

匹多莫德对反复呼吸道感染患儿免疫功能及临床疗效的影响

罗清华, 李 莉, 康玉兰

广元市妇幼保健院普儿科, 四川 广元 628000

摘要: **目的** 探讨匹多莫德辅助治疗小儿呼吸道反复感染的临床疗效及其对患儿免疫功能的影响。**方法** 选择广元市妇幼保健院 2013 年 8 月—2016 年 1 月收治的呼吸道反复感染患儿 150 例, 随机分为 2 组, 每组 75 例, 对照组患儿接受常规抗生素治疗, 治疗组患儿在对照组治疗基础上加用匹多莫德治疗, 持续治疗 2 个月, 治疗结束后随访 4 个月, 比较两组患儿治疗期间临床症状以及机体免疫功能的变化, 同时比较随访期间两组患儿的临床疗效。**结果** 治疗后, 治疗组患儿咳嗽、发热、扁桃体发炎以及肺部哮鸣音消失的时间显著短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿血清免疫球蛋白水平较治疗前有所升高 ($P < 0.05$), 其中治疗组患儿升高更为明显, 与对照组比较具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后两组患儿 T 细胞亚群 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 以及 NK 细胞相对活性都明显升高 ($P < 0.05$), 且 $CD4^+/CD8^+$ 相对含量同样升高 ($P < 0.05$), 同时比较两组患儿治疗后各细胞水平, 统计结果表明治疗组患儿改善情况更为明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患儿治疗总有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$), 且治疗组患儿随访期间感染复发的次数显著少于对照组 ($P < 0.05$), 且复发持续时间明显较短 ($P < 0.05$)。**结论** 匹多莫德联合抗菌药物治疗小儿呼吸道反复感染效果显著, 有效改善机体免疫功能, 减少感染复发次数, 值得临床推广应用。

关键词: 匹多莫德; 免疫功能; 反复呼吸道感染; 儿童

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2016)05-0679-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.05.018

Effect of pidotimod on immunologic functions and clinical curative efficacy for patients undergoing recurrent respiratory tract infections

LUO Qing-hua, LI-li, KANG Yu-lan

General Pediatrics, Maternal and Child Health Hospital of Guangyuan, Guangyuan 628000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the effect of pidotimod combined with antibacterials on the immunologic functions and clinical curative efficacy for patients undergoing recurrent respiratory tract infections. **Methods** Patients with recurrent respiratory tract infections (150 cases) were enrolled in Maternal and Child Health Hospital of Guangyuan from August 2013 to January 2016, which divided to two groups randomly, Group A ($n = 75$) accepted traditional antibacterials treatment, and Group B ($n = 75$) adopted pidotimod combined with antibacterials. The clinical symptom and immunologic functions of patients during treatment were tested, and the clinical curative efficacy of patients was evaluated in the follow-up period. **Results** After treatment, the disappear time of cough, fever, tonsil inflammation and pulmonary wheezing in treatment group was significantly shorter than that of control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum immunoglobulin in two groups were higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the treatment group was significantly higher than control group ($P < 0.05$). After treatment, the relative activities of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, and NK cells in two groups increased significantly ($P < 0.05$), the relative content of $CD4^+/CD8^+$ was also increased ($P < 0.05$), and the improvement of above indexes in the treatment group was more obvious than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, total effective rate of treatment group was significantly higher than that of control group ($P < 0.05$), the recurrence of infection in the treatment group is significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$), and the recurrence duration was significantly shorter than control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The clinical curative of pidotimod combined with antibacterials was remarkable for patients of recurrent respiratory tract infections, which deserved popularization not only improving the immunologic functions, but also decreasing the times of recurrence.

Key words: pidotimod; immunologic function; recurrent respiratory tract infection; children

收稿日期: 2016-11-10

作者简介: 罗清华 (1981—), 女, 本科, 主治医师, 研究方向为儿内科。Tel: 15883539109 E-mail: luoqinghua_198110@medarticleonline.com

反复呼吸道感染 (recurrent respiratory tract infections, RRTI) 是高发于 2~6 岁儿童的儿科常见病, 是指在一定时间内上下呼吸道感染反复发作超过规定次数的临床综合征, 具有病程长、不易治疗的特点^[1-2]。由于免疫系统尚未发育成熟, 功能较低, 儿童易受到细菌或病毒的侵袭进而引发呼吸道反复感染^[3]。研究表明引起患儿呼吸道感染的诱因中病毒感染约占 90%, 因此联合多种抗生素治疗并不能取得理想的治疗效果^[4], 反复复发或病程时间延长可能会严重影响患儿的身体健康与发育。随着分子生物学以及免疫遗传学的发展, 通过调节患儿免疫功能^[5-6]缓解或治疗呼吸道反复感染已经成为临床治疗的一个新方向。匹多莫德是一种人工合成的高纯度胸腺二肽, 是目前临床上唯一能够确定生物利用度的新型生物免疫调节药^[7]。匹多莫德能够调节机体的非特异和特异免疫反应, 通过调节免疫细胞

从而增强机体的免疫功能^[8-9]。本研究探讨匹多莫德联合抗生素治疗对呼吸道反复感染患儿临床疗效和机体免疫功能的影响, 为临床提供参考。

1 材料和方法

1.1 一般材料

选择广元市妇幼保健院 2013 年 8 月—2016 年 1 月收治的 150 例呼吸道反复感染患儿 (患肺炎每年超过 2 次), 经临床常规检查和诊断, 均符合 2008 年中华医学会儿科学分会呼吸学组指定的呼吸系统反复感染诊断标准。排除标准: 有接受激素治疗和免疫调节治疗史; 患有贫血、营养不良或严重器官及血液系统疾病的患儿。所有患儿家属均知情同意, 并签署同意书, 同时经过医院伦理学委员会同意。所有患儿根据数字随机法分为对照组和治疗组, 每组 75 例。两组患儿性别、年龄、病程以及病情比较, 差异无统计学意义, 见表 1。

表 1 两组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	病程/年	病情/例		
		男	女			上呼吸道感染	支气管炎	肺炎
对照	75	32/43		4.2±2.5	1.6±0.5	45	10	20
治疗	75	36/39		5.1±2.3	1.7±0.4	48	8	19

1.2 治疗方法

对照组患儿给予布地奈德悬液 (上海信谊百路达药业有限公司生产) 对患儿进行雾化吸入治疗, 注射阿奇霉素 (辽宁天龙药业有限公司生产)、盐酸氨溴索 (苏州第一制药生产, 批号 1001103-4) 以及布洛芬 (中美天津史克制药有限公司生产, 批号 95110376) 进行常规抗感染、止咳和退热治疗, 治疗组患儿在对照组治疗基础上联合匹多莫德 (浙江仙琚制药股份有限公司生产, 批号 20110603) 治疗。匹多莫德的初次给药剂量为 500 mg, 2 次/d, 治疗 10 d 后, 调整为 1 次/d, 持续服用 2 个月。患儿治疗期间, 如果出现明显发热或呼吸道感染的情况, 则中断服药, 按常规抗感染对症治疗, 待情况好转后继续服药。

1.3 观察指标

所有患儿治疗前、服药 2 个月均进行血液检查, 通过免疫投射比浊法检验血清中 IgA、IgG 以及 IgM 的水平, 采用流式细胞仪检测外周血中 T 细胞亚群和 NK 细胞水平, 并计算 NK 细胞的相对活性。

1.4 疗效评价

所有患儿疗程结束后随访 4 个月, 观察患儿临床疗效。显效为患儿呼吸不畅、咳嗽喘息等临床症状完全消失, 肺部无哮鸣音或细湿啰音, 精神状态良好, 随访期间无复发现象; 有效为患儿呼吸不畅、咳嗽喘息等临床症状明显改善, 肺部哮鸣音或细湿啰音有所减轻, 精神状态良好, 随访期间复发感染次数显著减少; 无效为临床症状无变化甚至加重, 肺部哮鸣音或湿啰音未减轻, 随访期间仍反复感染。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计学软件对数据进行统计学分析。计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 治疗期间临床症状消失的时间

观察两组患儿服药期间呼吸道感染临床症状消失的时间, 统计比较发现治疗组患儿咳嗽、发热、扁桃体发炎以及肺部哮鸣音消失的时间显著短于对

对照组 ($P<0.05$), 结果见表2。

2.2 两组患儿免疫功能的比较

两组患儿治疗前各免疫功能指标之间没有差异; 两组患儿治疗后血清免疫球蛋白水平较治疗前有所升高 ($P<0.05$), 其中治疗组患儿升高更为明显, 与对照组比较具有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗后两组患儿T细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺以及NK细胞相对活性都明显升高 ($P<0.05$), 且

CD4⁺/CD8⁺相对含量同样升高 ($P<0.05$), 同时比较两组患儿治疗后各细胞水平, 统计结果表明治疗组患儿改善情况更为明显 ($P<0.05$)。见表3。

2.3 临床疗效的比较

两组患儿经过治疗后, 治疗组患儿治疗总有效率显著高于对照组 ($P<0.05$), 且治疗组患儿随访期间感染复发的次数显著少于对照组 ($P<0.05$), 且复发持续时间明显较短 ($P<0.05$)。见表4。

表2 两组患者治疗期间临床症状消失时间的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on clinical symptom disappearance time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	咳嗽消失时间/d	发热消失时间/d	扁桃体发炎消失时间/d	肺部哮鸣音消失时间/d
对照	75	6.1±1.3	3.8±0.8	4.8±1.1	6.7±0.9
治疗	75	3.5±0.9*	1.9±0.5*	2.9±0.8*	4.3±0.7*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表3 两组患儿治疗前后免疫功能的比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	时间	IgA/ (g·L ⁻¹)	IgM/ (g·L ⁻¹)	IgG/ (g·L ⁻¹)	CD3 ⁺ /%
对照	75	治疗前	1.08±0.18	1.06±0.21	7.12±2.11	45.76±2.41
		服药2月	1.31±0.25 [#]	1.25±0.26 [#]	7.94±1.91 [#]	48.78±2.46 [#]
治疗	75	治疗前	1.05±0.22	1.07±0.19	6.98±2.35	45.82±3.12
		服药2月	1.51±0.27 ^{**}	1.43±0.23 ^{**}	8.74±2.41 ^{**}	58.98±3.34 ^{**}
组别	n/例	时间	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK细胞/%
对照	75	治疗前	28.76±2.82	23.68±3.12	1.24±0.37	0.12±0.05
		服药2月	37.42±3.12 [#]	26.14±2.48 [#]	1.59±0.29 [#]	0.19±0.02 [#]
治疗	75	治疗前	29.12±2.32	24.34±2.98	1.33±0.26	0.11±0.03
		服药2月	42.14±2.88 ^{**}	32.12±2.78 ^{**}	1.84±0.29 ^{**}	0.25±0.02 ^{**}

与对照组同期比较: * $P<0.05$; 与同组治疗前比较: [#] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group at same time; [#] $P<0.05$ vs same group before treatment

表4 两组患儿随访期间临床疗效的比较

Table 4 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%	复发次数/次	平均病程/d
对照	75	30	29	16	79	3.84±0.86	5.34±1.23
治疗	75	39	34	2	97*	1.12±0.74*	1.88±1.02*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

3 讨论

儿童呼吸道反复感染是临床医学中常见的儿科多发病, 因病情复杂, 目前临床上并没有行之有效的治疗方法, 临床治疗主要采用传统方法, 即在对症治疗的基础上联合两种或以上抗生素, 通过直接抑制病原菌治疗感染。有研究表明, 患儿因自身免

疫功能尚未发育完全而功能低下, 很难直接有效抵御外来细菌和病毒的侵袭, 而其中引发感染的病原菌约90%为病毒所致^[4]。抗生素虽然对细菌有一定的杀菌作用, 但是很大程度上并不对症, 很难取得较满意的临床效果。儿童呼吸道感染反复发作, 若是不能及时有效的治疗, 容易引发哮喘、心肌炎、

肾炎等严重疾病,对儿童的发育和身心健康影响极大^[10]。因此,如何有效治疗呼吸道感染反复发作具有十分重要的临床意义。

免疫功能不完善是导致儿童呼吸道反复感染的主要原因,国内文献报道 20.9%~36.0%的呼吸道感染患儿表现免疫异常^[11],呼吸道反复感染易加快外周淋巴细胞凋亡,影响机体免疫功能,主要表现为机体血清免疫球蛋白 IgG、IgA 显著降低,呼吸道防御功能减弱;患儿体内 T 淋巴细胞亚群比例失衡,CD4⁺、CD8⁺及 CD4⁺/CD8⁺比值降低,单核巨噬细胞功能受损;NK 细胞是机体免疫系统重要的杀伤细胞^[12],研究发现,呼吸道感染反复发作,易导致患儿外周血 NK 细胞活性降低,使得免疫功能紊乱^[13]。付志华等^[14]研究报道匹多莫得对于治疗小儿呼吸道反复感染有显著疗效。匹多莫得作为免疫调节剂通过激活 NK 细胞的细胞毒作用,增强杀伤力,促进中性粒细胞和吞噬细胞的吞噬功能活化,诱导 T 淋巴细胞母细胞分化,调节机体免疫功能,从而发挥显著抗细菌(肺炎球菌、变形杆菌等)及病毒(流感病毒、单纯疱疹病毒等)感染的作用^[15]。

本研究联合匹多莫得和抗菌药探讨其对呼吸道感染反复感染患儿临床疗效以及免疫功能的影响。小儿呼吸道感染常引发患儿咳嗽、发热、扁桃体发炎肿大以及肺部哮鸣音等临床症状,由表 1 可以看出两组患儿接受治疗后,治疗组患儿接受匹多莫得可以有效缓解以上症状,有助于患者及早退热消炎。表 2 结果显示治疗组患儿服用匹多莫得 2 个月,与对照组比较,血清免疫球蛋白的含量显著升高 ($P<0.05$),外周血 T 淋巴细胞亚群 CD4⁺、CD8⁺以及比值 CD4⁺/CD8⁺等免疫指标也明显升高 ($P<0.05$),NK 细胞相对活性增强。由此可以看出治疗期间,匹多莫得治疗小儿呼吸系统感染的临床效果显著。患儿结束治疗后随访 4 个月,发现治疗组临床治疗的总有效率明显高于对照组,且随访期间复发次数显著减少,且复发病程显著短于对照组,由此说明匹多莫得通过有效调节免疫功能联合抗菌药可以治疗小儿呼吸道感染反复发作取得显著临床效果。

综上所述,免疫调节剂匹多莫得通过调控患儿机体免疫功能,联合抗菌药物治疗小儿呼吸道反复感染可以有效提高治疗效果,减少感染反复次数,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 张爱荣. 小儿反复呼吸道感染临床特点与治疗分析 [J]. 山西医药杂志, 2014, (17): 2068-2069.
- [2] El-Azami-El-Idrissi M, Lakhdar-Idrissi M, Chaouki S, et al. Pediatric recurrent respiratory tract infections: when and how to explore the immune system? (About 53 cases) [J]. Pan Afr Med J, 2016, 24: 53.
- [3] 凌 钢. 小儿反复呼吸道感染的免疫治疗 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(8): 878-879.
- [4] 侯俏珍, 何丽雅, 邓 力, 等. 合理使用抗生素对减少儿童反复呼吸道感染的研究 [J]. 现代医院, 2015, (6): 86-88.
- [5] 吐尔逊江吾甫尔, 克尤木吾布力卡斯木. 抗生素联合免疫增强剂在治疗反复呼吸道感染中应用 [J]. 医学信息, 2015, (17): 307.
- [6] Raniszewska A, Górska E, Kotua I, et al. Recurrent respiratory tract infections in children - analysis of immunological examinations [J]. Cent Eur J Immunol, 2015, 40(2): 167-173.
- [7] 刘春红. 匹多莫得对小儿呼吸系统反复感染的疗效分析 [J]. 当代医学, 2015, 21(24): 133-134.
- [8] 杨延源, 张 华, 李站领, 等. 匹多莫得对呼吸道感染患儿免疫功能影响的多中心研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(7): 132-134.
- [9] Esposito S, Garziano M, Rainone V, et al. Immunomodulatory activity of pidotimod administered with standard antibiotic therapy in children hospitalized for community-acquired pneumonia [J]. J Transl Med, 2015, 13: 288.
- [10] 张敏涛, 刘小燕, 段海楠, 等. 小儿反复呼吸道感染的中医药研究进展 [J]. 陕西中医, 2012, 34(2): 63-65.
- [11] 蔡 娟. 儿科呼吸系统反复感染 98 例的临床治疗分析 [J]. 医学信息, 2014, (25): 264.
- [12] 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, (18): 4625-4626.
- [13] 亢安娜, 张新艳, 饶桂荣, 等. 反复下呼吸道感染患儿细胞免疫及 NK 细胞状态的临床研究 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27(8): 1508-1508.
- [14] 付志华. 匹多莫得颗粒治疗儿童呼吸系统反复感染效果观察 [J]. 河南职工医学院学报, 2015, (5): 620-622.
- [15] Du Xiao F, Jiang C Z, Wu C F, et al. Synergistic immunostimulatory effect of pidotimod and red ginseng acidic polysaccharide on humoral immunity of immunosuppressed mice [J]. Pharmazie, 2008, 63(12): 904-908.