

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2002204

论著·临床研究

## 重组人干扰素 $\alpha 1b$ 辅助治疗传染性单核细胞增多症疗效的前瞻性随机对照研究

戴莎莎 周凯

(南京医科大学附属儿童医院感染科, 江苏南京 210000)

**[摘要]** **目的** 探究重组人干扰素  $\alpha 1b$  辅助阿昔洛韦治疗对传染性单核细胞增多症(IM)患儿免疫功能、炎症因子及心肌酶谱的影响。**方法** 将2018年1~12月收治入院的182例IM患儿通过随机数字表法分为观察组( $n=91$ )及对照组( $n=91$ )。对照组接受静脉滴注阿昔洛韦治疗,观察组在对照组基础上雾化吸入重组人干扰素  $\alpha 1b$ 。比较两组患儿临床症状、免疫功能、炎症反应、心肌酶谱及不良反应情况。**结果** 观察组体温恢复正常、咽峡炎消失、颈部淋巴结肿大消失、肝大消失、脾大消失时间均短于对照组( $P<0.05$ )。治疗后两组患儿  $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、 $CD19^+$  水平均较治疗前升高,且观察组高于对照组( $P<0.05$ )。治疗后两组患儿  $CD8^+$ 、肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白细胞介素6、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组( $P<0.05$ )。治疗后两组患儿不良反应发生情况比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 重组人干扰素  $\alpha 1b$  辅助阿昔洛韦治疗能有效改善IM患儿免疫功能,抑制机体炎症反应,减轻心肌损伤,进而缓解患儿临床症状。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(9): 953-957]

**[关键词]** 传染性单核细胞增多症; 重组人干扰素  $\alpha 1b$ ; 免疫功能; 炎症反应; 心肌酶谱; 儿童

### Clinical effect of recombinant human interferon $\alpha 1b$ adjuvant therapy in infectious mononucleosis: a prospective randomized controlled trial

DAI Sha-Sha, ZHOU Kai. Department of Infectious Diseases, Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China (Zhou K, Email: kx06m1@163.com)

**Abstract: Objective** To study the clinical effect of recombinant human interferon  $\alpha 1b$  assisting acyclovir on immune function, inflammatory factors, and myocardial zymogram in children with infectious mononucleosis (IM). **Methods** A total of 182 children with IM who were admitted to the hospital from January to December, 2018, were divided into an observation group with 91 children and a control group with 91 children using a random number table. The children in the control group were treated with intravenous drip of acyclovir, and those in the observation group were treated with inhalation of recombinant human interferon  $\alpha 1b$  in addition to the treatment in the control group. The two groups were compared in terms of clinical symptoms, immune function, inflammatory response, myocardial zymogram, and adverse reactions. **Results** Compared with the control group, the observation group had significantly shorter time to body temperature recovery and disappearance of isthmopyra, cervical lymph node enlargement, hepatomegaly, and splenomegaly ( $P<0.05$ ). After treatment, both groups had significant increases in  $CD4^+$ ,  $CD4^+/CD8^+$ , and  $CD19^+$ , and the observation group had significantly higher levels of these markers than the control group ( $P<0.05$ ). After treatment, both groups had significant reductions in the levels of  $CD8^+$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6, creatine kinase, and creatine kinase-MB, and the treatment group had significantly lower levels of these markers than the control group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups after treatment ( $P>0.05$ ). **Conclusions** For children with IM, recombinant human interferon  $\alpha 1b$  assisting acyclovir can effectively improve immune function, inhibit inflammatory reaction, reduce myocardial injury, and thus alleviate clinical symptoms. [Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(9): 953-957]

**Key words:** Infectious mononucleosis; Recombinant human interferon  $\alpha 1b$ ; Immune function; Inflammatory response; Myocardial zymogram; Child

[收稿日期] 2020-03-01; [接受日期] 2020-08-15

[作者简介] 戴莎莎, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 周凯, 男, 主任医师。Email: kx06m1@163.com。

传染性单核细胞增多症 (infectious mononucleosis, IM) 为多发于儿童的传染性疾病, 主要病理机制为 EB 病毒感染<sup>[1-3]</sup>。阿昔洛韦为嘌呤核苷类似物, 在多种病毒性感染的治疗中均有应用, 但抗病毒药物治疗 IM 患儿不良反应发生率较高, 其应用存在争议。崔强华等<sup>[4]</sup> 研究显示, IM 患儿存在免疫功能障碍, 重组人干扰素  $\alpha 1b$  不仅具有抗病毒作用, 更能有效调节机体免疫。目前重组人干扰素  $\alpha 1b$  联合阿昔洛韦治疗 IM 患儿的研究较少, 因此, 本研究以临床症状、免疫功能、炎症因子及心肌酶谱为指标, 对我院感染内科收治的 182 例 IM 患儿进行研究, 旨在探究重组人干扰素  $\alpha 1b$  联合阿昔洛韦治疗 IM 的效果及机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

前瞻性纳入 2018 年 1~12 月我院收治的 182 例 IM 患儿为研究对象, 通过随机数字表法分为观察组 ( $n=91$ ) 及对照组 ( $n=91$ )。观察组男 51 例, 女 40 例; 年龄 2~14 岁, 平均年龄  $5.8 \pm 1.2$  岁; 入院前病程 1~4 d, 平均病程  $2.9 \pm 1.0$  d。对照组男 55 例, 女 36 例; 年龄 1~13 岁, 平均年龄  $5.3 \pm 1.2$  岁; 入院前病程 1~5 d, 平均病程  $2.8 \pm 0.9$  d。两组患儿性别、年龄及入院前病程等一般资料比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性。本研究已获得我院医学伦理委员会批准 (202008070-1), 并取得患儿家属知情同意。

### 1.2 纳入及排除标准

纳入标准: (1) 入组患儿符合《诸福棠实用儿科学》第 8 版中关于 IM 的诊断描述<sup>[5]</sup>; (2) 未合并巨细胞感染、肝炎病毒感染等感染性疾病; (3) 年龄  $\leq 14$  岁; (4) 临床资料完整, 对研究所使用药物无过敏反应。排除标准: (1) 合并噬血细胞综合征; (2) 合并心、肝、肾功能衰竭; (3) 入组前 1 个月内接受免疫调节剂治疗; (4) 合并自身免疫性疾病。

### 1.3 治疗方法

两组患儿均接受护肝、清热、营养支持等常规综合治疗。对照组患儿静脉滴注注射用阿昔洛韦 (国药集团容生制药有限公司, 国药准字 H20034034, 规格: 0.25 g) 进行治疗, 10 mg/kg,

每 8 h 1 次, 持续给药 10 d。观察组在对照组基础上雾化吸入注射用重组人干扰素  $\alpha 1b$  (北京三元基因药业股份有限公司, 国药准字 S20040039, 规格: 10  $\mu\text{g}$ :0.5 mL), 每次 5  $\mu\text{g}$ , 每日 2 次, 治疗持续 1 周。所有治疗均完成后, 进行各项指标检测。

### 1.4 检测指标

(1) 临床症状: 记录两组患儿症状消失/缓解时间, 包括体温恢复正常、咽峡炎消失、颈部淋巴结肿大消失、肝大消失及脾大消失时间; (2) 免疫功能: 通过流式细胞术检测血液标本中  $\text{CD4}^+$ 、 $\text{CD8}^+$ 、 $\text{CD19}^+$ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  水平; (3) 炎症因子: 通过化学发光法对血清标本中白细胞介素 -6 (IL-6) 及肿瘤坏死因子 - $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 水平进行检测; (4) 心肌酶谱: 通过酶促连续发光法检测血清肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 水平; (5) 不良反应: 观察并记录两组患儿治疗过程中不良反应发生情况。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 21.0 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, 治疗前后比较采用配对  $t$  检验。计数资料采用百分率 (%) 表示, 两组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床症状消失时间

观察组体温恢复正常、咽峡炎消失、颈部淋巴结肿大消失、肝大消失、脾大消失时间均短于对照组 ( $P<0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 免疫功能

治疗后两组患儿  $\text{CD4}^+$ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 、 $\text{CD19}^+$  水平较治疗前升高, 且观察组高于对照组 ( $P<0.05$ ); 治疗后两组患儿  $\text{CD8}^+$  水平较治疗前均降低, 且观察组低于对照组 ( $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.3 炎症反应

治疗后, 两组患儿 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平较治疗前均降低, 且观察组低于对照组 ( $P<0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 心肌酶谱

治疗后, 两组患儿 CK、CK-MB 水平较治疗前均降低, 且观察组低于对照组 ( $P<0.05$ ), 见表 4。

表1 两组患儿临床症状消失时间比较 ( $\bar{x} \pm s, d, n=91$ )

组别	体温恢复正常	咽峡炎消失	颈部淋巴结肿大消失	肝大消失	脾大消失
对照组	6.1 ± 1.4	9.6 ± 2.4	7.2 ± 2.0	7.8 ± 1.5	7.9 ± 1.7
观察组	4.6 ± 1.1	7.2 ± 1.9	5.0 ± 1.4	6.0 ± 1.4	5.5 ± 1.2
<i>t</i> 值	8.437	7.479	8.597	8.369	11.002
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表2 两组患儿免疫功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n=91$ )

组别	CD4 <sup>+</sup> (%)				CD8 <sup>+</sup> (%)			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	25 ± 6	27 ± 7	2.069	0.040	37 ± 7	32 ± 6	5.174	<0.001
观察组	24 ± 7	36 ± 7	11.564	<0.001	38 ± 7	28 ± 5	11.089	<0.001
<i>t</i> 值	1.035	8.673			0.964	4.886		
<i>P</i> 值	0.302	<0.001			0.337	<0.001		

  

组别	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>				CD19 <sup>+</sup> (%)			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	0.67 ± 0.22	1.30 ± 0.28	16.877	<0.001	5.8 ± 2.7	13.0 ± 6.7	9.508	<0.001
观察组	0.64 ± 0.23	1.77 ± 0.39	23.808	<0.001	6.0 ± 2.4	18.7 ± 5.2	21.154	<0.001
<i>t</i> 值	0.899	9.339			0.528	6.411		
<i>P</i> 值	0.370	<0.001			0.598	<0.001		

表3 两组患儿炎症反应指标比较 ( $\bar{x} \pm s, ng/L, n=91$ )

组别	TNF-α				IL-6			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	2.5 ± 0.6	1.7 ± 0.5	9.771	<0.001	18.8 ± 3.8	15.5 ± 2.3	7.087	<0.001
观察组	2.4 ± 0.5	1.1 ± 0.4	19.367	<0.001	19.2 ± 3.9	10.1 ± 2.5	18.739	<0.001
<i>t</i> 值	1.221	8.939			0.701	15.164		
<i>P</i> 值	0.224	<0.001			0.484	<0.001		

注: [TNF-α] 肿瘤坏死因子-α; [IL-6] 白细胞介素6。

表4 两组患儿CK、CK-MB水平比较 ( $\bar{x} \pm s, U/L, n=91$ )

组别	CK				CK-MB			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	136 ± 14	125 ± 11	5.894	<0.001	35.2 ± 1.7	25.4 ± 2.7	29.301	<0.001
观察组	135 ± 14	99 ± 12	18.625	<0.001	34.8 ± 1.7	18.6 ± 1.4	70.172	<0.001
<i>t</i> 值	0.482	15.236			1.587	21.328		
<i>P</i> 值	0.631	<0.001			0.114	<0.001		

注: [CK] 肌酸激酶; [CK-MB] 肌酸激酶同工酶。

## 2.5 安全性分析

观察组患儿发生并发症5例(5/91, 5%), 其中腹泻2例, 恶心3例; 对照组患儿发生并发症7例(7/91, 8%), 其中腹泻3例, 恶心4例。两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义

( $\chi^2=0.871, P=0.351$ )。

## 3 讨论

IM虽然具有一定的自限性, 但仍可引发多器

官功能衰竭、神经系统损害等严重症状，甚至会危及患儿生命安全<sup>[6-7]</sup>，目前尚无特效药物，因此其治疗方案的探索为临床工作者关注的重点。阿昔洛韦可干扰病毒复制，为IM临床治疗的基础抗病毒药物，但实践显示，阿昔洛韦单药治疗IM疗效有限<sup>[8]</sup>。干扰素为机体受病毒侵袭后分泌的重要免疫因子，重组人干扰素 $\alpha 1b$ 为基因工程产物，可通过多种途径发挥抗病毒效果，本研究采用重组人干扰素 $\alpha 1b$ 辅助阿昔洛韦治疗IM，对患儿各项指标均有良好的改善作用。

EB病毒可侵袭IM患儿免疫细胞，使得具有调节机体免疫功能的CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞耗竭，而具有抑制性/杀伤性的CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞大量增殖，最终导致机体免疫抑制<sup>[9-10]</sup>。孙丹等<sup>[11]</sup>研究提出，IM患儿CD19<sup>+</sup>表达水平显著低于健康儿童，且急性期IM患儿CD19<sup>+</sup>表达水平显著低于恢复期IM患儿，亦说明IM患儿存在机体免疫功能紊乱。本研究中，治疗后两组CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>水平较治疗前升高，且观察组高于对照组；治疗后两组CD8<sup>+</sup>水平均较治疗前降低，且观察组低于对照组。说明两组患儿机体免疫功能均有所恢复，且观察组免疫抑制解除更为显著。阿昔洛韦可干扰病毒DNA多聚酶的合成，抑制DNA多聚酶对EB病毒复制的辅助作用，同时模拟核苷酸直接渗入病毒DNA中，使得DNA延长受阻，以减少EB病毒的复制<sup>[12-13]</sup>。重组人干扰素 $\alpha 1b$ 一方面可结合细胞表面干扰素受体，激活JAK-STAT等细胞内多种信号通路，促进磷酸二酯酶、2',5'-寡腺苷酸合成酶等抗病毒因子及蛋白的分泌，直接抑制EB病毒增殖<sup>[14]</sup>；另一方面可提高巨噬细胞吞噬功能、激活自然杀伤细胞，提高机体免疫功能，起到间接的抗病毒效果<sup>[15]</sup>，从而减轻EB病毒大量复制对机体CD4<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>的消耗作用，降低CD8<sup>+</sup>分泌大量细胞因子所产生的细胞杀伤作用，减轻机体免疫损伤。IM患儿机体存在异常免疫应答，高水平的CD8<sup>+</sup>可分泌并诱导多种炎症因子（TNF- $\alpha$ 、IL-6等）产生，并损伤机体组织器官，导致心肌内的各种酶进入血液循环<sup>[16-17]</sup>。本研究中，重组人干扰素 $\alpha 1b$ 辅助阿昔洛韦对机体免疫功能的恢复作用更佳，因此治疗后，观察组患儿TNF- $\alpha$ 、IL-6、CK、CK-MB水平低于对照组，提示重组人干扰素 $\alpha 1b$ 辅助阿昔洛韦治疗可有效降低机体炎症反应，

控制患儿心肌损伤。单鸣凤等<sup>[18]</sup>研究亦显示在抗病毒药物的基础上加用重组人干扰素 $\alpha 1b$ 治疗IM可改善患儿细胞免疫。

IM患儿主要病理特征为淋巴网状组织增生，可表现出多种临床症状，严重影响了患儿的正常生活<sup>[19]</sup>。本研究中观察组体温恢复正常、咽峡炎消失、颈部淋巴结肿大消失、肝大消失、脾大消失时间低于对照组。程波利等<sup>[20]</sup>研究显示，重组人干扰素 $\alpha 1b$ 可促进IM患儿体内异型淋巴细胞恢复，恢复机体正常免疫功能，并控制病毒复制，从而抑制机体异常抗病毒反应产生的免疫损伤，迅速缓解患儿病情。此外本研究结果还显示，两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义，说明加用重组人干扰素 $\alpha 1b$ 治疗IM，并未增加患儿不良反应发生率。

综上，重组人干扰素 $\alpha 1b$ 辅助阿昔洛韦能有效改善IM患儿免疫功能，抑制机体炎症反应，减轻心肌损伤，进而缓解患儿临床症状，值得临床应用。

#### [参 考 文 献]

- [1] 郑岚,程娟,潘秋辉,等.抗EB病毒衣壳抗原IgG抗体亲和力诊断儿童传染性单核细胞增多症的价值及患儿免疫状态的变化[J].检验医学,2019,34(5):408-414.
- [2] Hedström AK, Lima Bomfim I, Hillert J, et al. Obesity interacts with infectious mononucleosis in risk of multiple sclerosis[J]. Eur J Neurol, 2015, 22(3): 578-e38.
- [3] 邓士勇,陈明,王旭东,等.联合检测HLA-G、IL-6在传染性单核细胞增多症患者中的诊断价值[J].中国实验血液学杂志,2018,26(4):1210-1214.
- [4] 崔强华,孙莉,吴琳,等.EB病毒感染对儿童传染性单核细胞增多症T细胞亚群的影响[J].重庆医学,2017,46(25):3491-3493.
- [5] 江载芳,申昆玲,沈颖.诸福棠实用儿科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2015:916-919.
- [6] 朱紫瑶,陈阳,徐志伟.传染性单核细胞增多症患者自然杀伤细胞G2A表达与临床的相关性[J].中华传染病杂志,2018,36(12):754-756.
- [7] Mk S, S S, H VN. Spontaneous splenic rupture in a case of infectious mononucleosis[J]. J Assoc Physicians India, 2019, 67(7): 90-92.
- [8] 张其相,张建华.复方甘草酸苷联合阿昔洛韦治疗小儿传染性单核细胞增多症的临床观察[J].中国药房,2015,26(36):5080-5082.
- [9] Liu J, Zhou Y, Yu Q, et al. Higher frequency of CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>ICOS<sup>+</sup>PD1<sup>+</sup> T follicular helper cells in patients with infectious mononucleosis[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(45): e2061.

- [10] 邢超, 邵美娟, 杨建环, 等. 传染性单核细胞增多症儿童外周血 T 细胞亚群的变化及意义 [J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(10): 1206-1208.
- [11] 孙丹, 李艳艳, 田秀颖, 等. IM 患儿外周血单核细胞 TLR2、TLR9 及 CD19<sup>+</sup>、CD23<sup>+</sup> 表达水平及意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(6): 707-709.
- [12] 陈凡, 朱立勤, 刘洋. 阿昔洛韦治疗儿童肝移植受者 EB 病毒血症的安全性评价 [J]. 中国药房, 2016, 27(3): 313-315.
- [13] Zarrouk K, Piret J, Boivin G. Herpesvirus DNA polymerases: structures, functions and inhibitors[J]. Virus Res, 2017, 234: 177-192.
- [14] 黄艳娟, 张国成, 刘瑞清, 等. 重组人干扰素  $\alpha$ 1b 对呼吸道合胞病毒感染小鼠酪氨酸蛋白激酶 / 信号传导与转录活化因子通路的影响 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(10): 772-775.
- [15] 崔利丹, 金志鹏, 王琪, 等. 重组人干扰素  $\alpha$ -1b 联合人免疫球蛋白对毛细支气管炎重症患儿临床疗效及血清细胞因子表达的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(4): 403-406.
- [16] 谢晓英, 林向华, 何健, 等. 淋巴细胞参数 LYMPH-Y 在 EB 感染的传染性单核细胞增多症患者中的变化及应用价值 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(18): 4111-4113.
- [17] 蒋楠楠, 邱伟东, 刘集鸿. 外周血异型淋巴细胞检查与 EBV DNA 定量检测在 IM 的早期诊断价值 [J]. 浙江临床医学, 2018, 20(7): 1281-1283.
- [18] 单鸣凤, 胡静, 穆原, 等. 更昔洛韦联合干扰素  $\alpha$ 1b 雾化吸入治疗儿童传染性单核细胞增多症的疗效 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(15): 1174-1178.
- [19] Medović R, Igrutinović Z, Radojević-Marjanović R, et al. Clinical and laboratory differences between Epstein-Barr and cytomegalovirus infectious mononucleosis in children[J]. Srp Arh Celok Lek, 2016, 144(1-2): 56-62.
- [20] 程波利, 刘崇海, 许玉霞, 等. 重组人干扰素  $\alpha$ -1b 治疗儿童传染性单核细胞增多症的疗效评价 [J]. 重庆医学, 2018, 47(15): 2083-2084.

( 本文编辑: 万静 )