

匹多莫德辅助治疗婴幼儿支原体肺炎疗效观察及免疫功能变化

徐凯虹,周罗根*,程宝金

(南京医科大学附属常州市第二人民医院儿科,江苏 常州 213003)

摘要: **目的** 探讨匹多莫德辅助治疗对婴幼儿支原体肺炎患儿的 T 淋巴细胞亚群的百分比的影响及细胞因子和免疫球蛋白表达的变化。 **方法** 选取 100 例婴幼儿支原体肺炎患儿,随机分为观察组($n=50$)和对照组($n=50$)。对照组给予红霉素治疗,观察组采用红霉素联合匹多莫德治疗,比较两组患儿 T 淋巴细胞亚群、血清细胞因子、血清免疫球蛋白及临床疗效。 **结果** 与对照组比较,观察组患儿外周血中 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 细胞数显著升高,而 $CD8^+$ 细胞数则显著下降,两组间比较,其差异有显著性($P<0.05$);观察组患儿血清中白细胞介素(IL)-12、IFN- γ 的水平显著升高,而 IL-6 和 IL-8 的水平则明显下降($P<0.05$);此外,观察组患儿血清 IgM、IgG 和 IgA 的水平较对照组增高($P<0.05$),并且观察组的临床疗效要优于对照组(92.0% vs 66.0%, $P<0.05$)。 **结论** 匹多莫德佐治婴幼儿支原体肺炎,可显著改善患儿免疫功能,提高临床疗效,值得临床推广使用。

关键词: 婴幼儿支原体肺炎; 匹多莫德; T 淋巴细胞亚群; 细胞因子; 免疫球蛋白

中图分类号: R725.6 **文献标识码:** A

Effect of Pidotimod on Infantile Mycoplasma Pneumonia and Immunologic Function

XU Kaihong, ZHOU Luogen, CHEN Baojin

(Department of Pediatrics, Affiliated Changzhou Second People's Hospital,
Nanjing Medical University, Changzhou, Jiangsu 213003, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the effect of pidotimod on T cell subpopulations, cytokines and immune globulin in infantile Mycoplasma pneumonia. **Methods** 100 infantile Mycoplasma pneumonia were randomly divided into control group ($n=50$) and observation group ($n=50$). Pidotimod combined with erythromycin were used in observation group and erythromycin alone was used in control group. The T cell subpopulations, serum cytokines, serum immune globulin and clinical efficacy were compared between the two groups. **Results** After treatment, the $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ of observation group significantly increased, and $CD8^+$ were significantly reduced, statistically significant difference compared with control group ($P<0.05$). The observation group serum IL-12, IFN- γ significantly increased, and IL-6, IL-8 were significantly reduced, statistically significant difference compared with control group ($P<0.05$). The levels of IgM, IgG and IgA in observation group were significantly increased, statistically significant difference compared with control group ($P<0.05$). The clinical efficacy of observation group was better than control group (92.0% vs 66.0%), showed significant differences between the two groups ($P<0.05$). **Conclusion** Using pidotimod treatment infantile Mycoplasma pneumonia can improve immune function, enhance curative effect, worth clinical promotion.

Key words: infantile Mycoplasma pneumonia; Pidotimod; T cell subpopulations; Cytokines; Immune globulin

近年来,支原体肺炎(Mycoplasma Pneumonia,

MMP)的发病率逐渐上升,目前已经成为婴幼儿常见的急性呼吸道感染疾病,治疗不及时则可引起流行,严重威胁患儿健康^[1]。有研究证实^[2-3],支原体肺炎患儿免疫失衡现象较常见,婴幼儿支原体肺炎患儿亦

是如此。传统的抗菌治疗通过抑制局部炎症反应而表现出较好的近期疗效,但因于其无法纠正全身免疫功能的失衡,从而使病情反复,甚至迁延不愈。因此,对机体免疫平衡的调节可望成为治疗婴幼儿支原体肺炎的新思路。匹多莫德作为新型的免疫调节剂,可促进中性粒细胞及巨噬细胞增殖、活化,提高其趋化性,调节促炎因子及抗炎因子分泌,具有显著的抗感染及抗病毒作用^[4]。本研究在常规大环内酯类治疗基础上以匹多莫德佐治婴幼儿支原体肺炎,并从患儿T淋巴细胞亚群、血清Th1/Th2相关细胞因子、血清免疫球蛋白等方面探讨匹多莫德佐治婴幼儿支原体肺炎的疗效及初步机制,从而为临床治疗婴幼儿支原体肺炎的药物应用提供新的实验依据。

1 资料与方法

1.1 病例的一般资料 收集100例经我院收治的婴幼儿支原体肺炎患儿(2013年6月至2015年6月),入选病例均经临床体征、病史、X线检查及实验室检查等明确诊断,临床主要表现为咳嗽、发热、肺部啰音等。病例纳入标准:(1)完全符合婴幼儿支原体肺炎诊断标准;(2)年龄10月~3岁。病例排除标准:(1)肺结核患儿;(2)细菌、病毒、衣原体肺炎的患儿;(3)婴幼儿哮喘患儿及患其他免疫缺陷病患儿的;(4)使用其他免疫调节剂治疗者。按随机数字表法将入组患儿分为对照组和观察组,每组50例。对照组中男28例,女22例;年龄10~36个月,平均年龄(20.0±4.5)个月;病程1~7天,平均病程(4.5±2.1)天。观察组中男26例,女24例;年龄10~36个月,平均年龄(20.2±4.0)个月;病程1~7天,平均病程(4.6±2.3)天。各组患儿年龄、性别和病程等一般资料无差异($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 对照组 治疗用药为静脉注射红霉素按20~30 mg/kg·天,分2次/天使用,连续使用7天;随后改为口服阿奇霉素(生产厂家:辉瑞制药;规格:0.1 g/袋),口服剂量为10 mg/kg,1次/天服3天停4天,连续用药2周。

1.2.2 观察组 在对照组用药基础上给予口服匹多莫德口服液(生产厂家:江苏苏州长征制药厂;规格:400 mg/支),400 mg/次,2次/天,连续用药2周。

1.3 血液采集 所有患儿分别于治疗前后空腹抽取肘静脉血5 mL,4℃保存备用。

1.4 观察指标

1.4.1 T淋巴细胞亚群 取CD4、CD8、CD3单抗各20 μL,分别加抗凝全血100 μL,混匀后避光置室温孵育15 min,上流式细胞仪,分别检测CD4⁺T淋巴细胞、CD8⁺T淋巴细胞、CD3⁺T淋巴细胞的百分比,并计算CD4⁺/CD8⁺比值。

1.4.2 免疫球蛋白 患儿入院当日采集(未治疗前)清晨空腹抽取外周静脉血5 mL,1.5 mL装入微量EDTA抗凝管中,另3.5 mL装入未抗凝管中,2 000 r/min离心置-30℃冰箱保存待检。采用免疫透射比浊法检测免疫球蛋白m(immunoglobulin m, IgM)、免疫球蛋白G(immunoglobulin g, IgG)、免疫球蛋白a(immunoglobulin a, IgA)水平。

1.4.3 细胞因子 选用Elisa kit(BD公司)检测血清白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-8(interleukin-8, IL-8)、白介素-12(interleukin-12, IL-12)、干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ),所有操作严格按照试剂盒内附说明书进行。

1.4.4 疗效判定 显效:3天内体温复常,1周内咳嗽症状消失,肺部啰音消失,2周内胸片好转;有效:1周内体温复常,咳嗽及肺部啰音明显减轻,2周内胸片提示肺部炎症减轻;无效:临床症状及体征无明显改善,甚至恶化者。

1.5 统计学方法 收集数据,其中计数资料用百分数(%)表示,组间比较采用秩和检验,计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用 t 检验,数据分析采用SPSS19.0统计软件, $P<0.05$ 视为差异具有显著性意义。

2 结果

2.1 T淋巴细胞亚群 经流式细胞仪检测,T淋巴细胞亚群在治疗前,观察组和对照组患儿外周血中的CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺细胞百分比之间差异无显著性意义($P>0.05$),而经治疗后,与对照组比较,观察组患儿外周血中的CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比例显著升高,且CD8⁺比例明显下降,其差异有显著性意义($P<0.05$)(见表1)。

2.2 细胞因子水平 以ELISA检测细胞因子水平,结果发现,未经治疗,对照组和观察组患儿血清中IL-6、IL-8、IL-12和IFN-γ的水平差异无显著性意义($P>0.05$),而治疗后,观察组患儿血清IL-12和IFN-γ水平显著升高,但IL-6和IL-8水平则明显降低,与对照组比较,差异具有显著性意义($P<0.05$)(见表2)。

表 1 流式细胞术分析患儿 T 淋巴细胞亚群(%)

组别	n	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	60.1±3.2	68.3±3.1	35.3±4.5	43.3±3.5	31.1±3.5	28.6±2.3	1.4±0.4	2.5±0.3
对照组	50	59.8±3.8	61.6±3.0	34.9±4.3	36.2±3.3	31.3±2.4	29.5±1.2	1.4±0.3	1.9±0.2
t 值		0.856	3.16	0.316	2.91	0.033	2.853	0.048	2.951
P 值		0.413	0.034	0.768	0.048	0.975	0.046	0.964	0.043

表 2 两组患儿细胞因子水平比较(ng/L)

组别	n	IL-6		IL-8		IFN- γ		IL-12	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	79.8±5.7	38.5±4.7	68.2±4.4	32.6±4.9	80.0±7.6	109.9±6.2	1.6±0.4	4.2±0.6
对照组	50	80.2±6.5	65.0±5.0	68.4±4.2	50.1±4.5	79.5±6.2	89.4±7.5	1.6±0.3	2.6±0.7
t 值		0.083	3.114	0.095	2.899	0.141	3.156	0.314	2.947
P 值		0.929	0.035	0.917	0.048	0.872	0.034	0.795	0.042

2.3 免疫球蛋白水平 采用免疫透射比浊法检测免疫球蛋白,结果显示,治疗前,观察组与对照组比较,患儿血清中 IgM、IgG 和 IgA 的水平之间的差

异无显著性意义($P>0.05$);治疗后,观察组患儿血清中 IgM、IgG 和 IgA 的水平明显升高,跟对照组比较,其差异具有显著性意义($P<0.05$)(见表 3)。

表 3 两组患儿免疫球蛋白水平比较(g/L)

组别	n	IgM		IgG		IgA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	1.3±0.3	1.9±0.3	14.2±4.7	30.6±5.6	1.0±0.3	1.5±0.2
对照组	50	1.3±0.4	1.4±0.2	13.9±5.2	19.1±4.0	1.0±0.2	1.1±0.2
t 值		0.067	2.792	0.841	3.121	0.186	2.912
P 值		0.950	0.049	0.432	0.036	0.862	0.047

2.4 临床疗效 通过临床疗效比较,结果发现,观察组患儿的临床疗效显著优于对照组(92.0% vs 66.0%),两组之间比较,其差异有显著性意义($P<0.05$)(见表 4)。

表 4 两组患儿临床疗效比较(n/%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
观察组	50	28(56.0)	18(36.0)	4(8.0)	92.0%
对照组	50	8(16.0)	25(50.0)	16(34.0)	66.0%
Z 值					9.230
P 值					0.010

3 讨 论

肺炎支原体(M.Pneumonia)人类支原体肺炎的病原体,它感染宿主后,首先通过其顶端结构粘附在宿主细胞表面致病,并可损伤细胞膜,释放核酸酶、过氧化氢等毒性代谢产物,进一步引起细胞损伤,甚至坏死,此外,它还可以通过改变宿主细胞表面抗原

结构,改变宿主机体的免疫功能^[5]。近年来,发现支原体肺炎具有较广泛的耐药性,有研究者则提出纠正机体免疫功能的异常,可能是提高婴幼儿支原体肺炎临床疗效的可靠途径^[6]。

匹多莫德作为人工合成的免疫刺激调节剂,研究发现,它可通过刺激机体的非特异性免疫调节机制,对机体的体液免疫和细胞免疫产生调节作用,并在不同的免疫反应阶段发挥着相应的作用。在免疫反应的快反应期,匹多莫德可增强巨噬细胞和中性粒细胞的趋化性,促进其吞噬作用及杀灭感染细胞的作用,从而提高机体杀灭病原体的能力;在免疫反应中期,匹多莫德可明显上调 IL-2 及 IFN 表达,诱导 T 淋巴细胞母细胞分化,调节 T 淋巴细胞亚群比例,最终纠正机体免疫功能异常,并发挥治疗作用^[7]。

按表型不同,T 淋巴细胞可分为 CD3⁺、CD4⁺和 CD8⁺等亚群;其中 CD3⁺的 T 淋巴细胞代表总 T 淋巴细胞,其数量直接反应机体参与免疫应答的免疫

活性细胞的数量;CD8⁺则为杀伤性 T 细胞,它直接参与病毒等病原体的清除;CD4⁺为辅助性 T 细胞,可促进 B 淋巴细胞分泌抗体,从而调节体液免疫,并且可以调节 CD8⁺细胞的增殖和活化,但 CD4、CD8 不能同时表达于成熟的 T 淋巴细胞表面,二者起着相互诱导和相互制约的作用^[8]。研究提示,T 淋巴细胞亚群比例的变化可引起机体正常免疫功能状态的改变^[9]。本研究发现,观察组患儿 T 淋巴细胞亚群中,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺显著升高,而 CD8⁺明显下降,而通过匹多莫德佐治则可上调 CD3⁺及 CD4⁺/CD8⁺比例,进而纠正支原体肺炎所致的 T 淋巴细胞亚群比例失衡。

Th1/Th2 免疫平衡在与婴幼儿支原体肺炎的发生、发展过程密切相关。IL-12、IFN- γ 作为 Th1 型细胞因子,可有效拮抗免疫球蛋白,如 IgE 等引起的变态反应;IL-6、IL-8 作为 Th2 型细胞因子,则可诱导 IgE 介导的免疫反应,引发炎症级联反应^[10-12]。我们在研究中亦发现,观察组患儿血清 IL-12、IFN- γ 水平显著升高,而 IL-6 和 IL-8 水平明显降低 ($P < 0.05$)。这些结果提示,匹多莫德佐治可纠正支原体肺炎所致的机体 Th1/Th2 免疫失衡,减少 IgE 介导的炎症级联反应,降低气道高反应性。

肺炎支原体感染与免疫球蛋白表达的异常存在着一定的相关性。金燕等^[13]研究证实,支原体肺炎患儿血清 IgM、IgG、IgA 水平明显低于健康儿童。而匹多莫德可通过上调血清 IgM、IgG、IgA 水平,提高机体免疫防护能力,而这对缩短病程、减少复发是极为有利的^[14-15]。而我们在研究中也发现,观察组患儿血清 IgM、IgG、IgA 水平显著升高 ($P < 0.05$),进一步证实肺炎支原体感染与免疫球蛋白表达异常之间的相关性。

综上所述,匹多莫德佐治婴幼儿支原体肺炎,可有效调节 T 淋巴细胞亚群比例,纠正 Th1/Th2 免疫失衡,提高血清免疫球蛋白水平,从而增强患儿免疫能力,提高临床治疗效果。

参考文献:

- [1] Youn YS, Lee KY. Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. Korean J Pediatr, 2012, 55(2): 42-47.
- [2] Youn YS, Lee SC, Rhim J W, et al. Early Additional immune-modulators for mycoplasma pneumoniae pneumonia in children: an observation study[J]. Infect Chemother,

2014, 46(4): 239-247.

- [3] 楚文英,徐慧,高淑青,等.高敏 C-反应蛋白与免疫功能检测在肺炎支原体肺炎中的意义[J].临床儿科杂志,2014,32(5):456-458.
- [4] 何红霞,寿小群.肺炎支原体肺炎患儿 T 细胞亚群变化及匹多莫德的治疗作用[J].中国妇幼保健,2009,24(32):4560-4561.
- [5] 韩文宁,李锦亮,李丽,等.肺炎支原体肺炎患儿免疫功能的变化与分析[J].中华全科医学,2012,10(1):60-61.
- [6] 李政锦,周文,彭昌.婴幼儿肺炎支原体感染后免疫功能变化的研究[J].中华医院感染学杂志,2012,22(15):3221-3223.
- [7] 周越,戴玉旋.匹多莫德和脾氨肽对反复呼吸道感染患儿的临床症状及 Th1/Th2 细胞因子影响的比较[J].中国生化药物杂志,2012,33(1):64-66.
- [8] Shimazu T, Borjigin L, Katayama Y, et al. Immunological characterization of peripheral blood leukocytes using vaccine for mycoplasma pneumoniae of swine (MPS) in swine line selected for resistance to MPS[J]. Anim Sci, 2013, 84(10):683-692.
- [9] 陈良东,周建波,张廷,等.肺炎支原体肺炎患儿 TNF- α , IL-6, IL-8 及 T 细胞亚群变化意义[J].临床肺科杂志,2011,16(9):1374-1376.
- [10] Kurai D, Nakagaki K, Wada H, et al. Mycoplasma pneumoniae extract induces an IL-17-associated inflammatory reaction in murine lung: implication for mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. Inflammation, 2013, 36(2):285-293.
- [11] 陈良东,周建波,张廷,等.肺炎支原体肺炎患儿 TNF- α , IL-6, IL-8 及 T 细胞亚群变化意义[J].临床肺科杂志,2011,16(9):1374-1376.
- [12] 滕宁燕.支原体肺炎患儿血清 TNF- α , IL-6, IL-8 的检测及其临床意义[J].中华医院感染学杂志,2012,3(1):36-37.
- [13] 金燕.阿奇霉素与红霉素治疗小儿支原体肺炎的疗效观察及其肺炎支原体对免疫球蛋白, T 淋巴细胞亚群细胞因子的影响[J].细胞与分子免疫学杂志,2010,26(6):593-594.
- [14] Meyer Sauter PM, Huber BM, Goetschel P. Neuroinvasive Mycoplasma pneumoniae Infection Without Intrathecal Antibody Response[J]. Pediatr Infect Dis J, 2012, 31(11):1199-1200.
- [15] 陈波,张经.支原体肺炎患儿血清体液免疫检测的临床研究[J].临床肺科杂志,2012,17(6):1045-1046.

(本文编辑:秦旭平)