

雾化吸入重组人干扰素 α 1b治疗小儿毛细支气管炎的临床观察

康利娜*,成芳,安红,董英*(邢台市人民医院,河北邢台 054000)

中图分类号 R725 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)06-0758-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.06.13

摘要 目的:观察雾化吸入重组人干扰素 α 1b治疗小儿毛细支气管炎的疗效和安全性。方法:60例毛细支气管炎患儿随机均分为低剂量组、高剂量组和对照组。各组患儿均给予吸痰、化痰、抗感染等常规对症治疗。在此基础上,低剂量组患儿给予重组人干扰素 α 1b 1~2 μ g/(kg·次),加入0.9%氯化钠注射液3 ml中,压缩雾化吸入,每日2次;高剂量组患儿给予重组人干扰素 α 1b 3~4 μ g/(kg·次),加入0.9%氯化钠注射液3 ml中,压缩雾化吸入,每日2次;对照组患儿给予病毒唑10~15 mg/(kg·d),按1:1的比例加入5%葡萄糖注射液中,静脉滴注,每日1次。各组疗程均为5~7 d。观察各组患儿的临床疗效,咳嗽消失时间、喘息消失时间、肺部啰音消失时间、三凹征消失时间、住院时间及不良反应发生情况。结果:高剂量组患儿咳嗽消失时间、喘息消失时间、肺部啰音消失时间、三凹征消失时间、住院时间均显著短于低剂量组,而低剂量组短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。高剂量组患儿总有效率显著高于低剂量组,而低剂量组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。各组患儿治疗期间均未见明显不良反应发生。结论:在常规治疗的基础上,雾化吸入重组人干扰素 α 1b治疗小儿毛细支气管炎疗效和安全性均较好。

关键词 雾化吸入;重组人干扰素 α 1b;毛细支气管炎;疗效;安全性

Clinical Observation of Aerosol Inhalation Recombinant Human Interferon α 1b in the Treatment of Bronchiolitis in Children

KANG Li'na, CHENG Fang, AN Hong, DONG Ying (The People's Hospital of Xingtai City, Hebei Xingtai 054000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of aerosol inhalation recombinant human interferon α 1b in the treatment of bronchiolitis in children. METHODS: 60 children with bronchiolitis were randomly divided into low-dose group, high-dose group and control group. All children were given tracheal suctioning, phlegm dispersing and other symptomatic treatment. Based on it, low-dose group was given recombinant human interferon α 1b 1-2 μ g/(kg·times), adding into 3 ml 0.9% Sodium chloride injection, compression aerosol inhalation, twice a day; high-dose group was given recombinant human interferon α 1b 3-4 μ g/(kg·times), adding into 3 ml 0.9% Sodium chloride injection, compression aerosol inhalation, twice a day; control group was given ribavirin 10-15 mg/(kg·d), adding into 5% Glucose injection at ratio of 1:1 by intravenous infusion, once a day. The treatment course for all groups was 5-7 d. Clinical efficacy, disappearance time of cough, respite, rale and three depressions, hospitalization time and incidence of adverse reactions in all groups were observed. RESULTS: Disappearance time of cough, respite, rale and three depressions and hospitalization time in high-dose group were significantly shorter than low-dose group and low-dose group shorter than control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Total effective rate in high-dose group was significantly higher than low-dose group and low-dose group higher than control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). There were no obvious adverse reactions during treatment. CONCLUSIONS: Based on conventional treatment, both efficacy and safety of aerosol inhalation recombinant human interferon α 1b in the treatment of bronchiolitis in children are good.

KEYWORDS Aerosol inhalation; Recombinant human interferon α 1b; Bronchiolitis; Efficacy; Safety

小儿毛细支气管炎是一种儿童较常见的下呼吸道感染,多发于冬春季节,主要由呼吸道合胞病毒、腺病毒、人类偏肺病毒等病毒引起^[1],病变主要发生在细小支气管,以阵发性咳嗽、喘憋、呼吸急促、肺部喘鸣音、三凹征为主要临床特点,严重者可发生呼吸衰竭、心力衰竭和中毒性脑病等并发症^[2]。常规治疗以保持呼吸道通畅、减少气道阻塞及分泌物渗出、改善肺通气和换气功能为主,但目前并无有效的抗病毒药物。干扰素为机体在病毒感染后产生的重要细胞因子,具有抗病毒和免疫调节的双重作用^[3],且雾化吸入可直达患处,减轻患儿痛苦。为此,在本研究中笔者观察了雾化吸入重组人干扰

素 α 1b治疗小儿毛细支气管炎的疗效和安全性,以为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2014年10月—2015年2月期间我院收治的小儿毛细支气管炎60例,均符合毛细支气管炎诊断标准^[1-2]。将所有患儿按随机数字表法均分为低剂量组、高剂量组和对照组。低剂量组男性14例、女性6例,年龄(1.0 \pm 0.9)岁;高剂量组男性15例、女性5例,年龄(1.0 \pm 0.7)岁;对照组男性13例、女性7例,年龄(1.0 \pm 0.6)岁。各组患儿性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,所有患儿监护人均知情同意且签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)年龄3个月~3岁,性别不限;(2)临床诊断

* 主治医师,硕士。研究方向:儿科。电话:0319-3286367。
E-mail:kangkang431@sina.com

通信作者:主任医师。研究方向:儿科。电话:0319-3286367。
E-mail:rmyyek2@163.com

为毛细支气管炎,临床表现为喘息、咳嗽、呼吸困难等症状;(3)肺部可闻啰音;(4)血常规白细胞分类以淋巴细胞为主,肺部X片见大小不等的点片状、斑片状影;(5)无其他严重并发症及合并症;(6)发病在96 h内,确诊前2周末使用过其他抗病毒药物治疗。排除标准:(1)已知对干扰素过敏者;(2)有癫痫或其他中枢神经系统功能紊乱者;(3)治疗过程中使用过糖皮质激素及其他免疫调节剂;(4)有其他严重疾病者,如重度营养不良、免疫缺陷、严重心脏、呼吸、肝、肾功能损害等。

1.3 治疗方法

各组患儿均给予吸痰、化痰、抗感染等常规对症治疗。在此基础上,低剂量组患儿给予重组人干扰素 $\alpha 1b$ (科兴生物工程有限公司,规格:20 μg)1~2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{次})$,加入0.9%氯化钠注射液3 ml中,压缩雾化吸入,每日2次;高剂量组患儿给予重组人干扰素 $\alpha 1b$ 3~4 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{次})$,加入0.9%氯化钠注射液3 ml中,压缩雾化吸入,每日2次;对照组患儿给予病毒唑(山东鲁抗医药股份有限公司,规格:0.1 g)10~15 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,按1:1的比例加入5%葡萄糖注射液中,静脉滴注,每日1次。各疗程均为5~7 d。

1.4 观察指标

观察各组患儿咳嗽消失时间、喘息消失时间、肺部啰音消失时间、三凹征消失时间、住院时间及不良反应发生情况^[4-5]。

1.5 疗效判定标准^[6]

治愈:用药1周内咳嗽,肺部啰音等症状、体征消失;好转:用药1周内咳嗽,肺部啰音等症状、体征明显减少;无效:用药1周后咳嗽,肺部啰音等症状、体征无改变或加重。总有效率=(治愈例数+好转例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验或 U 检验;计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患儿咳嗽消失时间、喘息消失时间、肺部啰音消失时间、三凹征消失时间、住院时间比较

高剂量组患儿咳嗽消失时间、喘息消失时间、肺部罗音消失时间、三凹征消失时间、住院时间均显著短于低剂量组,而低剂量组短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 各组患儿咳嗽消失时间、喘息消失时间、肺部啰音消失时间、三凹征消失时间、住院时间比较($\bar{x}\pm s$,天)

Tab 1 Comparison of disappearance time of cough, respiration, rale and three depressions and hospitalization time among 3 groups ($\bar{x}\pm s$, day)

组别	<i>n</i>	咳嗽消失时间	喘息消失时间	肺部啰音消失时间	三凹征消失时间	住院时间
对照组	20	7.5 \pm 1.2	6.1 \pm 1.4	6.0 \pm 1.2	5.1 \pm 1.2	7.4 \pm 1.3
低剂量组	20	6.5 \pm 1.1*	5.0 \pm 1.2*	5.3 \pm 1.6*	4.5 \pm 1.3*	6.5 \pm 1.3*
高剂量组	20	6.1 \pm 1.0**	4.1 \pm 1.5**	4.9 \pm 1.1**	4.0 \pm 1.1**	5.7 \pm 1.1**

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与低剂量组比较,** $P<0.05$

Note: vs. control group,* $P<0.05$; vs. low-dose group,** $P<0.05$

2.2 各组患儿临床疗效比较

高剂量组患儿总有效率显著高于低剂量组,而低剂量组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

2.3 不良反应

各组患儿治疗期间均未见明显不良反应发生。

3 讨论

毛细支气管炎在婴幼儿中的发病率较高,但目前临床尚

表2 各组患儿临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy among 3 groups [case (%)]

组别	<i>n</i>	治愈	好转	无效	总有效率,%
对照组	20	9(45.0)	6(30.0)	5(25.0)	75.0
低剂量组	20	15(75.0)	3(15.0)	2(10.0)	90.0*
高剂量组	20	17(85.0)	2(10.0)	1(5.0)	95.0**

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与低剂量组比较,** $P<0.05$

Note: vs. control group,* $P<0.05$; vs. low-dose group,** $P<0.05$

无特效治疗方法^[7],通常多采用抗感染、平喘、化痰等综合治疗。毛细支气管炎的发病机制可能是病毒直接损伤和变态免疫损伤,早期以病毒直接损伤为主,晚期以变态免疫损伤为主^[8]。病毒感染后,导致气道黏膜完整性破坏,使其通透性增加,黏液分泌物增加,气道狭窄,引起气道反应性增高,出现喘息等症状,此外病毒抑制患儿体内的T细胞,从而使 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 明显下降,导致患儿免疫力降低,自身产生的干扰素相对不足,加重病情。

干扰素是一种广谱抗病毒药物,具有抗病毒和免疫调节的功能,其作用机制为不直接杀伤或者抑制病毒,主要通过诱导机体产生干扰素刺激基因产物来抑制核糖核酸(RNA)和脱氧核糖核酸(DNA)生长,抑制病毒蛋白翻译,诱导抗病毒功能分子细胞间转运,激活巨噬细胞及自然杀伤细胞,介导细胞抗病毒能力,增加细胞因子的产生,调节免疫球蛋白合成,并能通过促使细胞分泌包含多种抗病毒作用的蛋白或核酸分子“外切酶体”,在细胞间传递抗病毒作用的信号,有效抑制和清除病毒,增强免疫细胞的活力,发挥广谱抗病毒作用,该药可用于各种病毒性疾病的预防和辅助治疗^[9-12]。有研究显示,雾化吸入干扰素可使其直接快速到达感染部位,使呼吸道中的血药浓度迅速达峰,直接作用于靶细胞,有效抑制呼吸道合胞病毒的复制并及时清除病毒,同时稀释痰液,便于痰液排出,减轻气道高反应,迅速改善临床症状。此外,该药为呼吸道局部用药,从而具有全身不良反应少,操作简便、患儿易接受等优点^[5,13]。

本研究结果显示,高剂量组患儿咳嗽消失时间、喘息消失时间、肺部啰音消失时间、三凹征消失时间、住院时间均显著短于低剂量组,而低剂量组短于对照组,差异均有统计学意义。高剂量组患儿总有效率显著高于低剂量组,而低剂量组高于对照组,差异均有统计学意义。各组患儿治疗期间均未见明显不良反应发生。

综上所述,在常规治疗的基础上,雾化吸入重组人干扰素 $\alpha 1b$ 治疗小儿毛细支气管炎疗效和安全性均较好。由于本研究纳入的样本量较小,且各组又均有无效患儿,因此本结论有待于多中心、大样本随机对照试验进一步证实。

参考文献

- [1] Richman DD,陈敬贤.临床病毒学[M].3版.北京:科学出版社,2012:16-18.
- [2] 胡亚美,江载芳,诸福棠.诸福棠实用儿科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2013:1 199-1 202.
- [3] 刘晓红.呼吸道合胞病毒感染发病机制和药物治疗进展[J].中国临床医生,2011,39(3):8.
- [4] 尚云晓,黄英,刘恩梅,等.雾化吸入重组人干扰素 $\alpha 1b$ 治疗小儿急性毛细支气管炎多中心研究[J].中国实用儿科杂志,2014,29(11):840.
- [5] 孙薇,乔逸,郭丽,等.小儿注射重组人干扰素 $\alpha 1b$ 治疗病

万古霉素致儿童中性粒细胞减少不良反应/不良事件分析

季欢欢*, 罗健, 宋林, 周波, 田晓颖, 贾运涛*(重庆医科大学附属儿童医院/儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆 400014)

中图分类号 R979.19 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)06-0760-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.06.14

摘要 目的:为临床判断万古霉素致中性粒细胞减少不良反应/不良事件提供参考。方法:以1例骨髓炎患儿长疗程、大剂量使用万古霉素后致中性粒细胞减少为例,同时检索PubMed、中国知网数据库中的相关文献,并结合文献进行分析。结果:根据国家药品不良反应因果关系准则,该患儿中性粒细胞减少可能与输注万古霉素有关。结论:万古霉素致儿童中性粒细胞减少与输注该药后引起的药物蓄积有关,一旦发生不良反应/不良事件应减少万古霉素剂量或停药,同时密切监测血常规及血药浓度。

关键词 万古霉素;中性粒细胞减少;相关性;儿童;不良反应/不良事件

Analysis of Vancomycin-induced Neutropenia Adverse Reactions/Adverse Events in Children

Ji Huanhuan, Luo Jian, Song Lin, Zhou Bo, Tian Xiaoying, Jia Yuntao (Children's Hospital of Chongqing Medical University/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing 400014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for vancomycin-induced neutropenia adverse reactions/adverse events in clinical diagnosis. METHODS: With a case of children with neutropenia treated by long-course and large-dose vancomycin, PubMed and CNKI were retrieved to collect related literature and the literature was analyzed. RESULTS: Neutropenia may be associated with vancomycin, based on causality criterion of adverse reaction in China. CONCLUSIONS: Vancomycin-induced neutropenia in children is most likely associated with prolonged exposure induced by infusion, vancomycin dosage should be reduced or stopped, and routine blood and plasma concentration should be closely monitored.

KEYWORDS Vancomycin; Neutropenia; Correlation; Children; ADR/ADE

1岁以上儿童中性粒细胞减少指外周血中性粒细胞绝对值计数(Absolute neutrophil count, ANC)低于 $1.5 \times 10^9 L^{-1}$,低于 $0.5 \times 10^9 L^{-1}$ 则称为中性粒细胞缺乏^[1]。其病因可分为感染性和非感染性,前者包括细菌、病毒、真菌感染;后者包括药物、血液系统疾病、先天性、免疫性、辐射、营养不良等。万古霉素为糖肽类抗菌药物,是治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染的首选药物,其不良反应包括耳肾毒性、红人综合征、过敏反应等。儿童使用万古霉素致中性粒细胞减少不良反应/不良事件(ADR/ADE)报告少见。为此,在本研究中笔者以1例

骨髓炎患儿长疗程、大剂量使用万古霉素后致中性粒细胞减少为例,并结合相关文献对万古霉素致儿童中性粒细胞减少ADR/ADE进行分析。

1 病例资料

男性患儿,12岁,体质量50 kg,因“发热伴左下肢疼痛4 d”入院。患儿于2014年8月12日开始反复发热,以中高热为主,最高体温40℃,伴畏寒寒战,左髌、膝关节肿痛,活动受限,行走障碍,稍气促。自行口服“感冒药”(具体药物不详)2 d无好转;于当地医院查血常规示白细胞计数(WBC) $5.54 \times 10^9 L^{-1}$ 、

- 毒性肺炎的耐受性及安全性[J].中国新药杂志,2011,20(23):2340.
- [6] 李庆文.肌注干扰素治疗婴幼儿病毒性肺炎疗效分析[J].医学理论与实践,2010,23(1):79.
- [7] Graham BS. Biological challenges and technological opportunities for respiratory Syncytial virus vaccine development[J]. *Immunol Rev*, 2011, 239(1):149.
- [8] 王浩,尚云晓.雾化吸入药物对毛细支气管炎患儿发作期治疗的机制研究进展[J].国际儿科学杂志,2013,32(1):1.
- [9] Bondue B, Vosters O, de Nadai P, et al. ChemR23 damp-

- ens lung inflammation and enhances anti-viral immunity in a mouse model of acute viral pneumonia[J]. *PLoS Pathog*, 2011, 7(11):e1002358.
- [10] Li J, Liu K, Liu Y, et al. Exosomes mediate the cell-to-cell transmission of IFN- α -induced antiviral activity [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(8):793.
- [11] Xi Y, Day SL, Jackson RJ, et al. Role of novel type I interferon epsilon in viral infection and mucosal immunity [J]. *Mucosal Immunol*, 2012, 5(6):610.
- [12] 刘颖,侯利华,陈薇.干扰素的信号传导和抗病毒效应机制[J].生物技术通讯,2011,32(1):123.
- [13] 刘鉴峰,刘金剑,褚丽萍,等.雾化吸入干扰素 $\alpha 1b$ 在兔体内的分布及代谢途径[J].医药导报,2013,32(1):1.

(收稿日期:2015-05-28 修回日期:2016-01-04)

(编辑:陈宏)

* 药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: 15213330201@sina.cn

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药理、临床药学。电话:023-63625666。E-mail:jiayuntaomail@tom.com