

- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(上)[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 745-752.
- [8] LIU F C, CHEN P Y, HUANG F, et al. Rapid diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children by polymerase chain reaction [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2007, 40(6): 507-512.
- [9] BROWN R J, NGUIPDOP-DJOMO P, ZHAO H, et al. *Mycoplasma pneumoniae* epidemiology in England and Wales: A national perspective [J]. Front Microbiol, 2016, 7: 157. doi: 10.3389/fmicb.2016.00157.
- [10] WANG M, WANG Y, YAN Y, et al. Clinical and laboratory profiles of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. Int J Infect Dis, 2014, 29:18-23. doi: 10.1016/j.ijid.2014.07.020.
- [11] GUO H, HE Z, LI M, et al. Imbalance of peripheral blood Th17 and Treg responses in children with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. J Infect Chemother, 2016, 22(3): 162-166.
- [12] 张新星, 季伟, 顾文婧, 等. 2005 年至 2014 年苏州地区儿童呼吸道肺炎支原体感染流行病学分析[J]. 中华传染病杂志, 2015, 33(10): 594-598.
- [13] 崔京涛, 吴叶丽, 李倩, 等. 肺炎支原体感染者血清流行病学分析及其抗菌药物疗效评价[J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(9): 820-823.
- [14] XU Y C, ZHU L J, XU D, et al. Epidemiological characteristics and meteorological factors of childhood *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Hangzhou [J]. World J Pediatr, 2011, 7(3): 240-244.
- [15] MA Y J, WANG S M, CHO Y H, et al. Clinical and epidemiological characteristics in children with community-acquired *Mycoplasma pneumoniae* in Taiwan: A nationwide surveillance [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2015, 48 (6): 632-638.
- [16] SHIN J E, CHEON B R, SHIM J W, et al. Increased risk of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children with atopic sensitization and asthma [J]. Korean J Pediatr, 2014, 57 (6): 271-277.
- [17] LU A, WANG C, ZHANG X, et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker for prediction of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. Respir Care, 2015, 60(10): 1469-1475.
- [18] CHEN Z R, YAN Y D, WANG Y Q, et al. Epidemiology of community-acquired *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infections among hospitalized Chinese children, including relationships with meteorological factors [J]. Hippocratis, 2013, 17(1): 20-26.
- [19] 张新星, 陈正荣, 顾文婧, 等. 比较鼻咽抽吸物和支气管肺泡灌洗液对不同类型及不同年龄肺炎患儿诊疗的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(4): 286-290.
- [20] DUMKE R, SCHNEE C, PLETZ M W, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia* spp. infection in community-acquired pneumonia, Germany, 2011-2012 [J]. Emerg Infect Dis, 2015, 21 (3): 426-434.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2018-03-18 修回日期:2018-05-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.08.004

· 论著 ·

干扰素 α1b 不同给药方式对小儿传染性单核细胞增多症的疗效比较

邓胜勇,蒲向阳(重庆市黔江中心医院,重庆 409099)

[摘要]目的:探讨干扰素 α1b 注射液不同给药方式对小儿传染性单核细胞增多症的疗效。方法:选择 120 例确诊为传染性单核细胞增多症的患儿作为研究对象,按随机数字表法分为观察组和对照组各 60 例,观察组给予 2 μg/kg 干扰素 α1b 注射液加入 4 mL 生理盐水中雾化吸入 15 min,每天 2 次,对照组给予 1 μg/kg 干扰素 α1b 注射液肌肉注射,每天 1 次,两组患儿同时给予 2 mg/kg 更昔洛韦静脉滴注,每天 2 次,所有药物疗程均为 5 d,比较两组患儿的临床疗效及不良反应发生情况。结果:观察组退热时间和咽峡炎好转时间均短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患儿异型淋巴细胞消失时间、肝脾及淋巴结恢复正常时间、EB 病毒转阴率和免疫功能恢复情况差异无统计学意义($P>0.05$);观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.324, P<0.05$);观察组不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.615, P<0.05$)。结论:干扰素 α1b 注射液雾化吸入治疗小儿传染性单核细胞增多症能更快改善症状,且用药安全性高,值得临床推广。

[关键词]干扰素 α1b 注射液;传染性单核细胞增多症;雾化吸入

[中图分类号]R725.5

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2019)08-0010-04

Comparison of Different Administration Methods of Interferon α1b in Children with Infectious Mononucleosis

Deng Shengyong, Pu Xiangyang (Qianjiang Central Hospital of Chongqing, Chongqing 409000, China)

基金项目:重庆市黔江区科技计划项目,黔科计 2017030。

作者简介:邓胜勇(1983.03-),女,大学本科,主治医师,主要从事儿科临床工作,E-mail: chongqingzsy@yeah.net。

通讯作者:蒲向阳(1970.10-),男,大学本科,副主任医师,主要从事儿科临床工作,E-mail: jingtian002@yeah.net。

[Abstract] **Objective:** To probe into the efficacy of different administration methods of interferon α 1b in children with infectious mononucleosis. **Methods:** Totally 120 children diagnosed with infectious mononucleosis were extracted to be divided into the observation group and the control group via the random number table, with 60 cases in each group. The observation group was given 2 μ g/kg interferon α 1b injection and added into 4 mL of normal saline for aerosol inhalation for 15 min, twice a day. The control group received intramuscular injection of 1 μ g/kg interferon α 1b injection, once a day. And 2 mg/kg ganciclovir were given intravenously twice a day for two groups. All treatment courses were 5 d. The clinical efficacy and adverse drug reactions of two groups were compared. **Results:** The relief time of fever and the improvement time of pharyngitis in the observation group were significantly shorter than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There was no significant difference in the disappearance time of atypical lymphocytes, the recovery time of liver and spleen and lymph nodes, the rate of EB virus negative conversion and the recovery of immune function between two groups ($P > 0.05$). The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 4.324$, $P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 4.615$, $P < 0.05$). **Conclusion:** Aerosol inhalation of interferon α 1b injection in the treatment of children with infectious mononucleosis can improve symptoms more quickly and has better medication safety, which is worthy of clinical promotion.

[Keywords] interferon α 1b injection; infectious mononucleosis; aerosol inhalation

传染性单核细胞增多症是儿科常见的一种感染性疾病,主要由EB病毒感染所致,临床表现以发热、咽峡炎以及肝脏、脾脏和淋巴结肿大为主要特征,实验室检查可见异型淋巴细胞比例增高,患儿可伴有肝功能的异常^[1]。治疗小儿传染性单核细胞增多症的常用药物为更昔洛韦等核苷类抗病毒药物,但有研究报道了传染性单核细胞增多症患儿常存在免疫功能障碍,单纯应用抗病毒药物临床效果不佳^[2]。重组人干扰素 α 1b 注射液不仅具有较好的抗病毒效果,在免疫功能调节上也具有确切疗效,但在雾化吸入和静脉注射两种用药方式上存在争议^[3]。本研究通过对 120 例确诊为传染性单核细胞增多症的患儿采取不同的干扰素 α 1b 注射液给药方式治疗,探究其疗效及用药安全性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 1 月至 2018 年 5 月于我院确诊的 120 例传染性单核细胞增多症患儿作为研究对象,传染性单

核细胞增多症的诊断参照《儿童 EB 病毒传染性单核细胞增多症临床特征及诊断标准(2007 版)》^[4]。纳入标准:(1)具有典型的发热、咽峡炎、淋巴结肿大、肝脏和脾脏肿大等临床症状;(2)血常规检查外周血异型淋巴细胞比例>10%;(3)肝功能检查显示血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)有不同程度的升高;(4)外周血 EBV-DNA 检测到病毒阳性。排除标准:(1)入院前已使用过抗病毒药物或免疫调节剂等药物治疗;(2)合并心脏、肾脏、肝脏等重要脏器的严重损伤;(3)合并严重的神经系统功能障碍;(4)合并严重的呼吸功能障碍;(5)不能耐受干扰素 α 1b 注射液或更昔洛韦药物治疗。120 例患儿中男 67 例,女 53 例,年龄 1.1~12.0 岁。按随机数字表法分为观察组 60 例和对照组 60 例,观察组男 35 例,女 25 例,年龄(5.92±2.31)岁,病程(4.12±1.56)d,对照组男 32 例,女 28 例,年龄(6.13±2.54)岁,病程(4.03±1.64)d,两组患儿的临床表现和实验室指标见表 1。两组患儿性别、年龄、临床表现和实验室指标比较差异无统计学意义(P 均>0.05)。

表 1 两组患儿临床表现和实验室指标比较

组别	发热/例	咽峡炎/例	淋巴结肿大/例	肝大/例	脾大/例	肝功能异常/例	肺炎/例	CK-MB 异常/例	外周血 EBV-DNA/($\times 10^4$ copies/L)
观察组	59	38	47	30	26	31	4	35	6.52±2.38
对照组	59	40	46	31	28	29	3	33	6.46±2.32
χ^2 或 t	-	0.147	0.048	0.033	0.135	0.133	-	0.136	0.140
P	-	0.702	0.827	0.855	0.714	0.715	1.000	0.713	0.889

1.2 治疗方法

观察组给予 2 μ g/kg 干扰素 α 1b 注射液(运德素,北京三元基因药业股份有限公司,国药准字 S20010007)加入 4 mL 生理盐水中雾化吸入 15 min,每天 2 次,对照组给予 1 μ g/kg 干扰素 α 1b 注射液肌肉注射,每天 2 次,两组患儿同时给予更昔洛韦 2 mg/kg 静脉滴注,每天 2 次,所有药物疗程均为 5 d。

1.3 观察指标

1.3.1 外周血 EBV-DNA 检测 于用药前和用药 5 d 后分别于清晨抽取患儿空腹静脉血 5 mL,使用 EBV-DNA 检测试剂盒(华瑞安生物,国械注准 20173403080)检测

外周血 EBV-DNA 拷贝量,读取结果,当 EBV-DNA>500 copies/L 时判定为外周血 EBV-DNA 阳性。

1.3.2 外周血淋巴细胞检测 抽取患儿肘部静脉血 2 mL 常规检测,外周血异型淋巴细胞<5% 时判定为异型淋巴细胞消失。采用 BD 公司流式细胞仪检测 CD4 $^{+}$ 和 CD8 $^{+}$ 的 T 细胞比例,并计算 CD4 $^{+}/$ CD8 $^{+}$ 值,用以评估患儿免疫功能恢复情况,当 CD4 $^{+}$ 比例升高,CD8 $^{+}$ 比例降低时,免疫功能改善。

1.4 疗效评估^[5]

有效:用药 3 d 内患儿退热,症状明显好转,外周血异型淋巴细胞比例<5%;改善:用药 3~5 d 内患儿退热,

症状明显好转,外周血异型淋巴细胞比例<5%;无效:用药 5 d 后患儿仍未退热,症状未见好转甚至加重,外周血异型淋巴细胞比例>5%。治疗总有效率=(有效例数+改善例数)/总例数×100%。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 24.0 软件进行统计学处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 Student-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 两组患儿症状缓解时间比较

观察组患儿的退热时间和咽峡炎消退时间明显短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患儿的异型淋巴细胞消失时间、肝脏、脾脏及淋巴结恢复正常时间比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿症状缓解时间比较 d

组别	退热时间	咽峡炎	肝脏恢复	脾脏恢复	淋巴结恢复	异型淋巴细胞消失时间
		消退时间	正常时间	正常时间	正常时间	d
观察组	3.17±1.25	3.28±1.16	3.93±1.35	3.44±1.05	4.42±1.88	3.76±1.21
对照组	3.69±1.33	4.15±1.69	4.02±1.28	3.38±1.13	4.36±1.76	3.59±1.38
t	-2.207	-3.288	-0.375	0.301	0.180	0.717
P	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 两组患儿免疫功能恢复情况比较

用药后两组患儿 CD4⁺ 比例和 CD4⁺/CD8⁺ 值均高于用药前,CD8⁺ 比例低于用药前,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);观察组和对照组用药前后的 CD4⁺、CD8⁺ 比例以及 CD4⁺/CD8⁺ 值比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 3。

表 3 两组患儿的免疫功能恢复情况比较

组别	CD4 ⁺ /%		CD8 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后
观察组	26.37±1.37	30.37±1.83	37.85±2.11	26.57±1.73	0.96±0.16	1.28±0.21
对照组	26.12±1.72	29.89±1.76	38.14±1.76	26.14±1.65	0.94±0.18	1.26±0.19
t	0.881	1.464	-0.818	-1.393	0.643	-0.547
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.3 两组患儿的治疗总有效率比较

结果见表 4。观察组总有效率 98.33%, 明显高于对照组的 86.67%, 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.324$, $P = 0.038$)。

表 4 两组患儿临床疗效比较

组别	有效/例	改善/例	无效/例	总有效率/%
观察组	45	14	1	98.33
对照组	34	18	8	86.67

2.4 两组患儿的外周血 EBV-DNA 转阴率比较

观察组用药 5 d 后外周血 EBV-DNA 转阴例数为 54 例,转阴率为 90.00%,对照组用药 5 d 后外周血 EBV-DNA 转阴例数为 56 例,转阴率为 93.33%,两组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.436$, $P > 0.05$)。

2.5 两组患儿的不良反应发生率比较

观察组发生恶心呕吐 1 例,白细胞减少 3 例,不良反应发生率为 6.67%,对照组发生头晕 3 例,恶心呕吐 3 例,白细胞减少 6 例,不良反应发生率为 20.00%,两组患儿比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.615$, $P < 0.05$)。两组患儿给予相应的对症治疗后均好转。

3 讨论

治疗小儿传染性单核细胞增多症的常用药物为更昔洛韦、干扰素等。更昔洛韦的药理机制主要是通过降低病毒多聚酶的活性来抑制病毒的复制以及转录,已有较多的临床研究报道更昔洛韦治疗小儿传染性单核细胞增多症有一定效果^[6]。但单独应用更昔洛韦对部分患儿疗效不佳,一方面可能与淋巴细胞中潜伏的 EB 病毒再次复制时不需要多聚酶的参与有关,导致疾病复发和病情加重^[7];另一方面,部分传染性单核细胞增多症的病例并无更昔洛韦抗病毒的作用靶点即特异性胸嘧啶激酶产生,导致更昔洛韦无效^[8]。干扰素 $\alpha 1b$ 注射液的药理机制并不依赖以上途径,其在抗病毒治疗的同时,还具有免疫调节功能,对更昔洛韦治疗小儿传染性单核细胞增多症有很好的补充作用^[9-10]。因此,本研究在两组同时应用更昔洛韦静脉滴注的基础上,分别给予肌肉注射和雾化吸入干扰素 $\alpha 1b$ 注射液,比较两种用药方式的临床疗效。本研究结果显示,干扰素 $\alpha 1b$ 雾化吸入和静脉注射两种给药方式总有效率分别达到了 98.33% 和 86.67%,且患儿均无严重的不良反应,临床疗效确切。

干扰素 $\alpha 1b$ 注射液的给药方式主要有肌肉注射和雾化吸入两种,哪种给药方式更适用于临床治疗小儿传染性单核细胞增多症尚未见报道。雾化吸入干扰素 $\alpha 1b$ 注射液可以使药物微粒迅速到达肺部甚至更细的支气管和更深的肺泡组织,快速被吸收从而发挥药效^[11]。有研究报道了相同剂量的干扰素 $\alpha 1b$ 通过肌肉注射和雾化吸入两种给药方式在家兔体内的药代动力学特征,发现虽然两种给药方式最终产生的最大血药浓度无明显差异,但是雾化吸入给药方式的清除速度较慢,给药 12 h 后血药浓度仍然维持在较高水平,而肌肉注射给药方式给药 12 h 后血药浓度仅为前者的 30%^[12]。本研究结果显示,雾化吸入干扰素 $\alpha 1b$ 注射液可以更有效地缩短患儿的退热时间、咽峡炎消退时间,提高治疗有效率,且减少头晕、白细胞减少、恶心呕吐等不良反应的发生,说明雾化吸入给药的方式安全有效。

另外,两种给药方式的肝脾、淋巴结恢复正常时间、异型淋巴细胞消失时间以及免疫功能恢复情况并无明显差异。有研究报道了传染性单核细胞增多症患儿的免疫功能下降,与本研究中外周血 CD4⁺ T 细胞比例下降、CD8⁺ T 细胞比例上升的结果一致^[13]。治疗后两组患儿的 CD4⁺/CD8⁺ 值上升,免疫功能得到了恢复。

雾化吸入干扰素 $\alpha 1b$ 注射液治疗小儿传染性单核细胞增多症能更快改善症状,且用药安全性高,值得临床推广。

参考文献:

- [1] DUNMIRE S K, HOGQUIST K A, BALFOUR H H. Infectious mononucleosis [J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2015, 390: 211-240.
- [2] 单鸣凤, 胡静, 穆原, 等. 更昔洛韦联合干扰素- α 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): 1174-1178.
- [3] 李松, 饶睿, 魏琼, 等. 重组人干扰素- α 1b 雾化吸入联合孟鲁司特钠咀嚼片口服治疗传染性单核细胞增多症的临床疗效观察[J]. 中国保健营养, 2018, 28(2): 1-5.
- [4] 谢正德. 儿童EB病毒传染性单核细胞增多症临床特征及诊断标准[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(22): 1759-1761.
- [5] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第3版. 北京: 科学出版社, 2007: 152-153.
- [6] 张红梅, 黄闪, 李慧霞, 等. 更昔洛韦治疗小儿传染性单核细胞增多症临床疗效分析[J]. 北方药学, 2018, 15(3): 77-79.
- [7] 周秀琴, 杨朝艳, 艾莉莉. α -干扰素治疗传染性单核细胞增多症的效果[J]. 中国卫生标准管理, 2018, 9(17): 2-4.
- [8] 彭海燕, 王春燕. 抗病毒治疗对儿童传染性单核细胞增多症的效果分析[J]. 中外医学研究, 2018, 16(2): 2-4.
- [9] 王兵, 程婷, 卢晨, 等. 雾化给药对重组人干扰素- α 2b生物活性和分子结构的影响[J]. 儿科药学杂志, 2017, 23(3): 1-5.
- [10] 崔强华, 孙莉, 吴琳. 干扰素- α 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]. 儿科药学杂志, 2017, 23(11): 20-22.
- [11] 杨男. α 干扰素雾化吸入的临床研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(5): 5-7.
- [12] ASLAN N, WATKIN L B, GIL A, et al. Severity of acute infectious mononucleosis correlates with cross-reactive influenza CD8 T-cell receptor repertoires [J]. M Bio, 2017, 8(6): 1192-1194.
- [13] 程波利, 刘崇海, 许玉霞, 等. 重组人干扰素- α 1b治疗儿童传染性单核细胞增多症的疗效评价[J]. 重庆医学, 2018, 47(15): 2083-2084.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2018-12-17 修回日期:2019-01-18)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.08.005

· 论著 ·

伏立康唑联合卡泊芬净治疗儿童白血病合并侵袭性真菌病疗效分析

赵淑玲, 白玉新 (内蒙古自治区人民医院, 呼和浩特 010000)

[摘要]目的:研究伏立康唑和卡泊芬净联合治疗儿童白血病化疗期间侵袭性真菌病(IFD)的临床疗效和安全性。方法:选取2015-2018年在我院接受抗侵袭性真菌感染治疗的41例白血病患儿,分为联合治疗组22例和伏立康唑组19例,其中联合治疗组患儿采用卡泊芬净联合伏立康唑治疗,伏立康唑组采用伏立康唑单独治疗,比较两组患儿用药后的治疗效果、感染死亡的风险因素和不良反应发生率。结果:联合治疗组与伏立康唑组临床有效率分别为77.3%和36.9%,差异有统计学意义($P<0.05$);联合治疗组死于感染相关因素的患儿少于伏立康唑组($P<0.05$),治疗方式是IFD致死的风险因素($P<0.05$);联合治疗组患儿出现肾功能和消化系统损伤的概率小于伏立康唑组($P<0.05$)。结论:泊芬净和伏立康唑联合治疗儿童白血病合并侵袭性真菌感染的临床效果较好,可降低病死率和不良反应发生率。

[关键词]伏立康唑;卡泊芬净;侵袭性真菌感染;白血病;儿童

[中图分类号] R725.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2019)08-0013-04

Voriconazole Combined with Caspofungin in the Treatment of Children with Leukemia Complicated with Invasive Fungal Infection

Zhao Shuling, Bai Yuxin (Inner Mongolia People's Hospital, Inner Mongolia Hohhot 010000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy and safety of voriconazole combined with caspofungin in the treatment of invasive fungal diseases (IFD) in children with leukemia during chemotherapy. **Methods:** A total of 41 children with leukemia complicated with IFD admitted into our hospital from 2015 to 2018 were extracted to be divided into the combination group ($n=22$) and the voriconazole group ($n=19$). The combination group was treated with caspofungin combined with voriconazole, while the voriconazole group received voriconazole alone. The efficacy, risk factors of infection-related death and incidence of adverse drug reactions were compared between two groups. **Results:** The clinical effective rates of the combination group and the voriconazole group were 77.3% and 36.9%, respectively, with statistically significant differences ($P<0.05$). The number of children in the combination group died from infection-related factors were fewer than those in the voriconazole group ($P<0.05$), and the treatment method was a risk factor for IFD death ($P<0.05$). The incidence of renal function and digestive system injury in the combination group was lower than that in the

作者简介:赵淑玲(1976-),女,硕士,副主任医师,主要从事小儿血液病研究,E-mail: zhaoshuling0471@163.com。

通讯作者:白玉新(1975-),男(蒙古族),博士,主任医师,主要从事小儿重症研究,E-mail: baiyuxin0471@163.com。