

干扰素联合丙种球蛋白治疗重症手足口病患儿的疗效及对血清细胞因子的影响

徐淑萍¹, 李慧君²

(1. 陕西省咸阳市杨陵区妇幼保健计划生育服务中心 儿科, 陕西 咸阳, 712100;

2. 陕西省咸阳市杨凌示范区医院 儿科, 陕西 咸阳, 712100)

摘要:目的 探讨干扰素联合丙种球蛋白治疗重症手足口病患儿的临床效果及对血清细胞因子的影响。方法 选取重症手足口病患者 96 例, 随后分为观察组和对照组各 48 例。对照组采用常规的干扰素治疗, 而观察组联合丙种球蛋白进行治疗。比较 2 组治疗效果和细胞因子水平。结果 观察组的总有效率为 93.75%, 显著高于对照组的 79.17% ($P < 0.05$); 观察组的血清白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6(IL-6)、 γ 干扰素 (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、蛋白 (S100B)、神经特异性烯醇化酶 (NSE)、高敏心肌钙蛋白 (hs-cTn) 下降水平显著高于对照组 ($P < 0.05$)。结论 干扰素联合丙种球蛋白治疗小儿重症手足口症效果显著, 能有效降低细胞因子。

关键词: 手足口病; 干扰素; 丙种球蛋白; 细胞因子

中图分类号: R 725.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2018)17-071-04 DOI: 10.7619/jcmp.201817020

Effect of interferon combined with gamma globulin on treatment of children with severe hand-foot-mouth disease and its influence on cytokines

XU Shuping¹, LI Huijun²

(1. Department of Pediatrics, Maternal and Child Health Planning Service Center of Yangling District in Xianyang, Xianyang, Shaanxi, 712100; 2. Department of Pediatrics, Yangling Demonstration Area Hospital in Xianyang, Xianyang, Shaanxi, 712100)

ABSTRACT: **Objective** To investigate the clinical effect of interferon combined with gamma globulin on the treatment of children with severe hand-foot-mouth disease and its influence on serum cytokines. **Methods** A total of 96 children with severe hand-foot-mouth disease were randomly divided into observation group and control group, 48 cases in each group. The control group was treated with interferon, while the observation group was given interferon plus gamma globulin. Effect and cytokine levels were compared between two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was 93.75%, which was significantly higher than 79.17% of the control group ($P < 0.05$). The levels of IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TNF- α , S100B, NSE, and hs-cTn in the observation group were significantly lower those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Interferon combined with gamma globulin has a significant effect on treating children with severe hand-foot-and-mouth disease, and it can effectively reduce the levels of cytokines.

KEY WORDS: hand-foot-mouth disease; interferon; immunoglobulin; cytokines

手足口病多发于 5 岁以下儿童, 属于传染性疾病, 其主要临床表现是儿童的手、足、口等部位出现小疱疹或溃疡, 常伴有低热、口痛和厌食等现象^[1]。大部分手足口病患儿可在 1 周内自行痊愈, 但部分重症患儿可出现心肌炎、脑膜炎、肺水

肿等并发症, 严重威胁患儿生命^[2]。该病多由肠道病毒引起, 其中以柯萨奇病毒 A16 型 (CoxA16) 和肠道病毒 71 型 (EV71) 最为常见^[3]。临床上治疗主要采用抗病毒方案, 目前干扰素因其广谱抗病毒功效被广泛运用。干扰素是一种水溶性蛋白

质,可增强机体细胞的抗病毒能力,但单纯采用干扰素治疗重症手足口病的效果不佳^[4]。本研究采用干扰素联合丙种球蛋白对重症手足口病患儿进行治疗,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 3 月—2017 年 10 月本院收治的重症手足口病患儿 96 例,其中男 52 例,女 44 例,年龄 7 个月~6 岁。纳入标准:符合《手足口病诊疗指南(2010 年版)》^[5]小儿重症手足口病的诊断标准,患儿手、足、口等部位出现疱疹,严重者破溃后出现溃疡,血常规检查白细胞计数升高,并在确诊前未接受过激素、干扰素、丙种球蛋白及其衍生物的治疗。排除标准:有既往神经功能异常者;心、肝、肺、肾等重要脏器疾病患者;对研究药物过敏者;不愿签署研究知情同意书者。将 96 例患儿随机分 2 组各 48 例。对照组男 27 例,女 21 例;年龄 8 个月~6 岁,平均年龄(3.7±1.2)岁。观察组男 25 例,女 23 例;年龄 7 个月~6 岁,平均年龄(3.5±1.4)岁。2 组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

患儿入院后均给予常规的临床治疗,包括退热、口腔和皮肤的局部处理、抗病毒等,同时采取必要的专科护理,加强营养支持。对照组患儿采用干扰素治疗,重组人干扰素 α -2b(北京凯因科技股份有限公司;批号:20140618;规格:100 万 U)按照 8×10^4 U/kg 进行肌肉注射,1 次/d。观察组在此基础上联合人血丙种球蛋白(华兰生物股份有限公司;生产批号:121018)进行静脉滴注治疗,按照 1 g/(kg·d)。2 组疗程均为 2~5 d。

1.3 观察指标

观察 2 组临床疗效及症状缓解时间。疗效评定标准^[6]:显效:用药 48 h 内体温恢复正常,口腔溃疡愈合,疱疹消失,精神状态恢复正常,食量有所增加;有效:用药 72 h 内体温有所下降,口腔溃疡部分愈合,疱疹有所消退,精神状态良好,可进食;无效:用药 72 h 仍处于高烧状态,口腔溃疡和疱疹无改变,甚至加重。总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

细胞因子水平:治疗前后取患儿清晨空腹静脉血并分离上清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测其中白介素 1β (IL- 1β)、白介素-6(IL-6)、 γ 干扰素(IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、人 S100B 蛋白(S100B)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、高敏心肌肌钙蛋白(hs-cTn)水平,均严格按照试剂盒说明书进行操作。观察并记录不良反应。

2 结果

2.1 2 组患儿临床疗效的比较

对照组的总有效率为 79.17%,显著低于观察组的 93.75%($P<0.05$),见表 1。

表 1 2 组患儿临床疗效比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	48	21	17	10	79.17
观察组	48	27	18	3	93.75 *

与对照组比较, * $P<0.05$ 。

2.2 2 组患儿细胞因子的比较

2 组治疗前血清 IL- 1β 、IL-6、IFN- γ 、TNF- α 及 S100B、NSE、hs-cTn 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 2 组上述因子水平均显著下降($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$),见表 2、3。

表 2 2 组患儿血清细胞炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

ng/L

炎症因子	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
白介素 1β	35.39 $\pm$ 2.71	24.01 $\pm$ 1.75 *	84.79 $\pm$ 1.51	17.71 $\pm$ 2.12 **
白介素-6	55.77 $\pm$ 2.98	18.09 $\pm$ 1.76 *	56.27 $\pm$ 1.74	12.62 $\pm$ 1.66 **
γ 干扰素	185.52 $\pm$ 15.38	65.14 $\pm$ 8.38 *	180.74 $\pm$ 17.08	45.82 $\pm$ 3.68 **
肿瘤坏死因子- α	82.44 $\pm$ 4.78	42.79 $\pm$ 3.23 *	83.69 $\pm$ 4.02	34.52 $\pm$ 2.71 **

与治疗前比较, * $P<0.05$; 与对照组比较, # $P<0.05$ 。

2.3 2 组不良反应发生率的比较

对照组发生不良反应 6 例,包括恶心呕吐 3 例,头晕 2 例,胸闷 1 例,不良反应发生率为

12.50%;观察组发生不良反应 3 例,包括头晕 2 例,腹泻 1 例,不良反应发生率为 6.25%。观察组不良反应发生率显著低于对照组($P<0.05$)。

表 3 2 组患儿血清相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
人 S100B 蛋白/($\mu\text{g/L}$)	0.89 $\pm$ 0.11	0.71 $\pm$ 0.15 *	0.88 $\pm$ 0.51	0.52 $\pm$ 0.12 **
神经元特异性烯醇化酶/($\mu\text{g/L}$)	8.77 $\pm$ 1.24	6.29 $\pm$ 0.54 *	8.58 $\pm$ 1.04	4.70 $\pm$ 0.26 **
高敏心肌钙蛋白/(ng/L)	24.08 $\pm$ 1.27	9.34 $\pm$ 2.51 *	24.19 $\pm$ 1.42	7.17 $\pm$ 1.25 **

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

3 讨 论

手足口病属于小儿传染科的常见疾病,该病潜伏期长,病情变化快,其主要临床表现是发热、厌食以及手足口等部位出现疱疹或溃疡,若不及时治疗,可迅速发展为多器官并发症,所以当儿童家长发现初期症状时,应及时送医诊治,防止病情加重和扩散。病理学研究^[7]表明,手足口病是由多种不同血清型的肠道病毒引起,主要病毒为 CoxA16 型和 EV71 型。2008 年,由于芬兰出现由柯萨奇病毒 A6 型(CVA6)引起的手足口病,目前 CVA6 也已被欧洲、北美洲和亚洲确定为一系列手足口病爆发的致病菌^[8]。儿童作为一个特殊群体,因其免疫系统发育不完全,极易遭受病毒的入侵,其特异性和非特异性免疫反应比成人差,且病毒可以刺激 B 淋巴细胞产生多种免疫球蛋白抗体,使得宿主细胞原先的抗原结果发生改变,造成自身免疫系统受抑制而导致病情加剧。

临床上常采用干扰素作为其治疗药物,能作用于多种细胞表面的受体,具有广谱抗病毒功效,使得病毒复制受阻,同时它也可增强机体 T 细胞和 K 细胞活性,激活机体淋巴细胞,增强机体抗病毒能力^[9]。单独采用干扰素的治疗效果并不显著,因此本研究采用干扰素联合丙种球蛋白。结果显示,干扰素联合丙种球蛋白治疗可以显著提高治疗有效率($P < 0.05$)。丙种球蛋白是一种免疫力提高剂,有补充抗体和免疫调节的作用。机体感染病毒之后,刺激易感细胞和非特异性免疫细胞产生细胞因子,包括 IL-1、IL-6 以及 IFN- γ 、TNF- α 等,IL-1 主要来源于被激活的巨噬细胞、B 细胞等,具有广泛的免疫调节作用,IL-6 属于趋化因子家族的细胞因子,又称前炎症细胞因子,主要由活化的单核巨噬细胞、Th2 细胞、血管内皮细胞和成纤维细胞产生,可导致机体产生强烈的炎症反应,IFN- γ 由 T 淋巴细胞及自然杀伤细胞产生,TNF- α 由巨噬细胞分泌,均具有调节免疫等功能。这些细胞因子低浓度时可发挥免疫保护

作用,高浓度时又会引发器官损伤^[10]。

经联合治疗的观察组 IL-1、IL-6 以及 IFN- γ 、TNF- α 等细胞炎症因子显著下降,其原因可能为:①抑制补体的激活,调节炎症因子的合成和释放,从而降低 TNF- α 和 IL-1 等细胞因子的合成和分泌,减轻应激反应和对机体的损伤^[11];②封闭 Fc 受体,调节阻止 T 细胞的激活,抑制免疫反应的发生^[12];③抑制 B 细胞的增殖^[13],中和自身抗体避免自身免疫性疾病的发生。因而丙种球蛋白能降低 IL-1、IL-6 以及 IFN- γ 、TNF- α 的水平,调节机体炎症反应,从而有利于病毒的清除。重症手足口患儿易合并发生脑部的损伤,血清中 S100B、NSE 是目前脑组织损伤标志物,李晶等^[14]报道重症手足口患儿体内血清中 S100B、NSE 水平与该病的严重程度呈正相关。本研究中,观察组血清中 S100B、NSE 显著下降,与文献^[15]报道吻合。Thom 等^[16]研究表明丙种球蛋白对脑损伤的修复,可能在于其能靶向某种中枢神经系统的常驻免疫细胞-小胶质细胞,改善微循环,阻断其对脑组织的免疫刺激,同时稳定血脑屏障,对神经细胞具有保护作用。由于肠道病毒又具有嗜心肌性,重症手足口患儿易并发心肌受损,hs-cTn 是一种灵敏的心肌损伤标志物,可检测重症患儿的心功能异常情况。本研究中观察组 hs-cTn 明显下降,与 Yoshimatsu 等^[17]报道相同,丙种球蛋白主要通过调节免疫通道来减轻病毒对心肌细胞的损伤。治疗期间,2 组患者均发生头晕、恶心呕吐等轻微不良反应,经处理后均缓解,未对研究产生影响。对照组不良反应率为 6.49%,观察组为 5.19%,差异无统计学意义($P > 0.05$),说明干扰素联合丙种球蛋白在重症手足口患儿的同时副作用较小。

综上所述,干扰素联合丙种球蛋白治疗可明显提高重症手足口病患儿的总有效率,并调节免疫紊乱,同时可降低病毒引起的心肌损伤和脑补损伤,副作用较低,值得推广应用。

参考文献

- [1] 刘永梅, 刘芳, 曹明, 等. 手足口病 171 例病原学与临床特点分析[J]. 陕西医学杂志, 2016, 2(3): 347-347.
- [2] 李曦, 温建, 潘春柳, 等. 基于 ARIMA 模型的贵阳市云岩区手足口病预测分析[J]. 贵州医药, 2016, 40(7): 775-776.
- [3] 杨燕, 邵耀明, 朱旭明, 等. 两种肠道病毒与四种临床检验指标在小儿手足口病的关系[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(3): 441-444.
- [4] 张睿, 张伯秋, 陈鲁闽, 等. 重组人干扰素 α -2 b 治疗手足口病口腔疼痛[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(15): 1191-1192.
- [5] 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.
- [6] 张志刚, 蔡钢. 手足口病方辅助治疗手足口病患儿的临床疗效及对细胞因子的影响研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(24): 2935-2938.
- [7] Koh W M, Bogich T, Siegel K, et al. The Epidemiology of Hand, Foot and Mouth Disease in Asia: A Systematic Review and Analysis[J]. Pediatric Infectious Disease Journal, 2016, 35(10): 285-300.
- [8] Bian L, Wang Y, Yao X, et al. Coxsackievirus A 6: a new emerging pathogen causing hand, foot and mouth disease outbreaks worldwide[J]. Expert review of anti-infective therapy, 2015, 13(9): 1061-1067.
- [9] 叶丽珍, 杨源, 赵艳, 等. 重组人干扰素 α -1b 治疗手足口病[J]. 长春中医药大学学报, 2017, 33(2): 288-289.
- [10] 王晓冬, 霍习敏, 张银瑞, 等. 手足口病重型患儿血清炎症指标检测的临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(24): 5694-5696.
- [11] Kazatchkine M D, Bellon B, Kaveri S V. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin (IVIG)[J]. Multiple Sclerosis, 2000, 6(12): 24-34.
- [12] Samuelsson A, Towers T L, Ravetch J V. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. [J]. Science, 2001, 291(5503): 484-486.
- [13] Hori A, Fujimura T, Kawamoto S. Anti-inflammatory intravenous immunoglobulin (IVIg) suppresses homeostatic proliferation of B cells[J]. Cytotechnology, 2018, 33(12): 1-7.
- [14] 李晶, 刘瑞海, 单若冰, 等. 血清 S100B 蛋白和神经元特异性烯醇化酶预测手足口病严重程度的价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(2): 182-187.
- [15] 祁凤茹, 韩素芸, 牟爱国, 等. 大剂量丙种球蛋白联合干扰素治疗重症小儿手足口病并病毒性脑炎对患儿脑脊液和血清 S100B、NSE 水平的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(4): 71-72.
- [16] Thom V, Arumugam T V, Magnus T, et al. Therapeutic Potential of Intravenous Immunoglobulin in Acute Brain Injury [J]. Frontiers in Immunology, 2017, 31(7): 8: 875-879.
- [17] Yoshimatsu Y, Kotani T, Fujiki Y, et al. Successful treatment with intravenous high - dose immunoglobulin for cardiomyopathy in dermatomyositis complicated with rapid progressive interstitial pneumonia[J]. International Journal of Rheumatic Diseases, 2015, 10(7): 1756-1759.

(上接第 70 面)

- [8] 傅叁君, 周兴辉, 胡海磊. 尿沉渣细菌计数与尿常规亚硝酸盐检测在尿路感染筛查中的应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(8): 2075-2077.
- [9] 徐勇. UF-1000i 尿有形成分分析仪、尿干化学分析与尿细菌培养的比较[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017, 38(3): 258-261.
- [10] 吴春华, 李树敏. 尿常规和尿细菌培养联合检测在泌尿系疾病中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(23): 3369-3370.
- [11] 杜娟, 张林涛, 杨文航, 等. 尿常规及尿液有形成分分析在尿路感染诊断中的初筛价值研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(20): 4617-4620.
- [12] 夏红建. 尿路感染诊断中亚硝酸盐和白细胞检测在尿常规分析中的临床应用[J]. 医学理论与实践, 2014, 18(12): 2480-2481.
- [13] 顾娟, 张春访, 张建林, 等. 尿路感染者中段尿细菌分布及耐药情况分析[J]. 湖南师范大学学报, 2015, 12(5): 96-98.
- [14] Linder A, Arnold R, Boyd J H, et al. Heparin-binding protein measurement improves the prediction of severe infection with organ dysfunction in the emergency department[J]. Crit Care Med, 2015, 43(11): 2378-2386.
- [15] 鄢羽中, 周建辉, 苏开德, 等. 应用经皮肾镜与输尿管软镜取石术治疗嵌顿性输尿管上段结石的疗效分析[J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2016, 33(02): 87-89.
- [16] 赵克栋. 气压弹道碎石术或钬激光碎石术治疗复杂性上尿路结石的临床疗效[J]. 贵州医科大学学报, 2017, 42(7): 832-835.
- [17] 姜朝新, 曾令恒, 叶振望, 等. 尿干化学与 UF-100 尿沉渣分析仪联合应用对尿路感染诊断的分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(11): 2852-2854.
- [18] 曹洪豪. 上尿路结石、肾盂尿和中段尿细菌培养和药敏实验对感染性结石的诊断价值[J]. 贵州医科大学学报, 2014, 39(6): 921-922, 925-925.
- [19] 袁启明, 张宏杰, 张任. 尿沉渣细菌定量分析与细菌培养在尿路感染诊断中的应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(14): 3141-3142, 3149-3149.