

· 百家园 ·

## 金莲清热泡腾片治疗手足口病专家建议



扫一扫下载指南原文

闫永彬, 丁 樱, 韩姗姗

(中国民族医药学会儿科分会 河南 郑州 450000)

**摘要:**手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)是一种常见的传染病,西医目前对于治疗 HFMD 无特效药,主要以对症治疗为主。中成药金莲清热泡腾片治疗普通型 HFMD 有一定优势。本研究在循证医学、专家共识的基础上,形成金莲清热泡腾片治疗普通型 HFMD 的专家建议。

**关键词:**手足口病;金莲清热泡腾片;专家建议

中图分类号: R256.1 文献标志码: A 文章编号: 1673-4297(2019)03-0093-04

DOI: 10.16840/j.issn1673-4297.2019.03.29

手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)是一种常见的由人肠道病毒(human enterovirus, HEV)引起的传染病,大多数症状轻微,临床表现为手、足、口腔等部位的斑丘疹、疱疹,并伴有发热、厌食、乏力等全身症状,少数病例可出现脑膜炎、脑炎、脑脊髓炎、肺水肿、循环障碍等,严重者甚至死亡。HFMD 传染性强,自 1957 年开始在亚洲和太平洋等地区流行以来,已引起全世界的普遍关注。我国自 2008 年将 HFMD 纳入丙类传染病以来,每年都有大规模的 HFMD 流行<sup>[1-3]</sup>。西医目前对于 HFMD 无特效药,主要以对症治疗为主<sup>[4]</sup>。

### 1 流行病学

#### 1.1 传染源

人是肠道病毒的唯一宿主,患儿和隐性感染者为 HFMD 流行期间的主要传染源,隐性感染者为 HFMD 散发期间的主要传染源,病毒显性感染与隐性感染之比约为 1:100<sup>[5]</sup>。

#### 1.2 传播途径

HFMD 的主要感染途径为经口摄入,引起 HFMD 流行的主要传播途径为接触性传播,直接接触患儿或隐性感染者的唾液、痰液、鼻涕、粪便或疱疹液,间接接触患儿使用过的或隐性感染者的生活物品,均可造成感染<sup>[6]</sup>。

#### 1.3 易感人群

人群对引起 HFMD 的肠道病毒普遍易感,大多数成年人以隐性感染为主,儿童则多表现为显性感染,且主要集中在 5 岁以下<sup>[1,7]</sup>。我国发病者平均年龄约为 2.3 岁<sup>[1]</sup>。

#### 1.4 流行特征

HFMD 最早由 1957 年新西兰的 Seddon 描述,后因在 1959 年英国的伯明翰流行而被 ALSOP 等命名为“手足口病”<sup>[8]</sup>。该病发病例数逐年升高,已由 2006 年的 13637 例增至 2014 年的 2 781 719 例,直至 2015 年才出现小幅降低<sup>[9]</sup>,近年来又有增长趋势。HFMD 可以全年发生,其中 3—8 月为发病高峰期<sup>[7]</sup>。

### 2 病原学

HFMD 由 HEV 引起,包括脊髓灰质炎病毒(poliovirus, PV)、柯萨奇病毒(coxsackievirus, CV)、埃可病毒(echovirus, ECHO)及新型肠道病毒。引起致病的病毒型以柯萨奇病毒 A 组 2, 4, 5, 7, 9, 10, 16 型, B 组 2, 4, 5 型, 埃可病毒 13, 19, 30 型和肠道病毒 71 型为主,尤以柯萨奇病毒 A 组 16 型(CV-A16)和肠道病毒 71 型(EV71)最为常见<sup>[10-12]</sup>。

### 3 临床表现<sup>[13-14]</sup>

#### 3.1 潜伏期

多为 2~10 d, 平均 3~5 d。

#### 3.2 临床症状与体征

根据疾病的发生、发展过程,将手足口病分为如下 5 期。

3.2.1 第 1 期(出疹期) 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。部分患儿仅表现为皮疹或疱疹性咽峡炎,个别患儿可无皮疹。典型皮疹表现为斑丘疹、丘疹、疱疹,皮疹周围有炎性红晕,疱疹内液体较少,不痛不痒,皮疹恢复时不结痂、不留疤。不典型皮疹通常

作者简介: 闫永彬(1969-) 男,主任医师,硕士生导师,医学博士,主要从事儿科临床、教学和科研工作。

通信作者: 丁樱(1951-) 女,主任医师,教授,博士生导师,主要从事儿科临床、教学和科研工作。E-mail: dingying3236@126.com

小、厚、硬、少,有时可见瘀点、瘀斑。某些型别肠道病毒如 CV-A6 和 CV-A10 所致皮损严重,皮疹可表现为大疱样改变,伴疼痛及痒感,且不限于手、足、口部位。

此期属于 HFDM 普通型,绝大多数在此期痊愈。

3.2.2 第2期(神经系统受累期) 少数患儿可出现中枢神经系统损害,多发生在病程 1~5 d 内,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。

此期属于 HFDM 重症型,大多数可痊愈。

3.2.3 第3期(心肺功能衰竭前期) 多发生在病程 5 d 内,表现为心率和呼吸增快、出冷汗、四肢末梢发凉、皮肤发花、血压升高。

此期属于 HFDM 重症危重型。及时识别并正确治疗,是降低病死率的关键。

3.2.4 第4期(心肺功能衰竭期) 临床表现为心动过速(个别患儿心动过缓)、呼吸急促、口唇发绀、咳粉红色泡沫痰或血性液体、血压降低或休克。亦有患儿以严重脑功能衰竭为主要表现,临床可见抽搐、严重意识障碍等。

此期属于 HFDM 重症危重型,病死率较高。

3.2.5 第5期(恢复期) 体温逐渐恢复正常,神经系统受累症状和心肺功能逐渐恢复,少数可遗留神经系统后遗症。部分 HFDM 患儿(多见于 CV-A6、CV-A10 感染者)在病后 2~4 周有脱甲的症状,新甲于 1~2 个月后长出。

大多数患儿预后良好,一般在 1 周内痊愈,无后遗症。少数患儿发病后迅速累及神经系统,发展为循环衰竭、神经源性肺水肿的患儿病死率高。

#### 4 实验室检查<sup>[13-14]</sup>

##### 4.1 血常规及 C-反应蛋白(CRP)

多数患儿白细胞计数正常,部分患儿白细胞计数、中性粒细胞比例及 CRP 可升高<sup>[15]</sup>。

##### 4.2 血生化

部分患儿丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)轻度升高,病情危重者肌钙蛋白、血糖、乳酸升高。

##### 4.3 脑脊液

神经系统受累时,脑脊液符合病毒性脑膜炎和/或脑炎改变,表现为外观清亮,压力增高,白细胞计数增多,以单核细胞为主(早期以多核细胞升高为主),蛋白正常或轻度增多,糖和氯化物正常。

##### 4.4 病原学及血清学

临床样本(咽拭子、粪便或肛拭子、血液等标

本)肠道病毒特异性核酸检测阳性或分离到肠道病毒。出疹期血清相关病毒 IgM 抗体阳性。恢复期血清 CV-A16、EV71 或其他可引起 HFDM 的肠道病毒中和抗体比出疹期有 4 倍及以上升高。

#### 5 诊断标准<sup>[13]</sup>

结合流行病学史、临床表现和病原学检查做出诊断。

##### 5.1 临床诊断

5.1.1 流行病学史 常见于学龄前儿童,婴幼儿多见。流行季节,当地托幼机构及周围人群有 HFDM 流行,发病前与 HFDM 患儿有直接或间接接触史。

5.1.2 临床表现 符合上述临床表现。极少数病例皮疹不典型,部分病例仅表现为脑炎或脑膜炎等,诊断需结合病原学或血清学检查结果。

##### 5.2 确诊

在临床诊断病例的基础上,具有下列之一者即可确诊。1) 肠道病毒(CV-A16、EV71)特异性核酸检测阳性;2) 分离出肠道病毒,并鉴定为 CV-A16、EV71 型或其他可引起 HFDM 的肠道病毒;3) 出疹期血清相关病毒 IgM 抗体阳性;4) 恢复期血清相关肠道病毒的中和抗体比出疹期有 4 倍及以上升高。

#### 6 金莲清热泡腾片治疗 HFMD 专家建议

金莲清热泡腾片是根据中医经典名方——汉·张仲景《伤寒论》中的白虎汤和清·吴鞠通《温病条辨》中的增液汤加减化裁而来的纯中药复方制剂,由金莲花、大青叶、石膏、知母、生地、玄参、炒苦杏仁等 7 味中药经加工制成的泡腾片制剂,具有清热解毒、利咽生津、止咳祛痰之功效。为保留传统方剂中的有效成分,采用了制作工艺更为复杂的泡腾片,以达到传统方剂与现代剂型的巧妙结合。

有关研究表明,金莲清热泡腾片、金莲清热泡腾片原料药对检测的 CoxA16 和 EV71 均有一定的抑制活性作用<sup>[16]</sup>。近年来多篇临床文献报道也证实了本品治疗普通型 HFMD 的疗效<sup>[17-19]</sup>,已被国家卫生计生委颁布的《手足口病诊疗指南(2010 年版)》<sup>[17-19]</sup>作为普通型 HFMD 肺脾湿热证的推荐中成药之一。本研究旨在循证医学、专家共识的基础上,形成金莲清热泡腾片治疗普通型 HFMD 专家建议。

##### 6.1 研究方法

6.1.1 文献研究 全面检索中文数据库(中国知网、维普、万方、中国生物医学文献服务系统)和英文数据库(Medline、Embase、Cochrane Library、Clinical Trail)中关于金莲清热泡腾片治疗 HFMD 的系

统综述/Meta分析、随机对照研究、非随机对照研究、队列研究、病例对照研究、病例系列、病例报告、药理研究、卫生经济学研究,并采用牛津循证医学证据分级标准<sup>[20]</sup>对筛选获得的临床研究证据进行分级评价。

6.1.2 共识会议 遴选 HFMD 中医药治疗及方法学方面的专家,以专家共识会议的形式,对以上证据分级、不良反应评价内容、具体服用方法等进行公开研讨后,对专家意见进行整理,撰写金莲清热泡腾片治疗 HFMD 专家建议。

## 6.2 金莲清热泡腾片在 HFMD 治疗中的应用证据

6.2.1 减轻症状持续时间、缩短病程 一项纳入 8 项研究共 1170 例普通型 HFMD 患儿的 Meta 分析<sup>[21]</sup>中,有 5 项研究(共 754 例)表明金莲清热泡腾片单独使用或联合抗病毒药物均能缩短退热时间,3 项研究(395 例)结果提示金莲清热泡腾片单独使用或联合抗病毒药物的皮疹消退时间均短于抗病毒药物(证据等级 1 b)。以上结果与另外一项纳入 9 项随机对照试验共 1188 例患儿,运用金莲清热泡腾片联合西医常规方法(抗病毒、基础对症治疗等)治疗 HFMD 患儿的 Meta 分析<sup>[22]</sup>结果基本一致(证据等级 1 b)。1 项纳入 9 篇随机对照试验(RCT)的 Meta 分析<sup>[22]</sup>中有 2 篇文献提及了 HFMD 患儿的疱疹消退时间,3 篇文献比较了 HFMD 患儿的口腔溃疡消退时间,5 篇文献统计了 HFMD 患儿的总痊愈时间,结果均提示金莲清热泡腾片联合西医常规治疗组的口腔溃疡消退、总痊愈时间显著短于西医常规治疗组(证据等级 1 b)。1 项随机双盲多中心 RCT<sup>[20]</sup>共 288 例 HFMD 患儿的研究结果表明,金莲清热泡腾片组较西医常规治疗组的中位退热时间明显缩短(8 h/80 h),退热效果显著(RR 19.8,95%CI 12.8~30.7),手、足皮疹中位治愈时间明显缩短(14 h/74 h),随访期间金莲清热泡腾片组皮疹或口腔溃疡的症状评分中位数迅速改善,金莲清热泡腾片组的平均住院时间为 6 d,而西医常规治疗组为 7 d(证据等级 1 b)。

6.2.2 总有效率比较 1 项金莲清热泡腾片治疗 HFMD 的 Meta 分析<sup>[21]</sup>共纳入 8 项研究、1170 例普通型 HFMD 患儿,其中有 6 项提及了总有效率的指标;6 项研究中有 2 项采用金莲清热泡腾片联合抗病毒药物干预治疗,研究结果显示,金莲清热泡腾片联合抗病毒药物治疗 HFMD 的有效率优于单纯使用抗病毒药物;2 项研究为金莲清热泡腾片不联用抗病毒药物治疗 HFMD,结果表明与安慰剂组或空

白对照组比较,金莲清热泡腾片的疗效更为显著;2 项研究单纯使用金莲清热泡腾片或利巴韦林治疗 HFMD,结果提示单纯使用金莲清热泡腾片疗效优于单纯使用利巴韦林(证据等级 1 b)。此结果与另一项包含 9 项研究的 Meta 分析<sup>[22]</sup>结论基本一致(证据等级 1 b)。

6.2.3 安全性 2 项 Meta 分析<sup>[21-22]</sup>描述了不良反应的发生情况,其中单纯金莲清热泡腾片组(2 项研究)出现了 3 例轻度腹泻,单纯利巴韦林组(4 项研究)出现了 2 例皮疹、4 例纳差、2 例恶心呕吐和 3 例未描述具体临床表现的不良反应,未监测到严重或致命的不良事件。1 篇随机对照双盲 RCT<sup>[19]</sup>结果表明,金莲清热泡腾片联合西医常规治疗组和西医常规治疗组均未见严重不良事件及毒副作用的发生。

## 6.3 金莲清热泡腾片治疗 HFMD 专家建议

在以上证据的基础上,达成金莲清热泡腾片治疗 HFMD 的以下专家建议。

1) 适用于普通型 HFMD 的治疗。

2) 在一般治疗和对症治疗的基础上服用金莲清热泡腾片可减轻 HFMD 的临床症状,缩短热程、皮疹、疱疹、口腔溃疡持续时间<sup>[14]</sup>(证据等级 1 b)。一般治疗<sup>[13]</sup>包括以下几项内容。①普通病例门诊治疗:注意隔离,避免交叉感染;清淡饮食;做好口腔和皮肤护理。②积极控制高热:体温超过 38.5℃者,应采用物理降温(温水擦浴、使用退热贴等)联合用退热药物治疗。③其他对症、支持治疗:惊厥病例需要及时止惊;需严密监测生命体征,做好呼吸支持准备;保持呼吸道通畅,必要时吸氧;注意营养支持,维持水、电解质平衡。

3) 推荐用法用量。<1 岁,每次 1 片,1 日 3 次;1~<7 岁,每次 1~2 片,1 日 4 次;7~18 岁,每次 2 片,1 日 3 次,高热时 1 日 4 次。加热水 50 mL,泡腾溶解后口服。疗程为 3~7 d。

4) 注意事项。金莲清热泡腾片含有泡腾崩解剂,遇水即刻产生大量气泡,可能导致儿童窒息等,故禁止采用先吞片、后喝水的方法服用。金莲清热泡腾片中含生地黄和玄参,可促进呼吸道和肠道腺体的分泌,服用后多数会有通便的现象,这是正向的治疗作用,不影响服用。当遇到个别反应敏感的患儿,服用后大便稀如水时,可将药物减半或停药即可。虚寒泄泻者不宜服用。

## 6.4 局限性

本次专家建议是在全面检索金莲清热泡腾片研究资料、参考临床调研数据的基础上结合专家共识



会达成,所涉及临床应用推荐意见尚需在未来的研究和临床实践中进一步证实并不断加以完善。

参考文献:

- [1] XING W J, LIAO Q H, VIBOUD C, et al. Hand-foot-and-mouth disease in China, 2008–12: an epidemiological study [J]. *Lancet Infect Dis* 2014, 14(4): 308–318.
- [2] 张进, 史永林, 吴家兵, 等. 安徽省 2008—2012 年手足口病流行病学及病原学特性分析 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2014, 18(6): 497–500.
- [3] 石平, 杨璐璐, 钱燕华, 等. 2010—2012 年无锡市重症手足口病流行特征及疾病负担调查 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2014, 18(6): 577–579.
- [4] 许文波. 手足口病的流行病学特征及控制策略 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志* 2007, 21(2): 396–398.
- [5] 刘晶星. 现代医学微生物学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 1227–1242.
- [6] 占华剑, 柯昌文. 全球手足口病流行现状及分子流行病学研究进展 [J]. *华南预防医学* 2011, 37(5): 34–38.
- [7] 胡跃华, 肖革新, 郭莹, 等. 2008—2011 年中国大陆手足口病流行特征分析 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2014, 18(8): 693–697.
- [8] ALOSP J, FLEWETT T H, FOSTER J R. Hand-foot-and-mouth disease in Birmingham in 1959 [J]. *Br Med J*, 1960, 2(2): 1708–1711.
- [9] WANG L, ZHU B, JIA L, et al. Epidemiologic characteristics of Hand-foot-and-mouth disease in China from 2006—2015 [J]. *J Infect*, 2016, 73(5): 512–515.
- [10] SCHMIDT N J, LENNETT E H, HO H H. An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system [J]. *J Infect Dis*, 1974, 129(11): 304–309.
- [11] BROWN B A, OBERSTE M S, ALEXANDER J P, et al. Molecular epidemiology and evolution of enterovirus 71 strains isolated from 1970 to 1998 [J]. *Journal of Virology*, 1999, 73(12): 9969–9975.
- [12] 张寿斌, 廖华, 黄呈辉, 等. 深圳 237 例手足口病肠道病毒血清型基因及临床特征 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2008, 10(1): 38–41.
- [13] 国家卫生健康委员会. 手足口病诊疗指南 (2018 年版) [J]. *中国病毒病杂志* 2018, 8(5): 347–351.
- [14] 国家卫生部. 手足口病诊疗指南 (2010 年版) [S]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 1–15.
- [15] 孙芳. 血清淀粉样蛋白 A 联合 C-反应蛋白检测在手足口病患儿的诊断价值 [J]. *中外医疗*, 2017, 36(30): 193–195.
- [16] 韩志敏. 金莲清热泡腾片治疗手足口病 (普通型) 临床研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [17] 卢影. 金莲清热泡腾片治疗手足口病 80 例临床观察 [J]. *首都医药* 2008, 11(22): 41.
- [18] 刘清泉, 张伟, 康锦伟, 等. 金莲清热泡腾片配合抗病毒药物治疗小儿手足口病轻症的临床观察 [J]. *北京中医药* 2009, 28(3): 221–222.
- [19] HE L Y, ZHANG G L, YAN S Y, et al. A double-blind comparative study of Chinese herbal medicine Jinlianqingre Effervescent Tablets in combination with conventional therapy for the treatment of uncomplicated Hand-foot-and-mouth disease [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014, 33(14): 1429–1437.
- [20] OCEBM Levels of Evidence Working Group. Oxford centre for evidence-based medicine—levels of evidence (March 2009) [EB/OL]. (2009-06-11) [2018-01-22]. <http://www.cebm.net/blog/2009/06/11/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009>.
- [21] 武建婷, 常城, 胡思源, 等. 金莲清热泡腾片治疗儿童手足口病 (普通型) 疗效评价的 Meta 分析 [J]. *河南中医*, 2017, 37(9): 1588–1591.
- [22] 史宁, 郭宏举, 王欢, 等. 金莲清热泡腾片治疗小儿手足口病的 Meta 分析 [J]. *解放军药学报*, 2017, 33(1): 102–105.

[编辑: 于 霞]

### Experts' suggestion on Jinlian Qingre Paoteng Pian (金莲清热泡腾片) in the treatment of hand-foot-mouth disease

YAN Yongbin, DING Ying, HAN Shanshan

(Pediatrics Branch of Chinese National Medical Association, Zhengzhou, Henan 450000, China)

**Abstract:** Hand-foot-mouth disease (HFMD) is a common infectious disease. At present, there is no specific medicine in Western medicine for HFMD, mainly symptomatic treatment. Chinese patent medicines, especially Jinlian Qingre Paoteng Pian (金莲清热泡腾片), has certain advantages in the treatment of common HFMD. This study aims to form expert suggestion on the treatment of common HFMD with JQP based on evidence-based medicine and expert consensus.

**Keywords:** hand-foot-mouth disease; Jinlian Qingre Paoteng Pian (金莲清热泡腾片); expert suggestion