

· 临床 ·

## 中西医结合疗法救治毒热动风型重症手足口病

李明, 马士恒, 苏维\*, 宫克, 纽亚珍, 刘倩

(河北大学附属医院, 河北保定 071000)

**【摘要】** 目的:探讨安宫牛黄丸和风引汤治疗重症手足口病(毒热动风型)的临床疗效及其对血清 S-100 $\beta$  蛋白(S-100 $\beta$ )和脑利钠肽(BNP)的影响。**方法:**142例重型手足口病患者按入院先后随机分为治疗组和对照组各71例。对照组参照《手足口病诊疗指南(2010年版)》采取常规治疗和对症处理。治疗组在对照组治疗的基础上采取安宫牛黄丸保留灌肠,1丸/次,3岁,1次1/4丸;4~6岁,1次1/2丸;1次/d;同时加服风引汤治疗,1剂/d,常规水煎煮2次;3~5岁患儿,50 mL/次,3岁以下儿童,10~40 mL/次;3~5次/d,口服或鼻饲给药。两组疗程均为10 d。观察两组患儿临床症状、体征,记录住院时间。检测两组患儿动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>),血氧饱和度(SPO<sub>2</sub>),血清 S-100 $\beta$  和 BNP 含量。**结果:**治疗组临床总有效率为88.73%,对照组为73.23%,治疗组优于对照组( $P < 0.05$ );治疗组皮疹、疱疹消退时间,体温复常时间,易惊、肢体震颤消失时间,住院时间均优于对照组( $P < 0.01$ );治疗组治疗后患儿 PaO<sub>2</sub> 和 SPO<sub>2</sub> 均明显高于对照组( $P < 0.01$ );治疗组治疗后患儿 S-100 $\beta$  和 BNP 均明显低于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。**结论:**在西医常规治疗的基础上,采用安宫牛黄丸保留灌肠以及口服风引汤治疗毒热动风型重症手足口病可减轻患儿临床症状体征,提高血氧饱和度和血氧分压,缩短住院时间,其降低患儿血清 S-100 $\beta$  和 BNP 含量可能参与了上述作用的调节。

**【关键词】** 安宫牛黄丸; 风引汤; 重症手足口病; 毒热动风

**【中图分类号】** R287 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2015)23-0156-04

**【doi】** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015230156

**Combined Traditional Chinese and Western Medicine in Treating Syndrome of Terrific Heat and Dynamic Wind in Hand-foot-and-mouth Disease** LI Ming, MA Shi-heng, SU Wei\*, GONG Ke, NIU Ya-zhen, LIU Qian (Subsidiary Hospital of Hebei Medical University, Baoding 071000, China)

**【Abstract】** **Objective:** To investigate the clinical effect of Angong Niu Huang Wan plus Fengyin decoction in treating severe hand-foot-and-mouth disease (terrific heat and dynamic wind type) as well as its influence on serum S-100 $\beta$  protein (S-100 $\beta$ ) and brain batriuretic peptide (BNP). **Method:** One hundred and forty-two patients with severe hand-foot-and-mouth disease were randomly divided into control group and treatment group, with 71 cases in each group according to hospital admission sequence. Control group received routine treatment and symptomatic treatment referring to treatment guide of hand-foot-and-mouth disease (2010 year). Based on the treatment in control group, patients in treatment group also received retention enema of Angong Niu Huang Wan (1 wan/time, 1/4 wan/time for child of 3 years old, and 1/2 wan/time for child of 4-6 years old), 1 time/day; combined with oral administration or nasal feeding of Fengyin decoction (1 dose/d and bid in convention decoction form, 50 mL/time for child of 3-5 years old, 10-40 mL/time for child < 3 years old, 3-5 times/d). Course of treatment was 10 days in both groups. Clinical symptoms and signs were observed and length of stay was recorded for two groups. PaO<sub>2</sub>, SPO<sub>2</sub>, S-100 $\beta$ , and BNP were detected in both groups. **Result:** The total efficacy of treatment group was 88.73%, which was superior to 73.23% in control group ( $P < 0.05$ ). Extinction time of erythra, bleb, skittishness and limb tremor, as well as temperature recovery time and length of stay in treatment

**【收稿日期】** 20150519(175)

**【基金项目】** 河北省杰出青年基金项目(C2009001541)

**【第一作者】** 李明, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合感染性疾病的防治工作, Tel:13784969026, E-mail:lim3012005@126.com

**【通讯作者】** \* 苏维, 硕士, 主管检验师, 从事临床检验工作, Tel:13582207497, E-mail:zhgfb@163.com

group were superior to control group ( $P < 0.01$ ).  $\text{PaO}_2$  and  $\text{SPO}_2$  of treatment group were significantly higher than those of control group ( $P < 0.01$ ). After treatment, serum S-100 $\beta$  and BNP in treatment group were significantly lower than those in control group with statistical difference ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Based on western medicine conventional therapy, Angong Niu Huang Wan combined with Fengyin decoction could relieve clinical symptoms and signs of severe hand-foot-mouth disease (terrific heat and dynamic wind type), improve oxygen saturation of blood and partial pressure of oxygen, and shorten length of stay. Reduction of serum S-100 $\beta$  and BNP levels may be involved in above-mentioned regulation.

[**Key words**] Angong Niu Huang Wan; Fengyin decoction; severe hand-foot-and-mouth disease; terrific heat and dynamic wind

手足口病近年在我国范围内较流行,儿童易感,大部分手足口病患儿症状较轻,能够自愈;然而,也有少部分患儿表现为重症临床特点;由于重症手足口病病情发病迅猛,临床可合并脑膜炎、脑脊髓炎、神经源性肺水肿、肺出血等严重疾病,临床因这些并发症导致死亡的病例也屡见不鲜;因此,对儿童的生命健康构成严重威胁<sup>[1]</sup>。

西医临床对手足口病主要是对症支持治疗,且对小儿体征可产生不良反应<sup>[2]</sup>。中医药治疗重症手足口病近年已被证实疗效确切<sup>[3]</sup>,在我国范围内如何更好地运用中医药防治重症手足口病尤为必要。本研究依据重症手足口病中医辨证的发病特点,在参照指南标准治疗的基础上,采用古方安宫牛黄丸保留灌肠和口服风引汤合用辅助治疗毒热动风型重症手足口病取得良好疗效。安宫牛黄丸主治风温、春温、暑温疫毒病证;风引汤为《金匱要略》重要方剂,具有清热熄风、镇惊安神的作用。此外,对其作用机制进行了初步探讨。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择河北大学附属医院 2013 年 7 月—2014 年 9 月儿科及 ICU 病房收治的重症手足口病患儿 142 例,按入院先后随机分为对照组和治疗组各 71 例;对照组男 37 例,女 34 例;年龄 0.7~5 岁,平均(2.2±0.7)岁;病程 1~4 d,平均(2.6±1.1) d;人肠道病毒 71 型(EV71)感染 55 例,柯萨奇病毒(CoxA16)感染 3 例,其他肠道病毒感染 3 例。治疗组男 39 例,女 32 例;年龄 0.5~4.9 岁,平均(2.7±1.2)岁;病程 1~5 d,平均(2.1±0.9) d;EV71 病毒感染 56 例,CoxA16 病毒感染 2 例,其他肠道病毒感染 13 例。两组患儿之间一般资料比较差异均无统计学意义,两组具有可比性。

### 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 手足口病重症诊断参照《手足口病诊疗指南(2010 年版)》<sup>[4]</sup>制定。手足口

病临床诊断具有下列之一即可确诊,①肠道病毒特异性核酸检测阳性;②分离出肠道病毒,并鉴定为 CoxA16, EV71 或其他可引起手足口病的肠道病毒;③急性期与恢复期血清 CoxA16, EV71 或其他可引起手足口病的肠道病毒中和抗体有 4 倍以上升高。重症手足口病诊断必须兼出现神经系统受累表现。体征可见脑膜刺激征,腱反射减弱或消失。

**1.2.2 毒热动风证诊断标准** 参照《手足口病诊疗指南(2010 年版)》<sup>[4]</sup>标准拟定。主证:高热不退,易惊,呕吐,肌肉瞤动,或见肢体痿软,甚则昏蒙,舌暗红或红绛,苔黄腻或黄燥,脉弦细数,指纹紫滞。  
**1.3 纳入标准** ①符合西医诊断标准;②符合毒热动风证诊断标准;③年龄≤5 岁;④首次发病者;⑤病程≤5 d;⑥患儿监护人知情同意并签署同意协议。

**1.4 排除标准** ①危重型及恢复期患儿;②伴有心、肝、肾及造血系统等严重损害者;③对治疗方案过敏者;④治疗过程依从性差的患儿。

**1.5 治疗方法** 对照组参照《手足口病诊疗指南(2010 年版)》<sup>[4]</sup>拟定。①一般治疗,隔离,避免交叉感染;适当休息,清淡饮食,做好口腔和皮肤护理等。②对症治疗,发热等症状采用中西医结合治疗。③神经系统受累治疗,积极给予甘露醇稳定颅内高压,适当采用糖皮质激素治疗,酌情采用静脉注射免疫球蛋白,针对具体情况给予降温、镇静、止惊治疗。④呼吸、循环衰竭治疗,保持呼吸道畅通和吸氧,确保两条静脉通道畅通,监测患者呼吸、心率、血压和血氧饱和度;呼吸功能障碍时进行气管插管;在维持血压稳定的情况下,限制液体入量;头肩抬高 15°~30°,保持中立位;留置胃管、导尿管;根据血压、循环变化选用米力农、多巴胺、多巴酚丁胺等药物治疗;适当应用利尿药物处理。抑制胃酸分泌,可应用西咪替丁、奥美拉唑等。有效抗生素防治继发肺部细菌感染。⑤恢复期治疗,促进各脏器功能恢复;功

能康复治疗及中西医结合治疗。

治疗组在对照组治疗的基础上给予安宫牛黄丸(北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂,国药准字 Z11020076)保留灌肠,同时加用风引汤内服(或鼻饲)治疗;安宫牛黄丸,1 丸/次,1 次/d;3 岁以下,1 次 1/4 丸;4~6 岁,1 次 1/2 丸;风引汤,药物组成大黄 3 g,生石膏 20 g,寒水石 10 g,滑石 10 g<sup>(包煎)</sup>,赤石脂 10 g,白石脂 10 g,紫石英 10 g,生牡蛎 10 g<sup>(先煎)</sup>,生龙骨 10 g<sup>(先煎)</sup>,干姜 3 g,桂枝 6 g,甘草 3 g;1 剂/d,常规水煎煮 2 次;3~5 岁,50 mL/次,3 岁以下,10~40 mL/次;3~5 次/d。两组疗程均为 10 d。

**1.6 观察指标** ①两组临床症状、体征改善检查,包括皮疹、疱疹消退时间,口腔溃疡愈合时间,热退时间,易惊、肢体震颤消失时间,记录住院时间。②两组血气分析,检测动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)和血氧饱和度(SPO<sub>2</sub>)。③检测两组血清 S-100β 蛋白(S-100β)和脑利钠肽(BNP)含量,各组采血约 2 mL,低温离心,取上清液,采取酶联免疫吸附法(ELISA)检测;S-100β 试剂盒(上海广锐生物科技有限公司,批号 1333),BNP 试剂盒(上海广锐生物科技有限公司,批号 478)。以上指标均于治疗前、治疗后评定或检测 1 次。

**1.7 疗效评定标准** 依据《中医儿科病证诊断疗效标准》<sup>[5]</sup> 评定。①显效:体温基本恢复正常,手、

足和躯干皮疹消退,口腔溃疡或疱疹愈合,临床症状消失,血常规正常。②有效:皮疹大部分消退,偶见惊跳,口腔溃疡减轻,发热等症状有所好转,血常规正常。③无效:惊跳减少不明显,皮疹消退不明显,仍有口腔疱疹,发热等症状没有任何改善,血常规、血糖恢复正常不明显。

**1.8 统计学方法** 所得数据采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采取 *t* 检验,计数资料用卡方  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  表明差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 治疗组临床总有效率为 88.73%,对照组为 73.23%,治疗组优于对照组( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy for two groups

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	37	15	19	73.23
治疗	54	9	8	88.73 <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

**2.2 两组患者治疗后临床症状、体征改善时间及住院时间比较** 治疗组患者皮疹、疱疹消退时间,体温复常时间,易惊、肢体震颤消失时间,住院时间均优于对照组( $P < 0.01$ ),见表 2。

表 2 两组患者治疗后临床症状、体征消失时间及住院时间比较( $\bar{x} \pm s, n = 71$ )

Table 2 Comparison of time of symptoms and signs and hospital stay between both groups ( $\bar{x} \pm s, n = 71$ )

组别	皮疹、疱疹消退	热退	易惊消失	肢体震颤消失	口腔溃疡愈合	住院
对照	5.89 ± 1.91	4.15 ± 1.20	2.81 ± 1.01	2.92 ± 0.86	4.72 ± 1.85	8.85 ± 2.51
治疗	4.97 ± 1.44 <sup>1)</sup>	3.21 ± 1.33 <sup>1)</sup>	2.11 ± 0.87 <sup>1)</sup>	1.90 ± 0.53 <sup>1)</sup>	3.17 ± 1.28 <sup>1)</sup>	7.52 ± 2.17 <sup>1)</sup>

注:与对照组治疗后比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ 。

**2.3 两组患者治疗前后血气分析比较** 两组治疗后 PaO<sub>2</sub> 和 SPO<sub>2</sub> 均明显升高( $P < 0.01$ );治疗组治疗后 PaO<sub>2</sub> 和 SPO<sub>2</sub> 均明显高于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血气分析比较( $\bar{x} \pm s, n = 71$ )

Table 3 Comparison of blood gas analysis between two groups

( $\bar{x} \pm s, n = 71$ )

组别	时间	PaO <sub>2</sub> /mmHg	SPO <sub>2</sub> /%
对照	治疗前	77.98 ± 7.50	82.96 ± 7.49
	治疗后	89.92 ± 7.43 <sup>1)</sup>	90.01 ± 6.11 <sup>1)</sup>
治疗	治疗前	78.16 ± 7.62	83.33 ± 7.62
	治疗后	97.27 ± 8.53 <sup>1,2)</sup>	93.58 ± 6.64 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

**2.4 两组患者治疗前后血清 S-100β 和 BNP 含量比较** 两组治疗后患儿 S-100β 和 BNP 均明显下降( $P < 0.01$ );治疗组治疗后患儿 S-100β 和 BNP 均明显低于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 4。

## 3 讨论

现代医学认为,手足口病主要由肠道病毒引起,包括脊髓灰质炎病毒、柯萨奇 A 组、柯萨奇 B 组和艾柯病毒<sup>[6]</sup>。在重症手足口病阶段,病毒直接侵犯患儿重要脏器如脑,或病毒浸入机体后引发全身性免疫反应<sup>[7]</sup>。本病属中医“湿温”、“时疫”等范畴,多因内蕴湿热,外受时邪,留于肺、脾、心三经而成。外邪自口鼻而入,侵袭肺、脾二经,肺主皮毛,故初期

表 4 两组患者治疗前后血清 S-100β 和 BNP 含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 71$ )

Table 4 Comparison of serum levels of S-100β and BNP between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 71$ )

组别	时间	S-100β/mg·L <sup>-1</sup>	BNP/ng·L
对照	治疗前	24.79 ± 6.22	15.10 ± 3.41
	治疗后	4.87 ± 1.30 <sup>1)</sup>	12.14 ± 2.35 <sup>1)</sup>
治疗	治疗前	25.34 ± 6.61	14.93 ± 3.27
	治疗后	4.14 ± 1.78 <sup>1)</sup>	11.04 ± 2.76 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

多见肺卫症状,如发热、流涕、咳嗽;脾主四肢,开窍于口,手足口受邪而为水疱,口舌生疱疹、溃疡。重症患儿出现逆证,毒热内陷厥阴,蒙蔽心包,扰动肝风,湿热窜及经络,临证可见嗜睡、易惊、肌肉阵挛、头痛、呕吐、颈项强直和肌肉痿软无力等。

本研究中采取安宫牛黄丸和风引汤合用治疗取得良好疗效。古方安宫牛黄丸,方中牛黄开窍而醒神,熄风化痰而定惊;黄连、黄芩、栀子苦寒清热;郁金理气舒肝;朱砂、珍珠镇心安神通心窍;水牛角浓缩粉清热凉血;雄黄解毒辟秽;麝香、冰片芳香开窍;蜂蜜和胃调中。全方合用具有清热解毒、镇惊开窍之功。用于热病,邪入心包,高热惊厥,神昏谵语等。

风引汤源于《金匱要略》,方中桂枝、甘草、生龙骨、生牡蛎通阳气,安心肾为君;大黄以荡涤风火湿热之邪为臣;干姜之止而不行者以补之为反佐;又取滑石、石膏清金以伐其木,赤、白石脂厚土以除其湿,寒水石以助肾水之阴,紫石英以补心神之虚为使。

因此,在西医常规治疗的基础上,采取中医辨证论治法则,标本兼治,达到更好的治愈目的。本组结果显示,中西医结合治疗组患儿的皮疹、疱疹消退时间,体温复常时间,易惊、肢体震颤消失时间,住院时间均短于单纯西医治疗;中西医结合治疗可明显提高患儿 PaO<sub>2</sub> 和 SPO<sub>2</sub> 水平,其临床疗效明显优于西医单纯治疗。

S-100β 和 BNP 是新近发现与小儿重症手足口病相关的蛋白。S-100β 蛋白是脑内重要酸性钙结合蛋白,对神经元生长、细胞代谢和细胞信号转导具有重要调节作用<sup>[8]</sup>;S-100β 蛋白主要位于胶质细胞,是胶质细胞与神经元的连接桥梁。在各种原因引起的中枢神经损伤中,由于神经元和胶质细胞的破坏,S-100β 蛋白释放到脑脊液和外周血<sup>[9]</sup>。BNP 主要由心室肌细胞释放,重症手足口病发生受累中枢神经系统,引起自主神经功能损伤,交感神经兴奋过度,患儿血液儿茶酚胺含量明显增高,从而血管收

缩,外周血管阻力增加而导致心室后负荷增加<sup>[10]</sup>;因此,重症手足口病患儿存在心室负荷和室壁张力增加,进而导致 BNP 分泌增加<sup>[11]</sup>。故检测血清中 S-100β 蛋白和 BNP 含量均可反映重症手足口病患儿脑损伤情况。

综上,重症手足口病患儿多表现为毒热动风证候,单纯西医治疗不能对症治疗,因此远期疗效较差;中医药在我国范围内前景广阔,尤其对于患儿体质较弱情况下,在西医治疗的基础上采用中药干预治疗,能够标本兼治。本研究进一步证实中西医结合疗法能够更好发挥两种治疗思路的优点;结果提示中西医结合能提高疗效,减轻临床症状,改善机体功能,其机制有待于进一步研究。

[参考文献]

[1] Ventarola D, Bordone L, Silverberg N. Update on hand-foot-and-mouth disease [J]. Clin Dermatol, 2015, 33(3):340-346.

[2] 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.

[3] Liu J, Zhang G L, Huang G Q, et al. Therapeutic effect of Jinzhen oral liquid for hand foot and mouth disease: a randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled trial[J]. PLoS One, 2014, 9(4):e94466.

[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] 国家中医药管理局.中医儿科病证诊断疗效标准[S].南京:江苏科学技术出版社,1998:64-65.

[6] Li J, Qu M, Jia L, et al. Etiological detection of severe hand-foot-mouth disease and related genetic characteristics of enterovirus type 71 infection in Beijing, 2010[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(9): 926-929.

[7] 洪可,朱清静,聂广.重症手足口病的病因病机证候特点与危险因素的研究概况[J].中华中医药杂志, 2012, 27(10):2629-2633.

[8] Villarreal A, Aviles Reyes R X, Angelo M F, et al. S100β alters neuronal survival and dendrite extension via RAGE-mediated NF-κB signaling [J]. J Neurochem, 2011, 117(2):321-332.

[9] Mussack T, Ladurner R. Role of S-100β for evaluation of traumatic brain injury in patients with alcohol intoxication[J]. Recent Prog Med, 2005, 96(2):77-80.

[10] 刘晟,程海英,蔡海芳,等.血清脑利钠肽在重症手足口病中的临床价值[J].临床儿科杂志,2013,31(6):599-601.

[11] 王燕,张冲林,屈昌雪.米力农对重症手足口病患儿血浆脑利钠肽的影响[J].徐州医学院学报,2014,34(4):227-228.

[责任编辑 何希荣]