

单唾液酸四己糖神经节苷脂 应用于手足口病并发脑炎的疗效观察

周红萍, 庄让笑, 邵益丹, 茹仁萍

杭州市第六人民医院药剂科, 杭州 310014, 浙江

摘要 目的: 观察单唾液酸四己糖神经节苷脂 (GM-1) 治疗手足口病合并脑炎的疗效及安全性。

方法: 将本院 2010 年 4 月至 11 月收治的 139 例手足口病合并脑炎患儿, 随机分为治疗组 81 例、对照组 58 例。两组均给予静脉用丙种球蛋白、甲基强的松龙及甘露醇、呋塞米降颅内压、抗病毒治疗等。在此基础上治疗组加用 GM-1 20 mg 加入 5%GS 50 mL 静脉滴注, 10~14 d 为一疗程。结果: 治疗组肌张力、惊跳、嗜睡、呕吐恢复正常时间分别为 (8.0 ± 3.2) 、 (4.2 ± 1.0) 、 (3.6 ± 1.3) 、 (2.8 ± 0.8) d, 对照组分别为 (10.3 ± 3.8) 、 (4.8 ± 1.3) 、 (4.2 ± 1.3) 、 (3.2 ± 1.0) d, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组临床疗效比较, 治疗组显效 43 例, 有效 29 例, 无效 9 例, 总有效率 88.89%; 对照组显效 21 例, 有效 22 例, 无效 15 例, 总有效率 74.14%, 治疗组疗效优于对照组 ($P < 0.05$)。结论: GM-1 治疗儿童手足口病合并脑炎可较快减轻临床症状, 提高治愈率, 且未见明显不良反应, 安全有效。

关键词 单唾液酸四己糖神经节苷脂; 手足口病; 脑炎

中图分类号: R512.5

文献标识码: A

文章编号: 1009-2501(2012)04-0438-04

手足口病 (hand-foot-mouth disease, HFMD) 是由肠道病毒引起的急性传染病, 以柯萨奇 A 组 16 型 (CoxA16)、肠道病毒 71 型 (EV71) 多见, 多发于学龄前儿童, 尤以 3 岁以下学龄组发病率高。肠道病毒具有一定的嗜神经性, 尤其是 EV71 感染。神经系统受累是手足口病病情恶化的早期表现, 对预示疾病的发展及早期病情判断尤为重要。近年来对单唾液酸四己糖神经节苷脂 (GM-1) 用于新生儿缺氧缺血性脑病、急性脑梗死、脑脊髓损伤等临床应用报道较多, 本院作为杭州市唯一定点收治传染病的专科医院, 2010 年 4 月至 11 月共收治手足口病合并脑炎患儿 139 例, 应用 GM-1 取得了一定的疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 所有患儿诊断标准参照均符合《诸福棠实用儿科学》^[1] 手足口病诊断标准及《手足口病诊治指南》(2010 年版) 手足口病的诊断标准^[2]。所有患儿的脑脊液均支持脑炎诊断, 属于手足口病临床分期的第二期。其中 48 例并发心肌损害, 32 例并发肺炎, 5 例并发肝功能损害。将其随机分为两组并给予不同的治疗, 治疗组 81 例, 男 57 例, 女 24 例; 年龄 4 月~6 岁 2 个月, 其中 ≤ 1 岁 19 例 (23.46%), 1~3 岁 47 例 (58.02%), ≥ 3 岁 15 例 (18.52%); 对照组 58 例, 男 37 例, 女 21 例; 年龄 5 月~5 岁 10 个月, 其中 ≤ 1 岁 13 例 (22.41%), 1~3 岁 31 例

2011-11-30 收稿 2012-02-28 修回

周红萍, 女, 本科, 副主任药师, 研究方向: 医院药学。

Tel: 0571-85463948 E-mail: zhouhongping1225@sina.com

庄让笑, 通信作者, 男, 本科, 副主任药师, 研究方向: 肝纤维化, 肝硬化等药物合成、研发以及药理学、药效学工作。

Tel: 0571-85463955 E-mail: zhuangrangxiao@sina.com

(53.45%), ≥ 3 岁 13 例(22.41%)。两组患儿均有手足、口腔疱疹和体温升高,入院前平均体温 38.8℃。脑电图检查有轻-中度弥漫性异常,治疗组 16 例(19.75%),对照组 10 例(17.24%)。所有患儿均做脑脊液检查,其细菌涂片均为阴性,糖、氯化钠均正常,脑脊液细胞数有不同程度升高,有核细胞 $(20 \sim 200) \times 10^6/L$ 治疗组 56 例(69.14%),对照组 41 例(70.69%);有核细胞 $400 \times 10^6/L$ 治疗组 25 例(30.86%),对照组 17 例(29.31%)。其他表现有不同程度的烦躁、神萎、嗜睡、呕吐、肢体抖动、惊跳、呼吸道症状、心率增快、神经系统阳性体征等。两组患儿的性别、年龄、脑电图检查、脑脊液检查及临床表现均具有可比性($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 两组均予以:(1)静注免疫球蛋白,剂量为 $1 g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$,连用 2 d;(2)甲泼尼龙冲击治疗,先予 $20 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 静脉滴注,3 d 后减至 $2 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$,连用 2~3 d 停药;(3)20%甘露醇每次 0.5~1 g/kg 及 20%甘油果糖每次 2.5~5 mL/kg,每 3~6 h 交替静脉推注 1 次,根据病情好转情况先减少药物剂量再减少用药次数,疗程 4~6 d。对病情严重、颅高压明显的患儿,可加用呋塞米每次 1~2 mg/kg 静脉推注,加强脱水的效果;(4)抗病毒治疗:给予利巴韦林 $10 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 静脉滴注;(5)根据病情需要给予适当的对症和支持治疗:有细菌感染征象、超敏 C 反应蛋白(CRP)增高者给予抗生素抗炎,心肌酶谱升高者予以 1,6-二磷酸果糖营养心

肌及纠正水电解质、酸碱平衡紊乱等。治疗组加入 GM-1 (山东齐鲁制药生产,批号:H20056782), $20 mg/d$ 加入 5%GS 50 mL 中静脉滴注,10~14 d 为一个疗程。根据病情需要,一个疗程结束后停药 10~14 d,可再进行 2~3 个疗程的治疗。

1.3 疗效判定 显效:10 d 内所有临床症状消失、肌张力恢复正常。有效:14 d 内临床症状消失、肌张力恢复正常。无效:治疗 14d 后肌张力未恢复正常。

1.4 统计学方法 数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后症状改善时间比较 两组患儿在嗜睡、呕吐、咳嗽、肢体抖动、惊跳、肌张力等方面恢复正常的时间上进行比较,结果发现两组在肌张力、惊跳、嗜睡、呕吐方面存在统计学差异($P < 0.05$),咳嗽恢复正常的时间两组间未见统计学差异($P > 0.05$),见表 1。平均住院天数比较,治疗组(8.58 ± 3.08) d,对照组(10.77 ± 3.71) d,存在统计学差异($P < 0.05$)。

2.2 两组临床疗效比较 根据疗效判定标准,治疗组显效 43 例,有效 29 例,无效 9 例,总有效率 88.89%。对照组显效 21 例,有效 22 例,无效 15 例,总有效率 74.14%。两组总有效率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.14, P < 0.05$)。

表 1 两组治疗后各项症状改善时间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	嗜睡	呕吐	咳嗽	惊跳	肌张力
治疗组	$3.6 \pm 1.3 (n=60)$	$2.8 \pm 0.8 (n=43)$	$4.1 \pm 1.0 (n=48)$	$4.2 \pm 1.0 (n=43)$	$8.0 \pm 3.2 (n=52)$
对照组	$4.2 \pm 1.3 (n=46)$	$3.2 \pm 1.0 (n=32)$	$3.9 \pm 0.7 (n=46)$	$4.8 \pm 1.3 (n=31)$	$10.3 \pm 3.8 (n=35)$
t	2.333	2.182	1.294	2.39	3.137
P	< 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05

2.3 不良反应 GM-1 不良反应主要是用后出现皮疹反应,在本次治疗过程中均未见明显不良反应。

3 讨论

手足口病在临床上以 EV71 型和 CoxA16 型感染较常见。本病传染性强,由于儿童免疫系统

发育不完善,抵抗力弱,故在小儿尤其是 5 岁以下儿童为高发年龄^[3]。且由于 EV71 病毒对神经系统有极高的感染性,婴幼儿免疫系统和血脑屏障发育尚未成熟而容易感染。90%以上重型患者出现肢体抖动,常伴有脑膜炎、脑炎、脑干脑炎、脑水肿等并发症^[4]。根据手足口病的表现不同,目前临床上分为四期,合并病毒性脑炎属于第二期,此

时及时采取各种积极措施可阻断疾病发展为第三期,而进入第三期的病例属于高危病例,临床出现严重的心血管功能紊乱(交感神经亢进)表现,处理困难,往往难以逆转疾病的进展,病死率非常高^[5]。

GM-1 作为一种新型的神经保护剂,为神经节苷脂和小分子多肽的复合制剂。GM-1 是一种糖鞘脂,广泛存在于哺乳动物的细胞膜中,在神经系统中含量丰富,是神经细胞膜的天然组成成分,对神经细胞具有保护作用^[6]。其分子由一个疏水的神经酰胺部分和一个亲水的唾液酸寡糖基团组成,神经酰胺部分插入膜脂质,碳水化合物部分暴露在细胞表面,这种非对称性分布易于对细胞外信息发生反应,在细胞膜信息传递上发挥极其重要的作用^[7]。中枢神经受损后,外源性 GM-1 易透过血脑屏障聚集到受损脑区,与受损组织有高度亲和力,模仿内源性神经节苷脂的某些功能,不仅可稳定胞浆膜的各种酶活性,纠正细胞内外离子失衡,防止细胞外 Ca^{2+} 聚集,还可提高局部脑血流,恢复脑电活动,恢复受损组织形态改变等^[8]。

GM-1 保护中枢神经系统急性损害的机理可能是通过:(1)稳定细胞膜结构和功能;(2)降低兴奋性氨基酸的神经毒性强的作用,促进神经再生和恢复;(3)抑制一氧化氮(NO)合酶,减少过量 NO 的生成;(4)调节神经生长因子(NGF),为其发挥作用提供良好的环境,并可能与 NGF 结合或直接作用于细胞膜,使其发挥更强的作用,促进神经再生和恢复^[9-10]。因此神经节苷酯能促进各种原因中枢神经系统损伤的功能恢复。其作用机制是促进“神经重塑(neuroplasticity)”,包括细胞的生存、轴突生长和突触生成,对损伤后继发性神经退化有保护作用^[11]。

本次研究中的 139 例患儿均给予静脉用丙种球蛋白、甲基强的松龙及甘露醇、呋塞米降颅内压、抗病毒治疗等常规治疗,治疗组加用 GM-1,以促进神经细胞的修复和再生。结果显示,GM-1 治疗儿童手足口病合并脑炎的总有效率优于不用

GM-1 的对照组,在嗜睡、呕吐、肢体抖动、惊跳、肌张力等方面的临床症状改善时间上以及平均住院天数都优于对照组,可见对手足口病合并脑炎患儿在综合治疗基础上加用 GM-1,可较快减轻临床症状,缩短病程,且无明显不良反应,药理作用安全可靠。目前手足口病的治疗尚缺乏特效治疗手段,对症和支持治疗是主要治疗措施。

参 考 文 献

- [1] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2005:806—808.
- [2] 手足口病诊疗指南(2010 年版)[S]. 中华人民共和国卫生部,2010. 4. 20.
- [3] 肖运迎,朱香丽. 手足口病并发中枢神经系统损害 168 例临床分析[J]. 中国小儿急救医学,2009,16(6):573—574.
- [4] 刘映霞,谢靖倩,刘威龙,等. 轻型和重型手足口病的临床和实验室特征分析[J]. 中华实验与临床病毒学杂志,2008,22:475—477.
- [5] 陆国平,李兴旺,吕勇,等. 危重症手足口病(EV71 感染)诊治体会[J]. 中国小儿急救医学,2008,15(3):217—220.
- [6] 姜毅,谷成锁. 神经节苷脂 GM1 对新生缺氧缺血性脑损伤大鼠发育及神经行为的影响[J]. 新生儿科杂志,2003,18(4):163.
- [7] 罗劲松,李志俊,张艺,等. 单唾液酸四己糖神经节苷脂对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤的治疗[J]. 医药导报,2003,22(10):673—675.
- [8] 王海英,刘家浩. 神经节苷脂 GM1 防治缺氧缺血性脑损伤的研究进展[J]. 实用儿科临床杂志,2006,21(12):789.
- [9] 刘晓光,刘忠军,党耕町. 单唾液酸神经节苷脂(GM-1)治疗急性脊髓损伤的对比研究[J]. 中国脊柱脊髓杂志,2002,12(5):344—347.
- [10] 张清华,赵勇,吴勇,等. 神经节苷酯治疗小儿脑性瘫痪临床疗效观察[J]. 中国康复理论与实践,2004,10(7):426.
- [11] 周盛年,韩恩吉,陈耀民,等. 单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗急性脑梗死随机双盲对照多中心研究[J]. 中国新药与临床杂志,2005,11(24):882.

孟鲁司特对毛细支气管炎患儿尿白三烯 E4 水平的影响

姚欢银, 张佩红, 王小仙, 王伟, 刘淑梅, 陈啸洪

浙江省绍兴市人民医院儿科, 绍兴 312000, 浙江

摘要 目的: 观察孟鲁司特对毛细支气管炎患儿尿白三烯 E4 (LTE4) 水平的影响。方法: 将 69 例急性期毛支患儿随机分为孟鲁司特治疗组和常规治疗组, 对两组进行疗效比较及尿 LTE4 测定; 同时对 48 例缓解期毛支分别予孟鲁司特和丙酸氟替卡松吸入, 1 个月后观察两组的尿 LTE4 水

平变化。结果: 孟鲁司特组气急消失时间、体征消失时间和住院时间均较常规组缩短 ($P < 0.01$)。毛支治疗前, 孟鲁司特组和常规组尿 LTE4 水平比较无统计学差异 ($P > 0.05$), 与对照组比较, 两者均明显升高 ($P < 0.01$); 治疗后, 孟鲁司特组尿 LTE4 水平较常规组明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 与对照组比较无统计学意义 ($P > 0.05$); 而常规组尿 LTE4 水平仍高于对照组 ($P < 0.01$)。毛支缓解后, 分别予孟鲁司特和丙酸氟替卡松吸入治疗 1 个月, 结束治疗

2011-09-19 收稿 2012-03-07 修回

姚欢银, 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事小儿呼吸方面研究。

Tel: 130655253553 E-mail: hyyao@sina.com

Observation of therapeutic effect of GM-1 for HFMD combine with encephalitis

ZHOU Hong-ping, ZHUANG Rang-xiao, SHAO Yi-dan, RU Ren-ping

Department of Pharmacy, the Sixth People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310014, Zhejiang, China

ABSTRACT AIM: To observe the therapeutic effect of HFMD combine with encephalitis by monosialotetrahexosyl ganglioside (GM-1). **METHODS:** 139 cases in our hospital from April 2010 to November 2010 were randomly divided into two groups, one with 81 cases as a treatment group and another with 58 cases as control group. All of the two groups were accepted the treatment of GG + MePr + MNT + FSM i. v. within antiviral therapy. The treatment group was added ivgtt of the 5%GS 50 mL with GM-1 20 mg, 10-14 days as one course of treatment. **RESULTS:** The times of Symptoms improved after treatment, including muscle tension, startle, lethargy, vomiting of treatment group were (8.0 ± 3.2), (4.2 ± 1.0), (3.6 ± 1.3), (2.8 ± 0.8) d,

control group were (10.3 ± 3.8), (4.8 ± 1.3), (4.2 ± 1.3), (3.2 ± 1.0) d, each indicator had statistically significant difference ($P < 0.05$). In treatment group, excellence 43 cases, utility 29 cases, ineffective 9 cases, the total effective rate was 88.89%. In control group, excellence 21 cases, utility 22 cases, ineffective 15 cases, the total efficiency rate was 74.14%. The therapeutic effect of treatment group was better than that of control group ($P < 0.05$). **CONCLUSION:** GM-1 can rapidly relieve the clinical symptoms, improve the recovery rate, and has no significant adverse reactions, is safe and effective.

KEY WORDS GM-1; HFMD; Encephalitis

本文编辑: 余文涛