

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.03.019

· 论 著 ·

单磷酸阿糖腺苷与利巴韦林治疗手足口病的疗效研究

肖贵宝¹, 冯 萍², 陈立宇²

(1 资阳市第一人民医院, 四川 资阳 641300; 2 四川大学华西医院, 四川 成都 610041)

[摘要] **目的** 比较单磷酸阿糖腺苷与利巴韦林治疗手足口病(HFMD)患儿的效果。**方法** 将某院 2013 年 4 月—2015 年 4 月收治的 120 例 HFMD 患儿随机分为观察组和对照组, 每组 60 例, 观察组采用单磷酸阿糖腺苷进行治疗, 对照组采用利巴韦林进行治疗, 比较两组患儿疗效。**结果** 治疗后观察组肠道病毒 EV、EV71、柯萨奇病毒 A16(CA16)的病毒转阴率分别为 87.0%、85.7%、93.1%, 对照组分别为 64.0%、69.8%、78.6%, 两组比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。观察组患儿住院时间为 (4.5 ± 1.3) d, 短于对照组的 (6.2 ± 1.2) d; 各症状(发热、口腔炎、皮疹)控制时间均短于对照组(均 $P < 0.05$)。按有无合并症进行分组, 观察组的治疗效果均优于对照组; 治疗后观察组患儿心肌酶谱各项指标、C 反应蛋白(CRP)、WBC 均低于对照组(均 $P < 0.05$)。**结论** 单磷酸阿糖腺苷治疗组 HFMD 患儿疗效优于利巴韦林对照组, 但需进一步研究。

[关键词] 单磷酸阿糖腺苷; 利巴韦林; 手足口病

[中图分类号] R512.5 R725.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)03-0263-04

Efficacy of vidarabine monophosphate and ribavirin on the treatment of hand-foot-mouth disease

XIAO Gui-bao¹, FENG Ping², CHEN Li-yu² (1 The First People's Hospital of Ziyang City, Ziyang 641300, China; 2 West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

[Abstract] **Objective** To compare the efficacy of vidarabine monophosphate and ribavirin for treating hand-foot-mouth disease (HFMD) in children. **Methods** 120 children with HFMD and admitted to a hospital from April 2013 to April 2015 were randomly divided into observation group and control group, 60 cases in each group, observation group treated with vidarabine monophosphate, control group treated with ribavirin, the therapeutic efficacy between two groups were compared. **Results** After treatment, the negative conversion rate of intestinal virus EV and EV71, as well as Coxsackie virus A16(CA16) in observation group were 87.0%, 85.7%, and 93.1% respectively, in control group were 64.0%, 69.8%, and 78.6% respectively, difference between two groups was statistically significant (all $P < 0.05$). The average length of hospital stay in observation group was shorter than control group ($[4.5 \pm 1.3]$ days vs $[6.2 \pm 1.2]$ days, $P < 0.05$), symptom (fever, stomatitis, skin rash) control time in observation group were all shorter than control group (all $P < 0.05$). Whether patients with or without complication, therapeutic effect of the observation group was better than that of control group; myocardial enzyme data, C reactive protein (CRP), and white blood cell (WBC) in observation group were all lower than control group (all $P < 0.05$). **Conclusion** Efficacy of vidarabine monophosphate for treating children with HFMD is better than ribavirin, but it needs further study.

[Key words] vidarabine monophosphate; ribavirin; hand-foot-mouth disease

[Chin J Infect Control, 2017, 16(3): 263-266]

[收稿日期] 2016-10-24

[作者简介] 肖贵宝(1981-), 男(汉族), 四川省资阳市人, 副主任医师, 主要从事细菌耐药方面研究。

[通信作者] 肖贵宝 E-mail: xiaoguihao2016@sina.com

小儿手足口病(hand-foot-mouth-disease, HFMD)是一种由 EV71 型病毒和柯萨奇 A 组病毒等某种带毒血清型引起的小儿皮肤性传染病,多见于年龄较低的幼儿和儿童,临床上较常见^[1]。患者一般表现为抽搐、高热等,手部、口部、足部等可见明显的皮疹或者疱疹症状。少数患者可有心肌炎、呼吸道感染、急性脑膜炎等并发症,危及患者生命^[2]。临床上主要采用利巴韦林、单磷酸阿糖腺苷进行治疗,本院 2013 年 4 月—2015 年 4 月收治的 120 例 HFMD 儿童患者,分别采用单磷酸阿糖腺苷和利巴韦林进行治疗,对比分析其临床资料,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院收治的 120 例 HFMD 患儿均符合卫生部《手足口病诊疗指南(2010 年版)》诊断标准:(1)流行病学特点;(2)发热,多表现为中等热(偶有高热,体温 39℃ 以上);(3)皮疹以手足掌部为特征,基底绕有红晕,部分发生在臀部;(4)口腔疱疹一般与手足疱疹同时或先于手足疱疹发生;(5)白细胞总数正常或轻度升高。排除标准:对该研究药物过敏的患儿,合并严重肝肾肺疾病患儿,不配合治疗者,伴有严重细菌感染者。本研究经医院伦理委员会审核通过,受试患儿家属均签署知情同意书。采用随机数字表法将病例随机分为两组,其中观察组 60 例,男性 35 例,女性 25 例,并发肺炎 13 例,脑炎和心肌炎各 2 例。对照组 60 例,男性 31 例,女性 29 例,并发肺炎 10 例,脑炎 3 例,心肌炎 2 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方式 观察组:给予单磷酸阿糖腺苷(南京海辰药业,国药准字 H20058641)5~10 mg/kg, Qd,以 5%葡萄糖作为注射载体(稀释浓度为 0.1%)对患者进行静脉注射。对照组:采用利巴韦林(江苏迪赛诺制药,国药准字 1993416)5~10 mg/kg, Qd,以 5%葡萄糖作为注射载体(稀释浓度为 0.1%)对患者进行静脉注射。设定 10 d 为一个治疗疗程,发生感染则应用抗菌药物控制,对于心肌炎、脑炎患者,如果出现急性病情,均采取相应的急救措施处理^[3]。

1.2.2 观察指标 主要临床症状及体征:于治疗前以及治疗后 3~4 d、6~7 d,观察患儿的体温(肛温)、口腔疱疹、皮疹等。实验室指标:血常规、C 反应蛋白、心肌酶学于治疗前和治疗结束后各检查 1 次。病毒检测:于治疗前、治疗后 6~7 d 取咽拭

子, -80℃ 冰箱保存标本,采用实时荧光定量 PCR 方法,扩增引物选用 EV71、EV 通用引物、柯萨奇病毒 A16 型(CA16)引物。

1.3 治疗效果判断 显效:患儿退热效果明显、睡眠易惊、肢体抖动症状消失,治疗 3 d 后皮疹症状消失,无新疱疹症状出现,停药后无复发。有效:患儿退热效果显著、睡眠易惊、肢体抖动症状有所改善,治疗 3 d 后皮疹症状消失,无新疱疹症状出现,停药后无复发。无效:患儿退热效果缓慢或无效、睡眠易惊、肢体抖动症状不见改善,治疗 3 d 后皮疹症状无变化^[4]。检测患儿治疗前后心肌酶谱、C 反应蛋白(CRP)、WBC 各项指标。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 13.0 软件对两组数据进行统计学分析,采用 *t* 检验、卡方检验和 Mann-Whitney *U* 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般资料比较 两组患儿年龄、就诊时病程、就诊时体温方面比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 HFMD 患儿一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general data between two groups of children with HFMD($\bar{x} \pm s$)

分组	年龄(岁)	就诊时病程(d)	就诊时体温(℃)
观察组($n=60$)	3.16 ± 1.75	4.20 ± 2.30	38.20 ± 0.26
对照组($n=60$)	3.23 ± 1.64	4.10 ± 2.50	38.30 ± 0.24
<i>t</i>	0.23	0.91	1.88
<i>P</i>	0.82	0.36	0.06

2.2 病毒检出阳性情况及转阴率 采集咽拭子,分别检测治疗前后的肠道病毒 EV、EV71、柯萨奇病毒 A16(CA16)的阳性例数。观察组 EV、EV71、CA16 的病毒转阴率分别为 87.0%、85.7%、93.1%,而对照组分别为 64.0%、69.8%、78.6%,两组比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 2。

2.3 住院及症状控制时间比较 观察组患儿平均住院时间、各症状(发热、口腔炎、皮疹)控制时间均短于对照组(均 $P < 0.05$)。见表 3。

2.4 治疗效果 观察组的整体治疗效果优于对照组,见表 4。其中对照组的并发症组出现 1 例治疗无效,最终死亡。

表 2 两组 HFMD 患儿治疗前后病毒检出情况及转阴率比较

Table 2 Comparison of virus detection result and negative conversion rate between two groups of children with HFMD

病毒	组别	病毒阳性例数		病毒转阴率 (%)	χ^2	P
		治疗前	治疗后			
EV71	观察组	23	3	87.0	5.56	0.02
	对照组	25	9	64.0		
EV	观察组	42	6	85.7	4.28	0.04
	对照组	43	13	69.8		
CA16	观察组	29	2	93.1	4.63	0.03
	对照组	28	6	78.6		

表 3 两组 HFMD 患儿平均住院日及症状控制时间比较 ($\bar{x} \pm s, d$)

Table 3 Comparison of average length of hospital stay and symptom control time between two groups of children with HFMD ($\bar{x} \pm s, d$)

组别	住院时间	退热时间	口腔炎愈合时间	皮疹消退时间
观察组 (n=60)	4.5 ± 1.3	1.5 ± 0.5	3.2 ± 0.7	3.5 ± 0.9
对照组 (n=60)	6.2 ± 1.2	2.9 ± 0.8	5.3 ± 1.2	4.9 ± 0.8
t	3.06	2.52	2.72	2.04
P	0.00	0.01	0.01	0.04

表 5 两组 HFMD 患儿治疗前后心肌酶谱、CRP、WBC 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of myocardial enzyme, CRP, and WBC results between two groups of children with HFMD before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	AST(IU/L)	LDH(IU/L)	CK(IU/L)	CK-MB(IU/L)	ALT(IU/L)	CRP(mg/L)	WBC($\times 10^9/L$)
治疗前							
观察组 (n=60)	59.2 ± 8.6	391.4 ± 16.1	273.1 ± 13.5	46.1 ± 5.8	62.7 ± 6.8	29.6 ± 5.9	15.7 ± 3.5
对照组 (n=60)	60.1 ± 7.3	382.7 ± 15.2	262.9 ± 12.2	45.2 ± 6.1	60.5 ± 7.9	28.3 ± 5.2	15.9 ± 4.0
t	0.62	1.64	1.49	0.83	1.63	1.28	0.29
P	0.54	0.10	0.14	0.41	0.10	0.20	0.77
治疗后							
观察组 (n=60)	25.7 ± 5.0	200.6 ± 22.8	86.5 ± 10.2	18.4 ± 6.5	20.6 ± 5.5	7.4 ± 6.2	6.2 ± 2.1
对照组 (n=60)	32.8 ± 8.5	249.1 ± 17.6	100.2 ± 10.8	25.3 ± 4.9	35.1 ± 6.1	11.5 ± 3.8	8.6 ± 2.8
t	3.22	2.33	2.23	3.19	4.90	3.81	3.58
P	0.00	0.02	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00

2.6 不良反应 治疗组有 1 例患儿输注单磷酸阿糖腺苷时出现皮肤瘙痒及皮疹,对照组有 1 例患儿使用利巴韦林时出现皮疹,停药并给予抗过敏治疗后症状消失,其余患者未发现其他明显不良反应。

3 讨论

由于 HFMD 主要由于病毒引起,临床上往往采用病毒 DNA 的拮抗剂进行治疗。年龄 < 3 岁的幼儿病死率高,该病有典型的高热不退,睡眠易惊,

表 4 两组 HFMD 患儿临床治疗效果 [例 (%)]

Table 4 Comparison of clinical therapeutic efficacy between two groups of children with HFMD (No. of cases [%])

组别	显效	有效	无效	U	P
无并发症					
观察组 (n=33)	22(66.7)	9(27.3)	2(6.0)	-1.99	0.04
对照组 (n=35)	14(40.0)	19(54.3)	2(5.7)		
有并发症					
观察组 (n=17)	10(58.8)	7(41.2)	0(0.0)	-2.52	0.01
对照组 (n=15)	3(20.0)	9(60.0)	3(20.0)		

2.5 心肌酶谱、CRP、WBC 检测结果比较 治疗前观察组与对照组天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、乳酸脱氢酶 (LDH)、肌酸激酶 (CK)、CK-MB、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 及 CRP、WBC 各项指标比较,差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。治疗后,两组患者各项心肌酶谱、CRP、WBC 指标较治疗前均下降,且观察组心肌酶谱各项指标均低于对照组,差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$),见表 5。

四肢抖动等症状^[5],采取适当的治疗方式,控制病情非常重要。利巴韦林属于抗病毒及对症支持治疗,是临床上最常见的治疗方法,但对病毒腺苷激酶依赖性太强,易产生耐药性,其疗效受到限制。而单磷酸阿糖腺苷是人工合成的广谱抗病毒药,能抑制多种 DNA 病毒。

心肌酶谱 AST、LDH、CK、CK-MB、LDH-1、 α -HBDH 活性与心脏损伤程度有关,而 CK-MB 属心肌特异性同工酶,其含量在心肌细胞中最高^[6],而在正常血清中含量较低,因此心肌细胞壁受损导致血

清中 CK-MB 含量上升,可成为心肌损害的高度特异性判定指标^[7]。而 LDH-1 与 LDH 同属同工酶,当心肌梗死、心肌炎发作时上升,因此,联合诊断 CK-MB、LDH-1 可提高心肌类疾病的诊断。CK 与 LDH 相同,均处于多种机体细胞内,受机体影响明显,因此特异性较低但敏感度高^[8]。CRP 为肝脏合成蛋白质,正常人血清中含量较低,但炎症、冠心病和炎症反应时其水平上升。WBC 上升同为 HFMD 的临床表现,并且可用于评价病情的严重程度^[9]。

观察组采用单磷酸阿糖腺苷进行治疗,能快速治疗和控制重症患者的炎症反应,加上针对病毒的治疗,患者治疗效果优于对照组。治疗早期,单磷酸阿糖腺苷以活性形式存在于患者体内,无需肝脏的转化就可以立即发挥药物的效力,能及时控制患者的心肌酶谱、CRP、WBC 等指标,有利于后续的治疗^[10]。本组数据表明,单磷酸阿糖腺苷治疗 HFMD 患儿,对于患者心肌酶谱、CRP、WBC 等指标具有良好的控制效果。观察组患儿平均住院时间、各症状(发热、口腔炎、皮疹)控制时间均短于对照组,采用单磷酸阿糖腺苷治疗的效果优于利巴韦林,缩短了患儿的住院时间、治疗周期。

总而言之,本组结果提示,单磷酸阿糖腺苷治疗 HFMD 患儿的临床效果优于利巴韦林,能更好地改善患者的心肌酶谱、CRP、WBC 等指标。

[参 考 文 献]

[1] 程淑一. 单磷酸阿糖腺苷与西咪替丁联合治疗儿童水痘[J].

临床医学, 2011, 31(2):91-92.

- [2] 杨晋,薛娥,刘宏伟. 阿昔洛韦治疗儿童手足口病 30 例疗效观察[J]. 现代医药卫生, 2010, 26(2):216.
- [3] 黄雪梅,金露,谢蓉,等. 重症危重型手足口病 37 例临床救治研究[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(15):96-98.
- [4] Hoegh A, Lindholt J. Basic science review. Vascular distensibility as a predictive tool in the management of small asymptomatic abdominal aortic aneurysms [J]. Vasc Endovascular Surg, 2009, 43(4): 333-338.
- [5] 谢志军. 利巴韦林联合喜炎平治疗小儿手足口病的临床疗效[J]. 中国感染控制杂志, 2013, 12(4):294-296.
- [6] Várady E, Feher E, Levai A. Estimation of vessel age and early diagnose of atherosclerosis in progeria syndrome by using echo-tracking[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2010, 44(4): 297-301.
- [7] Guerin O, Soto ME, Brocker P, et al. Nutritional status assessment during Alzheimer's disease: results after one year (the REAL French Study Group)[J]. J Nutr Health Aging, 2005, 9(2): 81-84.
- [8] Arahiro A, Masanori E, Megumi T, et al. Effect of adiponectin on carotid arterial stiffness in type 2 diabetic patients treated with pioglitazone and metformin[J]. Metabolism, 2006, 55(8): 996-1001.
- [9] Brodzski J, Länne T, Marsál K, et al. Impaired vascular growth in late adolescence after intrauterine growth restriction[J]. Circulation, 2005, 111(20): 2623-2628.
- [10] Mori A, Uchida N, Inomo A, et al. Stiffness of systemic arteries in appropriate- and small-for-gestational-age newborn infants[J]. Pediatrics, 2006, 118(3): 1035-1041.

(本文编辑:左双燕)