

体外同期放疗 化疗抵抗结直肠癌细胞模型的建立及其 mRNA 表达谱的变化探讨

刘 珊, 沈红梅, 刘馨元, 李亚陶, 张靖熙, 唐 琴, 王思毓, 刘艳艳, 蒋永新

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81960557); 云南省教育厅科学研究基金项目(编号:2016ZDX061); 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项项目[编号:2017FE468(-219)]; 云南省卫生科技计划项目(编号:2017NS183)

作者单位: 650118 昆明, 云南省肿瘤医院, 昆明医科大学第三附属医院, 中西医结合临床研究中心

作者简介: 刘 珊(1988-), 女, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 肿瘤放疗、化疗抵抗的机制研究。E-mail: liushan0185@qq.com

通讯作者: 蒋永新(1968-), 女, 医学硕士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 肿瘤放疗、化疗抵抗的机制研究。E-mail: 478511679@qq.com

[摘要] **目的** 构建体外同期放疗、化疗抵抗结直肠癌细胞模型, 探讨其 mRNA 表达谱的变化。**方法** 模拟临床高剂量疗法获到 HCT116 同期放疗、化疗后残癌细胞株(HCT116 colorectal cancer radiation resistance cell, HCT116 CRR), 应用 mRNA 芯片比较模型细胞与其野生型细胞的 mRNA 表达谱的变化情况, 初步筛选与结直肠癌同期放疗、化疗抵抗相关的 mRNA。**结果** 成功构建 HCT116 CRR 细胞株, 与野生型 HCT116 细胞相比, mRNA 芯片共检测出变化差异在 2 倍以上的 mRNA 共 3 832 条(13.88%)。其中, 2 倍以上上调的共 1 847 条; 2 倍以上下调的共 1 985 条; 10 倍以上上调的共 35 条; 10 倍以上下调的共 50 条。**结论** 与其野生型 HCT116 细胞相比, HCT116 CRR 细胞株的 mRNA 表达谱发生显著变化, 差异性表达的 mRNA 可能参与了结直肠癌放疗、化疗抵抗产生的分子调节过程。

[关键词] 结直肠癌; 同期放疗、化疗抵抗; mRNA 芯片

[中图分类号] R 73-36 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)02-0130-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.02.06

Establishment of colorectal cancer cell model resistant to concurrent chemoradiotherapy in vitro and the changes of its mRNA expression profile LIU Shan, SHEN Hong-mei, LIU Xin-yuan, et al. Clinical Research Center of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Yunnan Cancer Hospital, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650118, China

[Abstract] **Objective** To establish the colorectal cancer cell model resistant to concurrent chemoradiotherapy in vitro and explore the changes of messenger ribonucleic acid(mRNA) expression profile. **Methods** HCT116 colorectal cancer radiation resistance cell(HCT116 CRR) was obtained by simulating clinical high-dose therapy. mRNA microarray was used to compare the mRNA expression profiles of model cells and wild-type cells, and to preliminarily screen the mRNA related to concurrent chemoradiotherapy resistance in colorectal cancer. **Results** The HCT116 CRR cell line was successfully constructed. Compared with the wild-type HCT116 cells, there were 3 832(13.88%) mRNAs with a difference of more than 2 times, of which 1 847 mRNAs were more than 2 times up-regulated, 1 985 mRNAs were more than 2 times down-regulated, 35 mRNAs were more than 10 times up-regulated and 50 mRNAs were more than 10 times down-regulated using mRNA microarray. **Conclusion** Compared with its wild-type HCT116 cells, the HCT116 CRR cell line has a significant change of mRNA expression profile. The differentially expressed mRNA may be involved in the molecular regulation of radiotherapy and chemotherapy resistance in colorectal cancer.

[Key words] Colorectal cancer; Concurrent chemoradiotherapy resistance; Messenger ribonucleic acid(mRNA) microarray

放疗、化疗是大肠癌,特别是直肠癌综合治疗的重要手段^[1]。在同期放疗、化疗应用日趋广泛的同

时,放疗、化疗抵抗的问题也日趋凸显^[2]。现有研究多从放疗抵抗或化疗耐药单方面探讨肿瘤细胞对

治疗产生耐受的机制,而肿瘤细胞对同期放疗、化疗产生耐受有不同于对单独放疗或化疗产生抵抗的特殊原因。目前少有研究构建模拟临床治疗模式的直肠癌同期放疗、化疗模型,阐明肿瘤细胞对同时使用物理和化学两种治疗模式时产生抵抗的关键机制。随着基因测序技术的发展,基因检测得到了迅速的发展^[3~5]。本研究通过建立体外同期放疗、化疗抵抗结直肠癌细胞模型,应用信使核糖核酸(messenger ribonucleic acid, mRNA)芯片技术检测同期放疗、化疗抵抗结直肠癌细胞与其野生型细胞中 mRNA 表达谱的差异,初步筛选与结直肠癌同期放疗、化疗抵抗相关的 mRNA。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞株 人 HCT116 结直肠癌细胞株,购自中科院昆明动物所细胞库,保存于液氮。

1.1.2 主要试剂 胎牛血清、RPMI-1640、PBS 以及青霉素和链霉素混合液、0.25% 胰蛋白酶购自 Hyclone 公司;结晶紫染料购自 SIGMA 公司;Trizol 购自 Invitrogen 公司;mRNA expression arrays 的芯片选择、探针设计、图像采集、数据分析等由上海康成生物公司完成。

1.1.3 主要仪器 二氧化碳培养箱、生物安全柜购自美国 Forma 公司;倒置显微镜购自德国 Leica 公司;低温高速离心机购自德国 Heraeus 公司。

1.2 方法

1.2.1 体外同期放疗、化疗抵抗结直肠癌细胞模型的建立 选取人结直肠癌细胞 HCT-116 体外培养。并模拟临床治疗模式的大剂量同期放疗、化疗连续冲击法,分别选择 10 $\mu\text{mol/L}$ 的 5-Fu 作为化疗浓度和 4 Gy 6 Mv X-ray 作为放疗剂量,待细胞生长至约 80% 融合时将其暴露于 10 $\mu\text{mol/L}$ 的 5-Fu 中,同时在室温下直线加速器给予 4 Gy 的 6 Mv X-ray 照射,而后继续将细胞暴露于 5-Fu 培养至第 24 小时(从开始暴露于 5-Fu 中开始计算),更换新鲜培养液,待残余细胞恢复生长,再用相同方法处理细胞 9 次,获得 HCT116 同期放疗、化疗后残癌细胞株(HCT116 colorectal cancer radiation resistance cell, HCT116 CRR)^[6]。

1.2.2 残癌细胞株同期放疗、化疗抵抗性的鉴定 采用生存分析法对 HCT116 CRR 细胞株及野生型 HCT116 细胞株进行放疗、化疗抵抗性的鉴定。将 HCT116 CRR 细胞株与野生型 HCT116 细胞株分别在室温条件下给予 0、2、4、6、8、10 Gy 6 Mv X-ray 照射,同时给予 10 $\mu\text{mol/L}$ 5-Fu 处理。照射后, HCT116 残癌细胞株与其野生型细胞株按不同照射剂量(0、

2、4、6、8、10 Gy)分别接种于 6 孔板。继续培养 14 d, 甲醇固定,1% 结晶紫染色,显微镜下观察细胞形态。按以下公式计算存活分数:克隆率(planting efficiency, PE) = 对照组每孔克隆数/每孔细胞种植数 $\times 100\%$, 以 PE 做为校正系数计算存活分数(surviving fraction, SF)。SF = 实验组每孔克隆数/(每孔细胞种植数 $\times$ 克隆率)。以多靶单击数学模型拟合细胞存活曲线计算出照射组和实验组的准域剂量(Dq)、平均致死剂量(Do)、2 Gy 照射的存活分数(SF₂)值。

1.2.3 芯片的选择 应用 Arraystar 公司 8 $\times$ 60 k 的 mRNA 芯片,其 mRNA 数据覆盖目前公认的所有权威数据库,包括 NCBI Refseq、UCSC KnownGene、NRED、RNAdb 等。

1.2.4 探针的设计 Arraystar mRNA 芯片设计探针为 60 met 的长寡核苷酸,这些长寡核苷酸探针在严格杂交条件下可得到高灵敏度及高特异度的理想实验结果。本实验针对每条序列都设计了多条探针,增加了信号的可靠度。

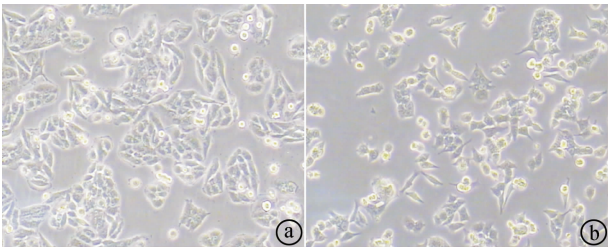
1.2.5 细胞总 RNA 的抽提与检测 按照 Trizol 说明书,分别对 HCT116 CRR 细胞株和野生型 HCT116 细胞株抽提总 RNA。应用 Nanodrop 初步测定 RNA 的浓度及纯度。应用甲醛变性琼脂糖凝胶电泳检测 RNA 纯度及完整性。

1.2.6 cDNA 样品的合成、标记和杂交 利用 Invitrogen 公司提供的 ds-cDNA 合成试剂盒对总 RNA 进行逆转录,合成 cDNA;利用 NimbleGen 公司的单色 DNA 标记试剂盒进行 cDNA 的标记,使用分光光度计检测荧光标记效率,以保证后续芯片实验结果的可靠性;利用 NimbleGen 公司提供的杂化系统进行排列杂交,然后利用 NimbleGen 清洗液试剂盒进行清洗。

1.2.7 图像的采集和数据分析 利用 Agilent Scanner G2505C 芯片扫描仪(分子设备公司)扫描芯片的荧光强度,然后将扫描图像(TIFF 格式)输入 Agilent Feature Extraction Software 软件,以进行网格对齐与表达数据分析。通过分位数标准化以及 GeneSpring GX 软件将表达数据进行规范,应用 Agilent GeneSpring Software 软件进行数据分析。

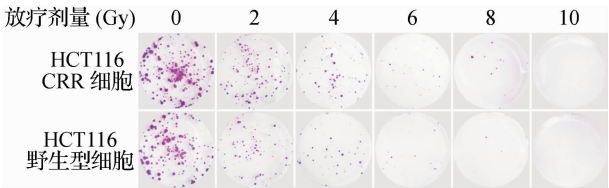
2 结果

2.1 HCT116 CRR 细胞株形态学发生情况 经 10 次同期放疗、化疗诱导后, HCT116 CRR 细胞株具有明显的形态学变化,细胞排列较其野生型细胞株更为松散,细胞呈多形性,并伸出伪足。见图 1。



①HCT116 野生型细胞株(×40)；②HCT116 残癌细胞株(×40)
图1 HCT116 CRR 细胞株与野生型 HCT116 细胞株形态比较图

2.2 HCT116 CRR 细胞株与野生型 HCT116 细胞株放疗、化疗抵抗性情况比较 观察结果显示,野生型 HCT116 细胞株克隆形成数明显少于 HCT116 CRR 细胞(见图 2)。存活曲线结果显示,HCT116 CRR 细胞较其野生型细胞有较强的放疗、化疗抵抗性(见图 3)。另外,HCT116 CRR 细胞较其野生型细胞有更强的放疗、化疗抵抗性及亚致死性损伤修复能力,HCT116 CRR 细胞株的 D_q 、 D_0 、 SF_2 明显高于野生型 HCT116 细胞株。见表 1。



注:图中紫色点为结晶紫染色后所见的细胞克隆
图2 HCT116 CRR 细胞株和野生型 HCT116 细胞株同期放疗、化疗抵抗性鉴定结果图

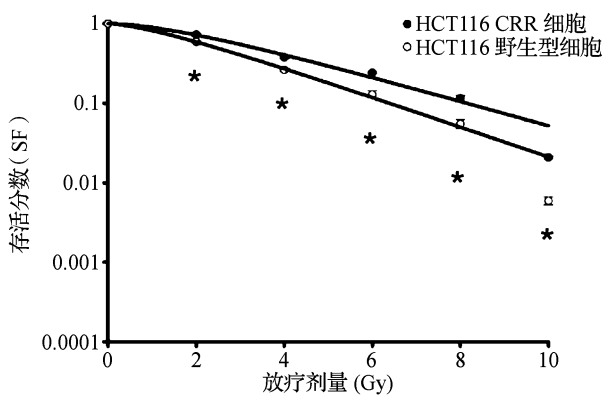


图3 HCT116 CRR 细胞株和野生型 HCT116 细胞株存活曲线图

表1 HCT116 CRR 细胞株及野生型 HCT116 细胞放射生物学参数

分 组	SF_2 (Gy)	D_0 (Gy)	D_q
HCT116 CRR 细胞	0.7208	2.7886	1.7973
HCT116 野生型细胞	0.5889	2.3015	1.1319

2.3 芯片杂交结果 HCT116 CRR 细胞与其野生型细胞芯片杂交后的微点阵图显示,共检测到 mRNA

27 616 条,其中变化幅度大于 2 倍的有 3 832 条(13.88%),其中上调变化的有 1 847 条,下调变化的有 1 985 条。而上调变化大于 10 倍的有 35 条;下调变化大于 10 倍的有 50 条。见表 2。

表2 变化幅度大于 10 倍的 mRNA

探针名称	变化倍数	染色体	表达变化
ASHGA5P058606	491.3996	chr17	上调
ASHGA5P058096	103.1770	chr18	上调
ASHGA5P031964	60.2979	chr22	上调
ASHGA5P044167	55.8769	chr10	上调
ASHGA5P015887	48.3388	chr22	上调
ASHGA5P031199	44.4945	chr3	上调
ASHGA5P047731	34.8424	chr10	上调
ASHGA5P031608	34.6906	chr16	上调
ASHGA5P056769	31.8236	chr4	上调
ASHGA5P027897	21.5031	chr12	上调
ASHGA5P045598	17.8282	chr9	上调
ASHGA5P027892	15.5633	chrX	上调
ASHGA5P027439	15.4770	chr12	上调
ASHGA5P038528	14.7377	chr3	上调
ASHGA5P055977	14.6044	chr14	上调
ASHGA5P028877	14.5355	chr13	上调
ASHGA5P046122	12.6539	chrX	上调
ASHGA5P036396	12.6277	chr18	上调
ASHGA5P041029	12.4888	chr5	上调
ASHGA5P017106	12.3880	chr2	上调
ASHGA5P051329	11.9764	chr22	上调
ASHGA5P049530	11.8971	chr17	上调
ASHGA5P058609	11.8086	chr21	上调
ASHGA5P000210	11.7272	chr11	上调
ASHGA5P052916	11.4056	chr1	上调
ASHGA5P040132	11.3395	chr1	上调
ASHGA5P051792	11.2210	chr3	上调
ASHGA5P041030	11.1009	chr5	上调
ASHGA5P055116	10.8315	chr11	上调
ASHGA5P056206	10.3525	chr1	上调
ASHGA5P045831	10.3421	chr9	上调
ASHGA5P017318	10.2558	chr1	上调
ASHGA5P017937	10.2493	chr1	上调
ASHGA5P027906	10.0598	chr6	上调
ASHGA5P015671	10.0104	chrX	上调
ASHGA5P019117	601.0199	chr7	下调
ASHGA5P039209	415.8702	chr3	下调
ASHGA5P026256	159.3690	chr11	下调
ASHGA5P020053	100.9905	chr5	下调
ASHGA5P040236	77.4957	chr4	下调
ASHGA5P040718	58.0712	chr1	下调
ASHGA5P044999	40.8455	chr8	下调
ASHGA5P020176	39.8681	chr4	下调
ASHGA5P020358	39.2352	chr5	下调
ASHGA5P040629	36.6903	chr5	下调
ASHGA5P037041	36.0248	chr20	下调
ASHGA5P057424	33.5890	chrX	下调
ASHGA5P030017	31.6582	chr4	下调
ASHGA5P037796	30.4307	chr22	下调
ASHGA5P033847	29.7893	chr18	下调

续表 2

探针名称	变化倍数	染色体	表达变化
ASHGA5P017968	27. 5065	chr2	下调
ASHGA5P046821	27. 4410	chrY	下调
ASHGA5P055119	26. 4884	chr9	下调
ASHGA5P021672	24. 7726	chr12	下调
ASHGA5P055511	23. 0337	chr12	下调
ASHGA5P028116	22. 7842	chr12	下调
ASHGA5P017810	20. 9726	chr22	下调
ASHGA5P027397	20. 4960	chr12	下调
ASHGA5P034150	20. 3657	chr19	下调
ASHGA5P027053	18. 2302	chr12	下调
ASHGA5P037789	17. 7622	chr16	下调
ASHGA5P021186	17. 0115	chr11	下调
ASHGA5P029699	16. 6646	chr4	下调
ASHGA5P039452	16. 3221	chr4	下调
ASHGA5P021776	16. 3204	chr12	下调
ASHGA5P049685	15. 1861	chr11	下调
ASHGA5P040567	14. 4917	chr5	下调
ASHGA5P017664	14. 4442	chr13	下调
ASHGA5P016283	14. 3436	chr1	下调
ASHGA5P035571	14. 2169	chr2	下调
ASHGA5P022880	13. 6933	chr20	下调
ASHGA5P017840	13. 6322	chr7	下调
ASHGA5P035167	13. 5608	chr2	下调
ASHGA5P021921	13. 1764	chr12	下调
ASHGA5P033280	12. 2106	chr20	下调
ASHGA5P053572	11. 9564	chr8	下调
ASHGA5P044524	11. 7767	chr8	下调
ASHGA5P041630	11. 6084	chr6	下调
ASHGA5P016341	11. 6080	chr6	下调
ASHGA5P021739	11. 5427	chr12	下调
ASHGA5P026182	11. 2784	chr5	下调
ASHGA5P046019	10. 8226	chr9	下调
ASHGA5P038294	10. 5410	chr3	下调
ASHGA5P043450	10. 2427	chr7	下调
ASHGA5P033548	10. 1338	chr18	下调

3 讨论

近来,随着基因测序技术的发展及应用,针对 mRNA 的研究逐渐成为热点。目前大量研究^[7,8]证实 mRNA 在多种生物学过程中起着重要的作用。在肿瘤学方面,已有研究^[9,10]显示 mRNA 参与调节肿瘤的发生与发展。但是目前针对 mRNA 与肿瘤放疗、化疗抵抗关系的研究还比较少见。

3.1 放疗和化疗是大肠癌,特别是直肠癌综合治疗的重要手段^[11,12],对于术前临床分期为 T₃、N₀ 或者局部不可切除的患者,“术前新辅助放疗、化疗-手术-术后化疗”是“美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)”推荐的临床标准治疗方案。Valentini 等^[13]的研究结果显示,接受新辅助放疗、化疗联合手术治疗的直肠癌患者,其预后与同期放疗、化疗的疗效显著相关。然而,就在

放疗、化疗应用日趋广泛的同时,患者放疗、化疗抵抗的问题也日趋凸显,这使得部分患者无法在新辅助治疗中受益。相关文献报道^[14]显示,患者接受新辅助放疗、化疗后的完全病理缓解率只有 8%~29%。部分放疗、化疗不敏感或抵抗者在进行一段时间的新辅助治疗后,其病情并未得到缓解,延误了手术治疗的时机。有研究^[15,16]显示,肿瘤细胞对放疗和化疗产生抵抗的原因既存在共性,也存在特殊性,且都涉及到多个基因的复杂调控。当放疗、化疗同时使用时,两种治疗方法存在相互作用,如同期化疗产生放疗增敏等。因此,肿瘤细胞对同期放疗、化疗产生耐受性的原因必然不同于对单独放疗或化疗产生抵抗性的原因。

3.2 本研究通过构建直肠癌细胞体外同期放疗、化疗模型,诱导结直肠癌同期放疗、化疗抵抗细胞株并运用 mRNA 芯片比较同期放疗、化疗抵抗结直肠癌细胞株与其野生型细胞株 mRNA 表达的差异情况。实验共检测到差异表达的 mRNA 3 832 条,其中 2 倍以上上调的 mRNA 有 1 847 条,2 倍以上下调的 mRNA 有 1 985 条;10 倍以上上调的有 35 条;10 倍以上下调的有 50 条。提示同期放疗、化疗抵抗结直肠癌细胞与其野生型细胞的 mRNA 表达谱有差异,而这些差异表达的 mRNA 可能参与了结直肠癌同期放疗、化疗抵抗的分子调节过程,上调或下调倍数越大提示其参与肿瘤细胞产生放疗、化疗抵抗性的可能性越大。但是,本研究的实验结果均为体外实验获得,其结论仍难以推及机体的实际情况,造成偏倚,因此,后续的研究中我们可以本实验的研究结果为导向,针对临床标本开展后续研究,以进一步阐明 mRNA 在结肠癌放疗、化疗抵抗产生中的机制,探索结肠癌的分子诊断和基因治疗的新靶点,为今后进一步探索合理的干预措施以逆转直肠癌放疗、化疗抵抗提供支持。

参考文献

- 1 Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 355 (11): 1114-1123.
- 2 刘 珊,蒋永新,熊 伟,等. 肿瘤放疗抵抗机制研究进展[J]. 国际肿瘤杂志, 2014, 41(10): 747-749.
- 3 Bian Y, Yang L, Zhao M, et al. Identification of Key Genes and Pathways in Post-traumatic Stress Disorder Using Microarray Analysis [J]. Front Psychol, 2019, 10: 302.
- 4 González-Prendes R, Quintanilla R, Múrmol-Sánchez E, et al. Comparing the mRNA expression profile and the genetic determinism of intramuscular fat traits in the porcine gluteus medius and longissimus

dorsi muscles[J]. BMC Genomics, 2019, 20(1): 170.

5 刘洪文, 陈锦成, 朱国涛, 等. 基于芯片数据库 Oncomine 分析 CTGF 基因在多发性骨髓瘤中的表达和临床意义[J]. 中国临床新医学, 2019, 12(7): 725-728.

6 Wang P, Zhang J, Zhang L, et al. MicroRNA 23b regulates autophagy associated with radioresistance of pancreatic cancer cells[J]. Gastroenterology, 2013, 145(5): 1133-1143.

7 Borbolis F, Syntichaki P. Cytoplasmic mRNA turnover and ageing[J]. Mech Ageing Dev, 2015, 152: 32-42.

8 Jiao X, Wu M, Lu D, et al. Transcriptional Profiling of Daily Patterns of mRNA Expression in the C57BL/6J Mouse Cornea[J]. Curr Eye Res, 2019, 44(10): 1054-1066.

9 Amirkhah R, Schmitz U, Linnebacher M, et al. MicroRNA-mRNA interactions in colorectal cancer and their role in tumor progression[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2015, 54(3): 129-141.

10 Tang XJ, Wang W, Hann SS. Interactions among lncRNAs, miRNAs and mRNA in colorectal cancer[J]. Biochimie, 2019, 163: 58-72.

11 韦金磊, 张 森. 结直肠癌的临床治疗进展[J]. 中国临床新医学, 2018, 11(2): 202-208.

12 龙仁平, 刘 贺. 直肠癌诊疗模式转变的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2014, 7(12): 1183-1187.

13 Valentini V, Coco C, Picciocchi A, et al. Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 53(3): 664-674.

14 Kim NK, Baik SH, Seong JS, et al. Oncologic outcomes after neoadjuvant chemoradiation followed by curative resection with tumor-specific mesorectal excision for fixed locally advanced rectal cancer: Impact of postirradiated pathologic downstaging on local recurrence and survival[J]. Ann Surg, 2006, 244(6): 1024-1030.

15 刘 珊, 赵 丽, 沈红梅. 环氧合酶-2 的表达在放疗抵抗中的作用及其机制研究进展[J]. 中国临床新医学, 2017, 10(11): 1113-1116.

16 夏小艳, 周小明, 李耀军. SIRT1 在肿瘤耐药中的作用研究进展[J]. 中国临床新医学, 2017, 10(9): 930-933.

[收稿日期 2019-11-11][本文编辑 余 军 吕文娟]

课题研究 · 论著

硫酸镁治疗早期重症手足口病患儿的临床疗效观察

陈 芳, 宋春兰, 顾 雪, 朱 琳, 崔亚杰, 成怡冰, 李 鹏, 崔君浩

基金项目: 河南省医学科技攻关项目(编号:201702326)

作者单位: 450000 河南, 郑州大学附属儿童医院, 河南省儿童医院, 郑州儿童医院重症监护室

作者简介: 陈 芳(1984-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 急重症医学。E-mail: 30849678@qq.com

通讯作者: 宋春兰(1971-), 女, 大学本科, 医学学士, 主任医师, 研究方向: 儿童急重症的诊治。E-mail: 13526867323@163.com

【摘要】 目的 观察硫酸镁治疗早期重症手足口病(HFMD)患儿的临床疗效。**方法** 选择该院早期重症 HFMD 患儿 92 例, 根据治疗方式不同分为对照组(31 例)和观察组(61 例), 对照组给予常规对症治疗, 观察组在对照组的治疗基础上予硫酸镁治疗, 观察两组的临床疗效及治疗前后的实验室指标变化情况。**结果** 观察组治愈 40 例, 有效 18 例, 无效 3 例。对照组治愈 14 例, 有效 11 例, 无效 6 例。观察组疗效优于对照组($P < 0.05$)。在治疗后, 两组患儿的血清锌、钙离子浓度较治疗前显著提高($P < 0.05$), 且观察组镁离子浓度显著高于对照组($P < 0.05$)。在治疗后, 观察组血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、干扰素- γ (IFN- γ)水平较治疗前显著下降($P < 0.05$), 血清胱抑素 C(CysC)较治疗前显著上升($P < 0.05$); 对照组仅 NSE 水平较治疗前显著降低, CysC 水平较治疗前显著升高($P < 0.05$)。治疗后, NSE、CysC、NE、DA、CK-MB 及 IFN- γ 水平在两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组的神经系统受累持续时间和白细胞、血糖恢复正常所用时间显著短于对照组($P < 0.05$)。观察组并发症总发生率(4.92%)低于对照组(19.35%), 但差异无统计意义($P > 0.05$)。**结论** 硫酸镁可有效提高早期重症 HFMD 患儿治疗疗效, 改善患儿神经系统受累症状和激素治疗副作用, 有效减少脑膜炎、肺水肿等并发症, 药物安全性良好。

【关键词】 早期重症手足口病; 硫酸镁; 神经系统受累; 激素治疗副作用

【中图分类号】 R 725.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2020)02-0134-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.02.07