氢化可的松联合阿昔洛韦治疗小儿重症病毒性脑炎的疗效观察

吴清岩，陈秋芳，马丽娜
濮阳市油田总医院 儿科，河南 濮阳 457001

摘　要：目的 探究氢化可的松联合阿昔洛韦在治疗小儿重症病毒性脑炎中的临床疗效。**方法** 选择2017年1月—2019年1月于濮阳市油田总医院接受治疗的98例重症病毒性脑炎患儿作为研究对象，按照随机数字表法将患者分为对照组和观察组，每组各49例。对照组患儿iv阿昔洛韦注射液，应用剂量为40 mg/d，2次/d，治疗时间为14 d；观察组患儿在对照组基础上iv氢化可的松注射液，应用剂量为100 mg/d，3～5 d后减一次半量，激素治疗时间为7 d。观察两组患儿的临床疗效，比较两组患儿体温恢复时间、惊厥消失时间、肢体瘫痪恢复时间、昏迷恢复时间和血清神经元特异性烯醇化酶（NSE）水平。**结果** 治疗后，观察组治疗总有效率为87.76%，显著高于对照组的71.43%，两组总有效率比较差异具有统计学意义（P＜0.05）。治疗后，观察组体温恢复时间、惊厥消失时间、肢体瘫痪恢复时间、昏迷恢复时间均短于对照组，两组比较差异具有统计学意义（P＜0.05）。治疗第3、5、10天时，观察组NSE水平均显著低于对照组，两组比较差异具有统计学意义（P＜0.05）。**结论** 氢化可的松联合阿昔洛韦对小儿重症病毒性脑炎具有较好的治疗效果，能够加快患儿临床症状改善，降低其血清NSE水平，同时治疗安全性较高，值得进行临床推广。

关键词： 氢化可的松；阿昔洛韦；病毒性脑炎；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：** 1674-6376（2020）06-1125-04
DOI： 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.06.027

Effect observation of hydrocortisone combined with aciclovir in treatment of severe viral encephalitis in children

WU Qingyan, CHEN Qiufang, MA Lina
Department of Pediatrics, Puyang Oilfield General Hospital, Puyang 457001, China

Abstract: Objective To explore the efficacy of hydrocortisone combined with acyclovir in treatment of severe viral encephalitis in children. **Methods** 98 children with severe viral encephalitis in Puyang Oilfield General Hospital from January 2017 to January 2019 were divided into control and observation group according to random number table method, and each group had 49 cases. Children in the control group were iv administered with Aciclovir Injection at 40 mg/d for twice daily, and the treatment time was 14 d. Children in the observation group were iv administered with Hydrocortisone Injection on the basis of control group, and the dose was 100 mg/d. After 3 — 5 d, the dose was reduced by half once, and the duration of hormone therapy was 7 d. After treatment, the clinical efficacy in two groups were observed, and the temperature recovery time, convulsion disappearance time, limb paralysis recovery time, coma recovery time, and the serum NSE level in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate in the observation group was 87.76%, which was significantly higher than 71.43% in the control group, the difference between two groups was statistically significant (P < 0.05). After treatment, the time of temperature recovery, convulsion disappearance, limb paralysis recovery, and coma recovery in the observation group were significantly shorter than those in the control group, the difference between two groups was statistically significant (P < 0.05). At the 3rd, 5th and 10th day of treatment, the NSE level in the observation group was significantly lower than that in the control group, and the difference between the two groups was statistically significant (P < 0.05).**Conclusion** Hydrocortisone combined with acyclovir has a good therapeutic effect on severe viral encephalitis in children, which can accelerate the improvement of clinical symptoms and reduce the serum NSE level in children. Meanwhile, the treatment is relatively safe, and worthy of clinical promotion.

Key words: hydrocortisone; acyclovir; viral encephalitis; NSE

收稿日期：2019-09-06
第一作者：吴清岩（1973—），男，河南扶沟人，医学硕士，副主任医师，研究方向为儿科。E-mail：wuyanqq_228@163.com

由病毒直接侵犯脑实质所引起的脑部炎症被称为病毒性脑炎，病毒性脑炎患者多以精神或意识障碍为突出表现，存在神经元或神经组织病变，其主要临床表现包括发热、惊厥、意识障碍、颅内压升高等[1-2]。数据显示，急性脑炎的发病率为（3.5～7.4）/10万人，其中儿童发病率高达16/10万人，我国1项调研结果指出，国内病毒性脑炎发病率为（1.5～10.5）/10万人，其中小儿发病人数占总病例数的37.5%～94.2%，病毒性脑炎已经成为小儿中枢神经系统的多发病和常见病[3-4]。重症病毒性脑炎发病率和死亡率较高，及早干预对改善患者的临床预后和症状具有重要意义[5]。糖皮质激素属于病毒性脑炎的常规治疗药物之一，能够降低毛细血管通透性、稳定细胞膜和溶酶体膜，减轻脑水肿症状，阿昔洛韦是一种合成的嘌呤核苷类似物，在治疗单纯疱疹病毒脑炎和单纯疱疹中均可使用[6-7]。本研究探讨氢化可的松联合阿昔洛韦对小儿重症病毒性脑炎的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2017年1月—2019年1月于濮阳市油田总医院接受治疗的98例重症病毒性脑炎患儿作为研究对象。其中男性51例，女性47例；年龄8个月～12岁，平均年龄（7.52±1.18）岁，流行性乙型脑炎24例，水痘脑炎28例，流行性腮腺性病毒脑炎27例，单纯疱疹病毒脑炎19例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准：（1）所有患儿均符合重症病毒性脑炎诊断标准[8]，急性起病、剧烈头痛、发热、腹痛、颈项强直、寒战、不同程度意识障碍、昏迷、抽搐惊厥等典型临床症状，恢复期血清特异性抗体滴度＞急性期4倍，CSF淋巴细胞增高，脑脊液检查提示细胞数可至（10～1 000）×10^6/L，且经MRI、CT显示脑实质低密度灶等特点；（2）均经脑脊液病毒检查确诊为病毒性脑炎且为重症脑炎；（3）病历资料齐全；（4）患儿家属签署知情同意书。

排除标准：（1）合并结核性脑炎患儿；（2）合并化脓性脑炎患儿；（3）先天性脑发育不全患儿；（4）合并脑外伤患儿；（5）合并全身性感染患儿。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将患者分为对照组和观察组，每组各49例。对照组患儿中男性25例，女性24例；年龄8个月～12岁，平均年龄（7.64±1.29）岁；流行性乙型脑炎11例，水痘脑炎15例，流行性腮腺性病毒脑炎14例，单纯疱疹病毒脑炎9例。观察组患儿男性26例，女性23例；年龄8个月～11岁，平均年龄（7.36±1.06）岁；流行性乙型脑炎13例，水痘脑炎13例，流行性腮腺性病毒脑炎13例，单纯疱疹病毒脑炎10例。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义，具有可比性。

患儿入院后均接受利尿、脱水、退热、降低颅内压、维持水电解质平衡、营养治疗等对症治疗。对照组iv注射用阿昔洛韦（武汉普生制药有限公司，国药准字H42020129，规格0.25 g，生产批号160515、171103、180920），40 mg/d，2次/d，治疗时间为14 d；观察组在对照组基础上iv氢化可的松注射液（天津金耀药业有限公司，国药准字H12020887，规格20 mL∶100 mg，生产批号160304、170216、190103），应用剂量为100 mg/d，3～5 d后减一次半量，激素治疗时间为7 d。两组均没有出现病例脱落。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效评价[9] 显效：治疗后患儿惊厥、昏迷、高温等临床体征基本消失，脑脊液检查恢复正常，患儿肌力提高2个等级以上；有效：治疗后患儿惊厥、昏迷、高温等临床体征有明显改观，肌力有所提升但未达到2个等级；无效：治疗后患儿临床体征未出现改观甚至有加重现象。

总有效率=（显效+有效）/组内例数

1.4.2 临床体征恢复时间 由护理人员记录两组临床体征复常时间，如体温恢复时间、惊厥消失时间、肢体瘫痪恢复时间、昏迷恢复时间等。

1.4.3 神经功能指标变化 采集治疗前、治疗第3、5、10天时两组患者静脉血，离心后采用酶联免疫吸附法（ELISA）测定两组患儿神经元特异性烯醇化酶（NSE）水平，每个指标检测3次，取平均值为最终结果，操作过程严格按照试剂盒说明书实施。

1.4.4 不良反应 比较两组治疗中不良反应如心肌炎、肺部感染、应激性溃疡等的发生率。

1.5 统计学方法

使用SPSS 16.0，计数资料以率表示，采用χ^2检验，计量资料以$\bar{x} \pm s$表示，采用t检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，观察组治疗总有效率为87.76%，显著高于对照组的71.43%，两组总有效率比较差异具有统计学意义（$P<0.05$），见表1。

2.2 两组临床体征恢复时间比较

治疗后，观察组体温恢复时间、惊厥消失时间、

肢体瘫痪恢复时间、昏迷恢复时间均短于对照组患者，两组比较差异具有统计学意义（P<0.05），见表2。

2.3 两组神经功能指标比较

治疗第3、5、10天时，观察组NSE水平均显著低于对照组，两组比较差异具有统计学意义（P<0.05），见表3。

2.4 两组不良反应发生率对比

治疗期间，两组治疗不良反应发生率对比差异不具有统计学意义，见表4。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Compariosn on clinical effect between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	49	32	3	14	71.43
观察	49	40	3	6	87.76*

与对照组比较：$^*P$<0.05

$^*P$ < 0.05 *vs* control group

表2 两组临床体征恢复时间对比（$\bar{x} \pm s$）

Table 2 Compariosn on recovery time of clinical signs between two groups（$\bar{x} \pm s$）

组别	n/例	体温恢复时间/d	惊厥消失时间/d	肢体瘫痪恢复时间/d	昏迷恢复时间/d
对照	49	6.32±1.51	4.26±1.36	8.19±2.15	4.36±1.36
观察	49	4.32±1.02*	3.01±0.51*	5.32±1.01*	2.21±0.61*

与对照组比较：$^*P$<0.05

$^*P$ < 0.05 *vs* control group

表3 两组NSE水平变化比较（$\bar{x} \pm s$）

Table 3 Compariosn on NSE levels between two groups（$\bar{x} \pm s$）

组别	n/例	NSE/（μg·L^{-1}）			
		治疗前	治疗第3天	治疗第5天	治疗第10天
对照	49	36.91±4.98	35.64±4.62	32.16±3.05	24.65±1.62
观察	49	36.23±5.65	32.06±5.12*	28.12±2.65*	20.16±1.98*

与对照组治疗同期比较：$^*P$<0.05

$^*P$ < 0.05 *vs* control group at the same time

表4 两组治疗不良反应发生率对比

Table 4 Comparison of incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	心肌炎/例	肺部感染/例	应激性溃疡/例	发生率/%
对照	49	0	1	2	6.12
观察	49	0	1	3	8.16

3 讨论

病毒性脑炎是小儿常见的神经系统感染性疾病之一，由于小儿机体发育未完全，免疫力较低，因此对于病毒的抵抗力也较低，当受到病毒侵袭时，容易侵犯至神经中枢，导致脑组织损伤，发生病毒性脑炎[10]。现阶段病毒性脑炎的发病机制尚不清晰，该病致病因子较多且临床症状较为复杂，目前尚缺乏特异性治疗手段，重症病毒性脑炎是病毒性脑炎中最严重的一种，患儿大脑、小脑、脑干、脊髓等结构多会出现水肿、软化或坏死症状，患儿会表现出稽留高热、意识障碍、持续抽搐症状[11]。

目前病毒性脑炎的治疗包括基础治疗、脱水利尿、抗病毒治疗、激素治疗等，其中脱水利尿目的为降低颅内压，抗病毒药物及激素的加入能够加快重症病毒性脑炎患儿临床症状的改善，同时提高其预后。氢化可的松是一种具有免疫抑制、抗病毒、抗休克等药理作用的糖皮质激素，邵泽群[12]通过将100例重症病毒性脑炎患儿进行分组干预的方式发现，联合应用糖皮质激素及丙种球蛋白的观察组患儿惊厥控制、退热、头痛呕吐消失时间均短于单纯

应用丙种球蛋白治疗的对照组患儿。

本研究结果显示，观察组治疗总有效率显著高于对照组（$P<0.05$）；同时观察组治疗后体温恢复时间、惊厥消失时间、肢体瘫痪恢复时间、昏迷恢复时间均短于对照组（$P<0.05$）。分析认为，阿昔洛韦属于核苷类药物的一种，可通过作用于病毒的复制期抑制病毒的复制，提高了对病毒的抑制率，提高药物治疗效果[13]。氢化可的松作为一种天然的糖皮质激素，具有较强的抗炎、抗病毒和抑制免疫作用，能够通过降低颅内内源性损伤因子的产生从而起到缓解水肿的效果[14]。NSE是目前神经元损伤的重要标志物之一，也是临床上常用的中枢神经损伤和颅内损伤诊断指标，小儿被病毒侵袭出现病毒性脑炎后，NSE会通过受损脑膜和血脑屏障进入血液，因而血清NSE水平会迅速上升，因此NSE可用于评估病毒性脑炎病情方面具有较高价值，病情越重患儿NSE水平越高[15]。本研究中，观察组患儿治疗后不同时期血清NSE水平明显低于对照组，也说明了加用糖皮质激素对缓解重症病毒性脑炎患者临床症状具有促进作用。结果显示，观察组患儿治疗不良反应发生率与对照组相比差异并不明显，提示联合治疗安全性较高。

综上所述，氢化可的松联合阿昔洛韦对小儿重症病毒性脑炎具有较好的治疗效果，能够加快患儿临床症状改善，降低其血清NSE水平，同时治疗安全性较高，值得进行临床推广。

参考文献

[1] 吴延杰, 申红卫, 石向辉, 等. 广东省病毒性脑炎流行状况及病原学研究进展 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2016, 30(2): 241-243.

[2] 胡文静, 杨理明, 廖红梅, 等. 小儿重症病毒性脑炎临床特点、预后及其相关因素分析 [J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(3): 241-246.

[3] Hinson V K, Tyor W R. Update on viral encephalitis [J]. Curr Opin Neurol, 2001, 14(3): 369-374.

[4] 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.

[5] Zhao L, Zhou M, Wang B, et al. Clinical characteristics and outcome of clinically diagnosed viral encephalitis in southwest China [J]. Neurol Sci, 2015, 36(12): 2191-2197.

[6] 张长平, 崔向丽, 杨 莉. 糖皮质激素在病毒性脑炎中的应用 [J]. 药品评价, 2011, 8(22): 28-30.

[7] 张宏亮, 黄振光, 邹小琴, 等. 儿童病毒性脑炎药物治疗循证指南的系统评价 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2015, 42(6): 505-509.

[8] 刘春峰. 小儿重症病毒性脑炎 [J]. 中国小儿急救医学, 2015, 22(4): 225-228.

[9] 郑 瑜, 蔡云望, 符启昌, 等. 注射免疫球蛋白对重症病毒性脑炎患儿血清神经功能指标的影响 [J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(7): 866-868.

[10] 余 婕, 郭 虎, 郑 帼. 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.

[11] 吴 俊, 贾秀英, 刘国琼. 基于德尔菲法的重症病毒性脑炎后遗症儿童延续性护理模式的构建 [J]. 护士进修杂志, 2018, 33(12): 1074-1077.

[12] 邵泽群. 大剂量丙种球蛋白联合皮质激素治疗小儿重症病毒性脑炎临床疗效观察 [J]. 黑龙江医学, 2014, 38(11): 1261-1262.

[13] 顾莹莹. 阿昔洛韦的临床应用 [J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(20): 120-121.

[14] 陈汀劳, 赵鹏洲, 冯日祥, 等. 早期小剂量应用氢化可的松对急性中、重型颅脑损伤患者肾上腺皮质功能的影响 [J]. 广东医学, 2015, 36(20): 3215-3218.

[15] 薛 军. 联合检测心肌酶谱、免疫球蛋白、NSE在病毒性脑炎病情评估中的意义 [J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(4): 371-373.