

阿昔洛韦联合脾氨肽治疗儿童传染性单核细胞增多症的临床疗效观察

郭 瑜, 黄东辉, 蔡伟霞

基金项目: 东莞市社会科技发展(一般)项目(编号:201750715036255)

作者单位: 523523 广东, 东莞市桥头医院儿科

作者简介: 郭 瑜(1972-), 男, 大学本科, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 儿内科疾病的诊治。E-mail: guoyu3008@21cn.com

【摘要】 目的 探讨阿昔洛韦抗病毒联合脾氨肽(脾氨肽口服冻干粉)免疫调节剂治疗儿童传染性单核细胞增多症(IM)的有效性。**方法** 选取 2015-08~2017-05 在该院住院的 IM 患儿 56 例, 随机分为两组各 28 例, 对照组给予阿昔洛韦抗病毒及对症等常规治疗; 观察组在对照组的基础上加用细胞免疫调节剂脾氨肽治疗, 疗程 2 周。观察两组患儿临床疗效、临床症状改善情况以及 T 淋巴细胞亚群的变化情况。**结果** 观察组临床疗效优于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 但观察组临床症状、体征消退时间以及住院时间较对照组短(P 均 <0.05), 治疗后两组患儿 $CD3^{+}$ 细胞水平、 $CD8^{+}$ 细胞水平降低, $CD4^{+}$ 细胞水平及 $CD4^{+}/CD8^{+}$ 明显升高, 差异有统计学意义($P<0.05$), 且观察组变化水平更显著($P<0.05$)。**结论** 阿昔洛韦联合脾氨肽治疗 IM 的临床疗效优于单纯使用阿昔洛韦, 临床疗效显著及安全性更好, 值得基层临床推广应用。

【关键词】 传染性单核细胞增多症; T 淋巴细胞亚群; 阿昔洛韦; 脾氨肽; 细胞免疫调节剂

【中图分类号】 R 725.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2018)08-0765-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.08.09

Clinical study of acyclovir combined with spleen aminopeptide on infectious mononucleosis in children GUO Yu, HUANG Dong-hui, CAI Wei-xia. Department of Paediatrics, Qiaotou Hospital of Dongguan City, Guangdong 523523, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical study of acyclovir combined with spleen aminopeptide(oral freeze-dried powder) immunomodulator on infectious mononucleosis(IM) in children. **Methods** 56 patients with IM were randomly divided into two groups, with 28 cases in each group. The control group was treated with acyclovir for antiviral and symptomatic treatment for 2 weeks. The observation group was treated with a cellular immunomodulator spleen aminopeptide plus the same treatment as the control group. The clinical effect, improvement of clinical symptoms and the changes of T lymphocyte subsets were compared between the two groups. **Results** The clinical effect of the observation group was better than that of the control group($P<0.05$). The time for improvement of the clinical symptoms and the signs recovery time, and the time for hospital stay in the observation group was significantly shorter than that in the control group($P<0.05$). Compared with those before treatment, the levels of $CD3^{+}$ cells and $CD8^{+}$ cells were significantly lower and the levels of $CD4^{+}$ cells and $CD4^{+}/CD8^{+}$ were significantly higher in both of the two groups after treatment($P<0.05$), however the improvements of these indexes in the observation group were better than those in the control group($P<0.05$). **Conclusion** Acyclovir combined with spleen aminopeptide is safer and more effective than acyclovir alone in treatment of IM in children.

【Key words】 Infectious mononucleosis; T lymphocyte subsets; Acyclovir; Spleen aminopeptide; Cell immunomodulator

传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)临床以发热、咽峡炎、淋巴结增大、外周血淋巴细胞总数和异型淋巴细胞增多为其特征。典型 IM 是由 EB 病毒感染引起, 机体主要通过多种细胞免疫机制抑制感染淋巴细胞的增殖^[1]。免疫功能紊乱又会导致免疫损伤, 是继发恶性肿瘤的危险因素。

目前尚缺乏对 EB 病毒有明显疗效的抗病毒药物。脾氨肽口服冻干粉是从健康新鲜动物脾脏中提取,主要成分为肽及核苷酸类复合物,含有多种氨基酸和免疫调节因子,具有免疫调控作用^[2]。IM 患儿存在 T 细胞免疫功能紊乱,在急性期治疗中加用细胞免疫调节剂脾氨肽治疗,能缩短 IM 的病程,促进 T 细胞免疫功能的尽快恢复。我们的临床观察证明使用阿昔洛韦联合脾氨肽治疗 IM 的临床疗效优于单

纯使用阿昔洛韦。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015-08 ~ 2017-05 在我院住院的 IM 患儿 56 例,所有患儿符合《诸福棠实用儿科学》第 7 版 IM 的诊断标准^[3]。将 56 例患儿随机分为观察组和对照组各 28 例。两组患儿在性别、年龄、临床症状等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组一般资料比较[$n, (\bar{x} \pm s)$]

组 别	例数	性别		年龄 (岁)	发热	咽峡炎	淋巴结肿大	肝肿大	脾肿大	皮疹
		男	女							
观察组	28	21	7	5.08 ± 1.90	28	19	28	8	6	6
对照组	28	22	6	5.11 ± 2.87	28	20	28	7	4	5
χ^2/t	-	0.122		0.031	-	0.084	-	0.091	0.487	0.113
P	-	0.752		0.821	-	0.771	-	0.763	0.727	0.737

1.2 治疗方法 两组患儿均给予常规对症支持治疗,对照组给予阿昔洛韦(大同五洲通制药有限公司,国药准字 H20084123) 10 mg/(kg · d),加入 0.9% 氯化钠注射液 100 ml,每天分 2 次静脉滴注,疗程 2 周。观察组在对照组治疗的基础上加用脾氨肽冻干粉(复可托,2 mg/支,浙江丰安生物制药有限公司,国药准字 H10970214)治疗,2 mg/次,1 次/d,疗程 2 周。

1.3 观察指标 采用流式细胞仪(美国 Beckman-FACSCalibur)检测患儿外周静脉血 T 淋巴细胞亚群,严格按照说明书操作。比较两组疗效及临床症状恢复情况及 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 以及 CD4⁺/CD8⁺ 治疗前后的变化情况。

1.4 疗效判定标准^[4] 显效:患儿临床症状及体征基本消除,肿大组织缩小 > 50%;有效:患儿临床症状及体征明显好转,肿大组织缩小 > 30%;无效:症状无变化甚至加重。总有效率 = (显效 + 有效)/总例数 × 100%。

1.5 统计学方法 应用 SPSS18.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 治疗 2 周后评定疗效,观察组疗效优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组复发 1 例,经联合应用脾氨肽治愈。见表 2。

表 2 两组疗效比较[$n(\%)$]

组 别	例数	显效	有效	无效
观察组	28	20(71.43)	8(28.57)	0(0.00)
对照组	28	15(53.57)	12(42.86)	1(3.57)

注:经秩和检验, $Z = -0.894, P = 0.021$

2.2 两组临床症状、体征消退时间及住院时间比较 观察组患儿的临床症状、体征消退时间及住院时间短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 两组临床症状、体征消退时间及住院时间比较[$(\bar{x} \pm s), d$]

组 别	例数	发热消退	咽峡炎消退	淋巴结缩小	肝脾肿大缩小	异型淋巴细胞 < 10%	住院时间
观察组	28	2.71 ± 0.32	3.25 ± 1.17	7.90 ± 1.93	7.04 ± 2.13	12.96 ± 6.04	9.83 ± 2.67
对照组	28	4.47 ± 0.70	4.79 ± 1.52	10.13 ± 2.96	9.72 ± 2.19	17.10 ± 7.23	12.43 ± 3.40
t	-	12.102	3.917	3.342	4.641	2.337	3.182
P	-	0.007	0.002	0.002	0.001	0.002	0.001

2.3 两组治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平比较 两组治疗前检测的 CD3⁺、CD8⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗后

检测的 CD3⁺、CD8⁺ 降低,CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组 T 淋巴细胞亚群水平变化更显著($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	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	28	72.63 ± 11.40	63.92 ± 10.17 *	24.83 ± 0.56	39.15 ± 3.70 *	41.35 ± 5.57	28.14 ± 1.74 *	0.69 ± 0.19	1.44 ± 0.12 *
对照组	28	75.80 ± 11.56	74.51 ± 10.11 *	25.43 ± 2.36	25.58 ± 7.56 *	45.53 ± 6.68	44.59 ± 6.18 *	0.66 ± 0.08	0.94 ± 0.07 *
<i>t</i>	—	1.041	3.895	1.311	5.843	1.937	5.322	0.774	19.052
<i>P</i>	—	0.065	0.033	0.086	0.047	0.081	0.042	0.184	0.049

注:与同组治疗前比较,**P* < 0.05

2.4 不良反应 两组患儿均未发现明显不良反应。

3 讨论

3.1 IM 是由 EB 病毒感染所致的较常见的自限性传染病,EB 病毒属于 DNA 病毒,有明显的嗜淋巴性,异型淋巴细胞增多,可导致免疫功能紊乱,被列为可能致癌的人类肿瘤病毒之一。虽然 IM 具有自限倾向,但早期应用核苷类广谱抗病毒药限制病毒的复制,能够有效减轻 IM 患儿的临床症状。阿昔洛韦具有在病毒裂解期抑制病毒 DNA 聚合酶合,被临床广泛应用于 IM 的治疗^[5]。

3.2 IM 是 T 细胞功能紊乱性疾病,细胞免疫功能紊乱贯穿于整个病程,致使抗病毒的功能降低,导致了 IM 的产生或病情的加重。自体免疫功能紊乱是指在一些条件下人体的免疫系统产生了对这些器官或组织的抗体,从而对器官或组织的正常生理功能造成损害。如果这个调节系统紊乱,将表现为整个免疫系统功能受损,出现一系列与免疫系统相关的临床表现或疾病。免疫系统功能受损在 T 淋巴细胞亚群的主要表现为 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 及 IgG、IgA 水平显著降低,CD8⁺ 细胞水平升高。由于 CD4⁺ 下降和 CD8⁺ 升高,导致 IgG、IgA 等合成也进一步降低,从而使患儿免疫力下降及抗感染能力低下,特别是对病毒侵入的抵抗能力降低。正常情况下,CD4⁺/CD8⁺ 在体内保持着一种动态平衡,使机体免疫功能保持稳定,在抑制肿瘤、抗感染、自身免疫疾病中起着重要作用^[6]。在患有 IM 时,导致体内的这种动态平衡受到破坏,出现如发热、淋巴结肿大、肝脾肿大等临床表现或并发的其他疾病。在临床治疗 IM 患儿过程中,单纯抗病毒治疗并不能改变机体细胞免疫功能受损的状态,这说明免疫调节干预是 IM 治疗中的重要措施^[5]。有必要探讨应用免疫调节剂干预治疗 IM 患儿中的临床循证依据。

3.3 脾氨肽口服冻干粉是从健康新鲜动物脾脏中提取,主要成分为肽及核苷酸类复合物,具有促进干扰素及淋巴因子释放的功能;具有特异地将供体某

一特定细胞免疫转移给受体,非特异地增强受体的细胞免疫体系,改善单核细胞与含有 Ig 复合体结合的能力;能提高机体免疫功能,促进辅助性 T 细胞的功能,增加 T 细胞分泌白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)及 γ 干扰素(IFN-γ),提高患儿的血清 IgG 和 IgA 水平,促进植物血凝素(PHA)诱导体内淋巴细胞转化和白细胞诱生干扰素,激活单核-巨噬系统的活性,并对组织中病毒的复制有一定的抑制作用^[7~9]。

3.4 本研究中,观察组临床疗效优于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),临床症状、体征恢复时间以及住院时间短于对照组(*P* 均 < 0.05),治疗后比较 T 淋巴细胞亚群的变化结果提示,两组患儿 CD3⁺、CD8⁺ 降低,CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 明显升高,且临床症状也出现相应的好转或消失,差异有统计学意义(*P* < 0.05),且观察组变化水平更显著(*P* < 0.05)。治疗期间两组患儿均未发现明显不良反应。

总之,在常规治疗及阿昔洛韦治疗的基础上联合应用脾氨肽治疗 IM 的临床疗效优于单纯使用阿昔洛韦,临床疗效显著且安全性更好,值得基层临床推广应用。当然,鉴于本研究的样本例数较少等不足,其确切疗效仍需加大样本量进一步研究。

参考文献

1 桂永浩,申昆玲,毛 萌,等. 小儿内科学高级教程[M]. 北京:人民军医出版社,2013: 636-638.

2 康 慧,王 彬. 复可托预防婴幼儿反复呼吸道感染的免疫功能观察[J]. 中国医学创新,2012, 9(27): 114-115.

3 胡亚美,江载芳,主编. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京:人民军医出版社,2003:824-825.

4 牛银萍. 更昔洛韦治疗小儿传染性单核细胞增多症的临床疗效及不良反应[J]. 中国现代药物应用,2015,9(7):84-85.

5 施林燕,封其华. 调节性 T 细胞在川崎病免疫学发病机制中的作用研究[J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(5): 7-9.

6 朱生东,吴珠明,杨红平,等. 传染性单核细胞增多症患儿 T 细胞免疫功能变化及匹多莫德干预治疗的研究[J]. 中国小儿急救医学,2010, 17(4): 341-342.

- 7 葛文传,邵立鸿,陈亚萍. 复可托防治小儿反复呼吸道感染的临床观察[J]. 中国综合临床, 2004, 20(1): 12.
- 8 谭国明. 脾氨肽口服冻干粉治疗小儿反复呼吸道感染的疗程与疗效相关性研究[J]. 黑龙江医学, 2011, 35(2): 125-127.
- 9 路黎娟,李廷俊,董焱,等. 脾氨肽口服冻干粉预防小儿手足口病疗效观察[J]. 儿科学杂志, 2014, 20(1): 29-32.
- [收稿日期 2017-11-30][本文编辑 刘京虹]

课题研究·论著

手足口病合并早期神经系统受累的临床预测规则构建

黄平, 冯慧芬, 王芳, 秦新华, 赵保玲, 王斌, 赵敬

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:81473030); 河南省医学科技攻关计划项目(编号:201403130); 河南省卫生系统出国研修项目(编号:2015065)

作者单位: 450052 河南, 郑州大学第五附属医院消化内科(黄平, 冯慧芬, 王斌, 赵敬); 450051 河南, 郑州大学附属儿童医院感染科(王芳, 秦新华, 赵保玲)

作者简介: 黄平(1989-), 女, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 消化内科与传染病流行病学。E-mail: 961347622@qq.com

通讯作者: 冯慧芬(1972-), 女, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 消化内科与传染病流行病学。E-mail: huifen.feng@163.com

[摘要] **目的** 构建手足口病合并早期神经系统受累的临床预测规则(CPR)。**方法** 收集2014-01~2017-02郑州市儿童医院感染科诊治的手足口病患者1 132例,使用R 3.4.4软件进行所有数据的分析处理,筛选相应预测变量构建CPR,并使用ROC曲线和校准曲线对其性能进行评价。**结果** 所有纳入患儿根据是否合并中枢神经系统(CNS)受累分为轻症组695例和CNS损害组437例。最终构建的CPR包括4个独立危险因素:体温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$,发热时间 $\geq 3\text{d}$,白细胞 $\geq 10.8 \times 10^9/\text{L}$,年龄 < 1 岁(或2~3岁)。诊断性ROC曲线下面积为0.821,敏感度为89.2%,特异度为80.7%,最佳临界值为4分。**结论** 构建的CPR具有简单、实用和直观等优势,对后续研究及临床实践具有一定的参考价值。

[关键词] 重症手足口病; 神经系统受累; 临床预测规则

[中图分类号] R 195 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2018)08-0768-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.08.10

Construction of a clinical prediction rule for hand-foot-mouth disease complicated with early neurological involvement HUANG Ping, FENG Hui-fen, WANG Fang, et al. Department of Gastroenterology, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan 450052, China

[Abstract] **Objective** To construct a clinical prediction rule(CPR) for hand-foot-mouth disease(HFMD) complicated with early neurological involvement. **Methods** The clinical data of 1 132 children with HFMD diagnosed were collected in the Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University from January 2014 to February 2017. R Software Version 3.4.4 was used to analyze the data and the corresponding predictive variables were screened to construct a CPR for HFMD. ROC curve and calibration curve were used to evaluate the performance of the CPR. **Results** All the included cases were divided into mild group($n=695$) and central nervous system(CNS) lesion group($n=437$) depending on whether they had neurological involvement or not. The final constructed CPR included four independent risk factors: peak temperature $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, fever duration ≥ 3 days, WBC $\geq 10.8 \times 10^9/\text{L}$, age < 1 year(or 2 to 3 years old). The area under the diagnostic ROC curve was 0.821, with a sensitivity of 89.2%, a specificity of 80.7% and a cutoff value of 4 points. **Conclusion** The CPR constructed in this study has the advantages of being simple, practical and intuitive, and has a certain reference value for follow-up research and clinical practice.

[Key words] Severe hand-foot-mouth disease(HFMD); Neurological involvement; Clinical prediction rule(CPR)