要更大样本量的进一步研究证实。

[参考文献]

- [1] Chang L Y, King C C, Hsu K H, *et al.* Risk factors of entero-

virus 71 infection and associated hand, foot, and mouth disease/herpangina in children during an epidemic in Taiwan [J]. *Pediatrics*, 2002, 109(6): e88.

- [2] 万俊峰,朱理业,刘红,等. 阜阳市手足口病 (EV71 感染) 疫情流行病学分析 [J]. *安徽医学*, 2008, 29(4): 344-345.
- [3] 殷子斐,苏永华,胡玉芝,等. 手足口病的中医治疗 [J]. *中医儿科杂志*, 2008, 4(1): 51-55.
- [4] 霍莉莉. 小儿手足口病的中医药治疗概况 [J]. *新疆中医药*, 2003, 21(2): 50-52.
- [5] Chen S C, Chang H L, Yan T R, *et al.* An eight-year study of epidemiologic features of enterovirus 71 infection in Taiwan [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2007, 77(1): 188-191.