

安宫牛黄丸联合阿昔洛韦治疗儿童病毒性脑炎的临床研究

赵春华, 付迎新, 赵淑清

北京怀柔医院 儿科, 北京 101400

摘要: **目的** 探讨安宫牛黄丸联合阿昔洛韦治疗儿童病毒性脑炎的临床效果。**方法** 选取2016年3月—2019年5月北京怀柔医院收治的病毒性脑炎患儿82例,随机分成对照组(41例)和治疗组(41例)。对照组静脉滴注注射用阿昔洛韦,每次10 mg/kg,1次/8 h,每次滴注时间>1 h。治疗组在对照组基础上给予安宫牛黄丸,1~3岁者,0.75 g/次;4~6岁者,1.5 g/次;7~12岁者,3 g/次;1次/d,每次将安宫牛黄丸加入15 mL生理盐水中制成匀浆液,口服或鼻饲。两组患儿均连续治疗14 d。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者主要症状和体征改善时间,外周血白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分率(NEUT%)值及脑脊液WBC值和脑电图异常率,脑脊液肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、金属基质蛋白酶-9(MMP-9)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平。**结果** 治疗后,对照组临床有效率为80.49%,显著低于治疗组的95.12%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,治疗组主要症状、体征的改善时间比对照组显著缩短($P<0.05$)。治疗后,两组患儿外周血WBC、NEUT%值及脑脊液WBC值和脑电图异常率均显著降低($P<0.05$),且治疗组以上常规理化指标明显低于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组患儿脑脊液中TNF- α 、IL-6、MMP-9、NSE浓度均显著降低($P<0.05$),且治疗组比对照组降低更明显($P<0.05$)。**结论** 安宫牛黄丸联合阿昔洛韦治疗儿童病毒性脑炎的整体疗效显著,能迅速缓解患儿发热、抽搐等症状及体征,减少脑部异常放电,抑制脑组织炎症反应,减轻脑损伤。

关键词: 安宫牛黄丸;注射用阿昔洛韦;病毒性脑炎;中性粒细胞百分率;肿瘤坏死因子- α ;神经元特异性烯醇化酶

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)05-0909-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.05.018

Clinical study on Angong Niu Huang Pills combined with acyclovir in treatment of viral encephalitis in children

ZHAO Chun-hua, FU Ying-xin, ZHAO Shu-qing

Department of Pediatrics, Beijing Huairou Hospital, Beijing 101400, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Angong Niu Huang Pills combined with acyclovir in treatment of viral encephalitis in children. **Methods** Children (82 cases) with viral encephalitis in Beijing Huairou Hospital from March 2016 to May 2019 were randomly divided into control (41 cases) and treatment (41 cases) groups. Children in the control group were iv administered with Aciclovir for injection, 10 mg/kg, once every 8 h. Children in the treatment group were po administered with Angong Niu Huang Pills on the basis of the control group, 0.75 g/time for 1—3 years children, 1.5 g/time for 4—6 years children, 3 g/time for 7—12 years children, once daily. Children in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the improvement time of main symptoms and signs, WBC and NEUT% value of peripheral blood, WBC value of cerebrospinal fluid, abnormal rate of EEG, TNF- α , IL-6, MMP-9 and NSE level of cerebrospinal fluid in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 80.49%, which was significantly lower than 95.12% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, the improvement time of main symptoms and signs in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, WBC and NEUT% value of peripheral blood, WBC value of cerebrospinal fluid, abnormal rate of EEG in two groups were significantly decreased ($P<0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the TNF- α , IL-6, MMP-9 and NSE level of cerebrospinal fluid in two groups was significantly decreased ($P<0.05$), and which in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Angong Niu Huang Pills combined with acyclovir in treatment of viral encephalitis in children has a significant overall effect, can rapidly relieve the

收稿日期: 2019-09-08

作者简介: 赵春华, 主要从事儿科工作。E-mail: zhaozhirujk@163.com

symptoms and signs such as fever and convulsion, reduce abnormal discharge in brain, inhibit inflammatory reaction in brain tissue, reduce brain injury.

Key words: Angong Niuhuang Pills, Aciclovir for injection; viral encephalitis in children; NEUT%; TNF- α ; NSE

病毒性脑炎是儿童常见的中枢神经系统感染性疾病,主要表现为脑实质受损征象(如发热、癫痫发作、意识障碍、精神改变等),脑电图示弥漫性或局灶性异常,头颅影像学显示脑水肿、弥漫性或局灶性病变等^[1]。此类病毒感染性疾病的病死率和致残率较高,为此临床针对儿童病毒性脑炎的诊治强调越早越好,且急性期以综合治疗为主,具体包括抗病毒治疗、对症处理及支持治疗等,旨在迅速控制感染、缓解患儿相关症状和体征,尽可能减少后遗症的发生及降低死亡风险^[2]。阿昔洛韦属于嘌呤核苷类似物,具有抑制病毒DNA复制的作用,是当前儿童病毒性脑炎抗病毒治疗的常用药^[3]。安宫牛黄丸为中药制剂,具有清热解毒、镇惊开窍的功效,适用于儿童病毒性脑炎等儿科感染性高热,症见高热烦躁、惊厥抽搐、神昏谵语等^[4]。因此,本研究对儿童病毒性脑炎采取安宫牛黄丸联合阿昔洛韦进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2016年3月—2019年5月北京怀柔医院收治的82例病毒性脑炎患儿,其中男47例,女35例;年龄1~3岁34例,4~6岁31例,7~12岁17例;发病至入院时间9 h~11 d,平均时间(4.5 $\pm$ 1.6) d;昏迷程度:轻度20例,中度38例,重度24例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)满足病毒性脑炎诊断标准^[5];(2)免疫功能正常,年龄1~12岁;(3)无腰椎穿刺禁忌证;(4)患儿法定监护人自愿签订知情同意书;(5)入组前未有抗病毒药物、中医中药等相关治疗史;(6)无脑外伤史及脑部手术史。

排除标准:(1)由其他病原体所致的脑炎;(2)肝肾功能不全者;(3)确诊为脑血管意外、脑血管炎、代谢性脑病等其他脑部疾病者;(4)过敏体质者;(5)对注射用阿昔洛韦或安宫牛黄丸中任何成分过敏者;(6)合并精神异常、严重脱水或既往对细胞毒性药物出现精神反应等不宜使用阿昔洛韦的情况者。

1.3 药物

注射用阿昔洛韦由大同五洲通制药有限公司生产,规格0.25 g/支,产品批号160105、170514、

181003;安宫牛黄丸由北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂生产,规格3 g/丸,产品批号15121620、17060351、18013722。

1.4 分组和治疗方法

随机将82例患儿分成对照组(41例)和治疗组(41例),其中对照组男25例,女16例;年龄分布:1~3岁18例,4~6岁14例,7~12岁9例;发病至入院时间12 h~11 d,平均时间(4.6 $\pm$ 1.7) d;昏迷程度:轻度11例,中度17例,重度13例。治疗组男22例,女19例;年龄分布:1~3岁16例,4~6岁17例,7~12岁8例;发病至入院时间9 h~10 d,平均时间(4.2 $\pm$ 1.4) d;昏迷程度:轻度9例,中度21例,重度11例。两组患儿一般资料相比差异无统计学意义,具有可比性。

所有患儿均采用相同的一般治疗,包括充分营养供给、维持水电解质平衡等,及控制癫痫发作、降颅内压、物理降温等对症支持治疗。对照组在此基础上静脉滴注注射用阿昔洛韦,每次10 mg/kg,1次/8 h,每次滴注时间>1 h。治疗组在对照组基础上给予安宫牛黄丸,1~3岁者,0.75 g/次;4~6岁者,1.5 g/次;7~12岁者,3 g/次;1次/d,每次将安宫牛黄丸加入15 mL生理盐水中制成匀浆液,口服或鼻饲。两组患儿均连续治疗14 d。

1.5 疗效判定标准^[6]

治愈:症状和体征(包括发热、意识障碍、癫痫发作等)消失,智能及精神正常,不留任何后遗症;脑电图和脑脊液检查正常。好转:症状和体征(包括发热、意识障碍、癫痫发作等)接近消失,或留有后遗症;脑脊液检查正常或接近正常。无效:不及以上标准者。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 主要症状、体征改善时间 统计两组患儿发热、抽搐、头痛等主要症状、体征的改善时间。

1.6.2 常规理化指标 采集受试患儿治疗前后末梢血200 μ L,运用日本希森美康公司产的XT-4000i型血细胞分析仪行血常规检查,观察外周血白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分率(NEUT%)的变化。采用日本光电公司产的EEG-9200K型脑电图仪

对受检患儿行常规脑电图描记,参照文献^[7]对两组描记结果进行分析,最后计算两组脑电图异常率。

1.6.3 两组脑脊液肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白介素(IL)-6、金属基质蛋白酶(MMP)-9、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平 对两组患儿治疗前后进行腰穿,穿刺点选腰2至骶1(以腰3~4为主)椎间隙,进针约3~4 cm,无菌条件下留取适量脑脊液;除进行脑脊液WBC等常规检查外,另留取1.5 mL脑脊液于低温下以3 000 r/min的速率离心15 min,收集上清液并无菌冻存于-20℃冰箱中,测定TNF- α 、IL-6、MMP-9、NSE水平,使用血细胞分析仪(型号同上)检测脑脊液WBC,脑脊液中TNF- α 、IL-6、MMP-9、NSE水平的测定选用美国伯乐公司的680型酶标仪,试剂盒均购自美国R&D公司,按照说明书进行操作。

1.7 不良反应观察

详细记录研究对象因药物治疗引起的副作用。

1.8 统计学分析

使用统计软件SPSS 21.0处理数据,计数资料以百分数表示,采取 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,选用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组治愈12例,好转21例,无效8例,总有效率为80.49%;治疗组治愈16例,好转23例,无效2例,总有效率为95.12%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组主要症状、体征改善时间比较

与对照组相比,治疗后治疗组主要症状、体征的改善时间均显著缩短,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组常规理化指标比较

治疗后,两组患儿外周血WBC、NEUT%值及脑脊液WBC值和脑电图异常率均显著低于治疗前($P < 0.05$);且治疗后,治疗组以上常规理化指标明显低于对照组($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组脑脊液TNF- α 、IL-6、MMP-9、NSE水平比较

治疗后,两组患儿脑脊液中TNF- α 、IL-6、MMP-9、NSE浓度均显著降低($P < 0.05$),且治疗后治疗组脑脊液中TNF- α 、IL-6、MMP-9、NSE含量较对照组均显著降低($P < 0.05$),见表4。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	41	12	21	8	80.49
治疗	41	16	23	2	95.12*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组主要症状、体征改善时间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on improvement time of main symptoms and signs between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	退热时间/d	抽搐停止时间/d	头痛消失时间/d	意识恢复时间/d	锥体束征消失时间/d
对照	41	3.78 $\pm$ 1.06	4.14 $\pm$ 1.12	6.29 $\pm$ 1.57	5.94 $\pm$ 0.97	7.82 $\pm$ 1.66
治疗	41	3.19 $\pm$ 0.81*	3.38 $\pm$ 0.90*	4.85 $\pm$ 1.34*	4.76 $\pm$ 0.88*	6.35 $\pm$ 1.40*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组常规理化指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on routine physiological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	外周血 WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	外周血 NEUT%/%	脑脊液 WBC/($\times 10^6 \cdot L^{-1}$)	脑电图异常率/%
对照	41	治疗前	19.24 $\pm$ 4.17	85.26 $\pm$ 5.18	62.29 $\pm$ 14.61	78.0
		治疗后	8.72 $\pm$ 1.69*	71.42 $\pm$ 6.83*	6.85 $\pm$ 1.13*	31.7*
治疗	41	治疗前	18.96 $\pm$ 4.38	86.33 $\pm$ 4.97	59.73 $\pm$ 13.84	82.9
		治疗后	7.57 $\pm$ 1.20* [▲]	63.94 $\pm$ 7.01* [▲]	4.38 $\pm$ 0.80* [▲]	12.2* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组脑脊液中 TNF- α 、IL-6、MMP-9、NSE 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on the levels of TNF- α , IL-6, MMP-9, and NSE in cerebrospinal fluid between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	MMP-9/(ng·mL ⁻¹)	NSE/(μ g·L ⁻¹)
对照	41	治疗前	42.59 $\pm$ 10.41	93.50 $\pm$ 21.33	50.61 $\pm$ 13.24	61.46 $\pm$ 9.03
		治疗后	8.38 $\pm$ 1.71*	12.89 $\pm$ 2.45*	10.40 $\pm$ 2.18*	9.60 $\pm$ 2.51*
治疗	41	治疗前	44.07 $\pm$ 9.95	90.62 $\pm$ 19.95	52.09 $\pm$ 12.67	63.58 $\pm$ 8.42
		治疗后	7.18 $\pm$ 1.46* [▲]	10.17 $\pm$ 1.86* [▲]	9.35 $\pm$ 1.73* [▲]	6.97 $\pm$ 1.95* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

对照组有 1 例腹泻, 1 例皮肤瘙痒, 不良反应发生率为 4.9%; 治疗组出现皮疹、腹泻、皮肤瘙痒各 1 例, 不良反应发生率为 7.3%, 两组比较差异无统计学意义。

3 讨论

病毒性脑炎是儿童常见的病毒感染性疾病。我国目前尚缺乏针对病毒性脑炎的流行病学数据, 但局部地区调查数据显示病毒性脑炎全年均可发病, 流行高峰为 7~9 月, 男女比例为 1.43:1, 0~12 岁的儿童较为常见^[8]。当前临床对于该儿童神经系统危急重症的处理强调“早期准确诊断、规范化治疗、合理质量控制”, 其目的是最大限度地改善患儿预后, 提高其生命质量。儿童病毒性脑炎的病原体较多, 常见的包括单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒、肠道病毒等。除疱疹病毒外, 大多数病毒并无具体的特异性、针对性抗病毒治疗方案。临床常用的抗病毒药物主要有阿昔洛韦、利巴韦林、更昔洛韦等^[9]。阿昔洛韦最为常用, 主要适用于单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒所致的病毒性脑炎, 其作为合成的核苷类抗病毒药, 在病毒感染细胞内, 经病毒及宿主细胞中的多种相关酶作用而被最终代谢为活性产物阿昔洛韦三磷酸盐, 该活性物质主要通过竞争性抑制病毒 DNA 聚合酶、灭活病毒 DNA 聚合酶及与增长的病毒 DNA 链结合并中断其延伸等多种方式, 发挥出强大的抗病毒作用^[10]。

儿童病毒性脑炎属中医学“温病”等范畴。中医认为热毒之邪闭阻经络, 蒙蔽清窍是儿童病毒性脑炎的关键病机。安宫牛黄丸是“温病三宝”之一, 其组方出自清·吴瑭《温病条辨》, 主要是由 11 味药材(包括牛黄、麝香、朱砂、黄连、栀子等)制成, 有清热解毒、息风止痉、定惊止搐、镇心安神、通窍醒神等功效, 正好与儿童病毒性脑炎的常见中医

病机要点相符。药理研究发现安宫牛黄丸可能通过抗脑部感染、解热、减轻脑水肿、镇静、改善脑电图、调控脑内单胺类神经递质代谢、改善血液黏稠度、促清醒、抗炎、保护血脑屏障、抗惊厥、增强机体抗氧化能力、促进神经功能恢复等多元化的药理作用, 达到治疗病毒性脑炎的目的^[11]。喻平丽等^[12]报道显示儿童病毒性脑炎采用安宫牛黄丸佐治的疗效满意, 有助于加快患儿退热、缩短抽搐时间及加速病理体征的改善等。本研究中治疗组总有效率达 95.12%, 显著高于对照的 80.49%; 治疗后, 患儿主要症状、体征的改善时间及常规理化指标的改善效果均显著优于对照组同期; 另外所有受试患儿均无严重副反应产生。说明儿童病毒性脑炎采用安宫牛黄丸联合阿昔洛韦治疗是安全有效的。

炎性细胞因子在儿童病毒性脑炎的病理过程中起到重要作用。TNF- α 是一种具有双重生物学效应的炎症因子, 即适量则可激活抗感染免疫应答, 产生抵抗病毒、细菌等病原体的生物学功能, 但过量则能介导炎症反应, 造成组织器官损伤; 其在病毒性脑炎患儿脑脊液中异常高表达, 参与并加重患儿脑组织的炎症损害^[13]。IL-6 亦是一种多效性细胞因子, 其在病毒性脑炎患儿脑脊液中水平明显增高, 一方面可能通过作用于中枢神经系统而引起发热, 以有利于机体建立抗病毒感染的保护性生理反应, 另一方面过量产生, 会促进病毒感染的发展, 破坏患儿血脑脊液屏障, 诱发整个脑部的炎症反应^[14]。MMP-9 属于蛋白水解酶, 在炎症刺激下, 由胶质细胞、神经元等多种中枢神经系统细胞分泌产生, 可能通过破坏血脑脊液屏障完整性、正反馈加剧炎症反应、损伤血管内皮细胞及促进脑水肿形成等多重作用途径, 参与儿童病毒性脑炎脑损伤的发生发展, 且与疾病的严重程度呈正相关^[15]。NSE 作为糖酵解酶, 主要特异性存在于神经元胞质内, 正常情况下

其在脑脊液中含量甚微,当病毒感染等损伤因素引起脑神经损伤时,神经元会崩解、破坏,以致NSE从胞质释放入脑脊液中,因此脑脊液中NSE是反映病毒性脑炎患儿脑损伤及其严重程度较为特异及敏感的标志物之一^[16]。本研究中,治疗组治疗后脑脊液中TNF- α 、IL-6、MMP-9、NSE浓度均显著低于对照组同期,可见儿童病毒性脑炎采取安宫牛黄丸联合阿昔洛韦治疗较单用阿昔洛韦在抑制患儿脑部炎症反应、减轻脑损伤等方面的疗效更佳。

综上所述,安宫牛黄丸联合阿昔洛韦治疗儿童病毒性脑炎的整体疗效确切,可明显缩短患儿发热、抽搐等症状及体征的改善时间,改善外周血象及脑脊液成分,减少脑部异常放电,缓解脑部炎症反应,保护脑功能,稳定病情,且患儿耐受性较好,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 钟炎皋. 小儿病毒性脑炎的临床表现, 诊断与治疗 [J]. 人民军医, 2000, 43(9): 542-543.
- [2] 刘林波, 宋金霞, 陈宗波, 等. 小儿病毒性脑炎诊治现状 [J]. 实用医药杂志, 2016, 33(2): 185-187.
- [3] 胡玉兰. 阿昔洛韦的药理作用及临床应用 [J]. 中国药业, 1997, 6(5): 27.
- [4] 廖碧娥. 安宫牛黄丸在儿科感染性高热的应用 [J]. 中国中医急症, 1999, 8(2): 93.
- [5] 何祚光. 实用临床诊疗规范—儿科: 神经系统疾病 [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2011, 18(10): 21-22.
- [6] 吴少祯, 吴 敏. 常见疾病的诊断与疗效判定 (标准) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 605-606.
- [7] 刘晓燕. 临床脑电图学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 112-135.
- [8] 李 慧, 刘 威, 赵建民. 2015-2016 年病毒性脑炎流行病学分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2018, 13(1): 72-75.
- [9] 余 婕, 郭 虎, 郑 幅, 等. 病毒性脑炎患儿的管理 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(23): 1838-1840.
- [10] 王慧英, 康克非. 阿昔洛韦——一种抗疱疹病毒特效药 [J]. 新药与临床, 1990, 9(1): 19-21.
- [11] 崔爱瑛. 安宫牛黄丸的药理及临床研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(20): 341-344.
- [12] 喻平丽, 鄢素琪. 安宫牛黄丸佐治病毒性脑炎的临床观察 [J]. 湖北中医杂志, 2006, 28(6): 33.
- [13] 安 涛, 郭晓清, 蒲秀红, 等. 病毒性脑炎患儿血清和脑脊液 TNF- α 的变化及其临床意义 [J]. 临床军医杂志, 2009, 37(1): 69-71.
- [14] 杨俊梅. 小儿病毒性脑炎血清和脑脊液 IL-6 的改变及意义 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2005, 8(2): 86-87.
- [15] 沈建峰, 周 方, 蒋就喜, 等. 病毒性脑炎患儿血清及脑脊液 MMP-9 与钙离子水平的变化及意义 [J]. 山东医药, 2011, 51(1): 93-94.
- [16] 刘振玲, 杜 华, 刘振翔. 病毒性脑炎患儿脑脊液和血清神经元特异性烯醇酶测定的临床意义 [J]. 实用儿科临床杂志, 2004, 19(1): 59-60.