

盐酸纳美芬联合亚低温对重症病毒性脑炎患儿临床疗效及血清炎性因子的影响

张金蓉¹, 张 艺², 熊甜甜¹, 江 泓¹

(1.三峡大学第三临床医学院,葛洲坝集团中心医院儿科;湖北宜昌 443002;2.湖北省妇幼保健院儿科)

摘要: 探究盐酸纳美芬联合亚低温治疗对重症病毒性脑炎患儿的临床疗效。将 80 例重症病毒性脑炎患儿分为对照组和观察组($n=40$),对照组给予常规治疗,观察组给予常规治疗的同时加用盐酸纳美芬联合亚低温治疗。结果显示,与对照组相比,观察组体温恢复正常时间、呕吐消失时间、抽搐控制的时间及住院天数明显缩短,显效率和总有效率显著增高,炎性因子指标明显改善,后遗症发病率显著降低。盐酸纳美芬联合亚低温治疗能够明显改善患者的临床疗效及减轻体内的炎症反应。

关键词: 盐酸纳美芬; 亚低温; 脑炎; 炎性因子

中图分类号:R729

文献标识码:A

Impact of nalmefene combined with mild hypothermia on clinical outcome and inflammatory factors in children with severe viral encephalitis

ZHANG Jinrong, ZHANG Yi, XIANG Tiantian, JIANG Hong

(Department of Pediatrics, Central Hospital of Gezhouba Group, The Third College of Clinical Medicine of Three Gorges University, Yichang 443002, Hubei, China)

Abstract: To investigate the clinical outcome of Nalmefene combined with mild hypothermia in the treatment of severe viral encephalitis. 80 children patients with severe viral encephalitis were divided into control group and observation group ($n = 40$). Control group were treated with conventional treatment, and observation group were treated with conventional treatment and nalmefene combined with mild hypothermia. Compared to control group, the time of temperature returned to normal, disappearance of vomiting and convulsions, and hospitalization days in observation group were shorter, the significant efficiency and total efficiency were increased ($P < 0.05$), meanwhile, the inflammatory factors were significantly improved, and the incidence of sequelae was significantly lower. In conclusion, Nalmefene combined with mild hypothermia can improve the clinical effect and reduce the inflammatory reaction in children patients with severe viral encephalitis.

Key words: nalmefene; mild hypothermia; encephalitis; inflammatory factors

病毒性脑炎是儿科发病率较高的一组中枢神经系统疾病,是由病毒感染脑实质而引起的原发性脑炎,患者临床表现多样,病情轻者表现为头痛、恶心、发热等症状,一般可自行缓解,而病情重者呈急性进展,迅速表现为抽搐、昏迷及呼吸衰竭等^[1]。目前治疗小儿病毒性脑炎的手段主要为抗病毒及对症支持治疗,这对缓解轻度病毒性脑炎有一定效果,但对重症患者却无法快速缓解临床症状^[2]。研

究显示盐酸纳美芬能够抑制病毒性脑炎患者体内炎症因子的合成和释放,而亚低温治疗具有降低脑的能量代谢及炎症因子释放的作用^[3-4]。而盐酸纳美芬联合亚低温治疗是否对降低体内炎症反应、体温及能量消耗快速改善患者临床症状有协同作用,目前尚缺乏报道。两院对重症病毒性脑炎患儿行盐酸纳美芬和亚低温的联合治疗,发现其治疗效果良好。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究收集的对象为2012年1月~2016年6月两院儿科接受治疗的病毒性脑炎患者,共计80例,其中男性患儿44例,女性患儿36例,平均年龄为 5.9 ± 3.7 岁,平均发病时间为 2.1 ± 0.9 天。根据患儿接受治疗情况进行分组:对照组35例和观察组45例。对照组男性19例,女性16例,年龄1~12岁,平均为 5.5 ± 4.1 岁,发病时间为1.5~3.0天,平均为 1.5 ± 1.1 天,患儿表现为发热35例,反复抽搐28例,呼吸衰竭24例,昏迷或嗜睡状态22例;观察组男性25例,女性20例,年龄1~12岁,平均 6.1 ± 3.9 岁,病程为2~5.5天,平均为 2.2 ± 0.9 天,患儿表现为发热39例,反复抽搐35例,呼吸衰竭29例,昏迷或嗜睡状态27例。两组患儿在性别、年龄、发病时间及病情严重程度等资料方面比较无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 入组和排除标准 入组标准:符合《诸福堂实用儿科学》第6版中有关病毒性脑炎的诊断标准;年龄1~12岁;病程 <3 天;无其他神经系统疾病;神志清楚或嗜睡;监护人知情同意并签署同意书。排除标准:患儿存在先天性疾病,如先天性心脏病;纳美芬药物过敏;存在精神障碍疾病或患者昏迷,难以评估病情者;监护人拒绝参加临床研究。

1.3 治疗方法 患儿入院后,立即给予积极治疗,包括抗病毒、退热、镇静及脱水降颅压治疗。观察组患儿除给予以上治疗以外,加用盐酸纳美芬($0.1\text{mg}/\text{Kg}$ 体重,q8h,北京四环制药有限公司)静脉注射治疗,连续5天;同时观察组患儿接受亚低温治疗仪(HGT-200双毯,三德医疗器械有限公司)控制患儿体温,维持在 $35\sim 36^\circ\text{C}$ 之间,持续3~7天。两组患儿治疗期间注意充足的能量供应,维持正常的水电解质平衡。

1.4 观察指标及疗效判定 记录患者体温恢复正常时间、呕吐消失时间、抽搐消失时间及住院天数;治疗7天后,评估患者的病情并作为两种治疗方式的治疗效果进行比较,具体如下:显效为患儿生命体征稳定,临床症状恢复正常;好转为患儿生命体征稳定,临床症状较治疗前明显恢复;无效为患儿症状好转不明显或无好转,意识障碍无明显改善;另外,总有效率=(显效患儿数量+好转患儿数量)/总患儿数量。患者治疗前及治疗7天后各抽取静脉血4mL,检测血清中C反应蛋白(C-reactionprotein, CRP)、白细胞介素(IL)-1 β ,-6,-8的表达水平。

治疗后180天对患者进行门诊或电话随访,记录患儿是否存在复发及后遗症(主要包括继发性癫痫、智力低下、运动功能障碍等)情况,整个评估过程采用双盲的方式进行。

1.5 不良反应观察 所有患儿定期复查肝、肾功能,密切关注并记录患者治疗过程中出现的不良反应情况,评估治疗方式的安全性。

1.6 统计学处理 采用SPSS20.0软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用配对或独立样本的 t 检验进行分析;患者的治疗效果和不良反应情况采用卡方(χ^2)检验进行分析, $P<0.05$ 具有统计学差异。

2 结果

2.1 两组治疗后临床症状改善比较 两组患儿治疗过程中,临床症状均明显好转。在体温恢复正常时间、呕吐消失时间和抽搐消失时间,观察组患儿的恢复时间明显短于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$);另外观察组患儿的住院时间为(8.14 ± 2.08)天,明显短于对照组患儿的(10.36 ± 3.81)天,说明盐酸纳美芬联合亚低温治疗可以快速改善患者的临床症状,缩短住院时间。见表1。

表1 临床症状改善情况比较

组别	n	体温恢复时间	呕吐消失时间	抽搐消失时间	住院天数
对照组	35	4.09 ± 1.08	3.04 ± 1.67	2.55 ± 1.48	10.36 ± 3.81
观察组	45	2.28 ± 0.67^a	2.01 ± 1.06^a	1.46 ± 0.69^a	8.14 ± 2.08^a

与对照组同期比较:^a $P<0.05$

2.2 两组疗效比较 两组疗效如表2所示,治疗7天后,患者的临床表现较入院时明显好转。观察组患者的显效率明显高于对照组(51.1% vs 34.3%);观察组患者总有效率较对照组高(95.6% vs 85.7%),说明盐酸纳美芬联合亚低温治疗较常规治疗效果良好。

表2 临床疗效比较(例,%)

组别	n	显效(%)	好转(%)	无效(%)	总有效率(%)
对照组	35	12(34.3%)	18(51.4%)	5(14.3%)	52(85.7)
观察组	45	23(51.1%) ^a	20(44.4%)	2(4.4%) ^a	73(95.6) ^a

与对照组比较:^a $P<0.05$

2.3 两组患者炎症因子指标比较 治疗7天后,血

清中 CRP, IL-1 β , IL-6 和 IL-8 的表达水平明显降低;组间比较显示观察组患者各项炎症指标的恢复明显优于对照组,说明盐酸纳美芬联合亚低温治疗

与常规治疗相比,可显著改善患者体内的炎症反应。见表 3。

表 3 治疗前后炎症因子变化情况

组别	CRP(pg/L)		IL-1 β (ng/L)		IL-6(ng/L)		IL-8(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	99.05 \pm 22.09	38.73 \pm 7.05 ^b	7.45 \pm 5.76	5.17 \pm 3.62 ^b	55.54 \pm 18.04	37.98 \pm 10.04 ^b	49.11 \pm 14.78	33.48 \pm 12.05 ^b
观察组	101.31 \pm 20.97	29.04 \pm 18.06 ^{ab}	7.40 \pm 5.05	4.08 \pm 3.09 ^{ab}	53.32 \pm 12.51	24.84 \pm 9.05 ^{ab}	50.76 \pm 11.40	26.12 \pm 9.09 ^{ab}

与对照组同期比较:^a $P < 0.05$;与同组治疗前比较:^b $P < 0.05$

2.4 不良反应 治疗组在治疗过程中有 1 例患者出现不良反应,表现为食欲不振及腹胀症状,给予对症治疗后症状好转;对照组患者未出现不良反应,两组患儿不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.5 随访情况 采用门诊或电话随访的方式,80 例患儿全部随访成功。两组患儿发病 180 天后未有复发情况发生;另外观察组患儿中有 1 例存在肢体活动障碍,1 例存在继发性癫痫;对照组患儿中有 2 例存在肢体活动障碍,1 例继发性癫痫,1 例语言发育迟缓,两组患儿后遗症发生率比较,差异具有统计学意义(4.44% vs 11.4%, $P < 0.05$),对照组患儿的后遗症发生率高于观察组。

3 讨 论

重症病毒性脑炎患者常合并呼吸衰竭、抽搐及昏迷等严重症状,使机体处于相对缺氧状态,体内大量内源性类阿片物质聚集,从而对中枢神经、循环、呼吸系统产生明显的抑制作用,形成恶性循环进一步缺氧和能量供应不足,加重神经细胞的血管源性和细胞源性水肿,引起细胞变性坏死^[5]。另外,病毒性脑炎是由病毒感染中枢神经系统所致,常常导致体内产生过多的炎症因子(如 CRP, IL-1 β , IL-6 和 IL-8),这些炎症因子大量聚集引起机体产生发热、意识障碍、血脑屏障破坏等多种病理反应^[6]。因此,可通过降低患者的氧消耗、能量代谢及炎症因子的释放达到治疗病毒性脑炎的目的。

盐酸纳美芬是一种内源性阿片类物质的抑制剂,能够与各种阿片受体竞争性的结合,从而解除阿片类物质对呼吸、循环和神经系统的抑制,恢复神经细胞的供氧和能量供应,帮助患儿恢复意识^[7];同时,它还具有明显的镇静作用,这有利于减

少患儿患病期间的氧气和能量消耗^[8];盐酸纳美芬还能够有效抑制体内自由基、炎症因子的产生和释放,抑制钙离子在细胞内的聚集,减轻神经细胞的二次损伤,利于患儿病情恢复^[9];另外,盐酸纳美芬还能够诱导和促使炎症部位的神经细胞再生,这为患儿的功能痊愈提供保证^[9]。病毒性脑炎患儿常伴发热症状,增加能量消耗,而亚低温治疗能够快速、有效降低患者体温,减轻神经细胞损伤,减少脑氧气消耗、能量代谢和体内乳酸堆积;亚低温还能够通过降低重症病毒性脑炎患儿体内炎症因子释放来发挥脑保护作用;同时,亚低温还具有明显的保护血脑屏障,减轻脑水肿的作用^[10]。本研究结果显示,观察组临床疗效明显高于对照组,且体温恢复正常时间、呕吐消失时间、抽搐消失时间及住院天数均明显低于对照组,证明盐酸纳美芬可迅速透过血脑屏障直达病变部位发挥疗效,同时联合亚低温对脑部的保护作用,可明显提升疗效。同时,观察组后遗症发生率明显低于对照组,这可能和观察组神经细胞凋亡、脑组织病理损害减轻有关。

本研究采用 CRP, IL-1 β , IL-6 和 IL-8 作为评估体内炎症反应的重要指标,CRP 是在炎症或组织损伤时由人体合成的一种免疫反应蛋白,可反应机体内炎症反应的强度^[11];IL-6 主要由神经元和小胶质细胞释放,能够破坏血脑屏障,对中枢神经系统发挥神经毒性的作用,是一种重要的促炎症反应的因子^[11];IL-1 可直接作用于血脑屏障,引起星形胶质细胞水肿和坏死,又可激活小胶质细胞,增加炎症因子释放^[11-12];而 IL-8 是中性粒细胞重要的趋化因子,诱导中性粒细胞透过血脑屏障,增加局部组织炎症反应^[13]。本研究结果显示,观察组 CRP, IL-1 β , IL-6 和 IL-8 水平均明显低于对照组,表明亚低温联合盐酸纳美芬可更有效地减轻患儿脑部炎症反应,利于疾病的恢复。

总之, 盐酸纳美芬与亚低温联合治疗可以快速改善患儿的临床症状, 有效降低体内炎症因子的释放, 减轻患儿的炎性反应, 取得良好的治疗效果。

参考文献:

[1] THOMPSON C, KNEEN R, RIORDAN A, et al. Encephalitis in children[J]. Arch Dis Child, 2012, 97(2): 150-61.

[2] MULLER WJ. Treatment of perinatal viral infections to improve neurologic outcomes[J]. Pediatr Res, 2017, 81(1-2): 162-9.

[3] 崔建坡, 赫延峰. 盐酸纳美芬治疗儿童重症病毒性脑炎的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2011, 6(6): 182-3.

[4] GU LJ, XIONG XX, Ito T, et al. Moderate hypothermia inhibits brain inflammation and attenuates stroke-induced immunodepression in rats[J]. CNS Neurosci Ther, 2014, 20(1): 67-75.

[5] GUO Y, WANG S, JIANG B, et al. Encephalitis with reversible splenic and deep cerebral white matter lesions associated with Epstein-Barr virus infection in adults[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2017, 13: 2085-92.

[6] GUNTHER A, SCHUBERT J, BRAMER D, et al. Autoimmune encephalitis [J]. Dtsch Med Wochenschr, 2016, 141 (17): 1244-9.

[7] SPANAGEL R, VENGELIENE V. New pharmacological treatment strategies for relapse prevention [J]. Curr Top Behav Neurosci, 2013, 13: 583-609.

[8] MARAZZITI D, PRESTA S, BARONI S, et al. Nalmefene: a novel drug for an old disorder[J]. Curr Med Chem, 2015, 22(27): 3162-8.

[9] 张永, 高培龙, 褚沛, 等. 盐酸纳美芬对大鼠创伤性脑损伤后炎症反应的影响[J]. 中华创伤杂志, 2013, 29(10): 991-5.

[10] AHMED AI, BULLOCK MR, DIETRICH WD. Hypothermia in traumatic brain injury[J]. Neurosurg Clin N Am, 2016, 27(4): 489-97.

[11] SLAATS J, TEN OEVER J, van de Veerdonk FL, et al. IL-1 β /IL-6/CRP and IL-18/ferritin: distinct inflammatory programs in Infections[J]. PLoS Pathog, 2016, 12(12): e1005973.

[12] LARSEN JM. The immune response to Prevotella bacteria in chronic inflammatory disease [J]. Immunology, 2017, 151(4): 363-74.

[13] POEPPER C, PIEOCH P, GALLA HJ. Pericytes support neutrophil transmigration via interleukin-8 across a porcine co-culture model of the blood-brain barrier[J]. Brain Res, 2013, 1524: 1-11.

(本文编辑: 秦旭平)

读者 · 作者 · 编者

《中南医学科学杂志》专题栏目征稿启示

2019 年本刊拟将优先考虑专题文章和基金资助的论文发表, 凡是被选为专题栏目的文章将减免一定数额的出版费用。投稿论文, 一定要经过主要作者(第一和通讯作者)签字, 并附有版权协议书, 对多次在其他期刊上引用本刊论文的投稿作者, 如提供证据材料也将实行一定的减免出版费用。根据本刊特点, 2019 年专题栏目考虑以下疾病在治疗方法、诊断技术、新发病机制方面的论文:

1. 肿瘤专题
2. 心血管疾病专题
3. 骨关节与脊柱损伤专题
4. 妇产科疾病专题
5. 胃肠道疾病专题(尤其偏重幽门螺旋杆菌防治与治疗)
6. 呼吸系统疾病专题

《中南医学科学杂志》编辑部

2018 年 11 月 15 日