DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2017.06.018

·临床医学·

丙种球蛋白联合氨溴索雾化吸入治疗婴幼儿重症肺炎的疗效及对心肺功能的影响

张应绩[1],杨传忠[2*]

(1.云南省红河州第一人民医院儿科,云南 红河州 661100;
2.南方医科大学附属深圳市妇幼保健院新生儿科)

摘 要:目的 观察丙种球蛋白联合氨溴索雾化吸入治疗婴幼儿重症肺炎的疗效。 **方法** 将 116 例患儿均分为治疗组与对照组各 58 例,均用氨溴索雾化吸入治疗,治疗组加用丙种球蛋白,一个疗程后比较两组总有效率、临床指标、肺功能、血清脑钠肽(BNP)和炎症因子水平差异。 **结果** 对照组总有效率 74.1%,治疗组总有效率 89.7%($P<0.05$);治疗组呼吸改善、啰音吸收、咳嗽消失、住院时间均显著优于对照组($P<0.05$);治疗后两组呼吸频率(RR)、每千克体重潮气量(TV/kg)、达峰时间比(TPTEF/TE)、达峰容积比(VPEF/VE)之间差异无显著性($P>0.05$);治疗后治疗组心功能指标和炎症指标均显著低于对照组($P<0.05$)。 **结论** 丙种球蛋白联合氨溴索雾化吸入治疗婴幼儿重症肺炎可显著改善心肺功能,提高治疗效果。

关键词: 丙种球蛋白; 氨溴索; 婴幼儿; 重症肺炎; 心肺功能

中图分类号:R725.6 **文献标识码:**A

Effect of immunoglobulin combined with ambroxol in the treatment of severe infantile pneumonia and cardiopulmonary function

ZHANG Yingji, YANG Chuanzhong

(*Department of Pediatrics, the First People's Hospital of Honghe Prefecture, Honghe* 661100, *Yunan, China*)

Abstract: Objective To explore the effect of gamma globulin combined with ambroxol inhalation in the treatment of severe pneumonia and cardiopulmonary function in infants. **Methods** 116 infants with severe pneumonia were randomly divided into 2 groups, the control group was treated with ambroxol inhalation while the treatment group was treated with ambroxol inhalation combined with intravenous immunoglobulin. The total effective rate and clinical indicators were compared. Cardiopulmonary function, brain natriuretic peptide (BNP) and inflammatory factors were evaluated between both groups before and after treatment. **Results** The total effective rate was 74.1% in the control group and 89.7% in treatment group, which was statistically significant ($P<0.05$). Respiratory improvement time, rales absorption time, cough disappeared time and hospitalization were significantly improved in treatment group than control group ($P<0.05$). The cardiopulmonary index RR, TV/kg, TPTEF/TE and VPEF/VE were improved in the both groups after treatment and there was no significant differences observed ($P>0.05$). The BNP, TNF-α and IL-6 level in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusions** The combination therapy of immunoglobulin combined with ambroxol inhalation in the treatment of severe pneumonia infants can significantly improve the total therapy efficacy, cardiopulmonary function and inflammation.

Key words: immunoglobulin; ambroxol; infant; severe pneumonia; cardiopulmonary function

重症肺炎在婴幼儿期多见,是该年龄段儿童的主要死因之一,由于在肺炎同时心肺功能减退,如处置不及时极易导致全身脏器衰竭甚至威胁生命[1]。在治疗中采用氨溴索雾化吸入改善婴幼儿心肺功能已成为常规治疗手段,但由于患病婴幼儿往往免疫功能较为低下,疗效会因此受到影响[2]。为提高患儿免疫力,有研究使用静脉注射丙种球蛋白(Intra-

收稿日期:2017-03-03;**修回日期:**2017-09-10

* **通讯作者,**E-mail:yangczgd@163.com.

venous Immunoglobulin, IVIG)辅助重症肺炎的治疗,效果显著[3]。本文采用氨溴索雾化吸入联合静脉滴注 IVIG 治疗婴幼儿重症肺炎,探讨该疗法对重症肺炎患儿的疗效及心肺功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2014 年 8 月~2016 年 10 月于本院儿童重症监护病房重症肺炎婴幼儿 116 例,患儿年龄 1~35 个月,平均的 18.6 个月,将患儿分为治疗组与对照组各 58 例,其中治疗组男 31 例,女 27 例,平均年龄(15.4±4.2)个月,平均体重(8.70±2.11)kg;对照组男 29 例,女 29 例,平均年龄(16.3±4.7)个月,平均体重(8.72±2.05)kg。两组患儿在性别、年龄、平均体重等一般资料方面比较差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。患儿均符合中华医学会儿科分会呼吸学组制定的《儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)》[4]关于婴幼儿重症肺炎诊断标准。纳入标准:①发热、咳嗽、喘鸣;②肺部听诊可闻及干湿性啰音或胸部影像学可见渗出影;③呼吸困难,呼吸频率明显增快(婴儿>70 次/分,年长儿>50 次/分);④多肺叶受累、胸腔积液、脉搏氧饱和度降低、肺外并发症中的一项或一项以上。排除标准:①先天性心脏病;②遗传性代谢性疾病;③免疫功能缺陷;④对抗生素过敏。

1.2 临床治疗 两组患者均接受常规重症肺炎治疗干预,主要为抗感染、退热、吸氧、止咳、解痉等综合治疗。在此基础上对照组接受氨溴索雾化吸入治疗:将氨溴索 30 mg(德国玻璃格殷格翰)分散于 0.9%氯化钠注射液 5 mL 中,超声雾化吸入,每日 1 次,每次 15 min。治疗组患儿在接受氨溴索雾化吸入基础上静脉滴注 IVIG(山西康宝生物制品有限公司,国药准字 S19994004),给药剂量 400 mg/kg 体重,连续使用 3 天,每天 1 次。记录两组治疗前后症状缓解时间,呼吸改善时间、紫绀消失时间、啰音吸收时间、咳嗽消失时间。

1.3 潮气呼吸肺功能检测 采用婴幼儿肺功能检测仪(MasterScreen IOS, Jaeger,产地德国)对两组患儿进行肺功能指标检测。进食后 1~2 h 进行,首先清除鼻咽分泌物,保持呼吸道通畅,患儿按 0.5 mL/kg剂量口服 10%水合氯醛。操作时取仰卧位,用适当面罩罩住口鼻,避免漏气,在受测对象安静睡眠期间连续测试 5 次,每次记录 20 次潮气呼吸,最后计算各指标平均值。潮气肺功能主要测定参数:呼吸频率(respiratory rate ,RR)、潮气量(tidal volume ,TV)、达峰时间比(ratio of the time to reach peak tidal expiratory flow tototal expiratory time, TPEF/TE)、达峰容积比(ratio of the volume to reach peak tidal expiratory flow tototal expiratory volume, VPEF/VE)。

1.4 心功能和炎症指标 采用酶联免疫(ELISA)法测定治疗前后患儿外周血清 B 型脑钠肽(BNP)、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)和白介素 6(IL-6)水平。分别于治疗前后 24 h 取患儿静脉血 3 mL,自然凝固后 1 h 内 3 000 rpm 离心分离血清,置于 -80 ℃冰箱保存。BNP、TNF-α、IL-6 试剂盒均购于上海酶研生物科技有限公司,严格按照试剂盒操作说明进行操作。定量分析使用酶标仪,检测波长 450 nm。

1.5 评定标准 疗效判定标准如下。显效:体温恢复正常,肺啰音消失、胸片检查提示炎症完全吸收;有效:体温正常或仍有低热,咳嗽、肺啰音缓解,炎症明显吸收;无效:重症肺炎症状及体征未出现改善甚至加重,胸片显示炎症病灶未有好转。总有效率=显效率+有效率。

1.5 统计分析 应用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 形式表示,两独立样本比较采用 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料比较用百分比形式表示,采用卡方检验,P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组疗效和症状缓解时间比较 治疗后对照组显效 23 例,有效 20 例,无效 15 例,总有效率 74.1%;治疗组显效 30 例,有效 22 例,无效 6 例,总有效率 89.7%,治疗组总有效率显著高于对照组(P<0.05),见表 1。在症状缓解时间方面,对照组在呼吸改善时间、啰音消失时间和咳嗽消失时间均显著低于对照组(P<0.001),治疗组住院天数也显著低于对照组(P<0.001),见表 2。

表 1 两组患儿疗效比较(例,%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	58	23(39.7)	20(34.5)	15(8.6)	74.1
治疗组	58	30(51.7)	22(37.9)	6(10.3)	89.7[a]

与对照组比较,a:P<0.05

表 2 两组症状缓解时间和住院天数比较(天)

组别	*n*	呼吸改善	啰音吸收	咳嗽消失时间	住院天数
治疗组	58	3.26±0.21	4.96±0.34	5.76±1.75	7.95±2.67
对照组	58	5.73±0.72	7.06±0.53	8.04±2.22	10.21±3.31
t		25.081	25.399	6.143	4.047
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组患儿治疗前后潮气肺功能指标比较

经过治疗两组的呼吸功能均有改善,治疗后 RR、TV/kg、TPTEF/TE、VPEF/VE 四个指标与治疗前比较均得到显著改善($P<0.05$),治疗后两组间潮气肺功能指标比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 两组患儿治疗前后潮气肺功能指标比较

组别	n		RR(次/分)	TV/kg(mL/kg)	TPTEF/TE(%)	VPEF/VE(%)
治疗组	58	治疗前	62.64±4.84	5.52±1.13	18.77±2.75	18.62±2.44
		治疗后	39.88±4.98[a]	6.67±0.81[a]	23.24±3.50[a]	21.46±3.08[a]
对照组	58	治疗前	63.85±4.96	5.31±1.08	18.33±3.04	19.22±2.56
		治疗后	38.63±5.42[a]	7.06±1.21[a]	25.42±6.32[a]	24.44±3.61[a]

与同组治疗前比较,a:$P<0.05$

2.3 两组患儿治疗前后心衰指标和炎症因子水平比较

经过治疗两组患儿血浆 BNP 和炎症因子 TNF-α、IL-6 水平与治疗前比较显著降低($P<0.05$),其中治疗组改善效果显著优于对照组($P<0.05$)。

表 4 两组患儿治疗前后心衰指标和炎症因子水平比较

组别	*n*	时间	BNP(pg/ml)	TNF-α(pg/mL)	IL-6(pg/mL)
对照组	58	治疗前	82.48±9.96	53.23±0.29	148.32±18.45
		治疗后	62.48±5.15[a]	39.88±0.09[a]	60.66±12.41[a]
治疗组	58	治疗前	87.68±10.01	55.26±0.30	147.13±19.74
		治疗后	53.57±4.67[ab]	21.76±0.16[ab]	94.62±13.57[ab]

与同组治疗前比较,a:$P<0.05$;与对照组治疗后比较,b:$P<0.05$

3 讨 论

婴幼儿重症肺炎的常规治疗多为抗病毒及抗菌联合对症支持治疗,疗程往往较长不利于预后,有研究表明重症肺炎患儿痊愈后有 14%~60%可遗留不同程度的肺部后遗症,如支气管扩张、闭塞性支气管炎等[5]。近年来临床研究者认识到婴幼儿肺炎发病机制除与病原体入侵有关外,机体免疫功能与疾病的发展也有着密切的联系[6]。龙思琪等[7]比较了婴幼儿重症和非重症肺炎免疫细胞的差异,发现重症肺炎患儿的细胞免疫功能受损更为严重,因此在治疗早期迅速提高免疫功能,改善心肺功能,降低患儿死亡率,促进机体恢复,已成为临床治疗的共同目标。

氨溴索是用于儿科肺感染的常用药物,可促进肺表面活性物质的分泌及气道液体分泌,使痰中的黏多糖蛋白纤维断裂,促进黏痰溶解,显著降低痰黏度,增强支气管黏膜纤毛运动,促进痰液排出,改善通气功能和呼吸困难状况[8]。雾化吸入可湿润呼吸道,解除支气管痉挛状态,使痰液稀释易于排出,具有操作简单、起效快、疗效好的特点,效果优于静脉给药,已成为治疗呼吸道疾病的常用治疗手段[9]。重症肺炎患儿除了呼吸系统严重损伤外,也有合并其他器官损伤,最为明显的是心脏,重症肺炎伴心力衰竭是婴幼儿重症肺炎常见并发症,这种现象在非特异性和特异性免疫较差的患儿更为明显[10]。氨溴索虽然能通过改善肺功能缓解心脏压力,但是此时患儿身体处于应激状态,病原体的侵袭与体内产生的大量炎症介质会使心肌细胞受损,而机体的低免疫状态无法扭转这一局面。在本研究中,从治疗前患儿高 BNP 水平可反映心肌细胞受损情况,而高 TNF-α 和 IL-6 则反映了体内高炎症状态。因此,需要借助外来手段提升患儿免疫功能,遏制体内高应激状态,保护各重要器官。

重症肺炎患儿免疫力低下,体内缺乏多种病原体抗体,特别是免疫球蛋白 G(IgG)[11]。注射 IVIG 是一种被动免疫疗法,其具有健康人群血清所具有的各种抗体,注射后可迅速提升患儿体内抗体水平,使之从低或无免疫状态很快达到暂时免疫保护状态,由于抗体与抗原相互作用起到直接中和毒素与杀死细菌和病毒,因此 IVIG 对预防和治疗细菌、病毒性感染和自身免疫性疾病均有一定的辅助作用[12]。周东风,孟浦[13]使用 IVIG 联合常规疗法治

疗重症手足口病婴幼儿,发现临床治愈时间明显缩短;浦开彬等[14]回顾性分析了 IVIG 治疗儿童重症腺病毒肺炎的临床疗效与并发症发生情况,109 例使用 IVIG 治疗患儿除了发热和住院时间较短外,在各种并发症比例方面均低于对照组;马友凤等[15]评估了预防性使用 IVIG 对极低出生体重婴儿抗感染能力的影响,63 例婴儿在感染率、治疗指标、并发症发生率均显著低于对照组。IVIG 在儿科临床用于多种感染性疾病,但用于重症肺炎的报道较少。本研究在常规抗菌、抗病毒治疗基础上,采用氨溴索雾化吸入改善心肺功能,联合注射 IVIG 进行治疗。疗程过后,治疗组总有效率显著高于对照组,且患儿整体住院时间及症状缓解时间治疗组均显著低于对照组。在潮气呼吸肺功能检测方面,治疗后两组患者显著好转,治疗后两组间的 RR、TV/kg、TPTEF/TE、VPEF/VE 四个指标均无显著性差异,IVIG 在短时间内对肺功能恢复的影响不明显,主要是因为本研究观察时间较短,肺功能的恢复需要一个过程,在进行肺功能检测的时候患儿尚未痊愈,而且 IVIG 对肺功能的改善作用不如氨溴索直接,因而短时间内效果难以体现出来。以血浆 BNP 评价心功能,血浆炎症因子指标 TNF-α 和 IL-6 评价患儿体内炎症情况,结果治疗组 BNP、TNF-α 和 IL-6 水平均显著低于对照组,证明 IVIG 可促进机体修复,降低重症肺炎患儿心衰风险,且随着免疫水平提高,身体内部炎症水平得到进一步遏制。BNP 可反映心肌细胞受损情况,由本实验结果可以观察到患儿心肌受损情况得到进一步遏制,避免了心衰的风险。在观察注射 IVIG 有可能发生类过敏反应,如不适、荨麻疹、咳嗽、发热,严重者出现过敏性休克等副作用,但在本研究中未发现明显副作用,IVIG 与常规治疗使用安全有效。

综上所述,采用静脉滴注联合氨溴索雾化吸入治疗婴幼儿重症肺炎,可迅速增强患儿免疫能力,提高整体疗效,可与疗程内缓解临床症状、缩短住院时间、改善心肺功能,有助于患儿安全度过重症肺炎危险期,提高临床治愈率。

参考文献:

[1] 赵欣黔,武卉,罗恩,等.注射用乌司他丁治疗婴幼儿重症肺炎临床疗效观察[J].中国现代医学杂志,2014,24(19):100-101.

[2] 黄葆莹,何丽仪,刘明伟,等.氨溴索联合人免疫球蛋白静脉滴注治疗小儿重症肺炎的疗效观察[J].新医学,2014,45(3):198-200.

[3] 李胜红,胡汉楚,霍小平.人免疫球蛋白联合酚妥拉明治疗小儿重症肺炎的临床疗效观察[J].临床肺科杂志,2015,20(8):1444-1446.

[4] 林立,李昌崇."儿童社区获得性肺炎管理指南(2013修订)"解读[J].中华妇幼临床医学杂志:电子版,2014,10(6):24-28.

[5] 周映红.山莨菪碱和酚妥拉明治疗婴幼儿重症肺炎的临床观察[J].中国地方病防治杂志,2014,29(S2):202-202.

[6] 毛中美.36 例静脉滴注人免疫球蛋白治疗小儿重症肺炎疗效观察[J].免疫学杂志,2013,29(7):637-638.

[7] 龙思琪,马莉,陈敏,等.婴幼儿重症和非重症肺炎淋巴细胞亚群的差异分析[J].中国免疫学杂志,2016,32(3):401-404.

[8] 彭晓华.氨溴索对重症肺炎患儿肺功能及血清细胞因子的影响[J].海南医学院学报,2014,20(3):412-414.

[9] 刘合祥,欧阳刚.AECOP D 合并呼吸衰竭患者应用沐舒坦的疗效观察[J].中南医学科学杂志,2016,44(5):554-556.

[10] 王卫华,王亚超,马倩,等.易坦静对小儿支气管肺炎免疫功能的影响[J].中南医学科学杂志,2016,44(5):561-563.

[11] Ye Q,Shao WX,Shang SQ,et al.Epidemiological characteristics and immune status of children with Respiratory Syncytial Virus[J].J Med Virol,2015,87(2):323-329.

[12] Holloway Y,Snijder JA,Boersma WG.Demonstration of circulating pneumococcal immunoglobulin G immune complexes in patients with community-acquired pneumonia by means of an enzyme-linked immunosorbent assay[J].J Clin Microbiol,1993,31(12):3247-3254.

[13] 周东风,孟浦.重症手足口病婴幼儿应用丙种球蛋白治疗的临床观察[J].中国地方病防治杂志,2016,31(9):1062-1062.

[14] 蒲开彬,黄英,舒畅,等.静脉用丙种球蛋白辅助治疗儿童重症腺病毒肺炎的回顾性分析[J].临床儿科杂志,2014,32(5):449-452.

[15] 马友凤,唐军,李志博,等.丙种球蛋白对极低出生体重儿预防感染的临床研究[J].中华医院感染学杂志,2015,25(2):455-457.

(本文编辑:蒋湘莲)