

- atherosclerotic lesions in apolipoprotein E/LDL receptor double knock-out mice [J]. International Journal of Biomedical Science, 2007, 3 (12): 3315 - 3324
 - 6 江志雄, 金益人, 洪文澜, 等. 单核细胞在脂多糖刺激下发生基因转录并分泌炎症因子 (IL-6) 的实验研究 [J]. 临床军医杂志, 2002, 30(3): 1 - 4
 - 7 徐晓红, 贾连旺. 体外反搏治疗冠心病无症状心肌缺血的疗效及其对左室舒张功能的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17 (21): 3241 - 3242, 3252
 - 8 刘晓康. 体外反搏治疗冠心病心绞痛 80 例临床分析 [J]. 四川医学, 2010, 31(9): 1318 - 1319
 - 9 陆东风, 熊龙根, 刘世明, 等. 急性心肌梗死合并心源性休克的经皮冠状动脉介入治疗及主动脉球囊反搏治疗疗效 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2003, 11(5): 267 - 269
 - 10 闵晓梅, 王进. 体外反搏治疗冠心病不稳定型心绞痛 200 例临床观察 [J]. 心血管康复医学杂志, 2013, 22(3): 276 - 278
- (收稿日期: 2014 - 10 - 12)
(修回日期: 2014 - 11 - 26)

高压氧辅助治疗小儿病毒性脑炎的效果及其对神经相关蛋白、脑过氧化反应的影响

潘美红 沈金月

摘 要 目的 探讨高压氧辅助治疗小儿病毒性脑炎的效果及其对神经相关蛋白、脑过氧化反应的影响。**方法** 选择笔者医院 2010 年 4 月 ~ 2013 年 12 月收治的小儿病毒性脑炎患者 78 例, 全部患儿随机分为两组, 对照组患者给予常规治疗, 研究组患者在常规治疗的基础上给予高压氧辅助治疗; 治疗 2 周后评价两组治疗效果, 治疗前后检测患儿血清神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、 β -内啡肽 (β -EP)、髓鞘碱性蛋白 (MBP)、超氧化物歧化酶 (SOD) 活性和丙二醛 (MDA) 水平, 并进行组间比较。**结果** 研究组治疗总有效率明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。研究组患儿头痛消失时间、呕吐消失时间、意识清醒时间明显短于对照组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗前两组患儿血清 NSE、 β -EP、MBP、SOD、MDA 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后研究组 NSE、 β -EP、MBP、MDA 明显低于对照组, SOD 水平明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 高压氧辅助治疗小儿病毒性脑炎效果良好, 可有效增加脑氧供, 改善脑代谢, 减轻脑细胞脂质过氧化反应, 对促进神经细胞功能恢复有积极作用。

关键词 高压氧 病毒性脑炎 神经细胞功能 过氧化反应

中图分类号 R725

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.06.034

Effect of Hyperbaric Oxygen Adjuvant Therapy in Children with Viral Encephalitis and Its Influence on Nerve-related Proteins, Brain Peroxidation Reaction. Pan Meihong, Shen Jinyue. Department of Pediatrics, Maternal and Children Health Hospital of Tongxiang City in Zhejiang Province, Zhejiang 314500, China

Abstract Objective To explore the effect of hyperbaric oxygen adjuvant therapy in children with viral encephalitis and its influence on nerve-related proteins, brain peroxidation reaction. **Methods** Seventy-eight cases of pediatric patients with viral encephalitis in our hospital from April 2010 to December 2013 were divided into two groups according to whether receive hyperbaric oxygen therapy. The patients in control group were given conventional treatment, and patients in research group were given hyperbaric oxygen adjuvant therapy on the basis of conventional therapy. After two weeks treatment, the effect of two groups were evaluated. Before and after treatment, the serum neuron-specific enolase (NSE), β -endorphin (β -EP), myelin basic protein (MBP), superoxide dismutase (SOD) activity and malondialdehyde (MDA) levels of two groups were detected and compared. **Results** The total efficiency rate of research group was significantly higher than control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The headache extinction time, vomiting disappearance time, conscious recover time of research group were significantly shorter than control group, and difference between the groups was significant ($P < 0.05$). Before treatment, serum NSE, β -EP, MBP, SOD, MDA between two groups were not significantly different, but after treatment, NSE, β -EP, MBP, MDA of research group was significantly lower than the control group, SOD levels were significantly higher, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Effect of hyperbaric oxygen adjuvant therapy in children with viral encephalitis is good, can effectively increase oxygen supply of brain, improve brain metabolism,

reduce lipid peroxidation reaction of brain cells, has positive effect on functional recovery of nerve cells.

Key words Hyperbaric oxygen; Viral encephalitis; Nerve cell function; Peroxidation reaction

小儿病毒性脑炎是由各种病毒引起的一组以精神和意识障碍为突出表现的中枢神经系统感染性疾病。患者发病后可出现不同程度的脑实质受损,危重者可导致后遗症及死亡。目前临床对于病毒性脑炎并无特异性治疗方法,主要采用抗病毒及对症支持治疗,近年来有研究报道采用神经节苷脂或神经生长因子治疗,证实其能促进神经元再生,但是用药剂量和时机需要严格把握^[1]。高压氧治疗是一种有效的神经康复手段,研究显示高压氧治疗能够改善脑部微循环,增加脑氧供,对受损神经细胞有明显保护作用^[2]。研究证实,血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、 β -内啡肽(β -EP)、髓鞘碱性蛋白(MBP)均是与脑组织结构或功能相关的蛋白质或肽类物质,可直接或间接反映脑损伤程度;而超氧化物歧化酶(SOD)活性和丙二醛(MDA)是与自由基代谢相关的指标,可直接反映脂质过氧化反应情况。本研究选择笔者医院收治的小儿病毒性脑炎患者,给予高压氧辅助治疗,分别从临床表现及上述生化指标变化情况探讨高压氧治疗对患儿脑神经的保护作用。

资料与方法

1. 一般资料:选择笔者医院 2010 年 4 月~2013 年 12 月收治的小儿病毒性脑炎患者 78 例,均符合中华医学会儿科学分会推荐的病毒性脑炎相关诊断标准^[3]。排除化脓性脑膜炎、结核性脑膜炎、脑外伤、先天性脑病以及合并其他感染性疾病者,排除抽搐不能有效配合治疗者。患儿入院时均有不同程度的发热、呕吐、头痛和昏迷情况。全部患儿随机分为两组,研究组 39 例患儿在常规治疗的基础上进行高压氧治疗;其中,男性 20 例,女性 19 例,患儿年龄 3~11 岁,平均年龄 6.9 ± 1.4 岁,病程 3.5 ± 0.9 天,体温 $38.6 \pm 0.7^\circ\text{C}$ 。对照组 39 例患儿进行常规对症治疗,其中,男性 22 例,女性 17 例,患儿年龄 4~11 岁,平均年龄 6.5 ± 1.8 岁,病程 3.8 ± 0.5 天,体温 $38.2 \pm 1.2^\circ\text{C}$ 。两组患儿性别、年龄、病程等差异无统计学意义,具有可比性。患儿监护人均签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会审核通过。

2. 方法:对照组患儿入院后给予常规对症治疗,主要包括抗病毒、退热、镇静、维持水电解质平衡、营养支持、降低颅内压等。研究组患者在上述常规治疗的基础上给予高压氧治疗,治疗压力为 0.05MPa(1 岁)~0.15MPa(12 岁),根据患儿年龄选择合适的治疗压力,升压和降压各 15 min,维持压力吸氧 60 min,中间可休息 10 min。高压氧治疗每天 1 次,每周为 1 个疗程,共治疗 2 周。

3. 疗效评价标准:全部患儿治疗 2 周后根据《临床疾病诊

断及疗效判定标准》中相关标准评价治疗效果。治愈:患儿治疗后临床症状消失,脑脊液检查正常,未出现阳性体征或并发症;显效:治疗后患儿症状明显减轻,脑脊液检查正常,阳性体征大部分消失,出现轻微的并发症或后遗症;有效:治疗后症状、体征有部分改善,脑脊液检查较前好转但未恢复正常;无效:治疗后患者症状体征无改善或加重,脑脊液检查未见明显改善。

4. 观察指标:观察并记录患者退热时间、头痛消失时间、呕吐消失时间、意识清醒时间。全部患儿治疗前后空腹抽取肘静脉血,分离血清, -20°C 保存,统一待检,血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)采用放射免疫法检测, β -内啡肽(β -EP)、髓鞘碱性蛋白(MBP)采用酶联免疫吸附试验检测,超氧化物歧化酶(SOD)活性和丙二醛(MDA)水平采用化学比色法检测。

5. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据处理,计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组治疗效果的比较:全部患儿按疗程完成治疗,无脱落病例。研究组治疗总有效率为 92.3%,对照组治疗总有效率为 76.9%,研究组治疗总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.471, P < 0.05$),详见表 1。

表 1 两组治疗总有效率比较

组别	<i>n</i>	治愈	显效	有效	无效	总有效率[<i>n</i> (%)]
研究组	39	12	17	7	3	36(92.3)*
对照组	39	8	11	11	9	30(76.9)

与对照组比较,* $P < 0.05$

2. 两组各症状体征恢复时间比较:两组退热时间差异无统计学意义($P > 0.05$);研究组患儿头痛消失时间、呕吐消失时间、意识清醒时间明显短于对照组,组间差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 两组各症状体征恢复时间比较(天)

组别	<i>n</i>	退热	头痛消失	呕吐消失	意识清醒
研究组	39	3.62 ± 1.23	4.26 ± 1.45	2.94 ± 1.27	4.15 ± 1.82
对照组	39	3.87 ± 0.94	6.07 ± 2.18	5.77 ± 1.56	6.30 ± 1.64
<i>t</i>		0.045	3.953	4.719	4.308
<i>P</i>		> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

3. 两组治疗前后血检指标的比较:治疗前两组患

儿血清 NSE、 β -EP、MBP、SOD、MDA 差异无统计学意义 ($t = 0.816, 0.205, 0.013, 0.942, 0.376, P > 0.05$), 治疗后研究组 NSE、 β -EP、MBP、MDA 明显

低于对照组, SOD 水平明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($t = 5.892, 7.033, 3.925, 4.107, 11.269, P < 0.05$), 详见表 3。

表 3 两组治疗前后各观察指标的比较

组别	时间	NSE($\mu\text{g/L}$)	β -EP(ng/L)	MBP($\mu\text{g/L}$)	SOD(nU/ml)	MDA(nmol/ml)
研究组	治疗前	19.26 $\pm$ 4.39	43.98 $\pm$ 4.74	3.17 $\pm$ 0.53	75.19 $\pm$ 10.85	11.68 $\pm$ 1.91
	治疗后	7.95 $\pm$ 2.17 *	24.63 $\pm$ 2.72 *	1.22 $\pm$ 0.35 *	92.95 $\pm$ 10.72 *	8.62 $\pm$ 2.24 *
对照组	治疗前	20.08 $\pm$ 4.52	44.21 $\pm$ 4.68	3.14 $\pm$ 0.48	74.88 $\pm$ 9.74	11.45 $\pm$ 1.63
	治疗后	13.36 $\pm$ 3.74	32.25 $\pm$ 3.25	2.42 $\pm$ 0.32	80.33 $\pm$ 11.27	10.62 $\pm$ 1.79

与对照组比较, * $P < 0.05$

讨 论

小儿病毒性脑炎是由各种病毒引起的中枢神经系统感染性疾病, 其病理基础为病毒感染后引起脑膜及脑血管周围单核细胞、淋巴细胞等浸润, 神经元发生水肿和破坏, 神经髓鞘变性, 脑血管内皮细胞出现变性坏死, 最终导致脑组织受损, 神经功能障碍。由于病毒性脑炎患儿可能出现严重的神经系统并发症, 严重者甚至导致患儿死亡, 因此临床处理时除了进行抗病毒治疗外, 还应该注意改善脑功能状态, 减轻或避免脑组织损伤^[4]。

高压氧治疗是目前神经康复的常用手段, 该治疗方法可以通过多个环节对病毒感染后的急性脑组织损伤进行调控, 其中最主要的是其可以提高血氧分压, 增加血氧含量, 明显扩大血氧在脑组织中的弥散半径, 改善脑细胞氧供, 从而减少脑细胞死亡, 改善预后^[5]。另外研究显示高压氧治疗还可以促进脑侧支循环的建立, 形成新的轴突联系, 有利于神经功能的恢复^[6]。实验研究显示高压氧治疗可以有效降低脑皮质血管通透性, 维持血脑屏障完整, 早期高压氧治疗对减轻脑水肿有重要作用^[7]。本研究组患者在常规治疗的基础上辅助高压氧治疗, 结果显示其治疗总有效率明显高于对照组, 并且其头痛、呕吐、意识缓解时间明显短于对照组, 说明高压氧辅助治疗能够有效缓解患者症状体征, 与文献报道相符。

NSE 是一种特异性存在于神经元及神经内分泌细胞胞质中的蛋白质, 病毒感染导致脑组织血管内皮细胞变性、神经元损伤、神经脱髓鞘, 进一步发生脑组织缺血缺氧、血脑脊液屏障破坏, NSE 释放入血及脑脊液, 导致血 NSE 水平明显升高, 因此血 NSE 水平可有效反应脑损害程度。大量研究显示病毒性脑炎患儿血及脑脊液 NSE 水平明显高于正常对照组患儿, 证实了其在病情判断中的应用价值^[8]。内啡肽是一

类内源性的肽类物质, β -EP 大量存在于垂体中, 临床研究显示脑损伤时患者血、脑脊液 β -EP 水平出现明显增高, 提示 β -EP 可能参与脑缺血缺血性损伤的病理过程^[9]。MBP 是中枢神经系统髓鞘的主要蛋白, 位于髓鞘浆膜面, 维持髓鞘结构和功能的稳定, 具有神经组织特异性; 当神经系统损伤, 血脑屏障功能破坏时, 血清 MBP 含量升高, 国内外研究者报道 MBP 可作为判断中枢神经系统损伤程度的指标^[10]。本研究组患者在传统治疗的基础上加用高压氧治疗, 结果治疗后研究组 NSE、 β -EP、MBP 明显较前降低, 且低于对照组治疗后, 说明研究组患者脑损伤情况确实明显减轻, 高压氧治疗对病毒性脑炎患儿神经功能有较好的保护或修复作用。至于高压氧是通过其他机制减轻脑损伤后间接引起上述指标的变化, 还是可以直接影响上述指标水平, 还需要进一步研究证实。笔者认为高压氧可能是通过促进吞噬细胞对破坏的轴突以及髓鞘的残片的清除、促进施万细胞增殖及新的神经芽生长而降低 NSE、 β -EP 水平, 至于 β -EP 降低则可能是神经再生或修复引起的反馈性调节机制引起。

另外研究证实, 病毒性脑炎患儿除病毒侵入对神经组织直接破坏外, 脑细胞缺血、缺氧, 代谢异常产生的大量氧自由基也是导致进一步脑损伤的重要因素^[11]。自由基攻击脂质膜使之发生过氧化反应, 引起脂质膜通透性增加, 细胞器解体, 细胞毒性水肿。MDA 是氧自由基过氧化反应的代谢产物, 其水平高低可间接反应脑组织中氧自由基水平; 而 SOD 是体内一种自由基清除酶, 其活性高低可反映机体清除自由基的能力。本研究研究组患者治疗后 SOD 水平高于对照组, MDA 水平低于对照组, 提示高压氧治疗可以提高 SOD 活性, 清除 MDA, 进而抑制脑脂质过氧化反应。这是由于高压氧治疗能增加血氧含量, 抑制

脑炎时脑组织无氧代谢情况,避免无氧酵解产生大量氧自由基,造成脑组织损伤。

综上所述,高压氧辅助治疗小儿病毒性脑炎能提高治疗效果,对减轻脑细胞脂质过氧化反应、促进神经细胞功能恢复有积极作用,值得开展,但是临床治疗时要注意其禁忌证如气胸、胸骨骨折、视网膜剥离、空洞型肺结核、内出血等,此外对于病毒性脑炎患儿,根据病情选择不同的高压氧模式可能效果更好,还需要进一步开展大样本研究来证实。

参考文献

- 1 张淋坤,张引成. 神经生长因子和神经节苷脂的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010,13(10):89-93
- 2 黄海波. 高压氧辅助治疗小儿病毒性脑炎 30 例疗效分析[J]. 航空航天医药,2010,21(7):1169-1170
- 3 孙丽丽. 高压氧综合治疗小儿病毒性脑炎的临床疗效分析[J]. 现代预防医学,2012,39(21):5570-5571,5580
- 4 孙明,王蔚文. 临床疾病诊断及疗效判定标准[M]. 北京:科学技术文献出版社,2010:23

- 5 施丽华,应旦红. 高压氧辅助治疗小儿病毒性脑炎[J]. 浙江医学, 2011, 33(6):904-905
- 6 成海燕,姜泓. 阿昔洛韦联合高压氧治疗小儿急性病毒性脑炎的最佳时机[J]. 安徽医药,2013,17(1):124-125
- 7 麦用军. 高压氧治疗小儿病毒性脑炎的疗效及其对血中神经元特异性烯醇化酶、内皮素水平的影响[J]. 临床神经病学杂志,2007,20(4):320
- 8 安涛,郭晓清,蒲秀红,等. 病毒性脑炎高压氧治疗前后血清 NSE 的变化及其意义[J]. 临床军医杂志,2010,38(1):80-82
- 9 倪莉,李绵绵. 神经元特异性烯醇化酶在病毒性脑炎中的诊断价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2003, 5(3):265-266
- 10 李锦忠. 创伤性脑损伤患者血浆 β 内啡肽、亮氨酸脑啡肽、甲硫氨酸和脑啡肽水平的研究[J]. 广东医学,2011,32(7):865-866
- 11 李晓波. 髓鞘碱性蛋白(MBP)对脑损伤判断价值[J]. 海南医学,2012,23(10):120-123
- 12 周平. 高压氧对病毒性脑炎患儿血清 SOD 活性、MDA 水平的影响[J]. 实用心脑血管病杂志,2006,14(8):659-660

(收稿日期:2014-11-12)

(修回日期:2014-12-03)

二苯乙烯苷抑制肺动脉平滑肌细胞增殖的机制研究

官文俊 许臣洪

摘要 目的 建立 PDGF-BB 诱导的原代大鼠肺动脉平滑肌细胞(pulmonary vascular smooth muscle cells, PSMCs)增殖的细胞模型,并探讨二苯乙烯苷(2,3,5,4-tetrahydroxyl diphenylethylene-2-o-glucoside, TSG)对 PSMCs 增殖的影响及其机制,为肺血管重构防治寻找新药物。**方法** 采用酶消化法分离培养大鼠原代 PSMCs,通过 20ng/ml PDGF-BB 诱导 PSMCs 增殖建立细胞模型,采用 $1 \sim 100 \mu\text{mol/L}$ TSG 干预 PDGF-BB 诱导的 PSMCs 增殖,通过 CCK-8 检测 PSMCs 增殖及 TSG 的细胞毒作用,BRDU 检测 DNA 的合成,流式细胞仪分析细胞周期,实时定量 PCR(RT-PCR)检测 CyclinD1、CyclinE、CDK2/4/6 mRNA 的表达,Western blot 法检测总的和磷酸化 AKT/GSK3 β 的表达。**结果** CCK-8 检测结果表明 TSG 抑制 PDGF-BB 诱导的 PSMCs 增殖及 DNA 合成具有浓度依赖性,并且实验浓度的 TSG 对 PSMCs 无明显毒性不良反应;流式细胞仪分析结果表明 TSG 能够阻滞细胞周期于 $G_0/G_1 \sim S$ 期,RT-PCR 结果表明 TSG 能够抑制 CyclinD1、CyclinE、CDK2/4/6 mRNA 的表达;Western blot 法检测结果表明 TSG 能够抑制 AKT/GSK3 β 活化。**结论** TSG 通过阻滞细胞周期于 $G_0/G_1 \sim S$ 抑制 PDGF-BB 诱导的 PSMCs 增殖。TSG 抑制 PSMCs 增殖与抑制 AKT/GSK3 β 信号通路的活化有关。

关键词 二苯乙烯苷 血小板源性生长因子 肺动脉平滑肌细胞 细胞周期 增殖

中图分类号 R3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.06.035

2,3,5,4-Tetrahydroxyl Diphenylethylene-2-o-glucoside Blocked the Proliferation of Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells Induced by Platelet-Derived Growth Factor-BB. Guan Wenjun, Xu Chenhong. Department of Cardiology, Jingzhou Central Hospital, Hubei 434020, China

Abstract Objective To establish the platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB)-induced model of cell proliferation in rat pulmonary artery smooth muscle cells (PSMCs), and investigate the effects of 2,3,5,4-tetrahydroxyl diphenylethylene-2-o-glucoside (TSG) on the proliferation of PSMCs induced by PDGF-BB, as to search for new drugs for the treatment of pulmonary vascular

作者单位:434020 湖北省荆州市中心医院心内科

通讯作者:官文俊,电子信箱:jzguanwenjun@126.com