

亚低温联合纳洛酮治疗对病毒性脑炎患儿脑脊液中 CRP、IL-6 和 TNF- α 的影响研究

张孝兴^a, 李倩^b, 杨凯龙^a, 韩鹏^{a*}

(宝鸡市妇幼保健院, a. 儿童重症科; b. 五官科, 陕西 宝鸡 721000)

【摘要】目的: 探讨亚低温联合纳洛酮治疗小儿病毒性脑炎的临床效果及其对于患儿脑脊液中 CRP, IL-6 及 TNF- α 的影响。**方法:** 利用随机数字表法将 180 例病毒性脑炎患儿分为试验组 90 例 (常规治疗 + 亚低温联合纳洛酮) 和对照组 90 例 (仅使用常规治疗)。两组疗程均为 14 d, 治疗结束后, 比较两组临床疗效及不良反应情况。同时在治疗的第 0、7、14 天分别抽取两组患儿脑脊液, 检测两组患儿脑脊液中 CRP, IL-6 及 TNF- α 变化情况。**结果:** 试验组和对照组总有效率分别为 95.6% 和 83.3%, 其差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 试验组和对照组不良反应发生率分别为 2.3% 和 3.3%, 两组并无统计学差异 ($P > 0.05$); 相比对照组, 试验组患儿脑脊液中 CRP, IL-6 及 TNF- α 改善的水平分别均优于对照组, 其差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** 亚低温联合纳洛酮治疗小儿病毒性脑炎临床疗效确切, 并能够降低炎症细胞因子, 保护神经元细胞, 改善脑部神经功能。

【关键词】 亚低温; 纳洛酮; 小儿病毒性脑炎; 脑脊液; 炎症因子

【中图分类号】 R979.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)05-0041-004

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.05.009

〔收稿日期〕 2016-04-01

〔作者简介〕 张孝兴, 男, 主治医师, 研究方向: 儿童重症感染与血液净化治疗; Tel: 18165178192; E-mail: zhangxiaoxin197311@163.com

〔通讯作者〕 * 韩鹏, 男, 主治医师; 研究方向: 儿童重症医学; Tel: 18992781008; E-mail: 372803424@qq.com

Influence of mild hypothermia combined with naloxone on CRP, IL-6 and TNF- α in cerebrospinal fluid in children with viral encephalitis

ZHANG Xiao-xing^a, LI Qian^b, YANG Kai-long^a, HAN Peng^{a*}

(^a. Intensive care unit, ^b. Ophthalmology and otorhinolaryngology, Children's Hospital of Baoji Women & Children Healthcare Hospital, Shanxi Baoji 721000, China)

【Abstract】 Objective: To observe the therapeutic efficacy and effects of mild hypothermia combined with naloxone on CRP, IL-6 and TNF- α in children with viral encephalitis. **Methods:** The data of 180 patients with viral encephalitis from January 2014 to January 2015, 90 patients were divided into treatment group and treated by mild hypothermia combined with naloxone, and the other 90 patients were divided into control group and treated by regular methods. The effect of therapy can be evaluated by the references and the contents of CRP, IL-6 and TNF- α were detected in the cerebrospinal fluid by ELISA and Beckman Array 360 System. **Results:** The total effective rate in treatment group and control group were 95.6% and 83.3% ($P < 0.05$). The invalid rates of the groups were 2.3% and 3.3%, and there was no significance between the two groups. The treatment group of mild hypothermia combined with naloxone can firmly decrease the CRP, IL-6 and TNF- α , and improve the recovery of neurological function on viral encephalitis. **Conclusion:** The early therapy of mild hypothermia combined with naloxone can improve therapeutic efficacy and obviously decrease the levels of CRP, IL-6 and TNF- α in children with viral encephalitis.

【Key words】 Mild hypothermia; naloxone; cerebrospinal fluid; children with viral encephalitis; inflammatory factors

小儿病毒性脑炎是指由多种病毒引起的颅内急性炎症，患儿常伴有头疼，恶心，抽搐等症状^[1]。临床对于该疾病的常规治疗多以对症治疗及抗病毒治疗为主，尽管该方法具有一定的效果，但是仍存在疗效较低等诸多不足。有研究^[2-3]报道显示，头部亚低温和给予纳洛酮均可减轻病毒性脑炎患儿脑损伤，但是亚低温联合纳洛酮用于治疗该疾病的方法却极少报道。宝鸡市妇幼保健院儿科在临床中发现，应用亚低温联合纳洛酮治疗小儿病毒性脑炎疗效要优于一般常规治疗。笔者评价了该治疗方法治疗病毒性脑炎的临床效果，并进一步分析了其对患者脑脊液C反应蛋白（CRP），白介素-6（IL-6）和肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）的影响。现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

2014年1月至2015年1月在宝鸡市妇幼保健院儿科就诊的，符合下述病例纳入标准的病毒性脑炎患儿180例作为本研究的研究对象。纳入标准：通过临床检查确诊，符合《诸福棠实用儿科学》第6版^[4]关于病毒性脑炎诊断的标准的患儿，所有患儿年龄 ≤ 14 岁，并排除其他神经系统疾病，且通过医院伦理委员会批准以及监护人同意并签署知情同意书的患儿。排除标准：具有纳洛酮过敏或有其

他严重过敏史的，伴有严重心血管疾病，肝肾功能不全及其他严重疾病的患儿。

1.2 方法

1.2.1 抽样方法 利用随机数字表法，将符合纳入标准的180例患儿随机分为试验组与对照组，每组患儿均为90例。

1.2.2 治疗方法 试验组与对照组患儿在就诊时均按常规方法治疗，包括对症治疗，抗病毒治疗，同时根据患儿病情实际情况使用脱水剂、激素等进行治疗。试验组在上述常规治疗的基础上再给予亚低温联合纳洛酮治疗：亚低温治疗方式为静脉持续滴注冬眠合剂并给以降温毯降温，同时应根据患儿生命体征等状况，利用输液泵对其用量及滴注速度精确控制和调整，使患儿肛温控制在32~35℃，治疗时间为3d。纳洛酮（北京华素制药股份有限公司，批号：2013121209；规格：1mL氯化钠:0.4mg药品）给药方式为静脉滴注（给药剂量：每天0.01mg·kg⁻¹），连用2周。

1.2.3 评价指标 试验组与对照组患儿均在开始治疗后的第0、7和14天，分别用腰椎穿刺法抽取脑脊液3mL进行脑脊液中IL-6、TNF- α 及CRP含量的检测。IL-6、TNF- α 的测定则采用ELISA法（双抗体夹心酶联免疫吸附法），在Angilent L901型酶标仪上进行测定^[5]，ELISA试剂盒购买自美国Endogen生物科技公司。CRP采用散射比

浊法,测定试剂盒则购自 Beckman Coulter 公司,在 Beckman Array 360 System 仪器上进行测定^[6]。同时在治疗期间严格观测各组患儿出现的不良反应情况,若出现严重不良反应,需立即停药并给予对症治疗。

1.2.4 疗效判定 本研究中参考《诸福棠实用儿科学》第6版制定疗效评价标准:①完全治愈:患儿症状消失,各项化验指标正常;②改善:患儿症状基本消失,各项化验指标基本正常。③无效:症状和化验指标无变化甚至加重。

1.2.5 统计分析 本研究中数据均采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,重复测量的方差分析比较采用 F 检验,计数资料则以率描述,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本试验 180 例病毒性脑炎患儿中,包括男性 93 例,女性 87 例;年龄 2~11 岁,平均年龄(5.2 ± 0.9)岁;病程 1.4~6.1 d,平均病程(3.5 ± 0.4)d。两组患儿性别(试验组男性 47 例,占 52.2%,对照组男性 46 例,占 51.1%, $\chi^2 = 0.658$, $P = 0.212$)、年龄〔试验组为(5.1 ± 0.8)岁,对照组为(5.3 ± 1.0)岁, $F = 1.271$, $P = 0.128$]及病程〔试验组为(3.2 ± 0.5)d,对照组为(3.7 ± 0.8)岁, $F = 1.210$, $P = 0.122$]等一般情况相比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组患儿疗效比较

试验组治愈率及总有效率均明显高于对照组,而无效率则明显低于对照组。差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.3 两组患儿不良反应比较

两组患儿在治疗期间发生不良反应 5 例,其中腹泻 1 例,皮疹 3 例,肝功能受损 1 例,所有患儿均未出现过敏性休克等严重不良反应甚至死亡。试验组和对照组不良反应发生率分别 2.3%(2/90),3.3%(3/90),两组比较,差异并无统计学意义($\chi^2 = 1.007$, $P > 0.05$)。不良反应发生后停用或减用相应药物,对不良反应症状进行对症处理后上述患儿均很快得到缓解。

2.4 两组患儿 TNF- α 、IL-6 和 CRP 的比较

治疗第 7 天及第 14 天后,试验组患儿 TNF- α 、

IL-6 和 CRP 均分别明显低于对照组患儿,两组上述指标分别相比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)见表 2~4。

3 讨论

小儿病毒性脑炎是由于病毒感染而导致的脑部炎症,其炎症反应与脑组织损伤的过程与机体内多种炎性因子密切相关,尤其是 CRP、IL-6 和 TNF- α 等,这些炎性因子能够导致机体产生发热、休克等多种病理反应^[7]。苏高叶等^[8]通过单一纳洛酮治疗小儿病毒性脑炎,尽管其取得了一定的治疗效果,但其仅对临床治疗效果进行了初步探讨,同时对症状缓解时间进行了观察,但其未对实验室指标进行检测。此外,本试验中对照组总有效率为 83.3%,与其总有效率为 81.9% 的研究结论基本一致。岳优^[9]则比较了更昔洛韦与病毒唑联合纳洛酮

表 1 两组患儿临床效果比较 [例(%)]

组别	治愈	改善	无效	总有效率
试验组	40(44.5)	46(51.1)	4 (4.4)	86(95.6)
对照组	30(33.3)	45(50.0)	15(16.6)	75(83.3)
χ^2 值	3.237	1.336	4.512	3.781
P 值	0.047	0.146	0.031	0.042

表 2 试验组与对照组患儿脑脊液中 CRP 水平的比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	第 0 天	第 7 天	第 14 天	F 值	P 值
试验组	40.1 \pm 3.2	26.7 \pm 2.9	7.1 \pm 1.9	4.892	0.031
对照组	41.0 \pm 2.1	31.2 \pm 3.1	18.1 \pm 1.9	4.102	0.040
F 值	0.427	4.017	5.926	-	-
P 值	0.724	0.039	0.024	-	-

表 3 试验组与对照组患儿脑脊液中 IL-6 的比较 (ng·L⁻¹, $\bar{x} \pm s$)

组别	第 0 天	第 7 天	第 14 天	F 值	P 值
试验组	90.6 \pm 4.8	65.7 \pm 2.9	45.9 \pm 2.3	4.621	0.031
对照组	89.1 \pm 2.7	74.9 \pm 3.1	53.8 \pm 1.2	4.017	0.039
F 值	0.493	4.018	4.519	-	-
P 值	0.701	0.039	0.031	-	-

表 4 试验组与对照组患儿脑脊液中 TNF- α 的比较 ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	第 0 天	第 7 天	第 14 天	F 值	P 值
试验组	60.3 \pm 2.9	44.1 \pm 2.7	32.8 \pm 3.1	5.112	0.026
对照组	63.1 \pm 1.8	50.1 \pm 1.8	41.1 \pm 2.9	4.452	0.036
F 值	0.529	3.731	3.779	-	-
P 值	0.689	0.040	0.039	-	-

治疗小儿病毒性脑炎的临床疗效,其研究结果显示,更昔洛韦与纳洛酮联合治疗小儿病毒性脑炎的疗效确切,尽管该研究对患儿血清 TNF- α 等实验室指标进行了检测,但其仅对治疗前后的变化进行了比较与观察,而未对治疗中的指标进行检查,本研究则通过检测患儿脑脊液中相关炎性指标,其检测可靠性更强。

在本研究中,试验组与对照组治愈率分别为 44.5% 和 33.3%,总有效率分别为 96.6% 和 83.3%;试验组治愈率及总有效率均明显高于对照组,提示加用亚低温治疗可有效提高治疗效果,降低无效率。CRP 是人体炎症反应的重要敏感指标之一,它是在炎症或组织损伤时由人体合成的一种免疫反应蛋白^[10];IL-6 能够对中枢神经系统发挥神经保护和神经毒性的双重作用,也是一种重要的促炎症反应的因子^[11];TNF- α 则是由单核巨噬细胞分泌的一种重要的细胞因子,在多项人体生理过程中起到重要调节作用^[12]。上述细胞因子直接参与了小儿病毒性脑炎的病理过程,因此通过检测患儿脑脊液中 CRP、IL-6 和 TNF- α 的变化情况能够直接判断其病程情况与治疗情况,对小儿病毒性脑炎的诊断与治疗具有重要的临床意义^[13]。试验组中 CRP、IL-6 和 TNF- α 治疗 7 d 后含量均明显低于对照组,提示亚低温联合纳洛酮治疗可有效减轻病毒性脑炎患儿脑部炎症情况,对疾病的恢复具有重要意义。尽管本研究取得了较为客观的结论,但仍存在样本量不足,检测指标过少等问题,可能对实验结果产生一定的影响,后期需要通过加大样本量,增加多实验中心及添加其余相关指标检测等措施进行深入探讨;此外,由于小儿对脑脊液抽取操作耐受性差,因此本研究仅在 0, 7 及 14 d 进行脑脊液抽取及相关指标检测,未能够详细观察其中的变化趋势,后期研究中还需通过文献调研等方式寻找解决方案。

综上所述,利用亚低温联合纳洛酮治疗小儿病毒性脑炎临床疗效确切且安全,该方法能够有效降低炎性细胞因子 CRP、IL-6 和 TNF- α 水平,从而

能够保护神经元细胞,改善脑部神经功能,值得进行进一步研究。

【参考文献】

- [1] Pandey S, Rathore C, Michael B D. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures in viral encephalitis [J]. Cochrane database systematic reviews, 2013, 10: CD 010247.
- [2] Gao Dg, Ding F, Lei G, et al. Effects of focal mild hypothermia on thrombin-induced brain edema formation and the expression of protease activated receptor-1, matrix metalloproteinase-9 and aquaporin 4 in rats [J]. Molecular Med Reports, 2015, 11(4): 3009-3014.
- [3] Bowman S, Eiserman J, Beletsky L, et al. Reducing the health consequences of opioid addiction in primary care [J]. Am J Med, 126 (7): 565-571.
- [4] 胡亚美. 诸福棠实用儿科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社. 2005: 213-216.
- [5] De la Rica R, Stevens M M. Plasmonic ELISA for the ultrasensitive detection of disease biomarkers with the naked eye [J]. Nature Nanotechnol, 2012, 7 (12): 821-824.
- [6] Latina J M, Estes N A, Garlitski A C. The Relationship between Obstructive Sleep Apnea and Atrial Fibrillation: A Complex Interplay [J]. Pulmonary Med, 2013: 621-736.
- [7] Kobayashi K, Niwa M, Hoshi, et al. Early microlesion of viral encephalitis confirmed by galectin-3 expression after a virus inoculation [J]. Neuroscience Letters, 2015(592): 107-112.
- [8] 苏高叶. 纳洛酮治疗小儿病毒性脑炎 23 例的疗效观察 [J]. 中国当代医药, 2009, 16(13): 77-78.
- [9] 岳优. 两种药物联用对小儿病毒性脑炎患儿 IL-1、TNF- α 的作用机制研究 [J]. 中国现代医生, 2012, 50 (4): 62-64.
- [10] Swardfager W, Herrmann N, Cornish S, et al. Exercise intervention and inflammatory markers in coronary artery disease: a meta-analysis [J]. Am Heart J, 2012, 163 (4): 666-676.
- [11] Copp S W, Stone A J, Li J, et al. Role played by interleukin-6 in evoking the exercise pressor reflex in decerebrate rats: effect of femoral artery ligation [J]. Am J Physiol, 2015, 309(1): H166-H173.
- [12] Selwood T, Jaffe E K. Dynamic dissociating homo-oligomers and the control of protein function [J]. Arch. Biochem. Biophys, 2011, 519(2): 131-143.
- [13] Timmer J R, Ottervanger J P, de Boer M J, et al. Hyperglycemia is an important predictor of impaired coronary flow before reperfusion therapy in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 45(2): 999-1002.