

• 临床研究 •

布洛芬治疗重症手足口病患儿的临床疗效评估*

郭义军¹, 李媛莉²

(1. 河北省邢台市第三医院儿科, 河北邢台 054000; 2. 河北北方学院
附属第一医院重症医学科, 河北张家口 075000)

摘要:目的 分析布洛芬治疗重症手足口病患儿的临床疗效。方法 选择 2014 年 11 月至 2016 年 11 月收治的 92 例重症手足口病患儿,按照随机数字表法分为对照组与实验组,每组各 46 例,对照组采用常规治疗,实验组在对照组基础上加用布洛芬治疗,比较两组临床疗效,以及中性粒细胞百分比(Neu%)、白细胞计数(WBC)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素(IL)-6、IL-8、磷酸肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)水平,并记录不良反应。结果 实验组总有效率(95.65%)高于对照组(80.43%),差异有统计学意义($P<0.05$)。实验组临床表现消失时间均短于对照组($P<0.05$)。治疗前,两组 Neu%、WBC、TNF-α、IL-6、IL-8、CK、LDH 水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组 Neu%、WBC、TNF-α、IL-6、IL-8、CK、LDH 均有显著下降,但实验组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组均未见不良反应发生。结论 布洛芬治疗重症手足口病患儿的临床疗效肯定,能够有效降低 Neu%、WBC,缓解炎性反应,改善心肌损伤。

关键词:重症手足口病; 布洛芬; 疗效; 儿童

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.20.029 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2017)20-2878-03

手足口病是一种小儿常见病,多起病于 5 岁以下儿童,主要由肠道病毒 71 型、A16 型柯萨奇病毒感染所致,能够诱导口腔、手足等部位疱疹,少数患儿可出现脑膜炎、肺水肿、心肌炎等并发症,加重病情程度^[1]。重症手足口病患儿的病情危急,且进展迅速,存在一定的病死率。目前其发病机制尚未完全明确,临床研究认为与多种生化指标及细胞因子有关^[2]。既往临床上对于重症手足口病患儿无特效疗法,尽快控制临床症状并避免其转化至危重症是治疗的关键^[3]。布洛芬是儿童抗炎的首选药物,能够起到解热、镇痛、消炎等多种药理学功效,现已逐步用于手足口病的治疗,但临床鲜有关于其疗效的全面报道^[4-5]。本研究旨在分析布洛芬治疗重症手足口病患儿的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 11 月至 2016 年 11 月收治的 92 例重症手足口病患儿,纳入标准与重症手足口病诊断标准相符^[6]:体温在 39℃ 以上,伴手足疱疹,口腔溃疡,恶心呕吐,头痛,嗜睡,痉挛,心肌炎等临床表现;发热至入院时间在 24~48 h 内;年龄 1~8 岁;近期末使用皮质类固醇药物或者布洛芬等退热药物。排除标准:口蹄疫、水痘等疾病患儿;有惊厥高热史及心、肝、肾等器官病变的患儿;过敏性体质患儿。按照随机数字表法,分为对照组和实验组,每组各 46 例患儿。对照组男性 25 例,女性 21 例,年龄 1~8 岁,平均(4.21±1.05)岁,病程 1~2 d,平均(1.25±0.23)d。实验组男性 22 例,女性 24 例,年龄 1~8 岁,平均(4.36±1.12)岁,病程 1~2 d,平均(1.28±0.27)d。本研究患儿家属均签署知情同意书,且经过医院伦理委员会批准。两组患儿性别、年龄等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。

1.2 方法 对照组采用常规治疗,给予抗感染、抗病毒、免疫调节、补液、保持水电解质平衡等综合治疗,并密切监测患儿心、肺、脑等主要脏器功能,必要时可予以吸氧,期间需加强隔离,常规清洁患儿口腔与皮肤疱疹,避免其破烂。实验组在对照组常规治疗的基础上加用布洛芬治疗,口服 5~10 mg/kg

布洛芬(广东嘉应制药股份有限公司,0.1 g/片,国药准字 H44021099,批号 141023),早、中、晚各 1 次,持续治疗 3 d。记录患儿发热、疱疹及口腔溃疡消失时间。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效观察 于 1 周后观察疗效。显效:口腔溃疡愈合,皮疹消退,白细胞计数(WBC)恢复正常,未发生其他系统并发症,发病 1 周以上,体温正常时间超过 3 d。好转:口腔溃疡大部分愈合,皮疹隐退,WBC 恢复正常,其他系统受累症状显著缓解,发病 1 周以上,有 2~3 d 体温正常。未达到上述指标者为无效。显效及好转均视作总有效。

1.3.2 指标检测 于治疗前及治疗 7 d 时抽取患者空腹静脉血,以 3 000 r/min 分离 10 min 后,收集上清液于适宜低温环境中待检。采用血液分析仪检测中性粒细胞百分比(Neu%)及 WBC。肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素(IL)-6、IL-8、磷酸肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)采用酶联免疫吸附法进行测定,试剂盒分别来自上海江莱生物科技有限公司、研域(上海)化学试剂有限公司、金斯瑞生物科技有限公司、上海格敏生物科技有限公司、上海拜力生物科技有限公司,以上操作均由同组经验丰富工作人员严格参照说明书进行。

1.4 统计学处理 选择 SPSS18.0 软件包对数据进行统计学处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 t 检验比较,计数资料用例数或率表示,用 χ^2 检验比较, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 实验组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.059, P=0.024$),见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	显效	好转	无效	总有效率
对照组	46	29(63.04)	8(17.40)	9(19.56)	37(80.43)
实验组	46	40(86.95)	4(8.70)	2(4.35)	44(95.65)

2.2 两组临床表现消失时间比较 实验组发热、疱疹、口腔溃

* 基金项目:河北省自然科学基金资助项目(C2010001553)。

疡消失时间均优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组临床表现消失时间比较(d, $\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	发热	疱疹	口腔溃疡
对照组	46	5.28±0.66	5.46±0.69	6.80±0.85
实验组	46	3.12±0.39 ^a	3.75±0.45 ^a	3.37±0.42 ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 两组治疗前后 Neu%、WBC、TNF-α、IL-6、IL-8、CK、LDH 比较($\bar{x}\pm s$)									
组别	<i>n</i>		Neu%	WBC($\times 10^9/L$)	TNF-α(μg/L)	IL-6(ng/L)	IL-8(μg/L)	CK(U/L)	LDH(U/L)
对照组	46	治疗前	63.58±7.87	12.70±1.56	23.28±2.90	218.75±27.25	24.25±3.05	38.74±4.85	365.86±45.62
		治疗后	56.40±7.05 ^b	7.59±0.94 ^b	14.60±1.82 ^b	123.96±15.36 ^b	17.80±2.25 ^b	30.15±3.75 ^b	271.77±38.72 ^b
实验组	46	治疗前	63.96±7.25	12.24±1.45	23.75±2.76	218.20±26.59	24.50±3.17	38.29±4.29	364.20±45.91
		治疗后	52.75±6.58 ^{ab}	6.32±0.79 ^{ab}	12.11±1.51 ^{ab}	104.87±13.25 ^{ab}	14.49±1.80 ^{ab}	24.74±3.08 ^{ab}	126.53±15.73 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与治疗前后比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨 论

手足口病作为一种传染病,可经饮食、分泌物等传播,能够引起发热、疱疹等典型临床表现,重症患儿还可出现呕吐、头痛、嗜睡、痉挛、呼吸困难等症状,明显影响患儿身心健康^[7]。重症手足口病患者既往临床多给予生命体征支持、对症处理等综合治疗,虽可起到一定作用,但疗效并不理想。易冬玲等^[8]研究报道,积极有效的抗感染治疗能够明显缓解重症手足口病患儿的临床症状,降低病死率,改善预后。

布洛芬作为一种非甾体类消炎药物,其经口服后能够快速被吸收,且安全性高、药效持久,于肝脏内代谢,体内多无残留^[9]。本研究显示,服用布洛芬的实验组总有效率较对照组高,且发热、疱疹及口腔溃疡消失时间明显优于对照组,证实布洛芬能够有效改善患儿的临床表现,减轻其痛苦,但具体作用机制并不明确^[10]。

有关研究发现,病毒感染机体后能够诱导多种免疫反应,引起 IL-6、TNF-α 等细胞因子的过度生成,导致全身炎症反应^[11]。IL-6 作为一种前炎性细胞因子,多来自于单核巨噬细胞、平滑肌细胞,可刺激 B 细胞生成抗体,引起 T 细胞出现活化、增殖,从而调节机体的免疫应答,为急性期炎症反应的关键因子^[12]。其次 IL-6 可引起血小板聚集,增加血液黏稠度,促进血栓形成,导致微循环异常,从而参与手足口病发病。IL-8 可促进嗜酸性粒细胞、中性粒细胞产生趋化作用,促进其分泌超氧化物,且可诱导白三烯、5-羟色胺的合成及分泌,诱发组织炎症反应,导致机体损伤^[13]。TNF-α 是一种存在多种生物活性的细胞因子,多由单核-巨噬细胞所分泌,能够参与机体的免疫应答与炎症反应,刺激中性粒细胞产生趋化作用并且发生局部浸润,导致机体出现炎症反应^[14]。本研究显示,实验组治疗后 IL-6、IL-8、TNF-α 浓度显著降低,提示布洛芬能够下调炎症启动因子的表达,从而缓解机体的炎症反应,避免手足口病对机体造成的影响,可能与其能够抑制前列腺素 E2 的合成,且可抑制 NF-κB 抑制剂的降解,从而抑制炎症启动因子表达上调有关^[15]。又有研究发现,重症手足口病患者能够导致心肌出现一定程度的损伤,心肌细胞受到外界因素刺激时可导致多种心肌酶释放入血,促进心肌酶浓度增加,CK、LDH 是心肌酶的典型标志物,其水平可反映心肌的受损程度,且特异性及敏感性较高^[16-17]。本研究显示,布洛芬治疗后,实验组 CK、LDH

2.3 两组治疗前后 Neu%、WBC、TNF-α、IL-6、IL-8、CK、LDH 比较 治疗前,两组 Neu%、WBC、TNF-α、IL-6、IL-8、CK、LDH 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组上述指标均降低,实验组下降更明显,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组不良反应比较 用药期间,两组均未见明显不良反应,比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

浓度显著降低,说明其对心肌可起到保护作用,缓解手足口病对心肌形成的损伤。

相关研究显示,重症手足口病患者中性粒细胞水平明显上升,其作为一种由骨髓所合成的造血干细胞,正常生理浓度时可发挥灭菌、吞噬作用,机体感染病毒后可使其浓度上升,并分泌花生四烯酸,诱导前列腺素等炎性介质的生成,导致疼痛及炎性反应,并可对血液凝固产生影响^[18]。白细胞是机体至关重要的血细胞,对异物有吞噬作用,且可生成抗体,当机体出现炎症、创伤时,其水平可迅速上升,且与病情严重程度呈正比^[19]。本研究显示,治疗前两组 Neu%及 WBC 均显著上升,经治疗后实验组下降程度更明显,证实重症手足口病患者中性粒细胞及白细胞高表达,布洛芬能够有效缓解机体状态,考虑与其能够使下丘脑的环氧化酶受到抑制,并抑制前列腺素 E2 的生成有关^[20]。同时本研究显示,实验组用药期间未见明显不良反应,表明其安全性较高。

综上所述,布洛芬治疗重症手足口病患者的临床疗效肯定,能够有效降低 Neu%、WBC,缓解炎症反应,改善心肌损伤。

参考文献

[1] 杨文升. 104 例儿童重症手足口病的临床特征分析[J]. 重庆医学, 2011, 40(17): 1722-1724.

[2] 王晓冬, 霍习敏, 徐梅先, 等. 儿童重症手足口病细胞因子变化研究[J]. 河北医药, 2015, 37(1): 73-75.

[3] 庞敏, 张雪睿. 重症手足口病临床特征及危险因素分析[J]. 广西医学, 2014, 36(8): 1142-1143.

[4] Khalil SN, Hahn BJ, Chumpitazi CE, et al. A multicenter, randomized, open-label, active-comparator trial to determine the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for treatment of fever in hospitalized pediatric patients[J]. BMC Pediatr, 2017, 17(1): 42.

[5] Lawati HA, Jamali F. Onset of Action and efficacy of ibuprofen liquigel as compared to solid tablets; a systematic review and Meta-analysis[J]. J Pharm Pharm Sci, 2016, 19(3): 301-311.

[6] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010 年版)

节选[J]. 国际呼吸杂志, 2010, 30(24): 1473-1475.

[7] 高雯, 张志坤, 高庆华, 等. 264 例重症手足口病临床流行病学及病原学分析[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(5): 918-920.

[8] 易冬玲, 李继科. 312 例小儿重型手足口病临床治疗及分析[J]. 重庆医学, 2012, 41(22): 2268-2269.

[9] El-Mashad AE, El-Mahdy H, El Amrousy D, et al. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates[J]. Eur J Pediatr, 2017, 176(2): 233-240.

[10] 张建平. 布洛芬混悬液治疗小儿发热的疗效和安全性[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(4): 306-306.

[11] 江明荣, 周曙明, 黄循斌, 等. EV71 型重症手足口病患儿血浆可溶性髓系细胞触发受体-1 及炎症介质水平的变化[J]. 中国医药导报, 2016, 13(8): 84-87.

[12] 李妍, 马超. 不同严重程度手足口病患儿血清 TNF- α 、IL-6 与胆碱酯酶的变化及意义[J]. 海南医学院学报, 2014, 20(10): 1428-1430.

[13] 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.

[14] 刘春燕, 徐书珍, 张定荣, 等. 儿童手足口病初期白细胞介素 6、10 和肿瘤坏死因子 α 变化及其临床意义[J]. 中国临床研究 •

中西医结合儿科学, 2014, 6(6): 534-536.

[15] Zhou H, Xu W, Wu G, et al. Pharmacokinetics and tolerability of intravenous ibuprofen injection in healthy Chinese volunteers: a randomized, open-label, single- and multiple-dose study[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2016, 54(11): 904-913.

[16] 谭英征, 姚淑琼, 龙云铸, 等. 重症手足口病患儿心肌酶、肌钙蛋白 I 和超敏 C-反应蛋白检测的临床意义[J]. 中国医药导报, 2013, 10(26): 69-70.

[17] 杨梅霞, 尚海平, 李书林, 等. 重症手足口病 182 例心肌酶谱的临床分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10(8): 603-603.

[18] 李土桂. 布洛芬治疗重症手足口病的临床效果及对相关细胞因子的影响[J]. 中国基层医药, 2015, 22(17): 2649-2653.

[19] 谭玉霞, 卢红, 王岩梅, 等. 219 例重症手足口病患儿危险因素分析[J]. 山东医药, 2011, 55(51): 52-53.

[20] Lin YJ, Chen CM, Rehan VK, et al. Randomized Trial to Compare Renal Function and Ductal Response between Indomethacin and Ibuprofen Treatment in Extremely Low Birth Weight Infants[J]. Neonatology, 2016, 11(3): 195-202.

(收稿日期: 2017-03-11 修回日期: 2017-05-16)

血清降钙素原和甲状腺激素在重症感染预后评估中的作用*

李媛莉

(河北北方学院附属第一医院重症医学科, 河北张家口 075000)

摘要:目的 分析血清降钙素原(PCT)和甲状腺激素对重症感染患者预后评估的作用。方法 选择 2014 年 3 月至 2016 年 9 月就诊的 80 例重症感染患者, 按照 APACHE II 评分进行分组, 其中 26 例 APACHE II 评分 10~<15 分者为轻度组, 28 例 APACHE II 评分在 15~25 分者为中度组, 28 例 APACHE II 评分>25 分者为重度组; 按预后情况分为存活组($n=43$)与死亡组($n=37$), 比较各组血清 PCT、促甲状腺激素(TSH)、三碘甲状腺原氨酸(T3)、甲状腺素(T4)水平, 分析血清 PCT、T3、T4、TSH 水平与 APACHE II 评分的相关性。**结果** 血清 PCT 水平重度组>中度组>轻度组, T3、T4、TSH 水平重度组<中度组<轻度组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。死亡组血清 PCT 水平 $[(6.73\pm0.86)\mu\text{g/L}]$ 高于存活组 $[(0.24\pm0.06)\mu\text{g/L}]$, 死亡组血清 T3、T4、TSH 水平分别为 $(0.45\pm0.05)\text{nmol/L}$ 、 $(2.54\pm0.32)\mu\text{g/dL}$ 、 $(0.94\pm0.12)\mu\text{IU/mL}$, 均低于存活组的 $(0.99\pm0.11)\text{nmol/L}$ 、 $(5.79\pm0.74)\mu\text{g/dL}$ 、 $(1.28\pm0.17)\mu\text{IU/mL}$, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。血清 PCT 与 APACHE II 评分呈正相关, T3、T4、TSH 水平与 APACHE II 评分呈负相关($P<0.05$)。**结论** 血清 PCT 和甲状腺激素测定有利于重症感染患者病情程度的判断, 评估预后。

关键词:重症感染; 降钙素原; 甲状腺激素; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.20.030 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2017)20-2880-04

重症感染即严重脓毒症与脓毒症休克, 相关研究显示, 重症感染是 ICU 患者死亡的首要因素, 短期内的病死率较高^[1]。及时、有效地判断患者感染程度, 争取最佳的治疗时机与方式, 能够有效改善患者的预后。既往临床多结合体温、C 反应蛋白、白细胞计数来诊断感染性疾病, 但这些指标容易受到其他因素的影响, 准确性并不理想^[2]。APACHE-II 评分系统是临床上评估病情程度的常用方式, 具有操作简便、可靠等优势, 但

因其评定需要一定的时机, 进而无法快速评估患者的病情程度^[3]。尽管重症感染的发病机制未能明确, 但临床研究证实炎性反应与其疾病发生、发展联系十分密切, 降钙素原(PCT)作为降钙素的一种前体物质, 同时也是炎性因子, 其浓度与疾病感染程度有着良好的相关性^[4-5]。另有研究报道, 机体出现严重应激、感染、创伤时体内甲状腺激素代谢功能能够发生改变, 导致其浓度变化, 并延误病情^[6]。本研究旨在分析血清 PCT

* 基金项目: 河北省自然科学基金资助项目(C2010001553)。