



在线全文

更昔洛韦联合重组人干扰素 α -1b治疗小儿病毒性脑炎的疗效观察*

韩冰¹, 赵丽静², 韩潇³, 孔娜¹, 秦校芳⁴

1. 邢台市人民医院 儿三科(邢台 054000); 2. 邢台医学高等专科学校第二附属医院 神经内科(邢台 054000);
3. 邢台市任泽区人民医院 口腔科(邢台 054000); 4. 邢台市人民医院 院前急救(邢台 054000)

【摘要】目的 探究更昔洛韦联合重组人干扰素 α -1b治疗小儿病毒性脑炎的疗效。**方法** 选取于邢台市人民医院儿三科接诊的160例病毒性脑炎患儿,以随机数字表法分为单一组和联合组,各80例。单一组给予更昔洛韦治疗,联合组给予更昔洛韦联合重组人干扰素 α -1b治疗,比较组间患者恢复时间。治疗2周后,比较两组临床疗效和脑电图异常情况。治疗前和治疗2周后,比较两组脑血流动力学[大脑前动脉、大脑后动脉平均血流速度(Vm)、搏动指数(PI)]、神经功能[神经元烯醇化酶(NSE)、神经生长因子3(NT-3)、神经生长因子(NGF)]、免疫功能[免疫球蛋白A(IgA)、IgG、IgE]及炎症因子[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 β (IL-1 β)、白细胞介素2(IL-2)]水平,并记录治疗期间不良反应发生情况。**结果** 联合组发热、头痛、呕吐、惊厥、意识障碍、脑膜刺激征消失时间均短于单一组($P < 0.05$);治疗2周后,联合组临床疗效总有效率高于单一组($P < 0.05$),联合组脑电图异常率低于单一组($P < 0.05$);两组患儿不同疾病严重程度亚组之间的临床有效率差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患儿大脑前动脉、大脑后动脉Vm、PI、NSE、NGF、IgA、TNF- α 、IL-1 β 、IL-2水平均降低,联合组低于单一组($P < 0.05$);治疗2周后,两组患儿NT-3、IgG、IgE水平升高,联合组高于单一组($P < 0.05$);两组不良反应总发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 更昔洛韦联合重组人干扰素 α -1b可有效治疗小儿病毒性脑炎,改善患儿脑血流动力学及神经功能,增强免疫功能,缓解炎症反应,且不增加不良反应。

【关键词】 病毒性脑炎 更昔洛韦 重组人干扰素 α -1b 临床疗效 神经功能

Efficacy of Ganciclovir Combined With Recombinant Human Interferon α -1b for Viral Encephalitis in Children

HAN Bing¹, ZHAO Lijing², HAN Xiao³, KONG Na¹, QIN Xiaofang⁴. 1. Pediatric Third Department, Xingtai People's Hospital, Xingtai 054000, China; 2. Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College of Higher Education, Xingtai 054000, China; 3. Department of Stomatology, Renze District People's Hospital, Xingtai 054000, China; 4. Prehospital Emergency, Xingtai People's Hospital, Xingtai 054000, China

This study was supported by Medical Research Project Plan of the Hebei Provincial Health Commission in 2019 (No. 20191709).

[Abstract] Objective To explore the efficacy of ganciclovir combined with recombinant human interferon α -1b in the treatment of viral encephalitis in children. **Methods** 160 children with viral encephalitis admitted to third department of pediatrics of Xingtai People's Hospital were selected, and divided into single group and combined group by random number table method, with 80 cases in each group. The single group was treated with ganciclovir, whereas the combined group was given ganciclovir combined with recombinant human interferon α -1b. Compare the time to recovery of symptoms in patients between groups. After 2 weeks of treatment, compare the clinical efficacy and EEG abnormalities between the two groups. The cerebral hemodynamics (mean blood flow velocity [Vm] and pulsatility index [PI] of anterior cerebral artery and posterior cerebral artery), neurological function (neuron specific enolase [NSE], neurotrophin3 [NT-3], nerve growth factor [NGF]), immune function (immunoglobulin A [IgA], IgG, IgE) and inflammatory factors (tumor necrosis factor α [TNF- α], interleukin β [IL-1 β], interleukin 2 [IL-2]) before treatment and after 2 weeks of treatment were compared between groups, and the adverse reactions during treatment were recorded. **Results** The disappearance durations of fever, headache, vomiting, convulsion, disturbance of consciousness and meningeal irritation in combined group were shorter than those in single group ($P < 0.05$). After 2 weeks of treatment, the total effective rate of clinical efficacy was higher in the combined group than in the single group ($P < 0.05$), the abnormal rate of EEG in the combined group was lower than that in the single group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the clinical effective rate between subgroups with different disease severity between the two groups of children ($P > 0.05$). The Vm and PI of anterior cerebral artery and posterior cerebral artery and levels of NSE, NGF, IgA,

* 河北省卫生健康委2019年医学科学研究课题计划项目(No. 20191709)资助

TNF- α , IL-1 β and IL-2 were decreased in both groups, and the indicators in combined group were lower compared to single group (all $P < 0.05$). The levels of NT-3, IgG and IgE in both groups were enhanced after 2 weeks of treatment, and the levels were higher in combined group (all $P < 0.05$). There was no significant difference in the total incidence rate of adverse reactions between groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Ganciclovir combined with recombinant human interferon α -1b can effectively treat viral encephalitis in children, improve cerebral hemodynamics and neurological function, enhance immune function, and relieve inflammatory response, and it dose not increase adverse reactions.

[Key words] Viral encephalitis Ganciclovir Recombinant human interferon α -1b Clinical efficacy
Neurological function

病毒性脑炎是儿科常见疾病,主要由日本脑炎病毒、埃可病毒、腮腺炎病毒等病毒感染所致,随着病情进展可发展为重症病毒性脑炎^[1]。病毒性脑炎具有发病急、死亡率高等特点,临床上通常表现为脑组织的急性或亚急性炎症反应,出现头痛、癫痫、发热、意识障碍等症状,但发病初期症状不明显,易出现误诊、漏诊,延误最佳治疗时机,导致患儿神经系统功能障碍,甚至死亡^[2-3]。小儿病毒性脑炎治疗多以抗病毒、预防脑损伤为主,其中更昔洛韦为常用抗病毒药物,可缓解病毒性脑炎患者症状,降低患儿死亡率,但其仅对单纯疱疹病毒、乙脑病毒、水痘病毒等部分病毒感染所致的病毒性脑炎效果显著^[4]。重组人干扰素 α -1b是一类人工合成的内源性干扰素,具有抗病毒、免疫调节作用,可用于治疗病毒性感染类疾病^[5]。目前,有关更昔洛韦联合重组人干扰素 α -1b治疗病毒性脑炎的报道较少,基于此,本文主要观察二者联合对小儿病毒性脑炎的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2022年6月-2024年6月于邢台市人民医院儿三科接诊的160例病毒性脑炎患儿纳入研究。纳入标准:①病毒性脑炎诊断和严重程度判断依据《诸福棠实用儿科学》^[6],且经血液及脑脊液病毒检测确诊,检测方法为酶联免疫吸附法;②年龄 <12 岁;③病程 <10 d;④患儿家属知情同意。排除标准:①合并癫痫、痴呆者;②合并缺血性脑部疾病者;③近期抗病毒药物治疗史者;④严重器官功能障碍者;⑤真菌、细菌感染;⑥对所用药过敏者;⑦神经系统、免疫系统疾病者;⑧化脓性脑炎、结核性脑炎者。研究已通过邢台市人民医院医学伦理委员会审核,批号为2020(038)。

1.2 样本量计算

通过参考既往研究数据,估计单一组(更昔洛韦治疗)的有效率 p_1 为60%,联合组(更昔洛韦联合重组人干扰素 α -1b治疗)的有效率 p_2 为80%。取 $\alpha=0.05$,双侧检验,取 $1-\beta=0.8$ 。参照以下公式进行计算:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} \sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + Z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)})^2}{(p_2 - p_1)^2}$$

其中, $Z_{\alpha/2}=Z_{0.025}=1.96$, $Z_{\beta}=Z_{0.2}=0.84$,计算可得每组约80例患儿。

1.3 分组

将160例患儿按入院顺序依次编号,打开随机数字表,任意指定一个起始位置,按一定方向读取数字。读取的每个数字对应一个患者编号,将数字除以组数,根据余数来决定分组。重复此过程,直到所有160例患者都完成分组。若出现重复数字,则跳过该数字,继续读取下一个数字。随机序列生成方式利用统计软件(Excel)生成,在单元格中输入“=RAND()”,然后通过“数据”选项卡中的“排序”功能,按随机数大小对患者编号进行排序,再根据排序结果将患者依次分配到不同组中。将每个患者的分组结果单独写在一张纸条上,装入不透光的密封信封中。信封按患者编号顺序依次排列,在需要分组时,由不参与分组设计和患者招募的第三方人员拆开对应编号的信封,确定患者分组,研究人员和患者事先都不知道信封内的分组信息。

1.4 治疗方法

入院后均给予降温、解痉、维持水电解质平衡等常规治疗。单一组在常规治疗基础上静脉滴注更昔洛韦(浙江亚太药业;国药准字:H20045826;规格:0.25 g/支),按5 mg/kg剂量溶于100 mL 5%葡萄糖注射液,1次/12 h,每次滴注 >1 h,连续治疗2周。联合组静脉滴注更昔洛韦,方法、剂量同单一组,同时肌肉注射重组人干扰素 α -1b(北京三元基因药业;国药准字:S20010007;规格:30 μ g/支),1 μ g/(kg·d),最大剂量 <50 μ g,连续治疗2周。

1.5 观察指标

1.5.1 临床疗效

治疗2周后,临床症状全部消失,脑电图结果正常为治愈;临床症状明显改善,脑电图结果趋于正常,有轻微的精神神经症状为显效;病情没有改善或加重为无效。

1.5.2 恢复时间

治疗2周后,比较两组发热、头痛、呕吐、惊厥、意识障碍、脑膜刺激征消失时间。

1.5.3 脑电图

治疗前及治疗2周后接受脑电图机监测,背景节律规律为正常;背景节律缓慢为轻度异常;背景节律呈阵发性弥散性高波幅慢波(或局灶性痫样放电)为中度异常;背景节律呈多弥散性高波幅大慢波(或暴发抑制、广泛低电压)为重度异常^[7]。

1.5.4 脑血流动力学

治疗前及治疗2周后,采用EK-1000B型多普勒超声仪(苏亿康)检测大脑前动脉、大脑后动脉平均血流速度(Vm)、搏动指数(PI)。

1.5.5 神经功能

治疗前及治疗2周后检测神经元烯醇化酶(NSE)、神经营养因子3(NT-3)、神经生长因子(NGF)水平,检测方法为酶联免疫吸附法,试剂盒购自上海酶研生物,仪器为680型酶标仪(美国BIO-RAD公司)。

1.5.6 免疫功能

治疗前和治疗2周后,采集患儿血清样本,采用免疫比浊法检测免疫球蛋白A(IgA)、IgG、IgE水平。

1.5.7 炎症因子水平

治疗前和治疗2周后,采集患儿血清样本,采用ELISA法检测肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素β(IL-1β)、

白细胞介素2(IL-2)水平,试剂盒购自上海酶联生物。

1.5.8 不良反应

记录治疗期间患儿皮疹、肺部感染、继发性癫痫、发热发生情况。

1.6 统计学方法

录入SPSS 22.0软件进行分析。所有符合正态分布的连续变量均报告为 $\bar{x} \pm s$,组间比较采用 t 检验,分类变量报告为例数(%),组间比较采用 χ^2 检验、Fisher检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组患儿性别、年龄、体温、病程、病原类型、疾病严重程度等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

2.2 两组临床疗效比较

联合组临床疗效总有效率高于单一组($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组患者不同亚组疗效比较

见表3。两组患儿不同亚组之间的临床有效率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组患儿一般资料
Table 1 General data of children in the two groups

Group	n	Sex/case (%)		Age/yr.	Body temperature/℃	Disease course/d	Pathogen type/case (%)					Disease severity/case (%)	
		Male	Female				Coxsackie virus	Herpes simplex virus	Adenovirus	Poliovirus	Cytomegalovirus	Mild	Severe
Combined	80	48 (60.00)	32 (40.00)	6.25 ± 1.13	38.96 ± 0.58	6.41 ± 1.54	28 (35.00)	14 (17.50)	11 (13.75)	21 (26.25)	6 (7.50)	51 (63.75)	29 (36.25)
Single	80	51 (63.75)	29 (36.25)	6.48 ± 1.35	38.89 ± 0.55	6.37 ± 1.52	23 (28.75)	16 (20.00)	13 (16.25)	20 (25.00)	8 (10.00)	46 (57.50)	34 (42.50)
		χ^2/t	0.238	1.169	0.783	0.165				1.100		0.655	
		P	0.625	0.244	0.435	0.869				0.894		0.418	

表 2 两组患儿临床疗效
Table 2 Clinical efficacy of the two groups

Group	n	Cured/case (%)	Markedly effective/case (%)	Ineffective/case (%)	Total effective/case (%)
Combined	80	42 (52.50)	34 (42.50)	4 (5.00)	76 (95.00)*
Single	80	31 (38.75)	36 (45.00)	13 (16.25)	67 (83.75)

* $P < 0.05$, vs. the single group.

表 3 两组患儿不同亚组临床疗效
Table 3 Clinical efficacy in different subgroups of the two groups of children

Disease severity	Group	n	Cured/case (%)	Markedly effective/case (%)	Ineffective/case (%)	Total effective/case (%)
Mild	Combined	51	28 (54.90)	22 (43.14)	1 (1.96)	50 (98.04)*
	Single	46	21 (45.65)	20 (43.48)	5 (10.87)	41 (89.13)
Severe	Combined	29	14 (48.28)	12 (41.38)	3 (10.34)	26 (89.66)*
	Single	34	10 (29.41)	16 (47.06)	8 (23.53)	26 (76.47)

* $P < 0.05$, vs. the single group.

2.4 两组恢复时间比较

联合组发热、头痛、呕吐、惊厥、意识障碍、脑膜刺激征消失时间均短于单一组($P<0.05$)。见表4。

2.5 两组脑电图异常情况比较

治疗后,联合组脑电图异常率低于单一组($P<0.05$)。见表5。

2.6 两组脑血流动力学比较

治疗前,组间Vm、PI差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组Vm、PI均降低,联合组低于单一组($P<0.05$)。见表6。

2.7 两组神经功能比较

治疗前,组间NSE、NT-3、NGF差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组NSE、NGF降低,联合组低于单一

组($P<0.05$),NT-3水平升高,联合组高于单一组($P<0.05$)。见表7。

2.8 两组免疫功能比较

治疗前,组间免疫指标差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组IgA水平降低,联合组低于单一组($P<0.05$),IgG、IgE水平升高,联合组高于单一组($P<0.05$)。见表8。

2.9 两组炎症因子水平比较

治疗前,组间炎症因子水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组TNF- α 、IL-1 β 、IL-2均降低,联合组低于单一组($P<0.05$)。见表9。

2.10 两组不良反应发生率比较

单一组2例皮疹,2例继发性癫痫,1例肺部感染,联合

表4 两组患儿临床症状消失时间

Table 4 Disappearance durations of clinical symptoms in the two groups of children

Group	<i>n</i>	Fever/d	Headache/d	Vomiting/d	Convulsion/d	Disturbance of consciousness/d	Meningeal irritation/d
Combined	80	2.47 $\pm$ 0.65	3.55 $\pm$ 1.03	3.25 $\pm$ 0.92	2.29 $\pm$ 0.83	2.37 $\pm$ 0.62	2.04 $\pm$ 0.43
Single	80	3.38 $\pm$ 1.02	4.58 $\pm$ 1.14	4.06 $\pm$ 1.07	3.47 $\pm$ 1.18	2.89 $\pm$ 0.71	2.68 $\pm$ 0.65
	<i>t</i>	6.729	5.996	5.134	7.316	4.934	7.345
	<i>P</i>	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表5 两组患儿脑电图异常情况比较

Table 5 Comparison of electroencephalogram abnormalities between the two groups of children

Group	<i>n</i>	Normal/case (%)	Mild abnormality/case (%)	Moderate abnormality/case (%)	Severe abnormality/case (%)	Total abnormality/case (%)
Combined	80	49 (61.25)	16 (20.00)	10 (12.50)	5 (6.25)	31 (38.75)*
Single	80	35 (43.75)	20 (25.00)	19 (23.75)	6 (7.50)	45 (56.25)

* $P<0.05$, vs. the single group.

表6 两组患儿脑血流动力学比较

Table 6 Comparison of cerebral hemodynamics between the two groups of children

Group	<i>n</i>	Anterior cerebral artery Vm/(m/s)		Anterior cerebral artery PI		Posterior cerebral artery Vm/(m/s)		Posterior cerebral artery PI	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Combined	80	67.38 $\pm$ 7.12	56.45 $\pm$ 6.04*	0.90 $\pm$ 0.25	0.69 $\pm$ 0.15*	49.23 $\pm$ 4.86	40.55 $\pm$ 3.87*	0.87 $\pm$ 0.22	0.65 $\pm$ 0.13*
Single	80	67.03 $\pm$ 6.93	59.13 $\pm$ 6.34*	0.89 $\pm$ 0.22	0.75 $\pm$ 0.17*	48.99 $\pm$ 4.73	42.84 $\pm$ 3.92*	0.89 $\pm$ 0.24	0.73 $\pm$ 0.16*
	<i>t</i>	0.315	2.737	0.269	2.367	0.317	3.718	0.549	3.471
	<i>P</i>	0.753	0.007	0.789	0.019	0.752	< 0.001	0.583	0.001

* $P<0.05$, vs. before treatment in the same group.

表7 两组患儿神经功能比较

Table 7 Comparison of neurological function between the two groups of children

Group	<i>n</i>	NSE/(ng/L)		NT-3/(pg/L)		NGF/(μ g/L)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Combined	80	22.45 $\pm$ 2.62	11.82 $\pm$ 1.55*	3.16 $\pm$ 0.48	6.24 $\pm$ 0.93*	1.05 $\pm$ 0.27	0.29 $\pm$ 0.08*
Single	80	22.03 $\pm$ 2.48	13.76 $\pm$ 1.72*	3.20 $\pm$ 0.52	5.37 $\pm$ 0.81*	1.03 $\pm$ 0.22	0.41 $\pm$ 0.12*
	<i>t</i>	1.041	7.492	0.506	6.310	0.514	7.442
	<i>P</i>	0.299	< 0.001	0.614	< 0.001	0.608	< 0.001

* $P<0.05$, vs. before treatment in the same group.

表 8 两组患儿免疫功能比较
Table 8 Comparison of immune function between the two groups of children

Group	n	IgA/(g/L)		IgG/(g/L)		IgE/(g/L)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Combined	80	0.58 ± 0.14	0.31 ± 0.09*	7.95 ± 1.67	17.88 ± 2.34*	1.48 ± 0.25	1.73 ± 0.37*
Single	80	0.59 ± 0.16	0.43 ± 0.11*	7.91 ± 1.62	15.12 ± 2.07*	1.45 ± 0.21	1.61 ± 0.33*
	t	0.421	7.552	0.154	7.902	0.822	2.165
	P	0.675	< 0.001	0.878	< 0.001	0.412	0.032

* P < 0.05, vs. before treatment in the same group.

表 9 两组患儿炎症因子水平比较
Table 9 Comparison of inflammatory factors between the two groups of children

Group	n	TNF-α/(ng/L)		IL-1β/(ng/L)		IL-2/(pg/mL)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Combined	80	43.18 ± 4.57	22.35 ± 2.48*	7.37 ± 1.42	3.48 ± 1.05*	378.21 ± 40.35	93.07 ± 9.98*
Single	80	43.66 ± 4.62	25.19 ± 2.71*	7.52 ± 1.49	4.76 ± 1.12*	381.09 ± 41.74	105.82 ± 15.33*
	t	0.661	6.915	0.652	7.457	0.444	6.234
	P	0.510	< 0.001	0.515	< 0.001	0.658	< 0.001

* P < 0.05, vs. before treatment in the same group.

组3例皮疹, 2例继发性癫痫, 1例肺部感染、6例发热, 均给予对症药物处理后恢复正常。两组不良反应总发生率差异无统计学意义($\chi^2=3.225, P=0.073$)。

3 讨论

3.1 联合治疗对患儿临床疗效的影响

病毒性脑炎为常见的中枢神经系统疾病, 由病毒感染所致, 儿童为该病的多发人群, 主要是因为儿童神经系统和免疫系统尚未完全发育, 可以引起病毒性脑炎的病毒包括乙型脑炎病毒、单纯疱疹病毒、流行性脑脊髓膜炎病毒、登革病毒和腮腺炎病毒等。各种病毒极易通过血-脑脊液屏障侵入神经系统, 引发脑部炎症反应, 损伤神经系统, 临床表现为脑水肿、脑表面血管充血、核细胞浸润, 导致患儿出现发热、意识障碍、惊厥等症状^[8]。多数病毒性脑炎患儿预后良好, 但病毒性脑炎早期症状不显著, 后期病情变化较快, 部分患儿因错过最佳治疗时间留下后遗症^[9]。更昔洛韦、重组人干扰素α-1b在临床中常用于抗病毒治疗, 但是联合方案在小儿病毒性脑炎中的效果还需要进一步确认。更昔洛韦是一种广谱抗DNA病毒药物, 能够竞争性抑制脱氧鸟苷三磷酸盐与病毒脱氧核糖核酸聚合酶结合, 从而抑制病毒DNA链的延伸, 进而抑制DNA病毒的生长、繁殖, 且具有起效快、耐药性低, 易穿透血脑屏障等特点, 在病毒性脑炎治疗中疗效确切^[10]。有研究证实, 更昔洛韦仅对于单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、乙脑病毒、麻疹病毒等引起的病毒性脑炎抑制效果显著^[11], 因此单一组患者有16.25%表现出无效, 还需要联合其他药物进行治疗。重组人干扰素α-1b是一种重要的

免疫调节因子, 且对DNA和RNA病毒不同程度的抑制作用, 可通过促进机体内抗病毒蛋白合成一直病毒在机体内复制、繁殖^[12], 并且能够诱导免疫细胞活化, 发挥抗病毒作用。本研究显示, 联合组临床疗效优于单一组, 且恢复时间较短, 表明更昔洛韦联合重组人干扰素α-1b可有效治疗小儿病毒性脑炎。

3.2 联合治疗对患儿神经功能和血流动力学的影响

在病毒性脑炎中, 病原体感染引起的炎症反应可能导致脑血管受损, 进而引发脑部血流异常, 当血流速度过高时, 高流速灌注区的神经细胞可能产生过度兴奋电信号, 这些电信号能够扩散到周围的神经元, 诱发癫痫^[13]。有研究显示, 病毒性脑炎患儿多伴有脑血管痉挛, 表现为血流速度加快, 持续脑血管痉挛可加重神经功能损伤^[14]。NSE是一种神经元特异性标志物, 在神经组织损伤或疾病状态时会释放到血液中, 病毒性脑炎患者含量较正常人偏高; NGF是神经营养因子, 参与神经元的增殖、突触形成和可塑性等过程, 在神经功能受损后其可反馈性分泌增加; NT-3为神经营养因子, 有助于髓鞘再生和神经元修复, 患儿脑细胞组织存在的炎症反应, 会导致神经元受到损伤, NT-3水平下降^[15]。本研究中, 治疗2周后, 联合组大脑前动脉、大脑后动脉Vm、PI、NSE、NGF水平低于单一组, NT-3水平高于单一组, 提示更昔洛韦联合重组人干扰素α-1b可改善病毒性脑炎患儿脑血流动力学及神经功能。因为更昔洛韦具有良好的药代动力学特性, 能够有效阻断脑组织中炎症反应, 改善机体微循环, 为组织代谢提供能量, 进而保护患儿神经功能, 加速神经元修复。重组人干扰素α-1b能够抑制病毒复制和繁衍, 从而减轻病

毒对神经系统的损害,降低脑血管和神经功能损伤;重组人干扰素 α -1b还可促进受损神经组织的恢复,改善神经功能,此外,重组人干扰素 α -1b通过影响血管内皮细胞的功能,减少血管渗漏,改善脑血流动力学,联合更昔洛韦改善神经功能和脑血流动力学效果更佳^[16]。

3.3 联合治疗对患儿免疫功能及炎症指标的影响

免疫球蛋白可增强机体的免疫能力,抵抗病毒侵袭,IgA、IgG、IgE为人体常见的免疫球蛋白^[17]。病毒侵袭病毒性脑炎患者神经元过程中,还会引发炎症反应,促进TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子释放,使脑组织发生炎症病变^[18]。本研究显示,治疗2周后,联合组IgA、TNF- α 、IL-1 β 、IL-2水平低于单一组,IgG、IgE高于单一组,表明更昔洛韦联合重组人干扰素 α -1b可调节病毒性脑炎患儿免疫功能,缓解炎症反应。究其原因可能是在一些病毒感染性疾病中,重组人干扰素 α -1b可以通过调节机体免疫功能,使降低的IgA水平有所回升,帮助增强黏膜免疫防御能力。并且在感染性疾病中,重组人干扰素 α -1b能促进机体的免疫反应,刺激B细胞增殖分化,从而可能使IgG的合成和分泌增加,增强机体的体液免疫功能,有助于机体清除病原体。重组人干扰素 α -1b还可以抑制Th2细胞的活性,减少Th2细胞分泌细胞因子,如IL-4等,而IL-4是促进B细胞产生IgE的重要细胞因子,因此通过这种机制可使IgE的产生减少,有助于缓解过敏症状和减轻免疫炎症反应。在病毒性肺炎患儿中,干扰素 α 2b联合阿昔洛韦相较于单独阿昔洛韦治疗,已被证实能够有效地降低血清CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平,能够提高患儿机体免疫力^[19]。此外,IL-2是参与炎症级联反应的重要细胞因子,过度的炎症反应会对脑组织造成损伤,IL-2降低可能意味着机体在尝试通过减少炎症介质的释放来减轻炎症损伤,重组人干扰素 α -1b具有直接的抗病毒效应,可以增强机体对病毒的清除能力,控制病情进展,减轻因病毒侵袭引发的炎症反应,同时能够调节免疫系统的炎症反应,减少炎症介质的释放,抑制炎症细胞的活化^[20-21]。储开东等^[22]研究证实,重组人干扰素 α 1-b联合更昔洛韦用于传染性单核细胞增多症患儿,能够改善患儿T淋巴细胞的免疫功能,减轻机体的炎症反应。

3.4 联合治疗的安全性

本研究结果显示,患者组间不良反应发生率差异无统计学意义,联合组发生6例患儿发热情况,在对症治疗后有效缓解,说明联合重组人干扰素 α -1b可能会增加患儿发热风险,因为重组人干扰素 α -1b具有免疫调节作用,它可以激活机体的免疫系统,增强免疫细胞的活性和功能。在这个过程中,会促使免疫细胞释放IL-1、TNF- α 等细胞因子,这些细胞因子作为内源性致热原,可作用于下丘脑体温调

节中枢,使体温调定点上移,从而导致发热^[23]。但是此种风险在可控范围内,与单独更昔洛韦产生的不良反应差距较小。发热一般在用药后的初期出现,随着用药时间的延长,机体可能会逐渐适应,发热症状会有所减轻或消失。

3.5 总结

更昔洛韦联合重组人干扰素 α -1b可有效治疗小儿病毒性脑炎,改善患儿脑血流动力学及神经功能,增强免疫功能,缓解炎症反应,且不增加不良反应。但是本研究为单中心研究,可能会因样本来源局限、样本量有限等因素,影响病毒性脑炎患儿结果的准确性、代表性和普遍性,并且不同病原体对药物的敏感性不同,因此未来还需要扩大样本量进行深入研究。

* * *

作者贡献声明 韩冰负责论文构思、数据审编、正式分析、调查研究、研究方法、研究项目管理、提供资源和初稿写作,赵丽静负责数据审编、正式分析、调查研究、研究方法、研究项目管理、提供资源、监督指导和初稿写作,韩潇和秦校芳负责数据审编、正式分析、调查研究和审读与编辑写作,孔娜负责调查研究、提供资源、验证、可视化。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution HAN Bing is responsible for conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, project administration, resources, and writing--original draft. ZHAO Lijing is responsible for data curation, formal analysis, investigation, methodology, project administration, resources, supervision, and writing--original draft. HAN Xiao and QING Xiaofang are responsible for data curation, formal analysis, investigation, and writing--review and editing. KONG Na is responsible for investigation, resources, validation, and visualization. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] WANG Y L, GUO X T, ZHU M Y, et al. Metagenomic next-generation sequencing and proteomics analysis in pediatric viral encephalitis and meningitis. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13(1): 1104858. doi: 10.3389/fcimb.2023.1104858.
- [2] 韩书婕,陈守航,戴博雯,等.河南省2012-2023年儿童青少年病毒性脑炎的流行病学特征分析. *中华流行病学杂志*, 2024, 45(6): 852-856. doi: 10.3760/cma.j.cn112338-20231018-00235.
- [3] HAN S J, CHEN S H, DAI B W, et al. Epidemiological characteristic of viral encephalitis in children and adolescents in Henan Province, 2012-2023. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2024, 45(6): 852-856. doi: 10.3760/cma.j.cn112338-20231018-00235.
- [4] 曹杏,沈雷,张伟东,等.热毒宁联合更昔洛韦治疗小儿病毒性脑炎临床研究. *新中医*, 2022, 54(3): 123-125. doi: 10.13457/j.cnki.jncm.2022.03.028.
- [5] CAO X, SHEN L, ZHANG W D, et al. Clinical study on reduning combined with ganciclovir for viral encephalitis in children. *New Chinese Medicine*, 2022, 54(3): 123-125. doi: 10.13457/j.cnki.jncm.2022.03.028.
- [6] 成亚渝,高航.更昔洛韦联合单唾液酸四己糖神经节苷脂对病毒性脑炎伴精神行为异常患儿临床症状、神经营养因子及免疫功能的影响.

- 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(1): 96-102. doi: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.242.
- CHENG Y Y, GAO H. Impact of ganciclovir combined with monosialotetrahexosylganglioside on clinical symptoms, neurotrophic factors and immune function in children with viral encephalitis and mental behavior disorder. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2022, 30(1): 96-102. doi: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.242.
- [5] 葛瑜, 李建木, 冯玲玲, 等. 布地奈德联合重组人干扰素 α -1b治疗急性婴幼儿毛细支气管炎的临床疗效. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2021, 17(3): 298-304. doi: 10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2021.03.010.
- GE Y, LI J M, FENG L L, *et al.* Clinical efficacy of budesonide combined with recombinant human interferon α -1b in the treatment of acute infantile bronchiolitis. *Chinese Journal of Obstetrics & Gynecology and Pediatrics (Electronic Edition)*, 2021, 17(3): 298-304. doi: 10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2021.03.010.
- [6] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 759-763.
- [7] 中国抗癫痫协会, 脑电图和神经生理分会, 临床脑电图培训教程编写组. 临床脑电图培训教程. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 235-241.
- [8] 刘利利. 纳洛酮联合更昔洛韦对病毒性脑炎患儿神经功能及炎症细胞因子水平的影响. *新乡医学院学报*, 2020, 37(6): 552-554. doi: 10.7683/xyxyxb.2020.06.011.
- LIU L L. Effects of naloxone combined with ganciclovir on neurological function and inflammatory cytokines levels in children with viral encephalitis. *Journal of Xinxiang Medical University*, 2020, 37(6): 552-554. doi: 10.7683/xyxyxb.2020.06.011.
- [9] 许金霞, 曾庆煌, 翁国华, 等. 病毒性脑炎患儿脑脊液中Acrp30表达与T淋巴细胞亚群的关系. *中国病原生物学杂志*, 2022, 17(8): 947-950. doi: 10.13350/j.cjpb.220816.
- XU J X, ZENG Q H, WENG G H, *et al.* The relationship between Acrp30 expression and T lymphocyte subsets in cerebrospinal fluid of children with viral encephalitis. *Journal of Pathogen Biology*, 2022, 17(8): 947-950. doi: 10.13350/j.cjpb.220816.
- [10] NIU L, YANG G, LIU C X, *et al.* Observation of the efficacy of naloxone combined with acyclovir in the treatment of children viral encephalitis and its impacts on IL-1 and IL-6. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(20): 10736-10744. doi: 10.26355/eurrev_202010_23434.
- [11] 韩冰, 赵丽静, 回立远, 等. 改良亚冬眠疗法联合更昔洛韦治疗对病毒性脑炎患儿意识恢复及生化指标的影响. *中国病原生物学杂志*, 2022, 17(5): 586-590. doi: 10.13350/j.cjpb.220519.
- HAN B, ZHAO L J, HUI L Y, *et al.* Effects of modified subhypothermia therapy combined with ganciclovir on consciousness recovery and biochemical indexes in children with viral encephalitis. *Journal of Pathogen Biology*, 2022, 17(5): 586-590. doi: 10.13350/j.cjpb.220519.
- [12] 董伟然, 张燕, 安会波, 等. 吸入用布地奈德联合重组人干扰素 α -1b注射液雾化干预对呼吸道感染鼠模型血清白介素13水平及CD2⁺T淋巴细胞占比的影响. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30(10): 75-80. doi: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.265.
- DONG W R, ZHANG Y, AN H B, *et al.* Effects of budesonide for inhalation combined with recombinant human interferon α -1b injection aerosol intervention on serum interleukin-13 levels and the proportion of CD2⁺ T lymphocytes in young mouse model of respiratory syncytial virus infection. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2022, 30(10): 75-80. doi: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.265.
- [13] 王席玲, 段永伟, 朱陵群, 等. 扶正祛邪方联合更昔洛韦对病毒性脑炎疗效、神经功能与脑血流的作用. *世界中医药*, 2021, 16(13): 2015-2018. doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2021.13.018.
- WANG X L, DUAN Y W, ZHU L Q, *et al.* Effect of Fuzheng Quxie Formula combined with ganciclovir on viral encephalitis and the action of nerve function and brain blood flow. *World Chinese Medicine*, 2021, 16(13): 2015-2018. doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2021.13.018.
- [14] 孙玲, 花琛, 李俊霞, 等. 高压氧治疗对重症病毒性脑炎患儿血清NSE、ET-1水平及脑血流动力学的影响. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2021, 28(6): 776-779. doi: 10.3760/cma.j.cn311847-20201111-00420.
- SUN L, HUA T, LI J X, *et al.* Effects of hyperbaric oxygen therapy on levels of serum NSE and ET-1 and on cerebral hemodynamic indicators in children with severe viral encephalitis. *Chinese Journal of Nautical Medicine and Hyperbaric Medicine*, 2021, 28(6): 776-779. doi: 10.3760/cma.j.cn311847-20201111-00420.
- [15] CONG Y, WANG C, WANG J, *et al.* NT-3 Promotes Oligodendrocyte Proliferation and Nerve Function Recovery After Spinal Cord Injury by Inhibiting Autophagy Pathway. *J Surg Res*, 2020, 247(1): 128-135. doi: 10.1016/j.jss.2019.10.033.
- [16] 吴文忠. 两种球蛋白联合重组人干扰素 α 1b对病毒性脑炎患儿免疫功能及血清神经功能指标的影响. *现代生物医学进展*, 2022, 22(7): 1282-1285. doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.07.018.
- WU W Z. Effects of gamma globulin combined with recombinant human interferon α 1b on immune function and serum neurological function indexes in children with viral encephalitis. *Progress in Modern Biomedicine*, 2022, 22(7): 1282-1285. doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.07.018.
- [17] LI J H, LI T T, WU X S, *et al.* Effect of gamma globulin combined with creatine phosphate on viral myocarditis. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4): 3682-3688.
- [18] 许诣, 秦建品, 钱丹, 等. 病毒性脑炎患儿血清高迁移率族蛋白-1与神经损伤和炎症反应的相关性研究. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(2): 89-93. doi: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.02.015.
- XU Y, QIN J P, QIAN D, *et al.* Correlation of blood high-mobility group box 1 protein with nerve injury and inflammatory response in children with viral encephalitis. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(2): 89-93. doi: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.02.015.
- [19] 李佳, 王维, 常颖, 等. 干扰素 α 2b联合阿昔洛韦对病毒性肺炎患儿免疫功能的影响. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(7): 82-86. doi: 10.7619/jcmp.20214198.
- LI J, WANG W, CHANG Y, *et al.* Effect of interferon α 2b combined with acyclovir on immune function in children with viral pneumonia. *Journal of Clinical Medicine in Practice*, 2022, 26(7): 82-86. doi: 10.7619/jcmp.20214198.
- [20] YANG L, ZHANG G, HUANG L, *et al.* The effect of recombinant human interferon α 1b treatment of infants hospitalized with lower respiratory tract infection on subsequent wheezing. *J Pediatr (Rio J)*, 2021, 97(6): 617-622. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.12.005.
- [21] 韩蕾, 池燕, 韩美丽, 等. 重组人干扰素 α 1b对呼吸道合胞病毒感染小鼠免疫炎症反应作用机制研究. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(14): 1639-1643. doi: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.14.015.
- HAN L, CHI Y, HAN F L, *et al.* Study on the mechanism of recombinant human interferon α 1b on the immune-inflammatory response of respiratory syncytial virus infected mice. *Chin J Clin Pharmacol*, 2022, 38(14): 1639-1643. doi: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.14.015.
- [22] 储开东, 邵志莉, 袁伯稳. 重组人干扰素 α 1b联合更昔洛韦对传染性单核细胞增多症合并肝功能异常患儿炎症免疫和肝功能的影响. *中国医院用药评价与分析*, 2023, 23(4): 443-446. doi: 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.04.013.
- CHU K D, SHAO Z L, YUAN B W. Effects of recombinant human interferon α 1b combined with ganciclovir on inflammatory immunity and liver function in children with infectious mononucleosis complicated with hepatic dysfunction. *Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China*, 2023, 23(4): 443-446. doi: 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.04.013.
- [23] 陈庆贤, 沈芝君, 林红满, 等. 重组人干扰素 α -2b和拉米夫定序贯治疗免疫耐受期慢性乙型肝炎患儿的临床疗效观察. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(4): 83-87. doi: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.04.016.
- CHEN Q X, SHEN Z J, LIN H M, *et al.* Efficacy of sequential therapy with recombinant human interferon α -2b and lamivudine in children with chronic hepatitis B in immune-tolerant phase. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(4): 83-87. doi: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.04.016.

(2024-09-12收稿, 2026-03-05修回)

编辑 汤洁



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

© 2026 《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of Journal of Sichuan University (Medical Sciences)