



磷酸奥司他韦颗粒治疗小儿手足口病的临床疗效评估

谢铭江 曹夏丽 俞育昌 (龙岩市第二医院儿科 福建龙岩 364000)

摘要:目的 评估磷酸奥司他韦颗粒治疗小儿手足口病的临床效果,为手足口病的治疗提供依据。方法 回顾性分析我院2015年9月1日至2018年4月30日收住的普通型和重型小儿手足口病患者362例,将单纯给予利巴韦林的181例患儿设为对照组,将联合使用利巴韦林和奥司他韦两种抗病毒药的181例患儿作为观察组,观察二者的疗效差异。结果 观察组治疗的总有效率99.4%高于对照组的96.1% ($\chi^2=4.602$, $P < 0.05$),两组病程无差异 ($P > 0.05$),观察组的人均住院费用1723元低于与对照组的1868元 (U 值 $=-3.711$, $P < 0.05$)。结论 小儿手足口病治疗中应用磷酸奥司他韦颗粒可以提高疗效,且有助于降低住院费用。

关键词: 磷酸奥司他韦 小儿手足口病 临床疗效

中图分类号: R725.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187 (2018) 14-027-02

Evaluation of clinical efficacy of oseltamivir phosphate granule in the treatment of hand foot and mouth disease in children

XIE MingJiang, Cao Xia Li, Yu YuChang Longyan Second Hospital Pediatrics, Longyan, Fujian, 364000, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy of oseltamivir phosphate granules in the treatment of hand-foot-mouth disease (HFMD) in children, and to provide evidence for the treatment of HFMD. Methods A retrospective analysis of 362 children with HFMD from September 1, 2015 to April 30, 2018 was carried out. 181 children who were given ribavirin alone were selected as control group. 181 children who were treated with ribavirin and oseltamivir were taken as observation group. Results The total effective rate of observation group was 99.4% higher than 96.1% of control group ($\chi^2=4.602$, $P < 0.05$). There was no difference in the course of disease between two groups ($P > 0.05$). The average hospitalization cost of observation group was 1723 RMB lower than 1868 RMB of control group ($U = -3.711$, $P < 0.05$). Conclusion The use of oseltamivir phosphate granules in the treatment of hand, foot and mouth disease in children can improve the curative effect and help to reduce the cost of hospitalization.

Key words: Oseltamivir phosphate; hand foot Mouth disease; Clinical efficacy

手足口病 (Hand foot and mouth disease, HFMD) 是由肠道病毒 (Enterovirus, EV) 感染引起的一种儿童常见传染病, 5 岁以下儿童多发, 常见致病血清型为柯萨奇病毒 A 组 16 型 (Coxsackievirus, CV-A16) 和肠道病毒 71 型 (Enterovirus A71, EV-A71)。早期主要表现为发热, 手、足、口、臀等部位出疹, 可伴有咳嗽、流涕、食欲不振等症状, 即普通型手足口病。部分病例在 1~5 天内可出现中枢神经系统受累, 表现为精神差、嗜睡、吸吮无力、易惊、头痛、呕吐、烦躁、肢体抖动、肌无力、颈项强直等症状, 即发展为手足口病重症病例 [1]。磷酸奥司他韦具有选择性的抑制神经氨酸酶的作用 [2], 评估磷酸奥司他韦颗粒在小儿手足口病治疗中疗效具有重要的临床意义, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性分析我院 2015 年 9 月 1 日至 2018 年 4 月 30 日收住的普通型和重型小儿手足口病患者 502 例, 剔除 140 例, 研究人群 362 例。

1.1.1 纳入标准: ①出院诊断符合 2010 版《手足口病预防控制指南》中普通型和重型病例的疾病诊断标准; ②将试验内容告知患儿家长同意后并签署知情同意书, 并经龙岩市第二医院医学伦理学委员会批准并备案。

1.1.2 排除标准: ①排除危重型手足口病病例; ②排除合并其他严重慢性疾病或严重感染病例; ③排除先天性心脏病、癫痫等先天性疾病患儿; ④排除奥司他韦过敏患儿; ⑤排除 3 月龄及以下、72 月龄及以上患儿。

1.2 方法

362 例研究对象入院后, 均予常规手足口病治疗, 即喷洒开喉剑喷雾剂, 口服利巴韦林进行抗病毒治疗, 口服小儿柴桂颗粒退烧, 合理应用抗生素, 静脉补液维持机体内环境稳定, 呼吸困难者进行无创正压通气治疗。其中将单纯给予利巴韦林的 181 例患儿作为对照组, 将联合使用利巴韦林和奥司他韦

两种抗病毒药的 181 例患儿作为观察组。即观察组在对照组基础上加用磷酸奥司他韦颗粒 (国药准字 H20080763), 2 次/d, 根据患儿体重确定每次剂量, ≤ 15 kg 者 30mg/次, 15~23kg 者 45mg/次, 23~40kg 者 45mg/次, ≥ 40 kg 者 75mg/次。两组均连续用药 2~15 天。

1.3 判定标准

临床治疗期间, 密切观察患儿临床症状的改善情况, 根据疱疹消退、退热等指标, 在对治疗效果进行评价: ①治愈, 临床症状及体征消失; ②好转, 临床症状及体征显著改善, 体温恢复正常; ③无效, 临床症状及体征无明显改善或病情有恶化趋势者。

1.4 统计学方法

应用 Excel2007 建立数据库, 采用 SPSS25.0 统计软件完成统计分析, 计量资料采用中位数与四分位距表示, 组间比较采用 Kolmogorov-Smirnov Z、Mann-Whitney U 非参检验, 率的比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

362 例研究对象中户籍分别为本地级市域内 353 例 (97.5%)、市外 9 例 (2.5%); 男性 230 例, 女性 132 例; 年龄 3~57 月龄, M 为 18 (6, 30) 月龄, 其中 < 6 月龄病例 9 例 (2.5%)、6~18 月龄病例 166 例 (45.8%)、18~30 月龄病例 122 例 (33.7%)、 > 30 月龄病例 65 例 (18.0%); 病程 2~15 天, M 为 4 (3, 5) 天。

362 例病例中观察组: 男性 116 例, 女性 65 例; 年龄 3~56 月龄, M 为 18 (3, 33) 月龄; 病程 3~6 天, M 为 4 (3, 5) 天。362 例病例中对照组: 男性 114 例, 女性 67 例; 年龄 3~57 月龄, M 为 18 (6, 30) 月龄; 病程 2~15 天, M 为 4 (3, 7) 天。两组患儿的性别经 χ^2 检验, $\chi^2=0.048$, $P=0.827$, $P > 0.05$, 即该两组患儿的性别总体分布相同。两组患儿的月龄经 Kolmogorov-Smirnov Z 检验, $Z=0.683$, $P=0.739$, $P >$



0.05, 即该两组患儿月龄的总体分布相同。即认为两组患儿同质具有可比性。

2.2 两组患儿临床疗效比较

观察组治疗的总有效率99.4%高于对照组的96.1% ($\chi^2=4.602$, $P<0.05$)。

表1: 两组患儿临床疗效比较 [n (%)]

组别	例数(人)	治愈	好转	无效	总有效 ^a
观察组	181	151 (84.3)	29 (16.0)	1 (0.6)	180(99.4)
对照组	181	117 (64.6)	57 (31.5)	7 (3.9)	174(96.1)
χ^2 值	——		17.930 ^a		4.602 ^b
P 值	——		0.000		0.034

注: a. 似然比替代卡方值; b. Fisher 确切概率值。

2.3 两组患儿住院费用和病程比较

382例患儿住院费用经Kolmogorov-Smirnov正态性检验, 统计量 $D=0.228$, $Sig=0.000$, $P<0.05$, 认为该样本不服从正态分布, 偏度系数 $SKEW=3.484$, 偏度系数标准误 $\delta_{误}=0.128$, 峰度系数 $KURT=16.274$, 峰度系数标准误 $\delta_{误}=0.256$, 结合频数分布图知, 382例研究对象的住院费用呈正偏态分布。经Mann-Whitney U检验, 观察组的人均住院费用1723元低于与对照组的1868元 ($P<0.05$)。同理, 经Mann-Whitney U检验, 观察组与对照组的病程差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表2。即在住院天数(病程)相同的情况下, 联合使用利巴韦林和奥司他韦的病例组患儿住院费用低于单纯使用利巴韦林病例组。

表2: 两组患儿病程和总的住院费用的比较

分组	n	病程(天) M (95%CI)	人均住院费用(元) M (95%CI)
观察组	181	4(3 ~ 5)	1723(1241 ~ 2057)
对照组	181	4(3 ~ 7)	1868(1221 ~ 4294)
U 值	——	-0.043	-3.711
P 值	——	0.966	0.000

3 讨论

磷酸奥司他韦, 又名达菲, 具有选择性抑制神经氨酸酶作用, 是一种能有效阻止病毒颗粒释放的抗流感病毒药物。近年来磷酸奥司他韦单独或联合利巴韦林、单磷酸阿糖腺苷、西咪替丁等药物逐渐用于小儿手足口病的辅助治疗, 临床疗效好, 不良反应较少, 受临床医师广泛关注^[3]。

研究表明, 奥司他韦经胃肠道迅速吸收后进入体内, 主要由位于肝脏和肠壁的酯酶将其几乎完全转化为活性代谢产物——奥司他韦羧酸盐, 能竞争性地与病毒的神经氨酸酶的活性位点结合, 有效阻断神经氨酸酶活性, 阻止病毒在机体细胞内的进一步复制及释放, 避免邻近细胞被病毒入侵而进一步感染。磷酸奥司他韦活性代谢产物在肺、支气管、肺泡灌洗液、鼻黏膜、口腔、中耳和气管中均可达到较高的浓度, 且不影响人体感染后的正常体液免疫反应, 从而有效阻断了

病毒的播散^[4-5]。同时奥司他韦颗粒能够通过机体的血脑屏障, 对于由EV71等病毒引起的手足口病合并脑干脑炎也有较好的治疗作用^[6]。

本次研究发现, 联合使用利巴韦林和奥司他韦两种抗病毒药的手足口病患儿总有效率99.4%高于单纯给予利巴韦林的患儿96.1% ($P<0.05$), 与徐卫^[7]报告的磷酸奥司他韦颗粒在辅助治疗小儿手足口病的临床效果观察结论相一致。

本次研究发现, 普通型和重型手足口病患儿并没有因为联合使用利巴韦林和奥司他韦两种抗病毒药而缩短病程。提示磷酸奥司他韦抑制手足口病病毒的机制可能比较复杂, 尚有待进一步研究。

本次研究发现, 在病程相同的情况下, 联合使用利巴韦林和奥司他韦的病例组患儿住院费用低于单纯使用利巴韦林病例组。这可能与奥司他韦有提高患儿机体免疫功能有关^[8], 减少患儿并发症的发生和抗生素的使用, 减少危重型手足口病发生, 从而降低了诊查费用。

综述分析, 奥司他韦作为新型的抗病毒药物, 在小儿手足口病的治疗中效果明显, 用药简单, 副作用较少, 应用前景广阔。

鉴于目前奥司他韦治疗手足口病的相关研究较少, 且本次研究采用回顾性研究, 存在选择偏倚和信息偏倚, 导致本次结论相比现场临床实验而言, 结论有待进一步考究。因此, 尚需更多的基础和临床研究来了解其实际效应, 同时严格对照试验来观察其疗效及不良反应, 以期手足口病的治疗提供更为行之有效方案。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅. 手足口病诊疗指南[S]. 2018版. 国卫办医函[2018] 327号, 2018年5月15日.
- [2] 蔡志军, 刘小生, 刘跃梅. 磷酸奥司他韦颗粒辅助小儿手足口病临床疗效观察[J]. 临床合理用药, 2013, 6(5): 89-90.
- [3] 杨国龙. 磷酸奥司他韦颗粒治疗手足口病的研究进展[J]. 中外医学研究, 2018, 16(18): 186-188.
- [4] Adhisivam B, Venkatesh C. Oseltamivir for hand, foot and mouth disease[J]. Indian Pediatr, 2015, 52(8): 716.
- [5] Hibino A, Kondo H, Masaki H. Community and hospital-acquired infections with oseltamivir- and peramivir-resistant influenza A(H1N1) pdm09 viruses during the 2015-2016 season in Japan[J]. Virus Genes, 2017, 53(1): 89-94.
- [6] 谭艳芳, 魏婷婷, 欧阳文献, 等. 重症EV71型手足口病炎症因子的临床意义[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(12): 1156-1160.
- [7] 徐卫. 磷酸奥司他韦颗粒在辅助治疗小儿手足口病的临床效果观察[J]. 临床合理用药, 2016, 9(9): 63-64.
- [8] 董孝云, 张璋, 朱宏瑞, 等. 磷酸奥司他韦联合炎琥宁对儿童流感病毒感染患儿免疫功能及预后的影响分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(11): 2603-2606.

(上接第26页)

力学改变, 出现心率加快、血压、NE升高现象, 达克罗宁胶浆可以抑制心血管反应, 稳定血流动力学指标^[5]。维持麻醉中采用舒芬太尼麻醉也能有效降低心率、血压。观察组咽部并发症(12.0%)明显低于(34.0%), 麻醉效果安全可靠。

综上所述, 双腔气管插管属于侵入性操作, 插管前后容易引起心血管反应、咽喉不适。插管前给予达克罗宁胶浆具有润滑、局部麻醉作用, 能够稳定血流动力学指标, 降低咽喉并发症、心血管反应发生率, 值得临床推广。

参考文献

- [1] 梁荣丰, 庄上英, 杨凤泉等. 右美托咪定联合达克罗宁胶浆

对老年肾功能不全患者PCNL手术围插管与拔管期循环状况的影响[J]. 广东医学, 2016, 37(12):1782-1785.

- [2] 程亮, 朱明, 余四新等. 右美托咪定联合盐酸达克罗宁胶浆对腹腔镜胆囊切除术苏醒期躁动的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2015, 24(6):730-733.

- [3] 韦珊珊, 覃宝赞. 气管导管前端涂抹达克罗宁胶浆在气管插管全身麻醉中的应用效果[J]. 广西医学, 2016, 38(10):1392-1394.

- [4] 蔡瑛, 刘亚娟, 吴海莺等. 盐酸达克罗宁胶浆对声带息肉摘除术患者全麻苏醒期的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(7):81-83.

- [5] 王从辉, 刘雅芳, 盛福庭等. 达克罗宁复合丙泊酚用于无痛胃镜检查的临床效果[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(17):2911-2914.