

脾氨肽口服冻干粉联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的疗效及对免疫功能的影响

李小象, 周莉*, 赵亮, 周卞生

开封市儿童医院 感染与传染科, 河南 开封 475000

摘要: **目的** 分析脾氨肽口服冻干粉联合阿奇霉素治疗小儿肺炎支原体感染的疗效及对免疫功能的影响。**方法** 以 2013 年 5 月—2016 年 6 月开封市儿童医院诊治的肺炎支原体感染患儿 106 例为研究对象, 根据入组的先后顺序分为观察组和对照组, 每组 53 例。对照组患儿采用阿奇霉素序贯治疗, 观察组在对照组的基础上加用脾氨肽口服冻干粉, 均治疗 3 周。比较两组的临床疗效、T 细胞亚群 (CD_4^+ 、 CD_8^+ 、 CD_4^+/CD_8^+) 水平、细胞因子 (IL-10、IL-17、TGF- β 1) 水平及安全性。**结果** 观察组的临床总有效率为 94.39%, 显著高于对照组的 79.25%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 较治疗前显著升高 ($P < 0.05$), 且观察组的显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); CD_8^+ 较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组的显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的 IL-10、IL-17、TGF- β 1 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组的显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义。**结论** 脾氨肽口服冻干粉联合阿奇霉素治疗小儿肺炎支原体感染的临床疗效显著, 安全可靠, 可显著提高机体的细胞免疫功能, 同时降低免疫损伤。

关键词: 肺炎支原体; 小儿; 脾氨肽口服冻干粉; 阿奇霉素; 免疫

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)07-0950-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.07.014

Clinical effect of Spleen Aminopeptide Oral Lyophilized Powder combined with azithromycin on mycoplasma pneumonia in children and its influence on immune function

LI Xiao-xiang, ZHOU Li, ZHAO Liang, ZHOU Bian-sheng

Infection and infectious department, Children's hospital of Kaifeng city, Kaifeng 475000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Spleen Aminopeptide Oral Lyophilized Powder on mycoplasma pneumonia in children and its influence in immune function. **Methods** Totally 103 cases of children infected with mycoplasma pneumonia from May 2013 to June 2016 were selected and divided into observation group and control group, with 53 cases in each group. The control group were treated with azithromycin, and observation group were treated with azithromycin combined with Spleen Aminopeptide Oral Lyophilized Powder. The clinical effect, T cell subgroup (CD_4^+ , CD_8^+ , CD_4^+/CD_8^+) levels, serum cytokine levels (IL-10, IL-17, TGF- β 1) and safty were compared. **Results** The total effective rate of the observation group was 94.39%, which was significantly higher than that of the control group of 79.25% ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+ in two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+ in observation were higher than those in control group significantly ($P < 0.05$). The levels of CD_8^+ , IL-10, IL-17, TGF- β 1 in two groups were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$), and those indexes in observation were lower than those in control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Azithromycin combined with Spleen Aminopeptide Oral Lyophilized Powder has remarkable clinical effect on mycoplasma pneumonia in children, which is security and reliable, and can improve the cellular immune function and reduce the immune injury.

Keywords: mycoplasma pneumonia; children; Spleen Aminopeptide Oral Lyophilized Powder; azithromycin; immune

收稿日期: 2017-01-03

作者简介: 李小象 (1981—), 男, 本科, 主治医师, 研究方向为儿科感染及传染病。E-mail: lixiaoxiang_198110@medthesisonline.com

*通信作者 周莉 (1977—), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向为小儿神经内科。E-mail: zhouli_197701@medthesisonline.com

肺炎支原体是小儿呼吸系统疾病,特别是社区获得性肺炎的主要病因^[1],研究显示^[2],我国10%~30%的社区获得性肺炎患儿是由肺炎支原体感染引起,感染部位主要为上呼吸道、气管和支气管,发病机制多与呼吸道上皮吸附损伤、直接入侵以及机体免疫功能紊乱有关。目前临床治疗肺炎支原体感染的首选药物为大环内脂类抗生素,包括红霉素、克拉霉素、罗红霉素和阿奇霉素^[3]。但因近年来抗生素滥用,致使病原微生物的耐药性增强,同时支原体具有与宿主细胞极为相似的抗原成分,亦逃避机体免疫功能的监视,清除困难^[4]。因此开封市儿童医院在治疗小儿肺炎支原体感染的同时加用脾氨肽口服冻干粉,给予患儿免疫支持治疗,观察其临床疗效,并进一步分析脾氨肽对患儿免疫功能相关指标的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以2013年5月—2016年6月开封市儿童医院诊治的肺炎支原体感染患儿106例为研究对象,所有患儿均符合肺炎相关诊断标准^[5],经X线、痰液培养及血清学检查确诊。纳入标准:患儿年龄3~14岁,近2个月内无任何其他感染症状并未使用过丙种球蛋白等免疫增强剂,所有患儿家属均知情同意。排除标准:对治疗药物过敏者,合并细菌感染者,重症肺炎,合并心肝肾等严重脏器功能障碍、精神系统疾病者,治疗依从性不高,不能按要求完成临床治疗和观察者。将106例患儿根据入组的先后顺序分为观察组和对照组,每组53例,观察组中男21例,女32例,年龄3~14岁,平均年龄(6.83±3.06)岁,病程1~11d,平均病程(7.32±5.41)d,体质量15~35kg,平均体质量(22.60±7.87)kg;对照组年龄4~14岁,中男23例,女30例,平均年龄(6.60±3.51)岁,病程2~11d,平均病程(7.67±5.52)d,体质量16~35kg,平均体质量(22.01±7.62)kg。两组一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 方法

两组均首先给予止咳、退烧、化痰、抗感染、止惊厥等常规对症支持治疗。对照组第1周给予注射用乳糖酸阿奇霉素(华润双鹤药业股份有限公司,批号130401,规格0.25g)10mg/kg,溶于5%的葡萄糖注射液中静脉滴注,每天1次,连用3d,停药4d;第2周和第3周给予阿奇霉素分散片(西安利

君制药有限公司,批号130321,规格0.25g)10mg/kg,每天1次,口服,连用3d,停药4d。

观察组在对照组治疗方案的基础上加用脾氨肽口服冻干粉(浙江丰安生物制药有限公司,批号20130216,规格2mg)2mg,每天1次,口服,连用3周。

1.3 临床疗效评价^[5]

痊愈:咳嗽、咳痰、肺部啰音、发热及X线显示肺部阴影等临床症状和体征均消失,血常规恢复正常,痰液培养显示支原体阴性;显效:咳嗽、咳痰、肺部啰音明显好转,体温恢复正常,X线显示肺部阴影大部分已吸收;有效:临床症状和体征有所好转,X线显示肺部阴影有吸收;无效:咳嗽、咳痰、肺部啰音、发热及X线显示肺部阴影等临床症状和体征均无明显变化甚至加重。

总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 T细胞亚群水平 治疗前和治疗后采集患儿空腹外周静脉血5mL,采用美国贝克曼公司的EPICS-XL型流式细胞仪检测患儿外周血中T细胞亚群水平,包括CD₄⁺、CD₈⁺、CD₄⁺/CD₈⁺。

1.4.2 细胞因子 采用酶联免疫吸附法检测患儿血清中与免疫功能相关的细胞因子白介素-10(IL-10)、IL-17、人转化生长因子β1(TGF-β1)水平。

1.5 不良反应

两组患儿均于治疗前和治疗后检查肝肾功能,血、尿、粪常规,并统计两组治疗期间出现的用药相关的不良反应。

1.6 统计学方法

采用SPSS17.0统计学软件,计数资料以百分率表示,组间差异比较采用χ²检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异比较采用t检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组的临床总有效率为94.39%,显著高于对照组的79.25%,差异有统计学意义(P<0.05),见表1。

2.2 两组治疗前后T细胞亚群水平比较

治疗前,两组的T细胞亚群(CD₄⁺、CD₈⁺、CD₄⁺/CD₈⁺)水平比较,差异均无统计学意义;治疗后,两组的CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺较治疗前显著升高(P<0.05),且观察组的显著高于对照组,差异有统

计学意义 ($P < 0.05$); CD_8^+ 较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组的显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后细胞免疫相关指标水平比较

治疗前, 两组的细胞免疫相关指标 (IL-10、

IL-17、TGF- β 1) 水平比较, 差异均无统计学意义; 治疗后, 两组的 IL-10、IL-17、TGF- β 1 水平均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组的显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	53	21	12	9	11	79.25
观察	53	26	13	11	3	94.39*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组治疗前后体液免疫相关指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on levels of humoral immune indexes before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CD_4^+ /%		CD_8^+ /%		CD_4^+/CD_8^+	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	53	30.26 \pm 5.51	35.05 \pm 5.05*	34.88 \pm 6.35	28.59 \pm 0.30*	0.90 \pm 0.68	1.25 \pm 0.21*
观察	53	30.32 \pm 5.86	38.51 \pm 5.14*#	34.86 \pm 6.38	21.31 \pm 0.25*#	0.92 \pm 0.66	1.81 \pm 0.18*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组治疗前后细胞免疫相关指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on levels of cellular immune indexes between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-10/(pg·mL ⁻¹)		IL-17/(pg·mL ⁻¹)		TGF- β 1/(μ g·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	53	36.26 \pm 12.55	15.22 \pm 9.25*	18.39 \pm 8.07	11.59 \pm 6.71*	8.96 \pm 2.08	8.06 \pm 2.50*
观察	53	38.10 \pm 12.86	10.17 \pm 9.10*#	18.26 \pm 8.33	7.50 \pm 5.24*#	8.71 \pm 2.20	7.11 \pm 2.18*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 安全性比较

治疗后, 两组的肝肾功能, 血、尿、粪常规检查均未见明显异常。治疗过程中对照组共发现 3 例 (5.67%) 不良反应, 包括恶心 2 例, 食欲不振 1 例; 观察组共发生 5 例 (9.43%) 不良反应, 包括恶心 2 例, 食欲不振 3 例; 两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义。

3 讨论

肺炎支原体是儿童呼吸道感染的主要病原菌之一, 感染无性别差异, 可发生于任何年龄组, 但以学龄前儿童高发, 发病率因年份、就诊单位、季节、检测方法和判断标准的差异而不尽相同^[6], 其基本病理为间质性肺炎或毛细支气管病变, 可并发支气管肺炎, 也被称为原发性非典型性肺炎^[7]。临床症状主要为干咳、持续性发热, 部分患儿有喘息、气

促、咳痰症状, 严重者还可累及神经、消化、泌尿、循环等多个系统^[8]。目前临床对于肺炎支原体的发病机制尚不确定, 但大多认为与呼吸道上皮吸附损伤和免疫功能紊乱有关^[9]。支原体侵入呼吸道后游离于纤毛上皮, 隐藏在细胞间的隐窝内, 借助 P1 蛋白结合在黏膜上皮细胞膜的神经氨酸酶受体上, 不仅可避免宿主纤毛的清除以及免疫细胞的吞噬, 同时还可吸附宿主细胞的营养, 释放抗氧化物等有毒物质, 致使上皮细胞受损、坏死、脱落^[10]。支原体对机体免疫功能的影响可能为: 刺激肥大细胞、嗜酸性粒细胞等释放组胺等炎症介质, 诱发支气管平滑肌痉挛; 下调辅助性 T 细胞 (CD_4^+)、上调细胞毒性 T 细胞 (CD_8^+) 的表达, 引起细胞免疫功能紊乱; 支原体抗原与人体众多组织器官的部分抗原相同, 支原体感染后机体可产生抗正常细胞的自身

抗体,形成免疫复合物,引发皮疹等多种肺外表现,从而发生自身免疫损伤^[11]。

支原体无细胞壁,因此,内酰胺类等作用于细胞壁的抗生素对其无效;发病人群主要为学龄前儿童,喹诺酮类的作用位点为DNA回旋酶,对支原体有效,但其对婴幼儿及青少年毒副作用较大,因此临床限制应用。大环类脂类抗生素的抗菌作用机制与细菌细胞壁无关,作用位点为mRNA的50S亚基,抑制病原体蛋白质的合成,从而产生时间相关性抑制和杀灭病原微生物的作用,且对青少年毒副作用小,因此是目前临床推荐治疗肺炎支原体感染的首选^[12]。而阿奇霉素是新型大环类脂类抗生素,与红霉素等比较,具有不良反应少、稳定性高、分布容积高等优点,因此本研究中对于肺炎支原体患儿的基础治疗选择阿奇霉素^[13]。脾氨肽口服冻干粉为由新鲜猪脾脏中提取的多肽及核苷酸类等物质组成的免疫调节剂,其药理作用基础为:提高单核吞噬细胞功能,促进干扰素等细胞因子的释放,从而增强机体非特异性免疫能力;促进辅助性T淋巴细胞的数量和功能,促进与T细胞相关的IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-12、IL-18等细胞因子的表达,从而增强机体细胞免疫功能;促进B淋巴细胞的增殖和分化,上调免疫球蛋白的表达,从而提高机体体液免疫功能^[14]。

本研究中,联合应用脾氨肽口服冻干粉和阿奇霉素的观察组患儿的临床总有效率显著高于单用阿奇霉素的对照组,同时治疗后,两组的 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 较治疗前显著升高($P<0.05$),观察组的显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$); CD_8^+ 较治疗前显著降低($P<0.05$),观察组的显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。该研究结果与黄丽娜等^[15]研究结果基本一致,提示脾氨肽可显著提高阿奇霉素治疗肺炎支原体感染的临床疗效,且作用机制为上调辅助性T细胞(CD_4^+)、下调细胞毒性T细胞(CD_8^+)的表达。本研究还进一步观察了两组患儿治疗前后血清中与细胞免疫相关的细胞因子IL-10、IL-17、TGF- β 1的水平。IL-10为Th2细胞分泌的免疫抑制性细胞因子,主要生理功能为降低炎症对机体的破坏,维护机体的免疫平衡,因此当机体处于炎症状态时机体IL-10水平升高^[15]。TGF- β 1为一种功能众多的细胞因子,可通过抑制初始T细胞向Th1和Th2的分化而使机体的免疫功能维持在稳定状态;研究显示,IL-10和

TGF- β 1与肺炎支原体感染后的严重程度呈正相关^[16],急性发作期显著高于恢复期。IL-17是由独立的T细胞亚群Th17分泌,研究显示^[17]IL-17参与支原体感染后宿主的中性粒细胞的诱导延长,导致炎症延长和免疫损伤有关。本研究结果显示,治疗后,两组的IL-10、IL-17、TGF- β 1水平均较治疗前显著降低($P<0.05$),提示两组患儿治疗后的免疫炎症状态均较治疗前显著改善;观察组的显著低于对照组($P<0.05$),提示脾氨肽口服冻干粉可显著减轻肺炎支原体感染后的免疫损伤。同时本研究还显示,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义。提示脾氨肽口服冻干粉辅助治疗肺炎支原体感染安全可靠。

综上所述,脾氨肽口服冻干粉联合阿奇霉素治疗肺炎支原体感染临床疗效显著,安全可靠,可显著提高机体的细胞免疫功能,同时降低免疫损伤。

参考文献

- [1] Biondi E, McCulloh R, Alverson B, et al. Treatment of mycoplasma pneumonia: a systematic review [J]. Pediatrics, 2014, 133(6): 1081-90.
- [2] 吴倩, 吴起武. 儿童肺炎支原体感染流行病学研究进展 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(5): 1111-1114.
- [3] Meyer Sauter P M, van Rossum A M, Vink C. Mycoplasma pneumoniae in children: carriage, pathogenesis, and antibiotic resistance [J]. Curr Opin Infect Dis, 2014, 27(3): 220-227.
- [4] Paediatrics J G D O, Chang A B. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children (Review) [J]. Cochr Datab Syst Rev, 2015, 1(3): 1-32.
- [5] 胡亚美, 江载芳. 实用儿科学(上册) [M]. 第7版, 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1204-1205.
- [6] Izumikawa K, Izumikawa K, Takazono T, et al. Clinical features, risk factors and treatment of fulminant Mycoplasma pneumoniae pneumonia: a review of the Japanese literature [J]. J Inf Chemother, 2014, 20(3): 181-185.
- [7] Chaudhry R, Ghosh A, Chandolia A. Pathogenesis of Mycoplasma pneumoniae: An update [J]. Ind J Med Microbiol, 2015, 34(1): 7-16.
- [8] 傅霞. 不同年龄段肺炎支原体感染患儿的临床特点比较 [J]. 海南医学, 2014, 25(12): 1753-1755.
- [9] 付晓燕, 辛德莉, 秦选光. 儿童肺炎支原体感染流行病学、临床特点、发病机制及治疗研究进展 [J]. 山东医药, 2015, 55(4): 96-99.

- [10] 崔亚利, 陈丽珠, 陈永传. 小儿肺炎支原体感染诊治研究进展 [J]. 海南医学, 2016, 27(9): 1486-1488.
- [11] Youn Y S, Lee S C, Rhim J W, et al. Early Additional Immune-Modulators for *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children: An observation study [J]. Inf Chemother, 2014, 46(4): 239-247.
- [12] Leyenaar J K, Shieh M S, Lagu T, et al. Comparative effectiveness of ceftriaxone in combination with a macrolide compared with ceftriaxone alone for pediatric patients hospitalized with community-acquired pneumonia [J]. Ped Inf Dis J, 2014, 33(4): 387-392.
- [13] 崔明姬. 阿奇霉素在小儿肺炎支原体感染的应用效果探讨 [J]. 河北医学, 2014,20(1):156-158.
- [14] 李孔珍, 李孔英. 脾氨肽口服冻干粉治疗小儿肺炎支原体感染的疗效及对免疫学指标的影响 [J]. 中国妇幼保健研究, 2016, 27(1): 62-63.
- [15] 黄丽娜. 脾氨肽口服冻干粉对小儿肺炎支原体感染的临床疗效及对免疫的影响观察 [J]. 临床医学工程, 2016, 23(3): 317-318.
- [16] Dolgachev V A, Yu B, Sun L, et al. IL-10 overexpression alters survival in the setting of gram negative pneumonia following lung contusion [J]. Shock, 2014, 41(4): 301-310.
- [17] 刘淑民. 肺炎支原体肺炎患儿血清白介素 17 和白介素 23 表达的意义 [J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(9): 1676-1678.