

· 论 著 ·

重组人干扰素 $\alpha 2b$ 联合甲强龙对喘息性支气管炎患儿 EOS、SP-D、25-(OH) D_3 水平的影响*

连接杰¹, 刘玉娇¹, 邓娅君²

湖北省十堰市太和医院:1. 儿科 II 病区;2. 生殖中心, 湖北十堰 442000

摘要:目的 观察重组人干扰素 $\alpha 2b$ 联合甲强龙对喘息性支气管炎患儿嗜酸性粒细胞(EOS)、肺表面活性蛋白-D(SP-D)、25-羟维生素 D_3 [25-(OH) D_3] 水平的影响。方法 纳入 2018 年 3 月至 2021 年 3 月该院收治的喘息性支气管炎患儿 99 例, 根据随机数字表法分为两组, 对照组 44 例, 观察组 45 例。对照组采用甲强龙治疗, 观察组采用重组人干扰素 $\alpha 2b$ 联合甲强龙治疗, 均治疗 6 d。观察两组患儿疗效、临床症状变化时间、EOS、SP-D、25-(OH) D_3 水平变化及不良反应发生情况。结果 观察组患儿治疗 6 d 后的临床总有效率明显高于对照组患儿 ($P < 0.05$)。观察组的喘息消失时间、咳嗽消失时间、气促缓解时间、肺部啰音消失时间和退热时间均短于对照组 ($P < 0.05$)。观察组治疗 6 d 后呼气峰流速(PEF)、用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁) 高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组治疗 6 d 后 EOS、SP-D 水平低于对照组, 25-(OH) D_3 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。对照组、观察组患儿的不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 联合甲强龙治疗小儿喘息性支气管炎, 可促进症状缓解, 在改善肺功能、调节血清 EOS、SP-D、25-(OH) D_3 方面具有一定的优势。

关键词:重组人干扰素 $\alpha 2b$; 甲强龙; 小儿喘息性支气管炎; 嗜酸性粒细胞; 肺表面活性蛋白-D; 25-二羟维生素 D_3

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.12.008

中图法分类号:R725.6

文章编号:1673-4130(2022)12-1444-04

文献标志码:A

Effects of recombinant human interferon $\alpha 2b$ combined with methylprednisolone on EOS, SP-D and 25-(OH) D_3 levels in children with asthmatic bronchitis*

LIAN Huanjie¹, LIU Yujiao¹, DENG Yajun²

1. Second District of Department of Paediatrics; 2. Reproductive Medicine Centre, Taihe Hospital, Shiyan, Hubei 442000, China

Abstract: Objective To observe recombinant human interferon $\alpha 2b$ combined with methylprednisolone on the levels of eosinophils (EOS), pulmonary surfactant protein-D (SP-D) and 25 dihydroxyvitamin D_3 [25-(OH) D_3] in asthmatic children. **Methods** From March 2018 to March 2021, 99 children with asthmatic bronchus in our hospital were selected and divided into the control group (44 cases) and the observation group (45 cases). The control group treated with methylprednisolone while the observation group was treated with recombinant human interferon $\alpha 2b$ combined with methylprednisolone, both group were treated for 6 days. The curative effect, clinical symptom change time, EOS, SP-D, 25-(OH) D_3 levels and adverse reactions of the two groups were observed. **Results** The clinical total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group after 6 days of treatment ($P < 0.05$). The disappearance time of wheezing, cough, shortness of breath, rales and fever in the observation group were shorter than those in the control group ($P < 0.05$). The peak expiratory flow rate (PEF), forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume 1 in the first second (FEV₁) in the observation group 6 days after treatment were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, levels of EOS and SP-D in the observation group were lower than those in the control group, and the level of 25-(OH) D_3 in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the control group and the observation group ($P > 0.05$). **Conclusion** Recombinant human interferon $\alpha 2b$ combined with methylprednisolone in the treatment of asthmatic bronchi in children can promote symptom re-

* 基金项目:湖北省十堰市科学技术研究与开发项目(18sj0741)。

作者简介:连接杰,女,医师,主要从事儿科学方面的研究。

lief, and has certain advantages in improving lung function and regulating serum EOS, SP-D and 25-(OH)D₃.

Key words: recombinant human interferon $\alpha 2b$; methylprednisolone; asthmatic bronchitis in children; eosinophils; lung surfactant protein-D; 25 dihydroxyvitamin D₃

呼吸道疾病是全球范围内的公共卫生问题之一,喘息性支气管炎是学龄前儿童常见的呼吸系统疾病,临床主要表现为喘息、咳嗽、气促胸闷等,部分可能最终发展为持续性哮喘^[1]。小儿喘息性支气管炎发病机制未明,导致该病的治疗方案暂不统一,多以抗感染药物治疗为主。甲强龙是临床上常用的激素类药物,它属于糖皮质激素,具有强大的抗炎、抗过敏以及调节免疫的作用,既往常用于小儿喘息性支气管炎的治疗中^[2]。甲强龙虽能在一定程度上控制临床症状,但会引起不同程度的全身性不良反应,疗效未能达到理想预期^[3]。重组人干扰素 $\alpha 2b$ 为广谱抗病毒药物,可抑制病毒复制,用于支气管治疗可获得一定的疗效^[4]。支气管嗜酸性粒细胞(ESO)、肺表面活性蛋白-D(SP-D)、25-羟维生素 D₃[25-(OH)D₃]以往被认为参与喘息性支气管炎疾病进展的细胞因子,临床中有关治疗后上述细胞因子变化的相关报道较少,本研究以此为切入点,选择本院部分小儿喘息性支气管炎进行观察,探讨重组人干扰素 $\alpha 2b$ 联合甲强龙的临床应用价值,以期指导临床治疗,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 3 月至 2021 年 3 月本院收治的喘息性支气管炎患儿 99 例为研究对象,患儿的诊断参考《诸福堂实用儿科学》^[5]:常继发于上呼吸道感染之后,可伴有发热,肺部听诊可闻及喘鸣音、哮鸣音和粗湿啰音;血常规示白细胞计数和中性粒细胞增多,肺功能检查示有明显的气流受限,胸片可见肺纹理稍增多。纳入标准:(1)年龄 1~6 岁;(2)患儿家属了解本研究,并签署知情同意书;(3)患儿入组前未接受过其他药物方案治疗。排除标准:(1)对本研究用药,包括重组人干扰素 $\alpha 2b$ 、甲强龙存在禁忌证;(2)患儿本身有先天性缺陷,如肺发育畸形、支气管肺发育不良等;(3)合并肺结核、支气管异物等;(4)合并严重感染者;(5)合并自身免疫疾病和精神性疾病。根据随机数字表法将入选患者分为两组,对照组 44 例,观察组 45 例。对照组中男 26 例,女 18 例;病程 1~7 d,平均(3.59±0.82)d;年龄 1~6 岁,平均(3.28±0.74)岁。病情严重程度:轻度 24 例,中度 20 例。观察组中男 25 例,女 20 例;病程 1~8 d,平均(3.53±0.81)d;年龄 2~6 岁,平均(3.42±0.73)岁。病情严重程度:轻度 26 例,中度 19 例。两组患儿年龄、性别构成等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究通过本院伦理学委员会批准。

1.2 方法 入院后,两组患儿均予以止咳、吸氧、平

喘、祛痰、抗感染等对症支持治疗。在此基础上,对照组患儿予以注射用甲泼尼龙琥珀酸钠[国药准字 H20183039,福安药业集团湖北人民制药有限公司;规格:500 mg(按 C₂₂H₃₀O₅ 计)]治疗,静脉注射,推荐剂量为每次 15~30 mg/kg,2 次/天。观察组患儿则给予重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液(国药准字 S20030012,上海华新生物高技术有限公司;规格:每瓶 1 000 000 IU)联合甲强龙治疗,其中甲强龙治疗方案同对照组,重组人干扰素 $\alpha 2$ 混入 2 mL 的生理盐水中,采用雾化吸入的方式治疗,2~3 次/天。

两组患儿均治疗 6 d。两组患儿在治疗前、治疗 6 d 后均抽取肘静脉血 4 mL,采用安徽嘉文生产的 JW3021HR 型离心机,经离心半径 12 cm、3 900 r/min 离心 13 min 后,分离上清液;采用深圳迈瑞公司生产的 BC-5500 型全自动五分类血细胞分析仪测定 ESO 计数,采用酶联免疫吸附法检测 SP-D、25-(OH)D₃ 水平,其中人 SP-D、人 25-(OH)D₃ 试剂盒均购自上海广锐生物科技有限公司,严格遵守试剂盒说明书进行操作。

两组患儿在治疗前、治疗 6 d 后使用美国森迪斯科生产的 2600 型肺功能仪测定肺通气功能 1 次,观察两组患儿的呼气峰流速(PEF)、用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)。

1.3 疗效观察指标^[6] 治疗 6 d 后,经由专业人员评估两组患儿的临床疗效。痊愈:咳嗽、喘息症状消失,体温正常,肺部粗湿啰音、喘鸣音消失。好转:喘息、咳嗽症状明显减轻,体温正常,粗湿啰音、肺部喘鸣音明显减少。无效:上述症状、体征无好转甚至加重。总有效率=(痊愈例数+好转例数)/总例数×100%。

1.4 观察指标 (1)对两组患儿的喘息消失时间、咳嗽消失时间、气促缓解时间、肺部啰音消失时间和退热时间进行比较分析。(2)两组患儿在治疗前、治疗 6 d 后 ESO 计数、SP-D、25-(OH)D₃ 水平。(3)两组患儿在治疗前、治疗 6 d 后 PEF、FVC、FEV₁。(4)监测两组患儿治疗过程中是否出现呕吐、胸闷心悸、头晕头痛等不良反应,并作组间比较。

1.5 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计分析软件进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验或配对 t 检验。计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效对比 治疗 6 d 后,与对照组[70.45%

(31/44)]相比,观察组的临床总有效率更高[88.89% (40/45)],差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组临床症状恢复情况分析 观察组的喘息消失时间、咳嗽消失时间、气促缓解时间、肺部啰音消失时间和退热时间均短于对照组($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组肺功能指标变化 治疗 6 d 后,两组患儿肺功能各项指标均较治疗前升高($P < 0.05$)，观察组治疗 6 d 后肺功能各项指标改善效果优于对照组($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组血清实验室指标变化 治疗 6 d 后,两组患儿 25-(OH)D₃ 水平较治疗前升高, EOS、SP-D 水平

较治疗前降低($P < 0.05$)，观察组治疗 6 d 后 EOS、SP-D、25-(OH)D₃ 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表 4。

表 1 两组疗效对比[n(%)]

组别	n	痊愈	好转	无效	总有效
对照组	44	10	21	13	31(70.45)
观察组	45	15	25	5	40(88.89)
χ^2					4.686
P					0.030

表 2 两组临床症状恢复情况分析(d, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	喘息消失时间	咳嗽消失时间	气促缓解时间	肺部啰音消失时间	退热时间
对照组	44	4.69±0.81	5.41±0.97	6.13±0.95	7.26±0.88	4.96±0.74
观察组	45	3.48±0.67	3.58±0.66	4.76±0.62	5.79±0.73	3.28±0.51
t		7.686	10.426	8.074	8.585	12.495
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 两组肺功能指标变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	PEF(L/s)	FVC	FEV ₁ (L)
对照组	44	治疗前	4.11±0.66	1.91±0.26	1.73±0.25
		治疗 6 d 后	5.63±0.73	2.76±0.35	2.06±0.34
t		-10.245	-12.932	-5.114	
P		<0.001	<0.001	<0.001	
观察组	45	治疗前	4.15±0.75	1.94±0.32	1.76±0.34
		治疗 6 d 后	6.89±0.82*	3.55±0.49*	2.59±0.47*
t		-16.540	-18.454	-9.598	
P		<0.001	<0.001	<0.001	

注:与对照组治疗 6 d 后比较, * $P < 0.05$ 。

表 4 两组血清实验室指标变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	EOS(%)	SP-D (ng/mL)	25-(OH)D ₃ (nmol/L)
对照组	44	治疗前	13.62±2.41	103.83±10.57	62.37±7.42
		治疗 6 d 后	5.58±0.86	76.95±9.82	85.46±8.38
t		15.713	12.358	-13.953	
P		<0.001	<0.001	<0.001	
观察组	45	治疗前	13.39±2.23	104.24±12.45	63.08±6.42
		治疗 6 d 后	2.61±0.49*	51.83±10.33*	109.24±11.35*
t		31.672	21.732	-23.746	
P		<0.001	<0.001	<0.001	

注:与对照组治疗 6 d 后比较, * $P < 0.05$ 。

2.5 两组不良反应发生情况对比 对照组、观察组患儿的不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)，见表 5。

表 5 两组不良反应发生率对比[n(%)]

组别	n	呕吐	胸闷心悸	头晕头痛	总发生
对照组	44	3(6.82)	2(4.55)	2(4.55)	7(15.91)
观察组	45	4(8.89)	3(6.67)	2(4.44)	9(20.00)
χ^2					0.252
P					0.615

3 讨 论

小儿呼吸道系统处于迅速发育成熟阶段,极易发生喘息性支气管炎,患儿反复喘息不但影响身体的健康状态,同时还增加家庭及社会负担^[7]。目前喘息性支气管炎的发病机制尚不明确,倾向于气道炎症学说^[8]。EOS 属于白细胞分类中的一种,小儿喘息性支气管炎发作的主要原因是 EOS 的活化, EOS 活化后会释放嗜酸细胞阳离子蛋白,嗜酸细胞阳离子蛋白则会对小儿的呼吸道上皮产生直接的损伤,促进喘息性支气管炎炎症的形成和发展^[9]。SP-D 是胶原凝集素家族的亲水性大分子糖蛋白,基础和临床研究均证实,SP-D 主要由肺组织分泌,同时与呼吸系统疾病时机体炎症调节功能和免疫功能相关,故也会常被视为呼吸系统疾病的特异性标志物^[10-11]。有研究发现,SP-D 与小儿喘息性支气管炎存在一定的关系^[12]。近年来研究显示,补充维生素 D 可有效预防喘息或减轻喘息症状。许宏苑等^[13]研究也证实,25-(OH)D₃ 可通过与免疫细胞上的特异性维生素 D 受体结合,从而作用于 T 淋巴细胞,打破 Th1/Th2 类细胞因子之间的动态平衡,产生免疫调控作用。同时李海军等^[14]研究还认为,25-(OH)D₃ 可调节多种炎症细胞因子表达

的细胞信号通路,从而影响气道炎症。故本研究以血清 EOS、SP-D、25-(OH)D₃ 水平为切入点,观察治疗方案的可行性。

甲强龙局部抗炎效果较强,可通过减少炎症递质释放,下调气道高反应性,从而抑制腺体分泌,缓解支气管平滑肌痉挛,缓解黏膜水肿,促进气道扩张及修复,改善患儿临床症状^[15]。但长期大量使用糖皮质激素治疗小儿喘息性支气管炎的必要性和安全性仍有待考察,学者们多建议联合治疗。重组人干扰素 α2b 是一种临床应用的广谱抗病毒制剂,存在多种生物活性,常用于治疗病毒性感冒^[16]。故本研究将重组人干扰素 α2b 与甲强龙联合治疗用于小儿喘息性支气管炎中,结果显示,与对照组患儿相比,观察组临床症状恢复所用时间较短,进一步提高了治疗效果。重组人干扰素 α2b 进入人体后并不会直接杀伤病毒,主要是通过诱导靶器官的细胞转录出液泡膜固有蛋白(TIP)-mRNA 蛋白,并指导其合成翻译抑制蛋白,翻译抑制蛋白与核蛋白体结合后,从而阻断病毒复制,抑制病毒的繁殖^[17]。同时,由于重组人干扰素 α2b 采用雾化给药方式,药物快速到达肺部,促进肺功能改善,从而清除病毒造成的黏液与纤毛吸附作用,缩短小儿咳嗽、喘息症状缓解时间^[18]。本研究结果还显示,观察组治疗 6 d 后 25-(OH)D₃ 水平高于对照组, EOS、SP-D 水平低于对照组($P < 0.05$)。提示重组人干扰素 α2b 联合甲强龙治疗小儿喘息性支气管炎,可有效调节 EOS、SP-D、25-(OH)D₃ 水平,推测可能与重组人干扰素 α2b 增强巨噬细胞的吞噬能力,强化机体抗病毒能力,从而调节机体免疫功能,缓解气道炎症,减轻气道痉挛,最终改善上述因子水平有关^[19]。同时,对照组、观察组患儿的不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),表明重组人干扰素 α2b 联合甲强龙治疗是一个可靠的治疗方案,患儿可耐受,用药安全。

综上所述,重组人干扰素 α2b 联合甲强龙治疗小儿喘息性支气管炎,可促进症状缓解,在改善肺功能、调节血清 EOS、SP-D、25-(OH)D₃ 水平方面具有一定的优势。本研究的不足之处在于样本量偏少,未能观察患儿远期预后,且为单中心研究,有待进一步的深入分析。

参考文献

[1] GROTHEER M, SCHULZ B. Feline asthma and chronic bronchitis-an overview of diagnostics and therapy [J]. Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere, 2019, 47(3): 175-187.

[2] 杨琪炜. 沙丁胺醇联合甲基强的松龙缓解支气管哮喘急性发作的疗效观察 [J]. 河北医药, 2013, 35(9): 1373-1374.

[3] 赵正秋, 付印强, 朱莉莉, 等. 甲基强的松龙联合盐酸溴己新治疗儿童毛细支气管炎的远期效果分析 [J]. 海南医学, 2015, 26(9): 1262-1264.

[4] 侍响响, 赵梦, 单春明, 等. 重组人干扰素 α2b 联合布地奈德雾化吸入对毛细支气管炎患儿炎症因子和康复进程的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(16): 3192-3195.

[5] 胡亚美, 江载芳. 诸福堂实用儿科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1172.

[6] 陈永红. 儿科疾病诊断与疗效标准 [M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 2006: 53-54.

[7] MEJZA F, GNATIUC L, BUIST A S, et al. Prevalence and burden of chronic bronchitis symptoms: results from the BOLD study [J]. Eur Respir J, 2017, 50(5): 1700621.

[8] ZHAN C, XU R, LIU J, et al. Increased Sputum IL-17A Level in Non-asthmatic Eosinophilic Bronchitis [J]. Lung, 2018, 196(6): 699-705.

[9] 李秋明, 利桂河, 杨培文. ICS 减量后急性喘息性支气管炎患者的症状变化与诱导痰 EOS 比例的关系 [J]. 海南医学, 2016, 27(15): 2511-2513.

[10] 刘姗姗, 王丽鑫, 张旺旺, 等. 燥邪对健康大鼠气管和肺内细小支气管黏膜组织肺泡表面活性物质相关蛋白-D 表达的影响 [J]. 陕西中医, 2021, 42(4): 415-418.

[11] 冯力, 苏然. COPD 患者血清 8-isoprostane、HIF-1α、SP-D 水平与肺功能及生活质量的相关性研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(2): 214-217.

[12] 耿翠. 支气管炎肺炎患儿血清肺表面活性蛋白 D、白细胞介素-6、可溶性细胞间黏附分子-1 水平与肺功能的关系 [J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(12): 1497-1500.

[13] 许宏苑, 赵迎春, 车媛媛, 等. 获得性肺炎患儿血清 25-(OH)D₃、PCT、CRP 及免疫功能状况分析 [J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(14): 2647-2650.

[14] 李海军, 刘瑜, 寇夕. 老年活动性肺结核患者血清 25-(OH)D₃、炎症因子水平的变化及临床意义 [J]. 海南医学, 2020, 31(22): 2889-2892.

[15] 潘清, 顾克斌. 甲基强的松龙注射液联合硫酸镁注射液对支气管哮喘的治疗效果 [J]. 世界复合医学, 2019, 5(4): 1-3.

[16] 朱占魁, 王奇伟, 刘鼎立, 等. 布地奈德联合重组人干扰素 α2b 雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎临床疗效及安全性分析 [J]. 中华全科医学, 2020, 18(8): 1316-1319.

[17] 刁敏, 张冲林, 赵秀侠. 重组人干扰素 α2b 联合布地奈德、异丙托溴铵雾化对小儿毛细支气管炎疗效及 IL-18、IL-33 的影响 [J]. 中国细胞生物学学报, 2020, 42(3): 485-490.

[18] 阮仁伟, 陈梅俐, 刘晓玲, 等. 重组人干扰素 α2b 联合孟鲁司特钠治疗伴 IgE 升高小儿支气管肺炎的疗效分析 [J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(1): 90-93.

[19] 方姗姗, 荣道香, 刘继秀, 等. 重组人干扰素 α2b 雾化吸入治疗毛细支气管炎的临床观察与护理 [J]. 中华全科医学, 2019, 17(11): 1954-1956.

(收稿日期: 2021-10-23 修回日期: 2022-02-13)