

手足口病患者肾上腺皮质激素应用的影响因素及其与重症病例的关系研究

李 明 马士恒 苏 维 李 芳 张 静

摘 要 **目的** 本研究探讨肾上腺皮质激素在手足口病患者中的使用情况及影响因素。**方法** 回顾性研究河北大学附属医院 290 例手足口病患者肾上腺皮质激素应用情况,按照是否应用肾上腺皮质激素分为未用激素组和应用激素组,运用多元 Logistic 回归分析方法分析手足口病患者肾上腺皮质激素应用的影响因素以及手足口病患者进展为重症病例的危险因素。**结果** 单因素分析显示应用激素组中出现中枢神经系统并发症病例较未用激素组显著升高,多元 Logistic 回归分析显示,易惊、精神差、发热时间 > 3 天是手足口病患者应用肾上腺皮质激素的影响因素;出现病理征、易惊、精神差以及发热时间 > 3 天是手足口病进展为重症病例的危险因素。**结论** 肾上腺皮质激素的应用与手足口病重症病例的发生相关;临床实践中如出现易惊、精神差、发热时间长等临床表现应及时治疗,慎重应用肾上腺皮质激素,避免病情进展。

关键词 手足口病 肾上腺皮质激素 影响因素 临床特点

中图分类号 R512.5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.03.040

Influence Factors of Glucocorticoid Treatment in Hand-foot-mouth Disease and Its Relationship with Neurological Complication. Li Ming, Ma Shiheng, Su Wei, et al. Department of Infectious Disease, Clinical Laboratory of Affiliated Hospital of Hebei University, Hebei 071000, China

Abstract **Objective** To investigate the use of glucocorticoid in the patients with hand-foot-mouth disease (HFMD) and its influence factors. **Methods** In this retrospective study, 290 hospitalized cases of HFMD were divided into regular treatment group and glucocorticoid treatment group who were admitted methylprednisolone 1-2mg/(kg·d). Patients of both groups accepted antiviral treatment, supportive therapy and intracranial pressure controlling treatment. Multivariate logistic regression analysis was applied to study the influencing factors of glucocorticoid in the treatment of HFMD and the risk factors in HFMD patients with neurological complication. **Results** There were more patients with neurological complication in the glucocorticoid treatment group than in the regular treatment group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that easily frightened, poor spirit, fever over 3 days were influence factors for glucocorticoid treatment. The analysis also showed that positive pathological signs, easily frightened, poor spirit and fever over 3 days were risk factors for neurological complication caused by HFMD. **Conclusion** Application of glucocorticoid in HFMD treatment is related to neurological complication caused by HFMD. Easily frightened, poor spirit and over 3 days fever might predict the neurological complication. So more attention should be paid on these factors and a timely treatment should be applied to prevent it from getting worse.

Key words Hand-foot-mouth disease; Glucocorticoid; Influence factor; Clinical character

手足口病是由肠道病毒引起的急性传染病,大部分患儿预后良好,但仍有个别患儿病情进展迅速,1998 年台湾地区手足口病流行期间,重症患儿病死率达 19.2%^[1]。该病目前缺乏特异性治疗,常规抗病毒药物、肾上腺皮质激素、静脉丙种球蛋白等药物均有报道用于本病,现总结分析河北大学附属医院 2010 年 5 月~2014 年 8 月 290 例住院的手足口病患儿

的肾上腺皮质激素应用情况,分析肾上腺皮质激素使用的相关影响因素并探讨其与重症手足口病的关系。

资料与方法

1. 研究对象:2010 年 5 月~2014 年 8 月河北大学附属医院感染科病房共收治手足口病患儿 290 例,均参照国家卫生和计划生育委员会(原卫生部)颁发的《手足口病诊疗指南》标准进行诊断,本研究剔除了危重病例,患有先天性疾病以及严重肝肾功能疾患的患者^[2]。

2. 治疗方法:入院后常规应用利巴韦林 10mg/(kg·d),甘露醇 10 毫升/(千克·次)、喜炎平

作者单位:071000 保定,河北大学附属医院感染疾病科(李明、马士恒、李芳、张静),检验科(苏维)

通讯作者:苏维,电子信箱:zhgfb@163.com

0.2ml/(kg·d) 治疗,部分患者应用甲泼尼龙治疗,剂量为1~2mg/(kg·d)。

3. 分组及分析内容:根据住院期间是否应用肾上腺皮质激素分为应用激素组 227 例与未用激素组 63 例,对两组间性别、年龄、重症病例、出现病理征和脑膜刺激征、呕吐、易惊、抽搐、肌阵挛、发热时间、精神状态、体温峰值、随机血糖、白细胞计数以及中性粒细胞比例共 15 项因素进行分析。

4. 统计学方法:使用 SPSS 16.0 进行统计学分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,均数资料比较采用单因素方差分析,两组之间计数资料比较采用卡方检验,对纳入研究的影响因素进行单因素分析,将单因素分析中差异有统计学意义的变量作为自变量,进行二分类多因素 Logistic 回归分析,并计算 95% 的可信区间,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:290 例住院患儿中男性 173 例(59.9%),女性 116 例(40.1%),男女性别比例为 1.49:1;发病年龄 3 个月~13 岁,中位年龄 2.0 岁,其中 1~3 岁有 211 例,占 72.76%;共有 227 例(78.28%)患者使用肾上腺皮质激素治疗。

2. 单因素分析结果:年龄<3 岁、重症病例、出现病理征、脑膜刺激征、肌阵挛、易惊、精神差、随机血糖超过 5mmol/L、发热时间长、白细胞计数升高、中性粒细胞比例下降与激素应用有关(表 1)。

3. 手足口病患儿应用肾上腺皮质激素的影响因素的多因素分析:对单因素分析中有统计学意义的 11 项变量进行多元 Logistic 回归分析,结果显示易惊、精神差、发热时间>3 天是肾上腺皮质激素应用的影响因素(表 2)。

4. 对本研究中 161 例手足口病重症病例进行单因素分析:出现病理征、脑膜刺激征、呕吐、易惊、精神差、肌阵挛、随机血糖>5mmol/L、WBC 计数>10×10⁹/L、发热时间>3 天与进展为重症病例有关。对上述单因素分析中有统计学意义的变量进一步行多元 Logistic 回归分析,结果显示出现病理征、易惊、精神差以及发热时间>3 天为手足口病重症病例的独立危险因素($P < 0.05$,表 3)。

讨 论

肾上腺皮质激素应用于治疗重症感染的历史已经超过 50 年,但是关于该药的有效性、不良反应已及治疗时机的探讨一直不断。尽管目前专家共识及诊疗指南并不提倡肾上腺皮质激素应用于治疗手足口

表 1 手足口病患儿应用肾上腺皮质激素相关影响因素单因素分析[n(%)]				
影响因素	应用激素组	未用激素组	χ^2	P
性别				
男性	132(58.1)	41(65.1)	0.980	0.332
女性	95(41.9)	22(34.9)		
年龄(岁)				
0~3	52	26	8.456	0.004
<3	175	37		
是否重症病例				
否	73(32.2)	56(88.9)	44.144	0.000
是	154(67.8)	7(11.1)		
临床表现				
呕吐	136(59.9)	35(55.6)	0.387	0.564
出现病理征	40(17.6)	2(3.2)	6.434	0.011
脑膜刺激征	35(15.4)	1(1.6)	5.601	0.018
肌阵挛	97(42.7)	1(1.6)	14.217	0.000
抽搐	8(3.5)	2(3.2)	0.018	0.893
易惊	125(55.1)	2(3.2)	24.545	0.000
精神差	100(44.1)	4(6.3)	37.975	0.000
发热时间(天)				
0~3	95(41.9)	52(82.5)	32.664	0.000
≥3	132(58.1)	11(17.5)		
热峰(℃)				
≥38.5	188(83.2)	46(73.0)	3.307	0.054
<38.5	38(16.8)	17(27.0)		
实验室指标				
WBC>10×10 ⁹ /L	100(44.1)	15(23.8)	8.445	0.004
血糖>5.0mmol/L	78(34.4)	12(19.0)	5.403	0.020
n(%)<50%	121(53.3)	21(33.3)	7.870	0.007

表 2 肾上腺皮质激素应用的影响因素的多元 Logistic 回归分析					
影响因素	B	P	OR	95% CI	
				下限	上限
易惊	1.926	0.023	6.864	1.312	35.925
精神差	1.512	0.012	4.536	1.401	14.689
发热时间>3 天	-1.315	0.002	0.269	0.118	0.612
常数	-10.488	0.006	0.000		

表 3 手足口病重症病例危险因素多元逐步回归分析					
影响因素	B	P	OR	95% CI	
				下限	上限
病理征	3.060	0.040	21.320	1.152	394.510
易惊	3.747	0.000	42.379	0.438	0.881
精神差	1.512	0.012	4.536	1.401	14.689
发热时间>3 天	-0.477	0.008	0.155	0.438	0.881
常数	-15.297	0.029	0.000		

病普通病例,但是在重症手足口病治疗中肾上腺皮质激素的应用仍十分普遍。研究表明,90% 以上的重症手足口病患者应用肾上腺皮质激素治疗,其中又有超过 40% 应用大剂量肾上腺皮质激素治疗^[3]。本研究中 81.07% 的重症手足口病患者应用肾上腺皮质激素治疗,与以往研究一致。

研究表明,肾上腺皮质激素治疗重症手足口病能

缩短病程,改善预后^[4]。一项针对重症及危重症 EV71 感染患儿肾上腺皮质功能的研究表明,手足口病患儿合并肾上腺功能障碍,可能需要补充一定量肾上腺皮质激素,原因可能是应激状态下血皮质醇水平升高仍不能满足机体应激需要,造成皮质醇反应相对不足^[5]。皮质醇水平与疾病严重程度、疾病种类有关,严重疾病应激状态下皮质醇反应的个体差异大,同时检测皮质醇基础水平以及负荷后曲线所需时间长,抽血次数多,在基层医院不易开展,而重症手足口病患儿往往病情进展迅猛,治疗需争分夺秒,临床医生更多依据临床表现以及更易获得的实验室资料来决定治疗方案。

发热是手足口病的主要临床表现,高热不退、易惊、精神差则是重症病例的早期预警指标,在 3 岁以下重症手足口病患儿中,发热发生率可达 100%^[6]。吴淑莲等^[7]发现重症患儿发热时间较长且易出现高热持续不退,患儿热峰、热程与重症与否有相关性,2010 版手足口病诊疗指南中,将持续高热不退列为重症病例早期识别特征之一,研究发现,应用激素治疗手足口病患儿中发热患者(98.18%)显著高于未应用激素患者(88.18%)^[8]。本研究也发现重症病例组发热时间较普通病例组显著延长,而发热时间长是激素应用的影响因素之一。表明临床医生已经充分认识到高热不退对重症手足口病的早期预测价值,而并非仅仅把肾上腺皮质激素作为退热药物来使用。

本研究单因素分析显示,应用激素组中重症病例所占比例较未用激素组显著升高,表明肾上腺皮质激素较多应用于治疗重症病例,临床工作中对肾上腺皮质激素的应用持较为谨慎的态度。研究表明,过早应用肾上腺皮质激素是手足口病进展为危重甚至死亡病例的危险因素^[9]。这也符合 2010 年版《手足口病诊疗指南》中建议神经系统受累的重症病例酌情给予激素治疗。本研究结果显示,发热时间长、精神差、易惊、出现病理征是进展为重症病例的危险因素,精神差、易惊在重症患者中发生率高,分别为 64.60%

和 78.88%。研究表明,精神差、易惊对神经系统损伤的早期预测价值较高,出现易惊表明病毒已经导致神经系统损伤,应给予重视^[10]。

本研究中多因素分析发现,易惊、精神差、发热时间长既是手足口病患者应用肾上腺皮质激素的影响因素,又是其发展为重症病例的危险因素,表明肾上腺皮质激素的应用是在有充分的临床依据提示重症的情况下应用的,是对临床表现及实验室检查的综合分析的结果。发现易惊、精神差、高热不退等表现时,应积极治疗,慎重使用小剂量肾上腺皮质激素,避免病情进一步发展。

参考文献

- 1 Ho M, Chen ER, Hsu KH, *et al.* An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group[J]. N Engl J Med, 1999,341(13):929-935
- 2 卫生部办公厅.手足口病诊疗指南(2010 年版)[EB/OL]. [2010-04-20]. <http://www.moh.gov.cn/mohyzs/s3586/201004/46884.htm>
- 3 徐香芝,靳妍,张静,等.糖皮质激素在河南、四川两省重症手足口病中的应用现状及不同剂量激素疗效比较[J].中华实用儿科临床杂志,2014,29(18):1377-1380
- 4 王豁,刘亚敏,马敏君,等.糖皮质激素治疗重症手足口病的临床意义[J].山东医药,2012,52(41):62-63
- 5 武洁,成怡冰,李志方,等.肠道病毒 71 型重症和危重症手足口病患儿肾上腺皮质功能状态评价[J].中华儿科杂志,2012,50(4):249-254
- 6 俞秀丽,过建春,石伟珍,等.116 例重症手足口病临床分析[J].医学研究杂志,2011,40(07):44-46
- 7 吴淑莲,白珺.手足口病并发中枢神经系统感染危险因素的回溯性分析[J].广东医学,2011,32(22):2976-2978
- 8 吴泰顺,张宝莉,汪保国.使用糖皮质激素对手足口病病情影响的回顾性队列研究[J].实用预防医学,2014,21(10):1153-1156
- 9 徐巧华,高立冬,黄威,等.湖南省手足口病病例死亡的危险因素[J].中华预防医学杂志,2011,45(10):904-908
- 10 施学文,闫钢风,邵雷.手足口病合并脑膜炎的早期预测因素分析[J].临床儿科杂志,2012,30(11):1016-1019

(收稿日期:2015-06-23)

(修回日期:2015-09-11)