

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.07.010

论著·临床研究

匹多莫德口服液辅助治疗传染性单核细胞增多症的疗效分析

吕海涛 沈腾腾 郑吉善 许会卿

(宁波市妇女儿童医院儿科, 浙江 宁波 315000)

[摘要] **目的** 观察匹多莫德口服液辅助治疗传染性单核细胞增多症的疗效及对T淋巴细胞亚群的影响。**方法** 选取2016年7月至2017年6月收治的传染性单核细胞增多症患者共76例为研究对象,随机分为常规治疗组和匹多莫德组各38例,常规治疗组给予注射用更昔洛韦抗病毒及常规对症治疗,匹多莫德组在此基础上加用匹多莫德口服液,疗程2周。分别比较两组临床指标的恢复情况及外周血T淋巴细胞亚群的变化。**结果** 匹多莫德组患儿热退时间、扁桃体炎消退时间、肿大淋巴结缩小时间、肿大肝脾缩小时间及住院时间均较常规治疗组显著缩短($P<0.05$)。匹多莫德组治疗后 $CD3^+$ 、 $CD8^+$ 水平较治疗前及常规治疗组治疗后下降($P<0.001$); $CD4^+$ 水平、 $CD4^+/CD8^+$ 比值较治疗前及对照组治疗后上升($P<0.001$)。对照组在治疗2周后T淋巴细胞亚群较治疗前无明显变化($P>0.05$)。**结论** 匹多莫德口服液辅助治疗传染性单核细胞增多症有良好的临床疗效,并能改善细胞免疫功能,值得临床推广应用。**[中国当代儿科杂志, 2018, 20(7): 563-566]**

[关键词] 传染性单核细胞增多症; T淋巴细胞亚群; 匹多莫德; 细胞免疫功能; 儿童

Clinical effect of pidotimod oral liquid as adjuvant therapy for infectious mononucleosis

LYU Hai-Tao, SHEN Teng-Teng, ZHENG Ji-Shan, XU Hui-Qing. Department of Pediatrics, Ningbo Women and Children's Hospital, Ningbo, Zhejiang 315000, China (Email: 857274858@qq.com)

Abstract: Objective To study the clinical effect of pidotimod oral liquid as adjuvant therapy for infectious mononucleosis and its effect on T lymphocyte subsets. **Methods** A total of 76 children with infectious mononucleosis, who were admitted to the hospital between July 2016 and June 2017, were enrolled and randomly divided into two groups: conventional treatment and pidotimod treatment ($n=38$ each). The children in the conventional treatment group were given antiviral therapy with ganciclovir for injection and symptomatic treatment. Those in the pidotimod treatment group were given pidotimod oral liquid in addition to the treatment in the conventional treatment group. The course of treatment was two weeks for both groups. The two groups were compared in terms of the recovery of clinical indices and the changes in peripheral blood T lymphocyte subsets. **Results** Compared with the conventional treatment group, the pidotimod treatment group had significantly shorter fever clearance time, time to the disappearance of isthmopyra, time to the relief of lymph node enlargement, time to the relief of hepatosplenomegaly, and length of hospital stay ($P<0.05$). After treatment, the pidotimod treatment group had significant reductions in the percentages of $CD3^+$ and $CD8^+$ T cells and had significantly lower percentages of $CD3^+$ and $CD8^+$ T cells than the conventional treatment group ($P<0.001$). The pidotimod treatment group had significant increases in the percentage of $CD4^+$ T cells and $CD4^+/CD8^+$ ratio after treatment, which was significantly higher than those in the conventional treatment group ($P<0.001$). The conventional treatment group had no significant changes in T lymphocyte subsets after treatment ($P>0.05$). **Conclusions** Pidotimod oral liquid has a good clinical effect as the adjuvant therapy for infectious mononucleosis and can improve cellular immune function, so it holds promise for clinical application. **[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(7): 563-566]**

Key words: Infectious mononucleosis; T lymphocyte subset; Pidotimod; Cellular immune function; Child

[收稿日期] 2018-02-07; [接受日期] 2018-06-05

[作者简介] 吕海涛,男,硕士,主治医师。

传染性单核细胞增多症 (infectious mononucleosis, IM) 是由原发性 EB 病毒感染所致, 其典型临床“三联征”为发热、扁桃体炎和颈部淋巴结肿大, 可合并肝脾肿大、外周血异型淋巴细胞增高^[1]。IM 是一种临床常见的急性感染性疾病, 主要见于儿童和青少年, 且多数为良性自限性疾病, 预后良好。少数可进展为慢性活动性 EB 病毒感染和 EB 病毒相关性噬血细胞综合征等严重并发症, 并与鼻咽癌等恶性肿瘤相关。临床上单用更昔洛韦或阿昔洛韦虽能降低病毒复制水平和咽部排毒时间, 但不能减轻病情严重程度、缩短病程和降低并发症的发病率^[2], 故主要是对症治疗。国内研究通过对 IM 患儿外周血淋巴细胞亚群的分析发现 IM 患儿呈现 CD8⁺T 细胞大量增殖, CD4⁺T 细胞、B 细胞、NK 细胞相对减少, CD4⁺/CD8⁺ 比例倒置的免疫功能紊乱现象^[3], 并且有研究认为机体免疫功能紊乱是 EB 病毒感染相关性 IM 的发病因素^[4]。匹多莫德是目前唯一具有广泛生物活性的口服免疫促进剂, 可以增强先天性或适应性免疫反应的活性^[5], 还可以纠正病理条件下 T 淋巴细胞亚群紊

乱状态, 促使 CD4⁺/CD8⁺ 水平恢复至正常^[6], 临床用于小儿反复呼吸道感染的辅助治疗并取得了良好的临床疗效^[6-7], 多项研究也显示匹多莫德口服液可以促进 IM 患儿细胞免疫功能尽快恢复, 改善临床症状及体征。本文比较了常规方案和联合细胞免疫调节剂匹多莫德口服液方案对 IM 患儿的临床疗效及对 T 淋巴细胞亚群的影响, 为 IM 患儿的临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 7 月至 2017 年 6 月于我院住院治疗的 IM 患儿共 76 例为研究对象, 按照随机数字表法将其分为常规治疗组和匹多莫德组各 38 例, 两组患儿在性别、年龄、病程、临床主要症状、体征及入院时外周血 T 淋巴细胞亚群水平等方面比较差异无统计学意义 ($P>0.05$) (表 1~2), 具有可比性。本研究已经获得医院医学伦理委员会批准, 并获得受试者家长或监护人知情同意。

表 1 两组患儿一般资料比较

组别	<i>n</i>	性别 (男:女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, d)	发热 [例 (%)]	咽峡炎 [例 (%)]	淋巴结肿大 [例 (%)]	肝/脾肿大 [例 (%)]
常规治疗组	38	19:19	7.6 $\pm$ 3.4	4.1 $\pm$ 1.3	36(95)	38(100)	38(100)	32(84)
匹多莫德组	38	21:17	7.8 $\pm$ 3.6	4.0 $\pm$ 1.2	37(97)	38(100)	38(100)	31(82)
$\chi^2(t)$ 值		0.208	(0.250)	(0.345)	0.342	—	—	0.092
<i>P</i> 值		0.648	0.821	0.728	0.558	—	—	0.762

表 2 两组患儿入院时 T 淋巴细胞亚群水平比较

($\bar{x} \pm s$, %)

组别	<i>n</i>	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
常规治疗组	38	84 $\pm$ 7	21 $\pm$ 6	58 $\pm$ 5	0.46 $\pm$ 0.19
匹多莫德组	38	84 $\pm$ 7	20 $\pm$ 6	58 $\pm$ 9	0.40 $\pm$ 0.24
<i>t</i> 值		0.150	0.113	0.158	1.200
<i>P</i> 值		0.881	0.936	0.893	0.503

1.2 诊断标准与排除标准

诊断标准: (1) 临床指标: 发热、扁桃体炎、颈部淋巴结肿大、脾脏肿大、肝脏肿大、眼睑水肿; (2) 实验室指标: ①抗 EBV-VCA-IgM 和抗 EBV-VCA-IgG 抗体阳性, 且抗 EBV-NA-IgG 抗体阴性;

②抗 EBV-VCA-IgM 抗体阴性, 但抗 EBV-VCA-IgG 抗体阳性, 且为低亲和力抗体; ③双份血清抗 EBV-VCA-IgG 抗体滴度 4 倍以上升高; ④外周血异型淋巴细胞比例 ≥ 0.10 和 (或) 淋巴细胞增多 $\geq 5.0 \times 10^9/L$ 。满足临床指标中任意 3 项及实验室指标中第 4 项即可临床诊断 IM, 或满足临床指标中任意 3 项及实验室指标中第 1~3 项中任意 1 项即可实验室确诊为 IM^[1]。

排除标准: (1) 合并严重心、脑、肺、肝、肾、血液等疾病, 以及其他感染性疾病; (2) 有过敏体质, 对匹多莫德或其他药物存在过敏反应; (3) 既往 2 周曾服用过糖皮质激素或免疫抑制剂; (4) 不愿参加本项试验。

1.3 治疗方法

常规治疗组给予注射用更昔洛韦(5 mg/kg)(规格50 mg,批号:H10980189,湖北科益药业股份有限公司)静脉滴注,每12 h 1次,连续1周后,改为每日1次,连续1周;同时给予常规对症治疗。匹多莫德组在此基础上加用匹多莫德口服液(0.4 g)(规格0.4 g/7 mL,批号H20090934,意大利多帕药业有限公司)口服,每日2次,疗程2周。

1.4 观察指标

分别观察两组IM患儿发热、扁桃体炎持续时间,淋巴结、肝、脾肿大持续时间,住院天数及用药期间有无不良反应发生,并于出院后随访疗程2周时T淋巴细胞亚群变化情况,外周血T淋巴细胞亚群采用美国BD公司FACSCanto II型流式细胞仪进行检测。

1.5 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行统计学分

析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用两样本 t 检验,两组间治疗前后比较采用重复测量方差分析;计数资料以百分率(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗前后T淋巴细胞亚群监测结果比较

治疗2周后,匹多莫德组患儿CD3⁺、CD8⁺水平较治疗前及常规治疗组治疗后下降($P<0.001$);CD4⁺水平、CD4⁺/CD8⁺比值较治疗前及常规治疗组治疗后升高($P<0.001$)。常规治疗组在治疗2周后T淋巴细胞亚群较治疗前无明显变化($P>0.05$)。见表3。

表3 两组患儿治疗前后T淋巴细胞亚群结果比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺ (%)				CD4 ⁺ (%)			
		治疗前	治疗后	F 值	P 值	治疗前	治疗后	F 值	P 值
常规治疗组	38	84 $\pm$ 7	83 $\pm$ 6	0.92	>0.05	21 $\pm$ 6	22 $\pm$ 8	2.76	>0.05
匹多莫德组	38	84 $\pm$ 7	70 $\pm$ 6	131.5	<0.001	20 $\pm$ 6	27 $\pm$ 6	49.7	<0.001
t 值		0.150	8.920			0.113	2.985		
P 值		>0.50	<0.001			>0.50	<0.01		

续表3

组别	例数	CD8 ⁺ (%)				CD4 ⁺ /CD8 ⁺			
		治疗前	治疗后	F 值	P 值	治疗前	治疗后	F 值	P 值
常规治疗组	38	58 $\pm$ 5	57 $\pm$ 8	0.67	>0.05	0.46 $\pm$ 0.19	0.51 $\pm$ 0.34	1.44	>0.05
匹多莫德组	38	58 $\pm$ 9	44 $\pm$ 8	57.1	<0.001	0.40 $\pm$ 0.24	1.21 $\pm$ 0.36	173.6	<0.001
t 值		0.158	7.327			1.200	8.717		
P 值		>0.50	<0.001			>0.50	<0.001		

2.2 两组患儿临床症状、体征消失时间及住院天数比较

匹多莫德组患儿在热退时间、扁桃体炎消退时间、淋巴结及肝脾缩小时间、住院天数等方面均显著短于常规治疗组($P<0.001$),见表4。

2.3 不良反应监测

两组患儿均未发现与药物相关的明显不良反应发生。

表4 两组患儿临床症状、体征消失时间及住院天数比较 ($\bar{x}\pm s, d$)

组别	例数	热退	扁桃体炎消退	淋巴结缩小	肝脾缩小	住院天数
常规治疗组	38	7.2 $\pm$ 1.3	7.3 $\pm$ 1.5	10.4 $\pm$ 2.0	9.9 $\pm$ 2.5	10.5 $\pm$ 2.4
匹多莫德组	38	4.9 $\pm$ 1.2	5.1 $\pm$ 1.2	7.4 $\pm$ 1.8	7.1 $\pm$ 2.0	7.2 $\pm$ 2.2
t 值		7.937	7.138	6.771	5.521	6.238
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

IM是由EB病毒感染所引起的一组临床综合征,以淋巴结肿大、发热及咽痛为主要临床特点^[8],国内陶佳等^[9]报道IM患儿主要是学龄前期儿童,占44.2%,幼儿期也不少见,占36.4%。IM通常是一种良性自限性疾病,仅需对症治疗。然而,有时可能会病情迁延或出现并发症,从而影响到学习或工作。目前抗病毒药在IM治疗方面是有争议的,其有效性也是不确定的。随着免疫技术被不断应用于临床,IM对患儿免疫系统的影响被大多数学者关注。EB病毒原发感染后引起大量CD8⁺T淋巴细胞增殖,一方面杀伤EB病毒感染的B细胞,一方面侵犯淋巴组织器官、释放炎症因子,主要是Th1型细胞因子,引起一系列的临床症状,所以IM被认为是一种免疫病理性疾病^[10]。黎四平等^[11]研究发现T淋巴细胞凋亡的增加可降低细胞免疫功能,周志平等^[12]报道IM的各种临床症状可能由T淋巴细胞产生的抗EB病毒感染所致的B淋巴细胞免疫反应引起。

匹多莫德是一种新型人工合成的高纯度二肽,化学名为3-L-焦谷氨酰基-L-4-噻唑烷酸,它可调节T细胞亚群的失衡及激活自然杀伤细胞,促进有丝分裂原引起的淋巴细胞增殖,诱导T细胞母细胞化,使免疫功能低下时降低的CD4⁺T细胞及CD4⁺/CD8⁺比值恢复正常^[13]。吴铁峰^[14]研究发现匹多莫德通过调节患儿机体免疫功能,增强机体抵抗力,不仅能显著改善IM患儿临床主要症状,而且还有助于促进患儿机体恢复,缩短病程,这些研究结果也是匹多莫德用于辅助治疗IM的理论依据。本研究观察了匹多莫德口服液对IM患儿淋巴细胞亚群的影响及临床症状的恢复情况,结果显示匹多莫德组在给予匹多莫德口服液治疗2周后,患儿T细胞亚群监测显示CD3⁺、CD8⁺水平较治疗前下降,CD4⁺水平、CD4⁺/CD8⁺比值较治疗前升高,与陈红等^[15]、朱生东等^[16]报道结果一致,说明匹多莫德可有效改善IM患儿的细胞免疫功能。在临床症状及体征改善方面,匹多莫德组患儿分别在热退时间、扁桃体炎消退时间、淋巴结及肝脾缩小时间、住院天数等方面均显著短于常规治疗组,与过毅等^[17]研究结果一致,并且在治疗期间所有患儿均未发现与药物相关的明显不良反应发生,证明了匹多莫德临床应用的安全性。

综上所述,匹多莫德口服液可以促进IM患儿

细胞免疫功能尽快恢复,改善临床症状及体征,缩短临床病程,临床疗效肯定,并且安全性可靠,值得临床推广应用。然而,匹多莫德口服液能否降低IM的严重并发症及预防恶性肿瘤的发生,临床上仍需继续随访研究。

【参考文献】

- [1] 中华医学会儿科学分会感染学组,全国儿童EB病毒感染协作组. 儿童主要非肿瘤性EB病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则建议[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(8): 563-568.
- [2] Torre D, Tambini R. Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: a meta-analysis[J]. Scand J Infect Dis, 1999, 31(6): 543-547.
- [3] 周灵玲, 胡晓蕾, 刘素霞, 等. 传染性单核细胞增多症患儿淋巴细胞亚群变化分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(6): 1523-1524.
- [4] 覃军, 付强. 儿童传染性单核细胞增多症淋巴细胞亚群的变化及临床意义[J]. 长江大学学报(自然科学版)医学卷, 2010, 7(1): 136-137.
- [5] Zuccotti GV, Mameli C. Pidotimod: the past and the present[J]. Ital J Pediatr, 2013, 39: 75.
- [6] Licari A, De Amici M, Nigrisoli S, et al. Pidotimod may prevent recurrent respiratory infections in children[J]. Minerva Pediatr, 2014, 66(5): 363-367.
- [7] 楚文英, 王俊卿. 匹多莫德口服液治疗小儿反复呼吸道感染临床疗效观察[J]. 中国现代医生, 2014, 52(13): 132-134.
- [8] De Paor M, O'Brien K, Fahey T, et al. Antiviral agents for infectious mononucleosis (glandular fever)[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 12: CD011487.
- [9] 陶佳, 陈福雄, 陈德辉, 等. 儿童EB病毒感染及传染性单核细胞增多症临床特点和实验室检查分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(3): 200-203.
- [10] Williams H, Macsween K, McAulay K, et al. Analysis of immune activation and clinical events in acute infectious mononucleosis[J]. J Infect Dis, 2004, 190(1): 63-71.
- [11] 黎四平, 陆小梅, 刘绍基, 等. 传染性单核细胞增多症患儿免疫功能分析[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(16): 1264-1266.
- [12] 周志平, 陈威巍, 汤勃, 等. EB病毒感染及其相关性疾病[J]. 传染病信息, 2013, 26(1): 57-60.
- [13] 李昂, 殷德涛, 赵松, 等. Epstein-Barr病毒RPMS1基因的克隆及其编码区序列分析[J]. 郑州大学学报(医学版), 2005, 40(4): 649-651.
- [14] 吴铁峰. 匹多莫德对传染性单核细胞增多症患儿T淋巴细胞亚群的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(6): 467-471.
- [15] 陈红, 董琳. 匹多莫德联合抗病毒药对传染性单核细胞增多症患儿免疫功能及心肌酶谱的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(4): 329-332.
- [16] 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.
- [17] 过毅, 叶燕娟. 匹多莫德干预治疗儿童传染性单核细胞增多症[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23(10): 128-129.

(本文编辑: 万静)