

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2015.03.009

· 论 著 ·

## 神经节苷脂治疗重症手足口病患儿临床疗效及 NSE 和 S-100 $\beta$ 蛋白变化

朱磊<sup>1</sup>, 朱晓新<sup>1</sup>, 韦星星<sup>1</sup>, 黄卫<sup>1</sup>, 尹红<sup>2</sup>

(1 徐州市儿童医院, 江苏 徐州 221006; 2 徐州医学院附属医院, 江苏 徐州 221006)

**[摘要]** **目的** 探讨神经节苷脂对重症手足口病(HFMD)患儿疗效, 以及血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)和血浆 S-100  $\beta$  蛋白的影响。**方法** 某院 2011 年 4 月—2014 年 6 月收治的 140 例重症 HFMD 患儿随机分为常规治疗组和试验组, 选择同期门诊体检健康儿童 30 例作为正常对照组。常规治疗组予以抗病毒、降颅压等治疗; 试验组在常规治疗组基础上加用神经节苷脂, 比较 3 组儿童 NSE 和 S-100  $\beta$  蛋白水平, 以及常规治疗组和试验组临床疗效。**结果** 试验组总有效率为 91.43% (64/70), 高于常规治疗组 78.57% (55/70) ( $\chi^2 = 4.54, P < 0.05$ )。重症 HFMD 患儿 NSE 及 S-100  $\beta$  蛋白分别为 (17.63  $\pm$  4.21)  $\mu\text{g/L}$ 、(492.05  $\pm$  119.33)  $\text{ng/L}$ , 均高于对照组 [分别为 (8.79  $\pm$  2.12)  $\mu\text{g/L}$ 、(296.35  $\pm$  91.02)  $\text{ng/L}$ ] (均  $P < 0.01$ )。治疗前, 常规治疗组和试验组患儿血清 NSE、S-100  $\beta$  蛋白水平比较, 差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ); 治疗 10 d 后, 两组患儿血清 NSE、S-100  $\beta$  蛋白水平均低于治疗前 (均  $P < 0.01$ ), 且试验组 NSE、S-100  $\beta$  蛋白下降水平分别为 (10.18  $\pm$  2.36)  $\mu\text{g/L}$ 、(247.55  $\pm$  64.64)  $\text{ng/L}$ , 均高于常规治疗组 [分别为 (5.87  $\pm$  3.03)  $\mu\text{g/L}$ 、(113.97  $\pm$  43.44)  $\text{ng/L}$ ] (均  $P < 0.01$ )。**结论** 神经节苷脂对重症 HFMD 患儿有明显的疗效, 可有效降低脑组织损伤标志物 NSE 及 S-100  $\beta$  蛋白。

**[关键词]** 神经节苷脂; 手足口病; 肠道病毒感染; 儿童

**[中图分类号]** R512.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2015)03-0184-04

## Clinical efficacy of ganglioside on treatment of severe hand-foot-mouth disease and changes in neuron-specific enolase and S-100 $\beta$ protein

ZHU Lei<sup>1</sup>, ZHU Xiao-xin<sup>1</sup>, WEI Xing-xing<sup>1</sup>, HUANG Wei<sup>1</sup>, YIN Hong<sup>2</sup> (1 Xuzhou Children's Hospital, Xuzhou 221006, China; 2 The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221006, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the efficacy of ganglioside on treatment of severe hand-foot-mouth disease (HFMD) in children, and effect on serum neuron-specific enolase (NSE) as well as plasma S-100  $\beta$  protein levels. **Methods** One hundred and forty cases of severe HFMD patients in a hospital from April 2011 to June 2014 were randomly divided into routine therapy group and trial group, and 30 healthy children who received physical examination in outpatient department during the same period were selected as control. Children in routine therapy group were given antiviral and intracranial decompression therapy; trial group were administered ganglioside in addition to routine therapy, levels of NSE and S-100  $\beta$  protein levels of 3 groups, as well as clinical efficacy between routine therapy group and trial group were compared. **Results** Total efficacy rate of trial group was significantly higher than routine therapy group (91.43% [64/70] vs 78.57% [55/70],  $\chi^2 = 4.54, P < 0.05$ ). The levels of NSE and S-100  $\beta$  protein in children with severe HFMD were significantly higher than control group [(17.63  $\pm$  4.21)  $\mu\text{g/L}$  vs [8.79  $\pm$  2.12]  $\mu\text{g/L}$ ; [492.05  $\pm$  119.33]  $\text{ng/L}$  vs [296.35  $\pm$  91.02]  $\text{ng/L}$ , both  $P < 0.01$ ). NSE and S-100  $\beta$  protein levels of routine therapy group and trial group before treatment were not significantly different (both  $P > 0.05$ ); after 10-day treatment, NSE and

**[收稿日期]** 2014-08-28

**[作者简介]** 朱磊(1985-), 男(汉族), 江苏省徐州市人, 主治医师, 主要从事小儿危重症研究。

**[通信作者]** 尹红 E-mail: xuzhoupicu@163.com

S-100  $\beta$  protein levels of both groups were lower than before treatment (both  $P < 0.01$ ), the decreasing level of NSE and S-100  $\beta$  protein in trial group were both higher than routine therapy group ( $[10.18 \pm 2.36] \mu\text{g/L}$  vs  $[5.87 \pm 3.03] \mu\text{g/L}$ ;  $[247.55 \pm 64.64] \text{ng/L}$  vs  $[113.97 \pm 43.44] \text{ng/L}$ ) (both  $P < 0.01$ ). **Conclusion** Ganglioside has obvious therapeutic efficacy on severe HFMD in children, and can effectively reduce brain damage markers NSE and S-100  $\beta$  protein.

[Key words] ganglioside; hand-foot-mouth disease; enterovirus infection; child

[Chin Infect Control, 2015, 14(3):184-187]

手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)是由多种肠道病毒感染引起的常见传染病,以婴幼儿多见,主要通过唾液、飞沫经呼吸道传播,或由手及污染物经口传播,或粪便传播<sup>[1]</sup>。轻症患者主要表现为发热和手、足、口腔等部位的皮疹或疱疹,约1周可自愈。重症患儿可出现严重并发症,如脑膜炎、脑炎、心肌炎、神经源性肺水肿等,甚至导致患儿死亡<sup>[2]</sup>。本院应用神经节苷脂治疗重症 HFMD,疗效较好,现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 本院 2011 年 4 月—2014 年 6 月收治重症 HFMD 患儿 380 例,将入院时处于急性期的 140 例患儿纳入本研究。采用随机数字表法将 140 例患儿分为常规治疗组和试验组。另选择同期门诊体检健康儿童 30 例作为正常对照组。患儿家长均知情同意,并经徐州市儿童医院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准 根据卫生部《手足口病诊疗指南(2010 年版)》,患儿出现神经系统受累甚至呼吸、循环功能衰竭者为重症病例<sup>[3]</sup>。重症病例表现<sup>[3-4]</sup>:出现精神差、肢体抖动等神经系统受累,呼吸及循环功能障碍等表现,实验室检查可有外周血白细胞增高、血糖增高、脑脊液异常,脑电图、胸部 X 线、超声心动图检查可有异常。

1.3 治疗及检测方法 常规治疗组患者入院后予以抗病毒、降颅压、保护脏器功能等治疗;试验组在常规治疗组基础上,加用神经节苷脂(商品名重塑

杰,规格 2 mL : 20 mg,产地巴西),20 mg/次,每日 1 次,加入 5% 葡萄糖注射液静脉滴注。两组均以 10~14 d 为 1 个疗程。所有入选对象治疗开始前和治疗 10 d 后空腹采静脉血 3 mL,置于真空无菌采血管中,分离血清后置于 -20℃ 冰柜中保存。用酶联免疫吸附试验双抗体夹心法检测血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)和血浆 S-100  $\beta$  蛋白水平。

1.4 临床疗效判断标准 显效:治疗 48 h 内体温恢复至正常水平,临床症状好转,72h 内无流涎现象,能正常饮食玩乐。有效:治疗 72 h 内体温恢复至正常水平,临床症状好转,能正常饮食、玩乐。无效:治疗后 3d 仍发热,流涎,进食障碍,口腔溃烂明显,口腔黏膜充血及继发细菌感染或病情加重进入心肺衰竭期。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数。

1.5 观察指标 (1)观察两组患儿临床疗效。(2)比较两组患儿治疗前后血清 NSE、S-100  $\beta$  蛋白水平变化情况。

1.6 统计学处理 应用 SPSS 13.00 软件进行统计学分析,计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用两样本均数的  $t$ (或  $t'$ )检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组重症 HFMD 患儿一般资料比较 两组患儿年龄、就诊时病程、性别比例比较,差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between two groups of children

分组	例数	年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	就诊时病程( $\bar{x} \pm s$ , h)	性别	
				男	女
常规治疗组	70	1.92 $\pm$ 0.64	25.87 $\pm$ 9.11	38	32
试验组	70	1.84 $\pm$ 0.76	26.79 $\pm$ 8.95	36	34
$t / \chi^2$		0.25	-0.23	0.12	
$P$		>0.05	>0.05	>0.05	

2.2 两组重症 HFMD 患儿临床疗效比较 两组重症 HFMD 患儿总有效率比较, 试验组总有效率高于常规治疗组( $\chi^2 = 4.54, P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组重症 HFMD 患儿临床疗效比较

Table 2 Comparison of therapeutic efficacy between two groups of severe HFMD children

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
常规治疗组	70	40	15	15	78.57
试验组	70	52	12	6	91.43

2.3 重症 HFMD 组患儿与正常对照组儿童血清 NSE 及 S-100  $\beta$  蛋白水平比较 重症 HFMD 患儿 NSE 及 S-100  $\beta$  蛋白水平均高于正常对照组(均  $P < 0.01$ )。见表 3。

2.4 治疗前后两组重症 HFMD 患儿 NSE、S-100  $\beta$  蛋白水平变化 治疗前, 常规治疗组和试验组患儿

血清 NSE、S-100  $\beta$  蛋白水平比较, 差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ); 治疗 10 d 后, 两组患儿血清 NSE、S-100  $\beta$  蛋白水平均低于治疗前(均  $P < 0.01$ ), 且试验组 NSE、S-100  $\beta$  蛋白下降水平均高于常规治疗组(均  $P < 0.01$ )。见表 4~5。

表 3 重症 HFMD 患儿与对照组儿童 NSE、S-100  $\beta$  蛋白水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of NSE and S-100  $\beta$  protein between severe HFMD children and control group children ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	NSE( $\mu\text{g/L}$ )	S-100 $\beta$ 蛋白( $\text{ng/L}$ )
重症 HFMD 组	140	17.63 $\pm$ 4.21	492.05 $\pm$ 119.33
正常对照组	30	8.79 $\pm$ 2.12	296.35 $\pm$ 91.02
<i>t</i>		9.78 $\Delta$	6.22
<i>P</i>		0.000	0.000

$\Delta$ 示 *t'* 值

表 4 治疗前后两组重症 HFMD 患儿 NSE、S-100  $\beta$  蛋白水平变化的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of changes in NSE and S-100  $\beta$  protein levels between two groups of severe HFMD children before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	常规治疗组		试验组	
	NSE( $\mu\text{g/L}$ )	S-100 $\beta$ 蛋白( $\text{ng/L}$ )	NSE( $\mu\text{g/L}$ )	S-100 $\beta$ 蛋白( $\text{ng/L}$ )
治疗前	16.84 $\pm$ 4.80	495.33 $\pm$ 144.51	18.42 $\pm$ 3.51 <sup>a</sup>	488.76 $\pm$ 92.69 <sup>b</sup>
治疗后	10.97 $\pm$ 3.19	381.36 $\pm$ 144.89	8.24 $\pm$ 2.29	241.21 $\pm$ 45.60
<i>t</i>	7.49	10.16	16.74	14.83
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000

a: 与常规治疗组治疗前 NSE 水平比较,  $t = 1.03, P = 0.31$ ; b: 与常规治疗组治疗前 S-100  $\beta$  蛋白水平比较,  $t = 0.15, P = 0.88$

表 5 两组重症 HFMD 患儿治疗后 NSE、S-100  $\beta$  蛋白下降水平比较( $\bar{d} \pm s_d$ )

Table 5 Decreasing levels of NSE and S-100  $\beta$  protein in two groups of severe HFMD children after treatment ( $\bar{d} \pm s_d$ )

分组	<i>n</i>	NSE( $\mu\text{g/L}$ )	S-100 $\beta$ 蛋白( $\text{ng/L}$ )
常规治疗组	70	5.87 $\pm$ 3.03	113.97 $\pm$ 43.44
试验组	70	10.18 $\pm$ 2.36	247.55 $\pm$ 64.64
<i>t</i>		-4.35	-6.64
<i>P</i>		0.000	0.000

### 3 讨论

HFMD 是由肠道病毒引起的急性传染病, 病原体以柯萨奇 A 组 16 型(CoxA16)、肠道病毒 71 型(EV71)多见, 其中 EV71 具有高度嗜神经性, 是重症 HFMD 的主要病原体。HFMD 患儿一旦出现神经系统受累的表现即为重症病例<sup>[3]</sup>, 神经系统功能受损程度及其恢复情况一直是临床治疗过程中关注

的焦点。研究<sup>[5]</sup>表明, 神经元受损后 NSE 可通过受损的包膜及血脑屏障释放入血液和脑脊液中, 其血清水平能直接反映中枢神经系统损伤的程度和范围, 是目前评估脑损伤严重程度和预后的敏感指标。S-100  $\beta$  蛋白主要由星形胶质细胞合成和分泌, 被认为是脑内特异性蛋白<sup>[6]</sup>。血清 S-100  $\beta$  蛋白水平可反映中枢神经系统损伤情况, 是早期评价亚临床脑损伤的有效标记<sup>[7]</sup>。本组研究发现, 重症 HFMD 患儿血浆 NSE、S-100  $\beta$  蛋白水平高于正常对照组, 证实重症 HFMD 存在明显脑损伤, 与既往研究<sup>[6,8]</sup>符合。

神经节苷脂是一种拥有复杂基团的酸性鞘糖脂, 主要存在于脊椎动物的细胞膜上, 特别是神经组织中, 是神经细胞膜的重要组成部分<sup>[9]</sup>。既往研究<sup>[10-12]</sup>证实, 神经节苷脂对外周神经损伤及脑梗死、脑出血等疾病引起的脑组织损伤有良好的修复作用, 然而关于神经节苷脂治疗重症 HFMD 的临

床研究较少。本研究发现在常规治疗的基础上加用神经节苷脂,可提高重症 HFMD 治疗总有效率,提示神经节苷脂对重症 HFMD 患儿有明显的疗效。治疗后,两组患儿血清 NSE、S-100  $\beta$  蛋白水平均较治疗前降低,神经节苷脂治疗组患儿 NSE、S-100  $\beta$  蛋白水平较常规治疗组降低更为明显,提示神经节苷脂可减轻 HFMD 患儿脑组织损伤,促进其修复。

综上所述,神经节苷脂对 HFMD 患儿有明显疗效,可降低其脑组织损伤血清脑损伤标志物 NSE、S-100  $\beta$  蛋白水平,减轻脑组织损伤。

#### [参考文献]

- [1] 谢志军. 利巴韦林联合喜炎平治疗小儿手足口病的临床疗效[J]. 中国感染控制杂志, 2013, 12(4): 294 - 296.
- [2] 茹维平, 王彦霞, 康锴, 等. 危重型手足口病临床症状及预警因素分析[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2011, 46(4): 608 - 610.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010 年版)[EB/OL]. (2010 - 04 - 21)[2014 - 08 - 11]http://www.nhfp.gov.cn/zyygj/s3593g/201306/6d935c0f43cd4a1fb46f8f71acf8e245\_shtm
- [4] 李丹, 曾欣荣, 龙云铸, 等. 株洲地区重症手足口病患儿临床与实验室特点[J]. 中国感染控制杂志, 2011, 10(6): 433 - 436.
- [5] Bohmer A E, Oses J P, Schmidt A P, et al. Neuron-specific enolase, S-100  $\beta$ , and glial fibrillary acidic protein levels as outcome predictors in patients with severe traumatic brain injury[J]. Neurosurgery, 2011, 68(6): 1624 - 1630.
- [6] 吴涛, 李燕娜, 潘晓芬, 等. 手足口病合并病毒性脑炎患儿脑脊液蛋白 S-100  $\beta$  蛋白测定的意义[J]. 中国小儿急救医学, 2012, 19(2): 181 - 182.
- [7] 郭予雄, 钟敏泉, 翟琼香, 等. NSE、MBP 和 S-100  $\beta$  蛋白在重症 EV71 脑炎中的临床应用价值[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(19): 3192 - 3195.
- [8] 邱建武, 李湘玲, 邱燕玲, 等. 血清 NSE 在手足口病患儿神经系统受累早期诊断的意义[J]. 中华全科医学, 2013, 11(7): 1018 - 1019.
- [9] Furian A F, Rattmann Y D, Oliveira M S, et al. Nitric oxide and potassium channels mediate GM1 ganglioside - induced vasorelaxation [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2009, 380(6): 487 - 495.
- [10] 张扬, 袁玲, 张帆. 单唾液酸四己糖神经节苷脂在急性外展神经麻痹治疗中的作用[J]. 中国医刊, 2014, 49(3): 85 - 87.
- [11] 李晓鹤, 罗毅. 单唾液酸四己糖神经节苷脂在急性脑梗死的应用价值[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(11): 79 - 80.
- [12] 沈琪琦, 童小文. 神经节苷脂治疗急性脑出血 43 例疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(6): 718 - 719.
- (本文编辑: 周鹏程)
- 
- (上接第 177 页)
- [6] Hanberger H, Walther S, Leone M, et al. Increased mortality associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in the intensive care unit: results from the EPIC II study[J]. Int J Antimicrob Agents, 2011, 38(4): 331 - 335.
- [7] Huang S S, Hinrichsen V L, Datta R, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and hospitalization in high-risk patients in the year following detection[J]. PLoS One, 2011, 6(9): e24340.
- [8] Grundmann H, Hori S, Winter B, et al. Risk factors for the transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an adult intensive care unit: fitting a model to the data[J]. J Infect Dis, 2002, 185(4): 481 - 488.
- [9] Eveillard M, Lancien E, Bamaud G, et al. Impact of screening for MRSA carriers at hospital admission on risk-adjusted indicators according to the imported MRSA colonization pressure[J]. J Hosp Infect, 2005, 59(3): 254 - 258.
- [10] Kurup A, Chlebicka N, Tan K Y et al. Active surveillance testing and decontamination strategies in intensive care units to reduce methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections[J]. Am J Infect Control, 2010, 38(5): 361 - 367.
- [11] 华莎, 杨媛, 彭娜. 重症监护室耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的护理对策[J]. 中国临床神经外科杂志, 2010, 15(7): 438 - 440.
- [12] 赵薇, 韩黎, 韩雪琳, 等. 医院环境对 MRSA 定植与感染传播过程的作用研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(10): 1186 - 1188.
- [13] 吴安华, 李丹. 重症监护病房临床与环境、手分离耐药革兰阴性杆菌的同源性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(7): 909 - 912.
- [14] 赵薇, 韩黎, 韩雪琳, 等. MRSA 定植及感染实时监测的暴发案例分析研究[J]. 中国实验诊断学, 2009, 13(4): 461 - 464.
- [15] 魏全珍, 刘丽华, 张惠珍, 等. 医务人员患者及陪护、环境 MRSA 带菌状况调查研究[J]. 中国实用医药, 2008, 3(9): 15 - 16.
- (本文编辑: 文细毛)