

· 综述 ·

莨菪类药物在重症手足口病治疗中的应用

倪秀莹¹ 吴翠萍¹ 王竹清²

【摘要】 莨菪类药物为一种胆碱能M受体阻滞剂，具有多种药理作用和治疗功效，临床应用广泛，也被用于手足口病，尤其是重症手足口病的治疗。本文将对莨菪类药物的药理作用，传染病及儿科领域的应用，及治疗重症手足口病，改善微循环障碍的相关情况进行概述。

【关键词】 莨菪碱；手足口病；微循环障碍；

Application of hyoscyamine in the treatment of severe hand foot mouth disease Ni Xiuying¹, Wu Cuiping¹, Wang Zhuqing². ¹Department of Infectious Diseases, Yidu Central Hospital of Weifang, Weifang 262500, China; ²Weifang Nursing Vocational College, Weifang 262500, China
Corresponding author: Wu Cuiping, Email: sunnyying1210@126.com

【Abstract】 Hyoscyamine was a cholinergic M receptor blocker. It has a variety of pharmacological effects and therapeutic efficacy and wide clinical application. It was also used for hand, foot and mouth diseases, especially severe hand, foot and mouth disease. This article reviews the pharmacological effects of hyoscyamine, clinical application in infectious diseases and pediatric, treatment of severe hand, foot and mouth disease, and improvement in microcirculation disturbance.

【Key words】 Hyoscyamine; Hand, foot and mouth disease; Microcirculation disturbance

莨菪类药物为胆碱能M受体阻滞剂，包括阿托品、东莨菪碱和山莨菪碱等。目前，莨菪类药物的研究方向已从临床观察阶段进入到基础研究阶段，从初始阶段进入到深入研究阶段，多项研究表明莨菪类药物有多种药理作用和多种治疗功能^[1]，其临床应用广泛，遍及内、外、传染病、儿科、五官、妇产、泌尿、皮肤与眼科等多个学科，治疗近百余种疾病。现收集国内外有关资料，将莨菪类药物的药理作用及临床应用，尤其在重症手足口病中的应用归纳如下。

一、莨菪类药物的药理作用及在传染病领域及儿科中的应用

1. 莨菪类药物的药理作用

(1) 抑制腺体分泌：包括泪腺、汗腺、唾液腺、呼吸道和胃肠道腺体分泌；松弛睫状肌使瞳孔扩大；可加速心率，扩张支气管；降低胃肠道张力和蠕动；抑制膀胱排空。

(2) 降低血液黏稠度及抗凝作用，改善微循环：研究证明山莨菪碱能抑制血小板促血栓素的合成，进而抑制粒细胞和血小板的凝集^[2]。此外，莨菪类药物还具有血管活性作用，主要作用于小血管和毛细血管，既能对抗儿茶酚胺释放增多引起的痉挛，又能对抗由于乙酸胆碱分泌亢进造成的血管麻痹，而使血管

维持一定的张力，改善微循环障碍。

(3) 抗休克作用：莨菪类药物可明显降低失血性休克、感染性休克动物的病死率^[3]。通过654-2对创伤性休克的研究表明其还起到部分预防创伤性休克的作用^[4]。

(4) 细胞保护作用：654-2可部分减轻缺钙复钙所致肺动脉内皮细胞的损伤^[5]。山莨菪碱对Fe²⁺引起的红细胞膜损伤有保护作用^[6]。

(5) 扩冠强心，改善心功能：莨菪类药物可解除周围血管及冠状动脉的痉挛，增加冠状动脉血流，减轻心脏前后负荷，解除迷走神经对心脏的抑制，增强左心功能；还可减少缺血心肌的氧耗，并对缺血心肌有明显的保护作用，且还有抗心律失常作用^[3]。

(6) 兴奋呼吸中枢，改善呼吸功能：莨菪类药物能提高呼吸中枢的应激性、兴奋性，解除支气管痉挛，抑制支气管腺体的异常分泌，改善气道纤毛运动功能，降低肺血管壁通透性，防治多种原因导致的肺水肿，并可解除肺血管痉挛，改善肺微循环，利于肺泡通气和灌流的平衡。此外，还可以调整呼吸道免疫功能^[3]。

(7) 调整中枢神经功能：莨菪类药物能改善脑部微循环，对中枢神经功能具有独特的双向调节作用。临床应用表明，莨菪类药物（以东莨菪碱为主）对具有烦躁、抽搐等兴奋症状的重症肝炎、肺性脑病、破伤风、癫痫持续状态及精神病躁狂状态等具有显著的镇静、止惊作用，而对呼吸中枢衰竭、情绪低落、肝

昏迷、安眠药中毒等中枢抑制状态,莨菪类药物(以阿托品、654-2为主)则发挥其显著的中枢兴奋作用^[3]。

(8) 解痉利尿,改善肾功能:莨菪类药物能保护肾细胞线粒体,解除肾血管痉挛,改善肾脏微循环,增加肾的血流灌注,提高肾小球滤过率,促进抗原-抗体复合物等有害物质的排泄。

(9) 解痉镇痛及麻醉作用:莨菪类药物不仅能解除机体平滑肌痉挛,且可调节血管平滑肌的舒缩功能,故用于防治高血压病等。东莨菪碱能明显提高痛阈,可增强吗啡、杜冷丁的镇痛效果,其与冬眠药物合用时的镇痛用疗效优于吗啡及杜冷丁,对癌肿晚期的顽固性疼痛,有良好的镇痛效果。此外,东莨菪碱尚有良好的麻醉作用。

莨菪类药物能增加巨噬细胞系统的吞噬功能,增加细胞免疫作用,改善机体急性炎症反应时的微循环障碍,增强造血,提高异常减少的白细胞数量,增强机体的抗感染能力。

二、莨菪类药物在传染病及儿科中的应用

1. 结核病:李志成^[7]在对32例复治肺结核使用联合化疗加山莨菪碱疗效的探讨中指出,加山莨菪碱组痰菌阴转率90.6%,显著优于对照组,观察1年无复发。作者认为,疗效较高与该药拮抗乙酰胆碱所致的气道平滑肌收缩、使肺泡通气改善有关。马兆恩等^[8]在阿托品注射液治疗肺结核咯血82例疗效观察中报道,在病因治疗同时,采用持续多次注射阿托品治疗肺结核咯血,结果有效率为91.4%。

2. 流行性乙型脑炎:杨国栋等^[9]用东莨菪碱治疗极重型乙型脑炎呼吸衰竭33例,获得较好效果。唐秉刚^[10]对40例乙型脑炎高烧患者,在用其他方法降温疗效不佳时,静注东莨菪碱 $0.02 \sim 0.04 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$,每隔20~60 min一次,当体温下降 $< 1^\circ\text{C}$ 时,加用吲哚美辛,总有效率为95%,优于物理降温及其他药物治疗法。

3. 细菌性痢疾:井云德^[11]报道用山莨菪碱联合异烟肼治疗细菌性痢疾,结果显示145例中,1疗程治愈86例,2疗程治愈44例,3疗程治愈15例。

4. 破伤风:吴建彪等^[12]用东莨菪碱治疗重症破伤风20例获得明显疗效,可迅速控制抽搐症状。

5. 治疗重度新生儿窒息:杨建平^[13]用东莨菪碱抢救重度新生儿窒息患者44例,并与常规治疗40例作疗效对比,结果显示东莨菪碱组治愈率88%,常规治疗组治愈率60%。两组比较差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

6. 治疗新生儿继发性呼吸暂停:朱忠寿^[14]用东莨菪碱治疗新生儿继发性呼吸暂停20例,结果显示14例呼吸暂停在1~4 d内控制,4例死亡,2例自动出院,总有效率为70%。

7. 治疗小儿呼吸系统疾病:刘志清等^[15]研究显

示,大剂量应用东莨菪碱抢救新生儿肺炎并呼吸衰竭时见效快,疗效高且不良反应少,值得在基层医院推广应用。王敏杰等^[16]研究表明,东莨菪碱是治疗小儿呼吸衰竭的理想药物,且轻度患者显效率显著高于中、重度者,提示早期首选莨菪类药物疗效好。对于重度病例,笔者认为可反复、足量用药,并针对原发病进行综合治疗,也可取得显著疗效。

8. 治疗新生儿缺血缺氧性脑病:张玮等^[17]认为东莨菪碱可明显改善缺血缺氧性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)患儿的脑血流动力学,从而阻断了脑细胞缺氧性损伤与脑血流动力学异常之间的恶性循环。任雪红在应用东莨菪碱治疗新生儿缺血缺氧性脑病治疗中再次肯定了东莨菪碱的作用。

9. 治疗小儿病毒性脑炎:刘增耀等^[18]应用东莨菪碱治疗病毒性脑炎116例,总有效率达79.31%,认为莨菪类药可降低颅内压减轻脑水肿,且有镇静止惊兴奋中枢的作用,是治疗有频繁抽搐、呼吸及循环衰竭和脑水肿的理想药物。

10. 治疗小儿重症病毒性肝炎:王百龄等^[19]应用山莨菪碱治疗小儿重症病毒性肝炎118例,取得了较好的疗效,特别是对亚急性重症肝炎疗效更显著,肯定了山莨菪碱在改善肝脏微循环障碍中的作用。

此外,莨菪类药物还可以治疗小儿百日咳综合征、婴幼儿秋冬季腹泻、急性肾小球肾炎、流行性腮腺炎、小儿硬肿症、过敏性紫癜等疾病。

二、重症手足口病早期识别

手足口病是由肠道病毒,以柯萨奇A组16型(Coxsackievirus A16)、肠道病毒71型(EV71)多见,引起的急性传染病,多发生于学龄前儿童,尤以3岁以下年龄组发病率最高。患儿和隐性感染者均为传染源,主要通过消化道、呼吸道和密切接触等途径传播。

具有以下特征^[20],尤其3岁以下的患者,有可能在短期内发展为危重病例,应密切观察病情变化,进行必要的辅助检查,有针对性地做好救治工作。

1. 持续高热不退:体温 $> 39^\circ\text{C}$ (腋温),常规退热疗效不佳。

2. 神经系统表现:出现精神萎靡不振或烦躁不安、呕吐、易惊、频繁惊跳、肢体抖动、无力、站立或坐立不稳等。

3. 呼吸异常:呼吸增快,安静状态下呼吸频率超过30~40次/min,需警惕神经源性肺水肿。

4. 循环功能障碍:心率增快,心率 $> 140 \sim 150$ 次/min,排除体温升高,哭闹,出冷汗、末梢循环不良、四肢凉,皮肤发花,血压升高,心室充盈时间延长($> 2 \text{ s}$)。

5. 外周血白细胞计数明显增高:白细胞 $> 15 \times 10^9/\text{L}$,排除其他感染因素。

6. 高血糖:出现应激性高血糖,血糖 > 8.3

mmol/L。

此外, 还有研究显示, 发热时间长 ($> 72\text{ h}$)、皮疹小 (直径 $< 3\text{ mm}$) 为重症手足口病的重要特征, 可作为早期识别的依据^[21]。

三、重症手足口病微循环障碍机制

外周微循环障碍是重症手足口病患儿较早期病理改变, 是发生神经源性肺水肿的先兆。其表现除原发病外, 患儿面色苍灰、皮肤发花、四肢发凉、指(趾)发绀、心率增快或减慢、脉搏浅速或减弱甚至消失、血压升高或下降等。其发生机制为: 由于各种急性中枢神经系统损伤导致颅内压急剧升高而引起的一系列病理改变, 自主神经功能失调, 交感神经兴奋, 儿茶酚胺大量释放所致。目前公认的有冲击伤及渗透缺陷理论, 普遍认为外周循环障碍是这两种损伤共同作用的结果。

冲击伤理论由Theodore等于1975年提出。这一理论认为, 脑干病变或中枢神经系统损伤后引起突然的颅内压增高, 造成视丘下部和延髓孤束核功能紊乱, 机体的应激反应导致交感系统兴奋, 血儿茶酚胺(肾上腺素、去甲肾上腺素等)含量显著, 进而全身血管收缩。血流动力学急剧变化, 动脉血压急剧增高, 体循环内大量血流进入肺循环内。一方面, 肺毛细血管床有效滤过压急剧增高, 大量体液滞留在肺组织间隙, 从而形成肺水肿; 另一方面, 血流冲击造成血管内皮细胞损伤, 同时体内血管活性物质(如组织胺和缓激肽等)大量释放, 使血管通透性增加, 大量血浆蛋白外渗, 导致急性肺水肿进一步加重^[23]。

渗透缺陷理论认为, 外周循环衰竭障碍的发生由交感神经系统介导。主要通过以下机制导致血管通透性改变: 钙内流; 中性粒细胞趋化作用增强产生多种前炎症细胞因子及相对过量的氧自由基; 内皮素增加; 神经肽释放; 组胺过量释放^[22]。

此外, 外周循环障碍还可能与兴奋性氨基酸异常增加和一氧化氮生成增加有关。而有些研究也表明重症手足口病外周循环障碍的发生与免疫机制也有关。

四、重症手足口病微循环障碍治疗

手足口病的治疗强调“四早”原则, 即早发现、早诊断、早隔离和早治疗的原则。诊断为重症患儿者, 应立即转诊至省、市级有重症监护病房的定点医院集中救治, 先给予甘露醇和激素等药物后, 病情允许时, 即迅速转往有经验的重症监护病房进行治疗, 这是提高手足口病重症和危重症的关键。其主要的治疗措施有以下几点。

1. 早期降颅内高压: 限制入量, 积极给予甘露醇降颅压治疗, 每次 $0.5\sim 1.0\text{ g/kg}$, 每 $4\sim 8\text{ h}$ 一次, $20\sim 30\text{ min}$ 快速静脉注射。根据病情调整给药间隔时间及剂量; 必要时加用呋塞米。

2. 酌情应用糖皮质激素治疗, 参考剂量: 甲基泼尼

松龙 $1\sim 2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$; 氢化可的松 $3\sim 5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$; 地塞米松 $0.2\sim 0.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 病情稳定后, 尽早减量或停用。个别病例进展快、病情凶险可考虑加大剂量, 如在 $2\sim 3\text{ d}$ 内给予甲基泼尼松龙 $10\sim 20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (单次最大剂量不超过 1 g)或地塞米松 $0.5\sim 1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。

3. 酌情应用静脉注射免疫球蛋白, 总量 2 g/kg , 分 $2\sim 5\text{ d}$ 给予。

4. 及时气管插管使用正压机械通气, 建议呼吸机初调参数: 吸入氧浓度 $80\%\sim 100\%$, PIP: $20\sim 30\text{ cmH}_2\text{O}$, PEEP: $4\sim 8\text{ cmH}_2\text{O}$, f: $20\sim 40\text{ 次/min}$, 潮气量 $6\sim 8\text{ ml/kg}$ 。根据血气、X线胸片结果随时调整呼吸机参数。适当给予镇静、镇痛; 如有肺水肿、肺出血表现, 应增加PEEP, 不宜进行频繁吸痰等降低呼吸道压力的护理操作。

5. 合理应用血管活性药物: 根据血压、循环的变化可选用米力农、多巴胺及多巴酚丁胺等药物; 米力农: 负荷量 $50\sim 75\text{ }\mu\text{g/kg}$, 维持量 $0.25\sim 0.75\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, 一般不超过 72 h 。血压高者可服用酚妥拉明 $1\sim 2\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 或硝普钠 $0.5\sim 5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 。一般由小剂量开始逐渐加剂量, 调整至合适剂量。如血压下降则可停用血管扩张剂, 可应用正性肌力及升压药物, 如多巴胺 $5\sim 15\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, 多巴酚丁胺 $2\sim 20\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, 肾上腺素 $0.05\sim 2\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, 去甲肾上腺素 $0.05\sim 2\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 等, 从低剂量开始, 以能维持接近正常血压的最小剂量为佳。以上药物无效者, 可试用左西孟旦, 起始以 $12\sim 24\text{ }\mu\text{g/kg}$ 负荷剂量静推, 而后以 $0.1\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 维持。血管加压素, 每 4 h 缓慢静推, $20\text{ }\mu\text{g/kg}$, 用药时间视血流动力学改善而定。东莨菪碱, 用于皮温低、皮肤湿冷、毛细血管充盈时间延长患儿, 剂量为每次 $0.01\sim 0.10\text{ mg/kg}$, 常用每次 0.03 mg/kg ; 根据病情每 $10\sim 30\text{ min}$ 一次重复应用, 随着末梢循环的改善, 延长给药间隔时间直至停用。

6. 降温、镇静、止惊, 保护重要脏器功能, 维持内环境的稳定。

7. 监测血糖变化, 严重高血糖时可应用胰岛素。

8. 抑制胃酸分泌: 可应用胃黏膜保护剂及抑酸剂等。

9. 继发感染时给予抗菌药物治疗。

以上治疗中提到莨菪类药物在重症手足口病中的治疗作用, 多项研究亦表明, 莨菪类药物用于治疗重症手足口病微循环障碍有显著效率。宋晓玲等^[23]研究发现, 米力农联合莨菪碱类药物治疗手足口病危重型患儿能够有效改善末梢循环抑制缩血管作用, 促进肺及肾脏等内脏器官的血氧含量, 降低肺循环压力, 有效预防了肺水肿的发生, 降低病死率。夏德全等^[24]研究也指出莨菪类药物治疗重症手足口病微循环障碍临床疗效显著, 能明显降低病死率, 提高生存率, 且不良反应小。马燕妮^[25]在东莨菪碱联合酚妥拉明治疗重

症手足口病的临床观察中指出,在应用甘露醇、甲泼尼龙和丙种球蛋白等综合资料的基础上应用东莨菪碱联合酚妥拉明治疗重症手足口病有非常显著的作用,具有重要的临床应用价值。

参考文献

- 1 马英超. 莨菪类药物的临床应用[J]. 天津药学, 1997, 9(3): 41-42.
- 2 李眠. 莨菪类药物的临床应用[J]. 中国农村医学, 1995, 15(3): 45-46.
- 3 林伙水. 莨菪类药理作用概述[J]. 中国社区医师, 1987, 3(4): 17-18.
- 4 崔学增, 董淑云, 张连元, 等. 山莨菪碱对创伤性休克的保护作用[J]. 中国病理生理杂志, 1992, 8(3): 326.
- 5 尤家驷, 唐利立, 谢邵平, 等. 654-2对缺钙复钙所致内皮细胞损伤的保护作用[J]. 中国病理生理杂志, 1992, 8(3): 328.
- 6 杨寅柯, 肖献忠, 罗正曜. 654-2对 Fe^{2+} 所致红细胞膜损伤的保护作用[J]. 中国病理生理杂志, 1992, 8(3): 329.
- 7 李志成. 复治肺结核加用654-2疗效的探讨[J]. 中华结核和呼吸系统病杂志, 1989, 12(4): 223-224.
- 8 马兆恩, 吴秀兰. 阿托品注射液治疗肺结核咯血82例疗效观察[J]. 临床内科杂志, 1990, 7(5): 44-45.
- 9 杨国栋, 徐钟淦, 童国富. 东莨菪碱抢救极重型流行性乙型脑炎呼吸衰竭[J]. 中华医学杂志, 1973, 53(5): 283-285.
- 10 唐秉刚. 吡啶美辛与东莨菪碱联合治疗流行性乙型脑炎高热40例[J]. 新药与临床, 1991, 10(2): 127.
- 11 井云德. 异烟肼加山莨菪碱治疗菌痢, 肠炎, 胃肠炎335例[J]. 新药与临床, 1990, 9(4): 214.
- 12 吴建彪, 杨钟晓. 以东莨菪碱为主治疗重症破伤风20例报告[J]. 山东医药, 1984, 10: 56-57.
- 13 杨建平. 莨菪碱类药抢救重度新生儿窒息疗效观察[J]. 新医学, 1993, 24(1): 22-23.
- 14 朱忠寿. 新生儿继发性呼吸暂停20例诊治体会[J]. 新医学, 1991, 22(4): 181-182.
- 15 刘志清, 余瑞生, 江敏. 大剂量东莨菪碱治疗新生儿肺炎并呼吸衰竭的体会[J]. 小儿急救医学, 2004, 22(4): 58-58.
- 16 王敏杰, 宋广臣. 东莨菪碱治疗小儿呼吸衰竭187例体会[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2005, 12(3): 37.
- 17 张玮, 李先清, 翟敏, 等. 东莨菪碱改善新生儿缺氧缺血性脑病血流动力学的探讨[J]. 中国实用儿科杂志, 2003, 18(7): 424-426.
- 18 刘增耀, 焦富勇, 武胜. 东莨菪碱治疗病毒性脑炎116例[J]. 中西医结合杂志, 1990, 10(5): 313.
- 19 王百龄, 谢树莲, 张敬杰, 等. 以东莨菪类药物为主治疗小儿重症病毒性肝炎临床观察[J]. 中国危重病急救医学, 1994, 6(4): 204-204.
- 20 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010年版)[EB/OL]. 2010. <http://www.nhfp.gov.cn/zyygj/s3593g/201306/6d935c0f43cd4a1fb46f8f71acf8e245.shtml>
- 21 冷振香, 逯广龙, 王广军. 重症手足口病的早期识别[J]. 中国医药指南, 2012, 10(32): 60-61.
- 22 王纪文主编. 肠道病毒EV71型感染与相关儿科知识[M]. 济南: 山东大学出版社, 2011: 57-59.
- 23 宋晓玲, 贾德兴, 冯静, 等. 米力农联合莨菪碱类药物预防手足口病神经源性肺水肿的临床观察[J]. 辽宁医学院学报, 2013, 33(6): 501-503.
- 24 夏德全, 吴翠萍, 倪秀莹. 莨菪类药物治疗重症手足口病微循环障碍65例分析[J]. 中国医学创新, 2012, 9(3): 114-115.
- 25 马燕妮. 东莨菪碱联合酚妥拉明治疗重症手足口病的临床观察[J]. 中外医疗, 2014, 33(7): 110-111.

(收稿日期: 2014-02-27)

(本文编辑: 孙荣华)

倪秀莹, 吴翠萍, 王竹清. 莨菪类药物在重症手足口病治疗中的应用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(4): 458-461.