

· 临床研究 ·

匹多莫德对儿童哮喘患者血清 IL-4、IFN- γ 和 IgE 水平的影响及疗效观察

赵力力¹, 张至大², 侯红颜¹, 李桂云¹

1. 邢台医专第二附属医院儿科, 河北 邢台 054000; 2. 河北威县人民医院儿科, 河北 邢台 054700

摘要: **目的** 探讨匹多莫德对儿童哮喘患者血清白介素(IL)-4、干扰素(IFN)- γ 和免疫球蛋白(Ig)E水平的影响及临床效果。**方法** 选择2014年1月至2015年3月儿科收治的哮喘患儿86例为对象,采用随机数字表发分为观察组和对照组,每组43例。两组患儿均采用儿童哮喘常规治疗方案进行治疗,观察组加用匹多莫德治疗,治疗12周后进行评价。**结果** 治疗12周后与治疗前比较,观察组患儿血清IL-4和IgE水平明显降低(P 均 <0.01),IFN- γ 水平明显升高($P < 0.01$);对照组虽有改善,但差异无统计学意义(P 均 >0.05)。治疗后组间比较,观察组患儿血清IL-4和IgE水平明显低于对照组($t = 4.157, 11.948, P$ 均 <0.01);IFN- γ 水平明显高于对照组($t = 3.144, P < 0.01$)。经12周治疗后,观察组患儿的临床总有效率为93.02%,明显高于对照组的69.77% ($\chi^2 = 6.219, P < 0.05$)。治疗12周后,两组患儿的肺功能指标(FEV1和PEF)水平较治疗前均明显升高($P < 0.05, P < 0.01$),且观察组治疗后FEV1和PEF水平明显高于对照组($t = 4.751, 5.019, P$ 均 <0.01)。治疗期间两组患儿均未出现明显的药物不良反应。**结论** 对哮喘患儿在常规治疗的基础上加用匹多莫德治疗能进一步提高临床疗效,其机制可能与降低血清IL-4和IgE水平,升高IFN- γ 有关。

关键词: 儿童; 哮喘; 匹多莫德; 血清; 白介素-4; 干扰素- γ ; 免疫球蛋白E; 1秒用力呼气容积; 呼气流量峰值

中图分类号: R 562.2⁺5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)01-0065-03

哮喘患者多数会出现广泛而多变的可逆性气流受限,临床症状多表现为反复发作的喘息、气促、胸闷和(或)咳嗽等^[1]。对哮喘患者目前临床上尚无特效治疗办法,但通过及时、规范并坚持长期治疗可使症状得到良好的控制,减少复发或不再复发^[2]。儿童是哮喘的易发病群体,儿童哮喘患病率达0.2%~2.5%,对患儿的学习和生活有严重的不良影响^[3]。本文特以我院收治的哮喘患儿86例为对象,采用临床随机对照方法探讨匹多莫德对儿童哮喘患者血清白介素(IL)-4、干扰素(IFN)- γ 和免疫球蛋白(Ig)E水平的影响,并评价临床治疗疗效,旨在为临床治疗儿童哮喘提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年1月至2015年3月我院儿科病房收治的哮喘患儿86例为研究对象。纳入标准:(1)符合中华医学会儿科学会呼吸学组制定的儿童支气管哮喘诊断标准^[4];(2)6岁 \leq 年龄 \leq 12岁;(3)患儿家长签署知情同意书。排除标准:(1)合并先天性心肺疾病、免疫功能缺陷、气管异物及肺结

核等疾病者;(2)治疗前8周使用过糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂、 β 受体激动剂及免疫调节剂者。采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组43例。两组患者的一般资料匹配较好,性别构成、年龄、病程、疾病分期及病情分度比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。见表1。本研究申报我院伦理委员会批准通过。

1.2 治疗方法 两组患儿均根据2014版全球哮喘防治创议委员会制定的哮喘治疗方案^[5]进行治疗,给药办法:(1)给予孟鲁司特钠片(四川大冢制药有限公司,国药准字H20064370,生产批号1401003,规格10mg \times 5片)治疗,口服给药,5mg/次,1次/d;(2)给予布地奈德气雾剂(鲁南贝特制药有限公司,国药准字H20030987,生产批号1401112,规格0.1mg \times 200揿)吸入治疗,200 μ g/次,1次/d。观察组患儿在此基础上加用匹多莫德(唐山太阳石药业有限公司,国药准字H20010091,生产批号1401014,规格0.4g \times 6片)治疗,口服给药,开始两周0.4g/次,2次/d,随后减为0.4g/d,1次/d。连续治疗12周后测定血清IL-4、INF- γ 和IgE水平,评价治疗效果。

1.3 观察指标 (1)血清IL-4、INF- γ 和IgE水平:采集患儿晨起时静脉血3~5ml,加入抗凝试管中,低

速离心后取上清液,在 -70°C 环境下保持备用;采用 ELX800 酶联免疫检测仪、上海瑞齐生物技术公司的试剂盒,用双抗体夹心酶联免疫吸附试验法^[6]测定血清 IL-4 水平;同时测定 IFN- γ 和 IgE 水平。(2)临床疗效:根据文献^[4]中的疗效评价标准将质量效果分为临床控制,经过 12 周的治疗,哮喘症状完全缓解,即使偶尔发作在不使用药物治疗的前提下可自行缓解;显效,经过 12 周的治疗,哮喘症状及体征明显改善;好转,经过 12 周的治疗,哮喘症状及体征明显好转;无效,经过 12 周的治疗,哮喘症状及体征无明显改善或加重。总有效率 = 临床控制率 + 显效率 + 好转率。(3)观察两组患儿治疗期间药物不良反应发生情况。(4)肺功能:采用 Maste-ScreenBody 型肺功能仪分别于治疗前和治疗 12 周后测定 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV₁) 和呼气流量峰值 (peak expiratory flow, PEF) 评估肺功能。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件进行统计处理。血清 IL-4、IFN- γ 、IgE 和肺功能指标等计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对 t 检验和成组 t 检验;计数资料用 % 表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计

学意义。

2 结果

2.1 两组患儿血清 IL-4、IFN- γ 和 IgE 水平比较 治疗 12 周后与治疗前比较,观察组患儿血清 IL-4 和 IgE 水平明显降低 (P 均 < 0.01), IFN- γ 水平明显升高 ($P < 0.01$); 对照组虽有改善,但差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。治疗后组间比较,观察组患儿血清 IL-4 和 IgE 水平明显低于对照组 ($t = 4.157$ 、 11.948 , P 均 < 0.01); IFN- γ 水平明显高于对照组 ($t = 3.14$, $P < 0.01$)。见表 2。

2.2 两组患儿的临床疗效及药物不良反应情况比较 经 12 周治疗后,观察组患儿的临床总有效率为 93.02%, 明显高于对照组的 69.77% ($\chi^2 = 6.219$, $P < 0.05$); 治疗期间两组患儿均未出现明显的药物不良反应。见表 3。

2.3 两组患儿肺功能改善情况比较 治疗 12 周后,两组患儿的肺功能指标 (FEV₁ 和 PEF) 水平较治疗前均明显升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 且观察组治疗后 FEV₁ 和 PEF 水平明显高于对照组 ($t = 4.751$ 、 5.019 , P 均 < 0.01)。见表 4。

表 1 两组患儿的一般资料比较

组别	例数	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (月, $\bar{x} \pm s$)	疾病分期 (例)		病情分度 (例)	
		男	女			发作期	缓解期	轻度	重度
观察组	43	23	20	8.23 \pm 2.14	12.71 \pm 3.12	18	25	24	19
对照组	43	24	19	8.34 \pm 2.32	12.26 \pm 3.24	17	26	26	17
χ^2/t 值		0.000		0.107	0.245	0.000		0.148	
P 值		> 0.05		> 0.05	> 0.05	> 0.05		> 0.05	

表 2 两组患儿血清 IL-4、IFN- γ 和 IgE 水平比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-4		IFN- γ		IgE	
		治疗前	治疗 12 周后	治疗前	治疗 12 周后	治疗前	治疗 12 周后
观察组	43	22.37 \pm 3.36	10.52 \pm 2.29*	6.76 \pm 1.45	13.69 \pm 2.61*	166.64 \pm 11.73	84.68 \pm 8.95*
对照组	43	22.65 \pm 3.24	21.39 \pm 2.73	6.83 \pm 1.72	7.25 \pm 1.07	168.39 \pm 12.53	163.61 \pm 10.66
t 值		0.023	4.157	0.082	3.144	0.476	11.948
P 值		> 0.05	< 0.01	> 0.05	< 0.01	> 0.05	< 0.01

注:与治疗前比较, * $P < 0.01$ 。

表 3 两组患儿的临床治疗效果比较 例 (%)

组别	例数	临床控制	显效	好转	无效	总有效率 (%)
观察组	43	18 (41.86)	13 (30.23)	9 (20.93)	3 (6.98)	93.02 [▲]
对照组	43	9 (20.93)	10 (23.26)	11 (25.58)	13 (30.23)	69.77

注:与对照组比较, [▲] $\chi^2 = 6.219$, $P < 0.05$ 。

表 4 两组患儿肺功能改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FEV ₁ (L)				PEF (L/S)			
		治疗前	治疗 12 周后	t 值	P 值	治疗前	治疗 12 周后	t 值	P 值
观察组	43	1.99 \pm 0.64	2.76 \pm 0.33	4.287	< 0.01	3.23 \pm 0.97	4.28 \pm 0.75	4.468	< 0.01
对照组	43	1.89 \pm 0.59	2.23 \pm 0.72	2.014	< 0.05	3.28 \pm 0.89	3.66 \pm 0.86	2.049	< 0.05
t 值		0.042	4.751			0.017	5.019		
P 值		> 0.05	< 0.01			> 0.05	< 0.01		

3 讨论

支气管哮喘是常见的呼吸系统疾病,是一种由多种细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病,通常与气道高反应有密切的关系,其发病与遗传因素、变应原(室内外变应原、职业性变应原、药物及添加剂等)等因素有关,有研究认为,反复呼吸道感染是哮喘的促发因素,一方面是因为呼吸道感染可诱发气道高反应性,另一方面哮喘治疗中使用的糖皮质激素对患者的免疫功能具有抑制作用,从而易发生呼吸道感染,形成恶性循环^[7-8]。免疫学研究认为,Th1/Th2(T 辅助细胞)失衡在哮喘病的发病过程中有重要作用^[8-9]。Th2 细胞因子水平亢进介导了 IgE 依赖的速发型变态反应,而 IL-4 是一种多效应细胞因子,由活化的 Th2 细胞经抗原或丝裂原刺激而产生,可以诱导人 B 细胞分化为 IgE,IL-4 对于 IgE 调控有重要作用。另外 IL-4 还可以抑制 IFN- γ 的生成,IFN- γ 可以调节 IL-4 的表达,临床上通常将 IFN- γ 和 IL-4 作为 T 辅助细胞(Th1、Th2)的特征性炎症因子^[10-11]。

儿童哮喘是儿科最为常见的一种呼吸道疾病,相关流行病学研究显示,近年来儿童哮喘的发病率和病死率均有明显的上升趋势,是危害儿童身体健康、影响其学习生活和威胁其生命安全的重要疾病之一^[12]。临床上通常将儿童哮喘分为发作先兆期(极早期)、典型发作期(或急性发作期)和缓解期。本研究 86 例中,无发作先兆期患儿,35 例发作期患儿临床症状主要表现为突然发作的喘息,主要表现为呼吸频度加快、呼吸困难、鼻翼扇动等,部分患儿有干咳情况。51 例缓解期患儿多数临床症状不明显,部分患儿有胸部不适症,肺内哮鸣音或有或无。

匹多莫德是一种人工合成的免疫刺激剂,属于二肽类免疫功能调节剂,其药物毒理为通过刺激和调节细胞介导的免疫反应而起作用,早期通过非特异性免疫系统增强单核巨噬细胞的吞噬功能,中期通过刺激 T 淋巴细胞的分裂提高免疫功能,后期通过刺激体液免疫系统增强体液免疫能力^[13]。目前市场上主要有匹多莫德分散片、匹多莫德颗粒和匹多莫德口服液等几种剂型。本文探讨匹多莫德(片剂)对儿童哮喘患者血清 IL-4、IFN- γ 和 IgE 水平的影响及临床效果。实验按照临床随机对照实验的思路,主要观察哮喘常规治疗方案与加用匹多莫德方案对患儿血清 IL-4 水平的影响及治疗效果,但考虑到 IL-4 与 IFN- γ 和 IgE 的相关性,同时也测定了患儿的 IFN- γ 和 IgE 水平,

观察患儿肺功能改善情况。

本实验观察结果显示,与哮喘常规治疗方案(全球哮喘防治倡议委员会制定的哮喘治疗方案)比较,在常规治疗方案的基础上加用匹多莫德可以进一步降低患儿血清 IL-4 和 IgE 水平,提高 IFN- γ 水平,显著改善患儿的肺功能指标,获得更加理想的临床疗效,无明显的药物不良反应情况发生。提示采用匹多莫德治疗哮喘患儿安全有效,具有较高的临床应用价值。

参考文献

- [1] Mehta AK, Singh BP, Arora N, et al. Choline attenuates immune inflammation and suppresses oxidative stress in patients with asthma [J]. *Immunobiology*, 2010, 215(7): 527-534.
- [2] Takemura M, Niimi A, Matsumoto H, et al. Clinical, physiological and anti-inflammatory effect of montelukast in patients with cough variant asthma [J]. *Respiration*, 2012, 83(4): 308-315.
- [3] 文辉, 周金艳. 儿童哮喘流行病学现状及其危险因素研究进展 [J]. *医学综述*, 2013, 19(4): 667-670.
- [4] 中华医学会儿科学会呼吸学组. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南 [J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(10): 745-753.
- [5] 尚云晓, 冯雍. 2014 版全球哮喘防治倡议 (GINA) 解读——与儿童哮喘相关内容 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2014, 29(9): 669-672.
- [6] 何星, 黄小明. 溶血标本在 ELISA 二步法中对 HBsAg 测定结果的影响 [J]. *中国输血杂志*, 2013, 26(9): 900-902.
- [7] Bébéar C, Raheison C, Nacka F, et al. Comparison of *Mycoplasma pneumoniae* Infections in asthmatic children versus asthmatic adults [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33(3): e71-e75.
- [8] 劳丽芬, 吴幼萍, 李南德, 等. 儿童哮喘与肺炎支原体感染关系的探讨 [J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(12): 2321-2323.
- [9] Metz G, Kraft M. Effects of atypical infections with *Mycoplasma* and *Chlamydia* on asthma [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2010, 30(4): 575-585.
- [10] Nagaraj S, Schrum AG, Cho HI, et al. Mechanism of T cell tolerance induced by myeloid-derived suppressor cells [J]. *J Immunol*, 2010, 184(6): 3106-3116.
- [11] 崔利萍, 田明, 吴丽娟, 等. 炎症因子 TSLP、TNF- α 和 IL-8 对不同气道炎症性疾病的影响及临床意义 [J]. *中国临床研究*, 2014, 27(7): 776-777, 781.
- [12] 全国儿科哮喘协作组, 中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所. 第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查 [J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(10): 729-735.
- [13] 吴延雷, 凌杰. 匹多莫德对儿童哮喘患者血清白介素 4 和 γ -干扰素水平的影响及疗效观察 [J]. *中国医药导报*, 2013, 10(24): 101-102, 105.

收稿日期: 2015-08-23 编辑: 周永彬