

孟鲁司特钠联合重组人干扰素 α -2b对呼吸道合胞病毒致毛细支气管炎患儿淋巴细胞Th1/Th2亚群的影响

周 婷, 丁 娴, 吴宏图, 薛 良

徐州医科大学附属淮安医院 儿科, 江苏 淮安 223002

摘 要: **目的** 观察孟鲁司特钠联合重组人干扰素 α -2b对呼吸道合胞病毒(RSV)致毛细支气管炎患儿淋巴细胞Th1/Th2亚群的影响和临床疗效。**方法** 选取2018年2月—2019年10月徐州医科大学附属淮安医院儿科收治的RSV致毛细支气管炎患儿224例, 采用随机数表法分为对照组和观察组, 每组各112例。对照组给予重组人干扰素 α -2b注射液, 1 000 IU/m²肌肉注射, 1次/d。观察组在对照组基础上加用孟鲁司特钠, 1岁以上患儿给予孟鲁司特钠咀嚼片5 mg/次, 1次/d。1岁以下小儿给予孟鲁司特钠颗粒, 4 mg/次, 温水送服, 1次/d。两组均连续治疗3 d。观察两组患者的临床疗效和临床症状改善情况, 同时比较两组患儿治疗前后的淋巴细胞亚群、白细胞介素-4(IL-4)和 γ -干扰素(IFN- γ)水平。**结果** 治疗后, 观察组临床治疗总有效率为92.9%, 显著高于对照组的77.7% ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组呼吸困难、肺部啰音、咳嗽及憋喘消失时间和住院时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组Th1细胞比例均显著升高, Th2细胞比例均显著减低 ($P < 0.01$)。治疗后, 观察组Th1细胞比例显著高于对照组, 而Th2细胞比例显著低于对照组 ($P < 0.01$)。治疗后, 两组IFN- γ 水平均显著升高, IL-4水平均显著减低 ($P < 0.01$)。治疗后, 观察组IFN- γ 水平显著高于对照组, 而IL-4水平显著低于对照组 ($P < 0.01$)。**结论** 孟鲁司特钠联合重组人干扰素 α -2b治疗RSV致毛细支气管炎患儿, 可显著增加Th1细胞和IFN- γ 细胞因子水平, 降低Th2细胞和IL-4水平, 且临床疗效显著。

关键词: 孟鲁司特钠; 重组人干扰素 α -2b; 呼吸道合胞病毒; 毛细支气管炎; Th1/Th2细胞平衡

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)04-0738-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.04.028

Effect of montelukast sodium combined with recombinant human interferon α -2b on Th1/Th2 subsets of lymphocytes in children with respiratory syncytial virus induced bronchiolitis

ZHOU Ting, DING Xian, WU Hongtu, XUE Liang

Department of Pediatrics, Huaian Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Huaian 223002, China

Abstract: **Objective** To observe the effect of montelukast sodium combined with recombinant human interferon α -2b on lymphocyte Th1/Th2 subsets in children with bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus (RSV) and explore its clinical efficacy. **Methods** Children (224 cases) with RSV induced bronchiolitis in Huaian Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University from February 2018 to October 2019 were randomly divided into control group and observation group, with 112 cases in each group. Children in the control group were given Interferon α -2b injection, 1 000 IU/m² intramuscular injection, once daily. Children over 1 year old in the observation group were given Montelukast Sodium Chewable Tablets on the basis of control group, 5 mg/time, once daily, children under 1 year old were given Montelukast Sodium Oral Granules in warm water, 4 mg/time, once daily. Both groups were treated continuously for 3 d. The clinical efficacy and improvement of clinical symptoms in two groups were observed, and the levels of lymphocyte subsets, IL-4, and IFN- γ before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate was 92.9% in the observation group, which was significantly higher than 77.7% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the time of dyspnea, lung rale, cough, suffocation disappearance, and hospitalization in the observation group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the proportion of Th1 cells in two groups were increased significantly, while the proportion of Th2 cells were decreased ($P < 0.01$). After treatment, the proportion of Th1 cells in

收稿日期: 2020-01-15

第一作者: 周 婷(1982—), 女, 主治医师, 儿科专业, 研究方向为儿科疾病治疗。E-mail: zhou1014a@163.com

the observation group was significantly higher than that in the control group, while the proportion of Th2 cells was significantly lower than that in the control group ($P < 0.01$). After treatment, the levels of IFN- γ in two groups were significantly increased, but the levels of IL-4 were significantly decreased ($P < 0.01$). After treatment, IFN- γ level in the observation group was significantly higher than that in the control group, while IL-4 level was significantly lower than that in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Monteluast sodium combined with interferon α -2b in treatment of children with RSV-induced bronchiolitis can significantly increase the levels of Th1 cells and IFN- γ , and reduce the levels of Th2 cells and IL-4, with significant clinical effect.

Key words: monteluast sodium; recombinant human interferon α -2b; RSV; bronchiolitis; Th1/Th2 cells balance

毛细支气管炎是2岁以下儿童常见的下呼吸道感染疾病,主要是病毒感染引起^[1],呼吸道合胞病毒(RSV)是常见的病原体,在ICU接受治疗的毛细支气管炎儿童中,RSV检测率为43.3%,在死亡毛细支气管炎儿童中,RSV检测率为36.4%^[2]。目前针对RSV感染所致毛细支气管炎尚无特效抗病毒药物,探索一种有效、简便的治疗方法非常重要^[3]。重组干扰素 α -2b具有抗病毒作用,在RSV致毛细支气管炎患儿中也可以发挥治疗作用^[4]。孟鲁司特是半胱氨酰白三烯受体拮抗剂,可以提高常规疗法对RSV感染毛细支气管炎患儿的治疗效果^[5]。本研究观察了孟鲁司特联合重组干扰素 α -2b对RSV致毛细支气管炎患儿淋巴细胞Th1/Th2亚群的影响,以及临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2018年2月—2019年10月徐州医科大学附属淮安医院儿科收治的RSV致毛细支气管炎患儿224例。其中男122例,女102例;年龄1~3岁,平均 (1.15 ± 0.26) 岁,入院时病程8~41 h,平均 (26.36 ± 3.17) h,病情程度:轻度66例,中度127例,重度31例。

纳入标准:符合RSV致毛细支气管炎诊断标准^[6],血清特异性RSV-IgM抗体阳性,病程 < 48 h。本研究所有患者均符合医院伦理委员会的各项规定,所有患儿家属均知晓本研究并签署知情同意书。排除标准:伴发心、脑、肝、肾等重要脏器功能障碍患儿,重度营养不良、支气管发育不良、哮喘或伴发结核等其他呼吸道感染性疾病患儿。

1.2 分组和治疗方法

采用随机数表法分为对照组和观察组,每组各112例。对照组男62例,女50例;年龄1~3岁,平均 (1.14 ± 0.26) 岁;入院时病程8~40 h,平均 (26.35 ± 3.18) h;病情程度:轻度32例,中度64例,重度16例。观察组男60例,女52例;年龄1~3岁,平均 (1.16 ± 0.25) 岁;入院时病程10~41 h,平均 (26.38 ± 3.16) h;病情程度:轻度34例,中度63例,

重度15例。两组患儿性别、年龄、病程、病情程度一般资料差异无统计学意义,具有可比性。

两组患儿入院后给予吸氧、退热、止咳祛痰、维持水电解质平衡等常规基础治疗。对照组给予重组人干扰素 α -2b注射液(北京凯因科技股份有限公司,规格100万IU/支,批号11670804),1 000万IU/m²肌肉注射,1次/d。观察组在对照组基础上加用孟鲁司特钠咀嚼片(杭州默沙东制药有限公司,规格4 mg/片,国药准字J20130053,批号S0103400802、S0103500904),1岁以上患儿给予孟鲁司特钠咀嚼片5 mg/次,1次/d。1岁以下小儿给予孟鲁司特钠颗粒(杭州默沙东制药有限公司,0.5 g:4 mg,国药准字J20140167,批号S020040010、S020051010),4 mg/次,温水送服,1次/d。两组均连续治疗3 d。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评价标准^[6] 显效:治疗3 d后,咳嗽、发热、流涕、咽部充血等临床症状和体征消失;有效:治疗3 d后,上述临床症状和体征显著缓解;无效:治疗3 d后,各项症状未见好转,甚至加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.3.2 临床症状改善情况 观察并比较两组患儿呼吸困难、肺部啰音、咳嗽及憋喘消失时间和住院时间。

1.3.3 淋巴细胞亚群检测 采集入组患儿治疗前和治疗3 d后静脉血2 mL,1 000 r/min离心10 min,收集下层细胞沉淀加入红细胞裂解液,分离单个核细胞层,加入FITC-CD4和PE-IFN- γ 抗体或者FITC-CD4和PE-IL-4抗体,流式抗体购自美国Beckman coulter公司,严格按照试剂盒说明书操作,抗体避光染色30 min后,使用流式细胞仪(美国Beckman coulter公司)检测Th1细胞(CD4⁺IFN- γ ⁺)和Th2细胞(CD4⁺IL-4⁺)亚群比例。

1.3.4 细胞因子表达检测 采集入组患儿治疗前和治疗3 d后静脉血2 mL,1 000 $\times$ g离心10 min,收集上层血浆,ELISA法检测白细胞介素-4(IL-4)和 γ -干扰素(IFN- γ)细胞因子水平,检测试剂盒购自上海彩佑实业有限公司,严格按照试剂盒使用说明操作

加入相关试剂, Multiskan Sky 全波长酶标仪(美国 Thermo Fisher 公司)470 nm 处检测上述各因子的表达水平。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计学软件对所有数据进行统计分析, 计量资料采用 t 检验比较, 计数资料采用 χ^2 检验比较。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 观察组患儿显效 66 例, 有效 38 例, 无效 8 例, 临床治疗总有效率为 92.9%; 对照组患儿显效 46 例, 有效 41 例, 无效 25 例, 临床治疗总有效率为 77.7%。观察组患儿临床总有效率显著高于对照

组($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组临床疗效的比较

Table 1 Comparison on clinical effect between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	112	46	41	25	77.7
观察	112	66	38	8	92.9*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组患儿临床观察指标比较

治疗后, 观察组呼吸困难、肺部啰音、咳嗽及憋喘消失时间和住院时间均显著短于对照组($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患儿临床观察指标的比较

Table 2 Comparison on clinical observation indexes between two groups

组别	n/例	呼吸困难消失时间/d	肺部啰音消失时间/d	咳嗽消失时间/d	喘憋消失时间/d	住院时间/d
对照	112	2.13±0.46	6.83±0.75	4.11±0.52	4.76±0.61	9.52±1.48
观察	112	1.64±0.31*	6.04±0.62*	3.36±0.43*	3.91±0.44*	8.13±1.16*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组淋巴细胞 Th1/Th2 亚群的比较

治疗后, 两组患儿 Th1 细胞比例均显著升高, Th2 细胞比例均显著减低($P < 0.01$)。治疗后, 观察组患儿的 Th1 细胞比例显著高于对照组, 而 Th2 细胞比例显著低于对照组($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 两组淋巴细胞 Th1/Th2 亚群的比较

Table 3 Comparison of lymphocyte Th1/Th2 subsets between two groups

组别	n/例	观察时间	Th1/%	Th2/%
对照	112	治疗前	7.36±0.82	5.14±0.46
		治疗后	10.23±1.14**	4.03±0.37**
观察	112	治疗前	7.42±0.85	5.11±0.42
		治疗后	14.46±1.35***	3.22±0.31***

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: *** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; *** $P < 0.01$ vs control group after treatment

2.4 两组 IFN- γ 和 IL-4 细胞因子表达的比较

治疗后, 两组 IFN- γ 水平均显著升高, IL-4 水平均显著减低($P < 0.01$)。治疗后, 观察组 IFN- γ 水平显著高于对照组, 而 IL-4 水平显著低于对照组($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 两组 IFN- γ 和 IL-4 细胞因子表达的比较

Table 4 Comparison on IFN- γ and IL-4 levels between two groups

组别	n/例	观察时间	IFN- γ /(ng·L ⁻¹)	IL-4/(ng·L ⁻¹)
对照	112	治疗前	9.46±0.45	4.14±0.38
		治疗后	11.23±0.74**	3.03±0.32**
观察	112	治疗前	9.42±0.43	4.16±0.41
		治疗后	13.36±1.22***	2.17±0.28***

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: *** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; *** $P < 0.01$ vs control group after treatment

3 讨论

Th1 和 Th2 细胞是新发现的 CD4 阳性 T 淋巴细胞亚群, Th1/Th2 二者之间维持一个免疫平衡, 调节机体的多项免疫反应^[7]。研究显示, 毛细支气管炎患儿存在 Th1/Th2 细胞的失衡^[8]。Th1 细胞分泌 IFN- γ 细胞因子介导细胞免疫, Th2 细胞分泌 IL-4, 调节体液免疫, 机体主要是激发细胞免疫对抗病毒感染, IFN- γ 对细胞免疫应答的增强作用在病毒性感染性疾病中的作用就显得尤为重要^[9]。田佳梅等^[10]研究发现, 呼吸道合胞病毒感染致毛细支气管炎患儿 Th1 细胞减少, Th2 细胞增多, 反映出了细胞免疫的抑制。本研究使用孟鲁司特联合重组干扰素 α -2b 治

疗RSV致毛细支气管炎患儿。结果显示,观察组治疗后Th1细胞比例和IFN- γ 因子表达水平显著高于对照组,说明了联合治疗可以调节RSV致毛细支气管炎患儿体内的Th1/Th2细胞失衡。

孟鲁司特能特异性抑制气道中的半胱氨酰白三烯受体,改善气道炎症^[11]。刘卓等^[12]研究发现孟鲁司特可以通过调节淋巴细胞亚群,升高呼吸道合胞病毒致毛细支气管炎患儿CD4+T淋巴细胞比例,增强患儿免疫力。陈素哲等^[13]研究显示,孟鲁司特调节毛细支气管炎患儿Th1/Th2细胞失衡后,可以显著减低患儿远期再发喘息的机率。重组人干扰素 α -2b临床使用中,发现可以增强T细胞的细胞毒杀伤作用、巨噬细胞吞噬活性,是机体内源性干扰素不足的有益补充^[14]。本研究显示,使用孟鲁司特联合重组干扰素 α -2b治疗RSV致毛细支气管炎患儿临床症状的改善显著优于对照组,临床疗效分析也显示观察组显著高于对照组。说明了孟鲁司特可以显著增加干扰素治疗的临床疗效,而疗效的增加可能与观察组显著调节了Th1/Th2细胞失衡密切相关。

综上所述,孟鲁司特联合重组干扰素 α -2b治疗RSV致毛细支气管炎患儿可显著增加Th1细胞和IFN- γ 水平,降低Th2细胞和IL-4水平,有利于患儿恢复,临床疗效显著。

参考文献

- [1] 王 峥. 毛细支气管炎的诊治和预防进展 [J]. 国外医学: 儿科学分册, 2003, 30(3): 126-129.
- [2] 杨 滔, 陈正荣. 呼吸道合胞病毒和人类偏肺病毒致儿童急性毛细支气管炎临床分析 [J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(1): 22-25.
- [3] Wu S H, Chen X Q, Kong X, et al. Characteristics of respiratory syncytial virus-induced bronchiolitis co-infection with Mycoplasma pneumoniae and add-on therapy with montelukast [J]. World J Pediatr, 2016, 12(1): 88-95.
- [4] 马井国, 查 琳. 干扰素 α 1b不同给药途径治疗小儿毛细支气管炎的近期疗效与远期预后评价 [J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(10): 1842-1846.
- [5] 王 翠. 分析孟鲁司特钠在RSV感染所致毛细支气管炎中的效果 [J]. 临床研究, 2019, 27(10): 110-111.
- [6] 胡亚美. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 936-940.
- [7] Yuan X H, Li Y M, Shen Y Y, et al. Clinical and Th1/Th2 immune response features of hospitalized children with human rhinovirus infection [J]. J Med Virol, 2020, 92(1): 26-33.
- [8] 唐艳丽, 李万乐, 熊升华, 等. 毛细支气管炎患儿外周血Treg细胞及Th1/Th2细胞因子检测及临床意义 [J]. 中国现代医生, 2019, 57(5): 1-4.
- [9] 姚军霞, 吴健民. 呼吸道合胞病毒毛细支气管炎患儿IL4/IFN γ 水平变化及意义 [J]. 上海免疫学杂志, 2001, 21(1): 49-51.
- [10] 田佳梅, 张 云, 唐 燕, 等. 呼吸道合胞病毒感染致毛细支气管炎患儿Th1/Th2亚群的变化 [J]. 江苏大学学报: 医学版, 2019, 29(5): 425-429, 435.
- [11] 武玉清. 白三烯受体拮抗剂孟鲁司特的研究进展 [J]. 国外医学药学分册, 2003, 30(5): 284-287.
- [12] 刘 卓, 徐鹏飞, 史瑞明. 增用孟鲁司特钠对呼吸道合胞病毒致毛细支气管炎患儿CD3+、CD4+、CD8+及SP、5-HT水平的影响 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(16): 2292-2295.
- [13] 陈素哲, 赵 涛, 范 伟, 等. 孟鲁司特钠联合舒利迭对毛细支气管炎再发喘息的预防及对Th1/Th2的影响 [J]. 重庆医学, 2018, 47(15): 2074-2076.
- [14] 黄学晓, 张世民, 罗 旋. 干扰素 α -2b治疗小儿呼吸道合胞病毒毛细支气管炎的疗效及对患儿血清SP-D、TGF- β 及IL-4水平的影响 [J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(7): 172-173.