

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.22.015
文章编号: 1005-8982 (2024) 22-0089-05

临床研究·论著

重组人干扰素 α 2b联合1,6-二磷酸果糖对轮状病毒肠炎患儿胃肠激素及炎症因子水平的影响*

杜宝静¹, 关江峰², 申永静¹, 谈威威¹, 李敏叶¹

(1. 邯郸市妇幼保健院 儿科, 河北 邯郸 056000; 2. 邯郸市第一医院
儿科, 河北 邯郸 056001)

摘要: 目的 探究重组人干扰素 α 2b联合1,6-二磷酸果糖对轮状病毒肠炎患儿的胃肠激素及炎症因子水平的影响。**方法** 前瞻性选取2018年6月—2023年6月邯郸市妇幼保健院接收的100例轮状病毒肠炎患儿,按信封抽签法随机分为单一组和联合组,每组50例。单一组给予重组人干扰素 α 2b,联合组给予重组人干扰素 α 2b联合1,6-二磷酸果糖。比较两组症状改善情况和治疗前后的胃肠激素、心肌酶谱、免疫球蛋白及炎症因子水平。**结果** 联合组的退热时间、止吐时间、大便恢复正常时间、脱水纠正时间均低于单一组($P < 0.05$)。联合组治疗前后胃泌素、胃动素、血管活性肠肽、乳酸脱氢酶、肌酸激酶同工酶MB、肌酸激酶、免疫球蛋白A、免疫球蛋白G、免疫球蛋白M、白细胞介素-17、白细胞介素-35、肿瘤坏死因子- α 的差值均高于单一组($P < 0.05$)。**结论** 重组人干扰素 α 2b联合1,6-二磷酸果糖对轮状病毒肠炎患儿胃肠激素及炎症因子水平的影响较为显著。

关键词: 轮状病毒肠炎; 重组人干扰素 α 2b; 1,6-二磷酸果糖; 胃肠激素水平; 炎症因子

中图分类号: R725.7

文献标识码: A

Effects of recombinant human interferon α 2b combined with fructose-1,6-bisphosphate on levels of gastrointestinal hormones and inflammatory factors in children with rotavirus enteritis*

Du Bao-jing¹, Guan Jiang-feng², Shen Yong-jing¹, Tan Wei-wei¹, Li Min-ye¹

(1. Department of Pediatrics, Handan Maternal and Child Health Hospital, Handan, Hebei 056000, China;
2. Department of Pediatrics, Handan First Hospital, Handan, Hebei 056001, China)

Abstract: Objective To explore the effects of recombinant human interferon α 2b combined with fructose-1,6-bisphosphate on the levels of gastrointestinal hormones and inflammatory factors in children with rotavirus enteritis. **Methods** A total of 100 children with rotavirus enteritis admitted to the Handan Maternal and Child Health Hospital from June 2018 to June 2023 were prospectively selected, and they were randomly divided into a single group and a combined group, with 50 cases in each group. The single group was given recombinant human interferon α 2b, and the combined group was given recombinant human interferon α 2b plus fructose-1,6-bisphosphate. The improvement of symptoms and the levels of gastrointestinal hormones, myocardial enzymes, immunoglobulins and inflammatory factors before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The combined group showed shorter time to resolution of fever, time to stop vomiting, time to normalize bowel movements, and time to dehydration correction compared with the single group ($P < 0.05$). In the combined group, the differences in levels of gastrin, motilin, vasoactive intestinal peptide, lactate dehydrogenase, creatine

收稿日期: 2024-04-23

* 基金项目: 河北省自然科学基金(No: H2022109014); 河北省2019年度医学科学研究课题(No: 20191809)

[通信作者] 李敏叶, E-mail: lmy000@aliyun.com; Tel: 15690017663

kinase isoenzyme MB, creatine kinase, immunoglobulin A, immunoglobulin G, immunoglobulin M, interleukin-17, interleukin-35, and tumor necrosis factor- α before and after treatment were greater than those in the single group ($P < 0.05$). **Conclusions** The combination of recombinant human interferon $\alpha 2b$ and fructose-1,6-bisphosphate has a significant impact on the levels of gastrointestinal hormones and inflammatory factors in children with rotavirus enteritis.

Keywords: rotavirus enteritis; recombinant human interferon $\alpha 2b$; fructose-1,6-bisphosphate; gastrointestinal hormone levels; inflammatory factors

轮状病毒通过破坏小肠黏膜细胞导致急性水样腹泻、呕吐、发热等症状,严重者可因脱水和电解质紊乱威胁生命^[1]。儿童因免疫系统尚未成熟成为轮状病毒的高风险群体,因此,寻找有效的治疗方法以减轻病毒引起的症状和后果仍是儿科研究的一个重点。重组人干扰素 $\alpha 2b$ 作为一种通过基因工程技术从健康人的白细胞中提取并纯化的蛋白质,被证明能够模拟自然干扰素的抗病毒效应,通过激活宿主免疫应答,增强机体对病毒的清除能力^[2-3]。其在乙型肝炎、部分癌症等疾病中的应用显示了其广泛的临床价值。1,6-二磷酸果糖作为糖代谢中的关键中间物,通过调控细胞内能量代谢,改善机体对多种疾病状态的适应能力,包括感染性疾病^[4]。尤其在提高机体抗氧化水平、减轻炎症反应方面,1,6-二磷酸果糖显示出了较好的疗效^[5]。因此,其在轮状病毒引起的肠炎治疗中,有望为减轻肠道炎症、促进肠黏膜修复提供新的治疗策略。在此背景下,基于重组人干扰素 $\alpha 2b$ 和 1,6-二磷酸果糖在抗病毒和改善细胞能量代谢方面的潜在效益,提出了一种全新的治疗视角。本研究旨在探究重组人干扰素 $\alpha 2b$ 联合 1,6-二磷酸果糖对轮状病毒肠炎患儿胃肠激素及炎症因子水平的影响,有望为儿童轮状病毒肠炎的管理提供新的策略,从而改善全球儿童健康状况。

1 资料与方法

1.1 研究对象

前瞻性选取 2018 年 6 月—2023 年 6 月邯郸市妇幼保健院接收的 100 例轮状病毒肠炎患儿,按信封抽签法随机分为单一组和联合组,每组 50 例。单一组年龄 2~9 岁,平均 (4.58 ± 0.23) 岁;病程 3~25 h,平均 (11.28 ± 0.86) h。联合组年龄 2~8 岁,平均 (4.45 ± 0.25) 岁;病程 4~21 h,平均 (11.34 ± 0.92) h。两组患者年龄、病程比较,经 t 检验,差异无统计学

意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会审批,患者签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《儿童腹泻病诊断治疗原则的专家共识》^[6]中轮状病毒肠炎的诊断标准;②轮状病毒抗原为阳性;③病程 < 3 d。

1.2.2 排除标准 ①入院前服用过止泻药物;②对本研究药物过敏;③无法配合治疗。

1.3 方法

两组均接受基础治疗,包括补充液体以确保电解质和酸碱平衡,同时应用生态制剂优化肠道微生物组成。单一组患儿通过皮下注射重组人干扰素 $\alpha 2b$, $1 \mu\text{g}/\text{次}$, 1 次/d,持续 7 d。联合组在单一组基础上,静脉滴注 1,6-二磷酸果糖, $150 \text{ mg}/\text{kg}$, 1 次/d,持续 7 d。

1.4 临床指标

统计两组患儿治疗后退热时间、止吐时间、大便恢复正常时间、脱水纠正时间。治疗前后,在清晨空腹状态下抽取患儿静脉血 5 mL 并放入预先冷却的试管中, $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 静置 1 h 充分凝固,使用全自动低速离心机 $4\ 000 \text{ r}/\text{min}$ 离心 10 min,分离出上层血清用于后续检测。采用酶联免疫吸附试验检测胃泌素 (Gastrin, GAS)、胃动素 (Motilin, MOT)、血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP)、血浆乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶同工酶 MB (creatine kinase-MB, CK-MB) 及肌酸激酶 (creatine kinase, CK) 水平;采用免疫比浊法检测免疫球蛋白 A (Immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白 G (Immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白 M (Immunoglobulin M, IgM) 水平;采用全自动生化分析仪检测白细胞介素-17 (Interleukin-17, IL-17)、白细胞介素-35 (Interleukin-35, IL-35)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 26.0 统计软件。计数资料以构成比(%)表示,比较用 χ^2 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 两组症状改善情况

治疗后,联合组与单一组退热时间、止吐时间、大便恢复正常时间、脱水纠正时间比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);联合组均低于单一组。见表 1。

表 1 两组症状改善情况比较 ($n=50, \bar{x} \pm s$)

组别	退热时间/h	止吐时间/d	大便恢复正常时间/d	脱水纠正时间/d
联合组	12.87 \pm 1.48	2.07 \pm 0.17	3.29 \pm 0.23	2.06 \pm 0.19
单一组	19.24 \pm 2.14	4.86 \pm 0.53	6.74 \pm 0.65	4.13 \pm 0.46
t 值	17.311	35.444	35.381	29.410
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 两组治疗前后胃肠激素水平的变化

两组治疗前后 GAS、MOT、VIP 的差值比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);联合组均高于单一组。见表 2。

表 2 两组治疗前后胃肠激素指标的差值比较

($n=50, \bar{x} \pm s$)

组别	GAS 差值/(ng/L)	MOT 差值/(ng/L)	VIP 差值/(pg/mL)
联合组	25.23 \pm 2.34	97.55 \pm 10.58	32.07 \pm 3.81
单一组	17.07 \pm 1.81	43.69 \pm 5.17	25.80 \pm 2.53
t 值	19.504	32.342	9.694
P 值	0.000	0.000	0.000

2.3 两组治疗前后心肌酶谱水平的变化

两组治疗前后 LDH、CK-MB、CK 的差值比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);联合组均高于单一组。见表 3。

2.4 两组治疗前后免疫球蛋白水平的变化

两组治疗前后 IgA、IgG、IgM 的差值比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);联合组均高于单一组。见表 4。

表 3 两组治疗前后心肌酶谱指标的差值比较

($n=50, u/L, \bar{x} \pm s$)

组别	LDH 差值	CK 差值	CK-MB 差值
联合组	86.91 \pm 8.26	80.14 \pm 8.37	15.97 \pm 1.92
单一组	56.41 \pm 6.17	49.38 \pm 5.89	11.00 \pm 1.63
t 值	20.918	21.252	13.954
P 值	0.000	0.000	0.000

表 4 两组治疗前后免疫球蛋白的差值比较

($n=50, g/L, \bar{x} \pm s$)

组别	IgA 差值	IgG 差值	IgM 差值
联合组	0.54 \pm 0.44	2.21 \pm 0.28	0.22 \pm 0.11
单一组	0.32 \pm 0.35	1.13 \pm 0.15	0.14 \pm 0.13
t 值	2.767	24.042	3.322
P 值	0.000	0.000	0.025

2.5 两组治疗前后炎症因子水平的变化

两组治疗前后 IL-17、TNF- α 、IL-35 的差值比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);联合组均高于单一组。见表 5。

表 5 两组治疗前后炎症因子指标的差值比较

($n=50, pg/mL, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-17 差值	IL-35 差值	TNF- α 差值
联合组	22.64 \pm 2.58	97.07 \pm 11.34	12.62 \pm 1.31
单一组	15.24 \pm 1.67	74.07 \pm 8.56	8.22 \pm 0.93
t 值	17.026	11.447	19.366
P 值	0.000	0.000	0.000

3 讨论

轮状病毒通过口服-粪便途径传播,儿童一旦感染便在小肠黏膜细胞中迅速复制,破坏肠黏膜,引起腹泻、呕吐和发热等症状,严重影响儿童的营养吸收和健康状况^[7-8]。重组人干扰素 $\alpha 2b$ 联合 1,6-二磷酸果糖成为一种新的治疗尝试。重组人干扰素 $\alpha 2b$ 能够模拟人体自然产生的干扰素,通过增强机体的抗病毒反应来对抗病毒感染^[9-10]。联合使用重组人干扰素 $\alpha 2b$ 和 1,6-二磷酸果糖治疗轮状病毒肠炎的理念在于综合利用两种药物的不同作用机制,即通过干扰素 $\alpha 2b$ 直接抑制病毒复制和调节免疫反应,同时利用 1,6-二磷酸果糖支持和优化细胞能量状态,共同促进肠道黏膜的恢复和减轻

炎症^[11-12]。这种联合治疗策略不仅针对病毒本身,也关注到恢复患者肠道功能和整体健康状态,显示在复杂的病毒性疾病治疗中采用多靶点治疗策略的重要性和潜在优势。

本研究结果显示,联合组在退热时间、止吐时间、大便恢复正常时间及脱水纠正时间等临床指标上均显著优于单一治疗组,与华静明等^[13]的研究结果相似,表明重组人干扰素 α 2b联合1,6-二磷酸果糖在轮状病毒肠炎中疗效较好,不仅直接反映联合治疗可以缓解轮状病毒肠炎症状,还间接加速患儿恢复过程。联合组治疗前后GAS、MOT、VIP的差值均高于单一治疗组,这些指标主要与肠道动力学相关,反映了肠道运动功能的变化。GAS主要由胃的G细胞分泌,主要功能是刺激胃酸的分泌,从而帮助消化蛋白质^[14]。MOT的功能是刺激胃肠道平滑肌收缩,加快胃排空速度,有助于食物在肠道中的传输^[15]。VIP有多种生物学功能,包括扩张血管、降低血压、放松平滑肌、增加肠道分泌和抑制胃酸分泌^[16]。GAS、MOT、VIP水平降低可能直接影响肠道运动功能,有助于缓解轮状病毒肠炎患儿的临床症状,如腹泻和腹痛^[17-18]。轮状病毒感染导致的肠道炎症可能会刺激这些肠激素过度分泌,从而加剧肠道运动功能失调,引起患儿腹泻加重^[19]。联合治疗通过降低这些激素水平,有助于减轻肠道过度蠕动,缓解腹泻症状,从而加快患儿的恢复过程。联合组治疗前后LDH、CK-MB、CK的差值均高于单一治疗组。LDH、CK-MB、CK都是体内酶类,用于评估组织损伤程度,其中LDH参与能量代谢,CK-MB特异于心肌损伤,而CK广泛指示肌肉损害,表明重组人干扰素 α 2b联合1,6-二磷酸果糖治疗能够更有效地减轻轮状病毒肠炎患儿的组织损伤^[20-21]。重组人干扰素 α 2b的抗病毒活性可直接减少轮状病毒的复制和传播,从而减轻病毒对肠道及其他组织的直接损伤^[22]。1,6-二磷酸果糖作为一种参与能量代谢的关键中间产物,可通过改善细胞的能量状态,增强细胞对炎症和损伤的抵抗能力,从而减轻病程中可能出现的组织损伤。联合组治疗前后IgA、IgG、IgM的差值均高于单一治疗组,表明联合治疗能够促进患儿体内抗体的产生,增强机体对轮状病毒的免疫防御能力。1,6-二磷酸果糖作为细胞能量代谢的重要中间体,有助于提高免疫细胞,尤其是B细

胞的能量水平,从而增强其生产抗体的能力。抗体产生是机体清除病毒、防止病毒复制和传播的关键机制,通过提高抗体水平,联合治疗有助于加速病毒的清除,减轻病毒对肠道的损害^[23]。联合组在降低炎症指标IL-17和TNF- α 水平上表现出显著效果,同时提高抗炎细胞因子IL-35水平,进一步证实联合治疗在调节免疫反应和控制炎症过程中的优势。IL-17、TNF- α 和IL-35是免疫系统中的关键细胞因子,其在调控炎症和免疫反应中起着重要作用。过多的IL-17、TNF- α 可能导致组织损伤和慢性炎症,IL-35可以抑制Th17细胞的活化和促炎细胞因子的产生,从而调节免疫反应,减轻炎症。炎症反应在轮状病毒肠炎的病理过程中起着核心作用,过度的炎症反应不仅损害肠黏膜,还会加重病情^[24]。因此,联合治疗能够有效调节免疫反应,降低炎症因子水平,从而减轻肠道损伤。

本研究证实,重组人干扰素 α 2b联合1,6-二磷酸果糖治疗轮状病毒肠炎的有效性,其优势在于能够综合发挥抗病毒、调节免疫反应、改善能量代谢等多方面的作用,从而显著改善患儿的临床症状和免疫功能。这一发现为轮状病毒肠炎的治疗提供了新的策略,有助于提高疗效,减轻患儿病情。

参 考 文 献 :

- [1] BURNETT E, PARASHAR U D, TATE J E. Global impact of rotavirus vaccination on diarrhea hospitalizations and deaths among children < 5 years old: 2006-2019[J]. *J Infect Dis*, 2020, 222(10): 1731-1739.
- [2] MENG Z J, WANG T Y, CHEN L, et al. The effect of recombinant human interferon alpha nasal drops to prevent COVID-19 pneumonia for medical staff in an epidemic area[J]. *Curr Top Med Chem*, 2021, 21(10): 920-927.
- [3] MENG Z J, WANG T Y, CHEN L, et al. The effect of recombinant human interferon alpha nasal drops to prevent COVID-19 pneumonia for medical staff in an epidemic area[J]. *Curr Top Med Chem*, 2021, 21(10): 920-927.
- [4] 王青伟,李悦,刘强,等. 1,6-二磷酸果糖口服液对急性心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡、氧化应激和能量代谢的影响及可能机制研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30(5): 40-44.
- [5] 彭程,黎金雨,赵云. 1,6-二磷酸果糖对小儿病毒性心肌炎心肌酶谱和心功能的影响[J]. *岭南心血管病杂志*, 2020, 26(5): 585-588.
- [6] 中华医学会儿科学分会消化学组,中华医学会儿科学分会感染学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童腹泻病诊断治疗原则的专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(8): 634-636.

- [7] ARAKAKI L, TOLLEFSON D, KHARONO B, et al. Prevalence of rotavirus among older children and adults with diarrhea: a systematic review and meta-analysis[J]. *Vaccine*, 2021, 39(33): 4577-4590.
- [8] GLASS R I, TATE J E, JIANG B M, et al. The rotavirus vaccine story: from discovery to the eventual control of rotavirus disease[J]. *J Infect Dis*, 2021, 224(12 Suppl 2): S331-S342.
- [9] 常秀, 赵静, 侯召权, 等. 基于 TLR3/TRIF 通路分析重组人干扰素 $\alpha 2b$ 联合炎琥宁对病毒性肺炎患儿的疗效与作用机制[J]. *临床误诊误治*, 2023, 36(2): 128-132.
- [10] 陈庆贤, 沈芝君, 林红满, 等. 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 和拉米夫定序贯治疗免疫耐受期慢性乙型肝炎患儿的临床疗效观察[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(4): 83-87.
- [11] 连换杰, 刘玉娇, 邓娅君. 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 联合甲强龙对喘息性支气管炎患儿 EOS、SP-D、25-(OH) D_3 水平的影响[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(12): 1444-1447.
- [12] 查玉玲, 李军. 1,6-二磷酸果糖联合西药改善慢性心力衰竭患者心功能的 meta 分析和 GRADE 质量评价[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(20): 81-85.
- [13] 华静明, 李艳玲, 孙晓宝, 等. 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 联合 1,6-二磷酸果糖治疗儿童轮状病毒肠炎的效果及心肌保护作用[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(20): 117-120.
- [14] 梁雄, 赵贵君, 汪锋, 等. 微小 RNA-18a 联合胃泌素 17 在早期胃癌中的诊断价值[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2023, 45(1): 33-36.
- [15] 陈泰宇, 唐学贵, 蒋小东, 等. 白术多糖基于 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗溃疡性结肠炎小鼠的实验研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(8): 24-30.
- [16] 车明璐, 严香, 王冬雨, 等. 基于 VIP/PACAP 介导的肠道免疫功能失调探讨强的松治疗免疫性血小板减少症的效应机制[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(21): 33-40.
- [17] 王刚祚, 姚宝珍. 罗伊氏乳杆菌对小兒轮状病毒感染肠炎的疗效及其对患儿肠道菌群与胃肠激素的影响[J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(1): 47-50.
- [18] 邓国清, 鲁利群, 黄莉, 等. 维生素 D 辅助治疗小儿轮状病毒性肠炎的效果及对免疫功能、胃肠激素的影响[J]. *临床误诊误治*, 2021, 34(8): 22-26.
- [19] 朱英莉, 王延玲. 醒脾养儿颗粒结合蒙脱石散治疗轮状病毒性肠炎患儿的临床疗效以及对炎症因子和心肌酶谱水平的影响[J]. *中国医药导刊*, 2022, 24(7): 687-691.
- [20] 袁军, 王瑞仓, 李燕, 等. 血小板计数、乳酸脱氢酶及可溶性白细胞介素-2 受体水平评估恶性淋巴瘤患者骨髓浸润的临床价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(10): 72-77.
- [21] 顾黔琳, 徐丹, 张涵. 肌酸激酶同工酶 MB、肌钙蛋白 I、氨基末端脑钠肽前体对非 ST 段抬高心肌梗死的诊断价值[J]. *中国医药导报*, 2024, 21(11): 47-50.
- [22] 刘新光, 李伟, 马统帅. 小青龙口服液联合重组人干扰素 $\alpha 2b$ 治疗小儿合胞病毒肺炎的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(7): 1528-1533.
- [23] OTERO C E, LANGEL S N, BLASI M, et al. Maternal antibody interference contributes to reduced rotavirus vaccine efficacy in developing countries[J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(11): e1009010.
- [24] KIM J H, KIM K, KIM W. Genipin inhibits rotavirus-induced diarrhea by suppressing viral replication and regulating inflammatory responses[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 15836.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 杜宝静, 关江峰, 申永静, 等. 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 联合 1,6-二磷酸果糖对轮状病毒肠炎患儿胃肠激素及炎症因子水平的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(22): 89-93.

Cite this article as: DU B J, GUAN J F, SHEN Y J, et al. Effects of recombinant human interferon $\alpha 2b$ combined with fructose-1,6-bisphosphate on levels of gastrointestinal hormones and inflammatory factors in children with rotavirus enteritis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(22): 89-93.