

热毒宁联合丙种球蛋白治疗小儿重症病毒性脑炎疗效观察

邓衍圣,韩道野,卞磊
(宿州市立医院儿科,安徽 宿州 234000)

摘要:**目的** 探讨热毒宁联合静脉注射用丙种球蛋白佐治小儿重症病毒性脑炎的临床疗效。**方法** 选取宿州市立医院 2013 年 2 月至 2016 年 11 月收治的小儿重症病毒性脑炎患儿 80 例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组各 40 例。对照组给予常规的基础治疗(维持水电解质平衡、控制高热和惊厥、呼吸和循环功能监护与支持、抗病毒等),观察组在常规治疗的基础上给予热毒宁和静脉注射用丙种球蛋白,观察两组患者的治疗效果,患儿的发热、昏迷、惊厥消失的时间,脑电图和脑脊液恢复正常的时间。**结果** 治疗后观察组的患儿发热、昏迷、惊厥消失的时间明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患儿脑电图以及脑脊液恢复正常的时间明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组的治疗总有效率为 97.5% 明显高于对照组的 82.5%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 热毒宁联合静脉注射用丙种球蛋白治疗小儿重症病毒性脑炎,可以明显的改善患儿的临床症状,并能够缩短病程,具有较好的治疗效果。

关键词:热毒宁;丙种球蛋白;小儿;重症病毒性脑炎;临床分析

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.12.047

Effect of Reduning combined with gamma globulin in treatment of acute severe viral encephalitis in children

DENG Yansheng, HAN Daoye, BIAN Lei
(Department of Paediatrics, Suzhou City Hospital, Suzhou, Anhui 234000, China)

Abstract:**Objective** To observe the clinical curative effect of Reduning combined with gamma globulin in treatment of acute severe viral encephalitis in children. **Methods** Eighty children with acute severe viral encephalitis in clinic and wards of this hospital from February 2013 to November 2016 were randomly divided into observation group and control group, with 40 cases in each group. All patients were given conventional treatment. The observation group was additional treated with Reduning and gamma globulin. The clinical efficacy, fever, time of coma and convulsions, electroencephalogram (EEG) and the time of normal cerebrospinal fluid were compared between the two groups. **Results** The time of fever, coma and convulsions in the observation group were significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). Observation group with EEG and the time of normal cerebrospinal fluid was significantly shorter than that of control group ($P < 0.05$). The total effective rate of observation group was 97.50%, significantly higher than that of the control group 82.5% ($P < 0.05$). **Conclusions** The treatment of Reduning combined with gamma globulin for children with acute severe viral encephalitis can significantly improve the clinical symptoms, which can shorten the course of the disease with greater efficacy.

Key words: Reduning; Gamma globulin; Severe viral encephalitis; Children; Curative effect

[8] 黄永富,余世庆,杭果,等.哮喘患者血清中 IL-4, IL-12, IL-13, IFN- γ , IgE 水平的测定及其临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2009, 24(5):120-123.

[9] 赵银霞,许化溪. 白细胞介素 17 细胞因子家族与支气管哮喘[J]. 中华哮喘杂志, 2010, 4(3):218-221.

[10] SCHNYDER-CANDRIAN S, TOGHE D, COUILLIN I, et al. Interleukin—17 is a negative regulator of established allergic asthma[J]. J Exp Med, 2006, 203(12):2715-2725.

[11] 吴素玲,储卫红,彭韶. 支气管哮喘患儿血清白细胞介素-17 水平变化的意义[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(18):1445-1446.

[12] RAO NL, RILEY JP, BANIE H, et al. Leukotriene a (4) hydrolase inhibition attenuates allergic airway inflammation and hyperresponsiveness [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181(9):899-907.

[13] 朱艳. 哮喘患者血浆 IL-13, LTB4, MMP-9, TIMP-1 变化及临床意义[J]. 放射免疫杂志, 2010, 23(4):429-430.

[14] 林寒梅. 孟鲁司特钠联合布地奈德治疗儿童咳嗽变异性哮喘临床疗效及对炎症因子的影响[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(5):796-797.

[15] 居慧莉,谢娟娟. 儿童咳嗽变异性哮喘的研究新进展[J]. 医学综述, 2014, 20(23):4303-4305.

[16] 黄建军,赵春玲,童志杰,等. 中药小儿定喘方治疗儿童哮喘的临床疗效评价[J]. 中国当代医药, 2010, 17(11):81-82.

[17] 周成刚,黎孝平,万飞,等. 中药定喘方治疗小儿哮喘 61 例临床观察[J]. 中国现代医药应用, 2011, 5(10):86-87.

[18] 伍俐,刘俊梅,孙群英. 小儿定喘方治疗儿童哮喘的疗效及对 T 细胞功能的影响[J]. 世界中医药, 2015, 10(8):1204-1206.

(收稿日期:2017-02-11, 修回日期:2017-04-20)

病毒性脑炎是儿科临床中比较常见的一种疾病,其主要是由于病毒引起的中枢神经系统的感染性疾病,而重症病毒性脑炎(SVE)若得不到有效的治疗,则会有不同程度的后遗症^[1],严重者会影响患儿以后的生活和学习。通常,病毒性脑炎患儿的病情的严重程度主要与病毒侵入的部位和范围所决定的^[2-3],因此及早的确诊本病并积极的治疗是十分的重要的^[4]。若患儿的病情较为严重,并得不到及时的治疗时可出现瘫痪、智力低下等,甚至会导致患儿的死亡。近年来发现免疫异常参与了SVE患儿的病理过程,因此应用免疫疗法治疗病毒性脑炎提供了一定的依据^[5]。目前,静脉注射丙种球蛋白常应用于重症病毒性脑炎的治疗。笔者以80例小儿重症病毒性脑炎患儿为研究对象,探讨热毒宁联合丙球治疗小儿重症病毒性脑炎的治疗效果,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取宿州市立医院儿科 2013 年 2 月至 2016 年 11 月收治的重症病毒性脑炎的患儿 80 例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组各 40 例。对照组中男 21 例,女 19 例,年龄(4.5±3.2)岁,年龄范围为 8 个月至 9 岁,病程(3.0±2.1)d;观察组中男 22 例,女 18 例,年龄(4.8±3.6)岁,年龄范围为 9 个月至 10 岁,病程(2.9±2.2)d。两组患儿在性别、年龄、病程等方面均差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究得到了宿州市立医院医学伦理委员会批准,患儿近亲属均签署了知情同意书。

1.2 方法 对照组:常规给予维持水电解质平衡、控制高热和惊厥、呼吸和循环功能监护与支持、热毒宁(江苏康缘药业股份有限公司,生产批号 130122)(0.6 mL·kg⁻¹加入 5% 葡萄糖 100 mL,每天 1 次)抗病毒等常规的基础治疗及对症处理。观察组:在对照组治疗的基础上,给予静脉注射用丙种球蛋白(山东泰邦生物制品有限公司,生产批号 20131206)0.4 g·kg⁻¹·d⁻¹,连用 3~5 d。

1.3 观察指标 观察两组患儿发热、惊厥、昏迷消失的时间,脑电图和脑脊液恢复正常的时间,以及治疗的有效率。

1.4 评价指标 治愈:症状及体征消失,无明显恢复期神经、精神症状;有效:症状以及体征好转,遗留不同程度的恢复期神经、精神症状;无效:治疗后病情恶化、植物状态,甚至死亡。总有效率=(治愈例数+有效例数)/总例数×100%。

1.5 统计学方法 数据均由 SPSS 17.0 进行处理,

计量资料采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;等级资料用 Ridit 分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组发热、惊厥和昏迷消失时间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患儿症状以及体征消失的时间比较/(d, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	发热	惊厥	昏迷
对照组	40	6.1±1.1	4.2±1.2	4.5±1.1
观察组	40	2.5±0.8	2.1±0.6	2.6±0.9
t 值		16.740	9.900	8.450
P 值		0.000	0.000	0.000

两组脑电图和脑脊液恢复正常的时间差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿脑电图和脑脊液恢复正常的时间比较/(d, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	脑电图	脑脊液
对照组	40	14.2±2.6	11.8±2.9
观察组	40	8.4±1.3	7.0±1.4
t 值		12.620	9.430
P 值		0.000	0.000

对照组中治愈 23 例,有效 10 例,无效 7 例;观察组中治愈 32 例,有效 7 例,无效 1 例,两组患儿治疗总有效率的比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患儿治疗有效率的比较/例(%)

组别	例数	治愈	有效	无效	总有效率
对照组	40	23(57.5)	10(25.0)	7(17.5)	33(82.5)
观察组	40	32(80.0)	7(17.5)	1(2.5)	39(97.5)
χ^2 值					6.500
P 值					0.039

3 讨论

重症病毒性脑炎是儿科常见的疾病,全年都可发作,其主要是由于病毒侵犯中枢神经系统导致的神经组织的损伤,或者由病毒抗原引起的宿主的免疫反应,导致脱髓鞘病变和血管周围损伤。病毒性脑炎起病急,病程进展快,临床表现复杂,并且常伴有高热,可出现反复或者持续性的惊厥,有时还会伴有呼吸循环的衰竭。目前对于病毒性脑炎并无特殊的治疗方法,并且传统的治疗方法较差,且容易留下后遗症,近些年来研究显示免疫机制在本病的发展中有着一定的作用,因此免疫调节失调可能也是本病发生的一个重要的原因。在治疗中可以根据此机制来治疗本病^[6]。

重症病毒性脑炎的发病过程中,由于病毒的迅

速增值可以侵犯神经组织,导致人体中发生神经的损伤。而丙种球蛋白是从健康人体中提取的一种免疫球蛋白,具有广泛的细菌及病毒抗体谱,能够有效的防治各种细菌以及病毒导致的感染。重症病毒性脑炎患儿由于容易发生应激性高血糖,低钠血症,低钙血症,常常会引起内环境的紊乱,而内环境的紊乱对于重症患儿的恢复十分重要,丙种球蛋白现在临床中常作为辅助用药应用于临床中。丙种球蛋白治疗病毒性脑炎的机制还尚未明确,但是认为与以下几个因素有关^[7-9]:(1)其能抑制致病性的细胞因子;(2)恢复机体需要独特性的抗原体系,能够中和病毒,但是却不抑制机体产生主动性的抗体;(3)丙种球蛋白也可抑制补体结合,通过调节免疫细胞的功能,阻断引起的神经细胞的免疫性的损伤,进而保护细胞,促进脑细胞的恢复;(4)丙种球蛋白可以提供中和抗体和调理作用的抗体,有明显的免疫防护和抗感染的能力;(5)丙种球蛋白可以增加免疫杀伤细胞的功能,改善减轻病毒对于机体的侵袭;(6)可以促进髓鞘的再生和抗癫痫的作用^[10]。应用丙种球蛋白治疗重症病毒性脑炎有利于病毒的清除,并且迅速降低了炎症因子,如白细胞介素,减少了毒素对于人体的损害^[11]。丙种球蛋白中含有多价抗原特异性的 IgG 抗体,因此对于细菌抗原和病毒抗原都具有双重的作用^[12]。热毒宁注射液由青蒿、金银花、栀子三味植物药组成,经成分解析、网络药理学分析、高通量-高内涵筛选和整体验证确认等集成研究,明确了热毒宁注射液具有抗病毒、抗炎、解热临床治疗特点。热毒宁可抑制神经氨酸酶,对抗流感病毒释放;拮抗内毒素诱导的 toll 样受体激活,阻断 NF- κ B 和 AP-1 通路,抑制炎症因子释放,调控炎症细胞的趋化、迁移和浸润,发挥抗炎作用;还可以选择性抑制环氧合酶活性、降低前列腺素内生致热因子水平,发挥解热作用;在网络药理学的研究指导下,通过多层次的体内外药效学验证研究显示:热毒宁注射液可以显著保护多种病毒感染的细胞损伤,降低甲流病毒感染小鼠病毒载量、延长生存时间,还能改善柯萨奇病毒感染乳鼠临床症状,延长存活时间^[13-14];热毒宁注射液能够抑制炎症因子的产生,降低白介素 1、白介素 6、肿瘤坏死因子等炎症介质的表达,减轻组织炎症损伤,发挥抗炎作用^[15];进一步的机制研究发现,热毒宁能够同时调节中枢及外周制热因子含量,发挥退热效应^[16-17]。

综上所述,本研究证实应用了丙种球蛋白的患儿其治疗的有效率明显的高于对照组,死亡率以及

预后都较对照组低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。同时应用丙种球蛋白佐治小儿重症病毒性脑炎的患儿其发热、惊厥等时间明显的缩短,同时脑电图和脑脊液等临床实验指标恢复正常的时间也较未使用丙种球蛋白的患儿明显缩短,差异有统计学意义($P < 0.05$),这样也缩短了患儿的住院时间,减少了住院花费,降低了家庭的负担。这表明,静脉注射丙种球蛋白佐治小儿重症病毒性脑炎具有一定的临床效果。

参考文献

- [1] 陈文雄,杨思达,高媛媛,等.重症病毒性脑炎患儿非惊厥性癫痫持续状态 9 例临床分析[J].中国循证儿科杂志,2015,10(4):275-280.
- [2] 杨志晓,陈国洪,王媛.影响小儿重症病毒性脑炎预后的相关危险因素分析[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(4):61-63.
- [3] 王三梅,孙静,杨常栓,等.以双侧丘脑损伤为主的病毒性脑炎临床转归与治疗分析[J].中华实儿科临床杂志,2016,31(8):620-623.
- [4] 黄静静,彭晓音,高志杰,等.大剂量静脉注射用免疫球蛋白治疗小儿重症病毒性脑炎的临床疗效观察[J].中华妇幼临床医学杂志,2015,11(1):48-50.
- [5] 杨丽萍.静脉注射大剂量丙种球蛋白治疗小儿重症病毒性脑炎的临床疗效分析[J].中国中医药现代远程教育,2011,9(3):35-37.
- [6] 吕学云,杨巧芝,孙文英,等.静脉注射丙种球蛋白佐治小儿病毒性脑炎疗效分析[J].儿科药学杂志,2003,9(3):51-52.
- [7] 赵文婷,吴云.静脉注射免疫球蛋白对 T 细胞的作用及其在自身免疫性疾病中的应用[J].疑难病杂志,2015,14(4):427-430.
- [8] 李红梅,肖农,陈玉霞,等.免疫球蛋白对 HFMD 合并 AFP 患儿的保护作用及机制[J].重庆医学,2016,45(13):1763-1764.
- [9] 孔磊.人血免疫球蛋白在病毒性脑炎治疗中的临床应用观察[J].国际病毒学杂志,2015,22(1):36-38.
- [10] 余诗倩,桃宝珍,张海军,等.丙种球蛋白对重症病毒性脑炎疗效的 Meta 分析[J].武汉大学学报,2015,36(2):311-313.
- [11] 朱亿颖.静脉注射大剂量丙种球蛋白治疗小儿重症病毒性脑炎的临床疗效分析[J].中国社区医师,2011,13(11):111-112.
- [12] 向峰,樊威.静脉注射丙种球蛋白治疗小儿重症病毒性脑炎的临床疗效分析[J].药物与临床,2011,18(8):43.
- [13] 曹泽或,常秀娟,赵忠鹏,等.热毒宁注射液抗 A16 型柯萨奇病毒的研究[J].中草药,2014,45(10):1450-1455.
- [14] 王振中,鲍琳琳,孙兰,等.热毒宁注射液抗甲型 H1N1 流感病毒作用机制研究[J].中草药,2014,45(1):90-93.
- [15] 常秀娟,张师,江益平,等.从细胞因子风暴探讨热毒宁注射液抗大鼠急性肺损伤作用机制[J].中草药,2015,46(2):236-239.
- [16] 王开富,萧伟,王振中,等.热毒宁注射液的解热抗炎作用及其机制[J].中国医院药学杂志,2013,33(23):1918-1922.
- [17] 常秀娟,孙晓萍,李威,等.热毒宁注射液对内生致热原性发热家兔的解热作用及其机制研究[J].现代药物与临床,2015(11):1307-1310.

(收稿日期:2017-04-18,修回日期:2017-06-02)