

孟鲁司特钠佐治小儿毛细支气管炎的疗效 及其对机体免疫学指标的影响

郑爱英

赤城县人民医院儿科, 河北 张家口 075500

摘要: **目的** 观察孟鲁司特钠佐治小儿毛细支气管炎的临床疗效及其对免疫学指标变化的影响,以探讨其作用机制。**方法** 入选 2012 年 7 月至 2014 年 6 月收治的 100 例呼吸道合胞病毒(RSV)感染毛细支气管炎患儿为研究对象,随机分为治疗组和对照组,每组 50 例。对照组予常规治疗,治疗组在此基础上加服孟鲁司特钠咀嚼片 4 mg,每晚 1 次,疗程 14 d。对比两组患儿治疗前及治疗 5 d 后免疫学指标变化,治疗 7 d 后判定临床疗效。**结果** 治疗 5 d 后,两组白细胞介素(IL)-4、IL-10、免疫球蛋白(Ig)E、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)均大幅下降(P 均 <0.05),干扰素(INF)- γ 治疗前后变化不明显。治疗组治疗 5 d 后 IL-4[(1.76 \pm 0.37) pg/ml vs (2.18 \pm 0.45) pg/ml]、IL-10[(19.71 \pm 4.57) pg/ml vs (22.63 \pm 4.47) pg/ml]、IgE[(135.69 \pm 37.41) g/L vs (187.57 \pm 31.95) g/L]、ECP[(169.74 \pm 45.65) μ g/L vs (204.38 \pm 48.26) μ g/L]均显著低于对照组(P 均 <0.01)。治疗组患儿发热消退时间[(2.0 \pm 0.8) d vs (2.5 \pm 0.7) d]、喘憋消退时间[(4.9 \pm 1.0) d vs (5.3 \pm 0.9) d]、咳嗽消退时间[(7.8 \pm 1.8) d vs (8.7 \pm 1.9) d]及住院时间[(9.7 \pm 2.4) d vs (11.3 \pm 3.2) d]均短于对照组(P <0.05 , P <0.01)。治疗 7 d 后,治疗组临床疗效优于对照组($Z=2.012$, $P=0.044$)。**结论** 孟鲁司特钠佐治 RSV 感染小儿毛细支气管炎可提高临床疗效,缩短病程,可能通过增强辅助性 T 细胞(Th)1 介导的细胞免疫,抑制 Th2 的优势应答,纠正 Th1/Th2 失衡而发挥作用。

关键词: 毛细支气管炎; 孟鲁司特钠; 免疫; 辅助性 T 细胞 1/辅助性 T 细胞 2

中图分类号: R 725.6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)06-0723-04

毛细支气管炎是指直径 75~300 μ m 的细支气管发生以免疫球蛋白(Ig)E 介导的、以嗜酸粒细胞浸润为主的、多种细胞因子及炎症介质参与的下呼吸道炎症^[1]。该病多发于 0~3 岁,尤其是 6 月龄以下婴儿,80% 以上因呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)感染引起^[2]。RSV 感染后引发机体一系列免疫应答,出现支气管痉挛、黏液分泌增加及气道高反应性,重症患儿可引发呼吸衰竭。研究证明,毛细支气管炎发病机制与支气管哮喘类似,均是以辅助性 T 细胞(Th)2 类细胞活性增高、Th1/Th2 细胞失衡为主要特征的免疫反应性疾病^[3],且特应体质毛细支气管炎患儿有 22.1%~66.2% 发展为哮喘^[4]。孟鲁司特钠作为一种新型的白三烯受体拮抗剂,能阻断白三烯与受体结合,解痉平喘,目前多限于 2 岁以上儿童哮喘的治疗^[5]。笔者将其应用到毛细支气管炎患儿的治疗,并从免疫学角度探讨其疗效及作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

入选本院 2012 年 7 月至 2014 年

6 月收治的 100 例毛细支气管炎急性发作患儿。纳入标准:痰液经双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA 法)病原检测确认 RSV 感染、足月儿、近 2 周内无糖皮质激素使用史。排除异物吸入患儿、先心病、血液系统疾病及近期使用研究药物者。诊断标准参照《诸福棠实用儿科学》^[6]毛细支气管炎的诊断标准。入组患儿中男 56 例,女 44 例;年龄 5~31 (15.7 \pm 4.8) 个月;病程 2~6 (3.4 \pm 1.3) d;有过敏性病史或一级亲属有过敏性病史特应体质患儿 36 例,伴 I 型呼衰者 17 例。据患儿入院时间根据电脑产生随机数字分为治疗组和对照组,每组各 50 例。两组患儿性别、年龄、病情、病程、是否特应体质方面无统计学差异(P 均 >0.05)。见表 1。

1.2 治疗方案 两组患儿入组后均予止咳、祛痰、吸氧等支持性治疗,并采用肾上腺素注射液雾化吸入,抗病毒选用利巴韦林,合并细菌感染者予抗菌药物;此外,两组均给予细辛脑注射液(40 mg/支,湖南迪诺制药有限公司,批准文号:国药准字 H20059194),0.5 mg/kg 加 250 ml 5% 葡萄糖注射液静脉滴注,疗程 5~7 d。治疗组在此基础上,睡前加服孟鲁司特钠咀嚼片(4 mg/片,杭州默沙东制药有限公司,批准文号:国药准字 J20070070),每晚 1 片,连用 14 d。

表 1 两组患儿一般资料情况比较 例(%)

指标	治疗组 (n=50)	对照组 (n=50)	χ^2/u 值	P 值
性别				
男	27(54.0)	29(58.0)	0.162	0.687
女	23(46.0)	21(42.0)		
月龄				
0~	8(16.0)	5(10.0)	1.301	0.729
6~	19(38.0)	17(34.0)		
12~	17(34.0)	21(42.0)		
24~	6(12.0)	7(14.0)		
体温(℃)				
<39	28(56.0)	33(66.0)	1.051	0.305
≥39	22(44.0)	17(34.0)		
是否特应体质				
是	21(42.0)	15(30.0)	1.563	0.211
否	29(58.0)	35(70.0)		
是否伴呼吸衰竭				
是	10(20.0)	7(14.0)	0.638	0.424
否	40(80.0)	43(86.0)		
病程(d, $\bar{x} \pm s$)	3.2 ± 1.0	3.5 ± 1.2	1.358	0.178

1.3 观察指标 症状与体征改善时间:记录两组患儿发热、喘憋、肺部罗音、咳嗽等症状、体征消退时间与平均住院时间。免疫学指标:分别于入组后、治疗 5 d 后清晨空腹采静脉血 5 ml。其中 3 ml 分离血清, -20 ℃ 冻存待检,采用美国 BECKMAN 公司全自动生化分析仪测定血清总 IgE,试剂盒购自深圳晶美公司,血清嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(eosinophile cationic protein, ECP)检测采用瑞典 Phamacia 公司 Uni-CAP 系统。另取 2 ml 血样,分离血清后 -70 ℃ 冻存待检,采用 ELISA 法测定患儿白细胞介素(IL)-4、IL-10、干扰素(INF)- γ 浓度,流式细胞仪及试剂盒均购自美国 B&D 公司,操作步骤按照试剂盒说明进行。

1.4 临床疗效判定^[7] 治疗 7 d 后判定临床疗效。治愈:咳嗽、咳痰、气喘、肺部干湿罗音等症状体征消失,呼吸频率 ≤ 45 次/min,心率 ≤ 130 次/min,体温正常 ≥ 3 d;显效:症状体征基本消失,呼吸心率基本恢复正常,体温正常 ≥ 1 d;有效:症状体征未完全消失,呼吸频率、心率、体温降低但未至正常;无效:症状、体征、体温等无改善或加重。治疗无效患儿改行气管插管,并给予干扰素、糖皮质激素治疗。总有效 = 治愈 + 显效 + 有效。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理。定量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 u 检验;定性数据比较采用 χ^2 检验或 fisher 精确概率法;等级数据比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验。 α 取双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫学指标变化情况 治疗前,两组 INF- γ 、IL-

4、IL-10、IgE、ECP 等免疫学指标比较无统计学差异(P 均 > 0.05)。治疗 5 d 后,两组 IL-4、IL-10、IgE、ECP 均较治疗前明显下降(P 均 < 0.01),INF- γ 治疗前后变化不明显。治疗组治疗 5 d 后 IL-4、IL-10、IgE、ECP 均明显低于对照组(P 均 < 0.01)。见表 2。

2.2 临床疗效 伴随治疗时间延长,患儿喘憋、咳嗽、呼衰、三凹征、肺部罗音等症状体征不同程度改善。治疗组患儿发热、喘憋、咳嗽消退时间及住院时间均短于对照组($P < 0.01, P < 0.05$)。见表 3。治疗 7 d 后,治疗组临床疗效优于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组患儿治疗前与治疗 5 d 后免疫学指标变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗组(n=50)	对照组(n=50)	u 值	P 值
INF- γ (pg/ml)				
治疗前	4.46 ± 0.43	4.42 ± 0.39	0.487	0.627
治疗 5 d	4.52 ± 0.38	4.45 ± 0.40	0.897	0.372
IL-4(pg/ml)				
治疗前	3.01 ± 0.74	2.95 ± 0.68	0.520	0.604
治疗 5 d	1.76 ± 0.37*	2.18 ± 0.45*	5.098	0.000
IL-10(pg/ml)				
治疗前	27.62 ± 4.84	26.49 ± 4.65	1.190	0.237
治疗 5 d	19.71 ± 4.57*	22.63 ± 4.47*	3.230	0.002
IgE(g/L)				
治疗前	405.64 ± 92.21	420.32 ± 85.37	0.826	0.411
治疗 5 d	135.69 ± 37.41*	187.57 ± 31.95*	7.457	0.000
ECP(μ g/L)				
治疗前	434.49 ± 76.27	451.17 ± 82.31	1.051	0.296
治疗 5 d	169.74 ± 45.65*	204.38 ± 48.26*	3.687	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$ 。

表 3 两组患儿症状与体征消退时间与住院时间比较 ($d, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	发热消退时间	喘憋消退时间	罗音消退时间	咳嗽消退时间	住院时间
治疗组	50	2.0 ± 0.8	4.9 ± 1.0	7.4 ± 1.4	7.8 ± 1.8	9.7 ± 2.4
对照组	50	2.5 ± 0.7	5.3 ± 0.9	8.0 ± 1.7	8.7 ± 1.9	11.3 ± 3.2
u 值		3.326	2.102	1.926	2.432	2.828
P 值		0.001	0.038	0.057	0.017	0.006

表 4 两组患儿临床疗效比较 例(%)

组别	例数	治愈	显效	有效	无效
治疗组	50	29(58.0)	10(20.0)	8(16.0)	3(6.0)
对照组	50	20(40.0)	12(24.0)	9(18.0)	9(18.0)
Z 值				2.012	
P 值				0.044	

3 讨论

毛细支气管炎的病原体绝大多数为 RSV, RSV 表面有 G 蛋白和 F 蛋白, G 蛋白主要介导吸附, F 蛋白主要介导胞膜融合及传入,机体免疫细胞识别 F 蛋白后,可引发嗜酸性粒细胞(EOS)的激活, EOS 激

活后可引起肥大细胞释放组氨和趋化因子参与局部炎症反应, EOS 脱颗粒后可产生 ECP, ECP 具有强力的细胞毒性和神经毒性, 可反映 EOS 的活化程度与气道的炎性反应程度^[8]; 同时 F 蛋白可引发体内单核细胞、巨噬细胞释放大量细胞因子及黏附分子, 如 IFN- γ 、TNF- α 、IL-4、IL-10, 引发肺小动脉痉挛、毛细支气管黏膜下水肿、管壁内分泌物增多^[9]。目前普遍认为 Th1 功能下降, Th2 优势应答, Th1/Th2 亚群细胞比例失衡是气道炎症和高反应性发生、发展的关键^[10]。Th1/Th2 失衡促进 IgE 增多, 由 IgE 介导的速发反应增强, 另一方面促使 IL-4、IL-5 趋化 EOS 的浸润, 进一步激发和加重气道高反应^[11]。目前对毛细支气管炎的治疗仍以抗病毒、解痉平喘、氧疗等对症疗法为主, 重症患儿给予激素治疗。

白三烯是由花生四烯酸代谢产生的脂肪酸, 通过直接刺激气道内特异性白三烯 D4 受体而诱发支气管平滑肌痉挛和气道高反应性。研究表明, RSV 毛细支气管炎患儿呼吸道分泌物中的检出的半胱氨酰白三烯(CysLTs)、ECP 浓度及尿中的白三烯 E 水平均高于正常患儿^[12]。孟鲁司特钠是一种高选择性半胱氨酰白三烯受体拮抗剂, 通过阻断白三烯与受体的结合, 抑制血管通透性及气道 EOS 的浸润, 起到缓解支气管痉挛, 降低气道高反应性的作用, 临床常用于支气管哮喘的治疗。鉴于毛细支气管炎与哮喘的共同免疫学机制, 有学者将孟鲁司特钠应用于 RSV 感染毛细支气管炎的治疗, 发现其能下调患儿 ECP、IL-8、NO 水平^[13], 上调 INF- γ 水平^[14], 降低喘息再次发作次数。笔者研究结果表明, 治疗组患儿发热、喘憋、咳嗽消退时间及住院时间均短于对照组, 且治疗 7 d 后, 治疗组临床疗效明显优于对照组, 说明在常规对症治疗基础上加用孟鲁司特钠治疗 RSV 感染毛细支气管炎能有效提高临床疗效, 缩短病程。

在毛细支气管炎发病机制方面免疫反应异常, 表现为 Th1 免疫抑制, 而 Th2 功能亢进。Th1 细胞主要通过分泌 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 等因子介导细胞免疫, 并可抑制 Th2 细胞分化, Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-5、IL-9、IL-10、IL-12 等因子介导体液免疫。两种 T 细胞亚群分泌的细胞因子又可相互抑制 Th0 细胞向对方的分化, 在诸多细胞因子中, IFN- γ 、IL-4、IL-10 功能相对明确。IFN- γ 是 Th1 细胞亚群的代表性细胞因子, 有利于 Th1 分化而抑制 Th2 细胞分化, 对清除病毒、抑制 IL-4 对 B 细胞的正向调节及减少免疫球蛋白向 IgE 方向的分化发挥关键作用。IL-4、IL-10 是 Th2 亚群的代表因子, 前者能促进 B 细胞分化、增殖与活化, 在促进 IgE 合成, 诱发 IgE 介导的速发性变

态反应发挥关键作用^[15]; 后者能促使 Th0 向 Th2 转化, 具有促进炎症和抑制炎症双重作用。病毒感染诱发的毛细支气管炎 IL-10 呈高表达状态, 既能使气道发生持续性炎症, 又能趋化髓系抑制细胞对 Th1 的抑制作用, 减轻细胞免疫水平^[16]。本研究中, 治疗 5 d 后, 两组 IL-4、IL-10、IgE、ECP 均大幅下降, INF- γ 治疗前后变化不明显, 说明在较大程度上 Th1/Th2 失衡状况得以改善。李卫兵等^[17]研究发现毛细支气管炎患儿治疗后血清 IL-4/IFN- γ 比值均较治疗前显著降低, 与本研究结果相似。本研究中, 观察组 IL-4、IL-10、IgE、ECP 均显著低于对照组, 说明治疗组患儿加服孟鲁司特钠后气道由细胞因子趋化、免疫球蛋白介导的炎性反应较之对照组明显减轻。

综上所述, 笔者认为孟鲁司特钠佐治 RSV 感染小儿毛细支气管炎可提高临床疗效, 缩短病程, 可能通过上调 Th1 方向的分化, 抑制 Th2 的优势应答, 纠正 Th1/Th2 失衡而发挥作用。

参考文献

- [1] 沈晓明, 王卫平. 儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 274 - 280.
- [2] 王智斌, 李兰, 谭太昌. 毛细支气管炎患儿血清白三烯及免疫功能指标测定的意义[J]. 检验医学与临床, 2007, 4(9): 801.
- [3] Sinha P, Clements VK, Bunt SK, et al. Cross-talk between myeloid-derived suppressor cells and macrophages subverts tumor immunity toward a type 2 response[J]. J Immunol, 2007, 179(2): 977 - 983.
- [4] Piedimonte G, Renzetti G, Auais A, et al. Leukotriene synthesis during respiratory syncytial virus bronchiolitis: influence of age and atopy[J]. Pediatr Pulmonol, 2005, 40(4): 285 - 291.
- [5] 刘纯, 陈久艳, 尚尔宁. 干扰素 α 1b 联合孟鲁司特钠治疗小儿喘息性支气管炎 84 例疗效观察[J]. 儿科药理学杂志, 2011, 17(6): 29 - 31.
- [6] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1199 - 1201.
- [7] 万雅平. 细辛脑注射液治疗婴儿毛细支气管炎临床观察[J]. 中医儿科杂志, 2011, 7(4): 27 - 28.
- [8] Kim CK, Koh JY, Han TH, et al. Increased levels of BAL cysteinyl leukotrienes in acute RSV bronchiolitis [corrected] [J]. Acta Paediatr, 2006, 95(4): 479 - 485.
- [9] Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report [J]. Allergy, 2008, 63(1): 5 - 34.
- [10] 邹丽萍, 朱萍, 栾斌. CD40/CD40L 在毛细支气管炎发病机制中的作用[J]. 国际呼吸杂志, 2009, 29(12): 752 - 755.
- [11] 袁潮刚. 呼吸道合胞病毒性毛细支气管炎中嗜酸性粒细胞趋化因子的作用和临床意义[J]. 中国现代医生, 2012, 50(2): 68.
- [12] Oh JW, Shin SA, Lee HB. Urine leukotriene E and eosinophil cationic protein in nasopharyngeal aspiration from young wheezy children [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2005, 16(5): 416 - 421.
- [13] 于艳艳, 刘继贤. 孟鲁司特钠对呼吸道合胞病毒毛细支气管炎

后气道炎症的作用[J]. 临床儿科杂志, 2009, 27(12): 1177.

- [14] 邱锐琴, 乔木, 苏颖. 孟鲁司特钠对毛细支气管炎患儿嗜酸性粒细胞趋化因子和干扰素 γ 的影响及其意义[J]. 河北医科大学学报, 2014, 35(2): 156 - 159.
- [15] 赵雪琴, 张娴. IL-4、IL-8、IL-12、IFN- γ 在毛细支气管炎中的变化及意义[J]. 中国医师杂志, 2010, 12(4): 551 - 552.

[16] Leonard A, Fregona IA, Plebani M, et al. Th1- and Th2-type cytokines in chronic ocular allergy[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2006, 244(10): 1240 - 1245.

[17] 李卫兵, 肖义峰, 董丹. 孟鲁司特钠对毛细支气管炎患儿 Th1/Th2 细胞平衡的影响[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(2): 176.

收稿日期: 2015 - 02 - 13 编辑: 王娜娜

· 临床研究 ·

缺铁性贫血患者血小板计数的临床分析

闫寒冰, 何晖

本溪市中心医院血液内科, 辽宁 本溪 117000

摘要: 目的 探讨缺铁性贫血(IDA)对患者血小板数值的影响和铁剂治疗后血小板数值的变化。方法 对 2013 年 7 月至 2014 年 3 月就诊的 129 例初诊 IDA 患者(IDA 组)铁剂治疗前后以及 119 例正常健康体检者(正常对照组)进行血小板数量的检测, 并进行比较分析。结果 正常对照组血小板值为 $(213.445 4 \pm 44.421 8) \times 10^9/L$, IDA 组血小板值为 $(301.868 2 \pm 109.521 6) \times 10^9/L$, IDA 组血小板值明显高于正常对照组, 差异有统计学意义($t = 8.206, P < 0.01$)。IDA 组中经铁剂治疗的 26 例患者, 治疗前血小板值为 $(312.500 0 \pm 133.005 6) \times 10^9/L$, 口服琥珀酸亚铁治疗至血红蛋白正常后测得血小板值为 $(278.346 2 \pm 110.200 0) \times 10^9/L$, 铁剂治疗后血小板值低于治疗前, 差异有统计学意义($t = 2.677, P < 0.05$)。结论 初诊 IDA 患者的平均血小板水平高于正常人, 经铁剂治疗达血红蛋白正常后血小板水平会下降。

关键词: 缺铁性贫血; 血小板; 铁剂治疗

中图分类号: R 556.3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674 - 8182(2015)06 - 0726 - 02

缺铁性贫血(IDA)是体内贮存铁缺乏影响血红素合成所引起的贫血。近年来临床发现 IDA 患者有时会伴有血小板数量的异常。目前国内外对血小板与缺铁的相关性还缺少机制方面的研究。本文对我院 IDA 患者的血小板计数治疗前后的情况进行观察, 并与正常健康体检者进行对比分析。

1 对象与方法

1.1 对象 随机选取我院 2013 年 7 月至 2014 年 3 月就诊的 129 例未治疗的初诊 IDA 患者为 IDA 组, 根据临床查体、血常规、骨髓涂片和/或活检检查结果、骨髓铁粒染色确定, 诊断符合第 8 版内科学关于缺铁性贫血诊断标准。其中男 33 例, 女 96 例; 年龄 15 ~ 81 岁, 中位年龄 44.5 岁。另选择 119 例体检中心健康体检者为正常对照组, 男 40 例, 女 79 例; 年龄 20 ~ 76 岁, 中位年龄 45.5 岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。IDA 组 129 例中

经铁剂治疗 26 例。

1.2 方法 对患者行血常规、贫血系列及骨髓穿刺检查。EDTAK2 抗凝管采血 1 ml, 使用贝克曼 LH750 仪器检测血常规^[1]; 分离胶促凝管采血 3 ml, 应用罗氏 e-601 电化学发光分析仪检测贫血系列; 骨髓涂片行铁染色检查^[2]。对 IDA 组 26 例患者行琥珀酸亚铁 0.1 g, 3 次/d 口服, 治疗至血红蛋白正常^[3]。对比 IDA 组 129 例与正常对照组 119 例对象的血小板计数, 对比 IDA 组 26 例患者铁剂治疗前后的血小板计数的变化。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.1 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 采用独立样本 t 检验和配对样本 t 检验; 计数资料用构成比描述, 采用 χ^2 检验。检验水准取 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组对象血小板值比较 IDA 患者血小板值 $(301.868 2 \pm 109.521 6) \times 10^9/L$, 正常对照组血小板值 $(213.445 4 \pm 44.421 8) \times 10^9/L$, IDA 患者血小板值明显高于正常对照组, 差异有统计学意义($t = 8.206, P < 0.01$)。