

【循证研究】

免疫球蛋白治疗新生儿感染性肺炎疗效和免疫功能的系统评价

雷菊芳, 丁月银*, 王定成, 尹 欢

鄂东医疗集团黄石市妇幼保健院 新生儿科, 湖北 黄石 435000

摘要: 目的 系统评价免疫球蛋白治疗新生儿感染性肺炎的疗效、安全性, 及对免疫功能的影响。方法 计算机检索PubMed、EMbase、The Cochrane Library、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)和维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库, 检索年限为从建库至2020年4月, 搜集免疫球蛋白治疗新生儿感染性肺炎的临床随机对照试验(RCT), 筛选文献后提取数据, 采用Jadad量表进行文献质量评价, 通过RevMan 5.3软件对临床有效率、临床体征改善时间、血气分析指标、炎症因子指标、免疫球蛋白水平、T淋巴细胞水平和不良反应发生率进行Meta分析。结果 共纳入13项研究, 1 185例患者。Meta-分析结果显示: 试验组(免疫球蛋白)的临床有效率比对照组高[RR=1.19, 95%CI (1.13, 1.24), $P<0.01$]; 退热时间[MD=-1.45, 95%CI (-1.58, -1.32)], 咳嗽哮喘消失时间[MD=-2.06, 95%CI (-2.23, -1.89)], 肺部啰音消失时间[MD=-1.85, 95%CI (-2.00, -1.69)]和住院时间[MD=-2.37, 95%CI (-2.59, -2.16)]均显著小于对照组($P<0.01$); 氧分压(PO_2)提高[MD=2.31, 95%CI (1.56, 2.89)], 二氧化碳分压(PCO_2)下降[MD=-1.49, 95%CI (-2.01, -0.97)]和动脉血氧饱和度(SaO_2)提高[MD=1.08, 95%CI (0.46, 1.70)]均显著优于对照组($P<0.01$); 降钙素原下降[SMD=-1.39, 95%CI (-2.48, -0.31)]和C-反应蛋白下降[SMD=-1.85, 95%CI (-2.87, -0.84)]均优于对照组($P<0.01$); 免疫球蛋白IgG水平升高[SMD=1.80, 95%CI (1.39, 2.20)]显著优于对照组($P<0.01$); $CD3^+$ 增加值[MD=2.13, 95%CI (1.08, 3.19)], $CD4^+$ 增加值[MD=3.97, 95%CI (2.88, 5.06), $P<0.01$], $CD8^+$ 增加值[MD=1.33, 95%CI (0.25, 2.90), $P=0.01$]和 $CD4^+/CD8^+$ 增加值[MD=0.33, 95%CI (0.03, 0.63), $P=0.03$]均显著优于对照组; 不良反应发生率与对照组相当[RR=1.16, 95%CI (0.57, 2.35), $P=0.69$]。结论 免疫球蛋白能迅速减轻新生儿感染性肺炎临床症状、显著改善血氧含量、炎症因子水平和免疫功能, 且安全性较好。

关键词: 免疫球蛋白; 新生儿; 肺炎; 免疫功能; Meta-分析

中图分类号: R985, R979.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 10-2096-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.10.032

Effect and immune function of immunoglobulin in treatment of neonatal infectious pneumonia: a Meta-analysis

LEI Jufang, DING Yueyin, WANG Dingcheng, YIN Huan

Department of Neonatology, Huangshi Maternal and Child Health Hospital, Edong Medical Group, Huangshi 435000, China

Abstract: **objective** To evaluate the clinical efficacy and immune function of immunoglobulin (IVIG) in the treatment of neonatal infectious pneumonia. **Methods** The databases of PubMed, EMbase, The Cochrane Library, CNKI, VIP, CBM and Wanfang Data were searched for randomized controlled trials (RCTs) of immunoglobulin in the treatment of neonatal infectious pneumonia from database establishment to April of 2020. According to the inclusion and exclusion criteria, data were extracted and Jadad scale was used to evaluate the quality of literature. Meta-analysis was performed for clinical effective rate, improvement time of clinical signs, blood gas analysis index, inflammatory factor index, immunoglobulin level, T lymphocyte level and incidence of adverse reactions by using RevMan 5.3 statistical software. **Results** A total of 13 RCTs were included, involving 1 185 patients. Meta-analysis showed that the clinical effective rate of the experimental group (immunoglobulin group) was higher than that of the control group [RR = 1.19, 95%CI (1.13, 1.24), $P<0.01$]; the fade time [MD = -1.45, 95%CI (-1.58, -1.32)], time of cough and asthma abatement

收稿日期: 2020-05-18

第一作者: 雷菊芳, 女, 本科, 主管护师, 研究方向为新生儿临床护理。Tel: 13886489010 E-mail: chenjunsjwk116@126.com

*通信作者: 丁月银, 女, 本科, 副主任医师, 研究方向为新生儿临床。E-mail: 2787310381@qq.com

[MD = -2.06, 95%CI (-2.23, -1.89)], time of lung rale abatement [MD = -1.85, 95%CI (-2.00, -1.69)] and hospitalization [MD = -2.37, 95%CI (-2.59, -2.16)] were significantly shorter than those of the control group ($P < 0.01$); PO_2 increased [MD = 2.31, 95%CI (1.56, 2.89)], PCO_2 decreased [MD = -1.49, 95%CI (-2.01, -0.97)] and Increased SaO_2 [MD = 1.08, 95%CI (0.46, 1.70)] were significantly better than those of the control group ($P < 0.01$); PCT decreased [SMD = -1.39, 95%CI (-2.48, -0.31)] and decreased CRP [SMD = -1.85, 95%CI (-2.87, -0.84)] were superior than those of the control group ($P < 0.01$); IgG increased [SMD = 1.80, 95%CI (1.39, 2.20), $P < 0.01$] was significantly better than the control group; $CD3^+$ increased [MD = 2.13, 95%CI (1.08, 3.19), $P < 0.01$], $CD4^+$ increased [MD = 3.97, 95%CI (2.88, 5.06), $P < 0.01$], $CD8^+$ increased [MD = 1.33, 95%CI (0.25, 2.90), $P = 0.01$] and $CD4^+/CD8^+$ increased [MD = 0.33, 95%CI (0.03, 0.63), $P = 0.03$] were significantly better than those of the control group. The incidence of adverse reactions was comparable to the control group [RR = 1.16, 95%CI (0.57, 2.35), $P = 0.69$].

Conclusion Evidence-based studies shows that immunoglobulin can quickly reduce the clinical symptoms of neonatal infectious pneumonia, significantly improve blood oxygen content, inflammatory factor levels and immune function, and has good safety.

Key words: immunoglobulin; neonate; pneumonia; immune function; Meta-analysis

感染性肺炎是新生儿常见疾病之一,具有发病快、时间短、病情常危急、病死率较高等特点。文献报道肺炎、尤其重症感染性肺炎,是新生儿住院和新生儿呼吸衰竭的第一位原因、新生儿死亡的第二位原因^[1]。近年来研究发现新生儿免疫力低下、免疫调节机制不稳定,呼吸系统结构发育不完全,容易受到外界病原菌侵袭发生感染是继发感染性肺炎的主要因素^[2]。吴秀霞等^[3]报道感染性肺炎新生儿的细胞免疫和体液免疫功能与健康新生儿比较显著下降,与疾病严重程度呈负相关,且疾病不同阶段对免疫功能影响较大。因此,近年来人免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)被广泛用于新生儿感染性肺炎的治疗,且取得显著效果。但是缺乏系统性、前瞻性、多中心、大样本的临床随机对照研究(RCT),也未检索到高质量循证医学研究,临床指导意义有限,因此IVIG说明书未推荐治疗新生儿感染性肺炎,也未被医保目录所收录,为临床治疗和合理用药带来一定困惑。鉴于此,本研究采用Meta-分析法,对免疫球蛋白辅助治疗新生儿感染性肺炎的RCT进行系统评价,旨在为临床用药提供循证医学证据,也为未来医保目录的修改提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 文献类型 临床RCT,语种仅限于中文和英文。

1.1.2 研究对象 感染性肺炎诊断明确的新生儿,排除吸入性肺炎、合并严重肝肾功能不全或其他影响本研究结果的患儿。

1.1.3 干预措施 对照组予以抗感染、纠正电解质紊乱、改善循环障碍等常规治疗,试验组在常规治疗的基础上予以(人)免疫球蛋白静脉滴注。

1.1.4 结局指标 主要结局指标为临床体征改善时间(退热时间、咳嗽喘憋消失时间、肺部啰音时

间、住院时间)、血气分析指标[血氧分压(pO_2)、二氧化碳分压(pCO_2)和动脉血氧饱和度(SaO_2)]和不良反应发生率,次要结局指标为临床有效率、炎症因子指标[降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(C-CRP)]、免疫球蛋白水平(IgG)、T淋巴细胞水平($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$)。

1.2 文献排除标准

重复在多个平台发表的文献、会议论文或个案报道、综述或动物实验类文献、回顾性研究文献、统计指标或统计方法不一致的文献、研究设计存在明显不合理的文献、无有效数据提取的文献或数据存在明显错误等。

1.3 文献检索

计算机检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library 等外文数据库,中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)和维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库,检索年限均为从建库至2020年4月;英文主题词和关键词包括 intravenous immunoglobulin, immunoglobulin, neonate, infant, infectious pneumonia, 中文检索词包括人免疫球蛋白、免疫球蛋白、新生儿、感染性肺炎、随机对照研究。为避免漏检或误检,检索结果进行数次反复检索,同时手动检索相关文献的参考文献中符合纳入要求的文献。

1.4 文献筛选及有效数据提取

由2名研究者独立根据文献纳入及排除标准,通过阅读文题、摘要来初选文献,如果符合纳入标准,则进一步阅读全文,分别提取有效数据及文献方法学质量评价。若遇分歧则2人协商解决,必要时由第3研究者参与讨论并协商确定。提取的资料包括第一作者、发表年份、患者例数、干预措施、结局指标及文献研究方案等。采用 Jadad 量表^[4]进行文

献质量评估,包括随机序列(恰当2分、不清楚1分、不恰当0分)、分配隐藏(恰当2分、不清楚1分、不恰当0分)、盲法(恰当2分、不清楚1分、不恰当0分)、失访与退出(描述1分、未描述0分);0~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.3软件对各效应指标进行Meta-分析,计数资料(临床有效率、不良反应发生率)以比值比(RR)、计量资料(临床体征改善时间、血气分析指标、免疫球蛋白水平、T淋巴细胞水平)以均数差(MD)、计量资料(炎症因子指标的计量单位不完全相同)以相对均数差(SMD)及其95%可信区间(95%CI)进行描述, $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。异质性检验采用 Q 检验进行分析(检验水准为 $\alpha=0.1$),

同时结合 I^2 定量判断异质性的。若 $P > 0.1$ 、 $I^2 < 50\%$,则认为纳入研究之间不存在异质性,采用固定效应模型分析;反之,则采用随机效应模型分析。用倒漏斗图评估各效应量的发表偏倚风险。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初步检索得文献168篇文献,剔除重复后获得文献131篇,通过阅读文题和摘要后剔除73篇(28篇非RCTs、12篇文献试验组为免疫球蛋白其他药物、21篇综述和会议正文、12篇动物实验),阅读全文后剔除45篇(4篇研究对象为婴幼儿、15篇临床诊断不明确、26篇无有效数据),最终纳入13篇RCTs,均为中文文献,共计受试者1 185例。纳入文献基本特征见表1。

表1 纳入文献基本特征

Table 1 Data characteristics of included literature

第一作者	发表年	组别	n/例	干预措施	疗程/d	结局指标
吴亚军 ^[5]	2015	对照	39	常规治疗	3	①②③⑤
		试验	39	常规治疗+免疫球蛋白(400 mg/kg, 1次/d)		
吴松 ^[6]	2017	对照	40	常规治疗	3	①②③⑤
		试验	40	常规治疗+免疫球蛋白(400 mg/kg, 1次/d)		
张健 ^[7]	2019	对照	60	常规治疗	7~14	①②③④⑤
		试验	60	常规治疗+免疫球蛋白(400 mg/kg, 1次/d)		
张莉 ^[8]	2019	对照	58	常规治疗	5	①②③④⑤⑥⑦
		试验	59	常规治疗+免疫球蛋白(400 mg/kg, 1次/d)		
杨黎 ^[9]	2016	对照	30	常规治疗	5	②⑤⑥
		试验	30	常规治疗+免疫球蛋白(400 mg/kg, 1次/d)		
王聚全 ^[10]	2018	对照	40	常规治疗	7	①②④
		试验	40	常规治疗+免疫球蛋白(400 mg/kg, 1次/d)		
田丽 ^[11]	2019	对照	43	常规治疗	3~5	①②③⑤
		试验	43	常规治疗+免疫球蛋白(200~600 mg/kg, 1次/d)		
皮玉山 ^[12]	2017	对照	43	常规治疗	7	①②③④⑥⑦
		试验	43	常规治疗+免疫球蛋白(400 mg/kg, 1次/d)		
谢晓曼 ^[13]	2014	对照	40	常规治疗	7	①②③
		试验	40	常规治疗+免疫球蛋白(400 mg/kg, 1次/d)		
郁凌飞 ^[14]	2015	对照	38	常规治疗	5	①②③⑤⑥
		试验	40	常规治疗+免疫球蛋白(400 mg/kg, 1次/d)		
郑肖瑾 ^[15]	2017	对照	80	常规治疗	3	①⑤⑥
		试验	76	常规治疗+免疫球蛋白(400~600 mg/kg, 1次/d)		
马红梅 ^[16]	2011	对照	33	常规治疗	3	①②
		试验	39	常规治疗+免疫球蛋白(400 mg/kg, 1次/d)		
黄淑贞 ^[17]	2019	对照	46	常规治疗	3	①②⑤⑦
		试验	46	常规治疗+免疫球蛋白(400 mg/kg, 1次/d)		

①-临床有效率,②-临床体征改善时间,③-血气分析,④-炎症因子,⑤-免疫球蛋白水平,⑥-T淋巴细胞,⑦-不良反应

①-clinical effective rate, ②-time of improvement of clinical signs, ③-blood gas analysis, ④-inflammatory factors, ⑤-immunoglobulin level, ⑥-T lymphocyte, ⑦-adverse reactions

2.2 纳入文献质量评价

纳入的13篇文献^[5-17]均报告进行随机分组,7项RCTs^[6-7,9,11,13-15]采用随机数字表的方法,1项RCT^[8]采用计算机随机分组法。是否实施随机分配的隐藏,对受试者、研究者、病例脱落、结局评价是否实施盲法均不清楚。由于无法获得原始研究方案,故无法判断是否存在选择性报告偏倚。5项RCTs的Jadad评分为2分、8项RCTs为4分。纳入文献的质量评价见表2。

2.3 Meta-分析结果

2.3.1 临床有效率 12项RCTs^[5-8,10-17]进行了组间临床有效率的比较,各研究结果间存在同质性($I^2=$

0%, $P=0.70$),故采用固定效应模型进行Meta-分析,见图1。结果显示试验组的临床有效率与对照组比较差异显著[RR=1.19,95%CI(1.13,1.24), $P<0.01$]。

2.3.2 临床体征改善时间 退热时间、咳嗽咳喘消失时间和肺部啰音消失时间的各研究之间存在同质性($I^2<50\%$ 、 $P>0.10$),故采用固定效应模型进行Meta-分析;住院时间的各研究间存在异质性($I^2>50\%$ 、 $P<0.10$),故采用随机效应模型进行Meta-分析,见表3。结果显示试验组的退热时间[MD=-1.45,95%CI(-1.58,-1.32)]、咳嗽咳喘消失时间[MD=-2.06,95%CI(-2.23,-1.89)]、肺部啰音消失时间[MD=

表2 纳入文献的质量评价

Table 2 Quality evaluation of included literatures

第一作者	随机方法	分配隐藏	盲法	脱落病例	组间可比性	Jadad 评分
吴亚军 ^[5]	不清楚	不清楚	不清楚	无	可比	2
吴松 ^[6]	随机数字表法	不清楚	不清楚	无	可比	4
张健 ^[7]	随机数字表法	不清楚	不清楚	无	可比	4
张莉 ^[8]	计算机随机	不清楚	不清楚	无	可比	4
杨黎 ^[9]	随机数字表法	不清楚	不清楚	无	可比	4
王聚全 ^[10]	不清楚	不清楚	不清楚	无	可比	2
田丽 ^[11]	随机数字表法	不清楚	不清楚	无	可比	4
皮玉山 ^[12]	不清楚	不清楚	不清楚	无	可比	2
谢晓曼 ^[13]	随机数字表法	不清楚	不清楚	无	可比	4
郁凌飞 ^[14]	随机数字表法	不清楚	不清楚	无	可比	4
郑肖瑾 ^[15]	随机数字表法	不清楚	不清楚	无	可比	4
马红梅 ^[16]	不清楚	不清楚	不清楚	无	可比	2
黄淑贞 ^[17]	不清楚	不清楚	不清楚	无	可比	2

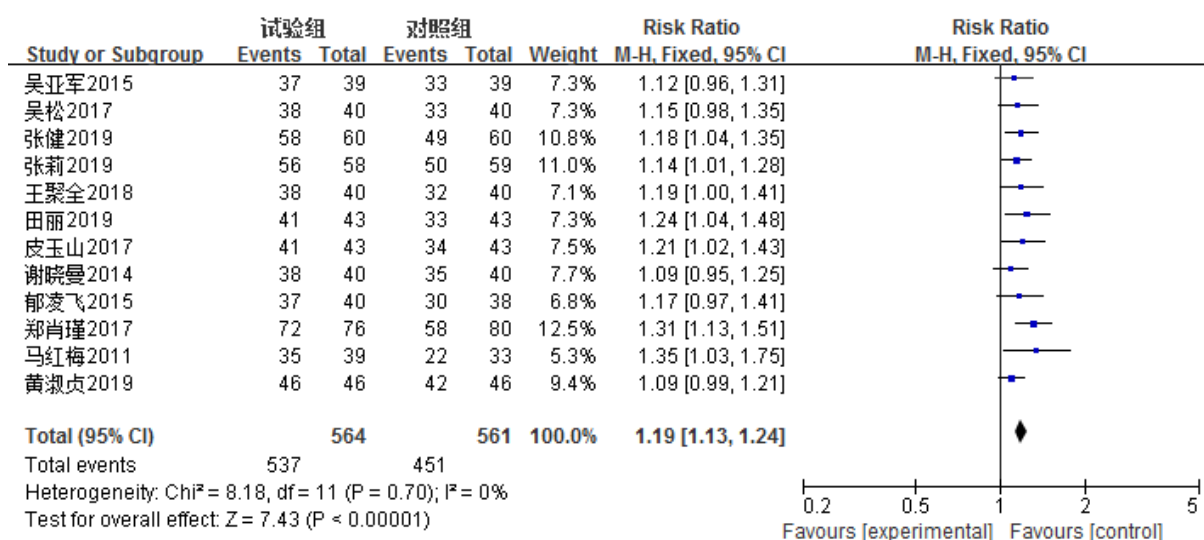


图1 两组临床有效率的Meta-分析森林图

Fig. 1 Forest plot for Meta-analysis of clinical effectiveness between two groups

-1.85, 95%CI(-2.00, -1.69)]和住院时间[MD=-2.37, 95%CI(-2.59, -2.16)]均显著小于对照组($P<0.01$)。

2.3.3 血气分析指标 血气指标(pO_2 、 pCO_2 和 SaO_2)的各研究之间存在异质性($I^2>50\%$, $P<0.10$),故采用随机效应模型进行Meta-分析,见表4。结果显示试验组的 pO_2 提高[MD=2.31, 95%CI(1.56, 2.89)], pCO_2 下降[MD=-1.49, 95%CI(-2.01, -0.97)]和 SaO_2 提高[MD=1.08, 95%CI(0.46, 1.70)]均显著优于对照组($P<0.01$)。

2.3.4 炎症因子指标 分别有3项RCTs^[7-8,12]进行了PCT和3项RCTs^[7-8,10]进行了CRP的比较,各研究

之间存在异质性($I^2>50\%$, $P<0.10$),故采用随机效应模型进行Meta-分析,见图2。结果显示试验组的PCT下降[SMD=-1.39, 95%CI(-2.48, -0.31)]和CRP下降[SMD=-1.85, 95%CI(-2.87, -0.84)]均优于对照组($P<0.01$)。

2.3.5 IgG水平 9项RCT^[5-9,11,14-15,17]进行了两组间IgG水平的比较,各研究结果间存在异质性($I=84\%$, $P<0.001$),故采用随机效应模型进行Meta-分析,见图3。结果显示试验组的IgG升高[SMD=1.80, 95%CI(1.39, 2.20)], $P<0.01$]显著优于对照组。

表3 两组临床体征改善时间的Meta-分析

Table 3 Meta-analysis of improvement time of clinical signs between two groups

临床体征	纳入研究数	异质性检验		分析模型	Meta-分析		
		$I^2/\%$	P 值		MD值	95%CI	P 值
退热时间	10 ^[5-14]	0	0.67	固定模型	-1.45	-1.58~-1.32	<0.01
咳嗽哮喘消失	10 ^[5-12,14,17]	0	0.45	固定模型	-2.06	-2.23~-1.89	<0.01
肺部啰音消失	12 ^[5-14,16-17]	0	0.46	固定模型	-1.85	-2.00~-1.69	<0.01
住院时间	11 ^[5-11,13-14,16-17]	60	0.005	随机模型	-2.37	-2.59~-2.16	<0.01

表4 两组血气分析指标的Meta-分析

Table 4 Meta-analysis of improvement of blood gas analysis between two groups

血气分析指标	纳入研究	异质性检验		分析模型	Meta-分析		
		$I^2/\%$	P 值		MD值	95%CI	P 值
PO_2	4 ^[6-8,13]	84	<0.10	随机模型	2.31	1.56~2.89	<0.01
PCO_2	4 ^[6-8,13]	79	<0.10	随机模型	-1.49	-2.01~-0.97	<0.01
SaO_2	4 ^[5-6,8,11]	87	<0.10	随机模型	1.08	0.46~1.70	<0.01

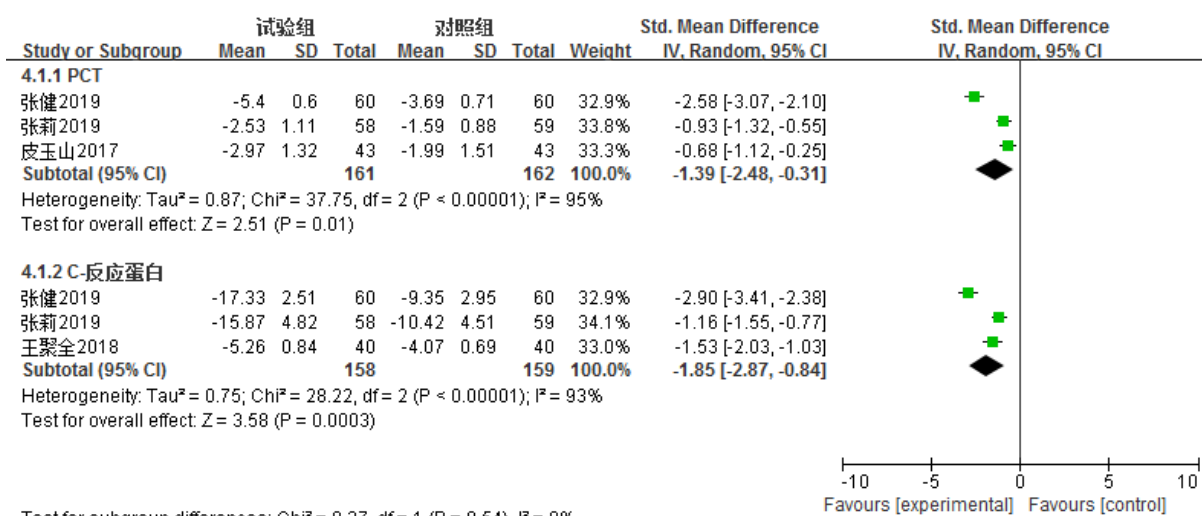


图2 两组炎症因子指标的Meta-分析森林图

Fig. 2 Forest plot for Meta-analysis of inflammatory factor index between two groups

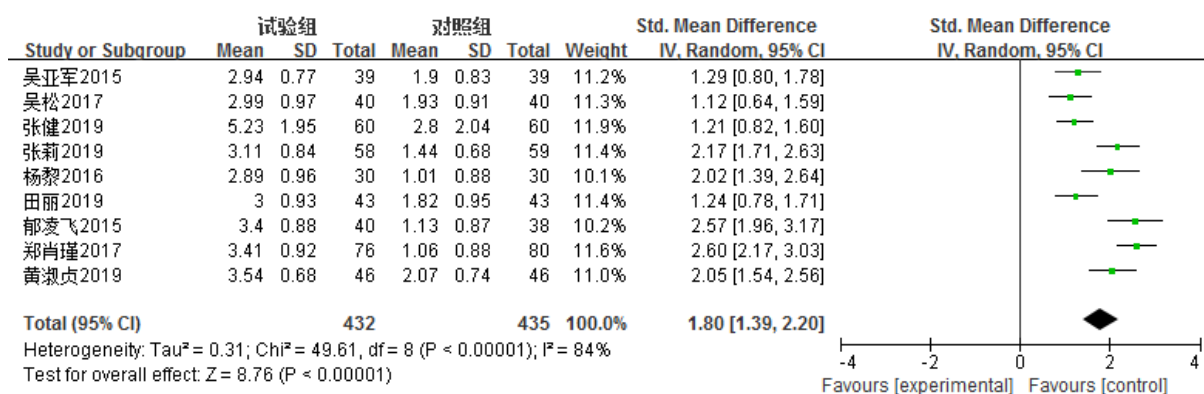


图3 两组IgG水平的Meta-分析森林图

Fig. 3 Forest plot for Meta-analysis of IgG level between two groups

2.3.6 T淋巴细胞水平 CD3⁺和CD4⁺的各研究之间存在同质性 ($I^2 < 50\%$, $P > 0.10$), 故采用固定效应模型进行Meta-分析; CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺的各研究之间存在异质性 ($I^2 > 50\%$, $P < 0.10$), 故采用随机效应模型进行Meta-分析, 见表5。结果显示试验组的CD3⁺增加值 [MD=2.13, 95%CI(1.08, 3.19), $P < 0.01$]、CD4⁺增加值 [MD=3.97, 95%CI(2.88, 5.06), $P < 0.01$]、CD8⁺增加值 [MD=1.33, 95%CI(0.25, 2.90), $P = 0.01$] 和 CD4⁺/CD8⁺增加值 [MD=0.33, 95%CI(0.03, 0.63), $P = 0.03$] 均显著优于对照组。

2.3.7 不良反应 4项RCTs^[5-8, 10-17]进行了两组间不良反应发生率的比较, 各研究结果之间存在同质性 ($I^2 = 0\%$, $P = 0.70$), 故采用固定效应模型进行

Meta-分析, 见图4。结果显示试验组的不良反应发生率与对照组相当 [RR=1.16, 95%CI(0.57, 2.35), $P = 0.69$]。

2.4 发表偏倚分析

分别以临床有效率和临床体征改善时间绘制倒漏斗图(图5、6), 两组倒漏斗图的大部分数据点均均匀分布于倒漏斗图的中上部, 个别数据点分布于倒漏斗图的中下部, 提示可能存在发表偏倚。

3 讨论

3.1 免疫功能指标在新生儿感染性肺炎中的作用

目前学术界普遍认为免疫指标数量缺陷和免疫功能缺陷是新生儿感染性肺炎的主要发病机制之一。朱兆奎等^[18]报道细菌、病毒等病原微生物感染机体组织细胞后导致的病理变化是主要由T淋巴

表5 两组T淋巴细胞水平的Meta-分析

Table 5 Meta-analysis of T lymphocyte levels between two groups

T淋巴细胞	纳入研究数	异质性检验		分析模型	Meta-分析		
		$I^2/\%$	P值		MD值	95%CI	P值
CD3 ⁺	4 ^[9, 12, 14-15]	5	0.37	固定模型	2.13	1.08~3.19	<0.01
CD4 ⁺	5 ^[8-9, 12, 14-15]	0	0.63	固定模型	3.97	2.88~5.06	<0.01
CD8 ⁺	4 ^[8, 12, 14-15]	70	0.02	随机模型	1.33	0.25~2.90	0.01
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	4 ^[8, 12, 14-15]	67	0.03	随机模型	0.33	0.03~0.63	0.03

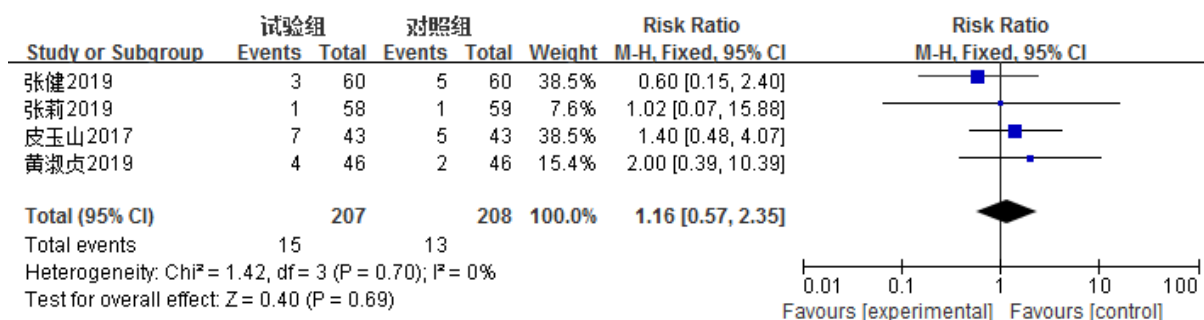


图4 两组不良反应发生率的Meta-分析森林图

Fig 4 Forest plot for Meta-analysis incidence of adverse reactions between two groups

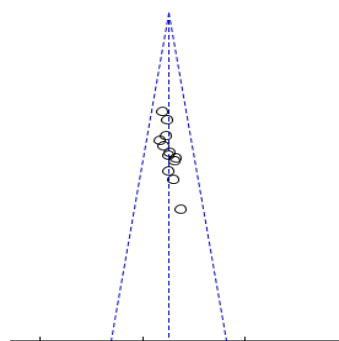


图5 临床有效率的倒漏斗图

Fig. 5 Inverted funnel of clinical efficiency

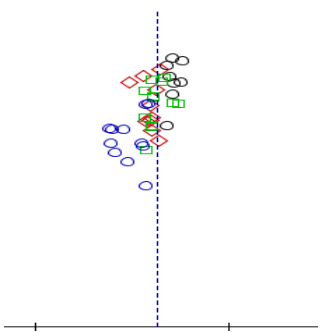


图6 临床体征改善时间的倒漏斗图

Fig. 6 Inverted funnel of clinical sign improvement time

细胞及其细胞因子参与的复杂过程,宿主获得性免疫平衡决定了感染的发生转归。国内外相关研究均表明,免疫功能低下是推动感染性肺炎发生发展的重要病理机制,其中T淋巴细胞各细胞因子是机体免疫系统核心^[19-20]。在常见免疫功能指标中以IgG、T淋巴细胞水平(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)最具有代表性,CD3⁺的水平代表着机体外周血成熟T细胞的水平,免疫功能受到损伤时,CD3⁺水平降低;CD4⁺细胞是人体免疫系统的一种重要免疫细胞,刺激B细胞产生抗体,水平降低时,能够导致各种淋巴因子减少;CD8⁺能与CD4⁺相互作用、相互制衡,保证免疫平衡状态。IgG主要在机体免疫中起保护作用,可以黏附抗细菌,对补体有激活作用,吞噬功能明显提升,加强抗感染能力,利于改善肺功能^[18,21]。本研究结果显示免疫球蛋白能显著提高感染性肺炎新生儿的IgG、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺的水平,提示患儿免疫指标数量缺陷和免疫功能缺陷均得到有效改善。

3.2 本研究的结果及临床意义

本研究采用Meta-分析方法对同质性较好的多篇随机对照试验进行了合并分析,共纳入13项研究,1 185例患者,分别从临床有效率、临床症状改善时间、血气分析指标、炎性因子指标、免疫球蛋白

IgG水平、T淋巴细胞水平和不良反应发生率等7个方面进行全面评价,可有效解决现有临床报道中受试者代表性不足、样本量小、区域差异及评价指标不全面等不利因素,可客观反映免疫球蛋白辅助治疗新生儿感染性肺炎的临床疗效及安全性,为临床推广应用提供循证医学参考。

本研究结果显示研究组患儿血气分析指标改善明显优于对照组,提示免疫球蛋白能显著改善新生儿呼吸功能,改善患儿血氧含量,促进大脑和心脏的供氧量,减少危重病发生的可能。PCT也是目前研究较多的与人体感染过程密切相关的糖蛋白,CRP是人体内较为经典的急性时相反应蛋白,PCT和CRP数值不仅反映感染的严重程度,也是评价临床抗感染治疗效果的主要标准之一^[22]。本研究结果显示,研究组患儿PCT和CRP下降程度显著优于对照组,提示免疫球蛋白可以很好地对抗和消除病原菌的入侵和繁殖。在安全性方面,患儿不良反应以皮疹、轻度输液反应等为主,停药后好转,Meta分析结果显示,免疫球蛋白制剂未明显增加药物不良反应发生率,提示安全性较好。

3.3 本研究的局限

本研究存在以下4点局限:(1)纳入的临床研究质量不高,对于随机分组的方法、盲法和随机方案的隐藏均未准确描述,可能存在未知风险;(2)纳入研究的样本量较小,可能存在发表偏倚;(3)大部分文章没有包含随访信息等相关内容,研究结局信息不完整;(4)未检索到符合纳入标准的外文文献,可能存在检索偏倚。因此本文有待更多高质量、大样本的RCT进一步验证。

综上,免疫球蛋白通过改善血气分析指标来缓解呼吸困难、咳嗽喘息等临床症状;通过迅速降低炎性因子水平,缩短发热、肺部啰音等感染性体征;通过提高免疫球蛋白和T淋巴细胞水平,增强患儿机体免疫力,从而显著缩短临床体征改善时间、提高临床有效率。

参考文献

- [1] 邱如新,刘欣,王加莉,等. 国产外源性肺表面活性物质治疗新生儿重症感染性肺炎多中心前瞻性临床研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(4): 327-331.
- [2] Souli M, Galani I, Antoniadou U. An outbreak of infection due to beta-lactamase *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase 2 -producing *K. pneumoniae* in a Greek University Hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes [J]. Clin Infect Dis, 2010, 50

- (3): 786-788.
- [3] 吴秀霞, 陈玉霞, 范倩倩. 感染性肺炎新生儿免疫功能系统评价及临床意义 [J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2019, 13(2): 128-133.
- [4] 曾宪涛, 包翠萍, 曹世义, 等. Meta 分析系列之三: 随机对照试验的质量评价工具 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(3): 183-185.
- [5] 吴亚军, 甘 凯. 免疫球蛋白治疗新生儿感染性肺炎中的应用价值分析 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(7): 1046-1048.
- [6] 吴 松. 免疫球蛋白治疗新生儿感染性肺炎的临床效果 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(14): 3196-3198.
- [7] 张 健, 王 静. 免疫球蛋白联合头孢吡肟治疗新生儿感染性肺炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(10): 3012-3016.
- [8] 张 莉, 李 丹, 蒋燕姣, 等. 人免疫球蛋白治疗新生儿感染性肺炎的价值分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(2): 292-296.
- [9] 杨 黎. 免疫球蛋白对新生儿感染性肺炎相关免疫指标的影响 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(8): 1533-1535.
- [10] 王聚全, 孙培卓. 静注人免疫球蛋白在治疗新生儿感染性肺炎中的应用 [J]. 药品评价, 2018, 15(23): 58-60.
- [11] 田 力. 免疫球蛋白治疗新生儿感染性肺炎效果评价 [J]. 蚌埠医学院学报, 2019, 44(10): 1341-1343.
- [12] 皮玉山. 人免疫球蛋白联合阿奇霉素对新生儿感染性肺炎患儿免疫功能的影响 [J]. 国际医药卫生导报, 2017, 23(24): 3914-3917.
- [13] 谢晓曼, 张传龙, 李 洁, 等. 静注人免疫球蛋白在治疗新生儿感染性肺炎中应用价值 [J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(5): 818-921.
- [14] 郁凌飞, 徐秋英. 免疫球蛋白对感染性肺炎患儿相关免疫指标的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(27): 4650-4651.
- [15] 郑肖瑾, 蔡江云, 张 耀. 人免疫球蛋白对新生儿感染性肺炎免疫指标的影响及疗效 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(22): 3404-3406.
- [16] 马红梅. 免疫球蛋白佐治新生儿感染性肺炎临床观察 [J]. 淮海医学, 2011, 29(1): 55-56.
- [17] 黄淑贞, 郑肖瑾, 王 彬. 雾化吸入布地奈德联合免疫球蛋白治疗新生儿感染性肺炎的效果及对血清 MCP-1、cTnT 水平的影响研究 [J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2019, 16(3): 137-140.
- [18] 朱兆奎, 乔立兴, 谢佳丽, 等. 新生儿感染性肺炎的呼吸道菌群及免疫状况分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(21): 3316-3320.
- [19] Xu Z, Hu W, Tong S. Temperature variability and childhood pneumonia: an ecological study [J]. Environ Health, 2014, 13(1): 51-54.
- [20] Elemraid M A, Rushton S P, Thomas M F, et al. Utility of inflammatory markers in predicting the etiology of pneumonia in children [J]. Disgn Microbiol Infect Dis, 2014, 79(4): 458-462.
- [21] Spaan M, Oord G, Kreefft K, et al. Immunological analysis during interferon-free therapy for chronic hepatitis C virus infection reveals modulation of the natural killer cell compartment [J]. J Infect Dis, 2016, 213(2): 216-222.
- [22] 翁海美, 许花芬, 蔡 冬, 等. 新生儿感染性肺炎血清 sTREM-1 水平与炎症因子、免疫球蛋白的相关性分析 [J]. 疑难病杂志, 2019, 18(4): 353-357.