

不同剂量激素冲击治疗对小儿重症手足口病患儿血清细胞因子、生命体征及并发症的影响

陈巧萍

手足口病是一种小儿传染科的常见疾病,多见于5岁以下儿童。临床主要表现为手、口、足等部位出现疱疹,重症者会出现脑膜炎、肺水肿、心肌炎等并发症,严重威胁到患儿的生命安全^[1-2]。目前,临床在治疗手足口病方面缺乏有效的治疗药物,主要采取对症治疗^[3]。糖皮质激素能降低血管通透性,抑制炎症反应,能稳定细胞膜并恢复钠泵功能^[4]。但关于糖皮质激素治疗小儿手足口病尚缺乏充分的理论依据,临床对激素的使用剂量仍存在争议。因此,本次研究探讨不同剂量甲基强的松龙对小儿手足口病患儿血清细胞因子、生命体征及不良反应的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年6月至2019年6月诸暨市妇幼保健院收治的93例重症手足口病患儿,其中男性47例、女性46例;年龄0.5~5.3岁,平均年龄(2.41±0.78)岁,入院前病程1~5 d,平均(2.22±0.13)d。纳入标准为:①均符合国家卫生健康委员会拟定的《手足口病诊疗指南(2018年版)》关于手足口病的相关诊疗标准^[5];②均伴神经系统受累表现^[6];③就诊时间均在发病后5 d内;④临床病历资料完整。并排除:①合并肾病综合征、血小板减少性紫癜等慢性基础性疾病,需长期服用糖皮质激素者;②对治疗药物过敏者;③伴先天性心脏病患儿;④伴遗传性疾病、精神疾病患儿;⑤患儿家属不愿意参与调查。本次研究经本院医学伦理委员会批准,患儿家属均对本次研究知情同意。所有患儿随机分为A、B、C三组,各31例。三组患儿性别、年龄等基础资料见表1。三组一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 方法 所有患儿入院后保持患儿口腔清洁卫生,防止皮肤疱疹破溃感染,补充能量,积极补充维

表1 三组患儿一般资料比较

组别	n	性别 (男/女)	年龄/岁	体温 >39℃/例	平均 病程/d
A组	31	15/16	2.50±0.72	6	2.23±0.14
B组	31	16/15	2.41±0.83	6	2.21±0.12
C组	31	16/15	2.32±0.81	5	2.22±0.13

生素;伴脑水肿患儿给予甘露醇脱水;合并细菌感染给予敏感抗生素治疗;给予不同剂量的利巴韦林葡萄糖注射液(由陕西威信制药有限公司生产)250 ml 静脉滴注,内含利巴韦林0.5 g、葡萄糖12.5 g,每天一次。A组给予甲基强的松龙(由福安药业集团湖北人民制药有限公司生产)10~15 mg/kg,配入250 ml 0.9%氯化钠注射液,静脉滴注,每天一次。B组给予甲基强的松龙1~2 mg/kg,静脉滴注,每天一次。C组不给予激素治疗。三组患儿均治疗1周。

1.3 观察指标 ①血清细胞因子:比较三组治疗前后血清干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、白介素-6(interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)水平。②观察并记录三组治疗前后心率及呼吸频率,并检测治疗前后患儿的血糖、白细胞计数水平。③治疗效果:记录三组患儿的发热持续时间、神经系统受累时间、住院时间以及神经系统受累症状嗜睡发生率。发热持续时间为发热开始时间与退热时间的间隔;神经系统受累时间为神经系统症状消失时间与神经系统症状出现时间的间隔。④并发症发生情况,包括肺出血、休克、肺炎、脑膜炎等。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0对所有数据进行统计学分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间采取方差分析,两两比较采用LSD- t 法;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患儿治疗前后血清细胞因子比较见表2

表2 三组患儿治疗前后血清细胞因子比较/ng/L

组别	IFN- γ		IL-6		TNF- α	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	184.63 \pm 16.93	46.12 \pm 7.15*	57.52 \pm 2.31	13.16 \pm 1.23*	86.34 \pm 3.56	35.26 \pm 2.59*
B组	185.31 \pm 17.28	45.63 \pm 7.25*	56.83 \pm 2.25	13.35 \pm 1.58*	85.67 \pm 3.25	34.82 \pm 2.64*
C组	185.52 \pm 16.55	65.06 \pm 6.34	56.34 \pm 2.30	18.36 \pm 2.16	86.58 \pm 3.61	45.83 \pm 3.06

注: *:与C组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见,治疗前,三组IFN- γ 、IL-6、TNF- α 水平比较,差异均无统计学意义(F 分别=0.27、5.05、1.26, P 均 >0.05)。治疗后,三组的IFN- γ 、IL-6、TNF- α 水平比较,差异均有统计学意义(F 分别=36.52、161.96、201.86, P 均 <0.05)。两两比较,A组和B组治疗后IFN- γ 、IL-6、TNF- α 水平均低于C组

(t 分别=11.03、11.64、14.68; 11.23、12.50、15.16, P 均 <0.05),但A、B组治疗后IFN- γ 、IL-6、TNF- α 水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.14、0.52、0.66, P 均 >0.05)。

2.2 三组患儿治疗前后生命体征及相关指标比较见表3

表3 三组患儿治疗前后生命体征及相关指标比较

组别	心率/次/分		呼吸频率/次/分		白细胞计数/ $\times 10^9/L$		血糖/mmol/L	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	128.63 \pm 15.26	141.25 \pm 7.15**	30.25 \pm 8.63	38.63 \pm 7.25**	9.96 \pm 1.31	8.82 \pm 1.25**	6.03 \pm 1.12	7.98 \pm 0.59**
B组	128.56 \pm 16.05	134.37 \pm 1.23*	31.05 \pm 8.64	34.22 \pm 1.58*	9.95 \pm 1.35	9.40 \pm 1.24*	6.02 \pm 1.13	6.57 \pm 0.33*
C组	129.31 \pm 15.30	115.63 \pm 5.59	30.37 \pm 8.66	28.82 \pm 2.64	9.97 \pm 1.26	9.86 \pm 0.63	6.02 \pm 1.20	6.01 \pm 0.13

注: *:与C组治疗后比较, $P < 0.05$; #:与B组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

由表3可见,治疗前,三组心率、呼吸频率、白细胞计数、血糖比较,差异均无统计学意义(F 分别=0.44、1.56、1.34、1.50, P 均 >0.05)。治疗后,三组的上述指标水平比较,差异均有统计学意义(F 分别=168.97、33.57、11.03、239.16, P 均 <0.05)。两两比较,A组和B组治疗后心率、呼吸频率和血糖均要高于C组(t 分别=15.71、7.07、18.15; 18.22、9.77、8.79, P 均 <0.05),白细胞计数低于C组(t 分别=4.13、1.84, P 均 <0.05),A组治疗后心率、呼吸频率和血糖均高于B组(t 分别=5.28、3.30、11.61, P 均 <0.05);白细胞计数低于B组($t=1.83$, $P < 0.05$)。

2.3 三组患儿治疗效果比较见表4

由表4可见,三组神经系统受累时间和住院时间比较,差异均无统计学意义(F 分别=0.71、0.14, P 均 >0.05);但三组发热持续时间比较,差异有统计

学意义($F=24.72$, $P < 0.05$)。进一步两两比较发现,A、B组的发热持续时间要短于C组(t 分别=2.96、6.98, P 均 <0.05),B组发热持续时间要短于A组($t=4.52$, $P < 0.05$)。三组神经系统受累症状嗜睡发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.86$, $P > 0.05$)。

表4 三组患儿治疗效果比较

组别	发热持续时间/d	神经系统受累时间/d	住院时间/d	嗜睡发生率/%
A组	1.72 \pm 0.62*	1.99 \pm 0.68	6.82 \pm 1.20	51.61
B组	1.03 \pm 0.58**	2.01 \pm 0.57	6.78 \pm 1.31	48.39
C组	2.25 \pm 0.78	2.00 \pm 0.49	6.83 \pm 1.22	45.16

注: *:与C组比较, $P < 0.05$; #:与A组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 三组患儿并发症发生率比较见表5

表5 三组患儿并发症发生率比较/例(%)

组别	n	肺水肿	肺出血	肺炎	脑膜炎	休克	总计
A组	31	3(9.68)	2(6.45)	3(9.68)	2(6.45)	3(9.68)	13(41.94)
B组	31	0	0	2(6.45)	1(3.23)	0	3(9.68)**
C组	31	2(6.45)	2(6.45)	2(6.45)	2(6.45)	2(6.45)	10(32.26)

注: *:与A组比较, $P < 0.05$; #:与C组比较, $P < 0.05$ 。

由表5可见,B组的并发症发生率要明显低于A、C组(χ^2 分别=8.42、4.76, P 均 <0.05),A组和C组并发症发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.62$, $P>0.05$)。

3 讨论

病理研究表明,手足口病感染病毒以肠道病毒71型(EV71)和柯萨奇病毒A16型(Coxsackievirus A16)为多见^[7]。儿童作为社会的特殊群体,其特异性以及非特异性反应要弱于成人,免疫功能尚未发育完善,且病毒能通过刺激B淋巴细胞产生多种免疫球蛋白抗体,从而引起宿主细胞先抗原发生异常改变,使小儿自身免疫系统受到抑制,造成病情加剧。

机体在感染病毒后,会刺激易感细胞和非特异性免疫细胞产生细胞因子,包括IFN- γ 、IL-6、TNF- α 。IL-6归属于趋化因子家族的细胞因子,又被称为炎症细胞因子,主要由Th2细胞、单核巨噬细胞、成纤维细胞和血管内皮细胞产生,可引起机体出现强烈的炎症反应。IFN- γ 主要由T淋巴细胞及自然杀伤细胞产生;TNF- α 则由巨噬细胞分泌,两者皆具有免疫调节功能。上述细胞因子处于较低浓度时可发挥免疫保护作用,较高浓度则会引起器官损伤。本次研究发现,激素治疗组治疗后的IFN- γ 、IL-6、TNF- α 水平均低于无激素治疗组(P 均 <0.05),大剂量激素治疗组和小剂量激素治疗组上述指标比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05),这与张志刚等^[8]的研究结果相似。提示糖皮质激素能明显降低手足口病患儿的细胞炎症因子水平。究其原因,可能与以下几点有关:①糖皮质激素可封闭Fc受体,从而阻碍T细胞的激活^[9],达到抑制免疫反应发生的目的;②糖皮质激素可抑制补体激活,能够调节炎症因子的合成以及释放,从而降低IFN- γ 、IL-6、TNF- α 的合成及分泌,减轻应激反应对机体的损伤^[8,10];③糖皮质激素能抑制B细胞增殖,同时中和自身抗体。本次研究发现,激素治疗组治疗后的心率、呼吸频率和血糖均要高于无激素治疗组(P 均 <0.05),大剂量激素治疗组上述指标均高于小剂量激素治疗组(P 均 <0.05);激素治疗组的白细胞计数要明显少于无激素治疗组,大剂量激素治疗组要少于小剂量激素治疗组(P 均 <0.05)。提示糖皮质激素治疗可能会增加手足口病患儿中枢神经系统的兴奋性,升高患儿体内白细胞、血糖水平,使患儿的呼吸、心率加快,从而影响到临床对患儿病情的评估。其中,以大剂量激素的作用更甚。分析其原因,可能是因为手足口病患儿神经系统受累,引起

交感神经兴奋有关。本次研究显示,激素治疗组的发热持续时间要短于无激素治疗组,小剂量激素治疗组要短于大剂量激素治疗组;小剂量激素治疗组的并发症发生率要明显低于大剂量激素治疗组和无激素治疗组(P 均 <0.05)。说明对手足口病患儿正确给予糖皮质激素的剂量对治疗效果影响颇大,小剂量激素能明显缩短患儿的发热持续时间,减少患儿的并发症发生率,减轻患儿的痛苦。

综上所述,应用小剂量的甲基强的松龙治疗小儿手足口病,可降低患儿的炎性指标,缩短患儿的发热持续时间,并减少并发症的发生。

参考文献

- 1 蒋春华,熊忠贤,邓俊超.重组人干扰素 α -2b不同给药方式治疗对手足口病患儿血清细胞因子和免疫功能的影响[J].标记免疫分析与临床,2018,25(8):1126-1129.
- 2 徐忠飞,吴玉林,汪国余,等.金银花颗粒联合人免疫球蛋白治疗手足口病患儿的疗效及对血清细胞因子和免疫功能的影响[J].中华医院感染学杂志,2017,27(20):4775-4777.
- 3 徐淑萍,李慧君.干扰素联合丙种球蛋白治疗重症手足口病患儿的疗效及对血清细胞因子的影响[J].实用临床医药杂志,2018,22(17):77-80.
- 4 邓慧玲,张玉凤,张瑜,等.小剂量短疗程糖皮质激素治疗重症手足口病的疗效观察[J].中国临床医生杂志,2018,46(8):985-988.
- 5 国家卫生健康委员会.手足口病诊疗指南(2018年版)[S].传染病信息,2018,31(3):193-198.
- 6 孙蕊芸,张维,李侗曾,等.手足口病中枢神经系统受累患儿的临床特点及危险因素分析[J].北京医学,2018,40(10):52-55.
- 7 Chua KB, Kasri AR. Hand foot and mouth disease due to enterovirus 71 in malaysia[J]. Virologica Sinica, 2011, 26(4):221-228.
- 8 张志刚,蔡钢.手足口病方辅助治疗手足口病患儿的临床疗效及对细胞因子的影响研究[J].中国全科医学,2016,19(24):2935-2938.
- 9 Yanase Y, Tango T, Okumura K, et al. A Comparative study of alteration in lymphocyte subsets among varicella, hand-foot-and-mouth disease, scarlet fever, measles, and kawasaki disease[J]. Microbiol Immunol, 2013, 31(7): 701-710.
- 10 徐江燕,颜云盈,邱宝强,等.糖皮质激素在2期及3期重症手足口病中的应用效果[J].广西医学,2017,39(8): 1135-1138.

(收稿日期 2019-12-04)

(本文编辑 蔡华波)