

# 雾化吸入重组人干扰素 $\alpha$ 1b治疗肠道病毒71型手足口病患儿的疗效

袁娟<sup>1,2</sup> 邓慧玲<sup>1,2</sup> 李亚萍<sup>1</sup> 吴媛<sup>3</sup> 李梅<sup>1</sup> 王军<sup>2</sup> 张玉凤<sup>2</sup> 党双锁<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 观察雾化吸入重组人干扰素 $\alpha$ 1b治疗儿童肠道病毒71型(EV71)手足口病的疗效。**方法** 选取2016年4月至2017年3月西安市儿童医院和西安交通大学医学院第二附属医院收治的EV71手足口病患儿240例为研究对象(其中普通型和重型各120例),两组患儿以随机数字表和随机数余数分组法分别分为干扰素治疗组和对照组(各60例),并比较两型、两组患儿的临床表现、疗效及治疗前后血常规、白细胞介素(IL)及淋巴细胞亚群的变化。**结果** 普通型患儿治疗组总有效率为(96.7%),显著高于对照组(85.0%),差异有统计学意义( $\chi^2=4.90$ 、 $P=0.03$ )。热退时间、皮疹消退时间、口腔溃疡消退时间、正常进食时间及住院时间均短于对照组( $P$ 均 $<0.05$ )。治疗4 d后,白细胞、淋巴细胞、C-反应蛋白、IL-6和IL-10水平均显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。治疗后 $CD3^+$  ( $t=5.13$ 、 $P<0.001$ )、 $CD3^+CD4^+$  ( $t=2.66$ 、 $P<0.001$ )和 $CD3^+CD8^+$  ( $t=2.13$ 、 $P=0.02$ )水平显著高于对照组,差异均有统计学意义。重型患儿干扰素治疗组和对照组上述临床症状和指标比较结果与普通型患儿一致。**结论** 雾化吸入重组人干扰素 $\alpha$ 1b能够改善EV71手足口病患儿的临床症状、细胞因子及淋巴细胞亚群水平。

**【关键词】** 肠道病毒71型; 手足口病; 重组人干扰素 $\alpha$ 1b; 疗效

**Efficacy of recombinant human interferon  $\alpha$ 1b on children with hand, foot and mouth disease of Enterovirus 71 infection** Yuan Juan<sup>1,2</sup>, Deng Huiling<sup>1,2</sup>, Li Yaping<sup>1</sup>, Wu Yuan<sup>3</sup>, Li Mei<sup>1</sup>, Wang Jun<sup>2</sup>, Zhang Yufeng<sup>2</sup>, Dang Shuangshuo<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, <sup>2</sup>Department of Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Medical School, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China; <sup>3</sup>The Second Department of Infectious Diseases, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, China  
Corresponding author: Dang Shuangshuo, Email: dang212@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical efficacy of recombinant human interferon  $\alpha$ 1b on children with hand, foot and mouth disease (HFMD) of Enterovirus 71 (EV71) infection. **Methods** Total of 240 children with HFMD of EV71 infection including 120 severe cases and 120 mild cases were admitted in Xi'an Children's Hospital and the Second Affiliated Hospital of Medical School, Xi'an Jiaotong University from April 2016 to March 2017, and then were divided into interferon treatment group and control group in each severe and mild group by random number table and random number remainder grouping. The clinical symptoms, curative effects and blood routine, cytokines and lymphocyte subsets levels before and after treatment were compared in each severe and mild group, respectively. **Results** Among the mild cases, the total effective rate of the interferon treatment group (96.7%) was significantly higher than that of the control group (85.0%), with significant difference ( $\chi^2 = 4.90$ ,  $P = 0.03$ ), but antipyretic time, rash subsidence time, oral ulcer subsidence time, normal eating time and hospitalization period of the cases in interferon treatment group were shorter than those of the control group, with significant differences (all  $P < 0.05$ ). After 4 days of

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.06.004

基金项目: 国家自然科学基金(No. 81701632); 陕西省重点项目(No. 2017ZDXM-SF-07); 陕西省科技统筹重点产业创新链工程计划资助项目(No. 2016KTZD SF02-04)

作者单位: 710004 西安市, 西安交通大学第二附属医院感染科<sup>1</sup>、重症医学科<sup>3</sup>; 710003 西安市, 西安市儿童医院感染二科<sup>2</sup>

通信作者: 党双锁, Email: dang212@126.com

treatment, the levels of white blood cells, lymphocytes, C-reactive protein, interleukin-6 (IL-6) and IL-10 in interferon treatment group were significantly lower than those in control group (all  $P < 0.05$ ), and the levels of  $CD3^+$  ( $t = 5.13, P < 0.001$ ),  $CD3^+CD4^+$  ( $t = 2.66, P < 0.001$ ) and  $CD3^+CD8^+$  ( $t = 2.13, P < 0.001$ ) were all significantly higher, all with significant differences. Among the severe cases, the comparative results of the interferon treatment group and the control group were consistent with the mild cases. **Conclusions** Inhalation of recombinant human interferon  $\alpha 1b$  could improve the clinical symptoms and the levels of cytokines and lymphocyte subsets of children with HFMD of EV71 infection.

**【Key words】** Enterovirus 71; Hand, foot and mouth disease; Recombinant human interferon  $\alpha 1b$ ; Clinical efficacy

手足口病是儿科常见肠道病毒感染性疾病,近年来,患儿数量上升趋势较为显著,临床以发热、手足臀部皮疹及口腔疱疹为主要特征,重者多由肠道病毒71型(Enterovirus 71, EV71)感染引起,可并发脑炎、脑干脑炎、急性迟缓性麻痹、神经源性肺水肿、肺出血、循环衰竭等严重并发症,甚至死亡。针对EV71导致的手足口病,目前尚无特效抗病毒药物,临床治疗的主要措施为对症支持,防治并发症。重组人干扰素 $\alpha 1b$ 是我国自主研发的第一个基因工程I类新药,临床上广泛用于治疗多种儿童病毒感染性疾病<sup>[1-4]</sup>。其在EV71手足口病的治疗中也有应用,但未得到广泛普及,其疗效和安全性有待进一步研究。因儿童对肌肉注射依从性较差,故干扰素在儿童临床应用多采用雾化吸入法。鉴于此,本文分析雾化吸入重组人干扰素 $\alpha 1b$ 治疗EV71手足口病的疗效,现报道如下。

## 资料与方法

### 一、临床资料

按纳入标准及排除标准选取2016年4月至2017年3月西安市儿童医院感染二科和西安交通大学医学院第二附属医院感染科收治的EV71手足口病患者共240例(普通型、重型各120例),各型患儿按入院顺序、随机数字表和随机数余数分组法分别分为干扰素治疗组(下文简称治疗组)和对照组(各60例)。

具体方法为:从随机数字表中任一数字开始按同一方向选取120个随机数字(为其编排序号1~120),采用随机数余数分组法将普通型和重型患儿分别分为治疗组和对照组各60例。随机数分组表由专人(不参与本课题研究)生成和保管,符合入选标准的120例患儿按入院先后顺序对应随机数字的序号获得随机数字和组别,两组患儿一般资

料差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ),具有可比性,详见表1。

表1 治疗组和对照组EV71型手足口病患者一般资料

组别	例数	男/女 (例)	平均年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	入院病程 ( $\bar{x} \pm s$ , d)
普通型				
治疗组	60	31/29	$3.25 \pm 0.72$	$2.82 \pm 0.65$
对照组	60	32/28	$3.31 \pm 0.91$	$2.98 \pm 0.76$
统计量		$\chi^2 = 0.03$	$t = 0.40$	$t = 1.24$
P值		0.85	0.69	0.22
重型				
治疗组	60	32/28	$1.82 \pm 0.52$	$2.63 \pm 0.65$
对照组	60	33/27	$1.78 \pm 0.41$	$2.79 \pm 0.76$
统计量		$\chi^2 = 0.03$	$t = 0.47$	$t = 1.24$
P值		0.85	0.64	0.22

### 二、纳入标准与排除标准

1. 纳入标准: ①符合《手足口病诊疗指南(卫生部2010年版)》<sup>[5]</sup>(以下简称《指南》)的临床诊断标准,且外周血肠道病毒EV71-IgM和肛拭子EV71 RNA检测均为阳性,并根据《指南》区分普通型和重型; ②所有患儿监护人均签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会批准(批准文号: 2017-190)。

2. 排除标准: ①依据《指南》诊断为危重型者; ②对干扰素及其成分过敏者; ③有癫痫病史者; ④有其他脏器严重疾病者; ⑤入组前曾接受激素、免疫剂治疗者; ⑥有自身免疫性疾病者; ⑦依从性差者。

3. 退出标准: 试验过程中患儿向危重型转化,需要使用糖皮质激素或人免疫球蛋白者。

### 三、治疗方法

两组普通型患儿均给予碘甘油口腔护理、

营养补液支持、退热等对症治疗。治疗组患儿额外给予雾化吸入重组人干扰素 $\alpha 1b$ 注射液(北京三元基因工程有限公司;批准文号:国药准字S20010006,下同)抗病毒治疗,2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、2次/d、5 d为1个疗程。

两组重型患儿均给予降颅压、止惊、营养神经、碘甘油口腔护理、营养补液支持、退热等对症治疗。治疗组患儿额外给予雾化吸入重组人干扰素 $\alpha 1b$ 注射液抗病毒治疗,2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、2次/d、5 d为1个疗程。

#### 四、观察指标

1. 症状和体征:热退时间、皮疹消退时间、口腔溃疡消退时间、正常进食时间、神经系统症状恢复时间(仅重型120例)和住院时间。

2. 血常规:白细胞(white blood cells, WBC)、淋巴细胞(lymphocytes, Lym)和C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。

3. 细胞因子:白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、白细胞介素-13(interleukin-13, IL-13)。采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA),试剂购自上海江莱生物科技有限公司。

4. 免疫功能指标:CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>和CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>淋巴细胞亚群均采用流式细胞仪检测,试剂购自美国Becton Dickinson公司。

#### 五、疗效判定标准

1. 普通型疗效判定标准:①显效:治疗3 d内,患儿体温正常,皮疹大部分消退,口腔疱疹、溃疡明显减少,精神食纳可;②有效:治疗3 d内,患儿发热热峰下降,皮疹减少,口腔疱疹、溃疡减少,精神食纳好转;③无效:治疗3 d内,患儿仍高热,皮疹及口腔疱疹、溃疡无明显消退,精神食纳仍差。

2. 重型疗效判断标准:①显效:治疗5 d内,患儿体温正常,皮疹消退,能正常进食,神经系统受累表现(如嗜睡、易惊、呕吐等症状)消失,且影像学或实验室检查显示正常;②有效:治疗5 d内,患儿体温正常,皮疹消退,部分神经系统体征未恢复,如肌力减低、腱反射减弱等,影像学或实验室检查显示正常;③无效:持续高热(> 39  $^{\circ}\text{C}$ )超过5 d,患儿神经系统受累症状持续时间5 d以上,继发脑干脑炎等并发症,影像学检查显示遗留不同程度的后遗症。

#### 六、统计学处理

采用SPSS 18.0软件录入数据并进行统计学分析,总有效率为计数资料,以率(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;热退时间、皮疹消退时间、口腔溃疡消退时间、正常进食时间、神经系统系统症状恢复时间、住院时间及实验室检测指标为计量资料且呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

#### 一、EV71型手足口病患者临床疗效

普通型EV71型手足口病患者治疗组总有效率为96.7%,显著高于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.90$ 、 $P = 0.03$ );重型EV71型手足口病患者治疗组总有效率为95.0%,显著高于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.23$ 、 $P = 0.04$ ),见表2。

#### 二、EV71型手足口病患者临床症状改善时间和住院时间

普通型和重型EV71型手足口病患者治疗组热退时间、皮疹消退时间、口腔溃疡消退时间、正常进食时间及住院时间均显著短于对照组( $P < 0.05$ );重型患儿神经系统症状恢复时间显著短于该型对照组( $P < 0.05$ ),差异均有统计学意义,详见表3。

#### 三、治疗前后两型患儿WBC、Lym及CRP水平

治疗前,普通型和重型患儿中治疗组和对照组WBC、Lym及CRP水平差异均无统计学意义( $P$ 均> 0.05);治疗4 d后,两型治疗组和对照组患儿WBC、Lym及CRP水平较治疗前均显著降低( $P$ 均< 0.05),且治疗组显著低于对照组( $P$ 均< 0.05),差异均有统计学意义,详见表4。

#### 四、治疗前后两型患儿IL-6、IL-10和IL-13水平

治疗前,普通型和重型对照组和治疗组患儿细胞因子IL-6、IL-10和IL-13水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗4 d后,普通型对照组和治疗组患儿的细胞因子IL-6、IL-10和IL-13水平较治疗前均显著降低,其中,治疗组IL-6和IL-10水平显著低于对照组,差异有统计学意义( $P$ 均< 0.05),但治疗组IL-13水平较对照组差异无统计学意义( $t = 1.47$ 、 $P = 0.07$ );治疗4 d后,重型患儿对照组和治疗组的细胞因子IL-6、IL-10和IL-13水平较治疗前均显著降低,且治疗组患儿显著低于对照组,差异均

有统计学意义 ( $P$ 均 $< 0.05$ )，见表5。

五、治疗前后两型患儿淋巴细胞亚群百分比普通型和重型患儿对照组和治疗组治疗前后

的淋巴细胞亚群百分比变化趋势相同：治疗前两种类型对照组和治疗组患儿CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>和CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>和CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>水平差异无统计学意义

表2 普通型和重型 EV71 型手足口病患儿疗效 [例 (%) ]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
普通型					
治疗组	60	38 (63.3)	20 (33.3)	2 (3.3)	58 (96.7)
对照组	60	33 (55.0)	18 (30.0)	9 (15.0)	51 (85.0)
统计量		—	—	—	4.90
P值		—	—	—	0.03
重型					
治疗组	60	32 (53.3)	25 (41.7)	3 (5.0)	57 (95.0)
对照组	60	26 (43.3)	24 (40.0)	10 (16.7)	50 (83.3)
统计量		—	—	—	4.23
P值		—	—	—	0.04

注：总有效 = 显效 + 有效；“—”：无相关数据

表3 普通型和重型 EV71 型手足口病患儿临床症状改善时间和住院时间 ( $\bar{x} \pm s, d$ )

组别	例数	热退时间	皮疹消退时间	口腔溃疡消退时间	正常进食时间	神经系统症状恢复时间	住院时间
普通型							
治疗组	60	2.08 ± 0.59	4.49 ± 0.61	4.08 ± 1.03	1.98 ± 0.41	—	5.26 ± 0.66
对照组	60	3.35 ± 0.80	5.21 ± 0.72	5.55 ± 0.92	3.23 ± 0.74	—	6.45 ± 0.41
t值		9.90	5.91	8.24	11.45	—	11.86
P值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	—	< 0.001
重型							
治疗组	60	3.11 ± 0.48	4.58 ± 0.83	4.37 ± 0.96	3.56 ± 0.52	5.03 ± 0.37	7.13 ± 0.43
对照组	60	4.75 ± 0.67	5.51 ± 0.97	5.86 ± 1.13	4.73 ± 0.68	6.12 ± 0.58	8.25 ± 0.57
t值		15.41	5.64	7.78	10.59	12.27	12.15
P值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注：“—”：无相关数据

表4 普通型和重型 EV71 型手足口病患儿治疗前后 WBC、Lym 和 CRP 水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	WBC ( $\times 10^9/L$ )		Lym ( $\times 10^9/L$ )		CRP (mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
普通型							
治疗组	60	11.26 ± 0.23	7.05 ± 1.89 <sup>a</sup>	5.07 ± 2.06	3.67 ± 1.17 <sup>a</sup>	11.49 ± 3.79	4.61 ± 1.37 <sup>a</sup>
对照组	60	11.49 ± 3.61	8.29 ± 2.71 <sup>a</sup>	4.78 ± 1.83	4.22 ± 1.28 <sup>a</sup>	11.98 ± 4.06	6.22 ± 1.15 <sup>a</sup>
t值		0.32	2.91	0.82	2.46	0.68	6.97
P值		0.37	< 0.001	0.21	0.01	0.25	< 0.001
重型							
治疗组	60	15.32 ± 4.13	7.18 ± 1.23 <sup>a</sup>	7.82 ± 1.86	4.12 ± 0.98 <sup>a</sup>	14.61 ± 2.19	5.31 ± 1.26 <sup>a</sup>
对照组	60	15.13 ± 3.72	8.42 ± 2.51 <sup>a</sup>	7.63 ± 2.08	4.81 ± 1.08 <sup>a</sup>	14.38 ± 2.06	6.74 ± 1.13 <sup>a</sup>
t值		0.26	3.44	0.53	3.66	0.59	6.54
P值		0.40	< 0.001	0.30	< 0.001	0.28	< 0.001

注：与该型该组患儿治疗前比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$

( $P$ 均 $> 0.05$ )；治疗4 d后，对照组和治疗组患儿CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>和CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>水平较治疗前均显著升高，且治疗组显著高于对照组，差异有统

计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ )；对照组和治疗组患儿CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>水平较治疗前差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )，见表6。

表5 普通型和重型EV71型手足口病患儿治疗前后IL-6、IL-10和IL-13水平( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)

组别	例数	IL-6		IL-10		IL-13	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
普通型							
治疗组	60	7.96 ± 4.23	3.45 ± 1.89 <sup>a</sup>	6.97 ± 3.06	3.81 ± 1.17 <sup>a</sup>	34.89 ± 7.74	24.91 ± 6.38 <sup>a</sup>
对照组	60	8.38 ± 4.59	4.89 ± 2.71 <sup>a</sup>	7.31 ± 2.61	4.22 ± 1.28 <sup>a</sup>	35.67 ± 6.95	26.46 ± 5.13 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.52	3.38	0.65	1.83	0.58	1.47
$P$ 值		0.30	0.00	0.26	0.04	0.28	0.07
重型							
治疗组		50.87 ± 19.32	23.05 ± 9.76 <sup>a</sup>	44.06 ± 17.14	14.79 ± 7.18 <sup>a</sup>	58.79 ± 8.63	32.37 ± 6.43 <sup>a</sup>
对照组		52.31 ± 17.48	30.29 ± 10.54 <sup>a</sup>	45.28 ± 16.60	20.43 ± 8.37 <sup>a</sup>	60.18 ± 7.12	37.12 ± 4.97 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.43	3.90	0.40	3.96	0.96	4.53
$P$ 值		0.33	< 0.001	0.35	< 0.001	0.17	< 0.001

注：与该型该组患儿治疗前比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$

表6 普通型和重型EV71型手足口病患儿治疗前后淋巴细胞亚群百分比( $\bar{x} \pm s$ , %)

组别	例数	CD3 <sup>+</sup>		CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>		CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>		CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup>	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
普通型									
治疗组	60	54.02 ± 8.92	68.14 ± 7.23 <sup>a</sup>	29.24 ± 8.48	39.58 ± 7.43 <sup>a</sup>	22.55 ± 5.78	26.24 ± 5.65 <sup>a</sup>	10.08 ± 5.06	11.17 ± 4.87
对照组	60	53.45 ± 9.61	61.23 ± 7.52 <sup>a</sup>	29.57 ± 8.59	35.76 ± 8.27 <sup>a</sup>	22.08 ± 4.89	24.17 ± 4.97 <sup>a</sup>	10.32 ± 4.37	11.22 ± 3.42
$t$ 值		0.34	5.13	0.21	2.66	0.48	2.13	0.28	0.07
$P$ 值		0.37	< 0.001	0.42	< 0.001	0.32	0.02	0.39	0.47
重型									
治疗组	60	42.21 ± 10.92	63.37 ± 8.56 <sup>a</sup>	21.32 ± 6.88	36.36 ± 6.95 <sup>a</sup>	18.25 ± 5.87	24.35 ± 5.07 <sup>a</sup>	12.53 ± 5.04	13.18 ± 4.79
对照组	60	41.38 ± 11.61	51.41 ± 6.98 <sup>a</sup>	21.53 ± 7.56	32.45 ± 7.32 <sup>a</sup>	17.98 ± 5.49	22.42 ± 4.63 <sup>a</sup>	12.67 ± 4.28	13.09 ± 4.53
$t$ 值		0.40	8.39	0.16	3.00	0.26	2.18	0.16	0.11
$P$ 值		0.34	< 0.001	0.44	< 0.001	0.40	0.02	0.44	0.46

注：与该型该组患儿治疗前比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$

## 讨 论

手足口病是由肠道病毒引起的儿童常见传染病，在多个国家和地区出现过多次较大规模的流行和暴发，严重威胁学龄前儿童尤其是3岁以内婴幼儿的健康，近年来引起广泛关注。该病以发热、手足臀部皮疹、口腔疱疹溃疡等为主要临床表现，轻症病例具有自限性，愈后良好，重症病例常合并脑

膜脑炎、脊髓灰质炎样急性迟缓性麻痹、脑干脑炎等神经系统并发症，部分患儿因肺水肿、肺出血、循环功能衰竭而死亡。EV71引起的手足口病多数为重症病例，病死率较高<sup>[6]</sup>，目前尚无特效疗法，因此积极探寻有效疗法成为医学界研究热点。

干扰素是一类具有广谱抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用的蛋白质，根据受体和功能不同，分为I型、II型和III型，是机体天然免疫的重要组成部分

分。干扰素 $\alpha$  (I型)是抗病毒免疫应答的起始免疫因子之一,具有诱导宿主细胞产生多种抗病毒蛋白而抑制病毒复制的作用<sup>[7]</sup>。手足口病致病机制尚未明确,近年多项研究发现, EV71可通过2A或3C蛋白抑制机体产生内源性干扰素,进而削弱干扰素介导的针对病毒的自然免疫应答<sup>[8-11]</sup>。补充外源性干扰素 $\alpha 1b$ 能提升机体干扰素水平,可作为天然免疫的补充,促进JAK-STAT信号转导通路的活化,诱导机体分泌抗病毒的效应蛋白,抑制病毒复制,刺激适应性免疫应答,增强病毒清除,减轻组织病理损伤<sup>[12]</sup>;还能调节病毒感染导致的T淋巴细胞亚群失衡<sup>[13]</sup>。而国内多项研究也表明,雾化吸入重组人干扰素 $\alpha 1b$ 对EV71所致手足口病也有确切疗效<sup>[14,15]</sup>,还可降低EV71所致的神经系统损伤<sup>[16]</sup>。

机体免疫系统的保护作用主要依赖于细胞因子和免疫细胞的相互调节。当外源性抗原进入机体后,免疫细胞可分泌IL-6等促炎细胞因子,促进并放大免疫应答;同时也可分泌IL-10、IL-13等抗炎细胞因子,发挥免疫调节作用,防止免疫应答过度亢进而损伤机体。谢金纯等<sup>[17]</sup>报道,重型和普通型手足口病患儿IL-6、IL-10表达水平高于健康儿童。李伟等<sup>[18]</sup>报道, EV71手足口病重型患儿IL-6、IL-10水平较普通型患儿高,提示重型患儿机体处于更复杂的免疫紊乱和动态失衡中。陈清<sup>[19]</sup>报道, EV71手足口病患儿IL-6、IL-13水平显著高于健康儿童,且随着严重程度而增高。Chen等<sup>[20]</sup>研究报道,患儿手足口病病情愈严重, IL-6、IL-10和IL-13水平愈高,提示其对EV71疗效评估有积极意义。本文研究中,普通型治疗组患儿治疗后IL-6和IL-10表达水平显著低于对照组(重型患儿相同,且IL-13表达水平也显著低于对照组)。T淋巴细胞( $CD3^+$ )数量代表机体细胞免疫水平,主要包括 $CD3^+CD4^+$ 和 $CD3^+CD8^+$ 细胞,其在抑制和清除病毒感染过程中发挥核心作用。NK细胞( $CD16^+CD56^+$ )为自然杀伤细胞,可在IL-2、干扰素 $\alpha$ 和肿瘤坏死因子 $\alpha$ 等细胞因子诱导下分泌穿孔素、NK细胞毒因子和肿瘤坏死因子,进而在病毒感染早期发挥免疫杀伤作用<sup>[21]</sup>。王洁等<sup>[22]</sup>和王军等<sup>[23]</sup>研究表明, EV71手足口病患儿淋巴细胞亚群百分比较正常儿童偏低,并且T淋巴细胞百分比随病情加重有降低趋势。多项报道<sup>[23-25]</sup>提示检测淋巴细胞亚群对评估EV71手足口病病情及干预治疗有积极意义。本研究表明,治疗后普通型和重型患儿治疗组 $CD3^+$ 、 $CD3^+CD4^+$

和 $CD3^+CD8^+$ 水平均显著高于对照组。

综上,雾化吸入重组人干扰素 $\alpha 1b$ 治疗EV71所致手足口病,可以缓解手足病患儿的临床症状,调节炎症因子表达水平,改善细胞免疫状态且雾化吸入给药方便,易为患儿和家长接受。

## 参 考 文 献

- [1] 申昆玲, 张国成, 尚云晓, 等. 重组人干扰素- $\alpha 1b$ 在儿科临床应用专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(16): 1214-1219.
- [2] Komatsu H, Inui A, Fujisawa T. Pediatric hepatitis B treatment[J]. Ann Transl Med, 2017, 5(3): 37.
- [3] 尚云晓, 黄英, 刘恩梅, 等. 雾化吸入重组人干扰素- $\alpha 1b$ 治疗小儿急性毛细支气管炎多中心研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(11): 840-844.
- [4] 国琴, 李思思. 重组人干扰素- $\alpha 1b$ 喷雾剂治疗儿童疱疹性咽峡炎疗效观察[J]. 儿科药理学杂志, 2019, 25(2): 31-33.
- [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): 1473-1475.
- [6] 党双锁, 邓慧玲, 李亚萍, 等. 1 381例手足口病患者的流行病学及临床特征分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2013, 7(4): 505-508.
- [7] Boasso A. Type I Interferon at the interface of antiviral immunity and immune regulation: The curious case of HIV-1[J/OL]. Scientifica(Cairo), 2013, 2013: 580968[2017-11-03].
- [8] Wang B, Xi X, Lei X, et al. Enterovirus 71 protease 2Apro targets MAVS to inhibit anti-viral type I interferon responses[J]. PLoS Pathog, 2013, 9(3): e1003231.
- [9] Feng Q, Langereis MA, Lork M, et al. Enterovirus 2Apro targets MDA5 and MAVS in infected cells[J]. J Virol, 2014, 88(6): 3369-3378.
- [10] Lee Y, Wang Y, Wang J, et al. Enterovirus 71 blocks selectively type I interferon production through the 3C viral protein in mice[J]. J Med Virol, 2012, 84(11): 1779-1789.
- [11] Lei X, Cui S, Zhao Z, et al. Etiology, pathogenesis, antivirals and vaccines of hand, foot, and mouth disease[J]. Natl Sci Rev, 2015, 2(3): 268-284.
- [12] 黄艳娟, 张国成, 刘瑞清, 等. 重组人干扰素 $\alpha 1b$ 对呼吸道合胞病毒感染小鼠酪氨酸蛋白激酶/信号传导与转录活化因子通路的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(10): 772-775.
- [13] 刘瑞清, 张国成, 黄可飞, 等. 重组人干扰素 $\alpha 1b$ 对呼吸道合胞病毒感染小鼠外周血T淋巴细胞亚群及肺组织病理学的影响[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(9): 1639-1644.
- [14] 徐艳利, 田庆玲, 姜太一, 等. 雾化吸入重组人干扰素 $\alpha 1b$ 对重症手足口病早期的治疗作用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(8): 627-630.
- [15] 陈鸿健, 叶宁, 于毅. 干扰素- $\alpha 1b$ 雾化吸入治疗小儿手足口病98例疗效分析[J]. 医学临床研究, 2013, 30(7): 1302-1303, 1306.
- [16] 张瑜, 谢燕, 袁娟, 等. 雾化吸入IFN- $\alpha 1b$ 对重症手足口病脑保护作用的研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(9): 1071-1074.
- [17] 谢金纯, 林广裕, 陆学东, 等. 手足口病患儿血清细胞因子水平及

- 其与病情的相关性[J]. 中华实用儿科临床杂志,2013,28(10):756-759.
- [18] 李伟, 蒋玉红, 宋金莲, 等. EV71相关手足口病患儿T细胞及细胞因子检测及意义[J]. 现代生物医学进展,2013,13(7):1330-1332.
- [19] 陈清. IL-6和IL-13与EV71型肠道病毒感染手足口病患儿发病的相关性[J]. 重庆医学,2015,18(26):3634-3636.
- [20] Chen ZF, Li RQ, Xie ZC, et al. IL-6, IL-10 and IL-13 are associated with pathogenesis in children with Enterovirus 71 infection[J]. Int J Clin Exp Med,2014,7(9):2718-2723.
- [21] 何维主编. 医学免疫学[M]. 北京: 人民卫生出版社,2010:152, 187-193.
- [22] 王洁, 陈东, 赵昕峰, 等. EV71型手足口患儿免疫相关指标变化水平分析[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(14):2197-2201.
- [23] 王军, 邓慧玲, 袁娟, 等. 淋巴细胞亚群失衡与EV71型手足口病重症化的相关性[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2017,11(2):156-161.
- [24] 袁圣福, 李洁, 祝伟宏. 肠道病毒71感染手足口病患儿外周血T淋巴细胞亚群及免疫球蛋白检测研究[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(12):3112-3114.
- [25] 吴慧莲. 手足口病患儿T淋巴细胞亚群与NK细胞和血清白细胞介素, TNF- $\alpha$ 变化的研究[J]. 中国妇幼保健,2017,32(13):2921-2923.
- (收稿日期: 2019-02-21)  
(本文编辑: 孙荣华)

袁娟, 邓慧玲, 李亚萍, 等. 雾化吸入重组人干扰素 $\alpha$ 1b治疗肠道病毒71型手足口病患儿的疗效[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019,13(6):478-484.