

丙种球蛋白联合阿糖腺苷对小儿病毒性脑炎患者血清丙二醛及超氧化物歧化酶水平的影响

刘国群, 康 钰, 谢 驰, 马文婧

崇州市妇幼保健院儿科, 四川 崇州 611230

摘要: **目的** 研究丙种球蛋白联合阿糖腺苷对小儿病毒性脑炎患者血清丙二醛及超氧化物歧化酶水平的影响。**方法** 选择2014年1月—2017年12月崇州市妇幼保健院的102例小儿病毒性脑炎患者, 随机分为两组。对照组静脉滴注阿糖腺苷, 每次7 mg, 每天1次; 观察组联合静脉注射丙种球蛋白, 每天1 g/kg, 均治疗5 d, 对比两组疗效。**结果** 观察组的总有效率为92.16%, 明显高于对照组的76.47%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组的呕吐消失时间、退热时间、头痛消失时间、意识清醒时间以及惊厥消失时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的CD8⁺、CD4⁺、CD3⁺和CD4⁺/CD8⁺等细胞免疫功能指标均较治疗前显著升高 ($P < 0.05$); 且观察组CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的血清丙二醛水平均显著降低, 超氧化物歧化酶水平均显著升高 ($P < 0.05$); 且观察组显著优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 丙种球蛋白联合阿糖腺苷可以显著改善小儿病毒性脑炎的症状, 增强免疫功能, 改善血清丙二醛及超氧化物歧化酶水平, 减轻氧化应激反应, 值得临床推荐。

关键词: 丙种球蛋白; 阿糖腺苷; 小儿病毒性脑炎; 丙二醛; 超氧化物歧化酶

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2019) 05-0956-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.05.029

Effects of gamma globulin combined with adenosine on serum malondialdehyde and superoxide dismutase levels in children with viral encephalitis

LIU Guoqun, KANG Yu, XIE Chi, MA Wenjing

Pediatric Department, Chongzhou Maternal and Child Health Care Hospital of Sichuan Province, Chongzhou 611230, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of gamma globulin combined with adenosine on serum malondialdehyde and superoxide dismutase levels in children with viral encephalitis. **Methods** Selected 102 cases of children with viral encephalitis who were treated in our hospital from January 2014 to December 2017, divided into two groups randomly. The control group was intravenously injected with aradenosine, and the observation group was given intravenous immunoglobulin. Compare the efficacy of the two groups. **Results** The all effective rate of the observation group was significantly higher than control group ($P < 0.05$). The vomiting time, fever time, headache disappearance time, consciousness recovery time and convulsion disappear time in the observation group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CD4⁺/CD8⁺, CD8⁺, CD3⁺ and CD4⁺ in two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the CD3⁺ and CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ in observation groups were more significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). The serum malondialdehyde decreased significantly, superoxide dismutase levels were significantly increased, and the observation group was more significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of gamma globulin and adenosine can significantly improve the symptoms of viral encephalitis in children, enhance the immune function, improve the level of serum malondialdehyde and superoxide dismutase, and alleviate the oxidative stress.

Key words: gamma globulin; adenosine arabinoside; viral encephalitis in children; malondialdehyde; superoxide dismutase

病毒性脑炎作为儿科常见的一种神经系统疾病, 其发生是由于受到肠道病毒感染而导致精神障

碍或意识障碍。病毒性脑炎会对患儿的中枢神经系统造成严重危害, 使癫痫、智力障碍和瘫痪等发

收稿日期: 2018-12-16

第一作者: 刘国群(1971—), 女, 四川崇州人, 副主任医师, 研究方向为小儿内科。Tel: 13618015999 E-mail: liuguoqun2018@163.com

生的可能性增加^[1-2]。目前临床上对于小儿病毒性脑炎尚无特异性的治疗手段,主要采取对症支持治疗和抗病毒治疗,但治疗效果并不满意。选择一种可以有效治疗小儿病毒性脑炎的方案是临床研究的热点问题。因病毒性脑炎患儿的自身免疫系统普遍尚未发育成熟,免疫球蛋白无法透过胎盘,免疫功能会发生显著的降低^[3]。丙种球蛋白是一种临床上广泛使用的免疫抑制剂,具有便捷、高效的优点,可以使重度患者的病情获得迅速改善^[4]。本研究创新性地将丙种球蛋白以及阿糖腺苷联合使用,探讨其对小儿病毒性脑炎血清丙二醛及超氧化物歧化酶水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2014年1月-2017年12月崇州市妇幼保健院的102例小儿病毒性脑炎患者,均符合相关的诊断标准^[5],排除化脓性脑膜炎、结核性脑膜炎、免疫缺陷性疾病、脑外伤和先天性脑病患者。随机分为两组。观察组51例,男29例,女22例;年龄1~12岁,平均年龄 (3.74 ± 1.15) 岁;平均体温 $(38.24 \pm 0.79)^\circ\text{C}$;平均病程 (3.59 ± 1.24) d。对照组51例,男28例,女23例;年龄1~12岁,平均年龄 (3.82 ± 1.03) 岁;平均体温 $(38.42 \pm 0.85)^\circ\text{C}$;平均病程 (3.67 ± 1.39) d。所有患者均签署知情同意书。两组的基线资料具有可比性。

1.2 治疗方法

两组均采取止惊、脱水降颅压、降温、营养神经、抗病毒和维持水电解质平衡等治疗。对照组静脉滴注阿糖腺苷(国药准字H20067593,国药一心制药有限公司,规格0.1 g,批号:140115、150622、160114、170106),每次7 mg,每天1次;观察组联合静脉注射丙种球蛋白(国药准字S20053007,辽阳嘉德血液制品有限公司,规格300 mg/支,批号:2014010711、2015041505、2016101421、2017031405),每天1 g/kg。两组均治疗5 d。所有患者均完成相应的治疗和检查,无脱落病例。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效对比 比较两组的临床治疗总有效率,评估标准:治愈为患者的症状基本消失,脑脊液检查结果恢复正常,未发生并发症或者阳性体征;显效为患者的症状明显缓解,脑脊液检查结果恢复正常,发生轻度的后遗症或者并发症;有效为患者的症状有所缓解,脑脊液检查结果有所改善;无效为患者的脑脊液检查结果未出现任何好转,阳性体征

未消失。

有效率=(治愈+显效+有效)/本组例数

1.3.2 临床指标对比 比较两组的呕吐消失时间、退热时间、头痛消失时间、意识清醒时间以及惊厥消失时间。

1.3.3 细胞免疫指标对比 采用赛默飞世尔科技有限公司生产的Attune® NxT流式细胞仪检测两组患儿治疗前后的 CD4^+ / CD8^+ 、 CD8^+ 、 CD3^+ 和 CD4^+ 等细胞免疫功能指标。

1.3.4 血清指标对比 使用化学比色法对两组患儿治疗前后的血清丙二醛及超氧化物歧化酶水平进行检测,试剂盒有上海博谷生物科技有限公司提供。

1.4 统计学分析

采用SPSS19.0统计学软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,经 t 检验,组间率的比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

观察组的总有效率为92.16%,明显高于对照组的76.47%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效对比

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/ 例	显效/ 例	有效/ 例	无效/ 例	有效 率/%
对照	51	9	20	10	12	76.47
观察	51	12	23	12	4	92.16*

与对照组比较:* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组症状改善时间对比

观察组的呕吐消失时间、退热时间、头痛消失时间、意识清醒时间以及惊厥消失时间均明显短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组细胞免疫功能对比

治疗后,两组患者的 CD8^+ 、 CD4^+ 、 CD3^+ 和 CD4^+ / CD8^+ 等细胞免疫功能指标均较治疗前显著升高($P < 0.05$);且观察组 CD3^+ 、 CD4^+ 和 CD4^+ / CD8^+ 显著高于对照组($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组血清丙二醛及超氧化物歧化酶水平对比

治疗后,两组的血清丙二醛水平均明显降低,超氧化物歧化酶水平均明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组更为明显,组间差异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表2 两组症状改善时间对比

Table 2 Comparison on symptom improvement times between two groups

组别	n/例	呕吐消失时间/d	退热时间/d	头痛消失时间/d	惊厥消失时间/d	意识清醒时间/d
对照	51	5.64±1.23	4.17±1.38	6.53±1.49	4.38±0.93	6.42±1.15
观察	51	3.72±1.05*	3.24±0.92*	4.71±1.26*	2.45±0.73*	4.39±1.02*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

表3 两组细胞免疫功能对比

Table 3 Comparison on cellular immune functions between two groups

组别	n/例	时间	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD3 ⁺ /%
对照	51	治疗前	1.17±1.42	24.39±5.26	27.13±5.92	50.42±7.15
		治疗后	1.31±1.57*	25.23±5.38*	35.87±6.23*	59.64±7.12*
观察	51	治疗前	1.16±1.40	24.65±5.17	27.59±6.24	51.14±7.16
		治疗后	1.68±1.34**	26.14±6.33*	41.33±7.25**	67.83±7.24**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与治疗组对照组比较: # $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; * $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组血清丙二醛及超氧化物歧化酶水平对比

Table 4 Comparison of serum malondialdehyde and superoxide dismutase levels in the two groups

组别	n/例	时间	丙二醛/(nmol·L ⁻¹)	超氧化物歧化酶/(IU·L ⁻¹)
对照	51	治疗前	22.56±5.37	72.59±4.36
		治疗后	15.34±4.26*	95.14±5.73*
观察	51	治疗前	22.48±5.19	73.17±4.25
		治疗后	10.36±4.25**	113.26±6.54**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与治疗组对照组比较: # $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; * $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

小儿病毒性脑炎指的是由柯萨奇病毒以及单纯疱疹病毒感染而引发的一种急性中枢神经系统感染性疾病^[6-7]。因患儿局部脑组织受到病毒的感染,会引发炎症反应,使巨噬细胞及淋巴细胞增多,导致脑实质和脑膜发生水肿、广泛性充血,神经细胞坏死、变性以及髓鞘崩解^[8-9]。病毒性脑炎患儿的临床表现主要包括发热、头痛、抽搐、昏迷、肢体瘫痪以及行为改变等,并可伴有不同程度的神经功能缺损。阿糖腺苷通过与病毒的脱氧核酸聚合酶发生结合,显著降低脱氧核酸聚合酶的活性,从而阻止病毒DNA的生成;还能使病毒DNA末端转移酶的活性大大降低,有助于促进病毒DNA与阿糖腺苷的结合,进而抑制病毒DNA的生成^[10-11]。

丙种球蛋白作为一种临床上广泛使用的包括广谱抗细菌、病毒以及其他病原菌的免疫球蛋白G

抗体的免疫增强剂,可以有效发挥免疫调节于免疫替代的双重治疗效果,静脉滴注给药后能快速升高血液免疫球蛋白G水平^[12]。观察组的总有效率明显高于对照组;观察组的呕吐消失时间、退热时间、头痛消失时间、意识清醒时间以及惊厥消失时间均明显短于对照组;表明丙种球蛋白联合阿糖腺苷可以显著改善小儿病毒性脑炎的症状,提高治疗效果。免疫球蛋白把其所包含的大量抗体输给患儿,使患儿由无或低免疫状态快速达到暂时免疫保护状态而发挥保护功能。霍春景^[13]对40例病毒性脑炎患儿在抗病毒治疗的基础上静脉滴注大剂量丙种球蛋白,结果患儿的治疗有效率由77.5%升高至92.5%。与本研究结果相一致。

免疫机制在病毒性脑炎的发展中具有重要的作用,免疫调节有利于改善患儿的预后情况。丙种球蛋白可以有效中和病毒,而且使免疫系统中杀伤细胞的功能明显增强,从而降低病毒对机体造成的毒害及侵袭效果。丙种球蛋白还可以调控免疫反应损伤神经细胞,发挥保护脑细胞功能,进而改善病毒性脑炎患儿的预后情况。治疗后,两组患者的CD8⁺、CD4⁺、CD3⁺和CD4⁺/CD8⁺等细胞免疫功能指标均较治疗前显著升高;且观察组CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺显著高于对照组;表明丙种球蛋白联合阿糖腺苷可以显著改善小儿病毒性脑炎的免疫功能,从而有效抑制病毒复制。其原因可能与丙种球蛋白对抗炎症反应,改善免疫功能,增强抵御感染能力相关。丙种球蛋白治疗小儿病毒性脑炎的具体作用机制为:通过与病原分泌的毒素结合或者与

病原体结合,并且对微生物与靶细胞受体之间的结合进行影响,显著降低毒力,促进补体的产生,增强机体的免疫调节功能以及抗感染功能,从而有助于消灭病原。

多项研究表明,氧化应激反应所产生的氧自由基在小儿病毒性脑炎发病后的脑神经损害过程中具有较为重要的作用,可以引发不同程度的脑神经细胞脂质过氧化损伤,从而不利于小儿病毒性脑炎的神经康复效果^[14-15]。丙二醛和超氧化物歧化酶是临床判断机体氧化应激严重程度的重要指标。超氧化物歧化酶可以有效反映机体清除氧自由基的能力。丙二醛水平的高低可以对机体氧化损伤的程度进行间接的反映。两组治疗后的血清丙二醛水平均明显降低,超氧化物歧化酶水平均明显升高,且观察组更为明显。表明丙种球蛋白联合可以有效减轻小儿病毒性脑炎的氧化应激反应。其具体作用机制尚需开展进一步的研究。阿糖腺苷联合静脉滴注丙种球蛋白是治疗小儿病毒性脑炎的较好方法。

综上所述,丙种球蛋白联合阿糖腺苷可以显著改善小儿病毒性脑炎的症状,增强免疫功能,改善血清丙二醛及超氧化物歧化酶水平,减轻氧化应激反应,值得临床推荐。

参考文献

- [1] 孙泰,龚涛,刘亚军,等.病毒性脑炎患儿内环境变化及其相关性评价[J].西部医学,2016,28(2):260-262.
- [2] Meligy B, Kadry D, Draz I H, et al. Epidemiological profile of acute viral encephalitis in a sample of egyptian children [J]. Open Acc Mac J Med Sci, 2018, 6(2): 423-429.
- [3] 曲慧.小儿急性中枢神经系统病毒感染临床特征及影响预后的相关因素分析[J].陕西医学杂志,2017,46(1):17-19.
- [4] 高颂轶,党清华,高小倩,等.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[J].药物评价研究,2017,40(3):373-376.
- [5] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学(第7版)[M].北京:人民卫生出版社,2003:759-763.
- [6] 郭黎,段武琼.炎琥宁联合阿糖腺苷治疗小儿病毒性脑炎的疗效及对T淋巴细胞的影响[J].实用临床医药杂志,2016,20(23):82-84.
- [7] 郝丹丹.醒脑静注射液联合胎盘多肽治疗小儿病毒性脑炎临床观察[J].河北医药,2017,39(12):1802-1804.
- [8] 张丽娜,马茂雷.阿昔洛韦与纳洛酮在小儿病毒性脑炎治疗中的应用价值[J].中国医师杂志,2016,18(s1):172-173.
- [9] Mori D, Ikebe E, Iha H, et al. Increased serum vascular endothelial growth factor is associated with acute viral encephalitis in Bangladeshi children [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):16181.
- [10] 郭黎,段武琼.炎琥宁联合阿糖腺苷治疗小儿病毒性脑炎的疗效及对T淋巴细胞的影响[J].实用临床医药杂志,2016,20(23):82-84.
- [11] 徐艳梅.儿童病毒性脑炎112例的临床分析[J].中国妇幼健康研究,2016,27(8):950-952.
- [12] 陈亚琦.静脉使用甲泼尼龙联合丙种球蛋白治疗重症病毒性脑炎的临床疗效[J].华南国防医学杂志,2015,29(2):146-148.
- [13] 霍春景.大剂量丙种球蛋白联合抗病毒治疗在小儿病毒性脑炎中的治疗效果[J].中国现代药物应用,2013,7(13):154-155.
- [14] 郝丹丹.醒脑静注射液联合胎盘多肽对病毒性脑炎患儿外周血细胞因子、氧化应激和免疫功能的影响[J].河北医药,2017,39(11):1647-1649.
- [15] 付俊鲜,杨光路.醒脑静注射液联合高压氧治疗病毒性脑炎疗效及对血清SOD活性、MDA含量及脑神经损害的影响[J].现代中西医结合杂志,2016,25(32):3606-3608.