

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.02.009
文章编号: 1005-8982(2020)02-0050-05

重组干扰素 α -2b 雾化治疗小儿毛细支气管炎的疗效及对免疫功能的影响

李文辉, 贾彬, 刘俊莹

(河北省儿童医院 感染消化科, 河北 石家庄 050031)

摘要:目的 探讨重组干扰素 α -2b 雾化治疗小儿毛细支气管炎的疗效及对免疫功能的影响。**方法** 选取2016年5月—2017年11月河北省儿童医院收治的128例毛细支气管炎患儿。采用随机数字表法分为对照组和观察组, 每组64例。对照组采用布地奈德、异丙托溴铵雾化治疗; 观察组在对照组的基础上加用重组干扰素 α -2b 雾化治疗。治疗1周后比较两组患儿的临床疗效及4个月内呼吸道合胞病毒(RSV)感染复发率, 以及比较两组治疗前后血清免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白E(IgE)、免疫球蛋白M(IgM)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)及嗜酸性粒细胞(EOS)水平。**结果** 观察组控制+显效合计率优于对照组($P < 0.05$)。两组治疗前IgG、IgA、IgE、IgM及TNF- α 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组治疗后IgE、TNF- α 水平低于对照组($P < 0.05$), 而IgG水平高于对照组($P < 0.05$)。两组治疗后IgA、IgM水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗前ECP、EOS比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组治疗后ECP、EOS低于对照组($P < 0.05$)。随访4个月, 观察组患儿感染复发率低于对照组(3.13% VS 15.63%)($P < 0.05$)。**结论** 重组干扰素 α -2b 雾化治疗小儿毛细支气管炎效果良好, 可调节毛细支气管炎的细胞免疫和体液免疫功能、且不易复发, 值得临床推广使用。

关键词: 细支气管炎; 干扰素 α -2b; 免疫球蛋白类; 治疗结果

中图分类号: R562.2

文献标识码: A

Effect of interferon alpha 2b inhalation on the treatment and immune function of children with bronchiolitis

Wen-hui Li, Bin Jia, Jun-ying Liu

(Department of Digestive, Hebei Province Children's Hospital Infection, Shijiazhuang, Hebei 050031, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of interferon alpha 2b inhalation on the treatment and immune function of children with bronchiolitis. **Methods** A total of 128 children with bronchiolitis admitted to our hospital were randomly divided into two groups. The control group was treated with budesonide and ipratropium bromide atomization, while the observation group was treated with recombinant interferon alpha 2b inhalation. The clinical efficacy 1 week after treatment and the recurrence rate of respiratory syncytial virus (RSV) infection within 4 months were compared between the two groups. Serum levels of IgG, IgA, IgE, IgM, TNF-alpha, ECP and EOS were measured before and after treatment. **Result** Comparing the curative effect of the two groups, the total rate of control+marked effect in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the levels of IgG, IgA, IgE, IgM and TNF-a between the two groups before treatment ($P > 0.05$). The levels of IgE and TNF-a in the observation group were lower than those in the control

group after treatment ($P < 0.05$), while IgG in the observation group were higher than that in the control group after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in IgA and IgM between the two groups after treatment ($P > 0.05$). There was no significant difference in ECP and EOS between the two groups before and after treatment ($P > 0.05$). After treatment, ECP and EOS in the observation group were lower than those in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The recurrence rate of infection in the treatment group (3.13%) was lower than that in the control group (15.63%) after 4 months, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** Interferon α -2b inhalation can effectively treat bronchiolitis in children, regulate the cellular immunity and humoral immune function of bronchiolitis, which is not easy to recur. It is worthy of clinical application.

Keywords: bronchiolitis; interferon alfa-2b; immunoglobulins; treatment outcome

毛细支气管炎是小儿常见的呼吸系统疾病,主要由呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)所致^[1]。该病发病率高,对患儿健康影响较大^[2-3],早期诊治可有效预防哮喘发生^[4]。目前,小儿毛细支气管炎尚无法根治,抗感染药物复发率高。重组人干扰素 α -2b在毛细支气管炎的治疗中具有增强抗感染和调节免疫的作用^[5]。本研究拟探讨重组干扰素 α -2b雾化治疗小儿毛细支气管炎的疗效及对血清免疫球蛋白G(Immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白A(Immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白E(Immunoglobulin E, IgE)及免疫球蛋白M(Immunoglobulin M, IgM)的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年5月—2017年11月河北省儿童医院收治的128例毛细支气管炎患儿。采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组64例。对照组男性31例,女性33例;年龄2~22个月,平均(6.35±2.25)个月;病程1~12d,平均(4.33±2.45)d。观察组男性32例,女性32例;年龄3~25个月,平均(7.12±3.23)个月;病程1~15d,平均(5.41±3.25)d。纳入标准:①所有患儿符合第6版《实用儿科学》中关于毛细支气管炎的诊断标准^[6];②患儿家属同意并签订知情同意书;③无心脏病、肝肾功能不全、肿瘤等重大疾病史,无药物食物过敏史。排除标准:①伴有严重的血液系统、免疫系统疾病;②使用过免疫调节剂;③合并慢性肝肾疾病、重度蛋白质-能量营养不良及先天性肺疾病;④不配合治疗。本研究通过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

两组患儿给予止咳、祛痰、平喘、抗感染及

抗病毒等常规治疗。对照组在常规治疗基础上加用0.5 mg布地奈德混悬液(瑞典阿斯利康制药有限公司,国药准字H20140475,2 ml:1 mg)、0.1 ml异丙托溴铵溶液(法国Laboratoire Unither公司,批准文号H20150158,250 μ g:2 ml)雾化治疗,2次/d。观察组在对照组基础上雾化吸入1.2 ml重组人干扰素 α -2b注射液(北京凯因科技股份有限公司提供,批准文号201601018,3 mIU/0.3 ml),2次/d。两组患儿均治疗7 d。

1.3 观察指标

①比较两组患儿的临床疗效;②比较两组4个月内RSV感染复发率;③比较两组治疗前后IgG、IgA、IgE、IgM及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的水平;④比较两组治疗前后嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(eosinophils cationic protein, ECP)及嗜酸性粒细胞(Eosinophils, EOS)水平。

1.4 检查方法

治疗前1 d及治疗后7 d清晨空腹分别抽取患儿静脉血5和3 ml置于干燥试管,3 000 r/min离心15 min分离血清,将置于冻管内的上清液保存于-70 $^{\circ}$ C冰箱。用酶联免疫吸附试验检测TNF- α ,试剂盒由南京森贝伽生物科技有限公司提供。采用免疫散射比浊法测定IgG、IgA、IgE及IgM,仪器为德国西门子公司的BNII特种蛋白分析仪,抗体试剂、质控品及定标品均为上海西门子医学诊断产品有限公司提供。用瑞典Phadia ab公司ImmunoCAP100E体外过敏原检测系统,荧光酶联免疫吸附法测定血清ECP。将2 ml静脉血置于上海涵飞医疗器械有限公司生产的EDTA-K2采血管,日本希森美康公司XS-500i全自动血液分析仪检测EOS计数。

1.5 疗效标准

①控制：患儿 5 d 内体温转归，肺部湿啰音和喘鸣音、咳嗽及喘息等临床症状基本消失；②显效：患儿 5 d 后体温有所下降，肺部湿啰音、喘鸣音、咳嗽及喘息等临床症状减轻；③有效：患儿 5 d 后体温有所改善但仍发热反复，所有临床症状及体征有所减轻；④无效：患儿 5 d 后仍出现发热，肺部湿啰音、喘鸣音、咳嗽及喘息等临床症状无改善或加重。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，比较用 t 检验；计数资料以率 (%) 表示，比较用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

两组患儿一般资料比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性。见表 1。

表 1 两组一般资料比较 ($n=64$)

组别	年龄 / (月, $\bar{x} \pm s$)	男 / 女 / 例	病程 / (d, $\bar{x} \pm s$)
对照组	6.35 \pm 2.25	31/33	4.33 \pm 2.45
观察组	7.12 \pm 3.23	32/32	4.53 \pm 2.25
t/χ^2 值	1.565	0.031	1.153
P 值	0.120	0.860	0.183

表 2 两组临床疗效比较 ($n=64$)

组别	控制例 (%)	显效例 (%)	有效例 (%)	无效例 (%)	控制 + 显效 / %
对照组	33 (51.56)	11 (17.19)	11 (17.19)	9 (14.06)	68.75
观察组	46 (71.88)	12 (18.75)	4 (6.25)	2 (3.13)	90.63

表 3 两组患儿治疗前后 IgG、IgA、IgE、IgM 及 TNF- α 水平比较 ($n=64, \bar{x} \pm s$)

组别	IgG / (g/L)		IgA / (g/L)		TNF- α / (pg/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	3.37 \pm 1.02	3.87 \pm 1.67	0.37 \pm 0.08	0.39 \pm 0.11	40.74 \pm 4.89	27.24 \pm 13.49 [†]
观察组	3.51 \pm 1.16	6.43 \pm 2.54 [†]	0.36 \pm 0.12	0.40 \pm 0.14	39.75 \pm 5.89	18.63 \pm 12.86 [†]
t 值	0.725	6.737	0.555	0.449	1.035	3.696
P 值	0.470	0.000	0.580	0.654	0.303	0.000

2.2 两组临床疗效比较

两组患儿控制 + 显效合计率的临床疗效比较，经 χ^2 检验，差异有统计学意义 ($\chi^2=6.325, P=0.026$)，观察组控制 + 显效合计率的临床疗效优于对照组。见表 2。

2.3 两组治疗前后 IgG、IgA、IgE、IgM 及 TNF- α 水平比较

两组治疗前 IgG、IgA、IgE、IgM 及 TNF- α 水平比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗后 IgG、IgE 及 TNF- α 水平比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；观察组治疗后 IgE、TNF- α 水平低于对照组，而 IgG 水平高于对照组。两组患者治疗后 IgA、IgM 水平比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 两组治疗前后 ECP、EOS 比较

两组治疗前 ECP、EOS 比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；而治疗后 ECP、EOS 比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组治疗后 ECP、EOS 低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 两组 4 个月内 RSV 感染复发率比较

随访 4 个月两组感染复发率比较，观察组与对照组患儿 RSV 感染复发例数分别为 2 和 10 例。两组患儿感染复发率比较 (3.13% vs 15.63%)，经 χ^2 检验，差异有统计学意义 ($\chi^2=5.885, P=0.015$)；观察组患儿感染复发率低于对照组。

续表 3

组别	IgE/ (g/L)		IgM/ (g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	230.87 ± 71.02	232.37 ± 72.67	0.31 ± 0.13	0.41 ± 0.12
观察组	228.51 ± 69.16	126.43 ± 48.54 [†]	0.35 ± 0.12	0.42 ± 0.15
<i>t</i> 值	0.190	8.428	1.809	0.416
<i>P</i> 值	0.849	0.000	0.073	0.678

注: † 与治疗前比较, $P < 0.05$ 。

表 4 两组患儿治疗前后 ECP、EOS 比较 ($n=64, \bar{x} \pm s$)

组别	ECP/ ($\mu\text{g/ml}$)		EOS/ ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	25.53 ± 11.16	11.72 ± 4.81 [†]	204.82 ± 71.18	177.18 ± 50.08 [‡]
观察组	26.73 ± 11.86	7.22 ± 4.48 [†]	210.58 ± 100.25	124.25 ± 40.49 [†]
<i>t</i> 值	0.589	5.477	0.375	6.575
<i>P</i> 值	0.557	0.000	0.708	0.000

注: † 与治疗前比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

毛细支气管炎发病年龄多见于 1 ~ 6 个月, 发病率高达 80%。患儿可见发热、咳嗽、喘息及呼吸困难等临床症状, 如未能及时治疗, 患儿可出现肺气肿、心肌损伤甚至造成呼吸衰竭及心力衰竭等严重结局^[7]。目前, 尚未有根治毛细支气管炎的方法, 临床多采用抗感染药物、氧疗等治疗方法, 但往往不能达到理想的疗效, 病情容易反复发作, 严重影响患儿身心健康和生命安全。解剖学分析发现, 婴幼儿呼吸道黏膜抵抗力薄弱, 容易受到各种病原的感染, 且婴幼儿免疫机制不完善造成局部清除能力有限, 从而导致感染向下蔓延引起毛细支气管炎^[8-9]。免疫学研究显示, 体液免疫和细胞免疫共同参与小儿毛细支气管炎发病过程^[10]。IgG 是血清中免疫球蛋白的主要成分, 约 75% 血清中免疫球蛋白为 IgG, 新生儿出生后 3 个月开始在体内合成, 3 ~ 5 岁接近成年人水平, 在自然免疫中起重要作用。IgG 的缺陷表现为病毒和细菌感染发生率增加, 预示免疫应答的功能缺陷, 是导致儿童反复呼吸道感染的原因之一^[11]。IgA 分血清型和分泌型 2 种, 可介导吞噬抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用。毛细支气管炎患儿 IgA 含量降低, 提示患儿失去 IgA 等免疫球蛋白及 T 淋巴细胞的保护, 容易发生感染性疾病^[12]。IgE 参与炎症介质的释放, 并能加重

气道炎症反应, 促进气道高反应性。TNF- α 主要由单核巨噬细胞产生, 亦可经 B 细胞应答病毒后产生。其主要结构是多肽链, 主要位于肝细胞胞质中, 能增强多种黏附分子的表达, 从而增强炎症反应和细胞毒作用。但是 TNF- α 的细胞毒作用是通过间接引起白细胞介素 -6、白细胞介素 -8 等细胞因子的高表达引起^[13]。

血清 ECP 是一种具有强大细胞毒性及神经毒性的嗜酸性粒细胞经活化释放的炎症介质, 其可导致呼吸道炎症, 诱发或加重喘息、气促等症状。因此, 血清 ECP 可为判断喘息发作的特异性指标之一。相关研究表明, 患儿的 EOS 浓度受到病毒感染而上升, 从而增加血清 ECP 合成分泌, 进而趋化 EOS、T 淋巴细胞及单核细胞而使炎症反应加剧^[14]。糖皮质激素可有效治疗毛细支气管炎, 其对炎症细胞的活化、迁移、生成及炎症介质的释放具有抑制作用, 同时抑制平滑肌的收缩。重组干扰素 $\alpha-2b$ 主要成分是糖蛋白, 该活性蛋白由单核细胞和淋巴细胞产生。是病毒进入机体后诱导宿主细胞产生的反应物, 局部应用于病变部位, 具有促使病变部位及其邻近细胞抵抗病毒的感染、影响细胞生长、分化和增强免疫功能的作用^[15]。本研究结果显示, 观察组治疗总有效率高于对照组, 观察组患儿治疗后 IgG 升高, 提示免疫应答的功能增强; IgE、TNF- α 水平降低, 提示患儿机体炎症反应降低,

ECP、EOS 水平下降,且低于对照组,说明重组干扰素 $\alpha-2b$ 可抑制嗜酸性粒细胞水平,对抑制支气管炎复发有效。随访 4 个月中,观察组 RSV 复发率低于对照组。

毛细支气管炎主要因 RSV 感染引发,病毒一方面对气道正常组织产生损害;另一方面造成免疫系统稳态失衡,引发变态反应。病毒侵袭时可诱导 T 细胞过度起效,抑制细胞因子的形成与发展,阻碍 B 细胞形成免疫球蛋白,因此 IgA、IgM 及 IgG 的含量不断降低。重组干扰素 $\alpha-2b$ 治疗毛细支气管炎的机制分析:①干扰素可阻碍病毒的活动通路,延缓病毒内基因表达及病毒外壳吸附的进程,促进巨噬细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)发挥作用,调节免疫球蛋白的分泌水平,提升 IgA、IgM 及 IgG 含量;②干扰素可阻碍细胞免疫发挥作用,抑制 T 淋巴细胞起效,降低气道的反应性,降低 IgE、TNF- α 含量;③干扰素与布地奈德有协同作用,可联合阻止炎症因子的产生,对免疫蛋白水平进行适当改善,提升免疫系统调节能力,促使免疫系统趋于稳态。

综上所述,重组干扰素 $\alpha-2b$ 雾化治疗小儿毛细支气管炎效果良好。可有效降低机体炎症反应,调节和增加患儿免疫功能,且不易复发,值得临床推广使用。

参 考 文 献:

- [1] PINTO J M, SCHAIRER J L, PETROVA A. Duration of hospitalization in association with type of inhalation therapy used in the management of children with nonsevere, acute bronchiolitis[J]. *Pediatrics & Neonatology*, 2016, 57(2): 140-144.
- [2] WURZEL D F, RANGANATHAN S. No evidence that heliox inhalation therapy improves important outcomes for infants with bronchiolitis[J]. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 2016, 52(12): 1114-1116.
- [3] 许静,周旭红,邓全敏.雾化吸入不同剂量重组人干扰素 $\alpha 1b$ 治疗小儿急性毛细支气管炎的疗效比较[J]. *海南医学*, 2017, 28(13): 2116-2118.
- [4] MUNI R M B, HASHIM R, CHAI Y H, et al. Dietary prebiotics and probiotics influence growth performance, nutrient digestibility and the expression of immune regulatory genes in snakehead (*Channa striata*) fingerlings[J]. *Aquaculture*, 2016, 460: 59-68.
- [5] HEIKKIL P, FORMA L, KORPPI M. High-flow oxygen therapy is more cost-effective for bronchiolitis than standard treatment—a decision tree analysis[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2016, 51(12): 1393-1402.
- [6] 张春平.重组人干扰素 $\alpha-1b$ 雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎的临床疗效观察[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(63): 12427.
- [7] REYNOLDS C J, SULEYMAN O M, ORTEGA-PRIETO A M, et al. T cell immunity to zika virus targets immunodominant epitopes that show cross-reactivity with other Flaviviruses[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 672.
- [8] TIAN-HU Y U. The relationship between the levels of blood ECP, urine LTE4 and clinical scores in children patients with RSV bronchiolitis[J]. *Journal of Clinical Experimental Medicine*, 2016, 15(4): 347-350.
- [9] 康利娜,成芳,安红,等.雾化吸入重组人干扰素 $\alpha 1b$ 治疗小儿毛细支气管炎的临床观察[J]. *中国药房*, 2016(6): 758-760.
- [10] KIM Y G, BALTABEKOVA A Z, ZHIYENBAY E E, et al. Recombinant vaccinia virus-coded interferon inhibitor B18R: expression, refolding and a use in a mammalian expression system with a RNA-vector[J]. *PLoS One*, 2017, DOI: 10.1371/journal.pone.0189308.
- [11] 唐秀英,李莉,席向红,等.儿童反复呼吸道感染与免疫球蛋白及 IgG 亚类的相关性研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2016, 24(8): 873-876.
- [12] HAN R F, LI H Y, WANG J W, et al. Study on clinical effect and immunologic mechanism of infants capillary bronchitis secondary bronchial asthma treated with bacterial lysates broncho-vaxom[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(10): 2151-2155.
- [13] 马科,卢蓉,寇艳,等.利巴韦林联合布地奈德雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎的临床疗效及其对血清白介素 4、干扰素 γ 水平的影响研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2016, 24(3): 31-34.
- [14] HUANG L, ZHANG W, YANG Y, et al. Application of extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe acute respiratory distress syndrome induced by avian Influenza A (H7N9) viral pneumonia: national data from the Chinese multicentre collaboration[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 23.
- [15] ZHONG Q, FENG H, LU Q, et al. Recurrent wheezing in neonatal pneumonia is associated with combined infection with Respiratory syncytial virus and staphylococcus aureus or klebsiella pneumoniae[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 995.

(唐勇 编辑)