

阿昔洛韦对病毒性脑膜炎患儿神经功能及细胞因子的作用

肖平*, 罗毅[#](武汉市蔡甸区中医医院, 武汉 430100)

中图分类号 R512.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)18-2491-02
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.18.15

摘要 目的:观察阿昔洛韦对病毒性脑膜炎患儿神经功能及细胞因子的作用。方法:70例病毒性脑膜炎患儿随机均分为对照组和观察组。两组患儿均给予退热、降低颅内压、调节水电解质平衡等常规治疗。在此基础上,对照组患儿给予利巴韦林葡萄糖注射液 15 mg/kg 静脉滴注,每日2次;观察组患儿给予阿昔洛韦葡萄糖注射液 5 mg/kg 静脉滴注,每日3次。两组患儿疗程均为7 d。观察两组患儿治疗前后血清及脑脊液中内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)及脑脊液中胰岛素样生长因子II(IGF-II)、胰岛素样生长因子结合蛋白3(IGFBP-3)水平及不良反应发生情况。结果:治疗后,两组患儿血清及脑脊液中VEGF、MMP-9及脑脊液中IGF-II、IGFBP-3水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患儿均未见明显不良反应发生。结论:阿昔洛韦较利巴韦林可更显著地改善病毒性脑膜炎患儿的神经功能及细胞因子,安全性相当。

关键词 病毒性脑膜炎;阿昔洛韦;利巴韦林;神经功能

Effect of Acyclovir on the Neurological Function and Cytokines of Children with Viral Meningitis

XIAO Ping, LUO Yi (Hospital of TCM of Wuhan Caidian District, Wuhan 430100, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effect of acyclovir on neurological function and cytokines of children with viral meningitis. METHODS: Totally 70 children with viral meningitis were randomly divided into control group and observation group. All children were given routine treatment, including defervescence, reducing intracranial pressure and regulating water and electrolyte balance, etc. Based on it, the control group was treated by Ribavirin glucose injection 15 mg/kg, iv, bid; observation group was treated by Acyclovir glucose injection 5 mg/kg, iv, tid. The course for both was 7 d. The clinical data was compared, including the vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in cerebrospinal fluid (CSF) and serum, insulin-like growth factor - II (IGF-II) and insulin like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in CSF before and after treatment and the incidence of adverse reactions. There were no obvious adverse reactions during the treatment. RESULTS: After treatment, the VEGF and MMP-9 in serum and the VEGF, MMP-9, IGF-II and IGFBP-3 in CSF in 2 groups were significantly lower than before, and observation group was lower than control group, with significant differences ($P < 0.05$). There was no adverse reactions in 2 groups during the treatment. CONCLUSIONS: Compared with ribavirin, acyclovir can more obviously improve the neurological function and cytokines of children with viral meningitis, with similar safety.

KEYWORDS Viral meningitis; Acyclovir; Ribavirin; Neurological function

病毒性脑膜炎是最常见的脑膜炎类型,可发生于各年龄段的患者,在儿童中较为常见,属于中枢神经系统感染性疾病。该病可严重危害患儿的中枢神经系统,预后较差,且可产生神经系统后遗症,故及时、有效地治疗儿童病毒性脑膜炎显得尤为重要。该病临床治疗通常以抗病毒为主,以改善神经功能及炎症反应^[1]。阿昔洛韦为一种合成的嘌呤核苷类似物,主要用于病毒性感染的防治。本研究中,笔者观察了阿昔洛韦对病毒性脑膜炎患儿血清及脑脊液中内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)及脑脊液中胰岛素样生长因子II(IGF-II)、胰岛素样生长因子结合蛋白3(IGFBP-3)的影响,以探讨其对病毒性脑膜炎患儿神经功能及细胞因子的作用。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2010年10月—2013年5月我院收治的70例病毒性

* 主治医师。研究方向:儿科诊断与治疗。E-mail: xpz101@163.com

[#] 通信作者:主治医师。研究方向:内科呼吸系统疾病。E-mail: luoy76@126.com

脑膜炎患儿,均符合《神经病学》(第6版)中病毒性脑膜炎的诊断标准^[2]。排除严重心、肝、肾功能损伤及其他神经系统疾病等患儿。将所有患儿按随机数字表法均分为对照组和观察组。对照组男性17例,女性18例;年龄(4.8 ± 0.7)岁;病程(2.8 ± 0.5)d;轻症患儿20例,重症患儿15例。观察组男性21例,女性14例;年龄(4.3 ± 0.6)岁;病程(2.5 ± 0.5)d;轻症患儿22例,重症患儿13例。两组患儿性别、年龄、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患儿监护人均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

两组患儿均给予退热、降低颅内压、调节水电解质平衡等常规治疗。在此基础上,对照组患儿给予利巴韦林葡萄糖注射液(山东康宁药业有限公司,规格:250 ml:利巴韦林0.5 g与葡萄糖12.5 g)15 mg/kg 静脉滴注,每日2次;观察组患儿给予阿昔洛韦葡萄糖注射液(山东洁晶药业有限公司,规格:250 ml:阿昔洛韦0.25 g与葡萄糖12.5 g)5 mg/kg 静脉滴注,每日3次。两组患儿疗程均为7 d。

1.3 观察指标

观察两组患儿治疗前后血清及脑脊液中 VEGF、MMP-9 及脑脊液中 IGF- II、IGFBP-3 水平及不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗前后血清中 VEGF、MMP-9 水平比较

治疗前,两组患儿血清中 VEGF、MMP-9 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患儿血清中 VEGF、MMP-9 水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 1。

表 1 两组患儿治疗前后血清中 VEGF、MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of VEGF and MMP-9 in serum before and after treatment between 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	VEGF, ng/L	MMP-9, μ g/L
对照组	35	治疗前	34.23 \pm 2.16	9.25 \pm 1.07
		治疗后	16.26 \pm 2.01*	7.65 \pm 0.67*
观察组	35	治疗前	35.01 \pm 3.11	9.20 \pm 0.98
		治疗后	10.05 \pm 3.26**	5.09 \pm 0.85**

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组比较, ** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

2.2 两组患儿治疗前后脑脊液中 VEGF、MMP-9、IGF- II、IGFBP-3 水平比较

治疗前,两组患儿脑脊液中 VEGF、MMP-9、IGF- II、IGFBP-3 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患儿脑脊液中 VEGF、MMP-9、IGF- II、IGFBP-3 水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 两组患儿治疗前后脑脊液中 VEGF、MMP-9、IGF- II、IGFBP-3 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of VEGF, MMP-9, IGF- II and IGFBP-3 in CSF before and after treatment between 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	VEGF, ng/L	MMP-9, μ g/L	IGF- II, ng/ml	IGFBP-3, ng/ml
对照组	35	治疗前	56.38 \pm 4.28	15.23 \pm 2.15	25.58 \pm 5.12	18.38 \pm 3.54
		治疗后	20.82 \pm 1.67*	10.04 \pm 1.09*	22.32 \pm 3.14*	15.68 \pm 1.84*
观察组	35	治疗前	55.67 \pm 3.24	15.34 \pm 1.21	26.03 \pm 2.04	17.98 \pm 2.03
		治疗后	12.82 \pm 1.46**	7.42 \pm 0.97**	18.56 \pm 1.24**	12.25 \pm 1.05**

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组比较, ** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

2.3 不良反应

两组患儿治疗期间均未见明显不良反应发生。

3 讨论

病毒性脑炎和病毒性脑膜炎是指由多种病毒引起的颅内急性炎症,若炎症过程主要在脑膜,则以病毒性脑膜炎为临床特征,大多患者病程具有自限性。婴幼儿、儿童及成人均可患病。该病起病急,临床表现为发热、头痛、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、喉痛、全身无力,重者可出现昏睡等神经系统损害的症状。儿童病毒性脑膜炎患病率较高、预后较差,严重者可危及生命安全。目前,临床上关于病毒性脑膜炎的研究多为成年患者的诊断与治疗^[3]。临床对于儿童病毒性脑膜炎的治疗以抗病毒为

主,阿昔洛韦是治疗儿童病毒性脑膜炎的常用抗病毒药物。该药可通过干扰病毒 DNA 多聚酶而抑制病毒复制;并且,在 DNA 多聚酶作用下,可与增长的 DNA 链结合,引起 DNA 链的延伸中断。

VEGF 可促进血管内皮细胞增殖,增加血管通透性及诱导血管生成等。有研究表明,VEGF 在缺血缺氧状态下表达增加后,可与其他细胞因子共同参与中枢神经系统炎症反应,促进炎症损伤^[4]。MMP-9 是锌依赖性蛋白水解酶,可降解细胞外基质,参与血管生成、组织修复、慢性炎症等生理病理过程^[5-6]。另有研究表明,IGF- II、IGFBP-3 在中枢神经系统中具有重要的作用,在生理状态下,血中 IGF- II、IGFBP-3 水平高于脑脊液;而当中枢神经系统感染时,血脑屏障被破坏,血中 IGF- II、IGFBP-3 可通过血脑屏障进入脑脊液,使脑脊液中 IGF- II、IGFBP-3 水平增加^[7-8]。

本研究结果显示,治疗后,两组患儿血清中 VEGF、MMP-9 及脑脊液中 VEGF、MMP-9、IGF- II、IGFBP-3 水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义。这表明中枢神经系统感染时 VEGF、MMP-9、IGF- II、IGFBP-3 参与了损伤的病理过程,而阿昔洛韦可通过降低 VEGF、MMP-9、IGF- II、IGFBP-3 水平,有效改善病毒性脑膜炎患儿神经功能及细胞因子,且其作用强于利巴韦林。这可能与阿昔洛韦抗病毒、有效阻断病毒复制的作用有关。安全性方面,两组患儿均未见明显不良反应发生,表明阿昔洛韦治疗病毒性脑膜炎患儿安全性与利巴韦林相当。

综上所述,阿昔洛韦较利巴韦林可更显著地改善病毒性脑膜炎患儿的神经功能及细胞因子,安全性相当。由于本研究纳入观察的样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 梁景云,伍松姣,徐文丽.病毒性脑膜炎患儿血清及脑脊液 PCT、VEGF、S100 蛋白、NSE、MMP 及 CGRP 变化的研究[J].广西医学,2013,35(6):748.
- [2] 贾建平.神经病学[M].6 版.北京:人民卫生出版社,2008:236-237.
- [3] 胡佳,张家堂,郎森阳,等.167 例结核性脑膜炎患者脑脊液分析[J].解放军医学杂志,2010,35(5):580.
- [4] 徐瑛,谢服役,毛倩倩.脑脊液基质金属蛋白酶-9、腺苷脱氨酶及肿瘤坏死因子- α 检测对结核性脑膜炎诊断价值研究[J].中华医院感染学杂志,2011,21(10):2014.
- [5] Groves MD, Hess KR, Puduvalli VK, et al. Biomarkers of disease cerebrospinal fluid vascular endothelial growth factor(VEGF)and stromal cell derived factor(SDF)-1 levels in patients with neoplastic meningitis (NM) due to breast cancer, lung cancer and melanoma[J]. J Neurooncol, 2009, 94(2):229.
- [6] 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.
- [7] 郭泽丽.阿昔洛韦在小儿病毒性脑膜炎中的疗效与安全性分析[J].中国实用神经疾病杂志,2014,17(12):36.
- [8] 王宁玲,徐友和,刘洪军,等.单纯疱疹病毒性脑炎临床诊断与治疗观察[J].临床儿科杂志,2000,18(7):141.

(收稿日期:2015-03-11 修回日期:2015-05-06)

(编辑:陈宏)