

甲泼尼龙联合丙种球蛋白对手足口病患儿 CRP、IL-17、TNF- α 水平及免疫功能的影响

赵允¹, 马俊岗², 赵维彩¹, 杜博英¹, 盖冰¹, 徐素文¹

1. 河北省石家庄市第二医院, 石家庄 050051; 2. 河北省邢台市临城县中医院, 邢台 054000

摘要: **目的** 探讨甲泼尼龙联合丙种球蛋白对手足口病患儿 CRP、IL-17、TNF- α 水平及免疫功能的影响。**方法** 选择 2016 年 9 月—2017 年 12 月间河北省石家庄市第二医院收治的重症手足口病患儿 80 例作为研究对象, 随机分为试验组和对照组各 40 例, 在常规治疗基础上, 然后对照组加用甲泼尼龙治疗, 试验组加用甲泼尼龙联合丙种球蛋白冲击治疗。比较两组治疗前后的临床疗效, 血清 CRP、IL-17、TNF- α 变化水平及免疫功能各指标变化情况。**结果** 治疗后试验组总有效率为 97.50%, 明显高于对照组的 75.00%, 两组差异有统计学意义($\chi^2 = 8.538, P = 0.003$)。试验组临床症状(口腔疱疹消退、体温恢复正常、皮疹消退)改善时间少于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。治疗后两组的 CRP、IL-17、TNF- α 水平均出现不同程度的降低, 且试验组降低更显著(均 $P < 0.05$), 而两组患儿 IgA、IgG、CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 均明显增加, 且试验组增加更显著(均 $P < 0.05$)。**结论** 甲泼尼龙联合丙种球蛋白可有效降低手足口病患儿血清 CRP、IL-17、TNF- α 表达水平, 提高患儿免疫功能。

关键词: 甲泼尼龙; 丙种球蛋白; 手足口病; 炎症因子; 免疫功能

中图分类号: R512.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2020)04-0503-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2020.04.033

手足口病是一种由肠道病毒引起的儿童常见的传染性疾病, 其中以柯萨奇病毒 A16 型和肠道病毒 71 型最为常见, 其临床症状表现为患儿手、足、口腔等部位出现疱疹、粘膜疱疹溃疡, 部分严重患儿可出现肺水肿、心肌炎、病毒性脑炎、肺出血等危重并发症, 严重威胁患儿的身体健康乃至生命安全^[1]。目前, 临床上针对该病的治疗主要采取抗病毒、激素、抗生素、营养支持联合其它对症措施, 但治疗效果有待进一步提高。甲泼尼龙是一种合成的糖皮质激素, 能与细胞浆内特异性的受体相结合, 大剂量甲泼尼龙冲击治疗可更大幅度发挥抑制炎症反应的风暴作用, 迅速控制病情, 改善肺水肿、脑水肿、循环衰竭等^[2]。丙种球蛋白是从健康人血浆中提取的丙种球蛋白制剂, 可使患儿从低或无免疫状态快速达到免疫保护状态, 提高患儿体内 IgG 水平, 起到直接中和毒素与杀死细菌和病毒的作用。此外, 免疫球蛋白还具有中和细胞因子、减轻炎症反应的作用^[3-4]。本研究以河北省石家庄市第二医院接受手足口病患儿 80 例为研究对象, 探讨甲泼尼龙联合丙种球蛋白冲击治疗手足口病的临床疗效及对炎症因子、免疫学指标的影响。

基金项目: 河北省卫生和计划生育委员会 2017 年度河北省医学科学研究重点课题计划(20170986)

作者简介: 赵允(1982-), 女, 河北石家庄深泽人, 硕士, 主治医师, 主要从事儿科工作。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2016 年 6 月—2017 年 12 月间河北省石家庄市第二医院收治的重症手足口病患儿 80 例作为研究对象, 随机分为试验组和对照组各 40 例, 纳入标准: ①符合 2010 版《手足口病诊疗指南》^[5] 中的相关诊断标准, 确诊为手足口病患儿; ②患儿病程 < 72 h; ③患儿符合大剂量甲泼尼龙联合小剂量丙种球蛋白冲击治疗适应症; ④患儿家属或监护人同意参与本次研究, 并签署知情同意书。本研究获医院伦理委员会批准。排除标准: ①患儿存在严重细菌感染; ②患儿合并存在严重心、肺等脏器疾病; ③对本研究所用药物存在禁忌证。

1.2 方法 两组患儿均给予退热、抗感染、抗病毒及维持水电解质平衡等常规治疗, 对照组加用大剂量甲泼尼龙治疗, 甲泼尼龙琥珀酸钠(辉瑞制药有限公司, 40 mg, 进口药品注册证号 H20130301), 使用剂量 10 mg/(kg·d), 30 min 内完成静脉注射, 连续治疗 3 d, 然后剂量减为 1~2 mg/(kg·d); 试验组加用大剂量甲泼尼龙联合小剂量丙种球蛋白冲击治疗, 注射用人免疫球蛋白(四川远大蜀阳药业股份有限公司, 国药准字 S20060063), 静脉注射, 总量 400 mg, 分 2 次给予, 甲泼尼龙使用方法和剂量与对照组相同。两组患儿均治疗 5 d。

1.3 实验室指标检测 分别于治疗前后在相同环境下抽取两组患儿晨起空腹肘静脉血 5 ml, 采用流式细

胞技术检测患儿细胞免疫指标 (CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺),医用离心机 3 000 r/min 离心 15 min,采用酶联免疫吸附试验检测患儿体液免疫指标 (IgA、IgG 和 IgM)、白细胞介素 17 (IL-17)、肿瘤坏死因子 (TNF-α) 及 C 反应蛋白 (CRP)。试剂盒均购自上海酶研生物科技有限公司。

1.4 观察指标及疗效判定标准^[6-7] 比较两组患儿治疗前后的 CRP、IL-17、TNF-α 水平及免疫功能各指标 (包括 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgA、IgG 和 IgM) 变化情况,治疗后口腔疱疹消退、体温恢复正常、皮疹消退时间及临床疗效。

根据《手足口病预防控制指南 (2010 年版)》^[5] 评估小儿手足口病患者治疗效果。治愈:患儿临床症状完全消失,无新发皮疹及疱疹,体温恢复正常;显效:患儿临床症状明显改善,皮疹、口腔溃疡减少或消失,体温基本恢复正常;无效:治疗后手足口病情未见改善或恶化。总有效率 = (治愈 + 显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

1.5 统计学分析 本研究采用 SPSS 22.0 进行数据分析,临床症状改善时间、实验室指标等计量资料进行 *t* 检验,临床疗效例数等计数资料进行 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 试验组中男性患儿 21 例,女性患儿 19 例,年龄 11 个月~7 岁,平均 (3.89±1.23) 岁,发热时间 (23.69±8.87) h;对照组中男性患儿 22 例,女性患儿 18 例,年龄 12 个月~6 岁,平均 (3.94±1.31) 岁,发热时间 (24.12±9.02) h。两组患儿的年龄 (*t* = 0.176, *P* = 0.861)、性别 (χ^2 = 0.050, *P* = 0.823) 及发热时间 (*t* = 0.215, *P* = 0.830) 等基本资料比较差异无统计学意义。

2.2 两组患儿的疗效比较 治疗后试验组总有效率为 97.50%,高于对照组的 75.00%,差异有统计学意义 (χ^2 = 8.538, *P* = 0.003)。见表 1。

表 1 两组患儿的临床疗效比较 (n, %)

组别	例数	治愈	显效	无效	总有效率
试验组	40	24 (60.00)	15 (37.50)	1 (2.50)	97.50 (39/40)
对照组	40	17 (42.50)	13 (32.50)	10 (25.00)	75.00 (30/40)

2.3 两组患儿治疗后的主要临床症状、体征改善时间比较 经治疗后,试验组患儿的主要临床症状、体征改善所用时间明显少于对照组,差异有统计学意义 (均 *P* < 0.05)。见表 2。

2.4 两组患儿治疗前后的 CRP、IL-17、TNF-α 水平

比较 两组患儿治疗前的 CRP、IL-17、TNF-α 水平比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05);治疗后两组患儿的 CRP、IL-17、TNF-α 水平均出现不同程度的降低,组间比较,试验组患儿降低更明显 (*P* < 0.05)。见表 3。

表 2 两组患儿治疗后的主要临床症状、体征改善时间比较 ($\bar{x} \pm s, d$)

组别	例数	口腔疱疹消退	体温恢复正常	皮疹消退
试验组	40	2.64±0.77	1.58±0.46	2.65±0.52
对照组	40	3.95±1.03	2.79±0.67	3.74±0.71
<i>t</i> 值		6.443	9.416	7.833
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

表 3 两组患儿治疗前后的 CRP、IL-17、TNF-α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CRP (mg/L)	IL-17 (μg/L)	TNF-α (pg/mL)
试验组 (n=40)	治疗前	29.83±3.26	32.49±4.15	3.77±0.31
	治疗后	7.91±1.36	13.56±2.13	1.33±0.16
对照组 (n=40)	治疗前	30.21±3.40	32.78±3.85	3.73±0.30
	治疗后	19.46±2.56	20.46±2.72	2.57±0.26
试验组治疗前后比较		<i>t</i> = 39.247, <i>P</i> < 0.05	<i>t</i> = 25.666, <i>P</i> < 0.05	<i>t</i> = 44.236, <i>P</i> < 0.05
对照组治疗前后比较		<i>t</i> = 15.975, <i>P</i> < 0.05	<i>t</i> = 16.530, <i>P</i> < 0.05	<i>t</i> = 18.480, <i>P</i> < 0.05
治疗后组间比较		<i>t</i> = 25.199, <i>P</i> < 0.05	<i>t</i> = 12.632, <i>P</i> < 0.05	<i>t</i> = 25.689, <i>P</i> < 0.05

2.5 两组患儿治疗前后的免疫功能指标比较 治疗前两组患儿的免疫功能指标比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05);治疗后两组患儿的 IgA、IgG、CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 均明显增加 (*P* < 0.05),且试验组患儿的 IgA、IgG、CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 均高于对照组,差异有统计学意义 (*P* < 0.05),见表 4。

表 4 两组患儿治疗前后的免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	时间	试验组 (n=40)	对照组 (n=40)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
IgA (g/L)	治疗前	0.53±0.08	0.54±0.09	0.525	0.601
	治疗后	1.05±0.26 *	0.74±0.19	6.088	0.000
IgG (g/L)	治疗前	4.63±0.61	4.64±0.59	0.075	0.941
	治疗后	6.93±0.41 *	6.19±0.36	8.578	0.000
IgM (g/L)	治疗前	1.21±0.27	1.24±0.28	0.488	0.627
	治疗后	1.25±0.29	1.22±0.31	0.447	0.656
CD3 ⁺ (%)	治疗前	47.41±3.13	46.97±3.24	0.618	0.539
	治疗后	65.81±5.88 *	55.59±4.85	8.480	0.000
CD4 ⁺ (%)	治疗前	26.51±2.44	27.12±2.18	1.179	0.242
	治疗后	37.66±2.66 *	31.34±2.75	10.447	0.000
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	治疗前	1.24±0.25	1.21±0.22	0.570	0.569
	治疗后	1.72±0.26 *	1.46±0.25	4.559	0.000

注:治疗后试验组与对照组比较, * *P* < 0.05。

3 讨论

目前,鉴于手足口病发生的病因,针对该病的治疗

主要采取抗病毒、激素、抗生素、营养支持联合其它对症措施,但上述药物单独治疗效果并不理想,对其临床疗效的最终改善无明显作用^[8-10]。

本研究结果表明,常规治疗后给予大剂量甲泼尼龙治疗临床有效率为 75.00%,与相关研究结果基本一致^[11]。丙种球蛋白是从健康人血浆中提取的丙种球蛋白制剂,经静脉给药后可在体内储留 2~3 周,迅速提高机体的 IgG 水平,可直接中和毒素,阻止病毒在体内复制,辅助杀伤病原体^[12]。丙种球蛋白还可调节 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 免疫细胞功能,抑制淋巴细胞的激活、单核巨噬细胞的吞噬作用,阻断神经细胞的免疫损伤,减轻炎症反应等作用,可有效降低机体的免疫刺激,改善患儿脑水肿等临床症状^[13],进一步避免病情恶化。

本研究中观察到,应用大剂量甲泼尼龙联合小剂量丙种球蛋白冲击治疗后,试验组患儿临床有效率高 97.50%,高于对照组的 75.00%,且试验组口腔疱疹消退、体温恢复正常、皮疹消退所用时间明显少于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。这表明甲泼尼龙联合丙种球蛋白疗效确切,可显著改善患儿的临床症状。手足口病患者常伴随免疫功能异常^[14],IgA、IgG、IgM、CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 是主要的免疫功能指标,本研究结果显示,治疗前后试验组的免疫功能各指标均高于对照组,这提示甲泼尼龙联合丙种球蛋白可明显改善患儿的免疫功能。既往研究表明,手足口病患儿在出现机体免疫应答的同时,伴随炎症反应^[15]。CRP 是一种急性时相反应蛋白,为非特异性炎症标记物。IL-17 的升高可导致局部炎症和皮肤丘疹损害,而过量 TNF- α 表达可加重机体炎症反应^[16]。

本研究结果表明,治疗前两组患儿的 CRP、IL-17、TNF- α 表达水平均较高,治疗后均出现显著降低,且试验组低于对照组。这提示,甲泼尼龙联合丙种球蛋白可有效降低手足口病患者血清 CRP、IL-17、TNF- α 水平。本研究也存在不足,样本例数偏少,仅为单中心研究,这也为后续大样本多中心随机对照研究指明了方向。

综上所述,甲泼尼龙联合丙种球蛋白可有效降低手足口病患者血清 CRP、IL-17、TNF- α 表达水平,提高患儿免疫功能,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] 李平,陈银苗,王海亮,等. 儿童手足口病重症病例的危险因素研究现状[J]. 实用预防医学, 2017, 24(2): 251-253.
- [2] 白晶. 丙种球蛋白治疗小儿重型手足口病的疗效观察[J]. 中国地

方病防治杂志, 2016, 31(9): 1070.

- [3] Arthur Huang KY, Chen MF, Huang YC, et al. Epitope-associated and specificity-focused features of EV71-neutralizing antibody repertoires from plasmablasts of infected children[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 762.
- [4] 甘先民,侯悦媚,黄乙勇,等. 低剂量甲泼尼龙对急性化脓性骨髓炎伴脓毒症患儿免疫功能及预后的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(14): 3327-3330.
- [5] 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): 5.
- [6] Zhu Z, Ye X, Ku Z, et al. Transcutaneous immunization via rapidly dissolvable microneedles protects against hand-foot-and-mouth disease caused by enterovirus 71[J]. J Control Release, 2016, 243: 291-302.
- [7] 史晓玲,李昭,王雪君. 甲泼尼龙联合丙种球蛋白对病毒性脑炎重症患儿康复进程及不良反应发生率的影响[J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(7): 804-806.
- [8] 万瑞融,杨玉芳,黄振光,等. 我院 2010—2013 年免疫抑制剂应用分析[J]. 中国药房, 2015, 26(2): 161-164.
- [9] Lazarenko AA, Alimbarova LM, Mordvintseva EY, et al. Development of the suppository form of human immunoglobulin preparation with high titers of antibodies to herpes simplex virus types 1 and 2 for the treatment of chronic forms of herpetic disease[J]. Vopr Virusol, 2017, 62(1): 36-41.
- [10] 潘国洪,严军平. 不同剂量肾上腺皮质激素联合抗感染药物治疗儿科重症感染效果[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(8): 666-669, 686.
- [11] Huang Q, Wang Y, Si C, et al. In interleukin-35 modulates the imbalance between regulatory T cells and T helper 17 cells in enterovirus 71-induced hand, foot, and mouth disease[J]. J Interferon Cytokine Res, 2017, 37(12): 522-530.
- [12] 王晓宇,成怡冰,宋春兰. 丙种球蛋白对 EV71 相关重症手足口病患儿热休克蛋白 70 水平的影响[J]. 广东医学, 2016, 37(17): 2663-2666.
- [13] Zhu F, Jiang Z, Li HW. Intestinal probiotics in relieving clinical symptoms of severe hand, foot, and mouth disease and potential mechanism analysis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(18): 4214-4218.
- [14] 李鹏,宋春兰,成怡冰,等. 丙种球蛋白对 EV71 感染相关肺出血高危儿免疫和细胞因子水平的影响[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(19): 3219-3222.
- [15] Meng J, Yao Z, He Y, et al. Long non-coding RNA expression profiles in different severity EV71-infected hand, foot and mouth disease patients[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 493(4): 1594-1600.
- [16] Qu M, Di S, Zhang S, et al. Vitamin D receptor protects glioblastoma A172 cells against Cocksackievirus A16 infection induced cell death in the pathogenesis of hand, foot, and mouth disease[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 493(2): 952-956.

收稿日期: 2019-06-13