

• 论 著 •

甲泼尼龙联合阿奇霉素对小儿闭塞性细支气管炎血清炎性因子的影响

丁淑玉, 李亚伟, 杨新丽, 闫海燕, 杨惠卫

(河北省保定市第二中心医院儿科 072750)

摘要:目的 探讨甲泼尼龙联合阿奇霉素对小儿闭塞性细支气管炎(BO)血清炎性因子的影响。方法 将 2013 年 1 月至 2016 年 1 月该院收治的 61 例 BO 患儿分为两组,在对症治疗的基础上,观察组联合使用甲泼尼龙与阿奇霉素治疗,对照组使用甲泼尼龙治疗;对比两组患儿用药前后的血清炎性因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8(IL-8)、干扰素- γ (IFN- γ)]、吸氧与住院时长、喘息情况评分(ACT 评分)等指标并观察药物的不良反应。结果 治疗后两组患儿的血清炎性因子、ACT 评分均较治疗前有明显改善,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗 1 周后两组差异无统计学意义($P > 0.05$),4 周后 TNF- α 、IL-8 与 ACT 评分观察组均明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患儿的吸氧时间、住院时间明显短于对照组,差异有统计学意义($t = 2.455, 2.102, P < 0.05$);两组不良反应情况轻微。结论 甲泼尼龙联合抗菌药物治疗小儿 BO 可以有效改善患儿血清炎性因子及临床症状。

关键词:闭塞性细支气管炎; 甲泼尼龙; 阿奇霉素; 联合用药

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.20.026 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)20-3046-03

Influence of methylprednisolone combined with azithromycin on inflammatory factors in pediatric bronchiolitis obliterans

DING Shuyu, LI Yawei, YANG Xinli, YAN Haiyan, YANG Huiwei

(Department of Pediatrics, Baoding Municipal Second Central Hospital, Baoding, Hebei 072750, China)

Abstract: **Objective** To investigate the influence of methylprednisolone combined with azithromycin on inflammatory factors in pediatric bronchiolitis obliterans(BO). **Methods** Sixty-one children cases of BO in the hospital from January 2013 to January 2016 were divided into the two groups. On the basis of symptomatic treatment, the observation group was treated with methylprednisolone combined with azithromycin, while the control group was treated with methylprednisolone; the serum inflammatory cytokines (TNF- α , IL-8, IFN- γ), oxygen inhalation, hospitalization duration, ACT score were compared between the two groups and the drug adverse reactions were observed. **Results** The inflammatory cytokines levels (TNF- α , IL-8, IFN- γ) and ACT score after treatment in both groups were decreased obviously, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), the improvement situation after 1-week treatment in the two groups, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$), while the improvement of TNF- α , IL-8 and ACT score after 4-week treatment in the observation group were obviously better than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the hospitalization duration and oxygen inhalation time in the observation group were significant shorter than those in the control group, the difference was statistically significant ($t = 2.455, 2.102, P < 0.05$). The adverse reactions were mild. **Conclusion** Methylprednisolone combined with azithromycin can significantly improve the serum inflammatory factors and clinical symptoms in treating child BO.

Key words: bronchiolitis obliterans; methylprednisolone; azithromycin; drug combination

闭塞性细支气管炎(BO)是一种较为严重的阻塞性肺疾病,小儿 BO 常继发于下呼吸道感染^[1],引起气道上皮损伤,出现气流受阻、进行性呼吸困难,严重影响患儿健康,甚至危及患儿生命。小儿 BO 的治疗临床上尚无公认的准则,目前的治疗方式普遍疗效差、疗程长,治疗过程中易反复,加重患儿及家长的痛苦与负担。因而,发展新的治疗方式,快速、有效地缓解小儿 BO,是一个值得关注与研究的主题。本文报道了糖皮质激素类甲泼尼龙与抗菌药物类阿奇霉素联合给药治疗小儿 BO 的一些临床指标,探讨该治疗方案对血清炎性因子的影响,旨在为该病的治疗提供一种可靠的治疗方案,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2016 年 1 月本院收治的 61 例 BO 患儿作为研究对象。所有入组患儿经评估均符合

BO 的诊断标准^[2],排除先天性支气管肺发育异常或其他器官异常、自身免疫疾病及大环内酯类药物不耐受的患儿。按以上标准共 61 例患儿入选,按照序列号法将其随机分为对照组和观察组,观察组 31 例,对照组 30 例。观察组:男 22 例,女 9 例;年龄 4~32 月龄,平均(17.18 $\pm$ 4.52)月;病程 1~16 周,平均(10.28 $\pm$ 1.32)周。对照组:男 20 例,女 10 例;年龄 3~40 月龄,平均(18.56 $\pm$ 7.79)月;病程 1~20 周,平均(11.99 $\pm$ 1.97)周。两组患儿性别、年龄、病程等资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有患儿家属均被详细告知本治疗方案实施细节与风险,并签署知情同意书。

1.2 方法 所有入组患儿均按具体病情进行常规对症治疗,包括吸氧、及时退热、给予支气管扩张等药物。对照组患儿给予甲泼尼龙 1.0 mg/(kg $\cdot$ d)静脉滴注给药(辉瑞,粉针每支 40

mg), 每 8 小时 1 次, 3 d 后若症状缓解改为同剂量口服(辉瑞, 每片 4 mg), 5 d 后口服剂量减为 0.5 mg/(kg · d), 症状完全缓解后停药; 治疗过程中密切观察患儿病情, 若出现病情加重则再次增加口服剂量, 出现危重情况再按上述方式进行静脉滴注。观察组患儿在此基础上给予阿奇霉素(辉瑞, 粉针每支 500 mg) 给予 10.0 mg/(kg · d) 静脉滴注, 每日 1 次; 症状缓解后改为 5.0 mg/(kg · d) 口服(辉瑞, 每片 250 mg), 连续给药 4 周。

1.3 观察指标 (1) 比较两组患儿治疗前与治疗 1 周、4 周后的血清 TNF-α、IL-8、IFN-γ 水平^[3-4]; 分别于治疗前、后相应时间点于患儿空腹状态下采集其外周静脉血 3 mL, 离心, 采用酶联免疫吸附试验试剂盒(购自 Sigma-Aldrich) 检测, 按说明书要求测定 TNF-α、IL-8、IFN-γ 水平并进行比较。(2) 记录两组患儿的吸氧时长与住院时长并进行比较。(3) 采用喘息情况评分(ACT 评分) 对两组患儿治疗前与治疗 1 周、4 周后的喘息情况评分并进行比较。(4) 观察两组患儿药物不良反应情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件对数据进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用两独立样本的 *t* 检验, 以

P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗前后血清炎症因子水平变化比较 两组患儿在治疗前血清炎症因子 IL-8、TNF-α、IFN-γ 水平差异无统计学意义(*P* > 0.05), 治疗后均明显降低, 与治疗前相比差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。其中, 两组的 IFN-γ 指标在治疗 1 周、治疗 4 周后均未体现出明显的差异; TNF-α 方面, 治疗 1 周后两组的指标未体现出明显的差异, 但治疗进行到 4 周时, 观察组明显低于对照组, 差异有统计学意义(*P* < 0.05), IL-8 也显示出类似的结果。对照组的 TNF-α、IL-8 治疗 4 周后的水平与治疗 1 周时的水平相近, TNF-α 方面甚至有所升高。见表 1。

2.2 两组患儿喘息症状好转情况、吸氧及住院时长比较 两组患儿喘息情况均在治疗后均明显好转, 治疗前两组 ACT 评分差异无统计学意义(*P* > 0.05), 治疗后两组 ACT 评分均有明显降低, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05); 治疗 1 周时两组 ACT 评分差异无统计学意义(*P* > 0.05), 治疗进行到 4 周时, 观察组明显低于对照组。吸氧时长与住院时长方面, 观察组均明显短于对照组, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

表 1 治疗前后两组血清炎症因子水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

时间	TNF-α(pg/mL)			IL-8(pg/mL)			IFN-γ(pg/mL)		
	观察组	对照组	<i>P</i>	观察组	对照组	<i>P</i>	观察组	对照组	<i>P</i>
治疗前	211.73±65.92	217.35±70.11	0.748	680.43±99.68	688.31±92.96	0.751	170.25±24.38	167.73±21.94	0.673
治疗 1 周	96.23±27.97 [#]	101.52±31.68 [#]	0.492	301.91±88.54 [#]	320.79±94.69 [#]	0.424	134.82±25.10 [#]	140.33±20.95 [#]	0.357
治疗 4 周	79.51±18.40	112.76±31.69	0.000	264.93±81.60	322.59±87.64	0.010	130.50±21.10	132.40±20.37	0.722

注: 与治疗前相比, [#] *P* < 0.05

表 2 两组患儿喘息症状好转情况、吸氧及住院时长比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	吸氧时间(h)	住院时间(d)	ACT 评分		
				治疗前	治疗 1 周	治疗 4 周
观察组	31	31.57±10.02	14.66±2.42	4.89±2.62	1.65±0.52 [#]	1.32±0.50
对照组	30	37.61±9.16	16.05±2.74	4.76±2.44	1.70±0.50 [#]	1.66±0.71
<i>t</i>		2.455	2.102	—	—	2.168
<i>P</i>		0.017	0.042	0.842	0.703	0.034

注: 与治疗前相比, [#] *P* < 0.05; — 表示无数据

2.3 两组患儿药物不良反应情况比较 两组患儿用药后各出现 1 例轻微水肿, 甲泼尼龙减量后自行好转; 观察组出现 1 例皮疹。不良反应总发生率 4.92%, 观察组、对照组分别为 6.45%、3.33%, 比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

3 讨 论

BO 是由下呼吸道及肺部感染或吸入有毒气体损伤、骨髓器官移植、自身免疫疾病及药物不良反应等引起小气道上皮损伤, 造成的进行性呼吸困难^[1]。BO 在成人和儿童中的主要发病原因不同, 对儿童来讲, 大多是继发于下呼吸道感染, 尤其是腺病毒感染。此外, 麻疹病毒、支原体等感染也与小儿 BO 相关^[5]。如前所述, 临床上对于小儿 BO 的治疗目前仍缺乏快速、有效的方式。常规治疗模式包括吸氧等对症治疗、药物治疗, 以及对于严重或终末期病患进行受累肺叶切除、肺移植等外科手术^[6]。药物治疗常采用类皮质激素、支气管扩张剂、抗

菌药物等单独或联合用药。其中, 常用的类皮质激素类药物为二丙酸倍氯米松、泼尼松、甲泼尼龙等^[7]。激素类药物使用呼吸道吸入的给药方式虽然可针对气道进行给药、减少全身用药的不良反应, 但 BO 患者由于呼吸阻塞, 气溶胶很难到达细支气管, 并非有效的给药方式。因而, 本研究采用的是静脉注射治疗、口服给药维持的方式。两组患儿的喘息情况在治疗后逐渐好转、血清炎症因子(IL-8、TNF-α、IFN-γ) 也在治疗后明显降低, 说明甲泼尼龙应用的有效性。并且, 本研究中应用此给药方式不良反应发生率较低, 无严重不良反应发生。但考虑到全身用药对儿童生长发育的影响, 用药时间不宜过长^[8], 应根据病情好转情况逐渐减量至停药。有报道称可使用每 30 天 1 次、每次 3 d 静脉滴注甲泼尼龙 10.00~30.00 mg/(kg · d) 的方式长期给药治疗器官移植或严重的小儿 BO。

BO 涉及的病原菌主要为肺炎双球菌、流感嗜血杆菌, 抗

菌药物常用以阿奇霉素为代表的十四、十五元环大环内酯类抗菌药物^[9],阿奇霉素本身不仅具有抗菌活性,还有一定的抗炎作用。从本研究的结果可以看出,甲泼尼龙与阿奇霉素的联合使用与甲泼尼龙单独使用相比,患儿的吸氧时间、住院时间均明显缩短;另外,两组患儿的 ACT 评分、血清炎性因子(IL-8、TNF- α)水平在治疗 1 周时差异不明显,但在治疗 4 周时观察组明显优于对照组,两种指标的变化趋势也相互印证。对于这一现象的出现笔者分析如下:小儿 BO 由于其确诊的困难性一般发现较晚,在治疗之前的发病过程中对组织已经产生了不可逆的纤维化,因而药物对于气道阻塞的作用是有限的;患者尤其是儿童病患出现病情反复与细菌的反复感染有密切的关系,抗菌药物持续给药可以一定程度上预防这种情况,使患儿病情更为稳定。这一结果说明了抗菌药物的长期应用在小儿 BO 治疗中的必要性^[10]。

综上所述,甲泼尼龙与抗菌药物联合给药治疗小儿 BO 可以较快地改善患儿血清炎性因子水平、临床症状等,虽然未及关注更远期的疗效与不良反应,但仅就本研究的结果来看,该联合给药模式明显优于单药,是值得进一步研究的治疗方式。

参考文献

- [1] Yu J. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: lessons from bronchiolitis obliterans after lung transplantation and hematopoietic stem cell transplantation[J]. Korean J Pediatr, 2015, 58(12): 459-465.
- [2] Li YN, Liu L, Qiao HM, et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children; a review of 42 cases[J]. BMC Pediatr, 2014, 14(1): 1-6.
- [3] Hodge G, Hodge S, Chambers D, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome is associated with absence of suppression of peripheral blood Th1 proinflammatory cytokines[J]. Transplantation, 2009, 88(2): 211-218.
- [4] Gidaris D, Kanakoudi-Tsakalidou F, Papakosta D, et al. Bronchoalveolar lavage in children with inflammatory and non inflammatory lung disease[J]. Hippokratia, 2010, 14(2): 109-114.
- [5] Colom AJ, Maffey A, Bournissen FG, et al. Pulmonary function of a paediatric cohort of patients with postinfectious bronchiolitis obliterans. A long term follow-up[J]. Thorax, 2015, 70(2): 169-174.
- [6] Verleden GM, Vos R, Dupont L, et al. Are we near to an effective drug treatment for bronchiolitis obliterans? [J]. Expert Opin Pharmacother, 2014, 15(15): 1-4.
- [7] 刘丹丹, 邵长周, 何礼贤, 等. 弥漫性泛细支气管炎 18 例诊治分析[J]. 中国临床医学, 2014, 21(1): 18-20.
- [8] 张建琴. 儿童闭塞性细支气管炎的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2014, 41(6): 639-643.
- [9] Belousov D, Cheberda A. Pharmacoeconomic Analysis of Naftidrofuryl in Patients with Chronic Obliterating Diseases of Lower Limb Arteries[J]. Value Heal, 2016, 18(7): A458-A459.
- [10] 刘耘, 王淑红, 马冬均. 小儿闭塞性毛细支气管炎 14 例临床分析[J]. 新疆医科大学学报, 2015, 38(6): 754-755.

(收稿日期: 2017-02-21 修回日期: 2017-05-02)

(上接第 3045 页)

- [3] 中华医学会消化内镜分会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见[J]. 中华消化杂志, 2014, 34(7): 433-448.
- [4] 莫剑忠, 江石湖, 萧树东. 江绍基胃肠病学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2014: 11-12.
- [5] Safaghi A, Mansour-Ghanaei F, Joukar F, et al. Serum gastrin and the pepsinogen I/II ratio as markers for diagnosis of premalignant gastric lesions[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(6): 3931-3936.
- [6] Miki K, Sasajima M. Pepsinogen I and pepsinogen II, PGI/II ratio[J]. Nippon Rinsho, 2010, 68(7): 778-781.
- [7] Kuchi R, Abe Y, Iijima K, et al. Low serum levels of pepsinogen and gastrin-17 are predictive of extensive gastric atrophy with high-risk of early gastric cancer[J]. Tohoku J Exp Med, 2011, 223(1): 35-44.
- [8] 章武战, 章国东, 陈俊华. 胃蛋白酶原 I、II 在胃癌早期诊断中的研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(12): 1718-1719.
- [9] 邱志琦, 温少磊, 谭智毅. 胃蛋白酶原 I、II 及其比值在胃癌筛查中的应用[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(14): 1806-1807.
- [10] 张玲霞, 庄坤, 张沥, 等. 血清胃泌素-17 胃蛋白酶原及幽门螺杆菌 Ig-G 抗体与萎缩性胃炎及胃癌关系研究[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(8): 1076-1078.
- [11] 马颖杰, 曹邦伟, 李琴, 等. 胃癌患者及其化疗后胃蛋白酶原与胃泌素变化的临床意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(3): 186-189.
- [12] 刘中娟, 郭子建, 赵召霞, 等. 胃蛋白酶原、胃泌素-17 及 HP-IgG 抗体对胃癌、萎缩性胃炎患者胃黏膜状况的血清学评价[J]. 标记免疫分析与临床, 2014, 21(5): 576-580.
- [13] 胡丽波, 谢津壁, 万坚, 等. 血清胃蛋白酶原及胃泌素在胃部疾病中的表达及意义[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(3): 281-283.
- [14] 方小鹤, 赵平, 王江滨. 血清胃泌素 17 在慢性萎缩性胃炎患者中的表达水平及意义[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(5): 1290-1291.
- [15] Mizuno S, Miki I, Ishida T, et al. Prescreening of a high-risk group for gastric cancer by serologically determined Helicobacter pylori infection and atrophic gastritis[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(11): 3132-3137.

(收稿日期: 2017-02-28 修回日期: 2017-05-09)