

29374/.

- [9] 王丹,程铜斐,戴晓璐,等. 中医护理技术操作不良事件的原因分析与对策[J]. 中医药管理杂志, 2022, 30(6): 78-79.
- [10] 梁瑞婷,冯凤,李平,等. 中医护理质量敏感指标的构建[J]. 中华护理杂志, 2021, 56(10): 1522-1527.
- [11] 李霞,何静,王晨曦,等. 中医药政策实施前后中医类医院的资源配置变化[J]. 中国卫生资源, 2022, 25(1): 118-125.
- [12] 张昂,侯冷晨,陈丹丹,等. 上海市级医院不良事件管理现状及策略[J]. 中国卫生质量管理, 2021, 28(11): 63-67.
- [13] 郑蕾,徐颖,王芳,等. 护理信息学在护理质量管理中的实践[J]. 解放军医院管理杂志, 2020, 27(5): 467-470.
- [14] 刘文婷,张杰. 人性化护理管理在临床护理工作中的应用探讨[J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(41): 114.

- [15] 刘宪丽,冯晓,熊英,等. 重庆市护理人力资源配置现状及公平性研究[J]. 重庆医学, 2022, 51(8): 1408-1411.
- [16] 孙鹏玉,田敬. 北京市三级甲等医院护士对病人安全文化的认知现状及影响因素[J]. 护理研究, 2020, 34(23): 4289-4293.
- [17] 邵振,顾秀珠,石建伟,等. 太仓市医疗安全不良事件报告障碍影响因素分析[J]. 中国社会医学杂志, 2022, 39(1): 103-107.
- [18] 钱丽静,厉海洋,朱晓玲,等. 根本原因分析法在护理不良事件分析中的应用[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(17): 2556-2259.
- [19] 钟嫔. 护理优良事件培训改善护士职业倦怠的效果观察[J]. 全科护理, 2021, 19(11): 1545-1547.

(收稿日期:2022-09-19 修回日期:2023-03-03)

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 10. 037

## 阿昔洛韦联合丙种球蛋白治疗重症病毒性脑炎患儿的疗效

张孝兴<sup>1</sup>, 李倩<sup>2</sup>, 胡春维<sup>3</sup>, 许敏<sup>4△</sup>

1. 陕西省宝鸡市妇幼保健院儿童急诊重症科/儿童心脏内科, 陕西宝鸡 721000; 2. 陕西省宝鸡市妇幼保健院儿童五官科, 陕西宝鸡 721000; 3. 陕西省宝鸡市妇幼保健院儿童神经内科与康复科, 陕西宝鸡 721000; 4. 陕西省咸阳市第一人民医院检验科, 陕西咸阳 712000

**摘要:**目的 评价阿昔洛韦联合丙种球蛋白对重症病毒性脑炎(VE)患儿的治疗效果,以及对血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)和炎症因子水平的影响。方法 选择 2018 年 1 月至 2022 年 1 月陕西省宝鸡市妇幼保健院收治的重症 VE 患儿 160 例为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组各 80 例,对照组采用阿昔洛韦治疗,观察组采用阿昔洛韦联合丙种球蛋白治疗。评价两组的治疗效果,比较两组血清 NSE、sICAM-1 和炎症因子[C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)和白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )]等指标水平。结果 观察组退热、惊厥控制、肢体瘫痪好转、颅内高压控制、昏迷转醒及住院时间均短于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组血清 NSE、sICAM-1、CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  水平均较治疗前明显下降,且观察组下降幅度更大,观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组治疗总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗期间,两组均无明显不良反应,且随访 6 个月未见复发病例。结论 阿昔洛韦联合丙种球蛋白可快速缓解重症 VE 患儿的临床症状及体征,缩短住院时间,降低血清 NSE 和 sICAM-1 水平,减轻炎症反应,提高治疗效果,且不增加不良反应,值得临床推广应用。

**关键词:**重症病毒性脑炎; 阿昔洛韦; 丙种球蛋白; 神经元特异性烯醇化酶; 可溶性细胞间黏附分子-1; 炎症因子

中图分类号:R725.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)10-1493-04

病毒性脑炎(VE)是各种病毒(如虫媒病毒、肠道病毒、疱疹病毒、黏病毒和副黏病毒等)感染引起的脑实质炎症<sup>[1-2]</sup>,为儿科常见的中枢神经系统感染性疾病和多发病<sup>[3]</sup>。VE 的临床表现多样,病情轻重不一,预后各异,轻症患儿表现为发热、头痛、呕吐等,一般可自行缓解,而重症患儿则呈急进性进展,迅速表现为高热、频繁或持续抽搐、意识障碍、颅内压升高、昏迷及呼吸衰竭等<sup>[4-5]</sup>,若不及时治疗,易发生急性期死亡或诱发不可逆转的后遗症,如瘫痪、智力低下、运动

障碍等,严重影响患儿生存质量。目前,临床对于 VE 的治疗以抗病毒、抗感染、退热、神经保护等对症支持治疗为主,这对缓解轻症 VE 的临床症状效果明显,但对重症 VE 的疗效却不尽人意<sup>[6]</sup>。近年来,随着对 VE 发病机制研究的不断深入,免疫异常在该病发生、发展中的作用逐渐被认识并受到越来越多的重视<sup>[7-8]</sup>,这也为应用免疫疗法治疗 VE 提供了理论依据。在此背景下,本研究评价了阿昔洛韦联合丙种球蛋白治疗重症 VE 患儿的效果,以及对血清神经元特异

△ 通信作者, E-mail: 476326953@qq.com.



表 2 两组治疗前后血清 NSE、sICAM-1 水平比较( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )

组别	n	NSE		sICAM-1	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	80	41.92±8.05	30.77±6.41 <sup>△</sup>	405.68±126.74	312.38±95.16 <sup>△</sup>
观察组	80	42.14±7.92	21.63±4.80 <sup>△</sup>	407.37±131.24	226.25±72.97 <sup>△</sup>
t		0.174	10.209	0.083	6.424
P		0.862	<0.05	0.934	<0.05

注:与本组治疗前比较, <sup>△</sup>P<0.05。

### 2.3 两组治疗前后血清炎症因子水平比较 治疗

表 3 两组治疗前后血清炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CRP(pg/L)		TNF-α(ng/L)		IL-6(ng/L)		IL-1β(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	80	97.35±17.68	40.08±8.25 <sup>△</sup>	92.21±22.28	43.54±10.54 <sup>△</sup>	41.37±13.06	27.06±7.11 <sup>△</sup>	6.83±1.94	4.06±1.51 <sup>△</sup>
观察组	80	97.62±19.04	29.34±7.11 <sup>△</sup>	92.36±20.73	35.27±9.08 <sup>△</sup>	41.83±12.69	17.22±6.03 <sup>△</sup>	6.79±1.85	2.48±0.92 <sup>△</sup>
t		0.093	8.820	0.044	5.317	0.226	9.440	0.133	7.992
P		0.926	<0.05	0.965	<0.05	0.821	<0.05	0.894	<0.05

注:与本组治疗前比较, <sup>△</sup>P<0.05。

表 4 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	80	21(26.25)	26(32.50)	18(22.50)	15(18.75)	65(81.25)
观察组	80	38(47.50)	35(43.75)	4(5.00)	3(3.75)	77(96.25)

### 3 讨 论

重症 VE 是小儿中枢神经系统疾病中最常见的感染性疾病之一,严重危害儿童健康,具有起病隐匿、症状复杂、病情进展快及程度危重、后遗症多等特点<sup>[9]</sup>,患儿常因高热、抽搐、昏迷导致呼吸衰竭死亡,是临床诊治过程中比较棘手的问题。VE 发病原因复杂,常见病原体为虫媒病毒、肠道病毒、疱疹病毒等,这些病毒可经呼吸道、消化道、虫媒或其他途径感染机体后,通过血脑屏障进入中枢神经系统,引起神经细胞的脱髓鞘改变和血管损伤,继而造成脑组织供血不足,导致脑细胞缺血缺氧,引起 VE 发生<sup>[10]</sup>。目前,重症 VE 的发病机制尚未完全阐明,普遍认为除了病毒迅速增殖,直接侵犯和破坏神经组织外,由病毒抗原引起宿主剧烈的免疫反应也参与了 VE 的病理过程。研究表明,VE 发生后,体内 T 细胞功能出现紊乱,使 CD4<sup>+</sup> 水平下降,CD8<sup>+</sup> 水平升高,造成机体免疫反应平衡失调,加重脑组织损伤<sup>[11]</sup>。因此,可通过抗病毒、调节机体免疫功能达到治疗重症 VE 的目的。

阿昔洛韦属于临床常用的抗病毒药物,可选择性抑制和灭活病毒 DNA 多聚酶,阻断病毒 DNA 的合成,有极强的抗单纯疱疹病毒和较强的抗水痘-带状疱疹病毒的作用,但其抗病毒谱较窄,作用机制单一,长

后,两组血清 CRP、TNF-α、IL-6 和 IL-1β 水平均较治疗前明显下降,差异有统计学意义(P<0.05)。治疗后,观察组血清 CRP、TNF-α、IL-6 和 IL-1β 水平下降幅度更大,观察组明显低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 3。

2.4 两组临床疗效比较 观察组总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 9.014, P < 0.05$ )。见表 4。

2.5 两组不良反应情况比较 治疗期间,两组血常规、肝肾功能均正常,未见明显不良反应,随访 6 个月,也无复发病例。

期使用容易产生耐药性<sup>[12]</sup>。已有研究表明,阿昔洛韦联合人免疫球蛋白治疗 VE 可产生协同作用,疗效较好<sup>[13]</sup>。另有研究表明,单纯使用阿昔洛韦治疗 VE 的疗效仍有很大提升空间<sup>[14]</sup>。丙种球蛋白是一种广谱抗病毒、抗细菌的特异性抗体<sup>[15]</sup>,其主要作用机制:(1)进入机体后,可改善低免疫或无免疫状态,增强机体的抵抗力;(2)调节细胞因子和细胞因子拮抗物产生,中和这些因子的炎症反应作用,减轻血管周围的损伤,减轻炎症反应;(3)功能性封闭单核巨噬细胞的 FC 受体,抑制免疫细胞的过度活化,继而阻断引起神经细胞损伤的免疫反应,保护脑细胞;(4)中和血液循环中的病原体,使致病性抗原消失,有效控制感染<sup>[16]</sup>。本研究将阿昔洛韦与丙种球蛋白联合应用于小儿重症 VE 的临床治疗,结果显示观察组退热、惊厥控制、肢体瘫痪好转、颅内高压控制、昏迷转醒及住院时间均短于对照组,总有效率明显高于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05),且两组均无严重不良反应发生,随访 6 个月未见复发病例。由此可见,阿昔洛韦与丙种球蛋白联合应用可发挥协同作用,强化临床治疗效果,从而快速缓解重症 VE 患儿的临床症状及体征,缩短住院时间。此外,阿昔洛韦与丙种球蛋白联合应用不增加不良反应发生率,安全性良好。王勇等<sup>[17]</sup>报道也显示,阿昔洛韦与其他药物联合应用效果较好,无明显不良反应,与本研究结果一致。

VE 脑损伤过程中的重要作用机制为炎症反应。VE 发生后,病毒在脑组织中大量复制、增殖,破坏神经细胞,并激活免疫反应,从而启动炎症反应,产生多种细胞因子和体液因子,如 IL-1β、TNF-α、CRP 等,这

些因子可介导并扩大炎症反应,从而引起发热、意识障碍、血脑屏障破坏等多种病理反应,加重脑组织损伤<sup>[18]</sup>。sICAM-1 是一种免疫球蛋白,是细胞间黏附分子-1 通过蛋白酶裂解作用脱落后在血液中的可溶形式,在细胞黏附、炎症反应等过程中发挥细胞毒作用,在 VE 发病过程中发挥重要作用<sup>[19]</sup>。NSE 是神经元和神经内分泌细胞所特有的一种酸性蛋白酶,是评价神经功能的敏感指标<sup>[20]</sup>。当神经元受损时,血脑屏障通透性增加,神经元内的 NSE 会从损伤的神经元胞膜漏出,并通过血脑屏障进入脑脊液和血液,引起脑脊液和血清 NSE 水平升高。本研究结果显示,与治疗前比较,两组治疗后血清 NSE、sICAM-1、CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  水平均明显下降,且观察组下降幅度更大,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。提示阿昔洛韦联合丙种球蛋白可有效减轻重症 VE 患儿的炎症反应,改善神经功能。

综上所述,阿昔洛韦联合丙种球蛋白可快速缓解重症 VE 患儿的临床症状及体征,缩短住院时间,降低血清 NSE 和 sICAM-1 水平,减轻炎症反应,提高治疗效果,且不增加不良反应发生率,值得临床推广应用。

## 参考文献

- [1] 陈孔博,邵元.更昔洛韦联合神经节苷脂治疗病毒性脑炎疗效及对患者血清和脑脊液指标的影响[J].陕西医学杂志,2019,48(4):505-507.
- [2] SUN Z,LI W,XU J,et al. Proteomic analysis of cerebrospinal fluid in children with acute enterovirus-associated meningoencephalitis identifies dysregulated host processes and potential biomarkers[J]. J Proteome Res, 2020, 19(8):3487-3498.
- [3] 杜开先,李曼曼,张华玲,等.细菌性脑膜炎及病毒性脑炎患儿脑脊液陷窝蛋白-1,基质金属蛋白酶-9 及白细胞介素-1 $\beta$  的变化[J].中华实用儿科临床杂志,2019,34(10):749-752.
- [4] NOIJ D P,HEIJER T D,ZAANEN H. Viral encephalitis associated with rituximab maintenance therapy:two cases and a review of literature[J]. Neth J Med, 2020, 78(1):37-40.
- [5] CARBO E C, BUDDINGH E P, KARELIOTI E, et al. Improved diagnosis of viral encephalitis in adult and pediatric hematological patients using viral metagenomics[J]. J Clin Virol, 2020, 155(9):104566.
- [6] 冯刚. 菖蒲郁金汤辅助治疗重症病毒性脑炎对神经功能、S100B、NSE 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(7):1744-1746.
- [7] MANCINI M, CAIGNARD G, CHARBONNEAU B, et al. Rel-dependent immune and central nervous system mechanisms control viral replication and inflammation during mouse herpes simplex encephalitis[J]. J Immun, 2019, 202(5):1479-1493.
- [8] CHANDRAN R, CANTIN E M, AKIKO I. IFN $\gamma$  inhibits G-CSF induced neutrophil expansion and invasion of the CNS to prevent viral encephalitis[J]. PLoS Pathogens, 2018, 14(1):e1006822.
- [9] 崔伟丽,马彩云,尚清,等.康复治疗及康复介入时机对重症病毒性脑炎并植物状态患儿脑电生理及认知预后的影响[J].中华实用儿科临床杂志,2017,32(18):1433-1435.
- [10] 史晓玲,李昭,王雪君.甲泼尼龙联合丙种球蛋白对病毒性脑炎重症患儿康复进程及不良反应发生率的影响[J].中国地方病防治杂志,2017,32(7):804.
- [11] SLADE C A, MCLEAN C, SCERRI T, et al. Fatal enteroviral encephalitis in a patient with common variable immunodeficiency harbouring a novel mutation in NFKB2[J]. J Clin Immun, 2019, 39(3):324-335.
- [12] 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.
- [13] 聂栋良,陈建娥,方月颖,等.阿昔洛韦片联合静注人免疫球蛋白治疗病毒性脑炎患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2020,36(14):1220-1223.
- [14] 柯秋林.阿昔洛韦治疗小儿病毒性脑膜炎临床疗效分析[J].海南医学院学报,2014,20(2):234-236.
- [15] WAGNER J N, LEIBETSEDER A, TROESCHER A, et al. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulins for the treatment of viral encephalitis: a systematic literature review[J]. J Neurol, 2021, 269(2):712-724.
- [16] TAKASHI S, TAKAYOSHI M, ATSUSHI K. The therapeutic efficacy of intravenous immunoglobulin in anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis[J]. Rheumatology, 2019, 59(5):959-967.
- [17] 王勇,陈伟,吴折乾,等.阿昔洛韦联合醒脑静注射液治疗病毒性脑膜炎患儿的疗效及对血清 VEGF、MMP-2、CGRP 的影响[J].中国妇幼保健,2018,33(11):2486-2488.
- [18] BANTLE C M, ROCHA S M, FRENCH C T, et al. Astrocyte inflammatory signaling mediates  $\alpha$ -synuclein aggregation and dopaminergic neuronal loss following viral encephalitis[J]. Exp Neurol, 2021, 346(12):113845.
- [19] 吉王琦,黄陶,韩易,等.养血化瘀汤联合马来酸桂哌齐特对急性脑梗死患者的脑保护作用及血清 TNF- $\alpha$ 、sICAM-1 等表达的影响[J].陕西中医,2018,39(2):172-174.
- [20] 刘鹏程,罗有才,纪文军,等.立体定向-改良软通道微创介入颅内血肿清除术对高血压脑出血患者血清 NSE、S100B、炎症因子水平及预后的影响[J].陕西医学杂志,2020,49(3):321-324.