

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.02.011

· 论 著 ·

匹多莫德口服液改善肺炎支原体肺炎患儿综合免疫状态的疗效观察

王祖斌¹, 林洁², 罗永富¹(1. 湖北省松滋市人民医院, 湖北松滋 434200; 2. 湖北省松滋市中医院, 湖北松滋 434200)

[摘要] 目的: 分析匹多莫德口服液对肺炎支原体肺炎(MPP)患儿综合免疫状态的改善作用。方法: 将 180 例支原体肺炎患儿随机分为对照组和观察组各 90 例, 对照组采用阿奇霉素 10 mg/(kg·d) 等常规基础治疗, 观察组加用匹多莫德口服液每次 10 mL, 2 次/天。采用免疫速率散射比浊法测定患儿血清免疫球蛋白和补体水平, 流式细胞术检测患儿的 T 细胞亚群变化。结果: 观察组患儿发热、咳嗽、肺部啰音等临床症状消失时间和白细胞计数、C 反应蛋白水平恢复正常时间均显著短于对照组, 观察组治疗总有效率为 93.33%, 显著高于对照组的 81.11% ($P < 0.05$)。治疗 7 d、14 d 后, 观察组患儿 IgA、IgG 水平显著高于对照组, 而 IgE 和补体 C3、C4 水平则显著低于对照组; CD3⁺、CD4⁺ 水平和 CD4⁺/CD8⁺ 显著高于对照组, CD8⁺ 水平则显著低于对照组 ($P < 0.05$)。结论: 匹多莫德能有效改善 MPP 患儿的综合免疫状态, 有利于患儿的康复。

[关键词] 肺炎支原体肺炎; 匹多莫德; 免疫状态

[中图分类号] R725.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)02-0030-03

Observation of Oral Pidotimod on Comprehensive Immune Status for Children with Mycoplasma Pneumonia

Wang Zubin¹, Lin Jie², Luo Yongfu¹(1. Songzi People's Hospital of Hubei Province, Hubei Songzi 434200, China; 2. Songzi Traditional Chinese Medical Hospital of Hubei Province, Hubei Songzi 434200, China)

[Abstract] **Objective:** To analysis the effect of oral pidotimod on comprehensive immune status for children with mycoplasma pneumonia. **Methods:** One hundred and eighty cases of children with mycoplasma pneumonia were randomly divided into two groups, the control group and observation group, each group had 90 cases. Children in control group were treated with azithromycin 10 mg/(kg·d) as basic treatment, those in observation group were combined with oral pidotimod (10 mL a time, 2 times a day). Then the difference of efficacy between the two groups were compared, and the serum levels of immunoglobulins and complement detected by immunization rate nephelometry, T cell subsets of two groups were detected by flow cytometry. **Results:** The disappearance times of clinical symptoms such as fever, cough, pulmonary rales, etc, and the recovery time of white blood cell count, C-reactive protein levels of observation group were all shorter than control group, total effective rate of observation group was 93.33% which was significantly higher than control group (81.11%, $P < 0.05$). After 7, 14 days of treatment, the serum levels of IgA, IgG in observation group were higher than control group, while the levels of IgE and complement C3, C4 were lower than control group, the levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were significantly higher than control group, the levels of CD8⁺ were lower than control group (all $P < 0.05$). **Conclusion:** Pidotimod can effectively improve the comprehensive immune status for children with mycoplasma pneumonia, and conducive to the rehabilitation of children.

[Keywords] mycoplasma pneumonia; pidotimod; immune status

肺炎支原体肺炎 (mycoplasma pneumonia, MPP) 是肺炎支原体引起的急性呼吸道感染伴肺炎, 约占各种肺炎的 10%, MPP 是学龄期及学龄前期儿童常见的社区获得性肺炎病原体^[1]。MPP 临床表现为高热、顽固性剧烈咳嗽、胸部影像学病变。MPP 病情复杂、病程迁延, 单纯的抗感染治疗效果往往不佳。目前普遍认为, MPP 的发病机制与免疫反应有关^[2-3], 需要联合应用免疫调节剂才能获得较好的治疗效果, 而动态连续监测免疫球蛋白等指标对疾病严重程度和预后判断有指导意义^[4-5]。匹多莫德是一种人工合成的免疫刺激调节剂, 通过刺激非特异性自然免疫、体液免疫和细胞免疫产生效应^[6]。匹多莫德在 MPP 治疗中的效果是公认的, 但是有关匹

多莫德口服液对 MPP 患儿综合免疫状态改善作用的相关研究报道并不多见, 本研究重点关注匹多莫德对 MPP 患儿免疫功能的调节作用。

1 资料和方法

1.1 病例选择

1.1.1 一般资料 收集 2013 年 7 月至 2014 年 10 月来湖北省松滋市人民医院就诊的 MPP 患儿 180 例, 采用随机数字表法随机分为对照组和观察组各 90 例。对照组男 47 例, 女 43 例; 年龄 (3.98 ± 2.16) 岁; 病程 (3.85 ± 1.24) d; 胸腔积液 11 例, 肝功能或心功能受损 14 例。观察组男 45 例, 女 45 例; 年龄 (3.74 ± 2.08) 岁; 病程

作者简介: 王祖斌 (1964.03 ~), 男, 大学本科, 副主任药师, 主要从事医院药学工作, E-mail: wangzubindr@163.com。

(3.96±1.26)d;胸腔积液 9 例,肝功能受损或心脏损伤 15 例。两组患儿性别、年龄、病程及并发症比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.1.2 诊断标准^[7-8] 参照《诸福棠实用儿科学》肺炎的诊断标准,符合以下条件者即可诊断:(1)有发热、咳嗽、喘息等临床症状;(2)双肺呼吸音粗,或可闻及干、湿啰音;(3)胸片可表现为大叶性肺炎、小叶性肺炎等单侧病变或无特征性改变。

1.1.3 纳入标准 (1)符合上述 MPP 的诊断标准;(2)急性期患儿,病程在 1 周以内,伴有发热、咳嗽、气促等症状;(3)年龄在 1~9 岁之间;(4)入院前未应用激素或免疫调节剂治疗;(5)自愿参加本研究且能按医嘱进行治疗者。

1.1.4 排除标准 (1)对阿奇霉素和(或)匹多莫德过敏患儿;(2)难治性 MPP 患儿;(3)由病毒、细菌等其他病原体引发的肺炎患儿。

1.2 治疗方法

所有患儿均口服阿奇霉素 10 mg/(kg·d)治疗,用 3 d 停 4 d 为 1 个疗程,连续治疗 2~4 个疗程,另可根据症状给予止咳药、祛痰药、支气管扩张剂和退热药物,出现肺不张、肺间质纤维化或有肺外并发症者给予糖皮质激素治疗。观察组患儿在此基础上加用匹多莫德口服液,每次 10 mL,每日 2 次,连续治疗 2 周。

1.3 观察指标

观察患儿发热、咳嗽、肺部啰音等临床症状改善情况,对血常规白细胞计数和 C 反应蛋白水平进行跟踪检测。分别在治疗前及治疗 7 d、14 d 后,采用免疫速率散射比浊法(自动生化分析仪及诊断试剂均由德国罗氏诊断有限公司提供)测定患儿的血清免疫球蛋白(IgA、IgE、IgG)和补体(C3、C4)水平,采用流式细胞仪(Epics-XL II 型流式细胞仪及相关抗体由美国 Beckman-Coulter 公司生产)检测 T 细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)水平。

1.4 疗效判断标准^[8]

显效:用药后体温恢复正常,咳嗽及肺部啰音消失,14 d 内胸部 X 线片恢复正常,病原学检查结果为阴性;有效:体温恢复正常,咳嗽及肺部啰音有所好转,14 d 内胸部 X 线片显示肺部阴影部分吸收,病原学检查结果为阴性或阳性;无效:疗程结束时病情无明显变化。总有 效=显效+有效。

1.5 统计学方法

应用 SPSS19.0 软件,符合正态分布的计量资料用均数±标准差表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效比较

观察组患儿发热、咳嗽、肺部啰音等临床症状消失时间和白细胞计数、C 反应蛋白水平恢复正常时间均显著短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。观察组治疗总有效率为 93.33%,显著高于对照组的 81.11% ($\chi^2=6.03, P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组患儿临床症状消失及实验室指标

组别	改善时间比较($\bar{x}\pm s$)					d
	发热消失时间	咳嗽消失时间	肺部啰音消失时间	白细胞水平恢复正常时间	C 反应蛋白水平恢复正常时间	
对照组	4.95±1.62	12.69±4.20	12.05±3.62	7.85±2.34	10.65±2.35	
观察组	3.52±1.13	9.86±3.41	9.24±2.13	5.03±1.25	7.12±2.03	
<i>t</i>	4.98	4.51	4.69	5.34	4.81	
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	

表 2 两组患儿临床疗效比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效	例(%)
对照组	90	52(57.78)	21(23.33)	17(18.89)	73(81.11)	
观察组	90	67(74.44)	17(18.89)	6(6.67)	84(93.33)	

2.2 治疗前后两组患儿血清免疫球蛋白和补体水平比较

结果见表 3。检测结果显示治疗前两组患儿血清各免疫球蛋白和补体水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 14 d 后,观察组患儿 IgA、IgG 水平显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义(*t* 分别为 4.53、3.41, $P<0.05$),而 IgE 和补体 C3、C4 水平则显著低于对照组(*t* 分别为 7.58、4.24 及 3.16, $P<0.05$)。

表 3 治疗前后两组患儿血清免疫球蛋白和补体水平比较($\bar{x}\pm s, n=90$)

组别	检测时间	IgA	IgE/(IU/L)	IgG/(g/L)	C3/(g/L)	C4/(g/L)
	治疗前	0.92±0.45	69.87±32.52	7.21±1.86	1.31±0.26	0.36±0.13
对照组	治疗 7 d	1.01±0.43	49.28±25.64	7.52±1.69	1.28±0.21	0.33±0.65
	治疗 14 d	1.21±0.51	36.74±24.81	8.03±1.68	1.15±0.21	0.29±0.11
	治疗前	0.95±0.39	69.52±32.51	7.14±1.90	1.32±0.24	0.37±0.16
观察组	治疗 7 d	1.24±0.46	39.64±26.34	7.94±1.74	1.12±0.25	0.29±0.12
	治疗 14 d	1.63±0.41	26.34±21.03	8.52±1.75	1.05±0.19	0.25±0.09
<i>F</i> _{组间}		9.345	15.451	6.401	6.586	10.134
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 治疗前后两组患儿 T 细胞亚群表达水平比较

结果见表 4。治疗前两组患儿 T 细胞亚群表达水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 14 d 后,观察组患儿 CD3⁺、CD4⁺水平和 CD4⁺/CD8⁺显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义(*t* 分别为 8.72、4.53 及 3.54, $P<0.05$),CD8⁺水平则显著低于对照组(*t* = 3.28, $P<0.05$)。

表 4 治疗前后两组患儿 T 细胞亚群表达水平比较 ($\bar{x} \pm s, n=90$)

组别	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	治疗前	48.91±9.23	31.65±5.42	29.68±4.26	1.07±0.17
	治疗 7 d	51.23±9.61	33.01±5.16	28.78±3.91	1.15±0.22
	治疗 14 d	58.72±8.75	35.24±5.47	26.97±3.86	1.31±0.23
观察组	治疗前	47.89±9.24	31.74±5.63	29.82±4.16	1.06±0.19
	治疗 7 d	57.64±8.13	35.71±4.96	26.31±3.02	1.36±0.26
	治疗 14 d	65.32±7.06	39.82±4.71	24.69±3.16	1.61±0.21
<i>F</i> 组间		15.634	9.561	7.451	12.311
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

目前 MPP 的发病机制尚未研究清楚,一般认为与肺炎支原体释放毒素和黏附上皮细胞引发的细胞凋亡、细胞氧化性损伤及炎症免疫损伤有关,而细胞免疫和体液免疫在 MPP 的发生发展过程中起着重要作用^[9]。最近研究发现,MPP 诱发哮喘、加重慢性肺疾病的原因主要与 MPP 所导致的免疫功能紊乱有关^[10]。MPP 患儿在大环内酯类抗生素治疗的基础上应用免疫调节剂如免疫球蛋白、糖皮质激素等能有效促进患儿临床症状的改善,特别是重症 MPP 患儿能获得更好的预后。匹多莫德作为一种人工合成的免疫调节剂,通过刺激非特异性自然免疫、体液免疫和细胞免疫产生效应,能有效激活单核细胞 NK 细胞、吞噬中性粒细胞,促进淋巴细胞亚群增殖,诱导抗炎因子分泌和抑制炎症因子的分泌,从而有利于 MPP 患儿的康复^[11-12]。本研究发现,观察组患儿在常规综合治疗的基础上加用匹多莫德能有效缩短 MPP 患儿临床症状和实验室相关指标改善时间,提高治疗效果。

本研究重点关注了匹多莫德对 MPP 患儿体液免疫、补体系统和细胞免疫状态的影响。IgA、IgE、IgG 是机体体液免疫的代表性指标,其中 IgA 是机体黏膜局部抗感染免疫的主要抗体,对儿童消化道及呼吸道感染具有重大意义;IgG 具有抗菌、抗毒素、抗病毒作用。大量研究显示,MPP 患儿血清中 IgA 和 IgG 水平低于正常健康儿童,低水平的 IgA 和 IgG 与 MPP 患儿病情的进展有关^[13-14]。IgE 升高则会导致 MPP 患儿出现哮喘样症状、荨麻疹及过敏性紫癜等 I 型超敏反应。MPP 患儿急性期血清中 C3、C4 水平较正常健康儿童显著升高,导致了免疫病理损伤。有报道认为,免疫球蛋白 IgA、IgE、IgG 和补体 C3、C4 可作为 MPP 患儿病情评估、治疗方案选择及预后评估的参考指标^[15]。MPP 患儿存在细胞免疫失调的现象也已经得到大量临床研究的证实,主要表现为 TH1 型细胞免疫低下,TH2 型细胞免疫相对增强,而 CD4⁺、CD8⁺ 是细胞免疫失衡时最为敏感的代表性指标^[16]。CD4⁺、CD8⁺ 通过相互诱导和相互制约作用形成 T 细胞网络,对产生免疫应答以及维持免疫自稳意义重大,一旦平衡状态被打破会导致免疫损害,因此 CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 也常用于 MPP 患儿免疫功能的评

估。匹多莫德能提高 MPP 患儿 IgA 和 IgG 水平,降低 IgE 和补体 C3、C4 水平,同时逆转细胞免疫失调。

综上所述,我们认为匹多莫德能有效改善 MPP 患儿的综合免疫状态,有利于患儿的康复,在 MPP 的治疗中具有积极意义。但本研究纳入的 MPP 患儿年龄跨度较大,免疫状态的指标在不同年龄儿童中存在较大的差异,可能对研究结果产生影响,同时本研究观察时间较短,不能全面反映治疗后的免疫功能改善状况,后期我们将增加样本量,延长观察时间,以便对不同年龄段 MPP 患儿综合免疫状态进行较全面的动态分析。

参考文献:

- [1] 陈柱荣. 儿童支原体肺炎诊断及治疗的研究进展[J]. 中外医学研究, 2014, 12(9): 162-163.
- [2] RAMMAERT B, GOYET S, BEAUTÉ J, et al. Klebsiella pneumonia related community acquired acute lower respiratory infections in Cambodia: clinical characteristics and treatment [J]. BMC Infect Dis, 2012, 12(3): 166-169.
- [3] 朱晓华, 陈强, 柯江维, 等. 支气管肺炎患儿免疫功能变化的临床分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(3): 101-103.
- [4] 许国春. 肺炎患儿药物治疗前后免疫功能的改变情况[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29: 4428-4430.
- [5] THIMIZU T, KIDA Y, KUWANO K. Cytoadherence-dependent induction of inflammatory responses by Mycoplasma pneumoniae [J]. Immunology, 2011, 133(1): 51-61.
- [6] 袁安辉. 匹多莫德佐治儿童肺炎支原体肺炎的疗效及对免疫球蛋白的影响[J]. 右江医学, 2014, 42(3): 340-342.
- [7] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1177.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 54-58.
- [9] PATRA P K, THIRUNAVUKKARASU A B. Unusual complication of Mycoplasma pneumoniae in a five-year-old child [J]. Australas Med J, 2013, 6(2): 73-74.
- [10] SARAYA T, NAKATA K, NAKAGAKI K, et al. Identification of a mechanism for lung inflammation caused by Mycoplasma pneumoniae using a novel mouse model [J]. Results immunol, 2011, 1(1): 76-87.
- [11] 黄文渊. 匹多莫德口服液和红霉素治疗支原体肺炎 94 例 [J]. 中国药业, 2013, 22(7): 92-93.
- [12] 叶成海, 姜鹏, 刘庆日, 等. 匹多莫德对反复上呼吸道感染患儿的疗效及对体液免疫的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2013, 19(5): 657-658.
- [13] 刘旭辉, 朱虹, 陈德利. 支原体肺炎患儿体液免疫功能的动态变化[J]. 齐鲁医学杂志, 2010, 25(6): 518-519.
- [14] 程立红. 肺炎支原体肺炎患儿血清免疫球蛋白和补体的变化及临床意义[D]. 长春: 吉林大学, 2012.
- [15] YIALLOUROS P, MOUSTAKI M, VOUTSIOTI A. Association of mycoplasma pneumoniae infection with henoch-schonlein purpura [J]. Prague Med Rep, 2013, 114(3): 177-179.
- [16] 赵明奇, 连广琬, 朱冰, 等. 婴幼儿病毒性肺炎病原学与外周血淋巴细胞亚群变化的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(12): 118-120.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2015-03-12 修回日期:2015-07-21)