

细菌溶解产物胶囊联合匹多莫德治疗儿童反复呼吸道感染的临床研究

王 芳

鄂州市妇幼保健院 儿科, 湖北 鄂州 436099

摘 要: **目的** 探究细菌溶解产物胶囊联合匹多莫德治疗儿童反复呼吸道感染的临床疗效。**方法** 选取 2014 年 6 月—2015 年 1 月在鄂州市妇幼保健院儿科接受治疗的反复呼吸道感染患儿 88 例为研究对象, 根据治疗方案的不同分为对照组和治疗组, 每组各 44 例。对照组口服匹多莫德颗粒, 400 mg/次, 2 次/d, 治疗 2 周后调整为 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服细菌溶解产物胶囊, 1 粒/d, 连用 10 d, 停用 20 d, 循环 3 次。两组患者连续治疗 3 个月, 并随访 6 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组患儿的血清细胞因子水平、体液免疫功能。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 81.82%、95.45%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-10 (IL-10) 水平显著降低, 而白细胞介素-12 (IL-12)、 γ -干扰素 (IFN- γ) 水平显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿免疫球蛋白 A (IgA) 和免疫球蛋白 G (IgG) 水平显著升高, 而免疫球蛋白 E (IgE) 水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患儿反复呼吸道感染发作次数、退热时间、咳嗽消失时间及肺部啰音消失时间的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 细菌溶解产物胶囊联合匹多莫德治疗儿童反复呼吸道感染具有较好的临床疗效, 可改善机体免疫功能, 减少反复呼吸道感染发作次数, 缩短退热时间、咳嗽时间及肺部啰音消失时间, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 细菌溶解产物胶囊; 匹多莫德颗粒; 儿童反复呼吸道感染; 细胞因子; 免疫功能

中图分类号: R974; R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)07-0990-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.07.015

Clinical study on Bacterial Lysates Capsules combined with pidotimod in treatment of recurrent respiratory tract infections in children

WANG Fang

Department of Pediatrics, Ezhou Maternal and Child Health Hospital, Ezhou 436099, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy of Bacterial Lysates Capsules combined with pidotimod in treatment of recurrent respiratory tract infections in children. **Methods** Children (88 cases) with recurrent respiratory tract infections in Department of Pediatrics of Ezhou Maternal and Child Health Hospital from June 2013 to January 2015 were enrolled in this study. According to the different treatment plans, children were divided into control and treatment groups, and each group had 44 cases. Children in the control group were *po* administered with Pidotimod Granules, 400 mg/time, twice daily, and the frequency of drug administration was adjusted to once daily after 2 weeks treatment. Children in the treatment group were *po* administered with Bacterial Lysates Capsules on the basis of the control group, 1 grain/time, and the medication was stopped for 20 d after 2 weeks treatment, cycled for 3 times. Children in two groups were treated for 3 months, and followed up for 6 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the serum levels of cytokines and immune function in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 81.82% and 95.45%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, IL-6 and IL-10 in two groups were significantly decreased, but IL-12 and IFN- γ in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, IgA and IgG in two groups were significantly increased, but IgE in two groups were

收稿日期: 2016-01-20

作者简介: 王 芳 (1976—), 女, 本科, 主治医师, 研究方向为儿科。Tel: 13986422275 E-mail: wangf19769@163.com

significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, attack frequency of recurrent respiratory tract infections, antifebrile time, cough disappeared time, and lung rale disappeared time in the treatment group were significantly better than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Bacterial Lysates Capsules combined with pidotimod has the clinical curative effect in treatment of recurrent respiratory tract infections in children, and can improve immune function, reduce the attack frequency of recurrent respiratory tract infections, shorten antifebrile time, cough disappeared time, and lung rale disappeared time, which has a certain clinical application value.

Key words: Bacterial Lysates Capsules; Pidotimod Granules; recurrent respiratory tract infections in children; cytokines; immunologic function

在儿童呼吸道疾病中反复呼吸道感染是比较常见的,其好发于2~6岁的儿童,其特点为病程长、易反复发作等^[1-2],临床上以反复发热,咳嗽,咳痰,不耐风寒等为主要表现。反复呼吸道感染属于一种综合性疾病,病因复杂,可能与机体的免疫功能低下、先天性因素、微量元素缺乏等有关,如不及时治疗容易引起心肌炎、肺炎、哮喘、肾炎等疾病,严重影响患儿的生长发育以及身体健康^[3]。匹多莫德为人工合成的一种免疫调节剂,可改善患儿的免疫功能,对治疗儿童反复呼吸道感染有着一定的作用;而细菌溶解产物胶囊除了具有调节机体免疫功能的作用外还具有抗病毒的作用^[4]。基于以上两种药物的药理作用,本研究应用细菌溶解产物胶囊联合匹多莫德治疗儿童反复呼吸道感染,取得了满意的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年6月—2015年1月在鄂州市妇幼保健院儿科接受治疗的反复呼吸道感染患儿88例为研究对象。其中男45例,女43例;年龄2~10岁,平均年龄 (4.55 ± 1.32) 岁;年发作次数8~16次,平均 (9.32 ± 1.48) 次。患儿均符合《实用内科》中反复呼吸道感染的诊疗标准^[5]。所有患儿都签署知情同意书。

排除标准:(1)过敏体质的患儿;(2)存在严重器质性病变和肝、肾功能性障碍的患儿;(3)患有免疫性疾病的患儿;(4)近期应用过免疫调节剂的患儿。

1.2 药物

细菌溶解产物胶囊由瑞士欧姆制药有限公司生产,规格3.5 mg/粒,产品批号20130208;匹多莫德颗粒由浙江仙琚制药股份有限公司生产,规格2 g:0.4 g/袋,产品批号130312。

1.3 分组和治疗方法

所有患儿根据治疗方案的不同分为对照组和治疗组,每组各44例。其中对照组男22例,女22例;年龄2~9岁,平均 (4.51 ± 1.23) 岁;年发作次数9~16次,平均 (9.25 ± 1.36) 次。治疗组男23例,女21例;年龄2~10岁,平均 (4.48 ± 1.25) 岁;年发作次数8~12次,平均 (9.13 ± 1.53) 次。两组患儿一般临床资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

所有患儿都给予止咳、祛痰、解热和抗感染治疗。对照组口服匹多莫德颗粒,400 mg/次,2次/d,治疗2周后调整为1次/d。治疗组在对照组基础上口服细菌溶解产物胶囊,1粒/d,连用10 d,停用20 d,循环3次。两组连续治疗3个月,并随访6个月。

1.4 疗效判定标准^[6]

停药半年内没有发生呼吸道感染或者发生1次者为显效;停药半年内呼吸道感染次数没有明显减少或者次数没有明显减少,但每次病情均较前减轻,治疗疗程也较前段者为有效;停药半年内呼吸道感染次数和病程均没有明显变化者为无效。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

所有患儿均在治疗前和治疗结束后清晨空腹抽取肘静脉血4 mL,保存备用。采用酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、 γ -干扰素(IFN- γ)和白细胞介素-12(IL-12)水平;采用免疫透射比浊法测定血清免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)及免疫球蛋白E(IgE)水平;所有操作步骤均严格按照试剂盒内说明书进行操作。观察两组反复呼吸道感染发作次数、退热时间、咳嗽消失时间及肺部啰音消失时间。

1.6 不良反应

观察治疗过程中两组患者的恶心、头晕等不良

反应发生情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析, 连续变量分析使用 t 检验, 率的比较选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 25 例, 有效 11 例, 总有效率为 81.82%; 治疗组显效 30 例, 有效 12 例, 总有效率为 95.45%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组细胞因子比较

治疗前, 两组患儿血清细胞因子间没有明显差别。治疗后, 两组患儿 IL-6、IL-10 水平显著降低, 而 IL-12、IFN- γ 水平显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组免疫功能比较

治疗前, 两组患儿血清体液免疫因子间没有明显差别。治疗后, 两组患儿 IgA 和 IgG 水平显著升高, 而 IgE 水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组临床症状比较

治疗后, 治疗组患儿反复呼吸道感染发作次数、退热时间、咳嗽消失时间及肺部啰音消失时间的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

所有患儿均未发生严重不良反应。对照出现 2 例恶心、1 例头晕, 不良反应发生率为 6.82%; 治疗组出现 3 例恶心、1 例头晕, 不良反应发生率为 9.09%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 44 | 25 | 11 | 8 | 81.82 |
| 治疗 | 44 | 30 | 12 | 2 | 95.45* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 44$)

Table 2 Comparison on cytokines between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 44$)

| 组别 | 观察时间 | IL-6/(ng·L ⁻¹) | IL-10/(ng·L ⁻¹) | IL-12/(ng·L ⁻¹) | IFN- γ /(ng·L ⁻¹) |
|----|------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 80.17 \pm 5.88 | 146.79 \pm 22.83 | 1.66 \pm 0.71 | 80.91 \pm 8.82 |
| | 治疗后 | 60.47 \pm 5.94* | 103.52 \pm 15.86* | 2.67 \pm 0.68* | 93.54 \pm 9.33* |
| 治疗 | 治疗前 | 80.19 \pm 5.86 | 146.87 \pm 22.74 | 1.67 \pm 0.68 | 80.87 \pm 8.74 |
| | 治疗后 | 39.62 \pm 5.43* Δ | 81.42 \pm 15.63* Δ | 4.39 \pm 0.63* Δ | 116.75 \pm 9.67* Δ |

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

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

表 3 两组免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 44$)

Table 3 Comparison on immune function between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 44$)

| 组别 | 观察时间 | IgA/(g·L ⁻¹) | IgG/(g·L ⁻¹) | IgE/(IU·mL ⁻¹) |
|----|------|---------------------------|----------------------------|------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 0.48 \pm 0.13 | 7.25 \pm 1.24 | 241.58 \pm 17.79 |
| | 治疗后 | 1.29 \pm 0.25* | 8.29 \pm 1.74* | 198.72 \pm 10.85* |
| 治疗 | 治疗前 | 0.49 \pm 0.12 | 7.23 \pm 1.12 | 241.63 \pm 17.84 |
| | 治疗后 | 2.48 \pm 0.23* Δ | 11.22 \pm 1.86* Δ | 126.55 \pm 10.62* Δ |

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

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

表 4 两组临床症状比较 ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

Table 4 Comparison on clinical symptom between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

| 组别 | 反复呼吸道感染发作次数/次 | 退热时间/d | 咳嗽消失时间/d | 肺部啰音消失时间/d |
|----|---------------|--------------|--------------|--------------|
| 对照 | 4.36 ± 1.22 | 7.52 ± 1.33 | 11.28 ± 2.18 | 8.81 ± 1.82 |
| 治疗 | 1.53 ± 0.45* | 3.42 ± 1.25* | 7.68 ± 1.55* | 5.32 ± 1.45* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

反复呼吸道感染是指 1 年内上下呼吸道感染发作的次数比较频繁, 且超过 7 次以上。近年来, 有关研究表明, 反复呼吸道感染患儿的机体细胞免疫和体液免疫能力低下, 这可能就是导致反复呼吸道感染诱发并使得病程迁延的主要因素^[7-8]。所以对反复呼吸道感染的治疗要以提高患儿机体的免疫功能为主。

匹多莫德一种口服的免疫调节剂, 它是通过作用在免疫反应的不同阶段来增强机体免疫能力, 它可刺激机体非特异性自然免疫系统, 使得自然杀伤细胞的活性增强, 还能增强中性粒细胞以及单核巨噬细胞的趋化性、吞噬以及杀伤能力, 促进淋巴细胞增值, 在机体免疫能力低下时可刺激 IL-2 和 IFN- γ 的合成与释放, 进而调节细胞免疫使其逐渐恢复正常。同时, 匹多莫德还可以刺激 B 淋巴细胞增值与产生相关抗体, 进而改善机体的体液免疫功能^[9]。相关研究表明, 虽然匹多莫德对细菌和病毒不能起到直接杀灭的作用, 但可通过增强机体的免疫能力, 来发挥其明显的抗菌和抗病毒的作用^[10]。

细菌溶解产物胶囊为 8 种常见呼吸道细菌 (即流感嗜血杆菌、草绿色链球菌、肺炎克雷伯菌、肺炎双球菌、臭鼻克雷伯菌、化脓性链球菌、金黄色葡萄球菌、卡他奈瑟菌) 的冻干溶解物。细菌溶解产物胶囊口服入胃后, 其将活性成分以分子形式透小肠绒毛进入肠道淋巴滤泡, 并由树突状细胞摄取和加工细菌溶解产物抗原, 在传递给 T 淋巴细胞, 被激活的 T 淋巴细胞移动到肠系膜淋巴结处就会分化成 Th1 和 Th2 细胞。活化的免疫细胞和分泌性抗体经血管、淋巴管移行到其他淋巴组织, 在肺、支气管发生渗出或外渗作用, 当外来病原突破呼吸道黏膜屏障, 免疫细胞和抗体到达靶部位, IgA 识别并包被病原, 巨噬细胞识别被调理的病原吞噬杀灭病原, 清除感染^[11]。细菌溶解产物胶囊与匹多莫德联用, 不仅能够增强临床疗效, 还能明显的发挥出解热降温和抗病毒等作用; 不仅加强了对患儿病因

的治疗, 还有效的改善了患儿机体的免疫能力, 进而减轻患儿机体自身应激反应的水平, 对机体起到保护作用。

反复呼吸道感染的发生、发展与 Th1/Th2 的免疫漂移有着极大的相关性。Th1 细胞因子有抗炎作用, 能够对 IgE 等免疫球蛋白所导致的变态反应起到拮抗作用; 而 Th2 细胞因子则有促炎作用, 能够诱导 IgE 介导的免疫反应, 引发炎症级联反应^[12]。本研究中, 同对照组相比, 治疗组患儿血清 IL-12、IFN- γ 水平显著升高, 而 IL-6、IL-10 水平显著降低 ($P < 0.05$), 说明细菌溶解产物胶囊与匹多莫德联用可上调儿童反复呼吸道感染所致的 IL-12、IFN- γ 等 Th1 型细胞因子的低表达, 并下调 IL-6、IL-10 等 Th2 型细胞因子的高表达, 进而纠正机体 Th1/Th2 的免疫漂移。

体液免疫的重要组成成分为 IgA、IgG、IgE 及 IgM 等免疫球蛋白。IgA 和 IgG 是机体体液免疫中最为重要的有效分子, 是反应机体体液免疫的敏感性指标^[13]。IgE 能够刺激嗜酸性粒细胞和肥大细胞释放组胺等炎症介质, 进而诱导呼吸道炎症发生。所以患儿免疫球蛋白表达的高低对其反复呼吸道感染有着绝对的影响^[14]。本研究中, 同对照组相比, 治疗组患儿血清 IgE 水平显著降低, IgA、IgG 水平显著升高 ($P < 0.05$), 说明细菌溶解产物胶囊与匹多莫德联用能够纠正患儿反复呼吸道感染所导致的体液免疫失衡。本次研究中, 两组患儿在治疗过程中的不良反应发生情况上却没有明显差别; 在随访期间, 治疗组患儿反复呼吸道感染发作次数、退热时间、咳嗽时间、肺部啰音消失时间改善情况均好于对照组 ($P < 0.05$); 对照组与治疗组总有效率分别为 81.82%、95.45%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 这可能与细菌溶解产物胶囊联合匹多莫德增强机体免疫能力有关。

综上所述, 细菌溶解产物胶囊联合匹多莫德治疗儿童反复呼吸道感染具有较好的临床疗效, 可改善机体免疫功能, 减少反复呼吸道感染发作次数,

缩短退热时间、咳嗽时间及肺部啰音消失时间，具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Bloemers B L, van Furth A M, Weijerman M E, *et al.* High incidence of recurrent wheeze in children with down syndrome with and without previous respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2010, 29(1): 39-42.
- [2] Jiang X, Sun L, Wang B, *et al.* Health-related quality of life among children with recurrent respiratory tract infections in Xi'an, China [J]. *PloS one*, 2013, 8(2): e56945.
- [3] Schaad U B. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review [J]. *World J Pediatr*, 2010, 6(1): 5-12.
- [4] Broers C J, Gemke R J, Weijerman M E, *et al.* Frequency of lower respiratory tract infections in relation to adaptive immunity in children with Down syndrome compared to their healthy sibling [J]. *Acta Paediatrica*, 2012, 101(8): 862-867.
- [5] 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 第12版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1623-1640.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 58-60.
- [7] Hao Q, Dong B R, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (2): CD006895.
- [8] Kainulainen L, Vuorinen T, Rantakokko-Jalava K, *et al.* Recurrent and persistent respiratory tract viral infections in patients with primary hypogammaglobulinemia [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(1): 120-126.
- [9] 徐小军, 赵志刚, 徐建中. 匹多莫德(万适宁)的药理作用及其临床应用 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2003, 3(2): 115-117.
- [10] 杨莉萍, 傅得兴. 新型免疫调节剂匹多莫德 [J]. 中国新药杂志, 2004, 13(4): 300-304.
- [11] Fernando De B, Gianfranco S. Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art [J]. *Multidiscipl Respir Med*, 2013, 8(1): 33.
- [12] 王琦, 李红, 王宁萍, 等. 反复呼吸道感染患儿免疫球蛋白及相关细胞因子水平分析 [J]. 宁夏医学院学报, 2007, 29(5): 451-453.
- [13] 朱晓萍, 尹文艳, 蒋红雨, 等. 反复呼吸道感染患儿血清免疫球蛋白、IgG 亚类及细胞免疫水平 [J]. 临床儿科杂志, 2010, 28(2): 135-137.
- [14] 文忠. 反复呼吸道感染对患儿体液免疫功能的影响 [J]. 中国医药指南, 2011, 9(5): 23-25.