

· 临床药学 ·

重组人干扰素 $\alpha-1b$ 对反复呼吸道感染患儿免疫及炎症状态的影响

孙玉, 侯娥艳 (成武县人民医院, 菏泽 274200)

摘要 目的: 探究重组人干扰素 $\alpha-1b$ 对反复呼吸道感染患儿免疫及炎症状态的影响。方法: 选取166例反复呼吸道感染患儿作为研究对象, 随机分为研究组和对照组各83例, 其中对照组采用常规治疗方法进行治疗, 研究组在其基础上采用重组人干扰素 $\alpha-1b$ 进行治疗, 一个疗程后, 比较两组患者治疗效果、治疗前后免疫球蛋白指标水平及T淋巴细胞群检查指标水平。结果: 研究组治疗总有效率(86.75%)显著高于对照组(61.45%), 两组数据的差异具有统计学意义($P < 0.001$, $\chi^2 = 13.841$)。治疗前, 两组患者IgA、IgM、IgG的差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 研究组IgM水平高于对照组($P = 0.092$, $t = 1.332$), IgA、IgG水平显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.001$, $t = 93.047$; $P < 0.001$, $t = 8.037$)。治疗前, 两组患者 CD_4^+ 、 CD_3^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 三项指标水平无明显差异($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者三项指标水平均明显升高, 且研究组三项指标水平均显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.001$, $t = 15.515$; $P < 0.001$, $t = 7.346$; $P < 0.001$, $t = 5.462$)。通过6个月的随访, 研究组复发率(50.60%)明显低于对照组(69.88%), 两组数据的差异具有统计学意义($P = 0.011$, $t = 6.439$)。研究组患者发作次数明显少于对照组, 病程显著短于对照组, 两组数据的差异具有统计学意义($P < 0.001$, $t = 6.386$; $P < 0.001$, $t = 6.306$)。研究组发生不良反应17例, 占20.48%, 对照组发生不良反应24例, 占28.91%, 两组数据的差异无统计学意义($\chi^2 = 1.587$, $P = 0.208$)。结论: 重组人干扰素 $\alpha-1b$ 对反复呼吸道感染患儿治疗效果优越, 可有效控制患儿病情, 改善机体免疫功能, 值得临床推广应用。

关键词: 重组人干扰素 $\alpha-1b$; 反复呼吸道感染; 免疫; 炎症状态

中图分类号: R725.6 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)05-0608-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.05.018

Effect of Recombinant Human Interferon Alpha-1b on Immunity and Inflammation Status of Children with Recurrent Respiratory Tract Infection

Sun Yü, Hou E'yan (Chengwu People's Hospital, Heze 274200, China)

Abstract Objective: To explore the effects of recombinant human interferon alpha-1b on immunity and inflammation status of children with recurrent respiratory tract infection. **Methods:** 166 children with recurrent respiratory tract infections were selected as subjects, which were randomly divided into the study group and the control group with 83 cases in each group. The control group was treated with the routine therapy while the study group was treated with recombinant human interferon alpha-1b on the basis of the routine treatment. After one course of treatment, the therapeutic effect, levels of immunoglobulin indexes and T lymphocyte population

indexes of the two groups were compared. **Results:** The total effective rate of the study group is 86.75%, which is significantly higher than that of the control group (61.45%). The differences of the data between the two groups have statistical significance ($P < 0.001$, $\chi^2 = 13.841$). Before treatment, the differences have no statistical significance in the levels of IgA, IgM and IgG between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the level of IgM in the study group is higher than that in the control group ($P = 0.092$, $t = 1.332$). the levels of IgA and IgG are significantly higher than those in the control group ($P < 0.001$, $t = 93.047$; $P < 0.001$, $t = 8.037$). Before treatment, there are no significant differences in the levels of CD_4^+ , CD_3^+ , CD_4^+/CD_8^+ between the study group and the control group ($P > 0.05$). After two weeks of treatment, the levels of above indexes in each group have significantly increased, and the levels of three indexes in the study group are significantly higher than those in the control group ($P < 0.001$, $t = 15.515$; $P < 0.001$, $t = 7.346$; $P < 0.001$, $t = 5.462$). After 6 months of follow-up research, the recurrence rate of the study group is 50.60%, which is significantly lower than that of the control group (69.88%). There are significant differences between the two groups ($P = 0.011$, $t = 6.439$). The number of attacks in the study group is significantly fewer than that in the control group, and the course of the disease is significantly shorter than that of the control group. The data between the two groups have statistical significance ($P < 0.001$, $t = 6.386$; $P < 0.001$, $t = 6.306$). 17 cases (20.48%) of adverse reactions were found in the study group and 24 cases (28.91%) in the control group. The differences of the data between the two groups have statistical significance ($\chi^2 = 1.587$, $P = 0.208$). **Conclusion:** Recombinant human interferon alpha-1b has superior therapeutic effect on children with recurrent respiratory tract infection. It can effectively control the conditions of children and improve the immune function of the body, and is worthy of clinical application.

Keywords: recombinant human interferon alpha-1b; recurrent respiratory tract infection; immunity; inflammation status

反复呼吸道感染 (RRTI) 是指一年内上呼吸道感染或下呼吸道感染次数频繁, 超过了一定范围的呼吸道感染, 是儿科临床常见病, 且2岁以内小儿发病率最高^[1-2]。其起病急, 可有发热、流涕、鼻塞、喷嚏伴轻咳等症, 有的甚至伴呕吐、腹泻等, 严重影响了患儿正常生长发育和^[3]生活质量。据统计, RRTI发病率高达20%, 其中病毒是引起小儿RRTI的主要病原体^[4]。RRTI的形成因素较为复杂, 多为先天性因素或机体免疫功能低下或微量元素、维生素缺乏, 以及遗传、护理、喂养、居住环境等多种因素综合作用的结果^[5-6]。若治疗不当会导致哮喘、心肌炎、肾炎等病, 严重影响小儿生长发育与身体健康。重组人干扰素 $\alpha-1b$ (rIFN $\alpha-1b$) 是我国自主研发并获批生产的药品, 是目前国内使用的主要抗病毒亚型, 被广泛应用于治疗小儿病毒性呼吸道感染等疾病^[7]。其治疗

机理是通过诱生抗病毒蛋白, 从而抑制和减少细胞内病毒的复制, 进而达到阻止感染的目的^[8-9]。干扰素在人体内血药浓度维持时间相对较长, 给患者较早地使用干扰素治疗能有效阻断病毒对细胞的损伤^[10]。本研究在常规治疗基础上加入rIFN $\alpha-1b$ 进行治疗, 旨在探究rIFN $\alpha-1b$ 在小儿RRTI治疗中的作用及其对患者免疫及炎症状态的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2017年4月~2019年3月于本院接受治疗且符合纳入标准的患者166例, 采用随机数字法分为研究组和对照组 ($n=83$)。两组患者的各项基本资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 详细数据见表1。本研究方案经医院伦理委员会批准, 所有患者均已告知并签署知情同意书, 同意自愿配合此次研究。

表1 两组患者临床基础资料比较

组别	例数(<i>n</i>)	性别		年龄/岁	每年反复感染/次	病程/年
		男	女			
研究组	83	49	34	3.64 ± 0.61	6.87 ± 1.43	2.56 ± 0.17
对照组	83	47	36	3.78 ± 0.55	6.62 ± 1.09	2.54 ± 0.32
<i>t/x</i> ²	-	0.099		1.553	1.267	0.503
<i>P</i>	-	0.753		0.061	0.104	0.308

1.2 患者纳入及排除标准

患者纳入标准：a. 符合全国小儿反复呼吸道感染学术会制定的诊断标准^[11]；b. 年龄2~12岁。

患者排除标准：a. 对rIFN α -1b过敏者；b. 先天性心脏病患者；c. 严重肝脏、肾脏疾病或功能损害者；d. 遗传性代谢病患者；e. 严重营养不良患者；f. 获得性或原发性免疫缺陷疾病患者。

1.3 试剂

重组人干扰素 α -1b注射液（北京三元基因工程有限公司；规格40 μ g：1mL/支；批号：国药准字S20050111）

1.4 治疗方法

对照组：给予抗炎、抗病毒等常规治疗，注重日常护理，注意患者保暖及饮食。

研究组：其常规治疗方式同对照组，此外还给予rIFN α -1b治疗，雾化吸入，2 μ g/（kg·次），每日2次。

两周为一个疗程，两组均连续治疗一个疗程后进行各项指标及疗效比较。并进行6个月随访，统计其疾病复发情况。

1.5 疗效评价标准

所有患者均于治疗前后采用免疫比浊法测定患者免疫球蛋白指标水平，即IgG、IgA、IgM水

平；采用流式细胞仪分别测定患者T淋巴细胞群检查指标水平，即CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺水平。通过一个疗程治疗，能完全消除临床症状，且6个月内未再复发者认为显著有效；通过一个疗程治疗，能缓解临床症状，且6个月内发作次数2次以内者认为有效；通过一个疗程治疗，临床症状并未消失甚至加剧，且6个月内发作次数无明显减少者认为无效。

1.6 统计学方法

采用SPSS24.0统计学软件对所得所有数据进行统计分析。连续变量使用 $\bar{x} \pm s$ 表示。研究组与对照组比较计量资料采用独立样本 *t* 检验，计数资料以率（%）表示，采用卡方（ χ^2 ）检验。*P* < 0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

通过一个疗程治疗，两组患者治疗效果情况如表2所示。通过治疗，对照组共51例患者治疗有效，治疗总有效率为61.45%；研究组仅11例患者治疗无效，治疗总有效率为86.75%。比较发现，两组患者治疗总有效率差异具有统计学意义（*P* < 0.05）。说明rIFN α -1b对于小儿RRTI具有较好的治疗效果。

表2 两组患者临床疗效比较（*n*，%）

组别	例数(<i>n</i>)	显著有效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
研究组	83	41 (49.40%)	31 (37.35%)	11 (13.25%)	86.75
对照组	83	25 (30.12%)	26 (31.33%)	32 (38.55%)	61.45
χ^2	-	6.439	0.668	13.841	13.841
<i>P</i>	-	0.011	0.414	< 0.001	< 0.001

2.2 两组患者治疗前后免疫球蛋白指标水平比较

两组患者均连续治疗一个疗程，分别测定所有患者治疗前后IgA、IgM、IgG等免疫球蛋白指标水平，其结果如表3所示。研究发现，治疗前，两组患者三个指标水平相比较，差异无统计

学意义 ($P > 0.05$)。通过治疗，两组各项指标均呈上升趋势，其中，研究组IgM水平高于对照组 ($P > 0.05$)，IgA、IgG水平显著高于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表3 两组患者治疗前后免疫球蛋白指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(<i>n</i>)	IgA		IgM		IgG	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	83	1.05 ± 0.09	1.23 ± 0.02*	1.45 ± 0.54	1.64 ± 0.42*	5.12 ± 1.28	5.24 ± 4.53
研究组	83	1.03 ± 0.11	1.78 ± 0.05*	1.48 ± 0.41	1.71 ± 0.23*	5.09 ± 1.14	9.66 ± 2.14*
<i>t</i>	-	1.282	93.047	0.403	1.332	0.159	8.037
<i>P</i>	-	0.101	< 0.001	0.344	0.092	0.437	< 0.001

注：*表示与治疗前相比， $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后T淋巴细胞群检查指标水平比较

两组患者均连续治疗一个疗程，分别测定所有患者治疗前后CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺等T淋巴细胞群检查指标水平，最终结果如表4所

示。经研究，治疗前，两组患者三个指标水平相比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。通过治疗，两组各项指标均呈上升趋势，且研究组各项指标水平均显著高于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表4 两组患者治疗前后T淋巴细胞群检查指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(<i>n</i>)	CD ₄ ⁺ /%		CD ₃ ⁺ /%		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	83	31.24 ± 3.24	32.74 ± 3.35*	53.76 ± 6.24	59.06 ± 7.27*	1.02 ± 0.61	1.18 ± 0.74
研究组	83	31.28 ± 3.21	41.28 ± 3.64*	53.31 ± 6.77	67.43 ± 7.41*	1.05 ± 0.54	1.74 ± 0.57*
<i>t</i>	-	0.080	15.515	0.445	7.346	0.335	5.462
<i>P</i>	-	0.468	< 0.001	0.328	< 0.001	0.369	< 0.001

注：*表示与治疗前相比， $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者6个月随访病情复发情况比较

疗程结束后，均对两组患者进行6个月随访，统计两组患者病情复发情况，其结果如表5所示。随访发现，研究组共42例患者复发，对

照组共58例患者复发，研究组复发患者例数及发作次数均明显少于对照组，病程显著短于对照组，两组数据相比较，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表5 两组患者6个月随访病情复发情况比较

组别	例数(n)	复发病例/例	发作次数/次	病程/天
研究组	83	42(50.60%)	3.89±1.02	6.08±1.57
对照组	83	58(69.88%)	5.66±2.31	8.23±2.68
t/x^2	-	6.439	6.386	6.306
P	-	0.011	< 0.001	< 0.001

2.5 两组患者不良反应情况比较

治疗过程中,记录并统计两组患者不良反应情况。经统计,研究组共发生呕吐5例,腹泻3例,恶心3例,皮疹等皮肤反应6例,共发生不良反应17例,占20.48%;对照组共发生呕吐7例,腹泻4例,恶心8例,皮肤反应5例,共发生不良反应24例,占28.91%。两组数据相比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.587$, $P=0.208$)。

3 讨论

RRTI作为儿科常见疾病之一,此类患儿的免疫功能往往会受到明显的抑制,导致患儿在一定时期内反复感染,其在不同的年龄段诊断标准有所不同:2岁以内婴幼儿一年内反复上呼吸道感染超过7次,3~5岁儿童一年内超过6次,6岁以上儿童一年内超过5次;2岁以内婴幼儿一年内反复下呼吸道感染超过3次,3~5岁儿童一年内超过2次,6岁以上儿童一年内超过2次可诊断反复呼吸道感染^[12]。rIFN α -1b除了诱生抗病毒蛋白外,还能影响细胞表面抗原的表达,抑制病毒结合宿主细胞从而减少病毒侵害机体。

本研究于常规治疗上加入rIFN α -1b治疗,治疗效果明显。通过一个疗程的治疗,研究组治疗显著有效者41例,有效者31例,治疗总有效率为86.75%;对照组治疗显著有效者25例,有效者26例,治疗总有效率仅有61.45%。研究组治疗总有效率显著高于对照组,两组数据相比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。由此可见,rIFN α -1b对于RRTI患儿疾病的治疗具有较明显的效果,能够显著降低患者发病率。免疫球蛋白IgA、IgM、IgG是呼吸道免疫的重要成员^[13],本研究于治疗前后分别测定所有患者IgA、IgM、IgG等免疫球蛋白指标水平发现,治疗前,两组患者三个指标水平

相比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。通过治疗,研究组IgM水平高于对照组($P>0.05$),IgA、IgG水平显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。有研究表明^[14],rIFN α -1b具有调节人体免疫的功能,可增强巨噬细胞、淋巴细胞的细胞毒作用,从而阻止病毒侵袭机体。治疗前,检测研究组和对照组患者T淋巴细胞群检查指标水平发现,两组患者三项指标数据无明显差异($P>0.05$)。通过一个疗程的治疗,各组患者T淋巴细胞群三项检查指标水平平均明显升高,且研究组三项指标水平平均显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。结果显示,rIFN α -1b对于改善患者免疫状态具有一定的优越性。通过对患者进行半年随访发现,研究组复发率为50.60%,明显低于对照组的69.88%,两组数据相比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。研究组患者发作次数明显少于对照组,病程显著短于对照组,两组数据相比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。说明rIFN α -1b对于小儿RRTI患者的治疗具有较好的预后。研究组不良反应发生率为20.48%,对照组不良反应发生率28.91%,两组数据相比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。说明rIFN α -1b不会增加治疗风险,具有较好的安全性。

研究结果显示,与常规疗法相比,rIFN α -1b联合治疗可明显提高疗效,控制患儿病情,缓解患者临床症状。同时,其直接作用于感染部位,作用直接、迅速、显著,具有针对性,安全性高。

参考文献:

- [1] 赵芸鹤,崔霞,王静,等.儿童反复呼吸道感染的外治法研究概述[J].现代中医临床,2018,(1):56-60.
- [2] Schaad UB, Esposito S, Razi CH. Diagnosis and Management

- of RRTIs in Children: A Practical Guide[J]. Arch Pediatr Infect Dis, 2016, 4(1): e31039.
- [3] 陆婷, 郑高英. 麻黄细辛附子汤加减治疗反复上呼吸道感染的临床疗效观察[J]. 中国中医药科技, 2018, (2): 273-275.
- [4] 赵志勇, 王立华, 韩晶, 等. 雾化吸入重组人干扰素 α -1b联合脾氨肽治疗小儿反复呼吸道感染疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2017, (7): 1337-1338+1347.
- [5] Yj C, Cao Y, Man SH, et al. Recombinant Human Growth Hormone Improves Survival and Protects Acute Lung Injury in Murine Staphylococcus Aureus Sepsis[J]. Inflamm Res, 2009, 58(12): 855-862.
- [6] Ozkan H, Atlihan F, Genel F, et al. IgA and/or IgG Subclass Deficiency in Children with Respiratory Infections and Relationship with Chronic Pulmonary Damage[J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2005, 15(1): 69-74.
- [7] 侯云德, 张国成. 重视重组人干扰素 α 1b的创新研究和儿科临床应用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(18): 1361.
- [8] 刘瑞清, 张国成, 黄可飞, 等. 重组人干扰素 α -1b对呼吸道合胞病毒感染小鼠外周血T淋巴细胞亚群及肺组织病理学的影响[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(9): 1639-1644.
- [9] 张凤霞, 于凤砚, 高淑萍. 匹多莫德分散片治疗反复呼吸道感染临床观察[J]. 中国实用医药, 2012, (11): 163-164.
- [10] 张莹莹. 病毒性呼吸道感染采用重组人干扰素 α 1b治疗的临床分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, (2): 108.
- [11] 黄婷, 谢静, 黄乃英. 基于文献研究的中医药治疗小儿反复呼吸道感染疗效评价[J]. 中国中西医结合儿科学, 2015, (6): 577-580.
- [12] 李实光, 李虹. 82例反复呼吸道感染患儿细胞免疫功能探讨[J]. 临床儿科杂志, 1994, (6): 366-367.
- [13] Stacie JB, Christine MF, Elizabeth AC, et al. Enhanced Circulating Half-life and Antitumor Activity of a Site-specific Pegylated Interferon Protein Therapeutic[J]. Bioconjugate Chem, 2008, 19(1): 299-305.
- [14] 薛俊美. 干扰素 α 在儿科呼吸道疾病中的应用[J]. 大家健康(学术版), 2014, (9): 172-173.

(收稿日期 2019年5月22日 编辑 邹宇玲)