

右旋布洛芬栓佐治儿童重症手足口病的临床效果

岳银盈 度玉平[▲]

川北医学院附属医院药剂科, 四川南充 637000

[摘要] **目的** 探讨右旋布洛芬栓佐治儿童重症手足口病的临床效果。 **方法** 选取川北医学院附属医院急诊科2017年4月至2021年10月收治的96例重症手足口病患者作为研究对象,采用随机数字表法分为对照组(48例)与观察组(48例)。对照组给予常规治疗,观察组在对照组基础上给予右旋布洛芬栓治疗。比较两组临床疗效、临床症状消失时间、炎症因子水平、心肌损伤情况及不良反应发生情况。 **结果** 观察组总有效率为95.83%(46/48),高于对照组的87.50%(42/48),差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组发热、疱疹、口腔溃疡消失时间均短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,观察组肿瘤坏死因子- α 、白介素-6、C反应蛋白水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组肌酸激酶、乳酸脱氢酶水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组不良反应总发生率为2.08%(1/48),观察组不良反应总发生率为4.17%(2/48),两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。 **结论** 采用右旋布洛芬栓佐治儿童重症手足口病可提高临床疗效,缩短临床症状消失时间,降低炎症因子水平,改善心肌损伤情况,且不增加不良反应,值得推广。

[关键词] 右旋布洛芬栓; 重症手足口病; 炎症因子; 不良反应

[中图分类号] R725.1

[文献标识码] A

[文章编号] 2097-115X (2024)11-0074-05

Clinical effect of Dexibuprofen Suppositories in the treatment of children with severe hand foot mouth disease

YUE Yinying TUO Yuping[▲]

Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Sichuan Province, Nanchong 637000, China

[Abstract] **Objective** To explore the clinical effect of Dexibuprofen Suppositories in the treatment of children with severe hand foot mouth disease (HFMD). **Methods** A total of 96 children with severe HFMD admitted to Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College from April 2017 to October 2021 were selected as the study objects. All the children were divided into the control group (48 cases) and the observation group (48 cases) using the random number table method. The control group received routine treatment, and the observation group received the treatment with Dexibuprofen Suppositories on the basis of the control group. The clinical efficacy, disappearance time of clinical symptoms, levels of inflammatory factors, myocardial injury, and incidence of adverse reactions of the two groups were compared. **Results** The total effective rate of the observation group was 95.83% (46/48), which was higher than 87.50% (42/48) of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The disappearance time of fever, herpes, and oral ulcer in the observation group was shorter than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and C-reactive protein in the observation group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of creatine kinase and lactate dehydrogenase in the observation group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The total incidence of adverse reactions in the control group was 2.08% (1/48), while that was 4.17% (2/48) in the observation group. There was no

[▲]通讯作者

significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The application of Dexibuprofen Suppositories in the treatment of children with severe HFMD can improve clinical efficacy, shorten the disappearance time of clinical symptoms, reduce the levels of inflammatory factors, improve the myocardial injury, and does not increase adverse reactions, which is worth promoting.

[Key words] Dexibuprofen Suppositories; Severe hand foot mouth disease; Inflammatory factor; Adverse reaction

手足口病是以手、足、口等部位出现散发性皮疹和疱疹为主的急性发热出疹性传染病,为儿童常见病、多发病,5岁以下儿童尤为易感^[1]。儿童重症手足口病处于神经系统受累期,具有病情危急、疾病发展迅速等特点,若未及时治疗易诱发肺水肿、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎等严重并发症,临床病死率极高^[2]。手足口病的发病原因与肠道病毒感染密切相关,已知病毒中以柯萨奇病毒 A16 型和肠道病毒 71 型最为常见,但对于儿童重症手足口病的发病机制尚未完全清晰^[3]。相关研究显示^[4],儿童重症手足口病的发病可能与肠道病毒进入人体后,病毒经过复制、增殖诱发机体组织和器官一系列炎症反应有关。儿童手足口病治疗主要以降温、镇静、防治高热惊厥为主,通过控制发热、严重皮疹等症状,避免其转化为危重症^[5-6]。右旋布洛芬栓是非甾体抗炎药物,其通过抑制前列腺素合成发挥解热、镇痛、抗炎等作用^[7]。栓剂适用于口服药依从性较差的患儿,且直肠给药可减少胃肠道溃疡、恶心、呕吐等不良反应。基于此,本研究探讨右旋布洛芬栓佐治儿童重症手足口病的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取川北医学院附属医院急诊科 2017 年 4 月至 2021 年 10 月收治的 96 例重症手足口病患儿作为研究对象,采用随机数字表法分为对照组(48 例)与观察组(48 例)。对照组男 30 例,女 18 例;年龄 1~8 岁,平均(5.2 ± 1.5)岁;病程 1~3 d,平均(1.4 ± 0.3)d。观察组男 28 例,女 20 例;年龄 1~9 岁,平均(5.3 ± 1.2)岁;病程 1~3 d,平均(1.3 ± 0.2)d。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会审查批准,患儿及家属对本研究知情同意并签署知情同意书。

纳入标准:①符合《手足口病诊疗指南(2010 年版)》^[8]中儿童重症手足口病的诊断标准;②年龄 < 10 岁,发病至入院时间 < 72 h;③伴有手足疱疹、口腔溃疡、恶心呕吐、嗜睡等症状;④合并神经系统受累期损害,主要表现为头痛、烦躁、肢体抖动及类似脑膜炎、脑炎等症状、体征。排除标准:①合并口蹄疫、水痘、疱疹性口炎、疱疹性咽峡炎等;②合并神经源性肺部水肿者;③近期应用激素类药物、非甾体抗炎药物治疗者;④合并严重的心、脑血管疾病及肝、肾功能不全者;⑤过敏性体质者;⑥合并精神类疾病和智力障碍者;⑦合并腹泻者。

1.2 方法

对照组采用常规治疗,给予抗感染、抗病毒、免疫调节、补液、纠正水电解质平衡等药物,密切监测患儿生命体征;监测患儿心、脑、肺等重要脏器功能情况,结合患儿的实际情况,必要时给予吸氧支持;定期清洁患儿的皮肤和口腔,确保口腔和皮肤卫生,避免口腔溃疡和皮肤溃烂。

观察组在对照组基础上给予右旋布洛芬栓(山西迈迪制药有限公司,生产批号:111100,规格:50 mg)治疗,将药栓推入肛门深处, ≤ 3 周岁 50 mg/次, > 3 周岁 100 mg/次,3 次/d,连用 7 d。

1.3 观察指标及评价标准

1.3.1 临床疗效 分为显效、有效和无效:口腔溃疡愈合,皮疹症状完全消失,体温正常时间 > 3 d,白细胞计数恢复至正常,无严重不良反应为显效;口腔溃疡、皮疹症状得到明显改善,但未能完全愈合和消失,体温正常时间 2~3 d,白细胞计数恢复至正常,其他症状显著缓解为有效;口腔溃疡、皮疹症状加重,白细胞计数未恢复至正常为无效^[9]。总有效率 = (显效 + 有效)例数 / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 临床症状消失时间 包括口腔溃疡、疱疹、发热消失时间。

1.3.3 炎症因子水平 于治疗前及治疗 7 d 后采集空腹静脉血 5 ml,采用 TGL-16M 冷冻离心机(湖南湘仪有限公司),以离心半径 30 cm,转速 3000 r/min,离心 15 min,采用酶联免疫吸附法,按照试剂盒说明书(南京生物工程研究所,生产批号: 20210827、20740923)操作,分别检测血清中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 水平;采用透射免疫比浊法测定 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平。

1.3.4 心肌损伤情况 采用酶联免疫吸附法,按照试剂盒说明书(上海拜力生物科技有限公司,生产批号: 20190324、20190718)操作,分别检测肌酸激酶(creatine kinase, CK)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平。

1.3.5 不良反应发生情况 包括腹泻、恶心呕吐、头晕、嗜睡。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料采用率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组临床症状消失时间比较

观察组发热、疱疹、口腔溃疡消失时间均短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组临床疗效比较 [n (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	48	32 (66.67)	10 (20.83)	6 (12.50)	42 (87.50)
观察组	48	35 (72.92)	11 (22.92)	2 (4.17)	46 (95.83)
χ^2 值					8.734
P 值					0.032

表 2 两组临床症状消失时间比较 (d, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	发热	疱疹	口腔溃疡
对照组	48	5.32 $\pm$ 0.72	5.36 $\pm$ 0.57	6.73 $\pm$ 0.34
观察组	48	3.09 $\pm$ 0.27	3.68 $\pm$ 0.44	3.35 $\pm$ 0.44
t 值		7.765	7.543	9.273
P 值		0.040	0.043	0.028

2.3 两组治疗前后炎症因子水平比较

治疗前,两组 CRP、TNF- α 、IL-6 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组 CRP、TNF- α 、IL-6 水平均降低,且观察组水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组治疗前后心肌损伤情况比较

治疗前,两组 CK、LDH 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组 CK、LDH 水平均降低,且观察组水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 两组不良反应发生情况比较

对照组有 1 例出现恶心、呕吐等症状,不良反应总发生率为 2.08% (1/48);观察组有 1 例出现嗜睡,1 例出现腹泻,不良反应总发生率为 4.17% (2/48)。两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 两组治疗前后炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CRP (mg/L)		TNF- α (μ g/L)		IL-6 (pg/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	23.97 $\pm$ 2.68	10.23 $\pm$ 3.17 ^a	45.46 $\pm$ 6.89	20.01 $\pm$ 2.01 ^a	84.43 $\pm$ 28.76	71.35 $\pm$ 13.54 ^a
观察组	48	24.17 $\pm$ 3.97	6.90 $\pm$ 1.12 ^a	44.98 $\pm$ 7.01	16.25 $\pm$ 3.17 ^a	83.92 $\pm$ 30.24	64.36 $\pm$ 14.79 ^a
t 值		2.029	7.627	1.022	8.536	1.547	9.036
P 值		0.981	0.041	1.953	0.034	1.364	0.029

注 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$

表 4 两组治疗前后心肌损伤情况比较 (U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CK		LDH	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	635.18 ± 34.23	261.23 ± 17.75 ^a	364.74 ± 43.28	266.37 ± 36.53 ^a
观察组	48	638.67 ± 33.42	184.46 ± 11.62 ^a	365.13 ± 42.57	226.72 ± 15.84 ^a
<i>t</i> 值		2.216	8.935	1.653	10.263
<i>P</i> 值		0.976	0.033	1.331	0.017

注 与本组治疗前比较, ^a*P* < 0.05

3 讨论

儿童重症手足口病起病迅速,发病危急,临床症状严重,可能危及患儿生命。既往儿童重症手足口病常采用抗感染、抗病毒、纠正电解质平衡等基础治疗,可控制临床症状,但临床疗效并不理想^[10]。多项研究证实^[11-12],儿童重症手足口病采用积极的抗炎治疗可明显缓解高热症状,提高临床疗效,改善预后。右旋布洛芬是右旋布洛芬栓的主要活性成分,与布洛芬相比,其具有起效迅速、药效发挥持久的特点,且栓剂对于患儿应用具有较好的用药安全性^[13]。儿童重症手足口病在基础治疗上联合右旋布洛芬栓治疗可明显提高治疗效果,可能与右旋布洛芬持续作用于炎症部位,起到抗炎镇痛效果有关。本研究结果显示,观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);观察组发热、疱疹、口腔溃疡消失时间均短于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。提示联合应用右旋布洛芬栓治疗儿童重症手足口病可提高总有效率,缩短疱疹、发热、口腔溃疡等症状消失时间。表明右旋布洛芬栓可有效改善儿童重症手足口病的临床症状,减轻患儿痛苦,是一种有效的治疗药物。

手足口病发病过程中有多种生化指标和细胞因子参与其中,与正常儿童相比,手足口病患儿体内炎症因子水平明显升高。TNF-α是一种由巨噬细胞和单核细胞分泌的促炎性细胞因子,可通过刺激中性粒细胞产生趋化作用,导致机体出现炎症反应^[14]。CRP是炎症和组织损伤的非特异性标志物,机体出现感染时,CRP水平会明显升高。CRP与儿童重症手足口病的发生、发展关系密切,在其临床诊断中具有重要的价值^[15]。IL-6是一种功能广泛的多效性细胞因子,可调节免疫

和多种细胞的生长与分化,其表达失调可引起多种疾病^[16]。右旋布洛芬栓可抑制前列腺素分泌,减少炎症介质的释放,抑制NF-κB抑制剂的降解^[17]。此外,右旋布洛芬栓为非甾体抗炎药,具有较好的解热、镇痛、抗炎作用,其通过抑制环氧化酶,调节下丘脑中枢发挥解热作用^[18]。本研究结果显示,治疗后,观察组CRP、TNF-α、IL-6水平均低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。右旋布洛芬栓通过直肠给药,可被迅速吸收,持续发挥药效,下调炎症启动因子的表达,抑制机体炎症反应,从而改善预后。儿童重症手足口病易出现心、肺功能衰竭前期症状,包括心率和呼吸加快、心动过速、口唇发绀、四肢末梢发凉等症状。心、肺功能减退会加速病情发展,出现严重并发症和不良结局^[19]。CK是参与体内代谢的酶,与细胞内能量转运、肌肉收缩等关系密切,当骨骼肌纤维和心肌细胞损伤坏死时,细胞内大量CK会释放到血液中。CK作为心肌酶重要标志物,其水平的变化可反映心肌受损程度^[20-21]。LDH是一种糖酵解酶,主要存在于心肌细胞和骨骼细胞中,临床上用于评估心肌损伤、肝细胞损伤程度^[22]。本研究结果显示,观察组CK、LDH水平均低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。右旋布洛芬栓可减轻机体炎症反应,降低心肌受损程度,改善心肌功能,促进预后。本研究结果显示,两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。提示右旋布洛芬栓佐治儿童重症手足口病不增加不良反应。右旋布洛芬栓通过直肠给药,可避免肝脏的首过效应,减少恶心、呕吐、胃肠道等不良反应。

综上所述,右旋布洛芬栓佐治儿童重症手足口病

可提高临床疗效,降低炎症因子水平,改善心肌损伤情况,且不增加不良反应。

[参考文献]

- [1] Phan QT, Phung LK, Truong KH, *et al.* Assessing the efficacy and safety of magnesium sulfate for management of autonomic nervous system dysregulation in Vietnamese children with severe hand foot and mouth disease[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19 (1): 737.
- [2] Wu H, Xue M, Wu C, *et al.* Trend of hand, foot, and mouth disease from 2010 to 2021 and estimation of the reduction in enterovirus 71 infection after vaccine use in Zhejiang Province, China[J]. PLoS One, 2022, 17 (9): e0274421.
- [3] 陆海荣,徐炜新,赵心怡. 肠道病毒 71 型感染手足口病患儿 Th17/Treg 比例失衡与病情程度的关系 [J]. 临床检验杂志, 2022, 40 (11): 841-843.
- [4] Kimmis BD, Downing C, Tying S. Hand-foot-and-mouth disease caused by coxsackievirus A6 on the rise[J]. Cutis, 2018, 102 (5): 353-356.
- [5] 曾文娟,方玉蓉,王丹丹. 传染性单核细胞增多症合并手足口病 1 例 [J]. 传染病信息, 2023, 36 (4): 382-384.
- [6] 王富明,徐倩倩,郝建华. 穴位放血疗法治疗儿童手足口病的临床疗效观察 [J]. 黑龙江医学, 2023, 47 (16): 1957-1959.
- [7] 李平. 右旋布洛芬栓治疗小儿呼吸道感染发热疗效观察 [J]. 海峡药学, 2018, 30 (7): 117-119.
- [8] 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.
- [9] 吴晓辉,岳雪艳,唐云. 肠道益生菌联合纳洛酮对重症手足口病患儿免疫功能及肠黏膜屏障功能的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33 (10): 1196-1200.
- [10] Aswathyraj S, Arunkumar G, Alidjinou EK, *et al.* Hand, foot and mouth disease (HFMD): emerging epidemiology and the need for a vaccine strategy[J]. Med Microbiol Immunol, 2016, 205 (5): 397-407.
- [11] 刘玉桂,韩丽. 布洛芬混悬液联合大剂量甲泼尼龙冲击对重症手足口病患儿血清磷酸肌酸激酶、乳酸脱氢酶水平的影响 [J]. 药品评价, 2019, 16 (3): 62-64.
- [12] 徐锐. 芬太尼联合咪达唑仑在重症手足口病患儿机械通气中的应用效果及安全性分析 [J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30 (7): 110-112.
- [13] 李婷婷,陈君丽,王越. 布洛芬栓辅助治疗对高热惊厥患儿惊厥控制时间及超敏 C-反应蛋白血氨水平的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2023, 38 (14): 2586-2589.
- [14] 施蓉,李维维,张静. 硬膜外分娩镇痛产妇血清 SAA1、TNF- α 水平与产时发热及分娩结局关系 [J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31 (9): 2186-2189.
- [15] 赵亮. 免疫球蛋白与超敏 C 反应蛋白联合检测在幼儿手足口病早期诊断中的应用价值 [J]. 山西医药杂志, 2023, 52 (4): 310-313.
- [16] Schmidt-Arras D, Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy[J]. J Hepatol, 2016, 64 (6): 1403-1415.
- [17] 廖亦男,于四景,姚婷新. 小儿豉翘清热颗粒联合重组人干扰素喷雾剂治疗 EV71 感染手足口病患儿的疗效及对核因子- κ B 炎症因子的影响 [J]. 儿科药学杂志, 2023, 29 (5): 42-46.
- [18] 曹林,刘福,胥瑞婷,等. 右旋布洛芬栓治疗儿童发热临床疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. 四川生理科学杂志, 2022, 44 (8): 1325-1329, 1344.
- [19] 陈晓瑾,陈海哨,周红萍. EV71 型手足口病重症早期预警模型的建立 [J]. 浙江医学, 2022, 44 (23): 2499-2503, 2508.
- [20] Darabedian N, Ji W, Fan M, *et al.* Depletion of creatine phosphagen energetics with a covalent creatine kinase inhibitor[J]. Nat Chem Biol, 2023, 19 (7): 815-824.
- [21] 张涵涛,朱朱,李瑞梅,等. 脑肌酸激酶 / 磷酸肌酸系统与中枢认知功能的机制综述 [J]. 解放军医学院学报, 2022, 43 (2): 235-240.
- [22] 苏艳丽,杨水秀,李若淳,等. HMGB-1 和 NSE 对肠道病毒 A71 感染的手足口病患儿病情预测价值 [J]. 贵州医科大学学报, 2023, 48 (12): 1507-1512.