

• 短篇论著 •

匹多莫德治疗小儿反复下呼吸道感染对患儿免疫功能、
炎性反应及肺功能的影响高海元¹, 黄 晶^{2△}, 李细林¹, 张国华¹, 姜友志¹

(浠水县人民医院: 1. 儿科; 2. 检验科, 湖北黄冈 438200)

摘要:目的 探讨匹多莫德治疗小儿反复下呼吸道感染(RLRTI)对患儿免疫功能、炎性反应及肺功能的影响。方法 选择该院 2015 年 8 月至 2017 年 6 月收治的 80 例反复下呼吸道感染患儿按照随机数字表法分为匹多莫德组和健康对照组各 40 例。两组患儿均给予常规治疗, 匹多莫德组在此基础上加用匹多莫德颗粒口服治疗。比较两组免疫功能、炎性反应及肺功能水平的变化。结果 治疗前两组体液免疫指标 IgA、IgM、IgG 水平、C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子-2(TNF- α)、白细胞介素-2(IL-2)水平以及肺功能指标第一秒用力呼气容积(FEV1)、第一秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV1%)、第一秒用力呼气容积占用力肺活量的百分比(FEV1/FVC)水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 两组 IgA、IgM、IgG 水平均明显升高, 与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$), 且匹多莫德组 IgA、IgM 水平明显高于健康对照组相应水平, 差异有统计学意义($P<0.05$), 而两组 IgG 水平差异比较无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 健康对照组 CRP、TNF- α 水平与治疗前相比差异无统计学意义($P>0.05$), 而 IL-2 水平比治疗前明显升高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 匹多莫德组 CRP、TNF- α 水平与治疗前相比明显降低, IL-2 水平明显升高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后匹多莫德组 CRP、TNF- α 水平明显低于健康对照组, IL-2 水平明显高于健康对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 健康对照组 FEV1、FEV1%、FEV1/FVC% 水平与治疗前相比差异无统计学意义($P>0.05$), 匹多莫德组 FEV1、FEV1%、FEV1/FVC% 水平与治疗前相比均明显增高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后匹多莫德组 FEV1、FEV1%、FEV1/FVC% 水平均明显高于健康对照组相应水平, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 匹多莫德治疗小儿 RLRTI 能显著提高患儿的免疫功能、降低机体炎症水平, 并对肺功能起到一定的改善作用, 值得临床推广。

关键词: 匹多莫德; 小儿反复下呼吸道感染; 免疫功能; 炎性反应; 肺功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.04.028

中图法分类号:R453.9

文章编号:1673-4130(2019)04-0488-04

文献标识码:B

反复呼吸道感染(RRI)是一种儿科常见慢性呼吸道疾病, 指在 1 年内发生呼吸道感染次数 7~10 次, 其病因复杂, 若不及时治疗会反复发作、迁延不愈, 严重者甚至并发支气管哮喘、脑膜炎、肾小球肾炎等病症, 给患儿身体健康及生长发育造成极大影响^[1]。RRI 包括反复上呼吸道感染以及反复下呼吸道感染(RLRTI), 引起 RLRTI 的原因较复杂, 其中免疫功能低下是重要诱因之一, 因此免疫调节为目前临床主要治疗方法之一^[2]。小儿 RLRTI 除了与儿童免疫功能发育不成熟、呼吸道解剖特点有关外, 炎性介质在疾病发生发展过程中也起到重要作用, 可造成血管通透性增加, 气道纤毛摆动频率降低, 黏液分泌增多, 导致疾病反复发作, 进而加重病情^[3]。本研究在常规治疗基础上联用服匹多莫德颗粒口服治疗, 观察其对患儿免疫功能、炎性反应及肺功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将本院 2015 年 8 月至 2017 年 6 月

收治的 80 例反复下呼吸道感染患儿按照随机数字表法分为匹多莫德组和健康对照组各 40 例。其中观察组男 21 例, 女 19 例, 年龄 9 个月至 12 岁, 平均年龄(6.1 ± 3.7)岁; 支气管炎 14 例, 毛细支气管炎 15 例, 支气管肺炎 11 例。健康对照组男 24 例, 女 16 例, 年龄 11 个月至 13 岁, 平均年龄(6.3 ± 3.2)岁; 支气管炎 12 例, 毛细支气管炎 14 例, 支气管肺炎 14 例。两组患儿性别、年龄、病理类型等临床基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准通过, 患儿及家属知情同意, 并签署知情同意书。

纳入标准: (1)符合反复下呼吸道感染诊断标准^[4], 患儿反复上呼吸道感染病史至少为 6 个月; (2)无严重心、肝、肾等重要脏器疾病; (3)无先天性免疫缺陷疾病; (4)未接受过免疫试剂注射; (5)无先天性肺发育不全或支气管疾病。排除标准: (1)伴有肺炎、肺气肿等肺部疾病; (2)近期有使用免疫调节剂药物;

△ 通信作者, E-mail: gaohaiyuan567@163.com。

(3)对本研究所用药物过敏。

1.2 治疗方法 两组患儿均根据具体病情对症治疗,予以抗感染、止咳、化痰等常规治疗。匹多莫德组在此基础上联用匹多莫德颗粒(浙江仙琚制药股份有限公司,批号 A14200053348)口服治疗,每天 2 次,每次 0.4 g,连续服用 2 星期,后剂量调整为每天 1 次,每次 0.4 g,总疗程 2 个月。

1.3 检测指标及方法 分别于治疗前后清晨采集两组患儿空腹静脉血 10 mL,以 3 000 r/min 速率离心 10 min 后取上清液备测。采用免疫透射比浊法,用全自动生化分析仪(日本 Olymous 公司)测定血清免疫球蛋白 IgA、IgM、IgG 水平,试剂盒购自浙江伊利康生物技术有限公司。采用免疫发光法,用全自动免疫发光分析仪(美国 DPC 公司)测定血清炎症因子 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-2(IL-2)水平,配套试剂盒购自美国 IMMULITE 公司。于治疗前后应用 ST-95 型肺功能仪测定两组患儿的第一秒用力呼气容积(FEV1)、第一秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV1%)及第一秒用力呼气容积占用力肺活量的百分比(FEV1/FVC),每次检查重复肺功能仪检测 3 次,每次检测间隔 10 min。

1.4 统计学处理 本研究结果数据采用 SPSS18.0 统计学软件进行分析。本研究中,体液免疫功能指标 IgA、IgM、IgG 水平,炎症因子 CRP、TNF-α、IL-2 水平以及肺功能指标 FEV1、FEV1%、FEV1/FVC% 水平均服从正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后组内比较、治疗后组间比较采用 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患儿免疫功能水平比较 治疗前两组体液免疫指标 IgA、IgM、IgG 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组 IgA、IgM、IgG 水平均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),且匹多莫德组 IgA 水平(2.61 ± 0.23)g/L、IgM 水平(1.84 ± 0.21)g/L 明显高于健康对照组相应水平,差异有统计学意义($P < 0.05$),而两组 IgG 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组免疫功能水平比较($n=40, \bar{x} \pm s$)			
组别	IgA (g/L)	IgM (g/L)	IgG (g/L)
匹多莫德组			
治疗前	1.32 ± 0.43	1.35 ± 0.32	10.28 ± 1.44
治疗后	$2.61 \pm 0.23^{* \#}$	$1.84 \pm 0.21^{* \#}$	$15.03 \pm 1.37^{*}$
健康对照组			
治疗前	1.31 ± 0.34	1.32 ± 0.39	10.32 ± 1.52
治疗后	$1.67 \pm 0.28^{*}$	$1.47 \pm 0.25^{*}$	$14.84 \pm 1.67^{*}$

注:与治疗前相比, * $P < 0.05$;与健康对照组相比, # $P < 0.05$

2.2 两组患儿炎症因子水平比较 治疗前,两组炎症因子 CRP、TNF-α、IL-2 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,健康对照组 CRP、TNF-α 水平与治疗前相比差异无统计学意义($P > 0.05$),而 IL-

2 水平则明显升高($P < 0.05$),差异有统计学意义。治疗后,匹多莫德组 CRP、TNF-α 水平与治疗前相比明显降低,IL-2 水平明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,匹多莫德组 CRP、TNF-α 水平明显低于健康对照组相应水平,IL-2 水平明显高于健康对照组相应水平,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组炎症因子水平比较($n=40, \bar{x} \pm s$)			
组别	CRP (mg/L)	TNF-α (pg/mL)	IL-2 (pg/mL)
匹多莫德组			
治疗前	4.61 ± 2.84	11.75 ± 2.32	148.93 ± 13.31
治疗后	$2.07 \pm 0.58^{* \#}$	$4.34 \pm 2.11^{* \#}$	$247.43 \pm 18.29^{* \#}$
健康对照组			
治疗前	4.48 ± 2.79	11.62 ± 3.39	147.82 ± 13.39
治疗后	3.31 ± 1.74	10.84 ± 2.95	$209.62 \pm 19.82^{*}$

注:与治疗前相比, * $P < 0.05$;与健康对照组相比, # $P < 0.05$

2.3 两组患儿肺功能水平比较 治疗前,两组肺功能指标 FEV1、FEV1%、FEV1/FVC% 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,健康对照组 FEV1、FEV1%、FEV1/FVC% 水平与治疗前相比差异无统计学意义($P > 0.05$),而匹多莫德组 FEV1、FEV1%、FEV1/FVC% 水平与治疗前相比均明显增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,匹多莫德组 FEV1、FEV1%、FEV1/FVC% 水平均明显高于健康对照组相应水平,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组肺功能水平比较($n=40, \bar{x} \pm s$)			
组别	FEV1 (L)	FEV1 %	FEV1/FVC %
匹多莫德组			
治疗前	2.61 ± 0.83	70.75 ± 6.11	61.30 ± 5.39
治疗后	$4.02 \pm 1.28^{* \#}$	$80.34 \pm 5.81^{* \#}$	$71.82 \pm 5.51^{* \#}$
健康对照组			
治疗前	2.67 ± 0.79	71.62 ± 7.39	59.32 ± 5.28
治疗后	2.93 ± 1.14	72.84 ± 6.95	61.20 ± 5.24

注:与治疗前相比, * $P < 0.05$;与健康对照组相比, # $P < 0.05$

3 讨 论

反复下呼吸道感染临床症状表现为反复呼吸道感染,病程长且易反复感染,病因复杂,受到营养状况、基础疾病、环境因素及慢性感染等多方面因素影响,许多学者认为,免疫功能低下是小儿 RLRTI 的主要诱因之一^[5-6]。机体免疫功能包括体液免疫、细胞免疫等,病原体入侵宿主后激发免疫反应消灭入侵病原体,引发患儿感染过程^[7]。体液免疫的主要效应细胞是 B 淋巴细胞,可分泌、表达免疫球蛋白 IgA、IgM、IgG;其中 IgA 分为血清型 IgA、分泌型 IgA 两种,血清型 IgA 主要以单体形式存在,能活化补体、促进巨噬细胞活动;分泌型 IgA 则是参与黏膜局部免疫的主要抗体,具有保护黏膜的作用^[8]。IgG 是一种血清中

的主要免疫球蛋白, 占总免疫球蛋白含量的 65%~75% 左右, 是机体抗感染的重要物质, 能促进巨噬细胞吞噬作用, 也可活化补体, 其与嗜碱性细胞、肥大细胞的紧密结合会促使炎症因子释放, 从而引发机体炎性反应^[9]。IgM 也称“巨球蛋白”, 是分子量最大的抗体, 有很强的补体活化功能, 且能使红细胞、细菌发生凝集反应^[10]。由于 RLRTI 患儿免疫系统的发育尚不成熟, 免疫功能相对较弱, IgA、IgG 水平均较低, 易受细菌、病毒感染侵袭, 患儿外周血淋巴细胞凋亡率明显升高, 肺泡巨噬细胞、淋巴细胞水平较低, 杀菌与吞噬能力功能差, 故呼吸道易反复感染, 出现免疫失调恶性循环, 体液免疫功能降低^[11]。激活免疫系统是防治反复呼吸道感染的关键措施, 其中免疫调节剂是临床治疗儿童反复呼吸道感染的主要药物之一^[12]。

匹多莫德是一种高纯度二肽免疫调节剂, 由 L-焦谷氨酸和 L-半胱氨酸人工合成而来, 研究显示其对细胞因子 Th1/Th2 的平衡状态有显著的调节作用, 可增强 RLRTI 患儿免疫功能, 通过释放过氧化物酶、溶菌酶等对机体和补体的免疫功能起到促进作用, 提高机体杀灭清除病原微生物的能力, 从而有效减少呼吸道感染次数, 改善临床症状^[13]。匹多莫德早期可刺激非特异性免疫系统, 增强中性粒细胞和单核巨噬细胞的吞噬活性, 中期可对特异性免疫起到增强作用, 促进 IL-2 产生, 还能刺激 T 淋巴细胞的分裂增殖, 从而提高患儿机体细胞免疫能力, 增强 T 淋巴细胞对 B 淋巴细胞的调控, 后期则可提高机体的体液免疫能力, 多环节增强患儿机体的抗感染免疫反应, 增强机体抗菌、抗病毒能力, 不仅在预防感染方面能起到作用, 对于急性感染发作也能有效控制^[14]。研究显示, 匹多莫德治疗可促进抗体形成, 尤其是呼吸道内分泌型 IgA 合成明显增加, 可使患儿体内 IgA、IgG、IgM 水平逐渐增高甚至恢复正常, 对小儿 RLRTI 发作次数有明显控制作用^[15]。本研究中, 治疗后, 两组 IgA、IgM、IgG 水平较治疗前均明显升高, 且匹多莫德组 IgA、IgM 水平明显高于健康对照组相应水平, 而两组 IgG 水平差异比较无统计学意义。表明匹多莫德能够明显提高 RLRTI 患儿体液免疫功能, 这与上文所述研究结果一致。原因分析为匹多莫德可有效减少呼吸道感染次数, 可促使单核巨噬细胞等分化成熟并提高其趋化性及吞噬活性, 因而提高 IgA、IgM 水平, 起到增强患儿免疫功能的作用。

炎性细胞因子白细胞介素及肿瘤坏死因子等互相联系制约形成复杂的细胞因子网络, 在疾病发生发展过程中起到重要作用^[16]。其中 CRP 是由肝细胞合成的急性时相反应蛋白, 在机体受到炎性刺激时产生, 可增强白细胞的吞噬作用, 激活补体和单核吞噬

细胞系统, 清除病原体或病理物质^[17]。TNF- α 是促炎细胞因子, 由激活的单核巨噬细胞产生, 其水平过高时会引起机体炎性反应并导致组织器官损伤^[18]。IL-2 由 T 细胞产生, 对机体免疫调节起到关键作用, 可刺激 Th0 细胞向 Th1 细胞转化, 提高自然杀伤细胞的活性, 促使 B 细胞分泌抗体, 从而提高细胞及体液免疫功能水平^[19]。本研究结果显示, 匹多莫德组机体炎症水平相较于健康对照组得到显著改善, 可能因为匹多莫德能激活嗜酸性粒细胞, 同时对患儿免疫功能的增强也有助于抑制炎性反应。本研究中, 治疗后, 匹多莫德组 FEV1、FEV1%、FEV1/FVC% 水平与治疗前相比均明显增高。治疗后匹多莫德组 FEV1、FEV1%、FEV1/FVC% 水平均显著高于健康对照组相应水平, 表明匹多莫德治疗可以改善 RLRTI 患儿肺功能水平, 其原因可能是匹多莫德能提高免疫功能, 增强中性粒细胞吞噬、清除病原微生物的能力, 有效抑制致病菌繁殖, 减少患儿感染次数, 有利于肺泡修复, 从而改善肺功能。

匹多莫德治疗小儿 RLRTI 能显著提高患儿的免疫功能、降低机体炎症水平, 并对肺功能起到一定的改善作用, 值得临床推广。

参考文献

- [1] MAZUR N I, MARTINON T F, BARALDI E, et al. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: current management and new therapeutics[J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(11): 888-900.
- [2] SOMASUNDARAM V H, SUBRAMANYAM P, PALA NISWAMY S. Salivagram revisited: justifying its routine use for the evaluation of persistent/recurrent lower respiratory tract infections in developmentally normal children[J]. *Ann Nucl Med*, 2012, 26(7): 578-585.
- [3] 袁平宗, 汤雪彪, 张孝智, 等. 215 例呼吸道感染患儿血清免疫球蛋白、补体及 C 反应蛋白分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(16): 2038-2039.
- [4] 俞景茂. 小儿反复呼吸道感染的防治[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2005.
- [5] 陈芳, 闫慧敏, 柳静, 等. 冬病夏治穴位敷贴防治小儿反复呼吸道感染随机对照研究[J]. *北京中医药*, 2012, 31(8): 577-579.
- [6] 赵丽, 刘成桂. 儿童呼吸道感染 9 项呼吸道病原体 IgM 抗体检测分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(17): 2476-2478.
- [7] 蒋立, 黄志红, 曾凡智, 等. 小儿下呼吸道感染者肺炎链球菌耐药情况分析[J]. *湖南师范大学学报: 医学版*, 2014, 11(3): 21-24.
- [8] SIEBERT J N, LHUILLIER A G, GRILLET S, et al. Memory B cell compartment constitution and susceptibili-

ty to recurrent lower respiratory tract infections in young children[J]. J Leukoc Biol, 2013, 93(6): 951-962.

[9] SEKEREL B E, SARALAR Y, SANAL O, et al. IgG subclasses in children with recurrent respiratory tract infections in an allergy practice[J]. Acta Paediatr Jpn, 1996, 38(2): 124-127.

[10] BALLA E, DONDEERS G G, PETROVAY F, et al. Sero-prevalence of anti-Chlamydia trachomatis IgM in neonatal respiratory tract infections in Hungary[J]. J Med Microbiol, 2017, 66(8): 1114-1117.

[11] 王萍, 周戎, 何永涛, 等. 反复呼吸道感染患儿血清免疫指标的观察分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(15): 3554-3556.

[12] KECK M, MINDRU C, KALIL A C, et al. Respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in a pediatric liver transplant recipient treated with oral ribavirin [J]. Pediatr Transplant, 2012, 16(8): 348-351.

[13] 吴烈霞. 匹多莫德口服液在儿童反复呼吸道感染中的应用[J]. 中国医师进修杂志, 2015, 38(6): 394-397.

[14] 邓永洪, 张荣贵, 刘红霞, 等. 难治性肺炎支原体肺炎患儿免疫功能变化及匹多莫德免疫干预作用研究[J]. 河北医学, 2015, 21(6): 920-922.

[15] 阮群燕, 李艳华, 陈飞. 匹多莫德治疗小儿肺炎支原体肺炎的效果及对患儿免疫功能和相关炎性因子的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(9): 1911-1914.

[16] 李艳, 李莉. 免疫球蛋白联合锌剂对反复呼吸道感染患儿炎性因子水平的影响[J]. 医学综述, 2017, 23(5): 1034-1037.

[17] 尹琴, 张继先, 李松明, 等. 门诊 467 例呼吸道感染患者 CRP 检测分析及意义[J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(4): 682-683, 684.

[18] 罗俊周, 罗涵中, 邹玉兰, 等. 呼吸道感染患儿病原学特点及血清肿瘤坏死因子和 C-反应蛋白的诊断分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(15): 3567-3570.

[19] 陈信, 郭利涛, 李江, 等. 重症肺炎患者血清 IL-2 水平及与呼吸功能的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(31): 6084-6086.

(收稿日期: 2018-08-24 修回日期: 2018-12-24)

• 短篇论著 •

脑血管病后遗症期长期卧床 CAP 患者凝血功能及 hs-CRP 的检测的临床意义*

王彦霞¹, 李亚轻¹, 牛占丛¹, 王晓庆¹, 边 竞¹, 苏 艳², 刘军肖¹
(河北省人民医院: 1. 感染性疾病科; 2. 呼吸内科, 河北石家庄 050051)

摘 要:目的 探讨凝血功能及高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的检测对脑血管病后遗症期长期卧床社区获得性肺炎(CAP)患者的临床意义。方法 选取该院收治的年龄大于 65 岁社区获得性肺炎患者 90 例为 CAP 组, 其中无脑血管疾病病史者 30 例为 CAP1 组; 伴有脑血管病后遗症(未长期卧床者)30 例为 CAP2 组; 伴有脑血管疾病后遗症且长期卧床者 30 例为 CAP3 组, 年龄超过 65 岁的体检者 30 例作为健康对照组。各组患者分别进行 CURB-65 评分, D-二聚体、抗凝血酶Ⅲ、蛋白 C 及超敏-C 反应蛋白(hs-CRP)水平检测; 随访 6 个月后记录各组好转及恶化例数。结果 CAP 各组 D-二聚体、蛋白 C 和 hs-CRP 均高于健康对照组, 抗凝血酶Ⅲ均低于健康对照组, 且差异随脑血管后遗症有无及有无长期卧床而逐渐增大, 差异有统计学意义($P<0.05$)。随访 6 个月后, CAP1 组无恶化, CAP2 组 7 例恶化, CAP3 组 12 例恶化, CAP3 组恶化率高于 CAP1 组与 CAP2 组, CAP2 组恶化率高于 CAP1 组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。在恶化组患者中, D-二聚体、蛋白 C、hs-CRP 显著高于好转组, 而抗凝血酶Ⅲ显著低于好转组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 CAP 患者会出现凝血功能受损及微炎症状态, 且随着合并脑血管病后遗症情况的加深(有无长期卧床)而加重。凝血功能及 hs-CRP 检测可以预测脑血管病后遗症长期卧床 CAP 患者预后。

关键词: 脑血管病; 社区获得性肺炎; 凝血功能; 高敏 C 反应蛋白
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2019. 04. 029 **中图法分类号:** R446. 11
文章编号: 1673-4130(2019)04-0491-04 **文献标识码:** B

社区获得性肺炎(CAP)是指在医院外罹患的感染性肺实质炎症, 包括具有明确潜伏期的病原体感染

* 基金项目: 2016 年度河北省医学科学研究重点课题计划指令性课题(2016473)。
本文引用格式: 王彦霞, 李亚轻, 牛占丛, 等. 脑血管病后遗症期长期卧床 CAP 患者凝血功能及 hs-CRP 的检测的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(4): 494.