

双香草制剂治疗普通型手足口病的临床观察

曾义岚 刘勇 陈竹 李继科 易冬玲 叶庆 陈定潜

【摘要】目的 观察中药双香草喷雾剂及双香草汤剂治疗普通型手足口病的疗效及安全性。**方法** 收集2010年10月至2014年6月本院收治的293例普通型手足口病患者,按照随机数字表法分为中医喷剂组(121例)、中医汤剂组(113例)和对照组(59例)。中医喷剂组采用双香草喷雾剂喷口,3喷/次,12次/d;中医汤剂组采用双香草汤剂口服100 ml/次,3次/d;对照组采用利巴韦林注射液10 mg·kg⁻¹·d⁻¹静脉滴注,1次/d。三组的疗程均为7 d。**结果** 中药喷剂组及中药汤剂组的西医疗效指标及中医疗效指数与对照组差异无统计学意义(P 均 > 0.05),但体温复常时间显著短于对照组($F = 5.723$, $P = 0.004$)。治疗结束时,所有患者肝肾功能均正常,大部份患者的血常规及心肌酶谱恢复正常,中药喷剂组及中药汤剂组的乳酸脱氢酶异常率显著低于对照组($\chi^2 = 8.222$, $P = 0.016$)。经治疗,本组患者中治愈250例(85.32%),好转38例(12.97%),转为重症5例(1.71%),无一例死亡。中药喷剂组及中药汤剂组的治愈率及好转率均显著高于对照组($F = 4.85$ 、 6.795 , $P = 0.045$ 、 0.033),但组间转为重症率差异无统计学意义。**结论** 中药双香草喷剂及双香草汤剂治疗普通型手足口病,疗效与利巴韦林相当,在缓解发热及保护心肌等方面具有一定优势,且安全、方便。

【关键词】 手足口病; 双香草制剂; 利巴韦林; 疗效

Clinical study of Shuangxiangcao preparation in the treatment of common-type hand, foot and mouth disease Zeng Yilan, Liu Yong, Chen Zhu, Li Jike, Yi Dongling, Ye Qing, Chen Dingqian. Public Health Clinical Center of Chengdu, Chengdu 610061, China
Corresponding author: Liu Yong, Email: 277796360@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical effect and the safety of Shuangxiangcao preparation in the treatment of common-type hand, foot and mouth disease (HFMD). **Methods** Total of 293 children with HFMD in our hospital from October 2010 to June 2012 were enrolled. They were divided into three groups in randomly. The patients in Chinese Medicine spray group were given Shuangxiangcao spray twelve times a day, patients in Chinese Medicine decoction group were given Shuangxiangcao decoction triple a day, while patients in control group were given ribavirin injection once a day, all for seven days. **Results** The western medicine therapeutice index and Chinese Medicine curative effect index in Shuangxiangcao preparation had no significant differences compared with the control group (P all > 0.05), but the temperature recovery time was significantly shorter than that in control group ($F = 5.723$, $P = 0.004$). At the end of treatment, liver and kidney function recovered in all patients, and blood routine and myocardial enzymes recovered in most patients, while the abnormal rate of lactic acid dehydrogenase in Shuangxiangcao preparation was significantly lower than that of control group ($\chi^2 = 8.222$, $P = 0.016$). After treatment, 250 patients (85.32%) were cured, 38 patients (12.97%) improved and 5 cases (1.71%) worsened. The cure rate and improvement rate in Shuangxiangcao Preparation were significantly higher than those of the control group ($F = 4.85$, 6.795 ; $P = 0.045$, 0.033), but the deterioration rate had no significant difference. **Conclusions** Shuangxiangcao spray and Shuangxiangcao decoction had same efficacy to ribavirin in common-type HFMD, furthermore, they have some advantages in fever relief and myocardial protection. They are safety, convenient and worth promoting the application.

【Key words】 Hand, foot and mouth disease; Shuangxiangcao preparation; Ribavirin; Curative effect

手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)是由多种人肠道病毒引起的一种传染病,以发热和手、足、口腔等部位的皮疹或疱疹为主要症状。近年来,手足口病呈高流行态势,其发病率及病死率均居丙类传染病首位^[1-2],是我国现阶段较为突出的公共卫生问题之一。本院采用自主研发的双香草制剂治疗普通型手足口病,取得了较好的疗效,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

本研究经本院医学伦理学委员会批准同意,选取2010年10月至2014年6月本院收治的普通型手足口病患者进行前瞻性随机对照研究,患者监护人均签署知情同意书。所有入选患者均符合《手足口病诊疗指南(2010年版)》的普通型病例的诊断标准^[3],中医辨证标准参照《中医药

防治手足口病临床技术指南(2009年版)》^[4],年龄 ≥ 1 岁且 ≤ 10 岁,发病时间 ≤ 3 d。排除患有引起发热、皮疹的其他疾病、严重心脑血管等原发疾病、免疫缺陷、肿瘤及器官移植的患者;以及3个月内有系统应用免疫抑制剂或糖皮质激素,或1周内有用此类药物的患者。本研究共纳入普通型手足口病患者293例,按照随机数字表法分为中医喷剂组(121例)、中医汤剂组(113例)和对照组(59例)。三组患者在性别、年龄、体重、病史、症状、体征及实验室检查等方面差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表1~3,具有可比性。

二、治疗方法

三组患者均给予适当休息、清淡饮食、口腔护理和皮肤护理等一般治疗。

1. 中医喷剂组:采用双香草喷剂喷口,3喷/次,12次/d。双香草喷剂的药物组成为银花、连翘、薄荷、紫草、藿香、艾叶和生甘草。

表1 三组患者的一般情况

组别	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)	入托 (是/否)	流行病史 (有/无)	院前病程 ($\bar{x} \pm s$, h)	院前发热时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	院前皮疹时间 ($\bar{x} \pm s$, h)
中药喷剂组	82/39	2.12 \pm 1.02	13.51 \pm 3.17	55/121	17/121	43.24 \pm 18.16	38.13 \pm 21.57	31.42 \pm 17.15
中药汤剂组	71/42	2.25 \pm 1.15	14.88 \pm 14.04	42/113	15/113	40.97 \pm 19.81	36.19 \pm 23.34	29.21 \pm 18.46
对照组	37/22	2.06 \pm 0.81	13.08 \pm 2.33	15/59	7/59	45.05 \pm 21.89	30.25 \pm 26.59	33.51 \pm 20.25
统计量	$\chi^2 = 0.770$	$F = 0.740$	$F = 1.021$	$F = 2.700$	$F = 2.551$	$F = 0.909$	$F = 2.286$	$F = 1.124$
P 值	0.681	0.478	0.361	0.24	0.279	0.401	0.103	0.326

表2 三组患者的症状及体征

症状和体征	中药喷剂组 ($n = 121$)	中药汤剂组 ($n = 113$)	对照组 ($n = 59$)	χ^2 值	P 值
咳嗽	34 (28.10)	8 (7.08)	7 (11.86)	2.320	0.280
流涎	77 (63.64)	65 (57.52)	32 (54.24)	1.820	0.400
纳差	113 (93.39)	100 (88.50)	56 (94.92)	5.530	0.063
恶心呕吐	7 (5.79)	2 (1.77)	3 (5.08)	3.340	0.188
便秘	56 (46.28)	51 (45.13)	27 (45.76)	1.933	0.380
腹泻	4 (3.31)	1 (0.88)	2 (3.39)	2.433	0.296
体温($^{\circ}\text{C}$)	37.41 \pm 0.82	37.23 \pm 2.06	37.38 \pm 0.92	0.484	0.617
口腔溃疡	103 (85.12)	102 (90.27)	47 (79.66)	3.740	0.154
口腔疱疹	66 (54.55)	61 (53.98)	31 (52.54)	0.064	0.970
手部疱疹、丘疹	114 (94.21)	104 (92.04)	58 (98.31)	2.778	0.249
足部疱疹、丘疹	112 (92.56)	98 (86.73)	57 (96.61)	5.190	0.075
臀部疱疹、丘疹	79 (65.29)	54 (47.79)	32 (54.24)	2.480	0.290
咽部充血	38 (31.40)	37 (32.74)	18 (30.51)	4.996	0.082
扁桃体肿大	40 (33.06)	37 (32.74)	19 (32.20)	3.990	0.136

2. 中医汤剂组：患者给予双香草汤剂口服100 ml/次，3次/d。双香草汤剂的药物组成为：银花15 g、连翘20 g、藿香10 g、桔梗10 g、芦根20 g、薄荷（后下）10 g、荆芥10 g、丹皮10 g、紫草10 g、生甘草10 g。中药饮片统一采购自四川省中药饮片有限公司，使用北京东华原医疗设备有限责任公司的煎药机（型号：YFY20B）煎熬，每剂加水800 ml，浸泡0.5 h，加压1.2~1.5 mPa，煎煮15 min，留取300 ml。

3. 对照组：患者给予利巴韦林（贵州天地股份有限公司，批号10020101）10 mg·kg⁻¹·d⁻¹静脉输注，1次/d。

三组患者的疗程均为7天。

三、观察指标

1. 统计患者在治疗前、后的血常规、肝功能、肾功能、心肌酶谱等实验室检查指标。

2. 统计各组患者的体温起效时间、体温复常时间、食欲改善时间、口腔溃疡愈合时间及皮疹消退时间等疗效指标。

3. 统计各组患者在治疗前、后的中医证候积分及中医疗效指数^[5]。

四、统计学处理

采用SPSS 17.0软件进行统计分析。患者的年龄、体重、病程、体温、实验室检查、证候积分等为计量资料且呈正态分布，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间的比较采用 t 检验，多组间比较采用One-Way ANOVA分析，若差异有显著性，两组间再采用SNK分析；其余资料为计数资料，以率表示，统计分析采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、三组患者的西医疗效指标比较

中药喷剂组及中医汤剂组的体温复常时间显著短于对照组（ P 均 < 0.05 ），体温起效时间、食欲改善时间、皮疹消退时间及溃疡愈合时间亦短于对照组，但尚无统计学意义，见表4。

二、三组的中医证候评分及中医疗效指数比较

三组患者在治疗后的中医证候积分显著低于治疗前，差异具有统计学意义（ P 均 < 0.05 ），但三组患者中医疗效指数差异无统计学意义，见表5。

三、三组患者的预后比较

本组293例患者中，治愈250例（85.32%），好转38例，转为重症5例（1.71%），无一例死亡。中药喷剂组及中药汤剂组的治愈率及好转率均明显高于对照组（ P 均 < 0.05 ），但转为重症率差异无统计学意义，见表6。

四、三组患者治疗结束时的实验室异常指标

治疗结束时，所有患者的肝肾功能均正常，大部份患者的血常规及心肌酶谱恢复正常，但有少数患者的WBC、CK-MB及LDH尚未恢复正常。三组患者治疗结束时的WBC异常率及CK-MB异常率差异无统计学意义，但中药喷剂组及中药汤剂组的LDH异常率显著低于对照组（ P 均 < 0.05 ），见表7。

五、三组患者的不良反应及并发症

治疗期间，三组患者均未发生明显不良反应。治疗过程中，并发心肌损害的例数分别是中药喷剂组38例（38/121，31.40%）、中药汤剂组

表3 三组患者的实验室指标检查（ $\bar{x} \pm s$ ）

检测指标	中药喷剂组	中药汤剂组	对照组	F 值	P 值
WBC ($\times 10^9/L$)	10.56 \pm 3.35	10.58 \pm 3.79	11.18 \pm 4.13	0.234	0.776
NEU% (%)	55.68 \pm 14.01	56.75 \pm 15.12	52.51 \pm 15.31	1.637	0.196
LYM% (%)	33.20 \pm 14.05	31.63 \pm 13.78	36.39 \pm 14.11	2.258	0.106
RBC ($\times 10^{12}/L$)	4.50 \pm 0.41	4.57 \pm 0.36	4.59 \pm 0.45	1.231	0.293
HGB (g/L)	118.19 \pm 14.25	122.26 \pm 10.18	118.98 \pm 17.13	2.814	0.062
PLT ($\times 10^9/L$)	286.11 \pm 85.32	271.32 \pm 83.14	290.19 \pm 75.49	1.370	0.256
ALT (U/L)	19.08 \pm 14.15	18.31 \pm 5.79	18.39 \pm 8.43	0.840	0.433
AST (U/L)	18.32 \pm 9.43	17.99 \pm 7.89	16.68 \pm 12.31	0.605	0.547
TBil (mmol/L)	8.25 \pm 6.72	8.99 \pm 6.96	9.71 \pm 4.87	0.548	0.579
BUN (mmol/L)	6.56 \pm 2.39	4.09 \pm 1.12	5.31 \pm 4.85	0.900	0.408
CR (μ mol/L)	27.25 \pm 5.65	29.55 \pm 10.56	27.04 \pm 7.02	2.960	0.053
UA (μ mol/L)	227.23 \pm 95.01	245.65 \pm 108.03	233.94 \pm 103.87	2.289	0.103
CK-MB (U/L)	35.55 \pm 23.18	34.04 \pm 19.06	34.29 \pm 22.61	0.156	0.856
LDH (U/L)	286.19 \pm 78.39	297.78 \pm 74.60	312.88 \pm 26.26	2.460	0.587

表 4 三组患者的西医疗效指标 ($\bar{x} \pm s, h$)

组别	体温起效时间	体温复常时间	食欲改善时间	口腔溃疡愈合时间	皮疹消退时间
中药喷剂组	12.56 ± 10.40	20.07 ± 19.86	59.14 ± 31.65	92.91 ± 35.15	85.55 ± 36.17
中药汤剂组	11.38 ± 9.89	16.27 ± 9.04	61.27 ± 34.73	96.72 ± 32.02	86.60 ± 34.67
对照组	12.97 ± 10.23	27.41 ± 24.13	62.19 ± 32.83	96.76 ± 37.49	88.95 ± 33.39
F值	0.320	5.723	0.209	1.753	2.005
P值	0.727	0.004	0.812	0.175	0.136

表 5 三组患者在治疗前后的中医证候积分及疗效指数 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	治疗前中医证候积分	治疗后中医证候积分	中医疗效指数
中药喷剂组	121	23.36 ± 5.60	1.19 ± 0.07	97.49 ± 8.03
中药汤剂组	113	25.07 ± 4.01	2.00 ± 0.10	97.00 ± 13.79
对照组	59	23.29 ± 4.39	2.29 ± 0.07	97.91 ± 5.24
F值		2.569	1.665	0.354
P值		0.079	0.192	0.764

表 6 三组患者的预后情况 [例 (%)]

组别	例数	治愈	好转	转为重症
中药喷剂组	121	102 (84.30)	16 (13.22)	3 (2.48)
中药汤剂组	113	96 (84.96)	16 (14.16)	1 (0.88)
对照组	59	52 (88.14)	6 (10.17)	1 (1.69)
F值		4.850	6.795	0.883
P值		0.045	0.033	0.643

表 7 三组患者治疗结束时的实验室异常指标 [例 (%)]

组别	例数	WBC > 10 × 10 ⁹ /L	CK-MB > 25 U/L	LDH > 225 U/L
中药喷剂组	121	9 (7.44)	41 (33.89)	5 (4.13)
中药汤剂组	113	16 (14.16)	34 (30.09)	12 (10.62)
对照组	59	5 (8.47)	24 (40.68)	10 (16.95)
χ ² 值		3.122	1.944	8.222
P值		0.210	0.378	0.016

33例 (33/113, 29.20%)、对照组18例 (18/59, 30.51%)，三组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；并发支气管肺炎的例数分别是中药喷剂组2例 (2/121, 1.65%)、中药汤剂组2例 (2/113, 1.77%)及对照组1例 (1/59, 1.69%)，三组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

讨 论

手足口病由柯萨奇A组16型、肠道病毒71型等多种人肠道病毒以引起^[6-8]，大多数患者症状轻微，以发热和手、足、口腔等部位的皮疹或疱疹为主要症状。少数患者可出现无菌性脑膜炎、脑炎、急性弛缓性麻痹、神经源性肺水肿和心肌炎

等严重并发症^[9-10]。本组病例提示，普通型手足口病患者多为3岁以下的儿童，男童发病多于女童 (190/293、64.85%)，且多数患者无明确的流行病学史 (254/293、86.69%)，与相关报道一致，考虑原因可能与幼儿免疫功能相对较差、缺乏自我防护意识有关^[11-14]。患者的症状主要为发热、流涎、纳差、口腔疼痛及便秘，少数患者有咳嗽、流涕及腹泻等症状；体征主要是手、足的皮疹、口腔疱疹及溃疡、扁桃体肿大以及咽部充血，少数患者有膝部及臀部皮疹。因此，3岁以下的散居儿童是手足口病的防控重点对象，应贯彻对重点人群的健康教育、监测和医学隔离治疗等综合防控措施^[15]。同时，还应应对3岁以下散居儿童的监护人进行健康宣教，帮助早期识别手足口病的上述临床表现，既可使患者

得到及时和治疗,同时也在一定程度上减轻了手足口病的传染和传播。经治疗,入组患者治愈250例(85.32%),好转38例(12.97%),转为重症5例(1.71%),无一例患者死亡,说明普通型手足口病经过及时诊治,总体预后良好。

中医作为我国的传统医学,已有研究证实中医药具有抑制病毒、调节人体自身免疫防御体系、阻断炎症反应、保护重要脏器等作用^[16-17]。中医辨证认为手足口病属于“温病”范畴,疫毒经口鼻而入,湿热侵袭脾肺,外发四肢,上熏口咽,发为疱疹,并见发热、咽痛、流涎、纳差、便秘等症状,重症者邪毒炽盛,湿热生风,表现为高热、易惊、肌肉瞤动、瘰癧,甚则内陷厥阴,致神昏、厥、脱^[18-20]。多家医院采取中医药治疗手足口病取得了良好的疗效^[21-22],但是由于手足口病多见于幼儿,采用口服药物及静脉输液等治疗方式存在配合度较低的问题,相关学者就用药方式进行了一些探索,如孙红艳等^[23]采用中药雾化,张芳玲等^[24]采用中药保留灌肠,亦取得了较好的疗效。

本院作为成都市手足口病的定点收治医院,前期总结普通型手足口病辨证多属“风温夹湿证”,治以疏风化湿、解表透疹,故以古方“银翘散”加减而制成“双香草制剂”^[25],并获得了国家发明专利及四川省药监局的批准文号。研究发现,采用双香草喷剂及双香草汤剂治疗普通型手足口病,在体温起效时间、食欲改善时间、皮疹消退时间及溃疡愈合时间等西医疗效指标、重症化率以及中医疗效指数等方面与利巴韦林差异均无统计学意义,说明了中药双香草喷剂及双香草汤剂与西药利巴韦林的疗效相当。采用双香草喷剂及双香草汤剂治疗,体温复常时间显著短于利巴韦林组,且在治疗结束时的乳酸脱氢酶异常率低于对照组,说明双香草喷剂及双香草汤剂在缓解发热和保护心肌等方面有一定优势。治疗过程中,患者均未发生任何不良反应,说明中药双香草喷剂及双香草汤剂治疗普通型手足口病无明显的毒副作用,安全可靠。

总之,中药双香草喷剂及双香草汤剂治疗普通型手足口病,疗效与利巴韦林相当,且在缓解发热、保护心肌等方面具有一定优势,安全、有效、使用方便。

参 考 文 献

- 1 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 2013年度全国法定传染病疫情情况[EB/OL]. <http://www.nhfpc.gov.cn/jkj/s3578/201402/26700e8a83c04205913a106545069a11.shtml>.
- 2 王杨,李铮,曹向红,等. 2014年昆明某三甲医院手足口病病原及流行特征分析[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(1):8-10.
- 3 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.
- 4 中华人民共和国卫生部办公厅、国家中医药管理局办公室. 中医药防治手足口病临床技术指南(2009年版)[J]. 山东中医杂志,2009,7:497.
- 5 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002,4:29-31.
- 6 贺天锋,钱旭君,谢蕾,等. 浙江省宁波市2008-2013年手足口病重症病例流行病学及病原学特征[J]. 上海预防医学,2015,27(1):4-6.
- 7 王明英,王美芬. 昆明地区儿童手足E1病28685例流行病学分析[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2014,41(2):113-115.
- 8 王春荣,关恒云,韩秀云,等. 2009-2013年济南地区重症手足口病病原学及流行病学分析[J]. 实用预防医学,2015,22(1):60-62.
- 9 谢国锦,谢芳艺,张国锋,等. 人肠道病毒71型和科萨奇病毒A组16型所致手足口病的主临床表现和预后[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2011,31(10):1436-1439.
- 10 张亦维,曾现芬,龙露萍. 163例手足口病重症2期患儿早期临床特征分析[J]. 重庆医学,2015,44(18):2546-2548.
- 11 杨德华,曾义岚,陈竹,等. 2010至2012年成都市手足口病的流行病学与临床特点分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2013,7(4):588-590.
- 12 张翠芳,吴勇波. 手足口病206例临床分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2014,8(1):56-58.
- 13 陈莹,陈进进. 2010至2013年黄石市手足口病的流行特征及病原学分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(1):73-77.
- 14 谢榜元. 贵州省毕节市2008-2013年手足口病流行病学特征分析[J]. 现代医药卫生,2015,31(1):48-50.
- 15 林少英,李凤贞,张金奖. 2008-2011年佛山市高明区手足口病流行特征分析[J]. 中外医学研究,2013,11(3):61-62.
- 16 王君朴,黄坤景,桂红,等. 羚羊钩藤汤对手足口病重症患儿心肌功能的保护作用[J]. 保健医学研究与实践,2016,13(1):64-65.
- 17 张玉凤,邓慧玲,符佳,等. 喜炎平与双金口服液配伍治疗小儿手足口病200例对照观察[J]. 陕西医学杂志,2016,45(5):598-600.
- 18 国家中医药管理局. 中医药治疗手足口病临床技术指南(2012年版)[J]. 浙江中西医结合杂志,2012,22(9):750.
- 19 陈洋,王凌云,尤元敏,等. 浅谈手足口病的中医预防[J]. 中国民族民间医药,2016,25(3):149-150.
- 20 卢红蓉,杜松. 手足口病中医病因病机认识有关问题探讨[J]. 环球中医药,2012,5(11):823-824.
- 21 韩亚芳,赵涛,余江乐. 炎琥宁及其合中药复方治疗手足口病177例疗效分析[J]. 中医药临床杂志,2009,21(4):283-285.
- 22 利汉其,廖友明,白翠芬,等. 喜炎平联合金喉健喷雾剂治疗小儿手足口病的疗效观察[J]. 国际医药卫生导报,2014,20(8):1131-1134.
- 23 孙红艳,高海妮,王俊如,等. 中药雾化吸入治疗手足口病口腔疱疹的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2014,7(7):78.
- 24 张芳玲,吴军. 中药保留灌肠配合治疗手足口病105例疗效观察[J]. 中医儿科杂志,2009,5(6):23-24.
- 25 陈定潜,温贤敏,易冬玲,等. 双香草喷剂、汤剂治疗手足口病的疗效及安全性评价[J]. 内蒙古中医药,2011,30(11):86-88.

(收稿日期: 2015-07-18)

(本文编辑: 孙荣华)

曾义岚,刘勇,陈竹,等. 双香草制剂治疗普通型手足口病的临床观察[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(5):594-598.