本文引用:刘利利. 纳洛酮联合更昔洛韦对病毒性脑炎患儿神经功能及炎症细胞因子水平的影响[J]. 新乡医学院学报,2020,37(6):552-554. DOI:10.7683/xxyxyxb.2020.06.011.

【临床研究】

纳洛酮联合更昔洛韦对病毒性脑炎患儿神经功能及炎症细胞因子水平的影响

刘利利

(平顶山市第一人民医院普儿一科,河南 平顶山 467000)

摘要: **目的** 探讨纳洛酮联合更昔洛韦对小儿病毒性脑炎患儿神经功能及炎症细胞因子水平的影响。**方法** 将2016年7月至2018年12月平顶山市第一人民医院收治的97例病毒性脑炎患儿分为观察组($n=49$)和对照组($n=48$);对照组患儿给予更昔洛韦治疗,观察组患儿给予纳洛酮联合更昔洛韦治疗,疗程均为14 d。记录2组患儿体温正常时间、头痛缓解时间、惊厥消失时间以及意识恢复时间,比较治疗前后2组患儿血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、钙结合蛋白(S-100β蛋白)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)和IL-6水平。**结果** 观察组患儿体温正常时间、头痛缓解时间、惊厥消失时间及意识恢复时间均短于对照组($P<0.05$)。治疗前2组患儿血清NSE、S-100β蛋白、TNF-α、IL-1β和IL-6水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后2组患儿血清NSE、S-100β蛋白、TNF-α、IL-1β和IL-6水平低于治疗前($P<0.05$),且观察组患儿血清NSE、S-100β蛋白、TNF-α、IL-1β和IL-6水平低于对照组($P<0.05$)。**结论** 纳洛酮联合更昔洛韦可有效改善病毒性脑炎患儿神经功能和炎症细胞因子水平,促进其临床症状和体征的恢复,提高临床效果。

关键词: 病毒性脑炎;纳洛酮;神经功能;细胞因子

中图分类号: R512.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2020)06-0552-03

Effects of naloxone combined with ganciclovir on neurological function and inflammatory cytokines levels in children with viral encephalitis

LIU Lili

(*Department of Pediatrics, the First People's Hospital of Pingdingshan City, Pingdingshan* 467000, *Henan Province, China*)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of naloxone combined with ganciclovir on neurological function and inflammatory cytokines levels in children with viral encephalitis. **Methods** A total of 97 children with viral encephalitis admitted to the First People's Hospital of Pingdingshan City from July 2016 to December 2018 were randomly divided into observation group ($n=49$) and control group ($n=48$). The children in the control group were treated with ganciclovir, and the children in the observation group were treated with naloxone combined with ganciclovir. The course of treatment was 14 days. The normal temperature recovery time, headache relief time, convulsion disappearance time and consciousness recovery time of the children in the two groups were recorded. The serum levels of neuron-specific enolase (NSE), calcium binding protein(S-100β), tumor necrosis factor-α(TNF-α), interleukin-1β(IL-1β) and interleukin-6(IL-6) of the two groups were compared before and after treatment. **Results** The normal temperature recovery time, headache relief time, convulsion disappearance time and consciousness recovery time of the children in the observation group was shorter than that in the control group($P<0.05$). There was no significant difference in the serum levels of NSE, S-100β, TNF-α, IL-1β and IL-6 between the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, the serum levels of NSE, S-100β, TNF-α, IL-1β and IL-6 in the two groups were lower than those before treatment ($P<0.05$), and the serum levels of NSE, S-100β, TNF-α, IL-1β and IL-6 in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The treatment of naloxone combined with ganciclovir can effectively improve neurological function and reduce the inflammatory cytokine levels in children with viral encephalitis, and it also can promote the recovery of clinical symptoms, and improve the clinical effects.

Key words: viral encephalitis; naloxone; neural function; cytokines

小儿病毒性脑炎是儿科常见的一种临床急症,是由肠道病毒、虫媒病毒等多种病毒侵犯患儿脑膜或脑实质而引起的中枢神经系统疾病,具有起病急、发展快等特点,不仅影响患儿脑血管循环,病情严重者还会出现意识障碍、脑疝等并发症,导致智力障碍、肢体瘫痪等严重后遗症,甚至危及生命安全[1]。小儿病毒性脑炎的药物治疗一般以抗病毒药物为主,可在一定程度上缩短病程并缓解症状,目前临床多采用药物联合治疗以提高疗效[2]。纳洛酮作为阿片受体拮抗剂,可阻断阿片类受体所介导的病理

DOI:10.7683/xxyxyxb.2020.06.011
收稿日期:2020-01-09
作者简介:刘利利(1977-),女,河南焦作人,硕士,副主任医师,主要从事儿科临床工作。

生理过程,应用于多种神经系统疾病的治疗[3]。本研究拟观察纳洛酮联合更昔洛韦对病毒性脑炎患儿神经系统功能及炎症细胞因子的影响,现将结果报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选择 2016 年 7 月至 2018 年 12 月平顶山市第一人民医院普儿一科收治的 97 例病毒性脑炎患儿为研究对象,所有患儿伴有发热、惊厥、头痛、意识障碍等症状,均符合《实用儿科学》关于小儿病毒性脑炎的临床诊断标准[4],排除患有其他神经系统疾病、免疫系统疾病、感染性疾病及临床资料不全和中途失访患儿,患儿家长均签署知情同意书。将患儿随机分为观察组(n = 49)和对照组(n = 48);观察组:男 27 例,女 22 例,年龄 9 个月至 12 岁,平均(6.94 ± 1.20)岁,病程 2 ~ 11 (5.04 ± 1.13)d;对照组:男 27 例,女 21 例,年龄 8 个月至 13 岁,平均(7.05 ± 1.24)岁,病程 2 ~ 10(5.01 ± 1.12)d,2 组患儿性别、年龄、病程比较差异无统计学意义(P > 0.05),具有可比性。本研究通过医院医学伦理委员会审批。

1.2　治疗方法　2 组患儿均给予对症支持及防治并发症治疗,并监测生命体征变化。对照组患儿给予更昔洛韦治疗(济南利民制药有限责任公司,国药准字 H20051456),按照 5 mg · kg^{-1}的剂量将更昔洛韦注射液加入至 100 mL 50 g · L^{-1}葡萄糖注射液中,静脉滴注,每日 2 次;观察组患儿在此基础上给予盐酸纳洛酮治疗(成都苑东药业有限公司,国药准字 H20053316),按照 0.01 mg · kg^{-1}的剂量将盐酸纳洛酮注射液加入至 100 mL 50 g · L^{-1}葡萄糖注射液中,静脉滴注,每日 2 次。疗程均为 14 d。

1.3　观察指标　(1)临床症状评价。记录 2 组患儿体温正常时间、头痛缓解时间、惊厥消失时间以及意识恢复时间。(2)神经功能评价。分别于治疗前后抽取 2 组患儿外周静脉血 3 mL,离心取血清,酶联免疫吸附试验法检测血清神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase,NSE)和钙结合蛋白(calcium binding protein,S-100β)水平,严格按照试剂盒说明书进行操作。(3)炎症细胞因子。分别于治疗前后抽取 2 组患儿外周静脉血 2 mL,离心取血清,酶联免疫吸附试验法检测血清肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、白细胞介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)和白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)等炎症细胞因子水平。

1.4　统计学处理　应用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$。

2　结果

2.1　2 组患儿临床症状指标比较　结果见表 1。观察组患儿体温正常时间、头痛缓解时间、惊厥消失时间及意识恢复时间均短于对照组,差异有统计学意义(P < 0.05)。

表 1　2 组患儿临床症状指标比较

Tab. 1　Comparison of clinical symptoms indexes between the two groups　($\bar{x} \pm s$)

组别	n	体温正常时间/d	头痛缓解时间/d	惊厥消失时间/d	意识恢复时间/d
对照组	48	3.03 ± 0.80	4.05 ± 1.04	3.36 ± 0.92	5.13 ± 1.46
观察组	49	1.87 ± 0.43	2.79 ± 0.41	2.15 ± 0.54	3.26 ± 0.74
t		8.920	7.879	7.919	7.981
P		< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

2.2　2 组患儿治疗前后血清 NSE 和 S-100β 蛋白水平比较　结果见表 2。治疗前 2 组患儿血清 NSE 和 S-100β 蛋白水平比较差异无统计学意义(P > 0.05);治疗后 2 组患儿血清 NSE 和 S-100β 蛋白水平低于治疗前,且观察组患儿血清 NSE 和 S-100β 蛋白水平低于对照组,差异有统计学意义(P < 0.05)。

表 2　2 组患儿治疗前后血清 NSE 和 S-100β 蛋白水平比较

Tab. 2　Comparison of serum NSE and S-100β protein levels between the two groups before and after treatment　($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NSE/(ng · L^{-1})		S-100β 蛋白/(ng · L^{-1})	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	21.94 ± 3.92	16.38 ± 3.10[a]	1.93 ± 0.46	1.24 ± 0.31[a]
观察组	49	22.23 ± 3.96	12.71 ± 2.65[a]	1.96 ± 0.48	0.93 ± 0.24[a]
t		0.362	6.272	0.314	5.514
P		> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

注:与治疗前比较[a]P < 0.05。

2.3　2 组患儿治疗前后血清炎症细胞因子水平比较　结果见表 3。治疗前 2 组患儿血清 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 水平比较差异无统计学意义(P > 0.05);治疗后 2 组患儿血清 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 水平低于治疗前,且观察组患儿血清 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 水平低于对照组,差异有统计学意义(P < 0.05)。

表 3　2 组患儿治疗前后血清炎症细胞因子水平比较

Tab. 3　Comparison of serum inflammatory cytokines levels between the two groups before and after treatment　($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF-α/(ng · L^{-1})		IL-1β/(ng · L^{-1})		IL-6/(μg · L^{-1})	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	94.25 ± 12.39	63.58 ± 8.37[a]	6.97 ± 1.80	5.24 ± 1.13[a]	131.79 ± 17.00	98.24 ± 12.76[a]
观察组	49	95.73 ± 12.46	48.58 ± 6.92[a]	7.04 ± 1.85	3.84 ± 0.94[a]	134.03 ± 17.27	77.83 ± 10.29[a]
t		0.587	8.986	0.189	6.639	0.644	8.680
P		> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

注:与治疗前比较[a]P < 0.05。

3 讨论

婴幼儿神经系统和免疫系统发育尚不完善,各种病毒在入侵机体后很容易侵犯神经系统,造成脑膜或脑实质炎症反应,进而出现发热、惊厥、头痛、意识障碍等临床症状[5]。目前小儿病毒性脑炎的治疗是在对症支持的基础上,配合更昔洛韦等抗病毒药物为主,更昔洛韦具有抑制病毒复制与合成的功效,治疗巨细胞病毒和单纯疱疹病毒所致的感染效果最为显著,更昔洛韦还可通过患儿血脑屏障,更为直接地发挥抗病毒作用,达到缩短病程、缓解症状的目的[6-7]。纳洛酮可自由通过血脑屏障,通过阻断脑组织中阿片类受体所介导的各种效应,改善机体脑组织血液循环和能量代谢,与抗病毒药物可发挥协同作用[8-9]。本研究发现,观察组患儿体温正常时间、头痛缓解时间、惊厥消失时间及意识恢复时间均明显短于对照组,这与以往研究结果相符[10],说明纳洛酮与更昔洛韦联合应用可有效减轻病毒性脑炎患儿神经系统受损情况,促进发热、惊厥、头痛、意识障碍等临床症状的改善。

NSE 与 S-100β 蛋白是临床常用的神经功能指标,其中 NSE 在脑细胞中的活性最高,S-100β 蛋白是神经系统的特异性蛋白,在机体神经系统受损后,二者会大量释放经脑脊液入血,因此血清 NSE 与 S-100β 蛋白水平与脑损伤程度及预后紧密相关[11-12]。本研究发现,观察组患儿治疗后血清 NSE 与 S-100β 蛋白水平较治疗前明显降低,并且其水平明显低于对照组,这与以往研究结果一致[13],说明纳洛酮具有改善脑循环和代谢、防治缺血再灌注损伤的作用,可促进病毒性脑炎患儿神经功能的恢复。

病毒性脑炎患儿脑组织内细胞水肿,TNF-α、IL-1β和 IL-6 等多种炎症因子大量释放,可引发机体炎症级联反应,进一步加重患儿临床症状和神经损伤,因此,有效控制炎症反应对于维持机体内环境稳定以及提高疗效均有重要意义[14-15]。本研究发现,观察组患儿治疗后血清 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 等炎症细胞因子水平均明显低于治疗前,并且其水平明显低于对照组,这与以往研究结果一致[16],说明纳洛酮联合更昔洛韦治疗小儿病毒性脑炎可在一定程度上调节炎症细胞因子水平,缓解机体炎症反应状态,提高治疗效果。

综上所述,纳洛酮联合更昔洛韦可有效改善病毒性脑炎患儿神经功能和炎症细胞因子水平,促进其临床症状和体征的恢复,提高临床效果。

参考文献:

[1] ZHANG D L, ZHENG N, LIU X M. The role and mechanism of NF-κB in viral encephalitis of children[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(6): 3489-3493.

[2] ELLUL M, SOLOMON T. Acute encephalitis-diagnosis and management[J]. *Clin Med (Lond)*, 2018, 18(2): 155-159.

[3] 赵丹,岑敏,胡东懿. 神经节苷脂联用纳洛酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病的循证医学研究[J]. 药物评价研究, 2019, 42(10): 2092-2099.

[4] 诸福棠. 实用儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 915-916.

[5] KUMAR R, KUMAR P, SINGH M K, *et al*. Epidemiological profile of acute viral encephalitis [J]. *Indian J Pediatr*, 2018, 85(5): 358-363.

[6] STOETER D J, MICHAEL B D, SOLOMON T, *et al*. Managing acute central nervous system infections in the UK adult intensive care unit in the wake of UK encephalitis guidelines [J]. *J Intensive Care Soc*, 2015, 16(4): 330-338.

[7] 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.

[8] FRIEDMAN M S, MANINI A F. Validation of criteria to guide prehospital naloxone administration for drug-related altered mental status [J]. *J Med Toxicol*, 2016, 12(3): 270-275.

[9] 拉热,吴巧艳. 纳洛酮联合促红细胞生成素注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病的效果观察[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(9): 1115-1120.

[10] 康莺歌,常晶,王洁翡. 纳洛酮辅助治疗小儿病毒性脑炎的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(8): 113-114.

[11] PRATAMASTUTI D, INDRA GUNAWAN P, SAHARSO D. Serum neuron specific enolase is increased in pediatric acute encephalitissyndrome [J]. *Korean J Pediatr*, 2017, 60(9): 302-306.

[12] WANG J A, WU X C, TIAN Y F, *et al*. Dynamic changes and diagnostic and prognostic significance of serum PCT, hs-CRP and s-100 protein in central nervous system infection [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6): 5156-5160.

[13] 彭官清,茹彩旺. 大剂量静注人免疫球蛋白联合纳洛酮治疗小儿重症病毒性脑炎疗效及对患儿神经功能、免疫功能的影响[J]. 中国基层医药, 2019, 26(19): 2381-2385.

[14] 方春艳,邹小杰,袁哲峰,等. 肠道病毒性脑炎的患儿 T 细胞活化亚群和细胞因子的变化[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2016, 30(2): 171-174.

[15] 周芳伊,李媛媛,王诚伍,等. 1 型单纯疱疹病毒性脑炎患儿的炎性细胞因子水平[J]. 临床神经病学杂志, 2018, 31(5): 321-323.

[16] 吴婷,谢晋,刘莎. 纳洛酮联合阿昔洛韦治疗小儿病毒性脑炎的临床疗效及对炎性细胞因子水平的影响[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(5): 720-722.

(本文编辑:杨 博)