

人免疫球蛋白联合更昔洛韦治疗小儿腺病毒肺炎的临床研究

徐佳莉, 王莹*, 陈鹏

华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(武汉市妇幼保健院) 呼吸一科, 湖北 武汉 430000

摘要: **目的** 探讨静注人免疫球蛋白(pH 4)联合注射用更昔洛韦治疗小儿腺病毒肺炎的临床疗效。**方法** 选择2014年6月—2016年12月华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院收治的腺病毒肺炎患儿90例,所有患儿按随机数字表法随机分为对照组和治疗组,每组各45例。对照组静脉滴注注射用更昔洛韦,5 mg/kg,滴注时间>1 h,2次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注静注人免疫球蛋白(pH 4),400 mg/kg,1次/d。两组患儿均连续治疗14 d。观察两组的临床疗效,比较两组的临床症状、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、分泌型磷脂酶A2 (sPLA2)、克拉拉细胞分泌蛋白(CCSF)和白细胞介素-1 (IL-1)水平情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为71.11%、95.56%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,治疗组退热时间、咳嗽停止时间、咽痛消失时间、肺部湿啰音消失时间和住院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,两组血清TNF- α 、sPLA2、CCSF和IL-1水平均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗组这些观察指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 静注人免疫球蛋白(pH 4)联合注射用更昔洛韦治疗小儿腺病毒肺炎具有较好的临床疗效,可改善临床症状,降低TNF- α 、sPLA2、CCSF和IL-1水平,具有一定临床推广应用价值。

关键词: 静注人免疫球蛋白(pH 4);注射用更昔洛韦;腺病毒肺炎;临床症状;肿瘤坏死因子- α ;分泌型磷脂酶A2;克拉拉细胞分泌蛋白;白细胞介素-1

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)06-1101-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2017.06.033

Clinical study on human immunoglobulin combined with ganciclovir in treatment of adenoviral pneumonia in children

XU Jia-li, WANG Ying, CHEN Peng

NO. 1 Department of Respiration, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology (Wuhan Maternal and Child Healthcare Hospital), Wuhan 430000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Human Immunoglobulin (pH 4) for intravenous injection combined with Ganciclovir for injection in treatment of adenoviral pneumonia in children. **Methods** Children (90 cases) with adenoviral pneumonia in Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology from June 2014 to December 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 45 cases. Patients in the control group were iv administered with Ganciclovir for injection, 5 mg/kg, infusion time > 2 h, twice daily. Patients in the treatment group were iv administered with Human Immunoglobulin (pH 4) for intravenous injection on the basis of the control group, 400 mg/kg, once time. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and clinical symptom, TNF- α , sPLA2, CCSF, and IL-1 in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 71.11% and 95.56%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, pyretolysis time, cough stop time, sore throat disappear time, lung wet rales disappearance time, and hospitalization time in the treatment group were shorter than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TNF- α , sPLA2, CCSF, and IL-1 in two groups were 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 lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Human Immunoglobulin (pH 4) for intravenous injection combined

收稿日期: 2017-01-17

作者简介: 徐佳莉(1982—),女,主治医师,研究方向为小儿呼吸系统疾病诊治。Tel: 18696189595 E-mail: xj33991@163.com

*通信作者 王莹(1962—),女,主任医师,研究方向为小儿呼吸系统疾病诊治。

with Ganciclovir for injection has clinical curative effect in treatment of adenoviral pneumonia in children, can improve clinical symptoms, and decrease the levels of TNF- α , sPLA2, CCSP, and IL-1, which has a certain clinical application value.

Key words: Human Immunoglobulin (pH 4) for intravenous injection; Ganciclovir for injection; adenoviral pneumonia; clinical symptom; TNF- α ; sPLA2; CCSP; IL-1

腺病毒肺炎是一种儿科常见的由腺病毒引起的重症肺炎,多见于6~24个月的小儿,好发于冬春季节,具有病情重、病程长、病死率高的特点,严重威胁着患儿的身体健康和生命安全^[1]。近年来,腺病毒肺炎的发病率有所下降,但是一旦发病,如若得不到及时有效的治疗,对患儿的身体健康具有极大的危险性^[2]。目前尚无腺病毒肺炎的有效治疗措施,主要采用更昔洛韦、利巴韦林、西多福韦等抗腺病毒药物对症治疗和免疫调节治疗^[3]。更昔洛韦是广谱抗病毒药物,对腺病毒、EB病毒、巨细胞病毒、带状疱疹病毒、单纯疱疹病毒等均具有较好的杀灭作用^[4]。人免疫球蛋白是一种从人血浆中提取的抗原刺激人免疫系统后生成的免疫物质所制成的生物制剂,能够增强患者的免疫调节功能和抗感染能力,具有免疫调节和免疫替代的双重治疗作用^[5]。本研究探讨人免疫球蛋白联合更昔洛韦治疗腺病毒肺炎患儿的疗效,取得了较好的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2014年6月—2016年12月华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院收治的腺病毒肺炎患儿90例作为研究对象。男53例,女39例;年龄6个月~3岁,平均 (16.93 ± 6.11) 个月;病程1~5 d,平均 (1.96 ± 1.02) d。所有患儿家属均知情同意并签署知情同意书,并经院医学伦理委员会批准。

纳入标准:符合《儿科查房手册》中关于小儿腺病毒肺炎的诊断标准^[6];患儿血清腺病毒抗体免疫球蛋白M(IgM)阳性;年龄6个月~3岁。

排除标准:伴有支原体感染患儿;伴有衣原体感染患儿;合并心、脑、肝、肾等疾病患儿;未征得患儿家属配合治疗者。

1.2 分组和治疗方法

所有患儿按随机数字表法随机分为对照组和治疗组,每组各45例。对照组男26例,女19例;年龄6个月~3岁,平均 (16.15 ± 4.47) 个月;病程1~4 d,平均 (1.89 ± 0.74) d。治疗组男27例,女18例;年龄6个月~3岁,平均 (17.28 ± 5.17) 个月;病程1~5 d,平均 (2.05 ± 0.81) d。两组患儿性别、

年龄、病程等一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

两组患儿均于入组后给予常规治疗,包括退热、吸氧、平喘、解痉、补液等。对照组静脉滴注注射用更昔洛韦(武汉海特生物制药股份有限公司生产,规格250 mg/瓶,产品批号20140124),5 mg/kg,滴注时间>1 h,2次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注静注人免疫球蛋白(pH 4)(国药集团上海血液制品有限公司生产,规格50 mL:2.5 g,产品批号20131225),400 mg/kg,1次/d。两组患儿均连续治疗14 d。

1.3 临床疗效评价标准^[7]

治愈:患儿临床症状完全恢复正常,血清腺病毒抗体IgM阴性,胸片检查显示炎症完全吸收;显效:患儿临床症状有明显好转迹象,胸片检查显示炎症吸收明显;有效:患儿临床症状有所好转,胸片检查显示炎症有吸收;无效:患儿临床症状无任何改善迹象,甚至更加严重,血清腺病毒抗体IgM阳性。

总有效率=(治愈+显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

观察记录两组患儿治疗后临床症状,包括退热时间、咳嗽停止时间、咽痛消失时间、肺部湿啰音消失时间和住院时间。

两组患儿均于治疗前后抽取静脉血5 mL,2 000 r/min离心15 min以分离血清。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、分泌型磷脂酶A2(sPLA2)、克拉拉细胞分泌蛋白(CCSP)及白细胞介素-1(IL-1)水平。TNF- α 、IL-1检测所用试剂盒均购自上海沪震实业有限公司,sPLA2、CCSP检测所用试剂盒均购自美国RD公司,所有操作均严格按照检测试剂盒说明书进行。

1.5 不良反应

观察两组患儿治疗过程中腹泻、恶心呕吐、皮疹等不良反应发生情况。

1.6 统计学分析

使用SPSS 19.0软件处理试验结果数据,计数资料以率表示,采用 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, 对照组痊愈 13 例, 显效 13 例, 有效 6 例, 总有效率为 71.11%; 治疗组痊愈 26 例, 显效 12 例, 有效 5 例, 总有效率为 95.56%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状比较

治疗后, 治疗组退热时间、咳嗽停止时间、咽

痛消失时间、肺部湿啰音消失时间和住院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 TNF- α 、sPLA2、CCSP 和 IL-1 比较

治疗后, 两组血清 TNF- α 、sPLA2、CCSP 和 IL-1 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies 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	45	13	13	6	13	71.11
治疗	45	26	12	5	2	95.56*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

Table 2 Comparison on clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

组别	退热时间/d	咳嗽停止时间/d	咽痛消失时间/d	肺部湿啰音消失时间/d	住院时间/d
对照	4.68 $\pm$ 0.83	6.77 $\pm$ 1.13	4.02 $\pm$ 1.21	9.14 $\pm$ 1.35	10.84 $\pm$ 1.25
治疗	2.30 $\pm$ 0.37*	3.85 $\pm$ 0.94*	2.21 $\pm$ 1.08*	6.33 $\pm$ 1.12*	9.69 $\pm$ 1.37*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组 TNF- α 、sPLA2、CCSP 和 IL-1 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

Table 3 Comparison on TNF- α , sPLA2, CCSP, and IL-1 between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

组别	观察时间	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	sPLA2/(U·L ⁻¹)	CCSP/(ng·mL ⁻¹)	IL-1/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	86.47 $\pm$ 20.22	148.35 $\pm$ 27.95	37.95 $\pm$ 6.51	7.12 $\pm$ 2.05
	治疗后	53.19 $\pm$ 12.50*	107.81 $\pm$ 13.44*	33.68 $\pm$ 3.67*	4.68 $\pm$ 1.44*
治疗	治疗前	85.91 $\pm$ 19.36	150.27 $\pm$ 25.40	38.02 $\pm$ 5.74	6.96 $\pm$ 1.91
	治疗后	21.42 $\pm$ 9.84*▲	89.43 $\pm$ 11.15*▲	29.67 $\pm$ 3.15*▲	1.85 $\pm$ 0.93*▲

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 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组患儿出现腹泻 1 例, 恶心呕吐 1 例, 不良反应发生率为 4.44%; 治疗组患儿出现皮疹 1 例, 不良反应发生率为 2.22%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。所有不良反应均经对症治疗后好转, 不影响后续治疗。

3 讨论

腺病毒肺炎在临床上的典型症状为高热, 热程较长且常在 38.5 $^{\circ}\text{C}$ 以上, 另外还有扁桃体肿大、咽

充血、肺部无干湿啰音、肝脏肿大、胸腔积液等, 严重者甚至有心跳加快、血压下降、烦躁、失眠等症状^[8]。腺病毒感染在我国较为多见, 常常引起小儿呼吸道感染, 而腺病毒肺炎是婴幼儿肺炎中最严重的一种类型, 多见于 6 个月~2 岁的婴幼儿中^[9]。目前, 临床治疗腺病毒肺炎尚无有效的治疗措施, 主要采用抗病毒治疗与免疫调节。更昔洛韦是一种广谱抗病毒药物, 在人体内通过激酶诱导转化为三磷酸更昔洛韦, 竞争性抑制腺病毒 DNA 聚合酶来

抑制腺病毒 DNA 链的延伸,不但抑制腺病毒 DNA 的合成还能够阻断病毒的复制,具有较好的抗病毒作用。更昔洛韦与蛋白具有较强的结合力,因此在患者体内分布较为广泛,以原型形式经肾脏排泄。人免疫球蛋白是人体免疫系统产生的蛋白,其中含有丰富的 IL-1、IL-6、TNF- α 等多种自身抗体,具有直接抗炎的作用,还能够提高机体免疫功能对外来病毒的杀伤作用,调节机体免疫功能^[10]。本研究探讨人免疫球蛋白联合更昔洛韦治疗腺病毒肺炎患儿的疗效及对血清 TNF- α 、sPLA2、CCSP 及 IL-1 水平的影响,以期临床安全有效治疗腺病毒肺炎患儿提供一定的指导思路。

本研究结果显示,治疗后,治疗组患儿的总有效率为 95.56%,明显高于对照组的 71.11%,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组患儿的退热时间、咳嗽停止时间、咽痛消失时间、肺部湿啰音消失时间及住院时间均明显小于对照组,差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示更昔洛韦联合静注人免疫球蛋白治疗腺病毒肺炎患儿的临床疗效显著,能够明显改善临床症状。另外本研究结果显示,治疗后,两组患儿血清 TNF- α 、sPLA2、CCSP、IL-1 水平均明显低于治疗前,并且治疗组患儿以上各血清指标明显低于对照组,差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示更昔洛韦联合静注人免疫球蛋白能够降低腺病毒肺炎患儿血清 TNF- α 、sPLA2、CCSP、IL-1 水平,具有降低炎症反应的作用。TNF- α 、IL-1 是常见炎症因子,直接参与腺病毒肺炎的免疫反应过程^[11]。sPLA2 是一种呼吸系统疾病发病过程中广泛存在的关键酶,降解肺泡表面的活性物质,并在肺组织炎症中发挥作用^[12]。CCSP 是 sPLA2 的自然抑制剂,对 sPLA2 具有直接的抑制作用,也是一种重要的炎症因子^[13]。更昔洛韦联合静注人免疫球蛋白对患儿肺部炎症具有较好的疗效,并且能够提高患儿的机体免疫功能,从而对血清 TNF- α 、sPLA2、CCSP 及 IL-1 水平具有一定的调节作用。另外本研究结果显示,两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义。提示更昔洛韦联合静注人免疫球蛋白治疗腺病毒肺炎患儿的不良反应发生率较低,安全性较好。

综上所述,人免疫球蛋白联合更昔洛韦治疗小儿腺病毒肺炎具有较好的临床疗效,可改善临床症状,降低炎症反应,具有一定临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Ghebremedhin B. Human adenovirus: Viral pathogen with increasing importance [J]. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*, 2014, 4(1): 26-33.
- [2] 郭泽丽. 儿童腺病毒肺炎的临床特点分析及治疗 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(16): 451-452.
- [3] 计花敏, 魏路清. 腺病毒肺炎的诊断及治疗进展 [J]. 武警后勤学院学报: 医学版, 2015, 24(10): 845-848.
- [4] 吴 民, 朱春梅, 赵江林. 更昔洛韦在儿科的临床应用进展 [J]. 医药导报, 2008, 27(7): 818-819.
- [5] 蒲开彬, 黄 英, 舒 畅, 等. 静脉用丙种球蛋白辅助治疗儿童重症腺病毒肺炎回顾性分析 [J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(5): 449-452.
- [6] 陈荣华, 陈树全, 朱启熔, 等. 儿科查房手册 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1999: 170-171.
- [7] 吴瑞萍, 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 1157.
- [8] Wang C, Cao B, Huang G H, *et al.* Emergence of community-acquired adenovirus type 55 as a cause of community-onset pneumonia [J]. *Chest*, 2014, 145(1): 79-86.
- [9] Chau S K, Lee S L, Peiris M J, *et al.* Adenovirus respiratory infection in hospitalized children in Hong Kong: serotype-clinical syndrome association and risk factors for lower respiratory tract infection [J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(3): 291-301.
- [10] 霍春景. 大剂量丙种球蛋白联合抗病毒治疗在小儿病毒性脑炎中的治疗效果 [J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(13): 154-155.
- [11] 赵明奇, 连广琬, 朱 冰, 等. 急性呼吸道腺病毒感染患儿血清细胞因子的动态变化 [J]. 热带医学杂志, 2011, 11(1): 60-62.
- [12] Rajkumar V, Chiang C S, Low J M *et al.* Risk factors for severe adenovirus infection in children during an outbreak in singapore [J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2015, 44(2): 50-59.
- [13] 吴碧琛, 饶花平. 儿童腺病毒肺炎患者 sPLA2、TNF- α 、CCSP 的变化及临床意义 [J]. 中国医学工程, 2015, 23(9): 18-19.