

人免疫球蛋白联合万古霉素对新生儿败血症免疫功能和外周血清炎症因子的影响

谭举方, 周艳玲

荆州市中心医院 新生儿科, 湖北 荆州 434020

摘要: **目的** 研究人免疫球蛋白联合注射用盐酸去甲万古霉素对新生儿败血症免疫功能和外周血清炎症因子的影响。**方法** 选择2013年1月—2017年12月在荆州市中心医院进行诊治的61例新生儿败血症患儿作为研究对象, 随机分为对照组(31例)和观察组(30例)。对照组患儿静脉滴注注射用盐酸去甲万古霉素, 对于日龄 <7 d的新生儿静脉滴注的剂量为10 mg/kg, 2次/d, 对于日龄 >7 d的新生儿静脉滴注的剂量为10 mg/kg, 3次/d; 观察组在对照组基础上联合静脉滴注人免疫球蛋白, 每天400 mg/kg, 两组均治疗5 d。观察两组患儿的临床疗效, 比较两组住院时间、症状改善时间及治疗前后的外周血清炎症因子水平、免疫功能指标。**结果** 治疗后, 观察组的有效率为86.67%, 明显高于对照组的67.74%, 两组有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 观察组神经系统症状改善时间、住院时间、拒奶改善时间以及体温改善时间均明显短于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组外周血清白介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-23水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$); 且观察组以上指标明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 、CD3 $^{+}$ 和CD4 $^{+}$ 均明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$); 且观察组免疫功能指标明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 人免疫球蛋白联合注射用盐酸去甲万古霉素可有效改善新生儿败血症的免疫功能, 降低外周血清炎症因子水平, 提高临床效率, 值得临床推广应用。

关键词: 人免疫球蛋白; 万古霉素; 新生儿败血症; 免疫功能; 外周血清炎症因子

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)10-2041-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.10.024

Effects of human immunoglobulin combined with vancomycin on immune function and peripheral serum inflammatory factors in neonatal septicemia

TAN Jufang, ZHOU Yanling

Department of Pediatric, Jingzhou Central Hospital, Jingzhou 434020, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of Human Immunoglobulin combined with Norvancomycin Hydrochloride for Injection on immune function and peripheral serum inflammatory factors in neonatal septicemia. **Methods** Patients (61 cases) with neonatal septicemia in Jingzhou Central Hospital from January 2013 to December 2017 were divided into control (31 cases) and observation (30 cases) group randomly. Children in the control group was intravenous drip of Norvancomycin Hydrochloride for Injection, the intravenous infusion dose was 10 mg/kg for newborns younger than 7 days of age, twice daily, and 10 mg/kg for newborns older than 7 days of age, three times daily. Children in the observation group were iv administered with Human Immunoglobulin on the basis of control group, 400 mg/kg daily. Children in two groups were treated for 5 d. After treatment, clinical efficacy was observed, and the hospitalization time, symptoms improvement time, and the levels of inflammatory factors and immune function indexes before and after treatment in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the observation was 86.67%, which was significantly higher than 67.74% in the control group, and there was difference between two groups ($P<0.05$). After treatment, the time of nervous system symptoms improvement, hospitalization, and the improvement time of refusing milk and temperature in the observation group were significantly shorter than those in the control group, and there was difference between two groups ($P<0.05$). After treatment, the levels of IL-6, TNF- α , and IL-23 in two groups were significantly

收稿日期: 2019-06-20

第一作者: 谭举方(1979—), 女, 湖北荆州人, 硕士, 副主任医师, 研究方向为新生儿。E-mail: tanjufang_1988@163.com

decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these indexes in the observation group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, $CD4^+/CD8^+$, $CD3^+$ and $CD4^+$ in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the immune function indexes in the observation group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Human Immunoglobulin combined with Norvancomycin Hydrochloride for Injection can effectively improve the immune function of neonatal septicemia, reduce the level of peripheral serum inflammatory factors, and improve the effective rate of treatment. It is worthy of clinical application.

Key words: Human Immunoglobulin; vancomycin; neonatal septicemia; immune function; peripheral serum inflammatory factors

新生儿败血症作为新生儿重要的致死性疾病,是新生儿期极为常见的危重症,其病死率高达13%~50%,主要的病原菌包括大肠埃希菌以及葡萄球菌属,常规治疗新生儿败血症的方法主要为抗生素治疗,但随着耐药菌株的日益增多,抗生素的治疗效果往往不佳^[1-3]。因新生儿的自身免疫系统普遍尚未发育成熟,免疫球蛋白无法透过胎盘,免疫功能会显著的降低。丙种球蛋白是一种临床上广泛使用的免疫抑制剂,具有便捷、高效的优点,可以使重度患者的病情获得迅速改善^[4]。本研究将万古霉素以及丙种球蛋白联合使用,并探讨二者联用对新生儿败血症免疫功能和外周血清炎症因子的影响,以期探讨出一种更为有效的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2013年1月—2017年12月在荆州市中心医院进行诊治的61例新生儿败血症患儿,均符合相关的诊断标准^[4],入院前均未采取影响免疫功能治疗及抗生素治疗,日龄小于28 d。排除药物过敏体质者、外伤、合并其他自身免疫性疾病、病毒感染、肝肾功能不全以及先天性心脏病等疾病的患儿。随机将患儿分为两组。其中观察组30例,男17例,女13例;日龄1~28 d,平均 (16.39 ± 4.25) d;出生体质量2 225~4 376 g,平均 $(3 149.26 \pm 45.38)$ g;足月儿12例,早产儿18例;继发感染11例,原发感染19例;血培养病原菌:表皮葡萄球菌6例,草绿色葡萄球菌4例,金黄色葡萄球菌5例,大肠埃希菌7例,B群链球菌6例,肠球菌1例,克雷伯杆菌1例。对照组31例,男17例,女14例;日龄1~28 d,平均 (16.45 ± 3.47) d;出生体质量 $(2 231 \sim 4 359)$ g,平均 $(3 154.38 \pm 46.29)$ g;足月儿13例,早产儿18例;继发感染12例,原发感染19例;血培养病原菌:表皮葡萄球菌5例,草绿色葡萄球菌5例,金黄色葡萄球菌7例,大肠埃希菌6例,B群链球菌6例,肠球菌1例,克雷伯杆菌1例。所有患儿的家长均签订知情同意书。两组的基线资料具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组患者静脉滴注注射用盐酸去甲万古霉素[神威药业(张家口)有限公司生产,国药准字H13021999,规格:0.4 g(40万单位),生产批号:13030521、14081104、15021035、16100311、17071813]治疗,对于日龄 < 7 d的新生儿静脉滴注的剂量为10 mg/kg,2次/d,对于日龄 > 7 d的新生儿静脉滴注的剂量为10 mg/kg,3次/d。观察组患者在对照组治疗的基础上静脉滴注人免疫球蛋白(辽阳嘉德血液制品有限公司生产,国药准字S20053007,规格300 mg/支,生产批号:130512、140626、151013、160315、170121)治疗,每天400 mg/kg,初始药物滴速为每分钟5滴,30 min后如果未发生不良反应,则可适量加快速度,于2 h内完成静脉滴注。两组均治疗5 d。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效标准^[5] 显效为经过5 d的治疗后,患儿的体温恢复平稳,皮肤颜色恢复红润,进食恢复正常,脑脊液检查正常,细菌培养检测结果转阴;有效为经过5 d的治疗后,患儿的脑脊液检查或细菌培养结果有所改善;无效为经过5 d的治疗后,患儿的细菌培养未发生转阴。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.3.2 住院时间和临床症状改善时间 比较两组患儿神经系统症状改善时间、住院时间、拒奶以及体温改善时间。

1.3.3 血清炎症因子 采用ELISA双抗体夹心法对两组治疗前后的外周血清白介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-23水平进行比较。

1.3.4 免疫功能指标 采用赛默飞世尔科技有限公司生产的Attune® NxT流式细胞仪检测两组患儿治疗前后的 $CD4^+/CD8^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD3^+$ 和 $CD4^+$ 等免疫功能指标。

1.4 统计学分析

采用SPSS 16.0统计学软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,经 t 检验,组间率的比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

治疗后,观察组的有效率为86.67%,明显高于对照组的67.74%,两组有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组患儿住院时间和症状改善时间对比

治疗后,观察组神经系统症状改善时间、住院

时间、拒奶改善和体温改善时间均明显短于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组外周血清炎症因子水平对比

治疗后,两组血清IL-6、TNF- α 、IL-23水平均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组以上指标明显低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组细胞免疫功能对比

治疗后,两组CD4⁺/CD8⁺、CD3⁺和CD4⁺均明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组免疫指标明显高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表1 两组临床疗效对比

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	31	12	9	10	67.74
观察	30	15	11	4	86.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组患儿的住院时间和症状改善时间对比

Table 2 Comparison on hospitalization time and symptom improvement time between two groups

组别	n/例	神经系统症状改善时间/d	住院时间/d	拒奶改善时间/d	体温改善时间/d
对照	31	8.75 $\pm$ 1.94	11.23 $\pm$ 3.78	7.49 $\pm$ 2.35	6.20 $\pm$ 2.59
观察	30	6.24 $\pm$ 1.53*	8.75 $\pm$ 2.46*	5.13 $\pm$ 1.74*	3.92 $\pm$ 1.45*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组外周血清炎症因子水平对比

Table 3 Comparison on serum levels of inflammatory factors between two groups

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	IL-23/(pg·mL ⁻¹)
对照	31	治疗前	91.37 $\pm$ 7.42	131.46 $\pm$ 17.28	154.35 $\pm$ 16.93
		治疗后	59.64 $\pm$ 6.38*	78.23 $\pm$ 10.49*	89.32 $\pm$ 10.25*
观察	30	治疗前	90.54 $\pm$ 7.39	131.59 $\pm$ 16.95	155.79 $\pm$ 17.23
		治疗后	33.75 $\pm$ 5.62**	43.15 $\pm$ 9.24**	47.65 $\pm$ 8.49**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与治疗前后对照组比较: ** $P < 0.05$

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

表4 两组细胞免疫功能对比

Table 4 Comparison on cellular immune function between two groups

组别	n/例	观察时间	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD3 ⁺ /%
对照	31	治疗前	1.15 $\pm$ 1.30	25.44 $\pm$ 4.53	28.38 $\pm$ 6.25	30.37 $\pm$ 5.26
		治疗后	1.29 $\pm$ 1.35*	24.57 $\pm$ 4.62	35.65 $\pm$ 7.83*	35.24 $\pm$ 6.15*
观察	30	治疗前	1.14 $\pm$ 1.47	25.37 $\pm$ 4.38	27.41 $\pm$ 6.39	30.25 $\pm$ 5.39
		治疗后	1.61 $\pm$ 1.42**	26.63 $\pm$ 4.38	42.34 $\pm$ 6.13**	41.58 $\pm$ 5.22**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与治疗前后对照组比较: ** $P < 0.05$

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

3 讨论

新生儿败血症的发病机制为新生儿时期因免疫屏障功能较差,致病菌极易侵入患儿机体的血循环中,于血液中进行大量的繁殖,继而产生毒素,导致全身炎症反应综合征的发生,即为败血症。新生

儿败血症的临床表现主要为不吃、肝脾肿大、体温不稳定、呼吸暂停、病理性黄疸、体重不增加、不哭、惊厥以及硬肿等。新生儿感染后由于机体非特异性以及特异性免疫功能缺陷,极易发生扩散导致败血症,因此治疗新生儿败血症时,不仅应进行抗菌

治疗,免疫疗法极为关键^[6-8]。选择一种可以有效治疗新生儿败血症的方案是临床研究的热点问题。人免疫球蛋白作为一种临床上广泛使用的包括广谱抗细菌、病毒以及其他病原菌的免疫球蛋白G抗体的免疫增强剂,可以有效发挥免疫调节与免疫替代的双重治疗效果,静脉滴注给药后能快速升高血液免疫球蛋白G水平^[9-10]。

IL-6以及IL-23是影响机体造血功能、免疫功能以及急性期反应程度的重要细胞因子。新生儿发生细菌性感染后,血清IL-6、IL-23水平可以有效反映感染的严重程度。TNF- α 作为集体炎症反应中最早产生的一种关键性促炎细胞因子,可以促进各种炎症介质以及细胞因子发生失控性释放,导致失控性全身炎症反应,还能促进血管内皮细胞表达,即上调细胞间黏附分子-1,参与炎症反应^[11-13]。本研究发现,两组治疗后血清IL-6、TNF- α 、IL-23均明显降低($P<0.05$),且观察组明显低于对照组($P<0.05$);两组治疗后的CD4⁺/CD8⁺、CD3⁺和CD4⁺等细胞免疫功能指标均明显升高($P<0.05$),且观察组更为明显($P<0.05$)。人免疫球蛋白联合万古霉素可以有效改善新生儿败血症的免疫功能,降低外周血清炎性因子水平。人免疫球蛋白不仅能下调IL-6、TNF- α 和IL-23等致炎细胞因子的血清表达水平,抑制炎症反应,还能加快患者机体清除病原体的速度,对感染的进一步发展进行有效的控制。

本研究发现,观察组的总有效率明显高于对照组($P<0.05$);观察组患儿的神经系统症状改善时间、住院时间、拒奶改善时间以及体温改善时间均明显短于对照组($P<0.05$),表明人免疫球蛋白联合万古霉素对新生儿败血症具有较为显著的治疗效果,能有效提高败血症患儿的生存状况。其原因可能与人免疫球蛋白对抗炎症反应,改善免疫功能,增强抵御感染能力相关。人免疫球蛋白治疗新生儿败血症的具体作用机制为:通过与病原分泌的毒素结合或者与病原体结合,并且对微生物与靶细胞受体之间的结合进行影响,显著降低毒力,促进补体的产生,增强机体的免疫调节功能以及抗感染功能,从而有助于消灭病原^[14-16]。因此,在合理选用抗生素治疗的基础上,联合静脉滴注人免疫球蛋白是治疗新生儿败血症的较好方法。

综上所述,人免疫球蛋白联合注射用盐酸去甲万古霉素可有效改善新生儿败血症患儿的免疫功能,降低外周血清炎性因子水平,提高临床疗效,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 贾忠兰,毕福玲,张彩明.新生儿败血症病原菌分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(1):197-200.
- [2] 徐家新,赵武,诸宏伟,等.NICU中新生儿败血症及呼吸机相关肺炎的病原菌及耐药性分析[J].蚌埠医学院学报,2016,41(10):1278-1281.
- [3] Mishra S N. "Clinico-Microbiological analysis of CoNS isolated from blood cultures of neonatal septicemia cases in a tertiary care hospital in odisha" -an Original Research Article[J]. Int J Contemp Med Res, 2016, 3(9): 2617-2621.
- [4] 吴雅娟,李翠霞,何志萍.大剂量丙种球蛋白治疗新生儿ABO溶血效果及对神经行为的影响[J].现代中西医结合杂志,2015,24(11):1216-1217.
- [5] 申昆玲,姜玉武.儿科学[M].第3版.北京:北京大学医学出版社,2013:34-41.
- [6] 高新颖,黄立新,胡建山.新生儿败血症病原菌耐药性分析及C-反应蛋白与降钙素测定对预后的评估意义[J].河北医药,2016,38(11):1723-1725.
- [7] 黄丽娇,庄晖,刘丽明.联合检测PCT、IL-6和CRP水平在预测未足月胎膜早破患者并发绒毛膜羊膜炎及新生儿败血症的临床价值研究[J].中国妇幼保健,2016,31(17):3471-3474.
- [8] 徐艳,由军,毛春梅,等.新生儿败血症的临床特征、病原菌分布及耐药特点分析[J].哈尔滨医科大学学报,2016,50(2):156-158.
- [9] 张波,朱武,谢万华,等.新生儿败血症炎症细胞因子、降钙素原和内毒素的检测及临床意义[J].海南医学院学报,2016,22(22):2779-2781.
- [10] 李少芳,黎华连.新生儿败血症血清中降钙素原含量对炎症反应程度、脏器功能损伤的评估价值[J].海南医学院学报,2017,23(7):976-979.
- [11] 郑铠军,杨秀芳,陈简,等.心型脂肪酸结合蛋白检测联合无创心排量监测在新生儿败血症心肌损伤诊断中的应用[J].实用临床医药杂志,2016,20(21):4-6,13.
- [12] 刘雨,吴运芹,庄严,等.线粒体偶联因子6、细胞色素C在新生儿败血症中的变化及临床意义[J].中国小儿急救医学,2017,24(7):536-540.
- [13] 杨长仪,张宝泉,陈涵强.胎膜早破新生儿脐血白细胞介素6和C反应蛋白水平与早发型新生儿败血症的关系[J].中国新生儿科杂志,2017,32(2):110-114.
- [14] 刘云凤,邹朝春,杨华琴,等.静脉输注的免疫丙种球蛋白(IVIG)不同给药方式治疗新生儿ABO溶血病的临床疗效比较[J].中国实验血液学杂志,2016,24(6):1842-1845.
- [15] 艾奇,乔丽津.免疫性血小板减少症患儿应用大剂量静脉丙种球蛋白可能的血液细胞毒性的临床观察[J].中国医院药学杂志,2015,35(5):435-437.
- [16] 郭宏,王安杏,孙牧.重症心肌炎患者经丙种球蛋白治疗的临床效果对其cTnT、CK-MB、BNP水平的影响[J].中国医药导报,2016,13(22):61-64.