

更昔洛韦分别联合神经节苷脂和丙种球蛋白治疗小儿病毒性脑炎的临床疗效研究

高颂轶, 党清华, 高小倩, 孙 艳, 赵文静*

西安市中心医院儿科, 陕西 西安 710003

摘要: **目的** 对比更昔洛韦分别联合神经节苷脂和丙种球蛋白治疗小儿病毒性脑炎的临床效果及安全性。**方法** 选取 2010 年 1 月—2015 年 12 月收治的 124 例小儿病毒性脑炎患者, 随机分为观察 1 组 (42 例)、观察 2 组 (43 例) 及对照组 (39 例)。观察 1 组给予更昔洛韦联合神经节苷脂治疗, 观察 2 组给予更昔洛韦联合丙种球蛋白治疗, 对照组单纯给予更昔洛韦治疗, 比较 3 组患者临床疗效, 血清神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 及炎症因子水平。**结果** 观察 1 组的总有效率为 95.24%, 观察 2 组的总有效率为 93.02%, 均显著高于对照组的总有效率 (79.48%); 观察组 (1、2) 的头痛、发热、惊厥、意识模糊、脑膜刺激征、脑脊液异常等临床症状消失时间以及住院天数均显著短于对照组 ($P < 0.05$); 观察 1 组在惊厥、意识模糊消失时间上显著短于观察 2 组。治疗后, 3 组患者血清中 NSE 水平均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 且观察组 (1、2) 患者血清 NSE 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$); 观察 1 组的 NSE 水平与正常对照组无差异; 观察 2 组的 NSE 水平显著高于正常组 ($P < 0.05$)。3 组患者血清中白介素 6 (IL-6)、白介素 1 β (IL-1 β) 的水平均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 且观察组 (1、2) 患者血清炎症因子水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 更昔洛韦联合神经节苷脂和更昔洛韦联合丙种球蛋白两种方案均是治疗小儿病毒性脑炎的有效措施, 均能有效降低机体炎症反应, 更昔洛韦联合神经节苷脂具有更好的修复神经损伤的功效, 值得临床推广。

关键词: 病毒性脑炎; 更昔洛韦; 神经节苷脂; 丙种球蛋白; 炎症因子; 神经元特异性烯醇化酶

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2017) 03-0373-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.03.017

Clinical effects of ganciclovir combined with gangliosides and gamma globulin in treating children with viral encephalitis

GAO Song-yi, DANG Qing-hua, GAO Xiao-qian, SUN Yan, ZHAO Wen-jing

Department of pediatrics, Xi'an Central Hospital Xi'an, Shaanxi Province 710003

Abstract: **Objective** To compare the clinical effect and safety evaluation of three different dose regimens for treating children with viral encephalitis. **Methods** Totally 126 cases treated in Xi'an Central Hospital from January 2010 to December 2015 were randomly divided into observation group 1 (ganciclovir combined with gangliosides, 42 cases), observation group 2 (ganciclovir combined with gamma globulin, 43 cases), and control group (39 cases). The clinical effect and levels of NSE, inflammatory cytokine were compared in the three groups. **Results** The total effective rate in observation group 1 was 95.24% and that of observation group 2 was 93.02%, which were significantly higher than that of control group (79.48%). The disappearance time of headache, fever, convulsions, clouding of consciousness, meningeal irritation sign, cerebrospinal fluid abnormalities, and length of stay in observation groups (both 1 and 2) were significantly shorter than those in control group ($P < 0.05$); After therapy, the levels of NSE in three groups were obviously decreased compared with those before therapy ($P < 0.05$), and those in observation group were significantly lower than the control group ($P < 0.05$); the levels of inflammatory cytokine in all three groups were obviously decreased compared with those before therapy ($P < 0.05$), and that of observation group 1 had no statistical difference with the normal group, whereas that in control group was significantly higher than the normal group ($P < 0.05$). **Conclusion** Ganciclovir combined with gangliosides as well as ganciclovir combined with gamma globulin were both effective methods in treating children with viral encephalitis and could decrease levels of inflammatory cytokine. Ganciclovir combined with gangliosides could effectively repair nerve damage, which deserves clinical expansion.

Key words: viral encephalitis; ganciclovir; gangliosides; gamma globulin; inflammatory cytokine; NSE

收稿日期: 2016-09-27

作者简介: 高颂轶 (1984—), 女, 主治医师, 研究方向为小儿呼吸、感染及神经。Tel: 13572225324 E-mail: gaosongyi_1984@medicinepaper.com.cn

*通信作者: 赵文静 (1984—), 女, 主治医师, 研究方向为小儿呼吸、感染及神经。Tel: 15809255939 E-mail: zhaowenjing_1984@medicinepaper.com.cn

病毒性脑炎是一种儿童常见的由病毒引起的脑实质或脑膜组织的急性炎症,80%以上的致病原为肠道病毒,其次为腺病毒、单纯疱疹病毒等^[1],经呼吸道和消化道是该病致病源进入中枢神经系统的主要途径。其临床症状表现多样,主要有前驱感染导致的呼吸道感染、腹泻、皮疹以及全身症状如发热、乏力、嗜睡等,严重患儿伴随颅内压增高及脑功能障碍^[2]。由于该病初期的症状与其他常见感染性疾病差别不大,因而极易发生误诊,一旦错过最佳治疗期,病毒性脑炎会对大脑功能造成不同程度的损害,更严重的可能会留下一些后遗症,如智力低下、记忆力减退、惊厥、肢体瘫痪等,严重威胁儿童身心健康,影响生活质量^[3]。因此,早期合理高效的药物治疗是有效控制病情,降低后遗症的关键。病毒性脑炎治疗的原则主要集中在防治脑损伤、控制颅内压、抗病毒、营养脑细胞等方面。本研究旨在研究更昔洛韦联合神经节苷脂与更昔洛韦联合丙种球蛋白两种给药方案治疗小儿病毒性脑炎的临床效果及对相关测定指标的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择西安市中心医院2012年10月—2015年10月收治的124例小儿病毒性脑炎患者,根据随机数字表法,分为观察1组42例,观察2组43例及对照组39例。其中观察1组包含男性22例,女性20例,平均年龄 (4.78 ± 2.0) 岁,病程 $(0.2 \sim 5.7)$ d;观察2组包含男性22,女性21例,平均年龄 (4.69 ± 1.9) 岁,病程 $(0.2 \sim 5.9)$ d;对照组包含男性20例,女性19例,平均年龄 (4.82 ± 2.03) 岁,病程 $(0.2 \sim 6.0)$ d。两组患者基线资料无显著差异,具有可比性。另外,再选择20名性别、年龄相匹配,无神经系统疾病史、家族史的健康儿童为正常组。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)所有患儿均符合《儿科学》中小儿病毒性脑炎的相关标准^[4];(2)病例资料完整,均与患儿家属签署知情同意书。该研究获得本院伦理委员会批准。排除标准:(1)合并严重器官衰竭;(2)合并化脓性脑炎、结核性脑炎患儿;(3)合并免疫系统疾病、血液病;(4)严重过敏体质。

1.3 治疗方法

所有患者均给予降温、降颅内压、维持水电解质平衡、营养支持等治疗,对照组患者在此基础上给予注射用更昔洛韦(海南海灵化学制药有限公司,

规格0.25 g,批号201104、201306)5 mg/(kg·d),充分溶解于5%葡萄糖溶液静脉滴注,2次/d,1~2周为1个疗程;观察组1在对照组的基础上联用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液(齐鲁制药有限公司,规格2 mL:20 mg,批号201106、201401)20 mg/d治疗,加入10%葡萄糖溶液静脉滴注,1次/d,10~12 d为1个疗程。观察组2在对照组基础上静注人免疫球蛋白(山西康宝生物制品有限公司,规格300 mg/支,批号201112、201311)200~400 mg/(kg·d)治疗,1次/d,3~5 d为1个疗程。

1.4 疗效判断及观察指标

1.4.1 疗效判断 参照《儿科学》中疗效评判的相关标准^[4],显效为治疗后患儿的临床症状(如发热、惊厥、呕吐、意识障碍等)完全消失,脑电图及脑脊液检查均显示正常;有效为治疗后患儿临床症状均有一定程度的改善,脑电图及脑脊液情况有好转;无效:治疗后患儿临床症状,脑电图及脑脊液情况均无好转甚至恶化。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4.2 神经元特异性烯醇化酶(NSE) 所有患儿分别于入院24 h内,治疗第10天抽取静脉血2.0 mL,收集正常组儿童静脉血2.0 mL,观察2组在治疗第5天抽取静脉血2.0 mL。经离心处理得到血清后,分装于EP管中,于-80℃冰箱冻存。用酶联免疫试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)测定血清中NSE,严格按照试剂盒说明书操作。

1.4.3 血清白介素6(IL-6)、白介素1 β (IL-1 β)水平 通过酶联免疫法测定患者血清IL-6、IL-1 β 水平,试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书。

1.5 不良事件发生情况

记录3组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.6 统计学分析

使用SPSS17.0软件,计数资料用 χ^2 检验对比分析,计量资料用方差分析进行检验。

2 结果

2.1 3组临床疗效比较

观察1组的总有效率为95.24%,观察2组的总有效率为93.02%,均显著高于对照组的总有效率(79.48%)。观察1组的总有效率稍高于观察2组,但两组无统计学差异。见表1。

2.2 3组临床指标比较

观察组(1、2)的头痛、发热、惊厥、意识模

糊、脑膜刺激征、脑脊液异常等临床症状消失时间以及住院天数均显著短于对照组 ($P < 0.05$), 观察1组在惊厥、意识模糊两项临床症状消失时间上显著短于观察2组, 其余症状改善方面与住院时间上和观察2组无明显差异。见表2。

2.3 3组患儿血清NSE水平比较

治疗前, 3组患者血清中NSE水平均显著高于正常组, 且组间比较无统计学差异, 具有可比性。治疗后, 3组患者血清中NSE水平均较治疗前明显

表1 3组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy in three groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	39	15	16	8	79.48
观察1	42	26	14	2	95.24*
观察2	43	25	15	3	93.02*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 3组各项临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on clinical indexes in three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	症状消失时间/d						住院时间/d
		头痛	发热	惊厥	意识模糊	脑膜刺激征	脑脊液异常	
对照	39	3.47±1.23	4.42±0.89	3.3±0.96	3.96±1.87	2.93±1.36	10.30±3.10	13.10±3.20
观察1	42	1.64±1.02*	2.16±0.56*	1.67±1.03*	1.89±1.22*	2.01±1.03*	6.83±2.05*	9.36±2.19*
观察2	43	1.66±0.80*	1.97±0.91*	2.80±1.73*#	2.90±1.12*#	1.97±0.76*	6.70±1.20*	9.66±2.35*

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与观察1组比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs observation group one

降低 ($P < 0.05$), 且观察组 (1、2) 患者血清NSE水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。观察1组的NSE水平与正常对照组无差异; 观察2组的NSE水平显著高于正常组。见表3。

2.4 3组患儿血清IL-6、IL-1 β 水平比较

血清学研究表明, 治疗前, 3组患者血清中IL-6、IL-1 β 的水平均显著高于正常组, 且组间比较无统计学差异, 具有可比性。治疗后, 3组患者血清中IL-6、IL-1 β 的水平均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 且观察组 (1、2) 患者血清炎症因子水平与正常组无明显差异, 且对照组炎症因子水平显著高于正常组 ($P < 0.05$)。见表4。

2.5 3组患者治疗期间不良反应发生情况比较

治疗期间, 3组患儿均未发生不良反应事件。

表3 3组血清NSE水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum NSE levels in three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NSE/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后
正常	20	10.31±2.78	—
对照	39	28.75±2.89*	21.75±2.97 [#] Δ
观察1	42	29.33±3.04*	10.57±1.88 [#] Δ
观察2	43	27.93±2.77*	14.07±1.29 [#] Δ

治疗前与正常组比较: * $P < 0.05$; 与同组治疗前比较: # $P < 0.05$;

治疗后与正常组比较: $\Delta P < 0.05$; 治疗后与对照组比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs normal group before treatment; # $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs normal group after treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 血清IL-6、IL-1 β 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum levels of IL-6 and IL-1 β in three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-6/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)		IL-1 β /($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
正常	20	1.420±0.56	—	0.76±0.02	—
对照	39	13.01±3.22*	6.00±1.11 [#] Δ	2.16±0.19*	1.62±0.17 [#] Δ
观察1	42	12.88±2.27*	1.66±0.34 [#] Δ	2.24±0.03*	0.83±0.04 [#] Δ
观察2	43	13.21±2.55*	1.47±0.32 [#] Δ	1.98±0.21*	0.79±0.02 [#] Δ

治疗前与正常组比较: * $P < 0.05$; 与同组治疗前比较: # $P < 0.05$; 治疗后与正常组比较: $\Delta P < 0.05$; 治疗后与对照组比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs normal group before treatment; # $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs normal group after treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

小儿病毒性脑炎是在机体遭受病毒感染而导致的脑组织损伤,严重威胁患儿身心健康并可能伴随较高的后遗症和病死率。针对小儿脑炎的治疗主要集中在对病因的控制,即抗病毒治疗。然而研究表明,单一的抗病毒治疗不利于恢复前期造成的脑损伤,疗效不佳^[5]。因此新型给药方案的探究,对于提高治愈率有着重要的意义。

本研究中作者采用更昔洛韦联合神经节苷脂、更昔洛韦联合丙种球蛋白与常规治疗比较对小儿病毒性脑炎的治疗效果。结果表明,观察1组(更昔洛韦联合神经节苷脂)、观察2组(更昔洛韦联合丙种球蛋白)的总有效率均显著高于对照组(常规治疗);观察组(1、2)的头痛、发热、惊厥、意识模糊、脑膜刺激征、脑脊液异常等临床症状消失时间以及住院天数均显著短于对照组($P<0.05$),观察1组在惊厥、意识模糊两项临床症状消失时间上显著短于观察2组($P<0.05$),其余症状改善方面与住院时间上和观察2组无明显差异。更昔洛韦是一种核苷类光谱抗病毒药物,可竞争性抑制病毒DNA的合成,从而阻断病毒的繁殖,有效避免了传统药物过度依赖病毒胸苷激酶的缺点,是目前临床上应用较为广泛的抗病毒药物^[6]。另外,更昔洛韦在病毒感染细胞中的药物浓度远高于正常细胞(约100倍),通过血脑屏障后在脑脊液的浓度依然保持65%以上,对病毒的杀伤能力较强^[7]。神经节苷脂是一种对神经再生有重大促进作用的鞘脂糖类物质,是脑神经再生、发育的必需物质。无论在基础研究还是临床实验上,神经节苷脂均表现出对神经系统的恢复作用,和更昔洛韦类似的是该药能够高效的穿过血脑屏障,进而促进神经组织重构,修复损伤^[8]。NSE是与神经元特异性结合的酶,正常情况下在脑脊液和血清的表达量很低,一旦脑实质神经元因感染而受损后,NSE可进入脊髓,病情进一步加重时,NSE可进入血液,使得脑脊液和血浆中NSE水平急剧升高,因此NSE是评价脑损伤程度的关键性指标^[9]。本研究也发现,治疗后3组患者血清中NSE水平均明显降低,更昔洛韦联合神经节苷脂组患儿的NSE水平与正常组无统计学差异,说明更昔洛韦联合神经节苷脂可以明显修复脑神经损伤。丙种球

蛋白是一种免疫增强剂,其来源于健康人群血清并经处理后得到,属于生物制剂。作为一种被动免疫疗法,丙种球蛋白在临床上也广泛应用在川崎病、格林-巴利综合征、病毒性心肌炎、血小板减少性紫癜以及多种细菌性感染疾病的治疗上^[10]。本研究在对病毒性脑炎患儿血清炎症因子的研究中发现,更昔洛韦联合丙种球蛋白可显著降低炎症因子水平,这可能与丙种球蛋白中含有大量的TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等自身抗体,可以直接中和细胞因子,起到消炎的作用有关。

综上所述,更昔洛韦联合神经节苷脂和更昔洛韦联合丙种球蛋白两种方案均是治疗小儿病毒性脑炎的有效措施,均能有效降低机体炎症反应控制病情,更昔洛韦联合神经节苷脂具有更好的修复神经损伤的功效。

参考文献

- [1] 潘晓玲,梁国栋.病毒性脑炎[J].中华实验和临床病毒学杂志,2006,20(3):288-291.
- [2] 钟金苹.小儿病毒性脑炎临床表现及治疗探析[J].世界临床医学,2016,10(6):153-156.
- [3] 徐秀平,吴秀丽.高压氧配合康复训练对病毒性脑炎后遗症治疗的影响[J].吉林医学,2012,33(2):323-324.
- [4] 谭建新,柳国胜.儿科学[M].北京:科学出版社,2016.
- [5] 卢彦宏.不同药物联合应用在小儿病毒性脑炎中的疗效观察及对部分指标的影响分析[J].现代诊断与治疗,2015,26(21):4852-4853.
- [6] 周金芳,钟红平.炎琥宁联合更昔洛韦治疗小儿轮状病毒感染性腹泻的临床疗效[J].现代药物与临床,2014,29(7):795-798.
- [7] 颜才进,张远晖.更昔洛韦联合人免疫球蛋白治疗小儿病毒性脑炎效果分析[J].中国卫生标准管理,2016,7(6):85-87.
- [8] 苏玲.更昔洛韦联合神经节苷脂在病毒性脑炎患儿中的效果观察[J].中国实用神经疾病杂志,2014,(17):27-28.
- [9] 殷卫兵,严鸣光.病毒性脑炎患儿脑脊液和血清中NSE、MBP和S-100的变化及临床意义[J].中国卫生检验杂志,2015,(22):3899-3902.
- [10] 赵瑞斌,赵振江.对丙种球蛋白在临床应用中的再认识[J].内科,2007,2(3):381-383.