

清热解毒开窍醒神法治疗重症手足口病90例

赵健雄^{1*}, 何玉明¹, 马孝涛¹, 聂广²

(1. 贵阳市第五人民医院, 贵阳 550004; 2. 广东省深圳市东湖医院, 深圳 518020)

[摘要] 目的: 探讨清热解毒开窍醒神法治疗重症手足口病(HFMD)的临床疗效及对脑、心、肺等重要脏器的保护作用。

方法: 90例重型HFMD患儿随机按数字法分为观察组和对照组各45例。对照组参照“手足口病诊疗指南(2010年版)”进行常规对症、支持治疗。观察组在此基础上, 采用清热解毒开窍醒神法, 分别给予热毒宁注射液静脉滴注, 中药内服, 中药灌肠治疗。观察患儿体温恢复正常时间, 皮疹、疱疹消退时间, 口腔溃疡愈合时间及住院时间。检测第0、3天血氧饱和度(SPO₂)、氧分压(PaO₂); 检测第0、5天血清天门氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)及肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平, 脑脊液神经元特异性烯醇酶(NSE)。**结果:** 观察组体温恢复正常时间, 皮疹、疱疹消退时间, 口腔溃疡愈合时间、住院时间均明显低于对照组($P < 0.05$); 治疗后第3天观察组SPO₂, PaO₂高于对照组($P < 0.01$); 治疗后第5天观察组血清CK和CK-MB水平低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$); 治疗后第5天观察组脑脊液NSE水平低于对照组($P < 0.01$)。**结论:** 采用清热解毒, 开窍醒神法治疗重症HFMD能缩短病程, 该法对患儿的脑、心、肺等重要脏器具有较好的保护作用。

[关键词] 重症手足口病; 清热解毒; 开窍醒神法; 心肌酶; 脑脊液神经元特异性烯醇酶

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)17-0316-04

[doi] 10.11653/syfj2013170316

90 Cases of Heat-clearing Detoxifying Resuscitation Method on Patients with Severe Hand-foot-and-mouth Disease

ZHAO Jian-xiong^{1*}, HE Yu-ming¹, MA Xiao-tao¹, NIE Guang²

(1. Fifth People's Hospital of Guiyang City, Guiyang 550004, China;

[收稿日期] 20130427(128)

[基金项目] 中医药行业科研专项(20097001-3)

[通讯作者] * 赵健雄, 副主任医师, 从事重症医学临床工作, Tel:18275254011, E-mail:731111842@qq.com

[4] 童重新, 邢小芬, 乔书花, 等. 复方丹参注射液治疗早发型重度子痫前期患者临床疗效评价[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(4): 482.

[5] 陈茜, 陈汉平. sFlt-1 mRNA 在子痫前期患者胎盘中的表达[J]. 中国优生与遗传杂志, 2008, 16(5): 54.

[6] Jabbour H N, Sales K J. Inflammatory pathways in female reproductive health and disease [J]. Reproduction, 2009, 138(1): 903.

[7] 兰淑海, 牛秀敏. 早发型重度子痫前期的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2012, 21(3): 224.

[8] 杨孜, 王伽略. 早发型重度子痫前期的期待治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2009, 25(4): 251.

[9] 范雪梅. 临床干预对于重度子痫前期围产儿结局的影响[J]. 中国现代医生, 2009, 47(32): 56.

[10] 高永益, 张艳, 礼海. 妊娠高血压综合症的中医病机研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(11): 821.

[11] 白丽华, 李华, 陈铎. 川芎嗪对妊娠期高血压疾病患者 FGR 的治疗作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(8): 208.

[12] 张焯, 尤昭玲, 吴正治, 等. 妊娠高血压综合征患者血清 IGF-1, IGFBP-1 水平及益气化痰法干预作用的研究[J]. 中国中医急症, 2007, 16(6): 652.

[13] 徐瑞琪, 徐冰. 中西药联合治疗肝阳上亢型高血压 43 例临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(5): 90.

[14] 胡小勤, 曾学文, 唐亚平, 等. 补阳还五汤、天麻钩藤饮与高血压病气虚血瘀证、肝阳上亢证关联性研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(18): 203.

[15] Kukor Z, Valent S. Nitric oxide and preeclampsia [J]. Orv Hetil, 2010, 151(52): 2125.

[16] 王茜, 袁晓洁, 赵丽, 等. IL-1 β , NO, TNF- α , 瘦素对妊娠期高血压疾病的临床研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2012, 20(5): 35.

[17] Marqarit L, Griffiths A N, Tsapanos V, et al. Second trimester amniotic fluid endothelin concentration. A possible predictor for pre-eclampsia [J]. J Obstet Gynaecol, 2005, 25(1): 18.

[责任编辑 蔡仲德]

2. East Lake Hospital of Shenzhen City in Guangdong Province, Shenzhen 518020, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the clinical efficacy of heat-clearing and detoxifying resuscitation method on patients with severe hand-foot-and-mouth disease (HFMD) and the protection effect on brain, heart, lungs. **Method:** ninety patients with HFMD were randomly divided into observation group ($n = 45$) and control group ($n = 45$). Control group was given conventional therapy according to 'Hand-foot-mouth disease treatment guidelines (2010 Edition)'. Reduning injection and traditional Chinese medicine were added to observation group by using heat-clearing and detoxifying resuscitation method. Body temperature returned to normal time, Rash, bleb subsidise time, the healing time of oral ulcer and hospital stay of patients were observed. The SPO_2 and PaO_2 of the 0 day and 3th day were tested; the Aspartate aminotransferase (AST), Lactate dehydrogenase (LDH), Creatine kinase (CK), Isoenzymes of creatine kinase (CK-MB) and Neuron specific enolase (NSE) of 0 day and 5th day were tested. **Result:** The body temperature returned to normal time, Rash, bleb subsidise time, the healing time of oral ulcer and hospital stay of patients in observation group were lower than control group ($P < 0.05$). The SPO_2 and PaO_2 level of the 3th day in observation group were higher than control group ($P < 0.01$); the CK and CK-MB level of the 5th day in observation group were lower than control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$); the NSE level of the 5th day in observation group were lower than control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Heat-clearing and detoxifying resuscitation method can Shorten the course of HFMD disease, and it can protect brain, heart, lungs of patients. It is worthy of clinical application.

[Key words] hand-foot-and-mouth disease; heat-clearing detoxifying; resuscitation method; Isoenzymes of creatine kinase; Neuron specific enolase

手足口病(HFMD)是一种急性传染病,大部分患儿为普通型,主要为发热,手、足、臀部斑丘疹或疱疹、口腔疱疹,可伴有咳嗽、流涕、流涎、恶心、呕吐、食欲不振,腹泻、便溏等。大多数患儿症状轻微,一周左右痊愈。但部分患儿出现有脑炎、脑膜炎、脑脊髓炎、脑水肿、急性迟缓性麻痹等中枢神经系统损害;或肺炎、肺水肿等呼吸系统损害;或心肌炎、肺性心衰等循环系统损害^[1],这部分为重型患者,可致不同程度的后遗症,或转为危重症,甚至死亡^[2]。近年来因本病的流行,导致重症病人明显增多,引起人们的广泛关注。现代医学在本病重症中起到很大的作用,但除支持治疗外,对本病无特效措施,而中医在本病及重症的治疗中能起到很好的疗效^[3]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 90 例患儿为 2010 年 2 月 - 2012 年 12 月贵阳市第五人民医院重症医学科收治的重症手足口病患者。随机按数字法分为观察组和对照组各 45 例。对照组男 26 例,女 19 例,年龄 11 个月 ~ 9 岁,平均 (2.5 ± 1.57) 岁;病程 (27.5 ± 10.5) h。观察组男 25 例,女 20 例,年龄 1 ~ 11 岁,平均 (2.6 ± 1.62) 岁;病程 (30.2 ± 12.3) h。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《手足口病诊疗指南

(2010 年版)》^[4] 制定重症病例。出现神经系统受累表现如:精神差、嗜睡、易惊、谵妄;头痛、呕吐;肢体抖动,肌阵挛、眼球震颤、共济失调、眼球运动障碍;无力或急性迟缓性麻痹;惊厥。体征可见脑膜刺激征,腱反射减弱或消失。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中医药防治手足口病临床技术指南(2010 年试行)》^[5] 湿热动风证辨证标准:高热,易惊,肌肉瞤动,瘰疬,或见肢体痿软,无力,呕吐,嗜睡,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符合重症手足口病的诊断;②符合中医湿热动风证诊断标准;③病程 ≤ 48 h;④取得患儿家属同意。

1.4 排除标准 ①普通型、危重型及恢复期患者;②既往对中药过敏患儿。

1.5 治疗方法 两组均参照《手足口病诊疗指南(2010 年版)》^[4] 保持呼吸道通畅,吸氧;控制颅内高压;降温、镇静、止惊;监测呼吸、心率、血压和血氧饱和;继发感染时给予抗生素治疗;呼吸功能障碍时,及时气管插管使用正压机械通气;保护重要脏器功能,维持内环境的稳定;严密观察病情变化,密切监护。观察组在对照组基础上加用清热解毒开窍醒神法治疗:包括①中药静脉给药:热毒宁注射液(江苏康缘药业股份有限公司,批号 20327)3 ~ 10 mL 以

5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化钠注射液 50 ~ 100 mL 稀释后静脉滴注, 滴速为 30 ~ 40 滴/min, 1 次/d。
② 中药内服: 水牛角 20 g, 金银花 10 ~ 20 g, 石菖蒲 10 ~ 15 g, 川贝母 6 ~ 12 g, 连翘 6 ~ 12 g, 生地黄 10 ~ 15 g, 牡丹皮 6 ~ 12 g, 钩藤 6 ~ 12 g, 全蝎 3 ~ 6 g, 白僵蚕 6 ~ 12 g, 生大黄 3 g, 淡竹叶 15 g, 甘草 10 g, 常规水煎 2 次, 50 mL/次, 温服, 1 剂/d。
③ 中药灌肠, 药物组成: 生大黄 6 g, 生栀子 12 g, 黄连 6 g, 板蓝根 15 g, 藿香 15 g。保留灌肠, 1 次/d。疗程 7 d。

1.6 观察指标

1.6.1 观察治疗后患儿体温恢复正常时间, 皮疹、疱疹消退时间, 口腔溃疡愈合时间、住院时间。

1.6.2 血气指标 记录治疗开始第 0、3 天血氧饱和度(SPO₂)、氧分压(PaO₂)。

1.6.3 血清心肌酶谱测定 检测治疗第 0、5 天血清天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)及肌酸激酶同功酶(CK-MB)水平。

1.6.4 神经元特异性烯醇酶(NSE)检测 检测治疗第 0、5 天脑脊液 NSE 水平, 采用双抗体夹心法测定, 试剂盒由罗氏公司提供, 步骤按说明书进行, 正常值为 < 16 μg·L⁻¹。

1.7 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计分析软件, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗后症状、体征消失时间及住院时

间比较 观察组体温恢复正常时间, 皮疹、疱疹消退时间, 口腔溃疡愈合时间、住院时间均明显低于对照组, 差异有统计学意义(*P* < 0.01), 见表 1。

表 1 两组患儿治疗后症状、体征消失时间及住院时间比较($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别	体温复常	皮疹 / 疱疹消退	口腔 / 溃疡愈合	住院时间
对照	3.42 ± 1.55	5.97 ± 1.38	4.58 ± 1.43	8.52 ± 1.75
观察	2.56 ± 1.07 ¹⁾	5.12 ± 1.25 ¹⁾	3.57 ± 1.36 ¹⁾	7.14 ± 1.53 ¹⁾

注: 与对照组比较¹⁾ *P* < 0.01。

2.3 血气分析比较 治疗后第 3 天, 两组 SPO₂, PaO₂ 均明显升高, 观察组高于对照组, 差异有统计学意义(*P* < 0.01), 见表 2。

表 2 两组患者第 0、3 天血气分析比较($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别	时间/d	SPO ₂ /%	PaO ₂ /mmHg
对照	0	83.2 ± 7.5	78.3 ± 8.9
	3	89.7 ± 5.7 ¹⁾	90.2 ± 6.5 ¹⁾
观察	0	83.4 ± 7.6	78.1 ± 9.1
	3	92.8 ± 3.1 ^{1,2)}	96.5 ± 3.3 ^{1,2)}

注: 与同组治疗前比较¹⁾ *P* < 0.01; 与对照组比较²⁾ *P* < 0.01。

2.5 两组患儿治疗前后心肌酶谱变化比较 治疗后观察组 CK 和 CK-MB 低于对照组, 差异有统计学意义(*P* < 0.05, *P* < 0.01); 治疗后两组 AST 及 LDH 均较治疗前降低, 治疗后组间比较差异无统计学意义, 见表 3。

表 3 两组患儿治疗前后心肌酶谱变化比较($\bar{x} \pm s$)

U·L⁻¹

组别	例数	时间	CK	CK-MB	LDH	AST
对照	45	治疗前	145.6 ± 50.3	76.5 ± 37.7	339.1 ± 65.6	65.3 ± 35.4
		治疗后	112.7 ± 44.8 ²⁾	30.4 ± 21.6 ²⁾	278.5 ± 60.7 ²⁾	41.6 ± 30.9 ¹⁾
观察	45	治疗前	147.4 ± 53.2	75.1 ± 36.2	326.7 ± 70.5	66.5 ± 39.5
		治疗后	90.3 ± 39.5 ^{2,3)}	20.2 ± 18.6 ^{2,4)}	261.3 ± 57.4 ^{2,3)}	36.4 ± 31.2 ^{2,3)}

注: 与同组治疗前比较¹⁾ *P* < 0.05, ²⁾ *P* < 0.01; 与对照组比较³⁾ *P* < 0.05, ⁴⁾ *P* < 0.01。

2.4 两组治疗第 0、5 天脑脊液 NSE 水平比较 对照组第 0、5 天脑脊液 NSE 水平分别为 (34.6 ± 10.25), (25.4 ± 5.64) μg·L⁻¹, 观察组分别为 (35.1 ± 9.78), (20.4 ± 4.82) μg·L⁻¹, 两组治疗后脑脊液 NSE 水平均明显下降 (*P* < 0.01), 第 5 天观察脑脊液 NSE 水平低于对照组 (*P* < 0.01)。

3 讨论

HFMD 主要由肠道病毒 71 (EV71) 及柯萨奇病毒 A 组等引起, 以 1 ~ 3 岁幼儿发病率最高, 主要通过消化道、呼吸道和密切接触等途径传播, 近年以

EV71 感染为主的手足口病的在国内多省大规模流行, 重症手足口病数量有增多趋势, 给社会家庭带来极大的危害^[6-7]。如前述重型病例主要以持续发热, 神经系统, 呼吸系统及循环系统损害为主要表现, 若救治不及时, 易向危重症转化, 导致死亡。目前认为重症手足口病的发病是病毒直接侵犯(脑、心、肾)等重要脏器及病毒感染后激发全身免疫炎症反应所致^[8], 无特效抗病毒药, 治疗主要集中在抑制全身免疫炎症反应及维持重要器官功能上。

根据 HFMD 症状及特点归属“时疫”和“温病”

范畴。多属“实证”和“热证”,病因为外感时邪疫毒,内伤湿热蕴结,心火炽盛^[9],手足口病重症者,病位在肺、脾、心,波及肝肾两脏。中医药在防治重症型 HFMD 方面能提高疗效,减少病死率,减轻后遗症^[3]。重症型 HFMD 在中医辨证多为湿热动风,因本病多发于夏季,夏季暑邪当令,暑必挟湿,而成湿热之患;小儿肝常有余,肝主筋,通于风气,心主藏神,若热毒夹湿,易扰动肝风,侵扰心神,窜及经络^[5]。因此治疗上应以清热解毒,开窍醒神之法。热毒宁注射液由青蒿、金银花、栀子组成,具有清热、解毒的功效,用于 HFMD 的治疗,具有退热起效迅速、体温恢复至正常所需时间短等优点^[10]。中药内服方以水牛角、牡丹皮、生地黄、金银花、连翘以清热解毒、凉血开窍;石菖蒲、川贝母,开窍豁痰,醒神;钩藤、全蝎、白僵蚕镇肝熄风;大黄通腑泻热、醒神;淡竹叶甘淡渗利、利尿通淋,善导心与小肠之火下行;甘草健脾,和诸药;全方共奏清热解毒,开窍醒神之功。灌肠方中生大黄通腑泻热、醒神;生栀子泻三焦之火;黄连、板蓝根清热解毒;藿香芳香化湿、开窍醒神。笔者以清热解毒,开窍醒神立法,从不同途径给药,发挥协同作用。本组资料显示观察组体温恢复正常时间,皮疹、疱疹消退时间,口腔溃疡愈合时间、住院时间均明显低于对照组,提示了清热解毒,开窍醒神法治疗重症 HFMD 后有助于患儿临床症状、体征缓解,缩短病程。

重症 HFMD 主要累及神经系统,可见精神差、嗜睡、惊跳、肢体抖动、呕吐、昏迷等症,可能与中枢神经系统受累主要集中在脑干和脊髓有关^[11]。中医学认为多热毒扰动肝风,侵扰心神,窜及经络所致。NSE 浓度高低反映了神经细胞损害程度,并且呈显著正相关^[12]。本组资料显示治疗后第 5 天观察组脑脊液 NSE 明显下降,且低于对照组,提示清热解毒,开窍醒神法对重症 HFMD 神经功能有一定保护作用。

重症 HFMD 呼吸系统受损表现为咳嗽、呼吸浅促、口唇紫绀、呼吸困难、或节律改变、吐粉红色泡沫样痰、肺部闻及湿罗音等,中医认为热毒灼伤肺金或湿毒化痰壅肺所致^[3]。本组资料显示治疗后第 3 天观察组 SPO_2 , PaO_2 较对照组均明显升高,提示清热解毒,开窍醒神法能改善重症 HFMD 患儿的通气和换气功能。

重症 HFMD 心脏损害表现为心率增快或减慢、脉搏浅促或减慢甚至消失、面色苍白、四肢凉、末梢发绀、血压升高或下降等,中医认为疫毒内陷,阳气

外脱所致。研究显示重型 HFMD 患儿血 CK 和 K-MB 有不同程度升高,可能与病毒或毒素引起心肌损害有关^[13]。本组资料显示治疗后第 5 天观察组血清 CK 和 K-MB 水平均明显下降,且低于对照组,提示清热解毒,开窍醒神法减轻重症 HFMD 患儿毒血症,减轻心脏损害,保护心功能。

综上,重症 HFMD 的临床救治往往是多种方法,多种手段的综合应用,应积极发挥中医药治疗的特色优势。笔者紧扣病机,采用不同途径给予中药干预,结果表明加用清热解毒、开窍醒神中药后患儿症状、体征减轻较快,缩短了病程,值得临床使用。

[参考文献]

- [1] 卢红蓉,杜松. 重型手足口病病机探讨[J]. 世界中医药, 2013, 8(2): 164.
- [2] 吴疆. 我国手足口病与重症肠道病毒感染的流行病学研究现状[J]. 中国小儿急救医学, 2008, 15(2): 100.
- [3] 赵坤,郭彦荣. 中医在重症手足口病治疗中的优势[J]. 中国中西医结合儿科学, 2012, 4(5): 398.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010年版)[J]. 浙江中西医结合杂志, 2012, 22(7): 586.
- [5] 周文,高虹,李芹,等. 重症手足口病 121 例的中西医结合证治研究[J]. 环球中医药, 2010, 3(6): 405.
- [6] 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.
- [7] 陶红,林庆锋,张韬,等. 治疗手足口病中药的灰关联分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(4): 282.
- [8] 赵顺英,李兴旺,江载芳. 关注小儿重症肠道病毒 71 型感染[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(6): 401.
- [9] 滕凤兰,陶红,林庆锋,等. 治疗手足口病中药的模糊聚类分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(19): 4.
- [10] 慕永平,陈晓蓉,张爱军,等. 热毒宁注射液治疗儿童手足口病的随机对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(9): 1209.
- [11] 杨凌,胡景伟,周忠蜀. 肠道病毒 71 型感染与手足口病中枢神经系统损害[J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(22): 1782.
- [12] 逮艳梅,曹甦. 病毒性脑炎患儿血清神经元特异性烯醇化酶检测的临床意义[J]. 中国社区医师:医学专业, 2010, 12(24): 160.
- [13] 祁文涛,刘彦华,聂志琴,等. 中西医结合治疗重症重型手足口病的效果[J]. 职业与健康, 2011, 27(1): 107.

[责任编辑 蔡仲德]