

细菌溶解产物联合布地奈德治疗儿童反复呼吸道感染支气管炎的临床研究

尹丽明, 陈红华, 冯晓英

克拉玛依市中心医院 儿科, 新疆 克拉玛依 834000

摘要: **目的** 探讨细菌溶解产物胶囊联合吸入用布地奈德混悬液治疗儿童反复呼吸道感染支气管炎的临床疗效。**方法** 选取2014年3月—2015年3月克拉玛依市中心医院收治的反复呼吸道感染支气管炎患儿78例, 将所有患儿采用随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各39例。对照组雾化吸入吸入用布地奈德混悬液1 mg, 2次/d。治疗组在对照组基础上口服细菌溶解产物胶囊3.5 mg, 1次/d, 每月连用10 d, 停20 d。两组患儿均连续治疗3个月。观察两组的临床疗效, 同时比较两组治疗前后免疫球蛋白IgA、IgM、IgG、白介素4 (IL-4)、白介素10 (IL-10)、干扰素 γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平及TNF- α mRNA表达量, 记录12个月内呼吸道感染次数。**结果** 治疗后, 对照组、治疗组的总有效率分别为74.36%、92.31%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组IL-4、TNF- α 水平及TNF- α mRNA表达量均下降, IgA、IgM、IgG、IL-10、IFN- γ 水平均上升, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组这些指标的改善情况优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组上呼吸道感染次数、下呼吸道感染次数少于对照组, 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吸入用布地奈德混悬液治疗儿童反复呼吸道感染支气管炎具有较好的临床疗效, 可明显改善体液免疫功能, 降低炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 细菌溶解产物胶囊; 吸入用布地奈德混悬液; 反复呼吸道感染支气管炎; 免疫球蛋白; 炎症因子; 肿瘤坏死因子 α

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)08-1273-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.08.036

Clinical study on bacterial lysates combined with budesonide in treatment of recurrent respiratory tract infection in children

YIN Li-ming, CHEN Hong-hua, FENG Xiao-ying

Department of Pediatrics, Karamay Central Hospital, Karamay 834000, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical effect of Bacterial Lysates Capsules combined with Budesonide Suspension for inhalation in treatment of recurrent respiratory tract infection in children. **Methods** Children (78 cases) with recurrent respiratory tract infection in the Karamay Central Hospital from March 2014 to March 2015 were divided into the control and treatment groups according to the random number table, and each group had 39 cases. Children in the control group were given Budesonide Suspension for inhalation 1 mg, twice daily. Children in the treatment group were administered with Bacterial Lysates Capsules on the basis of the control group 3.5 mg, once daily, used for 10 d, and stop for 20 d in one month. Children in two groups were treated for 3 months. After treatment, the efficacy was evaluated. The levels of immunoglobulin IgA, IgM, IgG, interleukin 4 (IL-4), interleukin 10 (IL-10), interferon gamma (IFN- γ), tumor necrosis factor (TNF- α), and TNF- α mRNA expression were detected. After 12 months of continuous observation, times of respiratory tract infection were recorded. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 74.36% and 92.31%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, levels of IL-4 and TNF- α and TNF- α mRNA expression in the two groups were significantly decreased, while levels of IgA, IgM, IgG, IL-10, and IFN- γ were increased, and the differences were statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). The times of upper respiratory tract infection and lower respiratory tract infection in the treatment group were less than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Bacterial Lysates Capsules combined with Budesonide Suspension for inhalation has good clinical efficacy in treatment of recurrent respiratory tract infection in

收稿日期: 2016-06-06

作者简介: 尹丽明 (1973—), 女, 副主任医师, 大学本科, 研究方向为儿内科、儿童保健。Tel: 13999312098 E-mail: jiangs1357@163.com

children, can obviously improve the humoral immune function, and reduce the inflammatory reaction, which has a certain clinical application value.

Key words: Bacterial Lysates Capsules; Budesonide Suspension for inhalation; recurrent respiratory tract infection; immunoglobulin; inflammatory cytokines; TNF- α

反复呼吸道感染支气管炎是一种频繁、无规律发作的支气管感染性疾病,并且随着疾病进展,部分可发展为哮喘,不仅会造成机体免疫力进一步下降,损害器官及系统功能,还会影响患儿正常生长发育。研究表明,患有该类疾病患儿存在机体免疫失衡^[1]。肿瘤坏死因子 α (TNF- α)是临床常见的促炎细胞因子,可参与机体免疫反应。布地奈德属于吸入型糖皮质激素,可直接作用于病变部位,控制机体炎性水平,降低呼吸道阻力,但部分停药后易复发。细菌溶解产物提取自8种呼吸道常见的呼吸道病原菌,可提高T淋巴细胞反应性和抗病毒能力,减少反复呼吸道感染次数,控制病情^[2]。因此本文分析了细菌溶解产物联合布地奈德治疗儿童反复呼吸道感染支气管炎的效果和对炎性因子水平、免疫功能影响,为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2014年3月—2015年3月克拉玛依市中心医院收治的反复呼吸道感染支气管炎患儿78例。其中男48例,女30例,年龄2~9岁,平均年龄 (4.91 ± 1.05) 岁;病程7个月~4年,平均病程 (2.06 ± 0.86) 年;呼吸道感染次数8~16次/年,平均 (11.26 ± 1.86) 次/年。

纳入标准:符合《实用内科学》中拟定的支气管炎诊断标准^[3];年龄2~9岁;经医院伦理委员会通过,患儿家长知情并自愿签署知情同意书。

排除标准:合并严重心、肾、肺等功能障碍;合并支气管异物、肺发育不良、先天性心脏病等疾病;入组前3个月接受其他免疫刺激或抑制剂治疗,入组前2周接受糖皮质激素治疗;免疫缺陷;急性或慢性感染者;过敏体质。

1.2 药物

吸入用布地奈德混悬液由AstraZeneca Pty Ltd公司生产,规格2 mL:1 mg,产品批号140621;细菌溶解产物胶囊由OM Pharma SA公司生产,规格3.5 mg/粒,产品批号150708。

1.3 分组及治疗方法

将所有患儿采用随机数字表法分为对照组和治

疗组,每组各39例。其中对照组男23例,女16例,年龄2~9岁,平均 (5.16 ± 1.18) 岁;病程7个月~3年,平均 (1.98 ± 0.75) 年;呼吸道感染次数8~16次/年,平均 (12.26 ± 1.97) 次/年。治疗组男25例,女14例,年龄2~8岁,平均 (4.15 ± 1.13) 岁;病程9个月~4年,平均 (2.15 ± 0.97) 年;呼吸道感染次数9~15次/年,平均 (10.83 ± 1.71) 次/年。两组患者性别、年龄、病程、每年呼吸道感染次数比较,差异无统计学意义,具有可比性。

两组患儿入院后均给予抗感染、解痉等常规治疗。对照组雾化吸入吸入用布地奈德混悬液1 mg, 2次/d。治疗组在对照组基础上口服细菌溶解产物胶囊3.5 mg, 1次/d,每月连用10 d,停20 d。两组患儿均连续治疗3个月。

1.4 疗效评价标准

参照《实用内科学》^[3]拟定评估临床疗效。显效:临床症状基本消失,停药6个月未发生呼吸道感染;有效:临床症状消失或明显改善,停药6个月后出现上呼吸道感染次数减少;无效:未达到上述标准。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

治疗前后行空腹静脉采血,采用透射免疫比浊法检测免疫球蛋白IgA、IgM、IgG水平,采用ELISA法检测白介素4 (IL-4)、白介素10 (IL-10)、干扰素 γ (IFN- γ)水平,试剂盒由南京建成生物有限公司提供。采用实时荧光定量法检测TNF- α 水平,采用实时荧光定量PCR技术测定TNF- α mRNA表达量。

两组患儿均每3个月评定1次,持续观察12个月,记录两组上呼吸道感染次数、下呼吸道感染次数。

1.6 不良反应

记录两组治疗期间出现的用药不良反应。

1.7 统计学方法

采用统计学软件SPSS 19.0处理数据,计数资料以百分数表示,采用Fisher确切概率法或 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 18 例, 有效 11 例, 治疗总有效率为 74.36%, 治疗组显效 23 例, 有效 13 例, 治疗总有效率为 92.31%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组免疫球蛋白水平比较

治疗前, 两组 IgA、IgM、IgG 水平比较无差异。治疗后, 两组 IgA、IgM、IgG 水平均显著上升, 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上升程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 IL-4、IL-10、IFN- γ 水平比较

治疗前, 两组 IL-4、IL-10、IFN- γ 水平比较差异无差异, 治疗后, 两组 IL-4 水平下降, IL-10、IFN- γ 水平上升, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些指标改善情况优于对照

组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 TNF- α 水平及 TNF- α mRNA 表达比较

治疗前, 两组 TNF- α 水平、TNF- α mRNA 表达量无差异。治疗后, 两组 TNF- α 水平、TNF- α mRNA 表达量均下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述指标改善情况优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 两组呼吸道感染次数比较

治疗组上呼吸道感染次数、下呼吸道感染次数少于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组不良反应比较

治疗组中, 1 例乏力, 2 例恶心, 1 例嗜睡; 对照组, 2 例乏力, 1 例皮疹。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	例/ <i>n</i>	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	39	18	11	10	74.36
治疗	39	23	13	3	92.31*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组免疫球蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 39$)

Table 2 Comparison on immunoglobulin levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 39$)

组别	观察时间	IgA/(g·L ⁻¹)	IgM/(g·L ⁻¹)	IgG/(g·L ⁻¹)
对照	治疗前	0.63 ± 0.21	1.09 ± 0.43	6.71 ± 1.27
	治疗后	0.97 ± 0.28*	1.32 ± 0.42*	8.16 ± 1.31*
治疗	治疗前	0.61 ± 0.20	1.11 ± 0.39	6.86 ± 1.15
	治疗后	1.25 ± 0.37* [▲]	1.59 ± 0.54* [▲]	9.73 ± 1.38* [▲]

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 IL-4、IL-10、IFN- γ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 39$)

Table 3 Comparison on IL-4, IL-10, and IFN- γ levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 39$)

组别	观察时间	IL-4/(ng·L ⁻¹)	IL-10/(ng·L ⁻¹)	IFN- γ /(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	95.82 ± 12.19	147.74 ± 34.26	841.05 ± 112.67
	治疗后	86.26 ± 11.05*	171.05 ± 42.05*	1 011.35 ± 220.05*
治疗	治疗前	91.26 ± 15.64	145.26 ± 41.26	831.26 ± 141.05
	治疗后	77.46 ± 10.71* [▲]	192.26 ± 44.26* [▲]	1 213.05 ± 225.64* [▲]

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4 两组 TNF- α 水平、TNF- α mRNA 表达量的比较
($\bar{x} \pm s$, $n = 39$)

Table 4 Comparison on TNF- α levels and expression of TNF- α mRNA between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 39$)

组别	观察时间	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	TNF- α mRNA 表达量/%
对照	治疗前	264.26 $\pm$ 28.33	1.07 $\pm$ 0.43
	治疗后	241.05 $\pm$ 27.64*	0.65 $\pm$ 0.26*
治疗	治疗前	271.05 $\pm$ 29.64	1.10 $\pm$ 0.36
	治疗后	220.16 $\pm$ 28.64* [▲]	0.34 $\pm$ 0.19* [▲]

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5 两组呼吸道感染次数比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 39$)

Table 5 Comparison of times of respiratory tract infection between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 39$)

组别	上呼吸道感染次数/次	下呼吸道感染次数/次
对照	4.89 $\pm$ 1.71	2.51 $\pm$ 1.31
治疗	3.15 $\pm$ 1.68*	1.22 $\pm$ 1.02*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

支气管炎感染是临床小儿常见慢性呼吸道疾病。有研究报道, 体液免疫功能紊乱在该病发生中重要参与作用^[4]。IgA 可抑制细菌在气道上皮黏附, 增加杀伤细胞活性, 一旦其水平下降, 机体免疫功能也随之下降, 病原菌、病毒等在呼吸道内大量增殖, 易致反复呼吸道感染。IgM 在机体早期免疫防护中起重要作用, 可通过溶解细菌、一定阶段后转化为 IgA、IgG 等改善体液免疫紊乱状态。IgG 占血清免疫球蛋白的 80%, 可直接杀灭病毒, 抑制细菌、病原菌等侵袭, 防止病原吸收, 在机体免疫中起重要参与作用。

多项研究指出, 气道炎症在该疾病发生中起重要参与作用^[5]。IL-4 是由 T 细胞分泌的一种促进 B 细胞分化、增殖等的细胞因子, 可诱导 IgE 产生, 介导哮喘变异性反应。江霞辉等^[6]研究指出, 支气管感染患儿 IL-4 水平明显高于健康人。IL-10、TNF- γ 是 Th2 类细胞因子, 其中 IL-10 可抑制 Th1 细胞因子释放, 促使 Th2 细胞产生, 发挥抗炎作用; TNF- γ 可下调 Th1 细胞因子表达, 减轻呼吸道局部炎症反应。TNF- α 是人体免疫系统内重要的细胞因子, 来源较为广泛, 当机体处于炎症状态, TNF- α 会明显升高, 激活中性粒细胞和淋巴细胞, 增加血管通透

性, 并促使其他因子合成或释放。TNF- α 会损伤血管内皮细胞, 增加肺泡-毛细血管通透性; 诱导内皮细胞产生炎性因子白介素 1 (IL-1)、白介素 8 (IL-8) 等; 激活单核-吞噬细胞, 提高其吞噬能力。方丽萍等^[7]研究发现, 哮喘患者 TNF- α 水平及 TNF- α mRNA 表达量明显上升, 且与病情严重程度密切相关, 表明 TNF- α 在哮喘发生中其重要参与作用。有报道指出, 呼吸窘迫综合征血浆 TNF- α 水平明显上升^[8]。动物实验研究表明, 慢性支气管炎大鼠 TNF- α 蛋白表达明显上升^[9]。

布地奈德是国内批准唯一可雾化给药的吸入型糖皮质激素, 抗炎作用显著, 且耐受性好, 雾化吸入给药后经黏膜吸收, 促使药物直接作用于靶器官, 抑制炎性介质和细胞因子释放, 缓解呼吸道痉挛, 降低气道的高反应性^[10-11]。同时给药方式简单易行, 可提高支气管感染患儿的治疗依从性。在临床应用上, 笔者发现单独给药布地奈德治疗, 可有效缓解患儿临床症状, 但无法改善全身机体免疫功能失衡。

细菌溶解产物含有流感嗜血菌、金黄色葡萄球菌、草绿色链球菌等 8 种常致呼吸道感染的细菌, 其抗原成分能够提高免疫蛋白水平, 改善机体免疫功能, 对细菌感染具有抗感染保护作用, 预防反复上呼吸道感染; 上调机体免疫应答, 发挥免疫保护作用; 增加特异性 T、B 淋巴细胞的功能, 提高机体免疫功能; 上调 IL-2 水平, 促使 IgG、IgA 等免疫球蛋白生成^[12]。Schaad 等^[13]对 8 项研究进行 Meta 分析, 其中 435 例患者给予细菌溶解产物治疗, 416 例患儿给予安慰剂治疗, 发现细菌溶解产物治疗患儿反复上呼吸道感染次数明显低于安慰剂组。

本研究中, 治疗组临床疗效明显优于对照组, 反复上呼吸道感染次数明显少于对照组 ($P < 0.05$), 说明细菌溶解产物联合布地奈德治疗慢性支气管炎患儿效果确切, 可减少反复呼吸道感染次数。本研究中, 治疗组治疗后 IgA、IgM、IgG 明显高于对照组 ($P < 0.05$), 说明细菌溶解产物联合布地奈德能够提高体液免疫功能。苏玲等^[15]以 168 例患者作为研究对象, 对照组给予常规治疗, 实验组在对照组基础上给予细菌溶解产物治疗, 发现实验组 IgA、IgM、IgG、T 淋巴细胞改善情况优于对照组 ($P < 0.05$)。本研究中, 治疗组治疗后, IL-4、TNF- α 水平及 TNF- α mRNA 表达量低于对照组, IL-10、IFN- γ 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 说明细菌溶解产物联合布地奈德治疗可降低机体炎性水平。

本研究中发现,儿童反复呼吸道感染支气管炎患者均 TNF- α 、TNF- α mRNA 经治疗后均下降,认为气道局部 TNF- α mRNA 表达增加可能是血浆 TNF- α 升高重要因素,可将 TNF- α mRNA 表达增加看作反复呼吸道感染支气管炎系统炎症激活的标志,但还有待进一步分析。

综上所述,细菌溶解产物胶囊联合吸入用布地奈德混悬液治疗儿童反复呼吸道感染支气管炎具有较好的临床疗效,可明显改善体液免疫功能,降低炎症反应,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 黄敏. 小儿支气管炎患者免疫状态研究 [J]. 河北医药, 2013, 35(15): 2291-2292.
- [2] 左满凤, 刘贺临, 舒琼璋, 等. 细菌溶解产物治疗儿童缺铁性贫血伴反复呼吸道感染的疗效观察 [J]. 儿科药理学杂志, 2012, 18(2): 16-19.
- [3] 陈泓珠. 实用内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 28.
- [4] 沈阳, 周立音. 呼吸道疾病患儿免疫功能分析 [J]. 标记免疫分析与临床, 2014, 21(3): 268-270, 275.
- [5] Luo, Y L, Zhang C C, Li P B, et al. Naringin attenuates enhanced cough, airway hyperresponsiveness and airway inflammation in a guinea pig model of chronic bronchitis induced by cigarette smoke [J]. *Int immunopharmacol*, 2012, 13(3): 301-307.
- [6] 江霞辉, 陆俏群, 赵若雯. 毛细支气管炎与哮喘患儿 T 淋巴细胞亚群及干扰素- γ 、白介素-4 的对比分析 [J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(23): 3784-3786.
- [7] 方丽萍, 赵明, 张鹏鹏, 等. 难治性哮喘患者血清肿瘤坏死因子- α 的表达及其与肺功能和气道炎症的关系 [J]. 医学研究生学报, 2014, 27(1): 55-57.
- [8] 李晶, 单若冰, 刘瑞海, 等. 急性呼吸窘迫综合征患儿血清 TNF- α 和 IL-6 水平检测的临床意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(4): 59-61.
- [9] 刘艳波, 沈维高, 芦丽莉, 等. 润肺口服液对慢性支气管炎大鼠支气管 TNF- α 、ICAM-1 蛋白及 IL-8 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2007, 27(1): 8-11.
- [10] 欧有平. 孟鲁斯特钠联合布地奈德和复方异丙托溴铵治疗婴幼儿毛细支气管炎的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(3): 375-378.
- [11] 邱容, 肖昌武, 何正光, 等. 布地奈德福莫特罗吸入剂对支气管哮喘缓解期炎症因子及肺功能的影响 [J]. 西部医学, 2015, 27(12): 1819-1821, 1825.
- [12] 刘静, 周小建, 洪建国. 细菌溶解产物对哮喘小鼠气道炎症的预防作用 [J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(8): 767-771.
- [13] Schaad U B. OM-85BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review [J]. *World J Pediatr*, 2010, 6(1): 5-12.
- [14] 葛红岳. 泛福舒胶囊治疗小儿反复呼吸道感染的疗效观察 [J]. 河北医科大学学报, 2012, 33(10): 81-82.
- [15] 苏玲, 刘艳芬. 反复呼吸道感染患儿的临床治疗分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(18): 4625-4626, 4629.