

# 热毒宁联合丙种球蛋白治疗对重症病毒性脑炎患儿神经元特异性烯醇化酶和脑型肌酸激酶含量的影响

许晓琳<sup>1</sup>,孙玉敏<sup>1</sup>,李琛<sup>2</sup>,杨栋梁<sup>1</sup>

(1. 沧州医学高等专科学校,河北 沧州 061001;2. 沧州市中心医院儿科,河北 沧州 061000)

**摘要:**目的 探讨热毒宁联合丙种球蛋白治疗重症病毒性脑炎对患儿脑脊液和血清中神经元特异性烯醇化酶(NSE)和脑型肌酸激酶(CK-BB)含量的影响。**方法** 将重症病毒性脑炎患儿42例按照随机数字表法分为观察组21例和对照组21例,对照组采取常规治疗和热毒宁治疗,观察组在对照组的治疗基础上联合大剂量丙种球蛋白治疗,比较两组患儿治疗前后脑脊液和血清NSE、CK-BB含量,及其在治疗前脑脊液和血清水平的相关性。**结果** 观察组和对照组治疗前脑脊液和血清NSE、CK-BB含量差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),观察组治疗后脑脊液和血清NSE( $4.89 \pm 2.69$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、CK-BB含量( $4.44 \pm 1.36$ )  $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ 显著低于对照组( $9.08 \pm 2.04$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、( $5.64 \pm 1.44$ )  $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $P < 0.01$ );重症病毒性脑炎患儿治疗前脑脊液和血清NSE、CK-BB含量呈显著正相关( $r = 0.785, 0.685$ ,均 $P < 0.01$ )。**结论** 热毒宁联合丙种球蛋白治疗重症病毒性脑炎能有效地降低患儿脑脊液和血清NSE、CK-BB含量,对减轻和修复脑损伤,控制病情有显著疗效。

**关键词:**热毒宁;丙种球蛋白;重症病毒性脑炎;神经元特异性烯醇化酶;脑型肌酸激酶

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.05.044

## Effect of reduning combined with gamma globulin on contents of CK-BB and NSE in cerebrospinal fluid and serum of children with severe viral encephalitis

XU Xiaolin<sup>1</sup>, SUN Yumin<sup>1</sup>, LI Chen<sup>2</sup>, YANG Dongliang<sup>1</sup>

(1. Cangzhou Medical College, Cangzhou, Hebei 061001, China;

2. Department of Pediatrics, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effects of Reduning combined with Gamma Globulin on contents of CK-BB and NSE in cerebrospinal fluid and serum with children of severe viral encephalitis. **Methods** Forty-two children with severe viral encephalitis were randomly assigned into study group and control group, 21 cases in each group. The control group received routine treatment and Reduning treatment while the study group was treated on the basis of the control group treated with the large dose of gamma globulin. The contents of NSE and CK-BB in cerebrospinal fluid and serum between the two groups before and after treatment, and the correlation between cerebrospinal fluid and serum in children before treatment were compared. **Results** The contents of cerebrospinal fluid and serum NSE and CK-BB in the observation group and the control group were no significant difference before treatment ( $P > 0.05$ ). The cerebrospinal fluid and serum NSE and CK-BB [ $(4.89 \pm 2.69) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(4.44 \pm 1.36) \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ ] in the observation group, were significantly lower than those in the control group [ $(9.08 \pm 2.04) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(5.64 \pm 1.44) \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ ] ( $P < 0.01$ ); there was a positive correlation between the cerebrospinal fluid and serum of children with severe viral encephalitis before treatment in the level of NSE, CK-BB ( $r = 0.785, 0.685$ , all  $P < 0.01$ ). **Conclusions** Children with severe viral encephalitis was treated Reduning combined with Gamma Globulin can effectively reduce the levels of CK-BB and NSE in the cerebrospinal fluid and serum, and has a significant effect on the reduction and repair of brain damage and the control of the disease.

**Keywords:** reduning; gamma globulin; severe viral encephalitis; neuron specific enolase; creatine kinase brainisoenzyme

病毒性脑炎是儿童时期常见的颅内感染性疾病。临床上以发热、头痛、呕吐,伴有不同程度意识障碍或脑膜刺激征为主要特征,并常伴局部或全身性癫痫发作<sup>[1]</sup>。该病若得不到及时有效的治疗,往往会病情进展,甚至死亡,幸存患儿可遗留轻重不等后遗症。据报道常规治疗重症病毒性脑炎患儿约56%遗留各种脑炎后遗症,约4.5%患儿最终死亡<sup>[2]</sup>。因此,有效的治疗方法一直是临床医生密切

关注的方向之一。本研究在常规对症治疗的基础上,采用热毒宁联合大剂量丙种球蛋白对重症病毒性脑炎患儿进行治疗,观察治疗前后对患儿脑脊液和血液中神经元特异性烯醇化酶(NSE)和脑型肌酸激酶(CK-BB)含量的影响。现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2014年5月至2016年5月沧州市中心医院儿科收治的重症病毒性脑炎42

例,诊断标准参考第7版《诸福棠实用儿科学》<sup>[3]</sup>。采用随机数字表法分为观察组和对照组各21例,观察组男10例,女11例,年龄2~10岁;对照组男8例,女13例,年龄2.5~8岁。两组间性别比例( $\chi^2=0.389$ )、年龄( $t=0.432$ ),均 $P>0.05$ ,差异无统计学意义。本研究得到了医院伦理委员会批准,患儿或其近亲属均签署了知情同意书。

**1.2 治疗方法** 两组患儿均给予止痉、脱水降颅压、抗病毒、降温、维持水电解质平衡、营养支持等常规治疗,在治疗期间均随时监测患儿的各项生命体征,进行常规的皮肤护理。对照组在常规治疗的基础上给予热毒宁注射液(江苏康源药业,批号:20140423), $0.5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,与10%葡萄糖注射液混合,静脉滴注7d;观察组除对照组药物治疗外,给予大量的丙种球蛋白(武汉生物制品研究所有限责任公司,批号:201403016), $1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,连续静脉滴注3d。

**1.3 观察指标** 患儿均于治疗前无菌条件下行腰椎穿刺,除送检脑脊液常规、脑脊液细胞学检查外,另留取脑脊液1.5 mL,同时抽取静脉血,2 mL,室温下 $3\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心15 min,收集上清液置EP管中,对样本编号,写明采集日期和采集时间,冻存于 $-70\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱待检。抽取患儿治疗后7d脑脊液1.5 mL,同时抽取静脉血2 mL,室温下 $3\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心15 min,收集上清液置EP管中,对样本编号,写明采集日期和采集时间,冻存于 $-70\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱待检。标本测定于 $-70\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱中取出待测样本解冻后备用,各试剂使用前平衡至室温。应用固相夹心法酶联免疫吸附实验检测NSE含量,应用双抗体夹心法测定标本中CK-BB的含量,试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供。

**1.4 统计学方法** 统计分析采用SPSS18.0统计分析软件。检测指标符合正态分布采用 $\bar{x}\pm s$ 表示;不符合正态分布采用中位数(四分位数间距)表示。两组间比较为成组 $t$ 检验,组内前后比较为配对 $t$ 检验;脑脊液和血清中检验指标的关联性分析采用Pearson相关分析。 $P<0.05$ 为有差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组治疗前后脑脊液中NSE和CK-BB含量比较** 两组患儿治疗前脑脊液NSE和CK-BB含量比较,均 $P>0.05$ ,差异无统计学意义;两组患儿治疗后脑脊液NSE和CK-BB含量比较,均 $P<0.01$ ,差异有统计学意义。见表1。

**2.2 两组治疗前后血清中NSE和CK-BB含量比较** 两组患儿治疗前血清NSE和CK-BB含量比

表1 观察组和对照组治疗前后脑脊液中NSE和CK-BB含量比较/ $\bar{x}\pm s$

组别	例数	NSE/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	CK-BB/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$
对照组	21		
治疗前		$15.22\pm 2.85$	$18.58\pm 2.87$
治疗后		$10.49\pm 2.05$	$7.34\pm 1.78$
配对 $t,P$ 值		6.158,0.000	16.562,0.000
观察组	21		
治疗前		$15.37\pm 2.66$	$18.55\pm 2.62$
治疗后		$8.51\pm 1.53$	$5.85\pm 1.60$
配对 $t,P$ 值		8.855,0.000	10.738,0.000
两组比较(成组 $t,P$ 值)			
治疗前		0.176,0.861	0.035,0.972
治疗后		3.547,0.001	2.853,0.007

较,均 $P>0.05$ ,差异无统计学意义;两组患儿治疗后血清NSE和CK-BB含量比较,均 $P<0.01$ ,差异有统计学意义。见表2。

表2 观察组和对照组治疗前后血清中NSE和CK-BB含量比较/ $\bar{x}\pm s$

组别	例数	NSE/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	CK-BB/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$
对照组	21		
治疗前		$12.17\pm 2.19$	$8.95\pm 1.56$
治疗后		$9.08\pm 2.04$	$5.64\pm 1.44$
配对 $t,P$ 值		4.011,0.001	4.122,0.001
观察组	21		
治疗前		$12.25\pm 2.01$	$8.79\pm 1.10$
治疗后		$7.36\pm 1.55$	$4.35\pm 1.48$
配对 $t,P$ 值		8.330,0.000	14.961,0.000
两组比较(成组 $t,P$ 值)			
治疗前		0.123,0.903	0.384,0.703
治疗后		3.076,0.004	2.863,0.007

**2.3 重症病毒性脑炎治疗前脑脊液和血清中NSE和CK-BB含量的相关性分析** 重症病毒性脑炎患儿治疗前血清中NSE水平与CSF中NSE水平呈显著正相关( $r=0.785,P<0.01$ );血清中CK-BB水平与CSF中CK-BB水平呈显著正相关( $r=0.685,P<0.01$ )。见表3。

表3 重症病毒性脑炎脑脊液和血清中NSE和CK-BB含量的相关性/ $\bar{x}\pm s$

指标	脑脊液	血清	$r$ 值	$P$ 值
NSE/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	$15.30\pm 2.73$	$18.56\pm 2.71$	0.785	$<0.01$
CK-BB/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	$12.21\pm 2.07$	$8.87\pm 1.34$	0.685	$<0.01$

## 3 讨论

近年来,病毒感染已成为非细菌性中枢神经系统感染中的主要病原<sup>[4]</sup>。能够引起病毒性脑炎的病毒有100多种,国内病毒性脑炎常见病原阳性率

最高为肠道病毒(柯萨奇病毒、埃可病毒),其次为单纯疱疹病毒<sup>[5]</sup>。重症病毒性脑炎症状多,病情复杂,临床治疗困难。既往研究表明,常规治疗方案对病毒性脑炎患儿神经功能的改善效果较差<sup>[6-8]</sup>。本研究采用在常规治疗的基础上加用热毒宁和丙种球蛋白治疗,以观察治疗效果。人血丙种球蛋白内含有 IgG 抗体,大剂量静注后能够增加患儿机体的免疫力,减轻病毒对机体的侵袭,中和体内的病毒抗体,抑制、中和、封闭炎性介质<sup>[9]</sup>,从而减轻炎症造成的神经细胞的损伤。热毒宁是一种由青蒿、金银花、栀子等中药提取合成的中成药。在现代药理学研究中发现,青蒿能够起到清热解毒、疏风散热的功效,同时能够起到抗病毒、抗菌、增强免疫力的作用;金银花具有清热、解毒、抗炎的作用;栀子能够起到凉血、泻火除烦的功效<sup>[10]</sup>。故本研究从神经系统损伤特殊标志物变化方面对热毒宁联合丙种球蛋白治疗重症病毒性脑炎的治疗效果做进一步深入研究。

NSE 是中枢神经特异的蛋白质,糖酵解过程中的重要酶,在正常的体液中含量很少。当脑神经元损伤时,神经细胞受损、变性和崩解,血脑屏障通透性增高,神经元内的 NSE 从损伤的神经元胞膜漏出,透过血脑屏障进入脑脊液和血液中<sup>[11-12]</sup>。血清和脑脊液 NSE 水平均升高,可作为反映神经元受损的生化指标<sup>[13]</sup>。CK-BB 是肌酸激酶同工酶之一,在血液和 CSF 中含量极低。当脑组织发生损伤时,脑组织细胞膜被破坏,CK-BB 被释放出,由细胞外液进入脑脊液,再通过破坏的血脑屏障进入血液,故 CK-BB 能够很好反映脑神经元的损伤程度<sup>[14]</sup>。有研究指出临床上对脑损伤的检测和预估应采用多项生化学检测指标联合检测,以便更精确更全面地了解脑损伤状况<sup>[15]</sup>。

本研究通过对 42 例重症病毒性脑炎患儿治疗前抽取脑脊液和血液,检测 NSE 和 CK-BB 含量,随机分组后在常规治疗的基础上,研究组给予热毒宁联合大剂量丙种球蛋白治疗,对照组给予热毒宁治疗,治疗 7 d 后再次抽取脑脊液和血液,检测 NSE 和 CK-BB 含量。对两组患儿治疗前后 NSE 和 CK-BB 含量进行对比,结果显示:两组治疗前 NSE 和 CK-BB 含量相当,但治疗后研究组脑脊液和血清 NSE 和 CK-BB 含量较对照组明显降低,表明热毒宁联合丙种球蛋白治疗重症病毒性脑炎能有效地降低患儿脑脊液和血清 NSE、CK-BB 含量,对减轻脑损伤,控制病情,促进患儿神经系统的修复有明显

的治疗效果,值得在临床使用。脑脊液的抽取具有一定的风险性,监测病情反复脑脊液检查,许多患儿家长都不愿意接受,而且技术操作不如采血简便,通过本研究脑脊液和血清 NSE 和 CK-BB 含量相关性分析证实脑脊液和血液中 NSE 和 CK-BB 含量呈高度正相关<sup>[11]</sup>,故在临床监测病情和预后评估时用血清检测替代脑脊液检测,可以减轻手术风险和小儿痛苦。

## 参考文献

- [1] CHAN BK, WILSON T, FISCHER KF, et al. Deep sequencing to identify the causes of viral encephalitis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e93993.
- [2] 苏军. 神经节苷脂联合丙种球蛋白治疗小儿重症病毒性脑炎的疗效及安全性观察 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(14): 116-117.
- [3] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 759-926.
- [4] 吴水新, 陈前进, 曹春远, 等. 龙岩市 764 例儿童病毒性脑炎流行病学特征分析 [J]. *海峡预防医学杂志*, 2014, 20(4): 9-10, 95.
- [5] 王欣, 王丽辉, 岳玲, 等. 2014—2015 年石家庄地区儿童病毒性脑炎临床流行病学及临床表现 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2016, 24(8): 480-484.
- [6] CUSICK MF, LIBBEY JE, DOTY DJ, et al. DA virus mutant H101 has altered CNS pathogenesis and causes immunosuppression [J]. *J Neuroimmunol*, 2014, 277(1/2): 118-126.
- [7] BEKTAŞÖ, TANYEL T, KOCABAŞ BA, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis that developed after herpes encephalitis: a case report and literature review [J]. *Neuropediatrics*, 2014, 45(6): 396-401.
- [8] RITTWEGER M, BRANDING G, ARASTÉH K, et al. Teaching Video NeuroImages: focal cortical myoclonus in progressive multifocal leukoencephalopathy [J]. *Neurology*, 2014, 83(13): 132.
- [9] 赵瑞. 纳洛酮联合丙种球蛋白治疗小儿重症病毒性脑炎疗效分析 [J]. *中国现代药物应用*, 2015, 9(1): 89-90.
- [10] 辛秀丽. 热毒宁联合利巴韦林治疗小儿手足口病的疗效分析 [J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(16): 154-155.
- [11] 石红娜, 王文洁. NSE 含量变化对小儿颅内感染的临床意义 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2012, 15(6): 78-79.
- [12] 徐静, 王绪山, 李学忠, 等. 颅脑损伤的生化检测标志物研究进展 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2016, 26(2): 298-301.
- [13] 黄文, 鞠金涛, 钟海忠, 等. 虚拟战场仿真训练对海训学员血清 CK-BB 和 NSE 水平变化的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2009, 19(12): 1848-1851.
- [14] 黄月艳, 黄肯. S100B 与 NSE 在手足口病研究中的应用进展 [J]. *右江医学*, 2014, 42(2): 229-231.
- [15] 余韶卫, 许敏涛, 叶欣, 等. 血清 CK-BB 及 NSE 在小儿中枢神经系统感染中的变化及临床价值 [J]. *中国医药科学*, 2013, 3(15): 38-39.