

谢玉, 马雪燕, 张韬. 孟鲁司特钠联合重组人干扰素 α -2b 治疗毛细支气管炎患儿的效果及对细胞免疫的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2025, 53(6): 1133-1136.

DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2025.06.048

· 临床医学 ·

孟鲁司特钠联合重组人干扰素 α -2b 治疗毛细支气管炎患儿的效果及对细胞免疫的影响

谢玉, 马雪燕, 张韬

简阳市妇幼保健院儿科, 四川简阳 641400

[摘要] 目的 观察孟鲁司特钠联合重组人干扰素 α -2b (rhIFN α -2b) 治疗毛细支气管炎患儿的临床效果及对细胞免疫的影响。方法 将毛细支气管炎患儿 144 例随机分为观察组和对照组, 每组 72 例。两组均接受抗感染、平喘、吸氧等基础治疗。对照组加用孟鲁司特钠, 观察组在对照组基础上加用雾化吸入 rhIFN α -2b, 疗程 7 天。比较两组患儿的临床症状评分、外周血 CD4⁺CD183⁺ 水平、血清炎症因子 [白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ -干扰素诱导蛋白 10 (IP-10)、半胱氨酰白三烯 (CysLTs)] 水平及临床疗效。结果 治疗后, 观察组患儿的咳嗽、三凹征评分和 CD4⁺CD183⁺/CD4⁺、CD4⁺CD183⁺/CD183⁺ 比值, 以及血清 IL-6、TNF- α 、IP-10、CysLTs 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后两组外周血白细胞水平降低 ($P < 0.05$)。观察组的治疗总有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。结论 在基础治疗上联合应用孟鲁司特钠和 rhIFN α -2b 治疗毛细支气管炎患儿, 能更有效地改善患儿临床症状, 调节细胞免疫功能, 减轻气道炎症反应, 提高临床疗效。

[关键词] 孟鲁司特钠; 重组人干扰素 α -2b; 毛细支气管炎; 细胞免疫

[中图分类号] R725.6

[文献标识码] A

Effects of montelukast sodium combined with recombinant human interferon α -2b on children with bronchiolitis and its influence on cellular immunity

XIE Yu, MA Xueyan, ZHANG Tao

Department of Pediatrics, Jianyang Maternal and Child Health Hospital, Jianyang 641400, Sichuan, China

[ABSTRACT] **Aim** To observe the clinical effects of montelukast sodium combined with recombinant human interferon α -2b (rhIFN α -2b) on children with bronchiolitis and its influence on cellular immunity. **Methods** A prospective study was conducted based on 144 children with bronchiolitis, whom were randomly divided into an observation group and a control group, with 72 cases in each group. Both groups received basic treatment including anti-infection, asthma relief, and oxygen therapy. The control group was additionally treated with montelukast sodium, while the observation group received nebulized rhIFN α -2b based on the control group's treatment, for a course of 7 days. The clinical symptom scores, peripheral blood CD4⁺CD183⁺ levels, serum inflammatory factor levels [interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interferon- γ -induced protein 10 (IP-10), cysteinyl leukotrienes (CysLTs)], and clinical efficacy were compared between the two groups. **Results** After treatment, the cough and three concave sign scores, the ratios of CD4⁺CD183⁺/CD4⁺ and CD4⁺CD183⁺/CD183⁺, and the serum levels of IL-6, TNF- α , IP-10, and CysLTs in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment the levels of white blood cell in peripheral of the two groups decreased ($P < 0.05$). The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Based on basic treatment, the combination of montelukast sodium and rhIFN α -2b can more effectively improve clinical symptoms, regulate cellular immune function, reduce airway inflammation, and enhance clinical efficacy in children with bronchiolitis.

[KEY WORDS] montelukast sodium; rhIFN α -2b; bronchiolitis; cellular immunity

毛细支气管炎是小儿常见下呼吸道感染类疾病, 多发于 6 个月以下婴儿, 喘息是本病的主要临床表现。尽管毛细支气管炎具有较好预后, 但部

分患儿可进展为重症疾病, 部分患儿由反复咳嗽损伤气道而诱发愈后哮喘^[1]。因此, 毛细支气管炎患儿的早期治疗尤为重要。现临床主要以改善通气、

[收稿日期] 2024-11-15

[修回日期] 2025-05-20

[作者简介] 谢玉, 主治医师, 研究方向为儿内科相关疾病的诊断和治疗, E-mail 为 13508043061@163.com。

控制憋喘和咳嗽的对症治疗为主,孟鲁司特钠是非激素类抗炎药,能特异性抑制气道中的半胱氨酰白三烯(cysteinyl leukotrienes, CysLTs)受体,改善气道炎症^[2]。毛细支气管炎主要由呼吸道合胞病毒等RNA病毒感染诱发,但截至目前临床有效抗RNA病毒药物较少,重组人干扰素 α -2b(recombinant human interferon α -2b, rhIFN α -2b)抗病毒活性较广,可通过刺激细胞分泌抗病毒蛋白,降解RNA病毒基因组,进而发挥抗RNA病毒的作用^[3-4]。本研究观察了孟鲁司特钠联合rhIFN α -2b治疗毛细支气管炎患儿的临床效果及对细胞免疫的影响,旨在为临床毛细支气管炎的治疗提供新的思路,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 病例选择

选取2022年2月—2024年2月本院收治的144例毛细支气管炎患儿作为研究对象,将其随机分为观察组与对照组各72例。本研究方案经本院医学伦理委员会审批通过(批准编号:简妇幼医伦委[2021]005号),所有患儿家属均知情并签署书面同意书。入选标准:①毛细支气管炎诊断参照文献^[5]相关标准;②年龄 ≤ 24 个月;③临床表现为咳嗽、喘息、气促等,肺部听诊可闻及哮鸣音,胸部X线检查提示肺纹理增粗或伴肺气肿征象。排除标准:①存在出生缺陷或遗传性疾病;②合并呼吸道解剖结构异常;③患有造血系统疾病;④伴有严重肝肾功能不全、呼吸衰竭、缺血缺氧性脑病、遗传代谢性疾病;⑤诊断为肺结核或支气管哮喘;⑥对本研究用药过敏。

1.2 治疗方法

两组患儿均接受基础治疗,包括抗感染、平喘、低流量吸氧等。在此基础上,对照组给予孟鲁司特钠片(青岛百洋制药有限公司;国药准字H20183235)口服,每次4 mg,每日1次,睡前服用,疗程7天。观察组在对照组治疗基础上,加用rhIFN α -2b(安徽安科生物工程股份有限公司;国药准字S200000013)雾化吸入治疗。每次用量为10万~20万IU/kg,以生理盐水稀释至5 mL,雾化吸入,每日2次,疗程7天。

1.3 观察指标

1.3.1 临床症状评分 于治疗前及治疗7天后,参照文献^[6]方法对患儿的咳嗽、喘息、哮鸣音及三凹征进行评分。按严重程度分为无、轻、中、重4级,分别计0、1、2、3分,评分越高表明症状越严重。

1.3.2 临床疗效 治疗7天后进行临床疗效评定^[7]。痊愈:实验室检查指标恢复正常,肺部听诊及胸部X线检查未见异常,临床症状评分降低率 $\geq 95\%$;显效:大部分实验室指标恢复正常,肺部体征及影像学检查明显改善,临床症状评分降低75%~95%;有效:实验室指标有所改善但未完全正常,肺部体征及影像学检查有所好转,临床症状评分降低35%~75%;无效:未达到上述标准。

1.3.3 血清学指标 所有患儿于入院24 h内(治疗前)及治疗7天后清晨空腹状态下,采集肘静脉血3 mL,置于EDTA抗凝真空管中,静置30 min,3 000 r/min离心10 min,分离血清,分装于EP管中,置于-80℃冰箱保存待测。采用流式细胞仪(赛默飞世尔科技公司)检测外周血CD4⁺CD183⁺细胞比例。采用酶联免疫吸附法检测血清白介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、 γ -干扰素诱导蛋白10(interferon- γ -inducible protein 10, IP-10)及CysLTs水平。治疗前后使用全自动生化分析仪(德国西门子公司)检测患儿外周血白细胞(white blood cell, WBC)计数、红细胞(red blood cell, RBC)计数、血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平及血小板(platelet, PLT)计数。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析。计量资料组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般资料比较

两组患儿的一般资料比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$;表1),组间具有可比性。

表1 两组患儿一般资料比较($n=72$)

指标	对照组	观察组
月龄/月	10.74 \pm 4.36	11.20 \pm 3.89
男/[例(%)]	36(50.00)	40(55.56)
体质量/kg	9.81 \pm 1.83	10.03 \pm 2.05
体温/℃	37.91 \pm 0.33	38.04 \pm 0.29
心率/(次/min)	124.94 \pm 9.85	126.31 \pm 8.00
病程/天	3.28 \pm 1.52	3.17 \pm 1.33
呼吸频率/(次/min)	34.66 \pm 5.01	33.29 \pm 5.44
转院治疗/[例(%)]	2(2.78)	1(1.39)

2.2 两组患儿临床疗效比较

治疗 7 天后, 观察组的治疗总有效率 (97.22%) 高于对照组 (87.50%) ($P < 0.05$; 表 2)。

表 2 两组患儿临床疗效比较 ($n=72$) 例 (%)

分组	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	28(38.89)	25(34.72)	10(13.89)	9(12.50)	63(87.50)
观察组	36(50.00)	23(31.94)	11(15.427)	2(2.78)	70(97.22) ^a

注: a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较。

2.3 2 组患儿的血常规指标比较

治疗后, 两组患儿的外周血 WBC 降低 ($P < 0.05$); RBC、Hb、PLT 差异均无显著性 ($P > 0.05$; 表 3)。

2.4 两组患儿的临床症状评分、外周血免疫细胞、炎症指标比较

治疗后, 两组患儿的咳嗽、喘息、哮鸣音、三凹征

表 3 两组患儿血常规指标比较 ($n=72$)

指标	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
WBC/ ($\times 10^9$ 个/L)	13.70 \pm 2.56	8.03 \pm 2.14 ^a	13.29 \pm 2.20	7.65 \pm 1.85 ^a
RBC/ ($\times 10^{12}$ 个/L)	4.42 \pm 0.61	4.32 \pm 0.48	4.35 \pm 0.67	4.23 \pm 0.56
Hb/(g/L)	127.14 \pm 4.88	125.94 \pm 5.71	126.32 \pm 5.84	127.00 \pm 6.18
PLT/ ($\times 10^9$ 个/L)	328.28 \pm 37.57	332.93 \pm 39.64	322.85 \pm 42.94	338.01 \pm 38.56

注: a 为 $P < 0.05$, 与本组治疗前比较。

评分, 以及 CD4⁺CD183⁺/CD4⁺、CD4⁺CD183⁺/CD183⁺、血清 IL-6、TNF- α 、IP-10、CysLTs 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$); 且观察组的咳嗽、三凹征评分, 以及 CD4⁺CD183⁺/CD4⁺、CD4⁺CD183⁺/CD183⁺、血清 IL-6、TNF- α 、IP-10、CysLTs 水平均低于对照组 ($P < 0.05$; 表 4)。

表 4 两组患儿临床症状评分、外周血免疫细胞、炎症指标比较 ($n=72$)

指标	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
咳嗽/分	2.18 \pm 0.74	0.94 \pm 0.30 ^a	2.23 \pm 0.66	0.76 \pm 0.26 ^{ab}
喘息/分	2.02 \pm 0.56	0.70 \pm 0.28 ^a	1.96 \pm 0.50	0.63 \pm 0.25 ^a
哮鸣音/分	1.98 \pm 0.71	0.75 \pm 0.26 ^a	2.10 \pm 0.64	0.59 \pm 0.22 ^a
三凹征/分	1.71 \pm 0.61	0.56 \pm 0.23 ^a	1.77 \pm 0.59	0.50 \pm 0.18 ^{ab}
CD4 ⁺ CD183 ⁺ /CD4 ⁺ /%	16.11 \pm 2.24	13.20 \pm 2.05 ^a	16.30 \pm 2.77	11.54 \pm 1.84 ^{ab}
CD4 ⁺ CD183 ⁺ /CD183 ⁺ /%	62.89 \pm 6.27	57.18 \pm 3.82 ^a	64.20 \pm 5.72	54.20 \pm 3.94 ^{ab}
IL-6/(ng/L)	237.51 \pm 42.09	163.71 \pm 28.51 ^a	244.85 \pm 37.95	145.92 \pm 26.03 ^{ab}
TNF- α /(μ g/L)	139.20 \pm 35.47	98.83 \pm 20.00 ^a	144.63 \pm 32.00	87.38 \pm 17.57 ^{ab}
IP-10/(ng/L)	180.54 \pm 14.20	167.04 \pm 10.39 ^a	175.39 \pm 12.37	155.83 \pm 9.79 ^{ab}
CysLTs/(μ g/L)	53.77 \pm 9.86	33.20 \pm 6.18 ^a	55.81 \pm 11.04	27.59 \pm 5.51 ^{ab}

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

3 讨论

毛细支气管炎以 2~6 个月婴儿为主要发病人群, 属于小儿常见呼吸道炎症疾病, 毛细支气管炎与哮喘病均多是由呼吸道合胞病毒感染诱发, 因而可能与哮喘具有相同的发病机制, 但尚未得到研究证实^[8-9]。现阶段多认为病毒性感染是毛细支气管炎的重要外源因素^[10-12], 但也可能与遗传、环境及免疫功能障碍有关, 若得到不及时的治疗极易发展为重症支气管炎, 甚至威胁患儿生命安全。

目前, 临床对于毛细支气管炎的治疗是以对症治疗为主, 利巴韦林治疗毛细支气管炎临床效果不佳且患儿的不良反应较多^[13-14]。孟鲁司特是高活

性的白三烯受体拮抗剂, 能够作用于哮喘患儿呼吸道白三烯受体并通过选择性结合作用阻滞因白三烯诱发的气道炎性反应, 临床多用于呼吸道炎症和哮喘等疾病; rhIFN α -2b 是一类分泌性蛋白, 具有广谱抗病毒、抗肿瘤和免疫调节功能, 可通过结合靶细胞膜受体分泌抗病毒蛋白发挥抗病毒作用, 已证实 rhIFN α -2b 对多种病毒存在显著抑制效果, 特别是 RNA 病毒^[15]。

本研究结果显示治疗后, 观察组的咳嗽、三凹征评分、CD4⁺CD183⁺/CD4⁺、CD4⁺CD183⁺/CD183⁺、血清 IL-6、TNF- α 、IP-10、CysLTs 水平均低于对照组。上述结果提示在基础治疗上加用 rhIFN α -2b 治疗毛细支气管炎患儿能较好地改善临床症状, 有利

于改善患儿的免疫功能、减轻气道炎症反应程度。rhIFN α -2b 对免疫功能具有重要的调节作用,主要通过提高 NK、LAK 细胞功能、刺激局部 IL-2 的浓度等实现^[16]; IFN α -2b 还可调节 Th1/Th2 平衡,主要通过提高 Th0 细胞表面 IL-12 受体来促进向 Th1 方向发展及通过刺激 CD4⁺T 分泌 γ 干扰素来实现提高免疫功能的作用,进而降低机体炎症反应,改善患儿的临床症状。本研究的干预设计基于临床实践的优化需求,选择孟鲁司特钠作为基础治疗的对照补充,而非设立单纯基础治疗组,主要基于以下伦理考量,抗白三烯药物已被列为中重度病例的标准治疗组分^[17]。因此,当前笔者研究结论仅支持干扰素 α -2b 联合孟鲁司特钠较单用孟鲁司特钠具有更优的免疫调节作用,但不能推断其相对于单纯基础治疗的绝对优势,未来仍需通过随机对照试验进一步验证各治疗组间的差异效应,这也是本研究的局限性所在。

本研究发现观察组的治疗有效率高于对照组。肺部和呼吸道黏膜是病毒入侵门户,呼吸道上皮细胞及肺部组织均含有大量的干扰素结合受体,因此 rhIFN α -2b 雾化吸入后可有效结合相关受体发挥抗病毒的作用。动物实验发现吸入的干扰素雾化液及体外收集的干扰素雾化液均在小鼠肺中存在高效的抗病毒活性,半衰期长,作用持久,给药 24 ~ 48 h 后才会逐渐降低作用,有效提高治疗效果^[18]; rhIFN α -2b 是重要的抗病毒干扰素亚型,其抗病毒蛋白活性显著高于其他类型的干扰素亚型,临床应用前景广阔。

本研究证实了在基础治疗上加用孟鲁司特钠、rhIFN α -2b 治疗毛细支气管炎患儿能较好地改善临床症状,有利于改善患儿的免疫功能、减轻气道炎症反应程度、提高临床效果,具有临床推广价值。

[参考文献]

- [1] 罗健. 重症毛细支气管炎的治疗[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(9): 742-745.
- [2] YOMOTA M, YANAGAWA N, SAKAI F, et al. Association between chronic bacterial airway infection and prognosis of bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic cell transplantation [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(1): e13951.
- [3] ZHANG Y, DAI J, JIAN H, et al. Effects of macrolides on airway microbiome and cytokine of children with bronchiolitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Microbiol Immunol*, 2019, 63(9): 343-349.
- [4] 刘军, 谢正德. 毛细支气管炎的病原学及临床流行病学特征[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(9): 729-732.
- [5] TALEBI S, SAEEDINIA A, ZEINODDINI M, et al. Evaluation of a single amino acid substitution at position 79 of human IFN- α 2b in interferon-receptor assembly and activity [J]. *Prep Biochem Biotechnol*, 2019, 49(8): 735-743.
- [6] FLORES-GONZÁLEZ J C, VALLADARES C M, YUN CASTILLA C, et al. Association of fluid overload with clinical outcomes in critically ill children with bronchiolitis: bronquiolitis en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (BRUCIP) study [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2019, 20(3): e130-e136.
- [7] HEATON M J, BERRETT C, PUGH S, et al. Modeling bronchiolitis incidence proportions in the presence of spatio-temporal uncertainty [J]. *J Am Stat Assoc*, 2020, 115(529): 66-78.
- [8] 钟周, 李海霞. 基于病程分期探讨儿童咳嗽中医证型分布特点及其辨治思路[J]. 中医药导报, 2025, 31(6): 124-129.
- [9] 孙铜林, 刘华, 王理槐, 等. 从“脾肾互赞”谈晚期肿瘤患者新型冠状病毒肺炎的防治[J]. 肿瘤药学, 2021, 11(3): 354-356, 361.
- [10] 刘中安, 陈叶珊, 黄艾, 等. 免疫检查点抑制剂治疗期间并发肺孢子菌感染: 两例病例报道并文献复习[J]. 肿瘤药学, 2023, 13(1): 127-132.
- [11] PARLAR-CHUN R, LAFFERTY-PRATHER M, GONZALEZ V, et al. Protocol: randomised trial to compare nasoduodenal tube and nasogastric tube feeding in infants with bronchiolitis on high-flow nasal cannula; bronchiolitis and high-flow nasal cannula with enteral tube feeding randomised (BHETR) trial [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(5): e025405.
- [12] 陈赛男, 王宇清, 郝创利, 等. 儿童毛细支气管炎后反复喘息的发生情况及危险因素分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(9): 660-664.
- [13] 李婷婷, 宋若会. 紫正地黄合剂对 RSV 上呼吸道感染小鼠 I 型干扰素及 ISG 表达的影响[J]. 中医药导报, 2024, 30(8): 34-39, 46.
- [14] HASEGAWA K, PÉREZ-LOSADA M, HOPTAY C E, et al. RSV vs. rhinovirus bronchiolitis: difference in nasal airway microRNA profiles and NF κ B signaling [J]. *Pediatr Res*, 2018, 83(3): 606-614.
- [15] 袁林, 卓志强, 肖秀香, 等. 毛细支气管炎婴幼儿外周血 25-羟维生素 D3 与辅助性 T 淋巴细胞 17/调节性 T 淋巴细胞水平表达的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(9): 703-705.
- [16] RAMOS-FERNÁNDEZ J M, MORENO-PÉREZ D, ANTÚNEZ-FERNÁNDEZ C, et al. Lower lymphocyte response in severe cases of acute bronchiolitis due to respiratory syncytial virus [J]. *An Pediatr (Engl Ed)*, 2018, 88(6): 315-321.
- [17] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识 (2014 年版) [J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(3): 168-171.
- [18] MAHANT S, WAHI G, GIGLIA L, et al. Intermittent versus continuous oxygen saturation monitoring for infants hospitalised with bronchiolitis: study protocol for a pragmatic randomised controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(4): e022707.

(此文编辑 李小玲)