

丙种球蛋白联合 $\alpha 1b$ 干扰素治疗儿童EB病毒感染的疗效分析

唐灿权, 邓婉君

佛山市南海区妇幼保健院 儿科, 广东 佛山 528200

摘要: **目的** 探讨丙种球蛋白联合 $\alpha 1b$ 干扰素治疗儿童EB病毒感染的效果。**方法** 选择佛山市南海区妇幼保健院2015年1月—2018年12月收治的80例EB病毒感染患儿, 根据随机数字表法, 将所有患儿分为观察组(45例)及对照组(45例), 两组患儿均给予抗感染、补液等对症治疗, 对照组在对症治疗基础上给予 $\alpha 1b$ 干扰素, 观察组在对照组基础上加用丙种球蛋白。对比两组患儿的治疗效果、临床症状改善时间、EB-DNA转阴率、患儿治疗前后的T淋巴细胞亚群水平及治疗过程中不良反应。**结果** 观察组的总有效率为97.8%, 对照组为82.2%, 观察组的总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。观察组的体温下降时间、淋巴结消退时间、咽部体征消失时间、异型淋巴细胞恢复正常时间均显著低于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组患儿的 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 显著上升, $CD8^+$ 显著下降($P<0.05$); 且观察组改变幅度显著优于对照组($P<0.05$); 观察组的EB-DNA转阴率显著高于对照组($P<0.05$)。两组治疗过程中不良反应发生情况无统计学差异。**结论** 与单独应用 $\alpha 1b$ 干扰素相比, 丙种球蛋白联合 $\alpha 1b$ 干扰素治疗儿童EB病毒感染安全有效, 可缩短患儿临床症状改善时间, 提高转阴率及患儿免疫功能。

关键词: $\alpha 1b$ 干扰素; 丙种球蛋白; 儿童EB病毒; 疗效; 免疫功能

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)06-1168-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.06.021

Analysis of $\alpha 1b$ interferon combined with gamma globulin in treatment of children with EB virus infection

TANG Canquan, DENG Wanjun

Department of Paediatrics, Foshan Nanhai District Maternal and Child Health Hospital, Foshan 528200, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of $\alpha 1b$ interferon combined with gamma globulin in treatment of children with EB virus infection. **Methods** 80 cases with EB virus infection from Jan. 2015 to Dec. 2018 in our hospital were chosen, who were divided to the observation group (45 cases) and control group (45 cases) according to random number table method. The children in two groups were given anti-infection, fluid and other symptomatic treatment, the control group were given atomized inhalation of alpha 1b interferon on the base of symptomatic treatment, the treatment effect, clinical symptom improvement time, EB-DNA conversion rate, T lymphocyte subsets and adverse reactions before and after treatment in two groups were compared. **Results** The total efficacy of observation group was higher than control group, the hypothermia time, lymph node regression time, pharyngeal signs disappearance time, and abnormal lymphocyte recovery time were all significantly lower than control group, the $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ of two groups were obvious higher, the $CD8^+$ were obvious lower, and the changes of observation group were significantly higher than that of control group, the EB-DNA overcast rate of observation group was higher than control group, the adverse reaction of two groups had no significant difference. **Conclusion** Compared with $\alpha 1b$ interferon alone, $\alpha 1b$ interferon combined with gamma globulin was safe and effective in treatment of EB virus infection in children, which could shorten the clinical symptoms improvement time, improve the rate of negative conversion and immune function of children.

Key words: $\alpha 1b$ interferon; gamma globulin; EB virus in children; curative effect; immune function

EB病毒是一种双链DNA病毒,其在人类中普遍易感,全球90%以上人会受到EB病毒的感染,患

者感染后,病毒会终生潜伏,且不被免疫系统清除^[1]。在人体感染EB病毒后,会在口腔的上皮细胞

收稿日期: 2019-01-31

基金项目: 广东省中医药局项目(20171264)

第一作者: 唐灿权(1983—),男,广东龙门人,本科,主治医师,研究方向为重症医学。Tel: 13425742838 E-mail: tangcanquanxxx@sina.com

内繁殖,待细胞裂解后,会将病毒颗粒释放出来,且其又潜伏于B淋巴细胞中,因此EB病毒感染多为无症状的隐性感染,其处于休眠状态,当人体免疫力较低时,其会在B淋巴组织中进行大量繁殖,对NK细胞及感染T细胞造成异位感染,导致宿主的免疫系统紊乱,之后表现出如咽峡炎、发热、肝脾肿大、全身淋巴结肿大、眼睑浮肿等症状^[2]。小儿因机体功能不完善,免疫防御功能未发育完善,因此容易导致EB病毒感染,多数患儿症状较为轻微,病情严重时,容易导致患儿发生EB病毒相关的噬血细胞淋巴组织细胞增生症,甚至危及患儿生命,因此需给予及时有效的治疗^[3]。有研究发现^[4],丙种球蛋白、 $\alpha 1b$ 干扰素治疗EB病毒感染有一定效果,但目前关于二者联合应用较为少见,因此本文分析了丙种球蛋白联合 $\alpha 1b$ 干扰素对儿童EB病毒感染的疗效,以为儿童重症EB病毒感染患儿选择合适的治疗药物提供依据。

表1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison on general information between two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	首发症状/例				
		男	女		咳嗽	脾肿大	咽喉炎	淋巴结肿大	咳嗽
对照	45	25	20	6.0 $\pm$ 1.5	7	7	5	11	15
观察	45	26	19	5.8 $\pm$ 1.3	9	7	5	9	15

1.2 方法

入院后,两组患儿均给予抗感染、补液等对症治疗。对照组患儿给予重组人干扰素 $\alpha 1b$ 注射液(国药准字S20040040,北京三元基因药业股份有限公司,规格20 μ g:0.5 mL,生产批号:20140412、20160513、20170909、20181104),将30~50 μ g $\alpha 1b$ 干扰素注射液进行皮下注射,每天1次,连续1周;观察组在对照组基础上静脉滴注静注人免疫球蛋白(pH4)(国药准字S20013003,武汉中原瑞德生物制品有限责任公司,规格2.5 g: 50 mL,生产批号:20140302、20170304、20180101),剂量为400 mg/(kg $\cdot$ d),治疗疗程为1周。

1.3 观察指标

1.3.1 对比两组患儿的治疗效果 患儿肝、脾、淋巴结肿大体积缩小 $>1/2$,体温恢复正常,外周白细胞总数升高,其他系统感染情况明显好转为显效;患儿肝、脾、淋巴结肿大体积缩小 $>1/3$,体温降低未恢复正常,其他系统感染情况减轻为好转,外周白细胞总数恢复正常为有效;患儿症状无缓解且体征未恢复,外周血的细胞总数无改善为无效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择佛山市南海区妇幼保健院2015年1月—2018年12月收治的90例EB病毒感染患儿。纳入标准:所有患儿均经提示近期或持续EB感染,可从患儿骨髓、血清、淋巴结组织中检测到EB病毒,发病时间 ≤ 3 个月,患儿年龄 <18 岁;排除对 $\alpha 1b$ 干扰素、丙种球蛋白过敏者,之前使用过其他相关药物治疗者,合并严重的肝肾功能障碍者,不能按医嘱服药者。患儿的首发症状:咳嗽16例,脾肿大14例,咽喉炎10例,淋巴结肿大20例,咳嗽30例。其中男51例,女39例,患儿年龄范围为1~13岁,平均年龄为(5.9 $\pm$ 1.2)岁,根据随机数字表法,将所有患儿分为观察组(45例)及对照组(45例),两组患儿一般资料对比无统计学意义(表1)。本研究所有患儿家属知情同意,且经医院伦理委员会批准同意。

总有效率=(显效+有效)/本组例数

1.3.2 对比两组患儿的临床体征消失时间 包括体温下降时间、淋巴结消退时间、咽喉体征消失是接近、异型淋巴细胞恢复时间

1.3.3 对比两组治疗前后的EB-DNA转阴率及治疗前及T淋巴细胞亚群 治疗前和治疗结束后1 d,抽取患儿空腹静脉血5 mL,用荧光定量PCR检测患儿的EB-DNA,EB-DNA <500 copies/L时为阴性,采用流式细胞仪检测患儿的T淋巴细胞亚群

1.3.4 不良反应 对比两组患儿治疗期间的不良反应。

1.4 统计学方法

采用SPSS21.0软件,计数资料用 n 或百分比表示,用卡方检验对比分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 t 检验对比分析。

2 结果

2.1 两组患儿的临床疗效对比

观察组的总有效率为97.8%,对照组为82.2%,观察组的总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.2 两组临床体征消失时间对比

观察组的体温下降时间、淋巴结消退时间、咽

表2 两组患儿的临床疗效对比

Table 2 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	45	27	10	8	82.2
观察	45	40	4	1	97.8*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组临床体征消失时间对比

Table 3 Comparison on disappearance time of clinical signs between two groups

组别	n/例	体温下降时间/d	淋巴结消退时间/d	咽部体征消失时间/d	异型淋巴细胞恢复正常时间/d
对照	45	3.7±1.0	4.3±1.0	4.8±1.3	6.8±1.8
观察	45	2.8±0.7*	2.5±0.7*	3.9±1.2*	5.8±1.3*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表4 两组治疗前后T淋巴细胞亚群及EB-DNA转阴率对比

Table 4 Comparison on T lymphocyte subsets and EB-DNA negative conversion rates before and after treatment between two groups

组别	n/例	CD4 ⁺ /%		CD8 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺		EB-DNA 转阴率/%
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
对照	45	15.9±4.1	29.7±4.8*	58.7±12.5	35.8±9.2*	0.3±0.1	0.8±0.2*	64.4
观察	45	15.3±3.4	32.9±4.9*#	59.3±11.0	31.8±8.7*#	0.3±0.1	1.0±0.2*#	88.9#

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 两组治疗过程中不良反应发生情况对比

对照组治疗中患儿均未发生严重不良反应, 均完成治疗; 观察组治疗过程中2例患儿发生恶心、呕吐症状, 发生率为4.4%, 组间对比无统计学意义。

3 讨论

EB病毒是从非洲儿童恶性淋巴瘤细胞培养中首次发现^[5], 属于疱疹病毒, 是一种会普遍感染人类的病毒, 具有潜伏、转化特征^[6]。人类在儿童时期, 因皮肤黏膜发育不够完善, 导致其对病毒的天然屏障功能较差^[7], 且患儿的免疫功能不完善, 因此婴幼儿时期容易感染EB病毒, 其会在B淋巴细胞内潜伏、增殖, 且通过血液系统及淋巴系统在患儿体内播散, 同时受累的B淋巴细胞会活化T淋巴细胞, 通过T细胞引起淋巴细胞的功能退化, 在患儿体内产生炎性细胞因子, 从而产生相应的临床症状, 此外其还会对心、淋巴结、肝、肾等器官产生直接损害^[8]。EB病毒感染会与患儿的多种病毒相关, 且患儿感染时病情严重程度不一, 因此, 及早对其进行消毒, 改

善病毒感染后症状, 对改善患儿预后非常重要^[9]。目前, 对于EB感染常无特效药物, 多采用免疫调节、抗病毒及对症治疗, 临床常用药物包括干扰素、更昔洛韦、利巴韦林等, 单独应用使用效果不尽人意, 多采用联合治疗的方法^[10], 因此本研究分析了丙种球蛋白联合 $\alpha 1b$ 干扰素对EB病毒感染患儿的治疗效果。

2.3 两组治疗前后T淋巴细胞亚群及EB-DNA转阴率对比

治疗前, 两组患儿的CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺对比无统计学意义; 治疗后, 两组患儿的CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺显著上升, CD8⁺显著下降($P < 0.05$); 且观察组改变幅度显著优于对照组($P < 0.05$); 观察组的EB-DNA转阴率显著高于对照组($P < 0.05$)。见表4。

本文结果表明, 观察组的总有效率明显高于对照组, 观察组的体温下降时间、淋巴结消退时间、咽部体征消失时间、异型淋巴细胞恢复正常时间均显著低于对照组, 表明加用病种球蛋白后的治疗效果显著高于单独应用 $\alpha 1b$ 干扰素, 治疗后, 两组患儿的CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺明显上升, CD8⁺明显下降, 且观察组改变幅度明显高于对照组, 观察组的EB-DNA转阴率明显高于对照组, 主要是在 $\alpha 1b$ 干扰素基础上加用丙种球蛋白, 可改善患儿的治疗效果, 缩短患儿临床症状的改善时间, 提高患儿免疫力, 提高EB病毒转阴率。由于丙种球蛋白是一种免疫制剂, 其

主要通过直接与EB病毒免疫复合物或病毒抗原结合,通过免疫球蛋白中的IgG的Fc段对Fc受体进行封闭,从而阻断患儿自身的免疫反应,对循环中的抗体进行中和,抑制炎症因子产生^[11],同时其在与EB病毒抗原结合后,可暴露其重链C区的补体结合位点,使补体的C1q与Fc段结合,形成C1脂酶,进一步活化触发补体^[12];此外Fc受体可通过调理作用对免疫细胞产生调节作用^[13],通过以上机制,丙种球蛋白输入患儿机体后产生激活补体、调节免疫、直接中和毒素作用,从而杀死EB病毒^[14-15],从而进一步提高治疗效果,改善患儿免疫功能,缩短临床症状消失时间、提高转阴率的效果。本研究中两组的不良反应对比无统计学意义,且所有患儿均完成治疗,表明在 $\alpha 1b$ 干扰素基础上,联用丙种球蛋白对EB病毒感染患儿较为安全。

综上所述,与单独应用 $\alpha 1b$ 干扰素相比,丙种球蛋白联合 $\alpha 1b$ 干扰素治疗儿童EB病毒感染安全有效,可缩短患儿临床症状改善时间,提高转阴率及患儿免疫功能。

参考文献

- [1] 单鸣凤,胡静,穆原,等.更昔洛韦联合干扰素- $\alpha 1b$ 雾化吸入治疗儿童传染性单核细胞增多症的疗效[J].中华实用儿科临床杂志,2017,32(15):1174.
- [2] 崔强华,孙莉,吴琳.干扰素 $\alpha-1b$ 对传染性单核细胞增多症患儿EB病毒复制及免疫功能的影响[J].儿科药理学杂志,2017,23(11):20-22.
- [3] 孙明珠,韩丽,张云清,等.系统性红斑狼疮患者EB病毒感染状态与I型干扰素及干扰素诱导基因的相关性研究[J].中华风湿病学杂志,2016,20(8):526-531.
- [4] 王军红.静脉注射丙种球蛋白联合更昔洛韦治疗EB病毒感染疗效观察[J].中国现代药物应用,2015,9(14):143-144.
- [5] 肖楠阳,陈骐,蔡少丽,等.Epstein-Barr病毒的免疫调控与逃逸机制[J].微生物学报,2016,56(1):19-25.
- [6] 许健,吴蓉,相芬芬,等.EB病毒再激活过程中HLA优势基因型的分析[J].检验医学,2017,32(6):535-539.
- [7] 刘元香,徐子刚.EB病毒感染相关皮肤疾病的研究进展[J].中华实用儿科临床杂志,2016,31(22):1757-1760.
- [8] 杨辅直,李伟生,张倩,等.小儿EB病毒感染的临床治疗分析[J].中华医院感染学杂志,2016,26(24):5707-5709.
- [9] 赵继红,王晓光,玄海莲.单磷酸阿糖腺苷治疗小儿EB病毒感染的临床疗效观察[J].中国妇幼保健,2017,32(11):2392-2394.
- [10] 祁建平,祁晓媛,王小娟,等.清温饮联合更昔洛韦治疗小儿EB病毒感染的临床效果及对免疫功能的影响[J].河北医科大学学报,2017,38(1):38-42.
- [11] 宋京霞,张艳. α 干扰素联合丙种球蛋白注射液治疗小儿特发性血小板减少性紫癜的疗效观察[J].中国医药指南,2013,11(24):609-610.
- [12] 高颂轶,党清华,高小倩,等.更昔洛韦分别联合神经节苷脂和丙种球蛋白治疗小儿病毒性脑炎的临床疗效研究[J].药物评价研究,2017,39(3):373-376.
- [13] 温荣华.联用 $\alpha-2b$ 干扰素和丙种球蛋白治疗新生儿病毒性肺炎的疗效探讨[J].当代医药论丛,2017,15(15):156-157.
- [14] 相彩霞,唐云芳,黄新园,等. α -干扰素联合丙种球蛋白治疗儿童传染性单核细胞增多症的疗效观察[J].中国医师进修杂志,2013,36(10):67-69.
- [15] 林燕.丙种球蛋白联合干扰素- α 、阿昔洛韦治疗带状疱疹疹的临床观察[J].临床合理用药杂志,2009,2(18):27-28.