

## 重组干扰素 $\alpha$ 2b 联合布地奈德、异丙托溴铵雾化治疗小儿毛细支气管炎疗效观察

黄亚平, 牛文泽, 黄卫良, 周新华

常熟市第二人民医院 儿科, 江苏常熟 215500

**摘要:** 目的 研究重组干扰素  $\alpha$  2b 联合布地奈德、异丙托溴铵雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎的效果。方法 选取 2016 年 9 月 - 2017 年 9 月我院儿科确诊为毛细支气管炎的患儿 130 例, 根据随机数字表法分为观察组 66 例, 采用重组干扰素  $\alpha$  2b 雾吸联合布地奈德 + 异丙托溴铵治疗, 持续给药 1 周; 对照组 64 例, 行常规抗感染治疗雾化吸入, 若患儿发生缺氧症状, 及时给予吸氧支持。观察两组患儿治疗后的体征、疗效、合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 及偏肺病毒 (human metapneumovirus, hMPV) 的水平。结果 观察组患儿阳性症状、体征恢复正常时间大多短于对照组 [湿啰音:  $(5.12 \pm 1.08)$  d vs  $(4.48 \pm 1.01)$  d; 气喘:  $(2.29 \pm 0.63)$  d vs  $(3.52 \pm 0.80)$  d; 咳嗽:  $(3.20 \pm 0.83)$  d vs  $(4.32 \pm 0.90)$  d; 体温恢复正常:  $(18.0 \pm 2.5)$  h vs  $(27.2 \pm 2.5)$  h;  $P$  均  $< 0.05$ ]; 观察组患儿治疗总有效率为 89.39%, 显著高于对照组的 70.31% ( $P=0.000$ ); 两组患儿治疗前的血清 RSV、hMPV 水平差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ ); 治疗后观察组患儿的 RSV [ $(0.48 \pm 0.07)$  mmol/L vs  $(0.83 \pm 0.20)$  mmol/L,  $P=0.000$ ]、hMPV 水平 [ $(0.59 \pm 0.42)$  mmol/L vs  $(1.77 \pm 0.48)$  mmol/L,  $P=0.000$ ] 明显低于对照组。结论 重组干扰素  $\alpha$  2b 联合布地奈德、异丙托溴铵雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎临床疗效显著, 可有效缓解患儿体内炎症, 缩短病程。

**关键词:** 小儿毛细支气管炎; 重组干扰素  $\alpha$  2b; 布地奈德; 异丙托溴铵

中图分类号: R 725.6 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2018)08-0688-04 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2018.08.012

网络出版时间: 2018-08-01 09:36

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.R.20180801.0936.002.html>

### Therapeutic effect of recombinant interferon alpha 2b combined with budesonide and ipratropium bromide on infantile bronchiolitis

HUANG Yaping, NIU Wenze, HUANG Weiliang, ZHOU Xinhua

Department of Pediatrics, Changshou City Second People's Hospital, Changshu 215500, Jiangsu Province, China

The first author: HUANG Yaping. Email: 65260585@qq.com

**Abstract: Objective** To study the effectiveness of recombinant interferon alpha 2b combined with budesonide and ipratropium bromide inhalation in the treatment of infantile bronchiolitis. **Methods** One hundred and thirty cases diagnosed with bronchiolitis in our hospital from September 2016 to September 2017 were randomly divided into observation group ( $n=66$ ) and control group ( $n=64$ ). Patients in observation group were treated with recombinant interferon alpha 2b inhalation combined with budesonide plus ipratropium bromide for 1 week, and the control group with routine anti-infection inhalation treatment. When symptoms of hypoxia appeared, oxygen inhalation was given in time. The signs, curative effect, syncytial virus RSV and hMPV infection of the two groups were observed and compared. **Results** In terms of asthma, time to cough disappearance and time to temperature returned to normal, patients in observation group were superior to the control group [ $(2.29 \pm 0.63)$  d vs  $(3.52 \pm 0.80)$  d;  $(3.20 \pm 0.83)$  d vs  $(4.32 \pm 0.90)$  d;  $(18.0 \pm 2.5)$  h vs  $(27.2 \pm 2.5)$  h; all  $P < 0.05$ ], and the total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group (89.39% vs 70.31%,  $P < 0.05$ ). There was no significant difference in serum RSV and hMPV levels between the two groups before treatment (all  $P > 0.05$ ), while they were significantly lower in the observation group compared to those of the control group [ $(0.48 \pm 0.07)$  mmol/L vs  $(0.83 \pm 0.20)$  mmol/L,  $P=0.000$ ;  $(0.59 \pm 0.42)$  mmol/L vs  $(1.77 \pm 0.48)$  mmol/L,  $P=0.000$ ]. **Conclusion** Recombinant interferon alpha 2b combined with budesonide and ipratropium bromide is effective in treating children with bronchiolitis, which can effectively relieve the inflammation reaction and shorten the course of the disease.

**Keywords:** infantile bronchiolitis; recombinant interferon alpha 2b; budesonide; isopatropium bromide

小儿毛细支气管炎在儿科属于较为常见的呼吸道感染疾病, 引发此疾病的主要原因为病毒感染、细菌感染等, 其中呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 与副流感病毒较为常见, 多发于 2 岁及以下的婴幼儿, 其中 1 ~ 6 个月的婴幼儿

儿更为常见<sup>[1-2]</sup>。小儿毛细支气管炎的临床特征包括发热、咳痰、咳嗽、气喘及肺部湿啰音等, 若未得到及时治疗会造成患儿肺炎反复发作, 严重者会导致机体内多器官重症衰竭, 可能对小儿后期发育造成一定影响。有研究表明, 应用重组干扰素  $\alpha$  2b 雾化吸入治疗急性毛细支气管炎具有较好的疗效<sup>[3]</sup>, 而布地奈德 + 异丙托溴铵两种药物结合可迅速缓解小儿毛细支气管炎, 安全可靠<sup>[4]</sup>。

收稿日期: 2018-04-16

作者简介: 黄亚平, 女, 本科, 副主任医师。研究方向: 呼吸系统疾病。Email: 65260585@qq.com

此疾病目前多采用常规抗感染治疗或布地奈德 + 异丙托溴铵雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎，而联合应用干扰素  $\alpha$  2b 治疗的方案较少。因此本研究观察采用重组干扰素  $\alpha$  2b 联合布地奈德 + 异丙托溴铵雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎的临床疗效，并分析其对血清 RSV、偏肺病毒 (human metapneumovirus, hMPV) 水平的影响。

### 对象和方法

**1 研究对象** 选取 2016 年 9 月 - 2017 年 9 月我院儿科收治的毛细支气管炎患儿 160 例，根据数字表法分为观察组 66 例和对照组 64 例。其中观察组男 34 例，女 32 例，年龄 4 ~ 10 个月，平均病程 (12.5 ± 2.8) d；对照组男 33 例，女 31 例，年龄 5 ~ 12 个月，平均病程 (13.0 ± 3.1) d。纳入标准：符合美国儿科学会临床实践指南毛细支气管炎的临床诊断标准<sup>[5]</sup>；排除标准：对本次用药有过敏史、有过服用激素类药物史、患有严重的慢性疾病、病原学检查显示未出现衣原体肺炎或病毒性及支原体肺炎等。两组患者的临床基本资料差异无统计学意义 ( $P$  均 > 0.05)，具可比性。本研究经我院伦理委员会批准，且家长均已签署知情同意书。

**2 治疗方法** 对照组采用常规抗感染治疗，应用空气压缩雾化吸入  $\alpha$ -糜蛋白酶治疗，0.2 ~ 0.3 mg/次，必要时配合吸氧治疗。患儿机体电解质失衡及发生紊乱症状时及时给予抗感染治疗，抗生素应用第二代头孢菌素；患者体温为 38.6℃ 时需首先对患儿进行退热，再行正常治疗。观察组采用重组干扰素  $\alpha$  2b (剂量 0.3 ml，每日 1 次，持续 10 min) 联合布地奈德 (氧流量 4 ~ 6 ml/min，剂量 0.5 mg/次) + 异丙托溴铵 (剂量 0.1 ml/kg 次，每日 2 次) 治疗 7 d。

**3 观察指标** 记录临床疗效及咳嗽、气喘、肺部啰音的消失时间。病毒检测：取患儿 2 ~ 3 ml 鼻咽分泌物，加入 0.9% 氯化钠注射液 10 ml，采用毛细吸管反复吹打洗涤，去除黏后 2 000 ~ 3 000 r/min 离心 10 min，将沉淀点在玻璃片上，风干应用冷丙酮固定 10 min，采用 Deko 病毒免疫荧光诊断试剂盒作病毒筛查，确定是否存在 RSV 病毒感染阳性标本。hMPV 基因检测提取患儿 2 ~ 3 ml 鼻咽分泌物 RNA 进行逆转录合成 cDNA，采用 PCR 进行扩增病毒。治疗前后抽取患儿空腹静脉血 3 ml，离心处理取上清液后，采用全自动生化分析仪对

其血清内降钙素原 (PCT) 测定分析，其中 PCT 采用双抗夹心免疫化学发光法进行测定，CRP 则采用免疫比浊法进行测定。

**4 疗效评定** 显效：患儿接受治疗后的 48 h 内咳嗽、气喘等症状有明显改善，72 h 内患儿气喘等症状完全消失，治疗 1 周后内支气管肺炎、肺部啰音及咳嗽等症状治愈；有效：患儿治疗 72 h 内气喘、咳嗽减轻，但偶尔会出现气喘及咳嗽等，治疗 1 周后上述症状完全消失；无效：患儿治疗后临床症状及体征均与治疗前相同。

**5 统计学方法** 应用 SPSS18.0 统计学软件进行数据分析，计量资料符合正态分布以  $\bar{x} \pm s$  表示，组间比较采用  $t$  检验；计数资料采用  $\chi^2$  检验， $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结果

**1 两组诊疗后临床体征及症状比较** 观察组患儿肺部湿啰音、咳嗽、体温恢复及气喘消失时间等大多显著短于对照组 ( $P$  均 < 0.05)。见表 1。

**2 两组治疗总有效率比较** 观察组治疗总有效率为 89.39%，对照组为 70.31%，差异有统计学意义 ( $P=0.016$ )。见表 2。

**3 两组治疗前后血清 hMPV、RSV 水平比较** 两组患儿治疗前 hMPV、RSV 水平差异无统计学意义 ( $P$  均 > 0.05)。治疗后 hMPV、RSV 的水平明显低于治疗前，差异有统计学意义 ( $P$  均 < 0.05)；观察组患儿治疗后的 hMPV、RSV 水平低于对照组 ( $P$  均 < 0.05)。见表 3。

表 1 两组患儿的症状及体征对比

Tab. 1 Comparison of symptoms and signs in children of two groups

Variable	Observation group	Control group	$P$
Time to cough disappearing (d)	3.20 ± 0.83	4.32 ± 0.90	0.000
Time to temperature returned to normal (h)	18.0 ± 2.5	27.2 ± 2.3	0.000
Time to pulmonary rales disappearing (d)	5.12 ± 1.08	4.48 ± 1.01	0.000
Time to of wheezing disappearing (d)	2.29 ± 0.63	3.52 ± 0.80	0.000

表 2 比较两组患儿临床疗效

Tab. 2 Comparison of clinical effectiveness of children in two groups (n, %)

Item	Observation group (n=66)	Control group (n=64)	$P$
Significantly improved	36(54.54)	23(35.93)	
Slightly improved	23(34.48)	22(34.37)	
No improvement	7(10.60)	19(29.68)	
ORR (%)	89.39	70.31	0.007

表3 两组治疗前后血清 hMPV、RSV 水平比较  
Tab. 3 Comparison of serum hMPV, RSV levels before and after treatment in two groups of children

Indicator	Observation group (n=66)	Control group (n=64)	P
RSV (ng/ml)			
Before treatment	0.78 ± 0.17	0.83 ± 0.20	0.127
After treatment	0.39 ± 0.01	0.48 ± 0.07	0.000
P	0.000	0.000	
hMPV (mg/dl)			
Before treatment	1.72 ± 0.30	1.77 ± 0.48	0.476
After treatment	0.47 ± 0.07	0.59 ± 0.42	0.024
P	0.000	0.000	

## 讨论

小儿毛细支气管炎多发于2~6个月的婴幼儿, 常见于2岁以下, 诱发病变的主要原因为炎症细胞浸润, 气道黏膜水肿造成管道发生阻塞, 并出现支气管平滑肌痉挛, 导致患儿管腔明显狭窄<sup>[4-5]</sup>。有研究表明, 毛细支气管炎小儿血清中的IgE水平较发病前明显升高, 且细胞因子中IFN-1降低, IL-4升高, IL-4及INF-7显著降低。目前临床中多采用抗感染、化痰, 平喘、病原治疗及免疫疗法等常规治疗, 但治疗效果不佳<sup>[6-7]</sup>。

干扰素(IFN)是一种高生物学活性的糖蛋白, 是机体天然免疫的关键组成部分, 其中IFN- $\alpha$ 已有3个亚型被批准应用于临床中, 均为基因重组产品<sup>[8-9]</sup>。本研究选用IFN- $\alpha$ 2b制剂, 可通过增强机体细胞免疫, 促进细胞毒性T淋巴细胞(CIG)增殖, 激活自然杀伤(NK)细胞杀伤活性和巨噬细胞吞噬功能, 发挥清除病毒的作用。干扰素有广谱抗病毒作用, 通过与靶细胞膜上受体结合, 刺激细胞产生抗病毒蛋白而发挥抗病毒作用, 国外研究证实干扰素 $\alpha$ 对几乎所有病毒均有明显抑制作用, 也能提高抗原提呈能力<sup>[10-13]</sup>。

布地奈德是一种具有高效局部抗炎作用的糖皮质激素, 具有较高的脂溶性, 且受体选择性较高, 与受体亲和力好, 局部抗感染作用明显高于其他糖皮质激素, 可抑制气道炎症细胞释放炎性介质, 抑制气道高反应, 有效缓解喘息, 收缩气道血管, 降低肺水肿发生率。缩短喘息持续时间, 改善肺功能<sup>[14-15]</sup>。当病毒侵犯呼吸道黏膜时, 形成气管非特异性炎症, 上皮细胞受损, 气管壁胆碱能受体暴露, 与各种刺激物接触, 导致迷走神经功能紊乱, 气道平滑肌收缩, 腺体分泌大量黏液, 气道反应性亢进<sup>[13,16-17]</sup>。

异丙托溴铵是胆碱能受体拮抗剂, 局部应用

可以舒张支气管平滑肌, 加速支气管毛细血管生长及结缔组织增生, 可用于支气管痉挛的维持治疗, 特异性高, 有效缓解症状。本研究结果显示, 观察组患儿咳嗽、肺部湿啰音、发热及气喘等症状经临床治疗后恢复速度大多优于对照组( $P < 0.05$ )。且观察组患儿治疗总有效率显著优于对照组( $P < 0.05$ )。有学者纳入56例应用布地奈德联合复方异丙托溴铵雾化吸入治疗患者, 发现此治疗可有效扩张平滑肌、改善患儿呼吸功能, 同时还起到了抗炎症作用, 缓解气喘和咳嗽的持续时间, 与本文研究结果相同<sup>[13]</sup>。刘东锋<sup>[14]</sup>纳入80例小儿毛细支气管炎, 随机分为观察组和对照组各40例, 对照组1.25 ml 复方异丙托溴铵溶液+5 mg 地塞米松+2 ml 0.9% 氯化钠注射液混合溶液经空气压缩泵雾化吸入治疗, 2次/d, 3d为1疗程; 观察组患者接受1.25 ml 复方异丙托溴铵溶液+1 ml 布地奈德吸入性溶液+5 mg 地塞米松+2 ml 0.9% 氯化钠注射液混合溶液经空气压缩泵雾化吸入治疗, 2次/d, 3d为1疗程, 比较显示观察组患儿临床治疗总有效率为90%, 对照组为70.00%( $P < 0.05$ ), 与本研究结果一致。

小儿毛细支气管炎通常是由病毒和细菌引起, 造成患儿出现肺部炎症感染, 若不及时采取正确的治疗方法, 将会导致患儿出现全身性感染。因hMPV和RSV水平变化属于病毒性反应, 是预后判断的重要指标。因此本研究将它们作为判断临床疗效的指标。两组患儿在采用不同治疗方案治疗后hMPV和RSV水平均明显降低( $P$ 均 $< 0.05$ )。观察组hMPV和RSV水平显著降低, 这与布地奈德属于新合成肾上腺皮质激素, 抗病毒效果好有关。

综上所述, 重组干扰素 $\alpha$ 2b联合布地奈德、异丙托溴铵雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎, 可缩短病程, 减少住院时间, 还可降低血清hMPV和RSV水平, 值得临床推广应用。

## 参考文献

- 李静. 布地奈德联合复方异丙托溴铵雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎疗效观察及其对血清PCT、hs-CRP的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(19): 1641-1643.
- Oymar K, Bårdsen K. Continuous positive airway pressure for bronchiolitis in a general paediatric ward; a feasibility study [J]. BMC Pediatr, 2014, 14: 122.
- 武红梅. 干扰素布地奈德异丙托溴铵联合雾化吸入治疗毛细支气管炎疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘(电子版), 2017, 17(71): 76.
- 董清荷. 布地奈德、复方异丙托溴铵溶液雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎疗效分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(17): 2132-2133.



(上接 690 页)

- 5 范娟,李茂军,吴青,等.毛细支气管炎的临床管理--美国儿科学会临床实践指南简介[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(10):730-732.
- 6 郑连云,顾学存.可必特+沐舒坦雾化吸入在支气管扩张并感染的临床观察[J].临床肺科杂志,2014,19(10):1790-1792.
- 7 陈璐,陈艳萍,黄建宝,等.布地奈德联合盐酸氨溴索雾化吸入对小儿肺炎支原体感染所致慢性咳嗽的影响[J].实用临床医药杂志,2014,18(3):66-68.
- 8 杨梅.布地奈德氨溴索雾化吸入治疗婴幼儿肺炎支原体感染疗效观察[J].河北医药,2014,36(4):509-510.
- 9 Jarvis K, Pirvu D, Barbee K, et al. Change to a standardized airway clearance protocol for children with bronchiolitis leads to improved care [J]. J Pediatr Nurs, 2014, 29(3): 252-257.
- 10 杨梅,杨秀娜,范彦军,等.孟鲁斯特联合布地奈德雾化吸入用于肺炎支原体感染后慢性咳嗽患者的疗效评估[J].临床医药文献杂志(电子版),2016,3(20):4099.
- 11 孔云伟.布地奈德、复方异丙托溴铵雾化吸入治疗肺炎支原体感染后慢性咳嗽的临床研究[J].世界最新医学信息文摘(电子版),2017,17(84):77.
- 12 章礼真.孟鲁司特钠联合布地奈德雾化吸入佐治小儿肺炎支原体肺炎30例疗效观察[J].中国中西医结合儿科学,2014,6(1):74-75.
- 13 孙龙军.布地奈德联合复方异丙托溴铵雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎疗效探讨及其对血清PCT、hs-CRP的影响[J].系统医学,2017,2(17):78-79.
- 14 刘东锋.复方异丙托溴铵联合布地奈德雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎的效果观察[J].临床医学研究与实践,2016,1(9):10.
- 15 陈志蓉.复方异丙托溴铵联合布地奈德混悬液雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎的临床疗效分析[J].海峡药学,2015,27(9):112-113.
- 16 吴登永.布地奈德联合复方异丙托溴铵雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎疗效观察及其对血清PCT、hs-CRP的影响[J].健康之路,2017,16(8):14-14.
- 17 杨坤.布地奈德联合复方异丙托溴铵雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎的效果分析[J].河南医学研究,2017,26(10):1859-1860.