

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.13.006
文章编号: 1005-8982 (2022) 13-0032-07

脑卒中专题·论著

膦甲酸钠联合常规西药治疗人巨细胞病毒感染相关性进展性脑卒中的临床研究

顾红菲, 王涛, 李斌

(天津海滨人民医院 神经医学部, 天津 300280)

摘要: 目的 探讨膦甲酸钠(PFA)联合常规西药治疗人巨细胞病毒感染相关性进展性脑卒中的临床疗效。
方法 回顾性分析2017年1月—2019年1月于天津海滨人民医院接受治疗的150例HCMV感染相关性进展性脑卒中患者的临床资料。接受常规西药治疗的72例患者为对照组,接受PFA联合常规西药治疗的78例患者为观察组。比较两组患者治疗前、治疗第14天的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,两组患者治疗第7天、第14天外周血白细胞人巨细胞病毒-pp65(HCMV-pp65)抗原转阴率,两组患者的临床疗效和治疗前、治疗第14天的血清C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、溶血磷脂酸(LPA)水平,两组患者治疗期间的不良反应情况。
结果 两组治疗第14天NIHSS评分较治疗前均降低($P < 0.05$),且观察组NIHSS评分低于对照组($P < 0.05$);两组治疗第7天、第14天HCMV-pp65抗原转阴率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),两组HCMV-pp65抗原总转阴率比较,观察组高于对照组($P < 0.05$);两组临床疗效比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组总有效率高于对照组($P < 0.05$);两组治疗第14天血清CRP、IL-6、LPA水平较治疗前均降低($P < 0.05$),且观察组均低于对照组($P < 0.05$);两组治疗期间不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。
结论 PFA联合常规西药治疗人巨细胞病毒感染相关性进展性脑卒中可有效改善患者神经功能,具有较好的抗人巨细胞病毒感染功能和较高的临床疗效,可有效降低患者血清CRP、IL-6、LPA水平,安全性高。

关键词: 进展性脑卒中;膦甲酸钠;人巨细胞病毒;C-反应蛋白;白细胞介素-6;溶血磷脂酸

中图分类号: R743.3

文献标识码: A

A clinical study on the treatment of HCMV infection-related stroke in progression with sodium phosphonate combined with conventional western medicine

Hong-fei Gu, Tao Wang, Bin Li

(Department of Neuromedicine, Tianjin Haibin People's Hospital, Tianjin 300280, China)

Abstract: Objective To explore the clinical effect of phosphonate-sodium (PFA) combined with conventional western medicine in the treatment of human cytomegalovirus (HCMV) infection-related progressive stroke (SIP). **Methods** The clinical data of 150 HCMV infection-related progressive stroke patients treated in our hospital from January 2017 to January 2019 were retrospectively analyzed. The 72 patients received conventional western medicine treatment were enrolled in the B group, and the 78 patients received PFA combined with conventional western medicine treatment were enrolled in the A group. The national institutes of health stroke scale (NIHSS) scores before and after treatment between the 2 groups were compared, and the negative conversion rates of HCMV-pp65 antigen in peripheral blood cells at 7thd, 14th d after treatment and after 14d treatment between the 2 groups were compared. The clinical efficacy between the 2 groups and the patients' serum levels of C-reactive

收稿日期: 2021-12-08

protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6) and lysophosphatidic acid (LPA) before and after treatment were compared. Adverse reactions occurred during treatment between the 2 groups were compared. **Results** NIHSS scores after treatment of both groups decreased ($P < 0.05$), and NIHSS score of the A group was lower than that of the B group ($P < 0.05$). There were no significant differences in the negative conversion rates of HCMV-pp65 antigen between the 2 groups at 7thd, 14thd ($P > 0.05$). The total negative conversion rate of HCMV-pp65 antigen of the combined group was higher than that of the B group ($P < 0.05$). There was a statistically significant difference in the distribution of clinical efficacy grades between the 2 groups ($P < 0.05$), and the total effective rate of the combined group was higher than that of the B group ($P < 0.05$). The serum CRP, IL-6 and LPA level of the 2 groups decreased after treatment ($P < 0.05$), of which the combined group were lower than the B group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions during treatment of A group was similar to which of the B group ($P > 0.05$). **Conclusion** PFA combined conventional western medicine treatment of HCMV infection related progressive stroke can effectively improve nerve function of patients, compared with only using conventional western medicine, this treatment has good function of anti HCMV infection and higher clinical curative effect, and it can effectively reduce the patients' serum CRP, LPA, IL-6 levels and increased significantly during treatment in patients with high safety.

Keywords: progressive stroke; phosphonoformic acid; human cytomegalovirus; c-reactive protein; interleukin-6; lysophosphatidic acid

人巨细胞病毒(human cytomegalovirus)是一种双股线状脱氧核糖核酸病毒^[1], 可广泛感染人群。20%的人巨细胞病毒感染者会出现神经功能缺损^[2], 原发和重新激活的人巨细胞病毒感染也是降低患者免疫力和导致患者死亡的重要原因。对进展性脑卒中的定义, 目前国内外医学界尚存争议, 未形成统一标准。本研究所指的进展性脑卒中是发病1周内病情仍进行性发生或呈阶梯式加重的脑卒中, 占脑卒中的26%~43%, 至今尚无有效控制病情的理想治疗方法^[3]。流行病学研究显示^[4], 人巨细胞病毒感染与进展性脑卒中的发生、发展密切相关。人巨细胞病毒感染相关性进展性脑卒中患者病情严重, 预后较差, 病死率较其他脑卒中更高。因此, 尽早确诊进展性脑卒中并给予早期治疗对提高患者的生存率和减少神经功能损伤的意义重大。膦甲酸钠(phosphonoformic acid, PFA)是一种无机焦磷酸盐的有机类似物。体外实验^[5]证明PFA可抑制人巨细胞病毒的复制, 可治疗人巨细胞病毒感染, 但治疗人巨细胞病毒感染相关性进展性脑卒中患者的临床疗效及可能的作用机制尚不明确。本研究观察PFA联合常规西药治疗人巨细胞病毒感染相关性进展性脑卒中的临床疗效、作用及不良反应, 探讨治疗的有效方法, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2017年1月—2019年1月于天津海

滨人民医院接受治疗的150例人巨细胞病毒感染相关性进展性脑卒中患者的临床资料。其中, 男性99例, 女性51例; 年龄50~73岁, 平均(56.06±10.15)岁; 病程7~72h, 平均(22.99±4.14)h, 体质指数(BMI)为16.99~30.17 kg/m², 平均(23.06±4.10) kg/m²; 早发进展性脑卒中110例, 晚发进展性脑卒中40例; 吸烟史79例, 肢体瘫痪40例, 言语障碍43例, 意识障碍31例, 共济失调37例, 头晕43例; 梗死部位: 基底节24例, 皮质96例, 放射冠20例, 后循环10例; 合并症: 颈动脉硬化22例, 糖尿病32例, 高血压39例, 脂代谢紊乱38例, 2种及以上6例。根据治疗方案分组, 接受常规西药治疗的72例患者为对照组, 接受PFA联合常规西药治疗的78例患者为观察组。两组患者的性别构成、年龄、病程、BMI、发病类型、吸烟史、临床表现、梗死部位、合并症比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。见表1。

纳入标准: ①根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分标准^[6], 1周内连续评分增加2分(含2分)判断为进展性脑卒中; ②外周血白细胞人巨细胞病毒-pp65(human cytomegalovirus-pp65, HCMV-pp65)抗原检测阳性且呈活动状态, 且无其他明确原因所致进展性脑卒中; ③经头颅MRI或CT证实; ④临床资料齐全且患者知情同意。排除标准: ①合并冠心病、心肌梗死; ②合并肝肾衰竭、自身免疫性疾病; ③严重创伤、烧伤、恶性肿瘤; ④PFA过敏; ⑤短暂性脑缺血发作; ⑥入院前

表 1 两组一般资料的比较

组别	n	男/女 例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/(h, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	发病类型 例(%)		吸烟史 例(%)
						早发进展性脑卒中	晚发进展性脑卒中	
观察组	78	53/25	55.98 ± 10.07	22.84 ± 4.26	22.98 ± 4.09	57(73.08)	21(26.92)	37(47.44)
对照组	72	46/26	56.15 ± 10.23	23.15 ± 4.09	23.15 ± 4.12	53(73.61)	19(26.39)	42(58.33)
χ^2/t 值		0.275	0.103	0.454	0.253		0.005	1.784
P 值		0.600	0.918	0.651	0.800		0.941	0.182

组别	临床表现 例(%)					梗死部位 例(%)			
	肢体瘫痪	言语障碍	意识	共济失调	头晕	基底节	皮质	放射冠	后循环
观察组	19(24.36)	23(29.49)	17(21.79)	16(20.51)	24(30.77)	13(16.67)	51(65.38)	8(10.26)	6(7.69)
对照组	21(29.17)	20(27.78)	14(19.44)	21(29.17)	19(26.39)	11(15.28)	45(62.50)	12(16.67)	4(5.56)
χ^2/t 值	0.443	0.054	0.126	1.509	0.351	0.054	0.135	1.331	0.039
P 值	0.506	0.817	0.722	0.219	0.553	0.817	0.713	0.249	0.844

组别	合并症 例(%)				
	颈动脉硬化	糖尿病	高血压	脂代谢紊乱	2种及以上
观察组	8(10.26)	20(25.64)	23(29.49)	21(26.92)	2(2.56)
对照组	14(19.44)	12(16.67)	16(22.22)	17(23.61)	4(5.56)
χ^2/t 值	2.525	1.797	1.027	0.217	0.267
P 值	0.112	0.180	0.311	0.641	0.605

4 周有发热、感染病史,接受过抗菌药物治疗;⑦有出凝血障碍。本研究经医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 药物、试剂及仪器

低分子肝素钙注射液(商品名:速碧林,法国赛诺菲-安万特集团,注册证号:BX970208,规格:0.4 mL),更昔洛韦(商品名:赛美维,上海罗氏制药有限公司,注册证号:H20030387,规格:0.5 g),胞磷胆碱钠片(商品名:宝诺达,福建省闽东力捷迅药业有限公司,注册证号:H20100008,规格:0.2 g),阿司匹林肠溶片(商品名:拜阿司匹林,德国拜耳医药保健有限公司,注册证号:J20171021,100 mg),20%甘露醇(商品名:甘露醇注射液,四川科伦药业有限公司,注册证号:H20043785,规格:100 mL:20 g),硝苯地平缓释片(商品名:赛帝,浙江为康药业有限公司,注册证号:H20113193,规格:20 mg),二甲双胍(商品名:格华止,中美上海施贵宝制药有限公司,注册证号:H20023370,规格:250 mg),PFA 氯化钠注射液(商品名:可耐,正大天晴药业集团股份有限公司,注册证号:H10980016,规格:250 mL:60 g);酶联免疫吸附试验(ELISA) C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)(货号:ml-057570)、白细胞介素-6

(Interleukin-6, IL-6)(货号:ml-038115)、溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)(货号:ml-037921)试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司,葡聚糖 T500、磷酸盐缓冲液、聚蔗糖液(江苏菲亚生物科技有限公司),氯化钠溶液、葡聚糖溶液、氯化钠溶液(石家庄四药有限公司);XHC-SVA 金相显微镜(北京东方华测科学技术中心),L500 型离心机(湖南湘仪离心机有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 对照组患者皮下注射低分子肝素钙注射液,根据患者体重,按 0.1 mL/10 kg 的剂量注射 1 次/12 h, 2 次/d,连续使用 5 d,好转者继续使用 5 d,所有患者连续使用最多不得超过 10 d;静脉注射更昔洛韦 5 mg/kg, 1 次/d, ≥ 1 h/次;口服胞磷胆碱钠片 0.2 g/次, 3 次/d;口服阿司匹林肠溶片 100 mg/次, 1 次/d,饭后温水送服;颅内压增高患者静脉滴注 20%甘露醇 125 mL, 8~12 h/次;高血压患者口服硝苯地平缓释片 20~100 mg/d, 1 次/d;糖尿病患者口服二甲双胍 250~500 mg/次, 3 次/d。所有患者均连续治疗 14 d。观察组在对照组治疗基础上静脉滴注 PFA 氯化钠注射液,根据患者体重,按 60 mg/kg 的剂量使用,每 8 h/次,每次静脉滴注

时间 ≥ 1 h, 连续治疗 14 d。

1.3.2 NIHSS 评分 比较两组患者治疗前、治疗第 14 天的 NIHSS 评分。NIHSS 评分包括 15 个项目, 分别从意识水平、肢体运动、感觉、语言等方面对患者神经功能缺损程度进行评分, 分值为 0~45 分, 分值越高表示神经受损越严重。

1.3.3 检测两组患者治疗第 7 天、第 14 天外周血白细胞 HCMV-pp65 抗原转阴率和总转阴率 分别采集两组患者接受治疗第 7 天和第 14 天的清晨空腹静脉血 25 mL, 采用速度沉降法分离出多形核白细胞: ①采用 9 g/L 氯化钠溶液将葡聚糖 T500 配制为 30 g/L 的 W/V 溶液, 将 25 mL 的抗凝血与等体积的 30 g/L 葡聚糖溶液在聚丙烯管中混匀; ②混匀后的溶液室温静置 45 min, 并将含白细胞的上清液转移至 50 mL 管中; ③室温下 3 500 r/min 离心 10 min, 撇去上清液, 重悬细胞于含 1%~5% 胎牛血清的磷酸盐缓冲液中; ④吸取 30 mL 细胞悬液铺于 15 mL 的聚蔗糖液面, 18~20℃ 12 000 r/min 离心 20 min, 撇去上清液, 重悬细胞于 1 mL 无菌水中; ⑤加入 1 mL 氯化钠溶液 (20 g/L) 混匀后恢复等渗, 8 000 r/min 离心 6 min, 弃去上清液, 并以 2 g/L 氯化钠溶液代替无菌水重复上述操作; ⑥再次弃去上清液, 将细胞重悬于含 1%~5% 胎牛血清的磷酸盐缓冲液中, 8 000 r/min 离心 6 min, 弃去上清液, 便可获得多形核白细胞。染色之后置于 XHC-SVA 金相显微镜下观察, 阳性细胞数 $> 1/50 000$ 即判定为 HCMV-pp65 抗原阳性^[7]。HCMV-pp65 抗原转阴率为 HCMV-pp65 抗原阳性结果转变为 HCMV-pp65 抗原阴性结果患者例数占总例数的比值。

1.3.4 临床疗效 所有患者在治疗 14 d 后评价临床疗效: 症状和体征基本恢复正常, NIHSS 评分减少 $\geq 90\%$, HCMV-pp65 抗原转为阴性为治愈; 症状和体征明显恢复, NIHSS 评分减少 $\geq 50\%$, HCMV-pp65 抗原转为阴性为显效; 症状和体征恢复一般, NIHSS 评分减少 $\geq 15\%$, HCMV-pp65 抗原结果阴性为有效; 症状和体征基本没有恢复, NIHSS 评分减少 $< 15\%$, HCMV-pp65 抗原阳性为无效。总有效率=(治愈+显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.5 检测两组患者治疗前后的 CRP、IL-6 和 LPA 水平 分别采集两组患者治疗前、治疗第 14 天的清晨空腹静脉血 5 mL, 3 500 r/min 离心 10 min, 取上清液待测。采用 ELISA 法检测患者血清中 CRP、

IL-6、LPA 的水平, 所有操作严格按照试剂盒说明书进行, 重复 3 次求平均值。

1.3.6 不良反应 低分子肝素常见不良反应: 头痛、鼻出血、血肿、便秘、出血、血小板减少等; 更昔洛韦常见不良反应: 骨髓抑制, 精神紧张等; 胞磷胆碱钠片常见不良反应: 轻微胃肠道反应; 阿司匹林肠溶片常见不良反应: 恶心、呕吐、上腹部不适、头痛、眩晕、过敏等; PFA 常见不良反应: 恶心、呕吐、腹泻、腹痛、厌食等。比较两组患者治疗后的不良反应。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件。计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验或 Fisher's 精确概率法; 等级资料以等级表示, 比较用秩和检验; 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 比较用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 NIHSS 评分比较

两组患者治疗前 NIHSS 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患者治疗第 14 天 NIHSS 评分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组 NIHSS 评分低于对照组; 两组患者治疗前与治疗第 14 天的 NIHSS 评分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗第 14 天均低于治疗前。见表 2。

表 2 两组患者治疗前、治疗第 14 天 NIHSS 评分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗第 14 天	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	78	24.68 \pm 4.49	12.18 \pm 2.19	22.099	0.000
对照组	72	23.96 \pm 4.40	15.67 \pm 2.81	8.312	0.000
<i>t</i> 值		0.991	8.519		
<i>P</i> 值		0.323	0.000		

2.2 两组患者治疗第 7 天、第 14 天外周血白细胞 HCMV-pp65 抗原转阴率和总转阴率比较

两组患者治疗第 7 天、第 14 天 HCMV-pp65 抗原转阴率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患者 HCMV-pp65 抗原总转阴率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组高于对照组。见表 3。

2.3 两组患者临床疗效比较

两组患者临床疗效比较, 采用秩和检验, 差异

有统计学意义($P < 0.05$);两组患者临床疗效总有效率比较,采用 χ^2 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组高于对照组。见表 4。

2.4 两组患者治疗前、治疗第 14 天血清 CRP、IL-6、LPA 水平比较

两组患者治疗前血清 CRP、IL-6、LPA 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者治疗第 14 天血清 CRP、IL-6、LPA 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组均低于对照组;两组患者治疗前与治疗第 14 天血清 CRP、IL-6、LPA 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗第 14 天较治疗前均降低。见表 5。

2.5 两组患者治疗期间不良反应比较

两组患者治疗期间恶心、呕吐、头痛、腹痛、腹泻、出血、厌食及不良反应总发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 6。

表 3 两组患者治疗第 7 天、第 14 天外周血白细胞 HCMV-pp65 抗原转阴率比较

组别	n	第 7 天 例(%)	第 14 天 例(%)	总转阴率/%
观察组	78	31(39.74)	43(55.13)	94.87
对照组	72	24(33.33)	37(51.39)	84.72
χ^2 值		0.662	0.210	4.285
P 值		0.416	0.647	0.038

表 4 两组患者临床疗效比较

组别	n	痊愈 例(%)	显效 例(%)	有效 例(%)	无效 例(%)	总有效率/%
观察组	78	13(16.67)	26(33.33)	35(44.87)	4(5.13)	94.87
对照组	72	8(11.11)	23(31.94)	30(41.67)	11(15.28)	84.72
Z/ χ^2 值			6.854			4.285
P 值			0.011			0.038

表 5 两组患者治疗前、治疗第 14 天血清 CRP、IL-6、LPA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CRP/(mg/L)		IL-6/(ng/L)		LPA/(μ mol/L)	
		治疗前	治疗第 14 天	治疗前	治疗第 14 天	治疗前	治疗第 14 天
观察组	78	14.89 \pm 2.43	6.84 \pm 1.22 [†]	101.23 \pm 16.22	57.95 \pm 9.41 [†]	6.87 \pm 1.23	3.15 \pm 0.45 [†]
对照组	72	15.02 \pm 2.96	10.12 \pm 3.25 [†]	100.24 \pm 17.04	84.62 \pm 13.12 [†]	6.65 \pm 1.19	4.59 \pm 0.75 [†]
t 值		0.295	8.304	0.365	14.388	1.112	14.634
P 值		0.768	0.000	0.716	0.000	0.268	0.000

注:†与治疗前比较, $P < 0.05$ 。

表 6 两组患者治疗期间不良反应比较

组别	n	恶心 例(%)	呕吐 例(%)	头痛 例(%)	腹痛 例(%)	腹泻 例(%)	出血 例(%)	厌食 例(%)	总发生率/%
观察组	78	1(1.28)	2(2.56)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.28)	1(1.28)	2(2.56)	8.97(7/78)
对照组	72	1(1.39)	1(1.39)	2(2.78)	1(1.39)	0(0.00)	1(1.39)	0(0.00)	8.33(6/72)
χ^2 值		0.430	0.005	-	-	-	0.430	-	0.019
P 值		0.512	0.944	0.442 [†]	0.968 [†]	0.968 [†]	0.512	0.512 [†]	0.889

注:† Fisher's 精确概率法。

3 讨论

进展性脑卒中是脑卒中的常见类型,致死率和致残率高^[8],在脑血管疾病的预防和诊治中颇受重视。迄今为止,尚无有效的、规范化的用药方

法可以控制病情进展^[9]。随着人们对进展性脑卒中研究的不断深入,人巨细胞病毒感染与进展性脑卒中的关系逐渐受到重视^[10],与此同时,PFA 也逐渐应用于治疗进展性脑卒中,但尚不成熟,其对人巨细胞病毒感染相关性进展性脑卒中患者的神

经功能、临床疗效的具体影响及可能的作用机制仍需探索。

本研究结果发现, 两组患者治疗第 14 天 NIHSS 评分均较治疗前降低, 且观察组 NIHSS 评分低于对照组, 观察组 HCMV-pp65 抗原总转阴率高于对照组, 提示 PFA 联合常规西药治疗进展性脑卒中可以有效降低患者的神经功能损伤, 具有较好的抗人巨细胞病毒感染效果。更昔洛韦可竞争性抑制病毒 DNA 多聚酶, 进而抑制人巨细胞病毒的复制, 达到抗人巨细胞病毒的作用; 低分子肝素对 Xa 类凝血因子有选择性抑制作用^[11], 可抗血栓形成, 观察组 NIHSS 评分的降低可能与患者脑部缺血状况的改善有关; 胞磷胆碱钠可降低脑血管循环障碍患者的血管阻力^[12], 从而改善脑循环; 阿司匹林可抑制血小板聚集、阻止血栓形成^[13], 同时还可控制炎症反应; PFA 可通过抑制人巨细胞病毒的复制抑制患者体内 HCMV-pp65 抗原活性状态, 进而可有效提高 HCMV-pp65 抗原转阴率。研究表明^[14], 人巨细胞病毒在感染内皮细胞的同时可通过产生如细胞因子、趋化因子等多种生物活性物质将单核细胞募集在血管内皮下, 促进其分化, 增加对氧化型低密度脂蛋白的摄取进而促进脂质沉积, 加速病情进展。PFA 则可以直接抑制人巨细胞病毒 DNA 聚合酶、RNA 多聚酶, 即逆转录酶的活性, 进而直接发挥抗人巨细胞病毒的作用。也有研究认为^[15], 进展性脑卒中的发生发展与人巨细胞病毒介导的血管狭窄有关, 人巨细胞病毒 IE₂-86 蛋白可同转录调节因子 p53 结合抑制其转录, 同时抑制由 p53 控制的细胞周期进程, 抑制血管平滑肌细胞的生长, 引起血管狭窄, PFA 对人巨细胞病毒的抑制作用可以解除人巨细胞病毒 IE₂-86 蛋白对 p53 的占用, 缓解平滑肌细胞的生长抑制作用, 有效缓解患者脑部缺血的情况, 减轻神经功能缺损程度。PRICE 等^[16]报道显示应用 PFA 治疗人巨细胞病毒感染相关性进展性脑卒中患者的有效率达 96%, 本研究观察组总有效率 94.87% 高于对照组 84.72%, 与之相符, 说明 PFA 与常规西药联合使用治疗人巨细胞病毒感染相关性进展性脑卒中可减轻患者的神经功能损伤、降低 HCMV-pp65 阳性率, 且具有良好的临床疗效。

本研究发现两组患者治疗第 14 天血清 CRP、

IL-6、LPA 水平较治疗前均降低, 且观察组均低于对照组, 说明 PFA 联合常规西药治疗进展性脑卒中可以有效降低患者血清炎症因子水平和 LPA 水平。既往有报道证实^[17-18], CRP、IL-6 和 LPA 均与中枢神经系统病变和神经功能缺损程度有关, 可能是由于 CRP 和 IL-6 均可介导中枢神经炎症反应性损伤, 进而可参与并加重神经功能损害; LPA 则可损伤神经系统细胞的结构, 诱导其凋亡, 还可导致钙离子通道功能障碍, 导致神经功能损伤。另有相关研究表明^[19], 激活的人巨细胞病毒会导致局部炎症性水肿, 更易促进血栓进展性加重。PFA 可以选择性抑制病毒特异性 DNA 聚合酶的焦磷酸盐结合位点, 从而抑制人巨细胞病毒 DNA 的复制和表达^[20]。另外 PFA 还可阻断人巨细胞病毒与平滑肌细胞表面人巨细胞病毒受体的结合, 减少相应抗体的产生^[21], 从而减轻炎症反应, 降低血清 CRP、IL-6 水平。研究^[22]发现, 急性人巨细胞病毒感染患者体内 LPA 水平升高, LPA 可活化单核细胞及 T 淋巴细胞, 加速血管内斑块形成。本研究观察组血清 LPA 水平降低可能与 PFA 良好的抗人巨细胞病毒作用有关。另外, 本研究发现观察组治疗期间不良反应总发生率 8.97% 与对照组 8.33% 比较, 差异无统计学意义, 说明在常规西药治疗进展性脑卒中的基础上加用 PFA 安全可靠。

综上所述, PFA 联合常规西药治疗人巨细胞病毒感染相关性进展性脑卒中可以有效改善患者的神经功能, 促进 HCMV-pp65 抗原转阴, 疗效理想, 还可有效控制血清 CRP、IL-6、LPA 水平, 且安全性高。本研究不仅探讨了 PFA 对人巨细胞病毒感染相关性进展性脑卒中的疗效, 还发现该药物可能是通过改善血清 CRP、IL-6、LPA 水平减轻神经功能缺损程度, 提高 HCMV-pp65 转阴率发挥作用的, 为其在临床中的推广应用奠定基础。

参 考 文 献 :

- [1] NEWHOOK N, FUDGE N, GRANT M. NK cells generate memory-type responses to human cytomegalovirus-infected fibroblasts[J]. *Eur J Immunol*, 2017, 47(6): 1032-1039.
- [2] ROVITO R, CLAAS F H J, HAASNOOT G W, et al. Maternal and child human leukocyte antigens in congenital cytomegalovirus infection[J]. *J Reprod Immunol*, 2018, 126: 39-45.

- [3] 崔凡凡, 靳奥洁, 李艳玲, 等. 替罗非班联合双抗治疗进展性脑卒中的疗效观察[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(16): 69-74.
- [4] ZHENG L Q, SUN Z R, SUN Z Q, et al. Human cytomegalovirus increases the risk of future hemorrhagic but not ischemic stroke - a nested case-control study[J]. *Circ J*, 2016, 80(10): 2235-2239.
- [5] BRIZIĆ I, HIRŠL L, BRITT W J, et al. Immune responses to congenital cytomegalovirus infection[J]. *Microbes Infect*, 2018, 20(9/10): 543-551.
- [6] DUNNING K. National Institutes of Health Stroke Scale[M]// KREUTZER J S, DELUCA J, CAPLAN B. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. New York, NY: Springer New York, 2011: 1714-1715.
- [7] YE B N, ZHAO H. Early abnormal liver enzyme levels may increase the prevalence of human cytomegalovirus antigenaemia after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(2): 673-679.
- [8] WEN L, QIU Y, CHENG S, et al. Serologic and viral genome prevalence of HSV, EBV, and HCMV among healthy adults in Wuhan, China[J]. *J Med Virol*, 2018, 90(3): 571-581.
- [9] 牛文书, 刘扬, 王玉斌, 等. 替罗非班在缺血性进展性卒中的疗效观察[J]. 中华疾病控制杂志, 2019, 23(4): 489-492.
- [10] ZHANG Y, WANG Y S, CHEN S C, et al. Expression of human cytomegalovirus components in the brain tissues of patients with Rasmussen's encephalitis[J]. *Virol Sin*, 2017, 32(2): 115-121.
- [11] CHANG G M T, ATKINSON H M, BERRY L R, et al. Inhibition of plasmin generation in plasma by heparin, low molecular weight heparin, and a covalent antithrombin-heparin complex[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2017, 28(6): 431-437.
- [12] BUXMANN H, HAMPRECHT K, MEYER-WITTKOPF M, et al. Primary human cytomegalovirus (HCMV) infection in pregnancy[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2017, 114(4): 45-52.
- [13] GANETSKY M, LOPEZ G, COREANU T, et al. Risk of intracranial hemorrhage in ground-level fall with antiplatelet or anticoagulant agents[J]. *Acad Emerg Med*, 2017, 24(10): 1258-1266.
- [14] LAN K, LUO M H. Herpesviruses: epidemiology, pathogenesis, and interventions[J]. *Virol Sin*, 2017, 32(5): 347-348.
- [15] LIAO H N, SATO H, CHIBA R, et al. Human cytomegalovirus downregulates SLITRK6 expression through IE2[J]. *J Neurovirol*, 2017, 23(1): 79-86.
- [16] PRICE R L, HARKINS L, CHIOCCA E A, et al. Human cytomegalovirus is present in alveolar soft part sarcoma[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2017, 25(9): 615-619.
- [17] 王宇辰, 叶英, 卓越, 等. 炎症因子在缺血性脑卒中病情及预后评估中的临床价值[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2019, 14(1): 39-42.
- [18] 张建平, 李亚峰, 郭庚. 溶血磷脂酸在动脉粥样硬化病变中的作用[J]. 中国卒中杂志, 2018, 13(12): 1277-1281.
- [19] GOYCOCHEA-VALDIVIA W A, BAQUERO-ARTIGAO F, del ROSAL T, et al. Cytomegalovirus DNA detection by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid of infants with congenital infection: associations with clinical evaluation at birth and implications for follow-up[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(10): 1335-1342.
- [20] 温海燕, 宋金春. 膦甲酸钠临床联合用药的研究概况[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(1): 89-92.
- [21] DIVYA D V, PRASAD M G S, RADHAKRISHNA A N, et al. The serological evidence of cytomegalovirus infection as a potent aetiological factor for cleft lip/palate, mental retardation and deafness[J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(6): ZC51-ZC54.
- [22] FOSTER H, ULASOV I V, COBBS C S. Human cytomegalovirus-mediated immunomodulation: effects on glioblastoma progression[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2017, 1868(1): 273-276.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 顾红菲, 王涛, 李斌. 膦甲酸钠联合常规西药治疗人巨细胞病毒感染相关性进展性脑卒中的临床研究[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(13): 32-38.

Cite this article as: GU H F, WANG T, LI B. A clinical study on the treatment of HCMV infection-related stroke in progression with sodium phosphonate combined with conventional western medicine[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(13): 32-38.