

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-05-022

• 论 著 •

• ORIGINAL ARTICLE •

血浆置换术辅助丙种球蛋白在小儿病毒性脑炎治疗中的应用

韩东月, 米艺果

(南阳医学高等专科学校第一附属医院儿科, 南阳 473000)

摘要 目的 观察血浆置换术辅助丙种球蛋白短程强化疗法对小儿病毒性脑炎的应用效果。方法 选取 113 例病毒性脑炎患儿作为研究对象, 按照计算机随机分组法将患者分为常规组 56 例和置换组 57 例。常规组予以常规治疗及丙种球蛋白短程强化治疗, 置换组在常规组的治疗基础上, 联合实施血浆置换术治疗, 比较两组患儿的炎症反应、免疫功能、神经功能及治疗安全性。结果 治疗后, 置换组肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 的水平均低于常规组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 免疫球蛋白 A (IgA)、免疫球蛋白 G (IgG)、免疫球蛋白 M (IgM) 的水平均高于常规组 ($P < 0.05$); 神经元轴突轻链 (NF-L)、中枢神经特异蛋白 (S100 β)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 的水平均低于常规组 ($P < 0.05$)。置换组不良事件发生率略高于常规组, 但无统计学差异 ($P > 0.05$)。结论 血浆置换术辅助丙种球蛋白能改善病毒性脑炎患儿的炎症反应和神经功能, 并增强免疫功能, 安全性较高。

关键词: 小儿病毒性脑炎; 丙种球蛋白; 血浆置换术; 治疗效果; 治疗安全性

中图分类号: R72

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)05-0137-06

Application of plasma exchange assisted with immunoglobulin in the children with viral encephalitis

HAN Dongyue, MI Yiguo

(Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang 473000, China)

Abstract **Objective** To observe the application effects of plasma exchange assisted with short-term immunoglobulin reinforcement therapy in the children with viral encephalitis. **Methods** 113 children with viral encephalitis were selected as the research subjects. The children were randomly divided into the conventional group (56 cases) and replacement group (57 cases). The patients in the conventional group were received routine treatment and short-term intensified treatment with immunoglobulin, while the patients in the replacement group were received plasma exchange surgery in combination with the

基金项目: 河南省医学科技攻关项目 (LHGJ202202310)。

第一作者: 韩东月, 本科, 护师, 研究方向为小儿病毒性脑炎, handongyue8yeu@126.com。

conventional group. The inflammatory response, immune function, neurological function, and treatment safety of children were compared between the two groups. **Results** The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-1 β (IL-1 β) in replacement group were lower than those in conventional group, showing a statistically significant difference ($P>0.05$). Immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin G (IgG) and immunoglobulin M (IgM) were higher than those in conventional group ($P>0.05$). The axonal light chain (NF-L), central nerve specific protein (S100 β) and neuron-specific enolase (NSE) were lower than those in conventional group ($P<0.05$). The incidence of adverse events was slightly higher than that in conventional group ($P>0.05$). **Conclusion** Plasma exchange assisted with immunoglobulin improves the inflammatory response and neurological function in children with viral encephalitis, and enhances immune function, with high safety.

Keywords: pediatric viral encephalitis; gamma globulin; plasma exchange surgery; therapeutic effect; treatment safety

病毒性脑炎是一种可累及脑膜、脑实质的颅内急性炎症性病变,此病起病急,具有较高致残、致死风险,是影响世界公共卫生安全的主要疾病之一。此病多见于免疫机制尚未发育健全的儿童群体,其发病原因主要与各类病原微生物侵入中枢神经系统,导致中枢神经系发生感染性病变相关^[1]。目前,针对病毒性脑炎患儿,临床多以对症支持及抗病毒治疗为主要治疗措施,其治疗目的在于抑制疾病进展,降低患儿残疾、死亡的发生风险。在病情急性发作期,临床常会采取降低颅内压、呼吸支持以稳定基础体征,对于有发热症状者还会酌情实施物理降温。药物治疗为病毒性脑炎患儿的重要治疗基础,但由于个体差异较大,现阶段临床尚未提出绝对理想的用药方案,尤其对于症状较重、病情较复杂的重症患儿,单纯实施上述常规治疗的效果并不理想^[2-3]。丙种球蛋白是一种被动免疫抑制剂,此药内含丰富抗体,可通过增强免疫功能而提升机体抗病能力,将其与抗病毒药及抗生素联用能一定程度上提高病毒性脑炎患儿的治疗效果^[4-5]。但此类重症患儿的病情进展较快,以上联合用药方案见效较慢,难以达到预期疗效。血浆置换术是一种常见的血液净化方法,通过将体内血浆引流至体外,经清除各类有害成分再进行回输即可快速减轻病理损伤,并达到清除体内致病物的目的^[6]。本研究旨在观察血浆置换术辅助丙种球蛋白短程强化疗法对小儿病毒性脑炎的应用效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取南阳医学高等专科学校第一附属医院2022年1月至2024年1月收治的113例病毒性脑炎患儿作为研究对象,按照计算机随机分组法将患者分为常规组56例和置换组57例。常规组男32例,女24例;年龄1~12岁,平均(6.5 $\pm$ 0.4)岁;病程1~4d,平均(2.5 $\pm$ 0.4)d;入院时格拉斯哥昏迷量表(GCS)^[8]评分为4~13分,平均(8.5 $\pm$ 0.5)分。置换组男35例,女22例;年龄2~11岁,平均(6.5 $\pm$ 0.4)岁;病程2~3d,平均(2.6 $\pm$ 0.3)d;入院时GCS评分为5~12分,平均(8.6 $\pm$ 0.4)分。两组一般资料无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。本研究已获得南阳医学高等专科学校第一附属医院医学伦理委员会审核批准(审批号:22-TF10273)。家属已充分了解研究内容,并签署知情同意书。

纳入标准:①诊断为病毒性脑炎^[7];②经临床检查确认存在呼吸节律异常;③头部影像学检查可见脑组织内有高密度病灶。

排除标准:①经病史调查确认合并其他血液系统疾病;②经实验室检查却有免疫缺陷;③有精神疾病或先天性认知障碍;④参与本研究前已接受其他相关治疗,或对丙种球蛋白有过敏史。

1.2 方法

常规组予以常规治疗及丙种球蛋白短程强化治疗。①常规治疗。入院后依据症状表现,对患儿分

别实施降温、抗病毒、控制颅内压及营养支持等基础治疗,以 0.5 g/kg 的剂量经静脉滴注甘露醇注射液(贵州百灵企业集团制药股份有限公司,国药准字: H52020647),以 0.5 mg/kg 的剂量经静脉滴注地塞米松磷酸钠注射液(天津金耀集团湖北天药药业股份有限公司,国药准字: H42020019),以 10 mg/kg 的剂量经静脉滴注更昔洛韦注射液(湖北科伦药业有限公司,国药准字: H20051885),以上药物均每日用药 1 次,连续治疗 7 d。②丙种球蛋白短程强化疗法。按照 1 g/kg 剂量经静脉滴注静注用丙种球蛋白(山西康宝生物制品股份有限公司,国药准字: S19994004),每日用药 1 次,连续用药 2 d。

置换组在常规组的治疗基础上,联合实施血浆置换术治疗。在超声引导下经股静脉实施深静脉穿刺,并以此作为血浆置换通路,将血路、动脉端及血浆滤出口与引流瓶连接后,应用 Spectra Optia 血细胞分离机[购自泰尔茂比司特医疗产品贸易(上海)有限公司]分离红细胞及血浆,以患儿血浆总量的 1~1.5 倍进行血浆置换,置换时血浆输出速度应与滤出量相适应,连续治疗 3 d,其余常规治疗及丙种球蛋白短程强化疗法与常规组一致。

1.3 观察指标

①经酶联免疫法检测两组肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-

1 β) 等炎症指标的水平,检测设备为 SAF-680T 酶标仪(购自上海巴玖实业有限公司),检测时间为治疗前 24 h 内,以及治疗后 24 h 内。治疗后,上述指标水平越低表示炎症反应程度越轻。②检测两组免疫球蛋白 A (IgA)、免疫球蛋白 G (IgG)、免疫球蛋白 M (IgM) 等免疫指标的水平,检测样本、方法、设备及检测时间同上。治疗后,上述指标水平越高表示免疫功能越好。③检测两组神经元轴突轻链 (NF-L)、中枢神经特异蛋白 (S100 β)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 等神经功能指标的水平,检测样本、方法、设备及检测时间同上。治疗后,上述指标水平越低,表示神经功能越好。④统计两组胃肠不适、过敏反应、继发感染、低血压反应等不良事件发生情况。

1.4 统计学方法

数据采用软件 SPSS 22.0 处理,计数资料以样本量 n 、样本量占比 (%) 表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 炎症指标

治疗前,两组患儿的炎症指标无统计学差异 ($P > 0.05$);治疗后,置换组 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的水平均低于常规组 ($P < 0.05$) 结果如表 1 所示。

表 1 两组炎症指标比较

组别	n /例	TNF- α /(pg/mL)		IL-6/(pg/mL)		IL-1 β /(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
置换组	57	25.33 $\pm$ 5.16	5.36 $\pm$ 1.44*	30.23 $\pm$ 5.42	10.32 $\pm$ 2.25*	23.39 $\pm$ 5.25	3.44 $\pm$ 0.28*
常规组	56	25.41 $\pm$ 5.22	6.48 $\pm$ 1.75*	30.44 $\pm$ 5.23	12.44 $\pm$ 3.24*	23.44 $\pm$ 5.36	4.25 $\pm$ 1.77*
t		0.082	3.718	0.210	4.046	0.050	3.412
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 免疫指标

治疗前,两组患儿的免疫指标无统计学差异

($P > 0.05$);治疗后,置换组 IgA、IgG、IgM 的水平均高于常规组 ($P < 0.05$) 结果如表 2 所示。

表 2 两组免疫指标比较

组别	n/例	IgA/(g/L)		IgG/(g/L)		IgM/(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
置换组	57	1.45±0.23	3.25±0.33 [*]	11.29±2.25	20.41±5.29 [*]	1.05±0.36	3.25±0.46 [*]
常规组	56	1.36±0.35	2.71±0.82 [*]	11.36±2.42	17.45±3.35 [*]	1.08±0.27	2.55±0.81 [*]
<i>t</i>		1.618	4.607	0.159	3.546	0.501	5.661
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比较, ^{*} *P*<0.05。

2.3 神经功能指标
治疗前, 两组患儿的神经功能指标无统计学差异(*P*>0.05); 治疗后, 置换组 NF- κ B、S100 β 、NSE 的水平平均低于常规组(*P*<0.05), 结果如表 3 所示。

表 3 两组神经功能指标比较

组别	n/例	NF- κ B/(μ g/L)		S100 β /(pg/mL)		NSE/(μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
置换组	57	1245.33±100.39	945.22±50.24 [*]	25.44±5.17	10.32±2.24 [*]	60.32±10.33	32.26±5.17 [*]
常规组	56	1236.47±100.28	982.75±50.62 [*]	25.36±5.23	12.47±3.31 [*]	60.28±10.28	35.66±5.31 [*]
<i>t</i>		0.469	3.955	0.082	4.050	0.021	3.449
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比较, ^{*} *P*<0.05。

2.4 不良事件发生率
治疗后, 置换组治疗期间的不良事件发生率为 8.77%(5/57), 略高于常规组的 7.14%(4/56), 但无统计学差异(*P*>0.05), 结果如表 4 所示。

表 4 两组不良事件发生率比较

组别	n/例	胃肠不适/例	过敏反应/例	继发感染/例	低血压反应/例	不良事件发生率/%
置换组	57	2	1	1	1	8.77
常规组	56	3	1	0	0	7.14
χ^2						0.102
<i>P</i>						>0.05

3 讨论

病毒性脑炎多见于小儿群体, 考虑与小儿免疫系统尚未发育健全相关, 此类患儿发病后可伴明显精神、行为异常, 部分还可伴有人格改变或癫痫^[9]。此病起病急, 若治疗不及时或会增加致残、致死的风险, 并导致患儿出现复发性感染症状^[10]。患儿病情程度不同, 临床表现也会有一定差异, 轻症患儿多以头痛、发热、呕吐等为主要症状, 针对此类患儿, 临床

一般会实施抗病毒及常规支持治疗。丙种球蛋白为病毒性脑炎患儿的常用药物, 此药能通过改善免疫功能并上调体内抗体水平而增强患儿机体免疫力, 经短程强化疗法治疗能在短时间内有效抑制病毒扩散, 可在减轻神经细胞损伤的同时保护血脑屏障^[11-12]。与轻症患儿相比, 重症患儿病情进展较快, 症状相对严重, 由于中枢神经功能严重损伤, 此类患儿可迅速出现惊厥、昏迷、中枢性呼吸衰竭及其他坏

死性脑病。单纯通过丙种球蛋白短程强化治疗的效果并不理想,目前也缺少治疗重症病毒性脑炎的特效药物^[13-14]。

血浆置换是一种常见的血液净化技术,通过将患儿自身血浆引流至体外,并应用血细胞分离机将血浆内炎性介质、免疫抗体等有害成分清除后,再将新鲜血浆回输至患儿体内即可达到清除病理损伤的效果。将血浆置换术与药物相结合,或有利于增强重症患儿的临床效果^[15-16]。本研究结果显示,两组患儿治疗后的炎症指标水平均较治疗前下降,提示丙种球蛋白短程强化疗法具有一定抗炎效果。丙种球蛋白是一种被动免疫抑制剂,此药具有抗体依赖性细胞毒作用,可通过与体表抗原相结合而活化细胞毒性T细胞,并激活自然杀伤细胞,可通过介导抗体产生依赖性细胞毒作用而缓解病毒感染。同时,此药还能通过与TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等多种炎症因子相结合而减轻炎症反应,经静脉短程强化滴注本品可在短时间将体内抗体维持在较高水平,此用药方法对迅速调节T细胞功能,并促使B细胞增殖、分化并调节免疫功能均有积极影响^[17-18]。故两组治疗后的IgA、IgG、IgM水平均高于治疗前。相比之下,置换组治疗后的炎症指标水平较常规组更低,免疫指标水平较常规组更高,提示在丙种球蛋白短程强化治疗同时,联合实施血浆置换术在减轻患儿炎症反应并增强免疫功能方面更具优势,考虑原因为血浆置换术能通过分离血浆并清除血浆中有害成分而达到治疗目的,而且在清除多种炎症因子同时,还可有效清除大部分非特异性炎性介质,将血浆置换与丙种球蛋白相结合能有效增强抗炎效果,同时,血浆置换还能通过回输新鲜血浆而补充机体所需物质,并通过改善疾病状态的单核细胞作用而进一步调节免疫功能^[19]。本研究结果显示,两组患儿治疗后的NF- κ B、S100 β 、NSE等神经功能指标均较治疗前下降,提示采用丙种球蛋白短程强化治疗能一定程度上减轻神经损伤,且相比之下,置换组上述指标水平较常规组更低,提示联合实施血浆置换术更有利于促进患儿神经功能恢复。丙种球蛋白所含细胞因子抗体能减轻炎症反应,并稳定神经细胞及心肌组织的生物细胞膜功能,可在增强免疫力的同时修复神经功能。

本研究中,两组患儿的不良事件发生率无统计学差异,提示在丙种球蛋白短程强化治疗基础上联合实施血浆置换术安全性好,治疗效果确切。

4 结论

血浆置换术辅助丙种球蛋白短程强化治疗能减轻病毒性脑炎患儿的炎症反应,并增强免疫功能,对减轻患儿神经损伤、心肌损伤均有积极意义,而且此联合疗法未明显增加不良事件发生风险,安全性较高。

参考文献

- [1] 薛明,李艳玲.小儿病毒性脑炎神经系统后遗症的危险因素分析[J].中国医药导报,2023,20(15):102-105.
- [2] 张坤雄,郭四红,段宝光.不同药物治疗小儿重症病毒性脑炎的效果比较[J].基层医学论坛,2022,26(28):135-137.
- [3] ISLAM K A, AKHTER S, PODDER K M. Encephalitis in children: viruses and beyond [J]. Mymensingh Med J, 2022, 31(4): 1212-1221.
- [4] 舒林.人免疫球蛋白联合甲泼尼龙琥珀酸钠静脉滴注治疗小儿重症病毒性脑炎的临床效果[J].临床合理用药杂志,2022,15(5):122-125.
- [5] 林思敏,冯碧桃,周国平,等.丙种球蛋白联合甲基强的松龙对小儿重症病毒性脑炎的应用价值[J].中国实用医药,2020,15(32):91-93.
- [6] MAHMOUD S H, BUHLER J, CHU E, et al. Drug dosing in patients undergoing therapeutic plasma exchange [J]. Neurocrit Care, 2021, 34(1): 301-311.
- [7] 张涛,刘春峰.《2011年英国儿童疑似病毒性脑炎诊疗指南》解读[J].中国小儿急救医学,2020,27(7):497-501.
- [8] BODIEN Y G, BARRA A, TEMKIN N R, et al. Diagnosing level of consciousness: the limits of the Glasgow Coma scale total score [J]. J Neurotrauma, 2021, 38(23): 3295-3305.
- [9] 丁博,雷智贤,朱乃云.小儿病毒性脑炎继发癫痫患儿脑电图特点、临床特征及危险因素研究[J].川北医学院学报,2023,38(8):1030-1032.
- [10] 吴维维,宋玉玲,张岩,等.小儿病毒性脑炎脑脊液中Gal-9、MMP-9、S100B蛋白的表达及相关性研究[J].医学动物防制,2023,39(1):78-81.
- [11] 卢金芳.大剂量丙种球蛋白静脉注射治疗小儿重症病毒

- 性脑炎效果及对神经功能影响[J].中外医学研究, 2021, 19(26): 119-121.
- [12] MA J N, JIANG L. Viral encephalitis followed by anti-NMDAR encephalitis with concomitant MOG antibody-positive central nervous system demyelination in a child [J]. Neurol Sci 2020, 41(8): 2303-2305.
- [13] 聂营.探讨大剂量丙种球蛋白治疗重症小儿手足口病并病毒性脑炎的效果[J].中国现代药物应用, 2021, 15(1): 183-185.
- [14] 徐灵均, 陈媛媛, 徐南平.小儿重症病毒性脑炎并发脑衰竭的危险因素分析[J].重庆医学, 2022, 51(2): 239-242.
- [15] CERVANTES C E, BLOCH E M, SPERATI C J. Therapeutic plasma exchange: core curriculum 2023 [J]. Am J Kidney Dis 2023, 81(4): 475-492.
- [16] 张熙熙, 孟娇, 陈丽丽.双重血浆置换治疗抗 NMDAR 脑炎疗效分析[J].浙江临床医学, 2020, 22(11): 1612-1613.
- [17] 张瑞玉, 蓝志龙, 刘艳丽, 等.丙种球蛋白联合阿昔洛韦治疗病毒性脑炎患者的疗效观察[J].四川生理科学杂志, 2021, 43(7): 1134-1137.
- [18] 周欢, 陈雨霏, 陈筱青.静脉注射丙种球蛋白在新生儿疾病中的应用[J].中华全科医学, 2021, 19(11): 1916-1920.
- [19] 朱广福, 陈志旭, 林益虎.血浆置换治疗抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的疗效分析[J].基层医学论坛, 2023, 27(25): 41-43.
- [收稿日期: 2024-06-17]
[责任编辑: 郭海婷 英文编辑: 周寿红]