

匹多莫德辅助治疗儿童细菌感染性肺炎对血清淀粉样蛋白A及Th1/Th2细胞因子谱影响的研究

陈巍¹ 唐静² 应艳琴^{1*}¹成都市双流区妇幼保健院儿内科, 成都 610200; ²华中科技大学, 同济医学院附属同济医院儿内科, 武汉 430030

摘要 该文主要研究匹多莫德辅助治疗儿童细菌感染性肺炎的疗效及对血清淀粉样蛋白A(SAA)及细胞因子谱的影响。首先, 将106例细菌感染性肺炎患儿随机分为对照组($n=53$)与观察组($n=53$), 分别给予规范化治疗和规范化治疗联合匹多莫德治疗。然后, 对比两组患儿的治疗效果、用药情况、症状缓解时间及并发症发生情况。最后, 用药前后测定血清SAA、降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、干扰素(IFN- γ)、白细胞介素(IL-2)、IL-4、IL-6、IL-10水平, 流式细胞分析仪检测辅助性T细胞(Th1/Th2)。疗效评估显示, 观察组的痊愈率及总有效率分别为52.83%、98.11%, 均高于对照组的37.74%、86.79%($P<0.05$)。观察组的抗菌药物使用时间、退热时间、咳嗽消退时间、喘息消退时间、肺啰音消退时间、WBC复常时间及总住院时间均短于对照组($P<0.05$)。治疗后, 观察组的血清SAA、PCT、CRP细胞因子(TNF- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10)、Th2细胞比均低于对照组, IFN- γ /IL-4比值及Th1/Th2比值高于对照组($P<0.05$)。因此, 匹多莫德辅助治疗儿童细菌感染性肺炎可促进病情康复, 提高临床疗效, 可下调血清SAA水平并调节Th1/Th2细胞及相关细胞因子表达, 改善患儿的免疫功能状态。

关键词 细菌感染; 肺炎; 匹多莫德; 血清淀粉样蛋白A; Th1细胞; Th2细胞; 细胞因子

Influence of Pidotimod in Adjunctive Therapy on Serum Amyloid A and Th1/Th2 Cytokine Profiles in Children with Bacterial Infectious Pneumonia

CHEN Wei¹, TANG Jing², YING Yanqin^{1*}¹Department of Pediatrics, Chengdu Shuangliu Maternal and Child Health Care Hospital, Chengdu 610200, China; ²Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract The aim of this study was to investigate the efficacy of Pidotimod in adjunctive therapy for children with bacterial infectious pneumonia and its influence on SAA (serum amyloid A) and cytokine profiles. Firstly, 106 children with bacterial infectious pneumonia were randomly divided into control group ($n=53$) and observation group ($n=53$). They were given standardized treatment and standardized treatment combined with Pidotimod, respectively. Next, the therapeutic effect, medication situation, symptom relief time and complications of the two groups were compared. Finally, the serum levels of SAA, PCT (procalcitonin), CRP (C-reactive protein), WBC (white blood cell count), TNF- α (tumor necrosis factor- α), IFN- γ (interferon- γ), IL-2 (interleukin-2), IL-4 (interleu-

收稿日期: 2020-03-16

接受日期: 2020-05-29

*通讯作者。Tel: 18971117656, E-mail: yingtea0909@126.com

Received: March 16, 2020

Accepted: May 29, 2020

Corresponding author. Tel: +86-18971117656, E-mail: yingtea0909@126.com

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5289>

kin-4), IL-6 (interleukin-6), interleukin-10 (IL-10) were measured. Th1/Th2 (helper T cells 1/helper T cells 2) was detected by flow cytometry. Evaluation of the efficacy showed that the cure rate and total effective rate of the observation group were separately 52.83% and 98.11%, which were higher than 37.74% and 86.79% of the control group ($P<0.05$). The antibacterial use time, antipyretic time, cough resolution time, wheezing resolution time, lung rales resolution time, WBC normalization time and total hospitalization time of the observation group were shorter than those of the control group ($P<0.05$). After treatment, the serum SAA, PCT, CRP, cytokines (TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10) and Th2 cell ratio in the observation group were lower than those in the control group. While the IFN- γ /IL-4 ratio and Th1/Th2 ratio were higher than those of the control group ($P<0.05$). Meanwhile, pidotimod in adjunctive therapy for children with bacterial infectious pneumonia can promote the recovery of the disease and improve the clinical efficacy. It can down-regulate the expression levels of serum SAA. It also can change the profile of cytokines and Th1/Th2 cells, as well as improve the immune function of children.

Keywords bacterial infection; pneumonia; pidotimod; serum amyloid A; T-helper lymphocyte subsets 1; T-helper lymphocyte subsets 2; cytokines

儿童细菌性感染是儿科临床常见的感染性疾病,以肺部感染、胃肠道感染等较为多见,尤其细菌感染性肺炎是导致儿童感染性疾病死亡的主要病因之一^[1]。儿童的免疫系统功能尚未发育成熟,导致细菌感染后病情往往进展较快,严重时可能累及心脏等其他脏器功能而危及生命。炎症反应在细菌感染性肺炎的发生及发展中具有重要作用,多种细胞激活及炎症因子参与了该过程,既往多集中于C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)等常规炎症标志物的观察,但其水平影响因素较多,往往难以反映患者的病情变化^[2]。非特异性急性时相蛋白血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA)近年来被作为炎症标志物而广受关注,研究显示,其在感染性疾病尤其是细菌感染性疾病中急剧升高,在感染性疾病的早期诊断、分层、治疗及预后评估中具有重要价值,可作为感染性疾病的近期炎症标志物之一^[3]。此外,病原体入侵还可影响机体免疫功能,已有研究表明,肺炎患者存在明显的辅助性T细胞(helper T cells 1/helper T cells 2, Th1/Th2)及相关细胞因子表达失衡,这也是持续感染或反复发作的重要原因之一^[4]。匹多莫德是一种免疫调节剂,在急性感染防控及免疫功能低下者病情康复中具有积极作用,已有研究显示,其对细菌性肺炎具有辅助治疗意义^[5]。但既往研究多集中于症状观察或仅检测部分细胞因子变化,不足以证实匹多莫德的免疫调节作用。本研究以细菌性肺炎患儿为例,在规范化常规综合治疗基础上应用匹多莫德辅助治疗,观察了其

SAA、Th1/Th2细胞亚群及相关细胞因子谱的影响,旨在探讨匹多莫德对儿童细菌性肺炎的治疗作用及可能机制,为疾病的诊疗及预后评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

参照《诸福棠实用儿科学》(第八版)^[6]中对细菌性肺炎的诊断标准。(1)具有不同程度的咳嗽、咳痰等症状;(2)急性病容,可见呼吸浅速、发绀、心动过速、肺部实行啰音等体征;(3)白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞等升高,动脉血氧分压(arterial oxygen partial pressure, PaO₂)下降;(4)经肺部X线片检查显示肺部炎症性病变;(5)细菌学检查痰液或胸水涂片呈阴性,连续2~3次显示同一细菌生长,细菌浓度 $\geq 10^7$ CFU/mL。

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1)符合儿童细菌性肺炎的诊断标准;(2)年龄5~14岁,具备基础的沟通能力;(3)患儿及其家长均自愿参与,且家属签订了知情同意书。

1.2.2 排除标准 (1)合并血液系统疾病者;(2)合并严重心、脑、肝、肾等脏器功能不全者;(3)合并先天性心脏病、肺结核、呼吸道畸形者;(4)恶性肿瘤患儿;(5)其他急慢性感染性疾病患儿;(6)合并免疫缺陷性疾病者;(7)近6个月内使用免疫调节剂者。

1.3 一般资料

本研究设计获得成都市双流区妇幼保健院伦

理委员会审批。选择2017年3月至2019年6月本院诊治的细菌感染性疾病患儿106例,以随机数字表法分为观察组与对照组,每组53例。观察组中,男31例,女22例,年龄5~14岁,平均(7.91±1.55)岁;病程1~14天,平均(5.71±1.22)天;病原菌类型:革兰阳性菌39例,革兰阴性菌18例;病情严重程度:轻症38例,重症15例。对照组中,男33例,女20例,年龄5~14岁,平均(7.94±1.59)岁;病程1~14天,平均(5.68±1.13)天;病原菌类型:革兰阳性菌41例,革兰阴性菌12例;病情严重程度:轻症40例,重症13例。两组患儿的上述基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.4 治疗方法

对照组患儿给予规范化治疗:(1)严密生命体征监护,根据病情予以纠正酸碱平衡、调节水电解质、吸氧支持、解痉平喘、止咳化痰等治疗。(2)入院初期予以广谱抗生素治疗,获得细菌培养及药敏实验结果后,改用敏感抗菌药物进行抗感染治疗。观察组在对照组基础上,给予匹多莫德颗粒(天津金世制药有限公司,国药准字H20030225,规格:2 g:0.4 g)口服,0.4 g/次,2次/天,连续用药2周或至患儿病情康复。

1.5 观察指标

(1)观察并记录两组患儿抗菌药物使用时间、症状及体征(发热、咳嗽、喘息、肺啰音)消退时间、WBC复常时间、总住院时间。(2)治疗前及治疗2周后,晨取空腹静脉血4 mL于含0.2 mL肝素钠的真空抗凝管内,采用Ficoll密度梯度离心法分离外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC),加入2 mL 10%胎牛血清RPMI 1640培养液,调整PBMC密度至 1.0×10^6 个/mL。分别取PBMC悬液1 mL至2个培养孔内,各加入50 μ g/mL佛波酯(phorbol-12-myristate-13-acetate, PMA)、750 μ g/L离子霉素(ionomycin)以及1 μ g/L BFA,37 $^{\circ}$ C培养4 h。获取细胞分别建立对照与实验管,均加入FITC-小鼠抗人CD4mAb IgG1混合,避光室温染色20 min,然后加入200 μ L Cytotfix/Cytoperm液于4 $^{\circ}$ C下静置20 min

固定,洗涤并进行细胞因子染色。分别加入APC-anti-IL-4以及PE-cy7-anti-IFN- γ ,4 $^{\circ}$ C避光保存20 min。采用Perm/Wash液1 mL以及PBS分别洗涤1次后,采用300 μ L PBS溶液重悬,24 h内用流式细胞分析仪检测外周血Th1、Th2细胞计数。空腹静脉血2 mL,低温(4 $^{\circ}$ C)以3 000 r/min离心10 min分离血清,采用常规免疫荧光层析法测定血清PCT,采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定血清SAA、CRP、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素2(interleukin-2, IL-2)、白细胞介素4(interleukin-4, IL-4)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素10(interleukin-10)水平,计算IFN- γ /IL-4的比值。

1.6 疗效标准

参照文献[6]拟定疗效标准。痊愈:体温恢复正常,各项临床症状、体征及实验室检查均恢复正常。显效:体温基本恢复至正常范围,临床症状、体征大部分或部分消失,各项检查指标明显改善或接近正常。有效:发热、咳嗽等症状有所改善,肺啰音的改善不明显。无效:连续用药3天后症状加重或新发症状,各项理化指标无改善。计算治疗总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.7 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件进行统计学分析。计数资料以百分率(%)表示,比较经卡方(χ^2)检验,等级资料采用秩和检验;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较经独立样本 t 检验,组内治疗前后比较经配对样本 t 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效比较

观察组患儿治疗痊愈率、总有效率高于对照组,组间比较差异有统计学意义($\chi^2=4.006$ 、 $\chi^2=7.629$, $P<0.05$)(表1)。

表1 两组患儿临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacies of children between the two groups

组别 Group	例数 Cases	痊愈 Cure	显效 Markedly effective	有效 Effective	无效 Ineffective	总有效 Total effective
Observation group	53	28 (52.83%)	19 (35.85%)	5 (9.43%)	1 (1.89%)	52 (98.11%)
Control group	53	20 (37.74%)	16 (30.19%)	10 (18.87%)	7 (13.21%)	46 (86.79%)

2.2 两组患儿抗菌药物使用、症状体征恢复及住院时间比较

观察组抗菌药物的使用时间较对照组缩短, 退热时间、咳嗽消退时间、喘息消退时间、肺啰音消退时间、WBC复常时间及总住院时间均短于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.3 两组患儿治疗前后SAA、CRP、PCT水平比较

治疗前两组患儿的SAA、CRP、PCT水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗2周后, 两组上述指标水平均较治疗前降低, 且观察组均低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)(表3)。

2.4 两组患儿治疗前后Th1/Th2细胞亚群比例比较

治疗前, 两组患儿的Th1、Th2占比及Th1/Th2比较差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后Th1均有所下降, 但组间差异不显著($P>0.05$); 两组Th2

均显著降低, 且观察组低于对照组($P<0.05$); 两组Th1/Th2比值均升高, 且观察组显著高于对照组($P<0.05$)(表4、图1和图2)。

2.5 两组患儿治疗前后细胞因子谱比较

治疗前, 两组血清TNF- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10水平及IFN- γ /IL-4比值差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 两组血清TNF- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10水平均降低, 且观察组低于对照组($P<0.05$); 两组IFN- γ /IL-4比值均升高, 且观察组高于对照组($P<0.05$)(表5)。

2.6 两组患儿不良反应或并发症比较

两组患儿均无贫血、皮疹等发生。观察组1例(1.89%)腹泻, 未见其他不良反应; 对照组2例腹泻, 1例轻度血小板减少, 不良反率为5.66%。两组间不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($\chi^2=1.056, P=0.304>0.05$)。

表2 两组患儿抗菌药物使用、症状体征恢复及住院时间比较
Table 2 Comparison of antimicrobial use, recovery of symptoms and signs, and length of hospital stay between the two groups

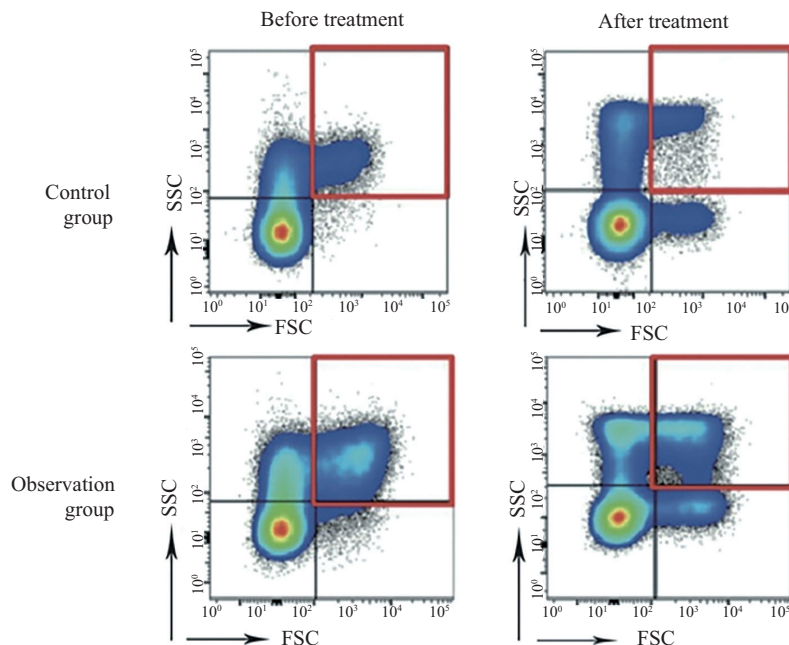
项目 Items	观察组($n=53$) Observation group ($n=53$)	对照组($n=53$) Control group ($n=53$)	t	P
Time of antimicrobial use	8.03 \pm 3.12	9.41 \pm 3.39	2.181	0.031
Fever clearance time	2.55 \pm 0.31	3.16 \pm 0.59	6.663	0.000
The disappearance time of cough	4.93 \pm 1.62	6.56 \pm 1.94	4.695	0.000
The disappearance time of wheezing	4.95 \pm 1.65	6.64 \pm 2.01	4.731	0.000
The disappearance time of lung rales	6.12 \pm 2.33	7.48 \pm 2.79	2.724	0.008
WBC normal time	4.15 \pm 1.06	5.27 \pm 1.42	4.601	0.000
Hospital stay	8.14 \pm 2.12	10.66 \pm 2.71	5.332	0.000

表3 两组患儿治疗前后SAA、CRP、PCT水平比较
Table 3 Comparison of SAA, CRP and PCT levels before and after treatment of children between the two groups

项目 Items	类别 Types	观察组($n=53$) Observation group ($n=53$)	对照组($n=53$) Control group ($n=53$)	t	P
SAA /mg·L ⁻¹	Before treatment	223.16 \pm 79.47	218.95 \pm 75.44	0.280	0.780
	After treatment	12.23 \pm 3.44	24.78 \pm 7.64	10.904	0.000
	t	19.305	18.642		
	P	0.000	0.000		
CRP /mg·L ⁻¹	Before treatment	40.21 \pm 8.95	39.72 \pm 8.86	0.283	0.777
	After treatment	5.01 \pm 0.62	9.21 \pm 1.01	25.800	0.000
	t	28.564	24.908		
	P	0.000	0.000		
PCT /ng·L ⁻¹	Before treatment	2.71 \pm 0.52	2.62 \pm 0.51	0.579	0.564
	After treatment	0.11 \pm 0.03	0.52 \pm 0.13	22.372	0.000
	t	15.972	29.048		
	P	0.000	0.000		

表4 两组患儿治疗前后Th1/Th2细胞亚群比例比较
Table 4 Comparison of the proportion of Th1/Th2 cell subsets between two groups of children before and after treatment

项目 Items	类别 Types	观察组(n=53) Observation group (n=53)	对照组(n=53) Control group (n=53)	t	P
Th1 /%	Before treatment	14.12±3.59	14.23±3.61	0.157	0.875
	After treatment	12.23±3.24	13.05±3.41	1.269	0.207
	t	2.845	1.730		
	P	0.005	0.087		
Th2 /%	Before treatment	6.14±1.96	6.09±1.88	0.134	0.894
	After treatment	3.79±0.98	4.54±1.82	2.641	0.009
	t	7.807	4.312		
	P	0.000	0.000		
Th1/Th2	Before treatment	2.30±0.35	2.34±0.37	0.572	0.569
	After treatment	3.23±0.59	2.87±0.46	3.503	0.001
	t	9.869	6.536		
	P	0.000	0.000		



以前向角(FSC)和侧向角(SSC)散射光构建散点图,分析两组患者治疗前、后Th1细胞亚群的比例;框线内为Th1细胞。

Scatter plots are constructed with forward angle (FSC) and side angle (SSC) scattered light, and the proportion of Th1 cell subsets before and after treatment in the two groups of patients is analyzed; Th1 cells are shown in the box.

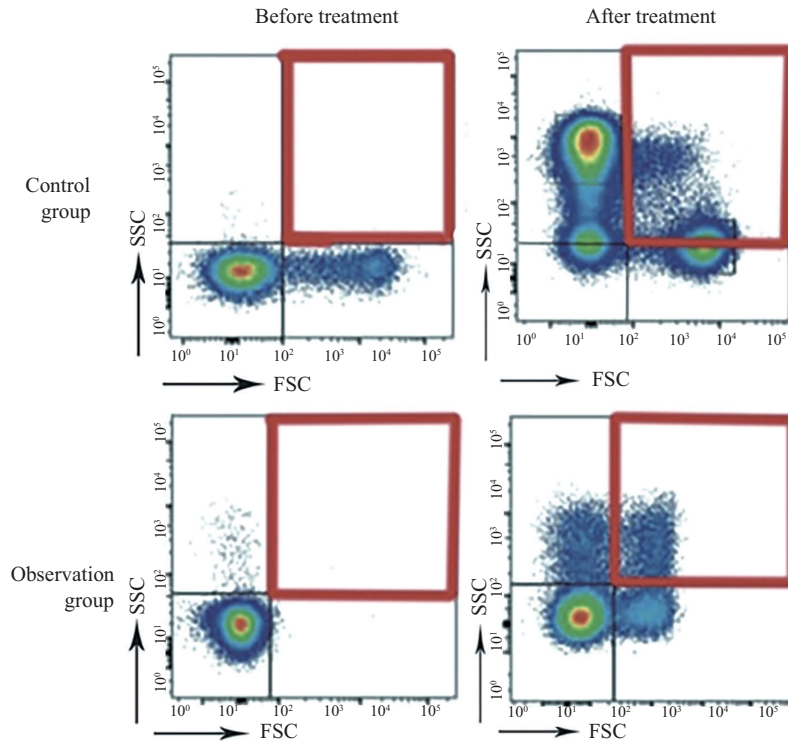
图1 两组患儿治疗前后Th1细胞亚群比例分析策略

Fig.1 Analysis strategy of the proportion of Th1 cell subsets in two groups of children before and after treatment

3 讨论

细菌感染性疾病在儿科临床中较为常见,具有病情进展迅速、容易反复发作等特点,加之抗生素的滥用导致细菌耐药,增加了感染性疾病的治疗难度,部分患儿甚至可发展为难治愈性感染性疾病或反复发作性感染疾病,这也是儿童细菌感染性疾病致死风险较高的主要原因之一^[7]。肺部感染是儿童

细菌感染最常累及的部位,也是儿童细菌感染性疾病致死率最高的感染类型之一,抗感染是临床治疗儿童细菌感染性肺炎的关键,强调在积极止咳化痰、解痉平喘、吸氧等对症支持治疗的基础上,尽早应用敏感抗菌药物进行治疗,但疗效有限。此外,抗生素滥用导致体内耐药菌株的增多也在较大程度上影响了抗感染治疗效果^[7]。



以前向角(FSC)和侧向角(SSC)散射光构建散点图,分析两组患者治疗前、后Th1细胞亚群的比例;框线内为Th2细胞。

Scatter plots are constructed with forward angle (FSC) and side angle (SSC) scattered light, and the proportion of Th1 cell subsets before and after treatment in the two groups of patients is analyzed; Th2 cells are shown in the box.

图2 两组患儿治疗前后Th2细胞亚群比例分析策略

Fig.2 Analysis strategy of the proportion of Th2 cell subsets in two groups of children before and after treatment

临床研究表明,细菌性感染疾病患儿普遍存在免疫功能偏低现象,认为免疫功能失调可能与疾病控制效果不良或反复发作有密切相关性^[9]。匹多莫德是一种经人工合成具有免疫调节特性的高纯度二肽类物质,属于新型免疫调节剂,能够改善机体体液和细胞免疫功能,调节特异性及非特异性免疫反应。动物研究以及体外研究显示,该药具有免疫调节活性的先天性以及适应性免疫应答,能够驱动T细胞的增殖、分化,促进Th细胞表型的表达,从而提高机体天然杀伤细胞功能,增强机体抵抗力^[10]。还有研究表明,匹多莫德虽无直接抗感染效应,但可潜在抑制呼吸道感染的细胞变化过程,通过调节核因子- κ (nuclear factor- κ B, NF- κ B)以及效应细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)等而抑制相关细胞激活,还可增强巨噬细胞、NK细胞的趋化性与吞噬作用,发挥间接增强抗感染效应,参与宿主-病原菌相互作用过程的调节^[11]。此外,匹多莫德还可活化补体C3,诱导T淋巴细胞的增殖,具有广泛免疫调节作用^[12]。由于儿童的自身免疫功能尚未发育成熟,发生细菌感染性疾

病后自身抗感染能力不足,甚至随着病情进展可出现免疫功能下降,不利于病情康复。故推测使用匹多莫德调节免疫功能有助于疾病的控制。傅发展等^[13]研究显示,对呼吸道反复感染儿童加用匹多莫德能够调节外周血T淋巴细胞亚群以及相关细胞因子表达,从而增强患儿的免疫能力,提高治疗效果并降低复发率,且效果优于脾氨肽。该结论支持本研究,本研究对细菌感染性肺炎患儿在常规治疗的同时,加用匹多莫德辅助治疗,结果显示,观察组的痊愈率及总有效率均较对照组明显升高(52.83% vs 37.74%, 98.11% vs 86.79%; $P < 0.05$)。同时,症状体征消退时间、WBC复常时间及住院时间均较对照组缩短($P < 0.05$)。提示匹多莫德的应用可能更有利于病情康复,改善近期疗效。研究还显示,观察组的平均抗菌药物使用时间为(8.03 \pm 3.12)天,较对照组(10.21 \pm 3.39)天缩短了1.38天,组间差异有统计学意义($P < 0.05$),与田月玲等^[14]的报道基本相符。提示匹多莫德的应用可能有助于缩短病程,减少抗菌药物的使用,这对减少其副作用及耐药具有积极意义。不良反应统计显示,虽组间不良反应率差异无统计

表5 两组患儿治疗前后细胞因子谱比较

Table 5 Comparison of cytokine profiles between two groups of children before and after treatment					
项目 Items	类别 Types	观察组(n=53) Observation group (n=53)	对照组(n=53) Control group (n=53)	<i>t</i>	<i>P</i>
TNF- α /ng·L ⁻¹	Before treatment	9.02±1.19	8.94±1.13	0.355	0.723
	After treatment	4.53±1.02	5.43±1.32	3.928	0.000
	<i>t</i>	20.856	14.706		
	<i>P</i>	0.000	0.000		
IFN- γ /ng·L ⁻¹	Before treatment	8.02±1.96	7.95±1.83	0.190	0.850
	After treatment	3.74±1.02	4.26±1.15	2.463	0.015
	<i>t</i>	14.102	12.429		
	<i>P</i>	0.000	0.000		
IL-2 /ng·L ⁻¹	Before treatment	5.69±1.57	5.53±1.52	0.533	0.595
	After treatment	3.44±0.55	4.21±0.64	6.643	0.000
	<i>t</i>	9.846	5.827		
	<i>P</i>	0.000	0.000		
IL-4 /ng·L ⁻¹	Before treatment	9.58±1.17	9.43±1.12	0.674	0.502
	After treatment	3.42±1.04	4.31±1.06	3.873	0.000
	<i>t</i>	28.648	24.171		
	<i>P</i>	0.000	0.000		
IL-6 /ng·L ⁻¹	Before treatment	33.49±8.02	32.65±7.49	0.557	0.578
	After treatment	10.17±1.04	14.01±2.12	11.839	0.000
	<i>t</i>	20.993	17.433		
	<i>P</i>	0.000	0.000		
IL-10 /ng·L ⁻¹	Before treatment	44.52±8.03	42.96±7.79	1.015	0.312
	After treatment	14.65±2.55	20.13±3.14	9.863	0.000
	<i>t</i>	25.810	19.788		
	<i>P</i>	0.000	0.000		
IFN- γ /ng·L ⁻¹	Before treatment	0.84±0.21	0.83±0.20	0.251	0.802
	After treatment	1.09±0.25	0.99±0.22	2.186	0.031
	<i>t</i>	5.574	3.590		
	<i>P</i>	0.000	0.000		

学意义($P>0.05$), 但观察组仍呈降低趋势, 这与观察组抗菌药物使用时间缩短密切相关。

为进一步探讨匹多莫德对细菌感性肺炎患儿的治疗作用机制, 本研究进一步检测了SAA及相关炎症因子变化。其中, CRP、PCT已被诸多研究证实, 其在细菌、真菌等感染情况下均可明显升高, 且其与急性感染性疾病的发生及转归具有密切关系^[15]。SAA在急性及慢性炎症状态、微炎症刺激、营养不良等情况下均可呈现高表达, 可强力趋化单核细胞、中性粒细胞, 并可诱导T细胞移行, 从而加重病情^[16]。本研究中, 两组患儿治疗前血清SAA、PCT、CRP均处于高表达状态, 治疗2周时两组均获得明显下降, 而观察组的下降程度较对照组更为明显($P<0.05$)。提示匹多莫德辅助治疗儿童细菌感

性肺炎更有利于控制炎症反应。免疫功能失调是炎症亢进、细菌感染持续或反复的重要原因, 而Th1细胞和Th2细胞及相关炎症因子失衡在该过程中发挥着重要作用^[17]。在正常生理状态下, 机体的Th1/Th2细胞处于平衡状态, 发生细菌感染后可导致Th1细胞向Th2细胞漂移, 即呈Th2优势应答趋势。本研究中, 两组治疗前均存在Th1/Th2表达失衡, 治疗后Th1/Th2有所升高, 但观察组的Th1/Th2比值高于对照组($P<0.05$)。提示匹多莫德的应用可能更有利于纠正患儿的Th1/Th2细胞漂移, 改善患儿的免疫失衡状态。Th1/Th2细胞免疫失衡可导致相关细胞因子表达失调, 其中, TNF- α 、INF- γ 、IL-2均是Th1细胞的重要效应因子, 可增强宿主对致病菌的防御、免疫功能; Th2细胞的效应因子IL-4、IL-6、IL-10则

可负调节病原菌感染,参与感染性疾病的进展、持续与慢性化^[18-19]。本研究中,两组患儿治疗前血清TNF- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10水平均处于高表达状态,但IFN- γ /IL-4比值偏低,即以Th2细胞优势应答。考虑为感染后机体的炎性细胞及因子的增加是必然的,而多种炎性细胞因子可反馈性引起抗炎因子升高,形成一个产生炎症-对抗炎症所接到的复杂过程。SHIN等^[20]也认为,呼吸系统疾病急性发作期炎性细胞及因子急剧升高是必然结果。经相应治疗,两组患儿的血清TNF- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10水平均明显下降,且观察组低于对照组($P<0.05$)。同时,观察组治疗后IFN- γ /IL-4高于对照组($P<0.05$)。提示匹多莫德辅助治疗儿童细菌感染性肺炎可能通过促进Th1/Th2细胞免疫平衡,调节相关细胞因子谱而发挥治疗作用。

综上所述,在儿童细菌感染性肺炎的治疗中应用匹多莫德辅助治疗有助于调节Th1/Th2细胞免疫平衡,下调SAA及细胞因子谱表达,改善机体免疫状态,促进病情康复,提高近期疗效,值得临床推广应用。

参考文献 (References)

- [1] 韩梅. 降钙素原、C-反应蛋白在细菌感染性肺炎诊断和预后中的价值[J]. 中国卫生检验杂志(HAN M. Diagnosis and prognosis value of C-reactive protein and procalcitonin for bacteria infectious pneumonia [J]. Chin J Heal Lab Technol), 2016, 26(16): 2349-50,54.
- [2] 吴宏伟, 刘金凤, 李伟, 等. 动态监测超敏C-反应蛋白和降钙素原在新生儿重症细菌感染性疾病预后中的应用价值[J]. 中国卫生检验杂志(WU H W, LIU J F, LI W, et al. Value of dynamically monitoring hs-CRP and PCT in the prognosis of newborns with severe bacterial infection diseases [J]. Chin J Heal Lab Technol), 2016, 26(12): 1731-3.
- [3] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会. 血清淀粉样蛋白A在感染性疾病中临床应用的专家共识[J]. 中华检验医学杂志(Chinese Society of Integrated Traditional and Western Laboratory Medicine. Chinese expert consensus on the clinical application of serum for amyloid A in infectious diseases [J]. Chin J Lab Med), 2019, 42(3): 186-92.
- [4] 李菁, 包军, 鲍一笑, 等. 肺炎支原体肺炎患儿肺泡灌洗液病菌量及其与Th1/Th2细胞免疫应答的关系[J]. 临床儿科杂志(LI J, BAO J, BAO Y X, et al. Bronchoalveolar lavage fluid mycoplasma load and the immune response of Th1/Th2 cells in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. J Clin Pediatr), 2015, 33(8): 681-5.
- [5] 李文睿, 黄亮, 胡志强, 等. 匹多莫德预防儿童急性呼吸道感染的疗效及安全性的系统评价[J]. 华西药理学杂志(LI W R, HUANG L, HU Z Q, et al. Efficacy and safety evaluation of Pidotimod in the treatment of acute respiratory infection in children [J]. West China J Pharm Sci), 2018, 33(3): 319-22.
- [6] 胡亚美, 江裁芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京: 北京人民卫生出版社, 2005: 1232-349.
- [7] 王萍, 阎萍, 王艳. 细菌感染性疾病血清学标志物的临床应用研究进展[J]. 标记免疫分析与临床(WANG P, YAN P, WANG Y. Research progress of clinical application of serological markers for bacterial infectious diseases [J]. Lab Immun Clin Med), 2015, 22(1): 73-5.
- [8] 张园园, 戴菱蔓, 周云连, 等. 儿童细菌性坏死性肺炎与肺炎支原体坏死性肺炎临床特征及预后比较[J]. 中华儿科杂志(ZHANG Y Y, DAI L M, ZHOU Y L, et al. Comparative analysis of clinical characteristics and prognosis between bacterial necrotizing pneumonia and Mycoplasma pneumoniae necrotizing pneumonia in children [J]. Chin J Pediatr), 2019, 57(8): 625-30.
- [9] 陈小燕, 周卫萍. 反复呼吸道感染患儿的病原菌分布与免疫功能监测[J]. 中华医院感染学杂志(CHEN X Y, ZHOU W P. Distribution of pathogenic bacteria and immune function monitoring in children patients with recurrent respiratory tract infections [J]. Chin J Nosocomiol), 2016, 26(19): 4521-3.
- [10] 雷春霞, 王石. 匹多莫德联合孟鲁司特钠治疗儿童支气管哮喘的临床观察[J]. 中国药房(LEI C X, WANG S. Clinical observation of pidotimod combined with montelukast sodium in the treatment of children with bronchial asthma [J]. China Pharmacy), 2016, 27(29): 4142-4.
- [11] 冯乃超, 雷智贤, 钟丽花, 等. 匹多莫德口服液对小儿支原体肺炎外周血辅助性T细胞/CD4+CD25+Treg的影响[J]. 中国临床药理学杂志(FENG N C, LEI Z X, ZHONG L H, et al. Influence of pidotimod oral solution on peripheral Th17/CD4+ CD25+ Treg of mycoplasma pneumonia in children [J]. Chin J Clin Pharmacol), 2018, 34(15): 1785-8.
- [12] 楼英萍, 傅兰兰, 吴蓉洲. 匹多莫德联合维生素D治疗反复呼吸道感染对TLRs信号通路和炎性因子的影响[J]. 中华医院感染学杂志(LOU Y P, FU L L, WU R Z. Effective of pidotimod and vitamin D on TLRs signaling pathway and inflammatory factors in patients with recurrent respiratory tract infection [J]. Chin J Nosocomiol), 2019, 29(15): 2270-4.
- [13] 傅发展, 吕笑俏, 柳俊瑾, 等. 匹多莫德和脾氨肽对呼吸道反复感染儿童外周血T细胞亚群及其细胞因子的影响[J]. 中华医院感染学杂志(FU F Z, LÜ X Q, LIU J J, et al. Effects of pidotimod and spleen aminopeptide on T cell subsets and cytokines in peripheral blood of children with recurrent respiratory tract infection [J]. Chin J Nosocomiol), 2017, 27(1): 201-4.
- [14] 田月玲, 王凯, 田秋慧, 等. 匹多莫德对细菌感染性肺炎患儿炎性因子的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志(TIAN Y L, WANG K, TIAN Q H, et al. Impact of pidotimod on inflammatory factors of children with bacterial pneumonia [J]. Chin J Nosocomiol), 2016, 26(18): 4213-5.
- [15] 石新云, 许文芳, 陶学芳, 等. CD64、降钙素原、血清淀粉样蛋白A及C反应蛋白在急性感染性疾病中的诊断价值[J]. 国际流行病学传染病学杂志(SHI X Y, XU W F, TAO X F, et al. Diagnostic value of CD64, procalcitonin, serum amyloid A protein and C-reactive protein in acute bacterial and viral infectious diseases [J]. Inter J Epidemiol Infect Dis), 2017, 44(1): 38-41.
- [16] TRENCHESKAO, YASSINE H N, BORGES C R, et al. Development of quantitative mass spectrometric immunoassay for serum amyloid A [J]. Biomarkers, 2016, 21(8): 1-9.
- [17] 吴彪, 庄探月, 程东良, 等. 支气管哮喘合并感染性肺炎患儿对

- 血小板指标、炎症因子水平及Th1/Th2比值的影响观察[J]. 中华医院感染学杂志(WU B, ZHUANG T Y, CHENG D L, et al. Effect of inflammatory factors and th1/th2 ratio on platelet index in children with bronchial asthma complicated with infectious pneumonia [J]. Chin J Nosocomiol, 2016, 26(24): 5716-9.
- [18] 王淑云, 邓有敬, 张华峰, 等. 炎症指标对儿童发热性疾病诊断临床评价[J]. 中华医院感染学杂志(WANG S Y, DENG Y J, ZHANG H F, et al. Clinical significance of inflammatory indicators in diagnosis of children with febrile diseases [J]. Chin J Nosocomiol, 2016, 26(8): 1877-9.
- [19] 黄浩, 陈湘平, 陈凤朱, 等. 细菌性血流感染患者炎症因子的对比分析[J]. 国际呼吸杂志(HUANG H, CHEN X P, CHEN F Z, et al. Comparatively analysis of inflammatory factors in bloodstream infection of bacteria [J]. Int J Respir, 2017, 37(3): 173-7.
- [20] SHIN E, LEE Y C, KIM S R, et al. Drug Signature-based finding of additional clinical use of LC28-0126 for neutrophilic bronchial asthma [J]. Sci Rep, 2015, 5(2): 17784-94.