

论著·临床研究

利巴韦林气雾剂治疗小儿手足口病的有效性和安全性研究

张会平 王丽 钱继红 蔡康 陈颖虹 张庆立 俞慧菊

(上海交通大学医学院附属新华医院儿科, 上海 200092)

[摘要] **目的** 评价利巴韦林气雾剂治疗手足口病(HFMD)患儿的有效性和安全性。**方法** 采用随机、双盲、对照研究方法。119例轻症HFMD患儿随机分为试验组(59例)和对照组(60例)。试验组应用利巴韦林气雾剂治疗,首次使用1h内喷4次,以后每隔1h喷1次;2日以后,一日4次,每次2~3揿,连续用药7d。对照组采用安慰剂,用法同试验组。两组均加用“抗病毒口服液”口服。记录治疗前和治疗后口腔溃疡、皮疹、鼻塞、流涕、喷嚏、咳嗽、发热等临床症状评分,评价治疗效果;分别于治疗前、治疗后5~7d取咽拭子,用RT-PCR法检测病毒载量以评价两组阴转率。**结果** 完成研究报告表规定内容的受试者试验组有57例,对照组56例。用药5~7d后,试验组肠道病毒总阴转率高于对照组($P<0.01$);试验组和对照组的综合疗效评价总显效率分别为89%、29%,总有效率分别为89%、43%,试验组的总显效率和总有效率均高于对照组。用药后两组均无头晕、呕吐等不良反应发生,外周血三系指标均无明显下降。**结论** 利巴韦林气雾剂治疗轻症HFMD疗效确切,用药剂量小、不良反应轻,值得临床推广应用。[中国当代儿科杂志, 2014, 16(3): 272-276]

[关键词] 利巴韦林气雾剂;手足口病;随机、双盲、对照试验;儿童

Efficacy and safety of ribavirin aerosol in children with hand-foot-mouth disease

ZHANG Hui-Ping, WANG Li, QIAN Ji-Hong, CAI Kang, CHEN Ying-Hong, ZHANG Qing-Li, YU Hui-Ju. Department of Pediatrics, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China (Qian J-H, Email: qianjh668@126.com)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of ribavirin aerosol in children with hand-foot-mouth disease (HFMD). **Methods** A randomized, double-blind, placebo-controlled trial was performed. A total of 119 children with mild HFMD were randomly divided into an observed group ($n=59$) and a control group ($n=60$). In the observed group, ribavirin aerosol was given four times within the first hour, followed by once every other hour for the remaining time of the day and day 2; from days 3 to 7, it was given 4 times per day, with 2-3 sprays every time, for 7 days. In the control group, placebo was given in the same way as in the observed group. Additionally, both groups used oral antiviral liquid. The scores of clinical symptoms including oral ulcer, skin rash, nasal congestion, runny nose, sneezing, cough, and fever before and after treatment were recorded to evaluate treatment outcomes. Throat swabs were taken before treatment and 5-7 days after treatment to measure viral load by RT-PCR and to compare the negative conversion rate between the two groups. **Results** Fifty-seven patients in the observed group and 56 patients in the control group were tested according to the original research design. After 5-7 days of treatment, the observed group had a significantly higher overall negative conversion rate of enterovirus than the control group ($P<0.01$). The overall marked response rate and overall response rate of the observed group were 89% and 89%, respectively, significantly higher than those of the control group (29% and 43%). During treatment, there were no adverse reactions such as dizziness, vomiting, and notable decreases in hemoglobin, white blood cells, and platelets in the two groups. **Conclusions** Ribavirin aerosol can be effectively and safely used for treating mild HFMD. With low dosage and few adverse reactions, it holds promise for clinical application. [Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(3): 272-276]

Key words: Ribavirin aerosol; Hand-foot-mouth disease; Randomized, double-blind, controlled trial; Child

[收稿日期] 2013-07-22; [接受日期] 2013-12-10
[基金项目] 上海市科委基金项目(10dz1920205)。
[作者简介] 张会平,女,硕士研究生。
[通信作者] 钱继红,女,主任医师。

手足口病 (hand-foot-mouth disease, HFMD) 是一种常由柯萨奇病毒 A16 型 (CA16) 或肠道病毒 71 型 (EV71) 引起的急性出疹性传染病, 传染性强, 主要发生在 5 岁以下儿童, 尤其是婴幼儿^[1]。多数患者以发热、口腔炎和手足、臀部皮疹为临床表现, 症状轻微; 少数患者出现脑膜炎、脑炎、脑脊髓炎、肺水肿、循环障碍等并发症, 个别重症患儿病情进展快, 易发生死亡, 故积极治疗早期病例显得尤为重要。利巴韦林作为一种广谱抗病毒药物, 广泛用于治疗各种病毒性感染, 包括病毒性肝炎、下呼吸道感染、单纯或带状疱疹、麻疹等。2011 年 8 月至 2012 年 8 月我院应用利巴韦林气雾剂治疗轻症 HFMD 患儿, 观察利巴韦林气雾剂治疗轻症 HFMD 的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为 2011 年 8 月至 2012 年 8 月我院收治的轻症 HFMD 患儿 119 例。所有患儿的入选均得到监护人的知情同意, 并得到我院医学伦理委员会审查批准。

入选标准: (1) 年龄 ≤ 6 岁; (2) 依据《手足口病诊疗指南 2010 版》^[2] 临床诊断为 HFMD; (3) 病程在 72 h 内的初发病者, 且未用过其他抗病毒药或解热镇痛药; (4) 临床表现可排除其他疾病。

排除标准: (1) HFMD 重症病例; (2) 具有重症 HFMD 早期表现的病例; (3) 入选前 7 d 内使用过抗病毒药物 (包括中成药) 者; (4) 继发细菌感染者 (CRP > 8 mg/L); (5) 下呼吸道感

染患者; (6) 对利巴韦林过敏者; (7) 30 d 内参加过其他药物临床研究者。

入选的 119 例患儿由独立的第三方统计人员采用区组随机法进行分组, 按 1:1 的比例随机将 119 例受试患儿分入试验组或对照组, 试验组 59 例, 对照组 60 例。受试者符合入选标准后, 根据受试者的入组顺序按编号由小到大的原则确定受试者的药物编号, 依次进行试验药物的发放, 并按要求进行药品发放登记, 开始用药。

试验组因不良反应和失访各脱落 1 例, 实际完成 57 例; 对照组因合并症、失访等原因共脱落 4 例, 实际完成 56 例; 两组脱落剔除发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患儿性别构成及年龄分布等人口统计学资料相近 ($P > 0.05$)。治疗前两组患儿在口腔溃疡范围与程度、皮疹数量与程度、鼻塞流涕喷嚏、咳嗽、发热等方面的比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方案 试验组应用利巴韦林气雾剂 (上海信谊药厂有限公司生产), 首次使用 1 h 内喷 4 次, 以后每隔 1 h 喷 1 次; 2 日以后, 一日 4 次, 每次 2~3 揿, 患儿每日平均剂量 15~20 mg (30~40 揿, 每揿一次约释药 0.5 mg), 连续用药 7 d。对照组采用安慰剂, 用法同试验组。两组均加用“抗病毒口服液”口服, 同时根据临床出现的症状进行对症治疗。

1.2.2 评价指标 用药 5~7 d 后评价治疗效果, 记录治疗前和治疗后临床症状评分 (表 1); 分别于治疗前、治疗后 5~7 d 取咽拭子, 以肠道病毒通用引物、EV71 和 CA16 专用引物进行 RT-PCR 法扩增病毒 RNA, 比较两组患儿病毒转阴率。

表 1 临床症状评分标准

症状体征	0 分	1 分	2 分	3 分
口腔溃疡				
范围	无	局部轻度充血, 无糜烂	双侧会厌部	上腭、颊黏膜、双侧会厌部均有
程度	无	红, 少量疱疹 / 粟粒疹	红肿充血, 有轻度糜烂	红肿充血, 有广泛糜烂
皮疹				
数量	无	<5 颗	5~10 颗	≥ 10 颗
程度	无	疱疹结痂中, 或皮疹开始消退	无新发皮疹	有新发皮疹
鼻塞、流涕、喷嚏	无	轻度流涕, 偶发喷嚏, 不影响呼吸和睡眠	介于轻度和重度之间	鼻塞重、流涕多、频发喷嚏, 影响呼吸和睡眠
咳嗽	无	轻度咳嗽, 不影响进食、生活	介于轻度和重度之间	咳嗽显著, 昼夜咳嗽频繁, 影响睡眠
发热 (肛温)	<38℃	38.0~38.5℃	38.6~39.5℃	>39.5℃

1.2.3 疗效标准 (1) 病毒学疗效评价标准: 病毒阴转率 = 治疗后病毒阴性病例数 / 基线病毒阳性病例数 × 100%。(2) 退热疗效评价标准: ①痊愈: 体温恢复正常 (肛温 ≤ 37.5℃); ②显效: 体温自基值下降 ≥ 1.0℃; ③有效: 体温自基值下降 0.5~0.9℃; ④无效: 体温下降 < 0.5℃或升高者。(3) 临床症状疗效评价标准: ①痊愈: 临床症状评分分值降至 0; ②显效: 临床症状评分分值减少 ≥ 2; ③有效: 临床症状评分分值减少 ≥ 1, 且 < 2; ④无效: 临床症状评分分值无改变或增加 (各单项临床症状疗效评价仅针对该单项临床症状基线异常的患者)。(4) 综合疗效评价标准: ①痊愈: 病毒阴转, 全部症状达到痊愈标准, 且无并发症; ②显效: 病毒阴转, 且全部症状达到显效标准, 但未达到治愈标准, 且无并发症; ③有效: 病毒三项 (EV、EV71、CA16) 中有一项病毒阴转均归入有效, 全部症状达到有效标准, 但未达到显效标准, 且无并发症; ④无效: 病毒三项均未转阴, 或三项中任一项疗效判断显示无效, 或出现并发症。

1.2.4 安全性评估 安全性评价参数包括临床试验期间观察到的不良事件、实验室检查及生命体征在治疗前后的变化。

1.3 统计学分析

统计学分析采用 SAS 9.2 统计分析软件进行。计数资料的统计描述用例数 (%) 表达; 计量资料的统计描述用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。本研究中所有的统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。二分类计数资料的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法, 疗效指标的组间比较采用 CMH 检验; 两组间计量资料的比较采用成组 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验。

2 结果

2.1 病毒学疗效

用药前咽拭子病毒学检查结果显示, 试验组肠道病毒总阳性率为 80% (47/59), 对照组为 65% (39/60), 其中 EV71 阳性率试验组为 57% (27/47), 对照组为 62% (24/39), CA16 阳性率试验组为 13% (6/47), 对照组为 10% (4/39), 治疗前两组肠道病毒总阳性率及 EV71 和 CA16 阳性率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。用药 5~7 d 后试验组肠道病毒总阴转率高于对照组 ($\chi^2 = 10.66, P = 0.001$); 试验组 EV71 阴转率亦高于对照组 ($\chi^2 = 4.403, P = 0.036$); 两组 CA16 阴转率比较差异无统计学意义 (表 2)。

表 2 两组用药 5~7 d 后肠道病毒阴转率比较

组别	总肠道病毒			EV71			CA16		
	治疗前 阳性数	治疗后 阴转数	阴转率 (%)	治疗前 阳性数	治疗后 阴转数	阴转率 (%)	治疗前 阳性数	治疗后 阴转数	阴转率 (%)
对照组	39	23	59	24	13	54	4	3	75
试验组	47	42	89 ^a	27	22	81 ^b	6	5	83

注: a 为与对照组比较, $P < 0.01$; b 为与对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 临床症状疗效

用药 5~7 d 后, 试验组口腔溃疡症状改善的总显效率和总有效率均高于对照组 (分别 $\chi^2 = 52.15, 23.40$, 均 $P < 0.0001$); 试验组皮疹症状改善的总显效率明显高于对照组 ($\chi^2 = 7.88, P = 0.005$), 而两组皮疹症状改善的总有效率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.81, P = 0.1783$)。见表 3。

表 3 两组用药 5~7 d 后口腔溃疡及皮疹症状改善的比较 [例 (%)]

组别	口腔溃疡			皮疹		
	例数	总显效率	总有效率	例数	总显效率	总有效率
对照组	57	19(33)	35(61)	60	50(83)	56(93)
试验组	56	55(98) ^a	55(98) ^a	59	58(98) ^a	58(98)

注: 总显效率 = (痊愈 + 显效) / 总例数 × 100%; 总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数 × 100%; 两组间比较均采用 CMH 检验。a 为与对照组比较, $P < 0.01$ 。

用药前试验组和对照组鼻塞、流涕、喷嚏的评分分别为 0.02 ± 0.13 、 0.10 ± 0.30 ，用药 5~7 d 后两组评分均为 0，用药前后两组差值的比较显示差异无统计学意义 ($Z=1.89$, $P=0.059$)；用药前试验组和对照组咳嗽评分分别为 0.07 ± 0.25 、 0.17 ± 0.42 ，用药 5~7 d 后试验组、对照组咳嗽评分分别为 0、 0.03 ± 0.18 ，用药前后两组差值的比较差异无统计学意义 ($Z=0.88$, $P=0.3764$)；用药前试验组和对照组发热评分分别为 0.93 ± 0.96 、 1.03 ± 1.04 ，用药 5~7 d 后试验组、对照组发热评分分别为 0、 0.05 ± 0.29 ，用药前后两组差值的比较差异无统计学意义 ($Z=0.18$, $P=0.8589$)。

2.3 综合疗效评价

用药 5~7 d 后，试验组综合疗效评价总显效率显著高于对照组 ($\chi^2=35.61$, $P<0.0001$)；试验组综合疗效评价总有效率亦显著高于对照组 ($\chi^2=27.50$, $P<0.0001$)。见表 4。

2.4 安全性评价

研究期间，两组患儿生命体征无明显异常，两组差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗前、治疗后的实验室检查结果显示：治疗后两组白细胞水平均有所下降，但都在正常范围内，治疗前、治疗后两组间白细胞、血小板、血红蛋白的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)，见表 5。两组均无头晕、呕吐等不良反应发生。

表 4 两组用药 5~7 d 后综合疗效的比较

组别	总例数	痊愈例数	显效例数	有效例数	无效例数	总显效率 (%)	总有效率 (%)
对照组	56	13	3	8	32	29	43
试验组	57	46	2	3	6	89 ^a	89 ^a

注：总显效率=(痊愈+显效)/总例数×100%；总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数×100%；采用 CMH 检验。a 为与对照组比较， $P<0.01$ 。

表 5 治疗前后两组白细胞、血小板、血红蛋白的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	白细胞 ($\times 10^9/L$)		血小板 ($\times 10^9/L$)		血红蛋白 (g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	$8.6 \pm 2.9(60)$	$6.5 \pm 1.7(49)$	$274 \pm 76(60)$	$319 \pm 84(49)$	$117 \pm 10(60)$	$123 \pm 12(49)$
试验组	$9.5 \pm 3.4(59)$	$7.0 \pm 2.0(51)$	$276 \pm 71(59)$	$344 \pm 100(51)$	$118 \pm 9(59)$	$121 \pm 12(51)$
t 值	1.322	1.255	0.160	1.310	0.592	0.605
P 值	0.190	0.213	0.873	0.193	0.555	0.547

注： $\bar{x} \pm s$ 后括号中数据为检测例数。

3 讨论

HFMD 流行早期病原体主要以 CA16 型为主，20 世纪 70 年代以后，有 HFMD 与 EV71 感染相关的报道^[3]。近年研究发现引起 HFMD 流行的病毒主要为 EV71 与 CA16 感染交替出现，二者为 HFMD 主要的致病病原体^[4]。杨晓红等^[5]报道 2010 年昆明地区儿童 HFMD 以 CA16 感染为主，但感染 EV71 更易导致重症 HFMD，且重症患儿集中在 3 岁以下儿童，病毒载量与患儿病情无关。本研究病原学结果显示，我院 2011 年 8 月至 2012 年 8 月入组的轻症 HFMD 患儿肠道病毒总阳性率试验组为 80%，对照组为 65%，两组中 EV71 阳性率均明显高于 CA16 阳性率。目前尚无特效抗

肠道病毒药物，也无安全有效的疫苗进行早期预防，主要是对症处理和脏器支持治疗^[6]。因此早期判定 HFMD 患儿病情轻重，分别给予重症和轻症患儿恰当的治疗、减少因长期大剂量用药导致的不良反应尤为重要。

利巴韦林是一种核苷类似物，1970 年由 Witkouski 和 Robins 等合成。利巴韦林的抗病毒能力较强，对 RNA 病毒有着较强的抑制作用，也可以抑制 DNA 病毒的复制^[7]。利巴韦林常用剂型有注射剂、片剂、口服液、气雾剂等，大剂量长期全身用药可引起白细胞减少、贫血、血清转氨酶和胆红素升高，肌肉或静脉注射该药可出现变态反应，表现为红色丘疹、荨麻疹、支气管哮喘、输液样反应等，这些不良反应使其临床应用受到

限制,尤其在儿科的应用。本研究中应用利巴韦林气雾剂进行随机、双盲、安慰剂对照研究,研究期间监测患儿的生命体征和血常规等实验室检查项目,治疗前、治疗后两组间白细胞、血小板、血红蛋白的差异及治疗前后差值的两组间比较差异均无统计学意义,两组均无头晕呕吐等不良反应发生,说明应用利巴韦林气雾剂治疗轻症 HFMD 具有良好的安全性。

药物动力学证实呼吸道给药利巴韦林的浓度为血浆高峰的 500~1000 倍,利巴韦林吸入后的半衰期仅为 2 h,明显减少了药物的毒性作用^[8]。近年国内外已有较多应用利巴韦林气雾剂治疗病毒感染的报道。Boeckh 等^[9]应用利巴韦林气雾剂治疗造血干细胞移植受者呼吸道合胞病毒感染 14 例,证实优先应用利巴韦林气雾剂可安全有效地降低呼吸道合胞病毒的病毒载量。丁娴等^[8]应用利巴韦林气雾剂治疗婴幼儿 HFMD 66 例,治疗后热退时间、疱疹消退时间、开始进食时间、痊愈时间均短于对照组,治疗组总有效率为 100%。张维红^[10]应用利巴韦林气雾剂联合蒲地兰消炎口服液治疗小儿 HFMD 108 例,治疗组总有效率为 94.45%,高于单用蒲地兰消炎口服液治疗(66.66%),并具有明显缩短病程时间,加快病情痊愈的作用,且无不良反应。本研究观察利巴韦林气雾剂治疗小儿 HFMD 临床疗效,试验组和对照组的综合疗效评价总显效率分别为 89%、29%,总有效率分别为 89%、43%,试验组的总显效率和总有效率均高于对照组,且肠道病毒阴转率及溃疡愈合疗效优于对照组,同以上研究报道结果一致,说明雾化吸入使药物直达口咽、鼻咽等部位,局部浓度高,起效迅速,抑制或杀伤病毒的疗效更佳,可促使口腔溃疡更快愈合。值得注意的是,虽然试验组的肠道病毒总阴转率及 EV71 阴转率明显高于对照组,差异有统计学意义,但两组 CA16 的阴转率比较差异无统计学意义,考虑与此次 HFMD 的流行病学特征及样本数量有限有关,关于利巴韦林气雾剂对 CA16 病毒的作用效果尚需进一步研究。

本研究还显示,用药后 5~7 d,试验组皮疹症状改善的总显效率高于对照组,其总有效性与对照组相比差异无统计学意义,说明利巴韦林气雾剂可明显促进皮疹消除。但两组在鼻塞、流涕、

喷嚏症状疗效、咳嗽症状疗效、发热症状疗效方面的比较差异均无统计学意义,与洪建国等^[11]的研究结果一致。

轻症 HFMD 因仅为病毒感染,完全可以用利巴韦林气雾剂结合口服抗病毒药物来治疗^[12],疗效确切,用药剂量小、不良反应轻,可免除因打针、吃药所引起的疼痛或服药困难,患儿依从性好,同时减轻患儿痛苦和护士负担^[11,13],在儿科具有很广的应用前景。

[参 考 文 献]

- [1] 王小燕,邓慧玲,符佳.手足口病 2103 例临床表现及流行病学分析[J].陕西医学杂志,2010,39(1):56-58.
- [2] 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,2010,3(24):1473-1475.
- [3] Ma H, He F, Wan J, et al. Glucocorticoid and pyrazolone treatment of acute fever is a risk factor for critical and life-threatening human enterovirus 71 infection during an outbreak in China, 2008[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2010, 29(6): 524-529.
- [4] Puenpa J, Theamboonlers A, Korkong S, et al. Molecular characterization and complete genome analysis of human enterovirus 71 and coxsackievirus A16 from children with hand, foot and mouth disease in Thailand during 2008-2011[J]. *Arch Virol*, 2011, 156(11): 2007-2013.
- [5] 杨晓红,吴茜,温柏平,等.2010 年昆明地区儿童手足口病的流行特征[J].中国当代儿科杂志,2012,14(3):192-194.
- [6] 张中,李梅,刘志峰.南京地区 2009 年 6733 例手足口病流行病学分析[J].现代预防医学,2011,38(20):4269-4271.
- [7] Graci JD, Cameron CE. Mechanisms of action of ribavirin against distinct viruses[J]. *Rev Med Virol*, 2006, 16(1): 37-48.
- [8] 丁娴,陈灿华,柏进,等.利巴韦林气雾剂治疗婴幼儿手足口病疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2009,18(35):4345-4346.
- [9] Boeckh M, Englund J, Li Y, et al. Randomized controlled multicenter trial of aerosolized ribavirin for respiratory syncytial virus upper respiratory tract infection in hematopoietic cell transplant recipients[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(2): 245-249.
- [10] 张维红.利巴韦林气雾剂联合蒲地兰治疗手足口病疗效观察[J].中国热带医学,2009,9(5):856-857.
- [11] 洪建国,李臻,曹兰芳,等.利巴韦林气雾剂治疗小儿上呼吸道感染病毒性感染的多中心临床观察[J].临床儿科杂志,2006,24(6):525-528.
- [12] Wong JP, Christopher ME, Viswanathan S, et al. Aerosol and nasal delivery of vaccines and antiviral drugs against seasonal and pandemic influenza[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2010, 4(2): 171-177.
- [13] 王华芳,郦建娣,赵小芳.利巴韦林气雾剂治疗疱疹性咽峡炎疗效观察[J].中国当代儿科杂志,2009,11(6):494-495.

(本文编辑:邓芳明)