

鼠神经生长因子治疗手足口病合并 中枢神经系统损害临床观察

张宏伟 张美 李侗曾 钟蕊 李威 张彤

【摘要】 目的 探讨鼠神经生长因子在手足口病合并中枢神经系统损害中的作用。**方法** 收集北京佑安医院2010年1~12月收治的152例手足口病合并中枢神经系统损害患者的临床资料,其中鼠神经生长因子治疗组102例,对照组50例,回顾性分析两组患者的临床特点。**结果** 年龄在3岁以下的患者占84.9%,患病天数在5d以内者占84.0%,除谷丙转氨酶和乳酸脱氢酶以外,入院时两组在生命体征及生化指标方面无统计学差异,经治疗后,鼠神经因子组患者均痊愈出院,而对照组患者中47例痊愈,2例好转,1例死亡,平均住院天数分别为(11.1±5.1)d和(10.0±2.4)d($P=0.14$)。**结论** 鼠神经生长因子可能有益于手足口病合并中枢神经损害的转归。

【关键词】 神经生长因子; 手足口病; 中枢神经系统

Clinical observation of mouse nerve growth factor used in hand-foot-mouth disease with central nervous system damage ZHANG Hong-wei, ZHANG Mei, LI Tong-zeng, ZHONG Rui, LI Wei, ZHANG Tong. Center for Infectious Diseases, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China
Corresponding author: ZHANG Tong, Email: ztdoc@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To explore the role of mouse nerve growth factor (mNGF) in hand-foot-mouth disease (HFMD) complicated with central nervous system damage. **Methods** A retrospective analysis was performed on clinical data of 152 patients with HFMD complicated with central nervous system damage in Beijing Youan Hospital from January to December 2010, of which 102 patients were treated with mNGF and 50 patients were as controls. **Results** Children less than 3 years accounted for 84.9% and sick days less than 5 accounted 84.0%. Except for ALT and LDH, there were no significant differences in vital signs and biochemical indicators between the two groups at the time of admission. After treatment, all were cured in mNGF group, while in control group, 47 patients were cured, 2 cases improved, and 1 patient died. The average hospital days were 11.1±5.1 and 10.0±2.4 respectively ($P=0.14$). **Conclusions** mNGF may be useful for prognosis of HFMD complicated with central nervous system damage.

【Key words】 Nerve growth factor; Hand, foot and mouth disease; Central nervous system

手足口病是由肠道病毒引起的常见传染病之一,发病率位居丙类传染病之首,合并中枢神经损害者病死率在3.8%~19.26%^[1-3]。注射用鼠神经生长因子是具有促进中枢及外周神经元存活、生长、发育、分化和再生作用的神经营养因子,在颅脑损伤后功能恢复效果明显^[4],但在手足口病合并中枢神经系统损伤方面的作用未见报道,本文回顾性

分析了北京佑安医院2010年收治的手足口病合并中枢神经系统损害患者的临床资料,探讨鼠神经生长因子对于手足口病合并中枢神经损伤的作用。

资料与方法

一、诊断标准

手足口病诊断标准依据《手足口病预防控制指南》(2009版),同时伴有中枢神经系统受累表现,如肌阵挛、脑炎、急性弛缓性麻痹及神经源性肺水肿等。

二、病例选择

北京佑安医院2010年1~12月收治的住院治疗7d以上的手足口病合并中枢神经系统损害的患

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.01.021

基金项目:北京市属高等学校人才强教计划资助项目(PHR201007112)

作者单位:100069 首都医科大学附属北京佑安医院感染中心

通讯作者:张彤,Email:ztdoc@yahoo.com.cn

者共152例,其中男105例,女47例,年龄4个月至13岁,中位年龄为2岁,入院前患病病程为1~10 d,中位值为4 d。

三、临床数据采集

收集患者体温、脉搏、呼吸、血压、易惊、精神萎靡、嗜睡、昏迷、肌无力、头痛、呕吐、颈抵抗等, EV71 RNA, CA16 RNA, CRP, WBC, 中性粒细胞百分比, 血小板, 谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、血糖等。

四、研究方法

152例患者分为两组,对照组患者50例,给予对症支持治疗;治疗组102例,在对症支持治疗的基础上给予鼠神经细胞生长因子治疗,剂量为18 μg/次,隔日1次,15 d为1个疗程,但是仅5例患者完成1个疗程。比较两组患者在症状缓解时间和住院天数方面的差异。

五、统计学分析

采用SPSS 17.0软件进行数据处理,正态分布数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较时,定性资料采用 χ^2 检验,定量资料采用独立 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:152例患者中0~1岁患者33例

(21.7%),1~3岁患者96例(63.2%),>3岁患者23例(15.1%)。因此,3岁以下患者所占的比例较高(84.9%),入院时患病的天数为(4.1 ± 1.7)d,发病5 d以内者127例(84.0%),因此,大部分患者5 d以内出现中枢神经系统受累表现。两组患者相比,在年龄分布和患病天数方面无统计学差异($P > 0.05$)。

2. 入院时情况:入院时鼠神经生长因子治疗组的体温、脉搏、呼吸、收缩压和舒张压分别是(37.7 ± 0.94)°C, (124 ± 14.7)次/min, (29 ± 4.5)次/min, (101.8 ± 12.5)mm Hg和(65.5 ± 10.2)mm Hg;而对照组体温、脉搏、呼吸、收缩压和舒张压分别是(37.5 ± 0.87)°C, (124 ± 18.1)次/min, (30 ± 6.7)次/min, (104.5 ± 15.6)mm Hg和(68.5 ± 11.9)mm Hg,两组四项指标均无统计学差异($P > 0.05$)。

152例患者中,出现呕吐122例(80.3%)、易惊118例(77.6%)、肢体抖动87例(57.2%)、嗜睡71例(46.7%)、精神萎靡28例(18.4%)、肌无力14例(9.2%)、头痛9例(5.9%)。卡方检验显示,这些症状在两组间均无统计学差异($P > 0.05$),卡方值分别为1.548,0.566,1.594,1.348,0.291,0.693和2.225。此外,治疗组出现昏迷2例,颈抵抗2例,瘫痪1例;对照组昏迷2例,颈抵抗2例。

入院时实验室检查结果显示,除ALT和LDH

表1 入院时治疗组和对照组实验室检查结果比较

参数	组别	例数	$\bar{x} \pm s$	t 值	P 值
白细胞($\times 10^9/L$)	对照组	50	11.6626 ± 4.79475	-0.001	0.99
	治疗组	101	11.6637 ± 4.13062		
血红蛋白(g/L)	对照组	50	117.26 ± 12.594	0.326	0.75
	治疗组	101	116.48 ± 14.517		
血小板($\times 10^9/L$)	对照组	50	342.08 ± 116.228	1.506	0.13
	治疗组	101	314.25 ± 101.945		
中性粒细胞百分比(%)	对照组	50	58.2660 ± 17.86678	0.059	0.95
	治疗组	100	58.0790 ± 18.53268		
ALT(U/L)	对照组	49	14.673 ± 6.4911	-2.279	0.03
	治疗组	99	30.035 ± 66.4391		
AST(U/L)	对照组	50	35.788 ± 14.5451	-0.565	0.57
	治疗组	99	37.986 ± 25.4369		
LDH(U/L)	对照组	49	290.927 ± 130.4199	2.253	0.03
	治疗组	97	256.342 ± 54.7887		
血糖(mmol/L)	对照组	29	6.2548 ± 1.17373	-0.375	0.71
	治疗组	70	6.3813 ± 1.64722		

以外,治疗组与对照组之间 WBC、中性粒细胞百分比、血红蛋白、血小板、AST 和血糖均无统计学差异(表1)。送检 104 例样本中, EV71 RNA 阳性者 58 例(55.8%), CA16 RNA 阳性者 20 例(19.2%), 卡方检验显示, 两组之间在病原分布上无统计学差异($P > 0.05$)。

3. 治疗及转归: 治疗组 102 例患者均痊愈出院, 而对照组 50 例患者中 47 例痊愈出院, 2 例好转, 1 例死于神经源性肺水肿。主要症状的缓解平均天数分别为呕吐 2.7 d, 易惊 3.7 d, 肢体抖动 3.3 d, 嗜睡 4.4 d, 精神萎靡 6.7 d, 肌无力 8.5 d, 头痛 3.8 d, 两组间缓解的时间无统计学差异($P > 0.05$), t 值分别为 -1.661, 0.404, -0.462, 0.123, -0.641, -0.142 和 -0.471。治疗组和对照组住院天数分别为(11.1 ± 5.1) d 和(10.0 ± 2.4) d, 两组之间独立 t 检验无统计学差异($P = 0.14$)。

讨 论

本研究收录的 152 例手足口病合并中枢神经系统损害患者中, 年龄大多在 3 岁以内, 发病大多在 5 d 以内, 与以往的流行病学报道一致^[1,5-6], 因此, 对于年龄在 3 岁以内, 发病在 5 d 以内的手足口病患儿, 应当警惕中枢神经系统损害的可能。除了发热及皮疹以外, 出现最多的症状依次为呕吐 122 例(80.3%)、易惊 118 例(77.6%)、肢体抖动 87 例(57.2%)、嗜睡 71 例(46.7%)、精神萎靡 28 例(18.4%)、肌无力 14 例(9.2%)及头痛 9 例(5.9%)。

入院时实验室检查可见, 患儿平均白细胞、血小板、LDH 和血糖升高, 而平均血红蛋白、肝功能正常。文献报道显示^[7], 外周血 WBC 增高和血糖升高可能患儿短期内病情进展的参考指标, 在 2011 年手足口病诊疗指南中, 白细胞和血糖升高也是重症病例早期识别的指标, 但血小板和乳酸脱氢酶升高尚未见报道。除谷丙转氨酶和乳酸脱氢酶以外, 治疗组与对照组之间其他参数无统计学差异。

20 世纪 60 年代, 手足口病的病原体主要为柯萨奇病毒 A16 型, 90 年代以来, 肠道病毒 71 型成为引起全球手足口病的主要原因^[8]。EV71 有明显的嗜神经性, 可导致无菌性脑膜炎、脑炎、脑干脑炎、脑脊髓炎、脊髓灰质炎样综合征等神经系统病变^[9]。本研究的结果显示, EV71 仍是手足口病

合并中枢神经损害的主要病因, 约占送检样本的 55.8%, 而 CA16 仅占 19.2%。在治疗组和对照组之间, 这两种病毒的分布无统计学差异。

在治疗方面, 手足口病无特异性的抗病毒药物, 主要是对症支持治疗^[9-10]。注射用鼠神经因子是一种神经营养因子, 可诱导神经纤维定向生长, 刺激胞体和树突的发育, 具有促进损伤神经恢复的作用^[11]。鼠神经生长因子治疗后, 102 例患者均痊愈出院, 而对照组 50 例患者有 2 例好转出院, 并且有 1 例因神经源性肺水肿而死亡。说明鼠神经生长因子对于病情的转归可能有益, 治疗组平均住院天数多于对照组, 但无统计学差异。

综上所述, 鼠神经生长因子可能通过促进神经损伤的恢复, 有益于手足口病合并中枢神经损害的转归, 但回顾性分析存在一定的局限性, 进一步需采用随机对照试验验证该药在手足口病神经损伤中的作用。

参 考 文 献

- [1] 周大明, 沈雷, 宗文宏, 等. 手足口病并发神经系统损害的临床特点及危险因素分析. 重庆医科大学学报, 2010, 35: 1724-1726.
- [2] 徐英娜, 李文琳, 高丽艳, 等. 招远市 10 年儿童手足口病重症病例 116 例临床分析[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5: 2135-2136.
- [3] Chen KT, Chang HL, Wang ST, et al. Epidemiologic features of hand-foot-mouth disease and herpangina caused by Enterovirus 71 in Taiwan, 1998-2005. Pediatrics, 2007, 120: e244-e252.
- [4] Wiesmann C, de Vos AM. Nerve growth factor: structure and function. Cell Mol Life Sci, 2001, 58: 748-759.
- [5] 段雪飞, 李贲, 徐艳利, 等. 手足口病并发中枢神经系统损害 159 例临床分析. 传染病信息, 2009, 22: 39-42.
- [6] 杨增芳, 田惠琴, 葛玲霞, 等. 手足口病并发中枢神经系统损害 32 例分析. 陕西医学杂志, 2010, 39: 60-61.
- [7] 杨巧芝, 董胜英, 梁璐, 等. 487 例重症手足口病患儿的临床分析. 山东医药, 2010, 50: 72-73.
- [8] 薛宁, 王纪文, 张洪伟. 大剂量甲泼尼龙冲击治疗重症手足口病的意义. 山东大学学报: 医学版, 2010, 48: 106-109.
- [9] 杨凌, 胡景伟, 周忠蜀. 肠道病毒 71 型感染与手足口病中枢神经系统损害. 实用儿科临床杂志, 2008, 23: 1782-1785.
- [10] 左安琳. 神经节苷脂治疗手足口病并发性病毒性脑炎的临床研究. 医药论坛杂志, 2010, 31: 46-47.
- [11] 谭万江, 高伟. 注射用鼠神经生长因子在促神经损伤恢复中的应用. 贵州医药, 2009, 33: 165-167.

(收稿日期: 2011-09-05)

(本文编辑: 马超)