

论著·临床研究

细菌溶解产物对支气管哮喘合并反复呼吸道感染 患儿血清 β 防御素 1 及免疫球蛋白的影响

廖嘉仪 张涛

(广州市越秀区儿童医院呼吸科, 广东 广州 510115)

[摘要] **目的** 探讨细菌溶解产物治疗支气管哮喘合并反复呼吸道感染患儿的临床疗效及其对血清人 β -防御素-1(hBD-1)和免疫球蛋白(Ig)等物质的影响。**方法** 采用随机、双盲法将2011年1~12月期间患支气管哮喘合并反复呼吸道感染的62例患儿分成两组,在进行规范的吸入糖皮质激素治疗的同时分别给予细菌溶解产物或安慰剂治疗,观察两组患儿临床疗效及治疗前、治疗6个月和12个月后血清各指标水平及可能出现的不良反应。血清hBD-1应用酶联免疫吸附法(ELISA)检测;血清IgA、IgG、IgM应用免疫比浊法检测;尿素(UREA)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)分别用酶速率法和速率法检测。**结果** 与安慰剂组及治疗前比较,细菌溶解产物组治疗6个月及12个月后呼吸道感染次数均明显减少(均 $P<0.05$);与安慰剂组及治疗前比较,细菌溶解产物组治疗6个月及12个月后血清hBD-1、IgA、IgG浓度均显著升高(均 $P<0.05$);IgM、UREA和ALT浓度在两组间和治疗前后比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患儿共发生不良反应3例,其中腹痛2例,便秘1例,程度均较轻。**结论** 细菌溶解产物治疗支气管哮喘合并反复呼吸道感染患儿具有有效性和安全性,可提高hBD-1、IgA、IgG水平,减少急性呼吸道感染的发生。[中国当代儿科杂志, 2014, 16(5): 508-512]

[关键词] 细菌溶解产物;支气管哮喘;反复呼吸道感染;人 β -防御素-1;免疫球蛋白;儿童

Influence of OM-85 BV on hBD-1 and immunoglobulin in children with asthma and recurrent respiratory tract infection

LIAO Jia-Yi, ZHANG Tao. Department of Respiratory Disease, Guangzhou Children's Hospital of Yuexiu District, Guangzhou 510115, China (Zhang T, Email: zhangtaoip2001@163.com)

Abstract: Objective To observe the clinical therapeutic effect of OM-85 BV(OM-85 Broncho-Vaxom) in children with asthma and recurrent respiratory tract infection, and the effect of OM-85 BV on human β -defensins 1(hBD-1) and immunoglobulin levels. **Methods** Sixty-two children with asthma and recurrent respiratory infection treated between 2011 January and December were divided into two groups by the randomized, double blind method: a treatment group and a control group. With inhaling corticosteroids, the treatment group was given OM-85 BV, and the control group was given a placebo. Clinical curative effects and adverse reactions were observed. Serum levels of hBD-1, IgA, IgG, IgM and urea and alanine aminotransferase (ALT) were measured before treatment and 6 months and 12 months after treatment. **Results** Compared with the control group and before treatment, the frequency of respiratory tract infection was reduced in the treatment group 6 months and 12 months after treatment ($P<0.05$), and serum levels of hBD-1, IgA and IgG in the treatment group increased significantly ($P<0.05$). There was no significant difference in serum levels of urea, ALT and IgM between the control and treatment groups ($P>0.05$). Mild adverse reactions occurred in 3 cases in the two groups, 2 cases of abdominal pain and 1 cases of constipation. **Conclusions** OM-85 BV can improve serum levels of hBD-1, IgA and IgG, reduce the occurrence of acute respiratory tract infection and cause mild adverse reactions, suggesting its satisfactory therapeutic effect and safety in the treatment of asthma combined with recurrent respiratory tract infection in children. [Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(5): 508-512]

Key words: OM-85 Broncho-Vaxom; Bronchial asthma; Recurrent respiratory tract infection; Human β -defensins 1; Immunoglobulin; Child

[收稿日期] 2013-10-27; [接受日期] 2014-02-09

[基金项目] 广州市医药卫生科技项目(2009-YB-177)。

[作者简介] 廖嘉仪,女,硕士,主治医师。

[通信作者] 张涛,男,副主任医师。

大部分支气管哮喘(哮喘)患儿经过规范吸入糖皮质激素均能得到理想控制^[1],但合并反复呼吸道感染(recurrent respiratory tract infections, RRTIs)的哮喘患儿容易因为急性呼吸道感染而诱发或加重哮喘症状,从而使哮喘长期停留在部分控制或未控制状态。因此,哮喘合并RRTIs的患儿除了进行规范化的哮喘治疗外,有效防治RRTIs也是哮喘治疗成功与否的关键之一。

RRTIs是儿科一种常见的临床现象^[2],研究表明反复呼吸道感染与人 β -防御素-1(hBD-1)、免疫球蛋白水平有关^[3-6]。细菌溶解产物是8种细菌的冻干溶解物,目前国内外研究证实其对RRTIs是有疗效的,但用药方案疗程仍未统一^[7],而且研究期限多数为6个月^[8],对于RRTIs患儿观察时间较短。本研究采用随机、双盲法将2011年1~12月在我院收治的62例哮喘合并RRTIs患儿分成2组,在进行规范吸入糖皮质激素治疗的同时给予细菌溶解产物或安慰剂后,观察两组患儿临床疗效和治疗6个月后、12个月后hBD-1、IgA、IgG、IgM水平及可能出现的不良反应,探讨细菌溶解产物治疗哮喘合并RRTIs的有效性、安全性及其可能的原因。

1 资料与方法

1.1 研究对象及纳入排除标准

选取2011年1~12月在广州市越秀区儿童医院呼吸科住院及门诊就诊的哮喘合并RRTIs患儿为研究对象。

纳入标准:(1)年龄1~12岁。(2)所有患儿均符合哮喘诊断标准^[1]且处于哮喘非急性发作期,规范吸入糖皮质激素治疗至少3个月。(3)符合RRTIs诊断标准^[9],具体如下:RRTIs指1年以内发生上、下呼吸道感染的次数频繁,超出正常范围,其中,①反复上呼吸道感染次数两次感染间隔时间至少7d以上;②若上呼吸道感染次数不够,可以将上、下呼吸道感染次数相加,反之则不能。但若反复感染是以下呼吸道为主,则应定义为反复下呼吸道感染;③确定次数须连续观察1年;④反复肺炎指1年反复患肺炎 ≥ 2 次,肺炎须由肺部体征和影像学证实,两次肺炎诊断

期间肺炎体征和影像学改变应完全消失。

排除标准:(1)对细菌溶解产物成分过敏者;(2)检测前3个月内接受过输血或免疫调节剂治疗者;(3)正接受皮质激素或其他免疫抑制剂治疗者;(4)患急性发热性疾病者;(5)不能整粒吞服细菌溶解产物胶囊者。

1.2 实验分组

本研究采取随机、双盲、安慰剂对照试验。药物由1名不参加临床观察的药师专职负责管理,由该药师将细菌溶解产物(瑞士欧姆制药有限公司OM PHARMA,进口药品注册证号:S20100063,规格3.5 mg/粒)及安慰剂分别按6盒一组予以电脑随机编号。入选病例通过电脑随机编号后给予相应编号的药物治疗。细菌溶解产物及安慰剂外观、颜色及味道一致,参与临床观察的医师及患儿均不知道所属治疗组别。入选病例试验观察期间均继续进行规范的吸入糖皮质激素治疗。

入选总病例数62例,细菌溶解产物及安慰剂组各31例。其中细菌溶解产物组男11例,女20例,年龄 4.5 ± 0.7 岁;安慰剂组男12例,女19例,年龄 4.5 ± 0.6 岁。分别给予细菌溶解产物或安慰剂治疗,药物用法参考Gutierrez-Tarango等^[10]研究,具体如下:试验开始后第1~3个月,第7~9个月,每月前10d服用,均为每日早晨空腹整粒胶囊吞服,每日1次,其余时间停用。随访观察时间为12个月,试验开始后第1~3个月每2周复诊1次,第4~6个月每4周复诊1次,第7~9个月每2周复诊1次,第10~12个月每4周复诊1次。每次复诊医生均要通过医院电脑信息系统查询试验期间患儿因急性呼吸道感染而门诊就诊或住院的情况;患儿家长需日常记录可能出现的不良反应并在复诊时交复诊医生。本研究获医院伦理委员会批准并获得家长书面知情同意。

1.3 血清制备

治疗前、治疗6个月、治疗12个月后均空腹采集静脉血5 mL,肝素抗凝,2500 r/min离心5 min,分离出血清,置于-20℃冰箱保存。

1.4 血清中各指标浓度测定

应用酶联免疫吸附法检测血清中hBD-1浓度,试剂盒选用美国ADL公司的hBD-1酶联免疫分析试剂盒。应用免疫比浊法测定血清IgA、IgG、IgM

浓度,试剂盒选用上海复星长征医学科学有限公司的IgA、IgG、IgM测定试剂盒。应用酶速率法测定尿素(UREA)浓度,试剂盒选用北京科美生物技术有限公司的UREA测定试剂盒。应用速率法测定丙氨酸氨基转移酶(ALT)浓度,试剂盒选用上海复星长征医学科学有限公司的ALT测定试剂盒。

1.5 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行统计学分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两样本均数比较应用 t 检验,多组样本均数比较应用方差分析(F 检验), $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组哮喘合并RRTIs患儿治疗前后呼吸道感染次数比较

治疗前两组间呼吸道感染次数比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗6个月和治疗12个月后,与安慰剂组比较,细菌溶解产物组患儿的呼吸道感染次数均减少(均 $P<0.05$)。与治疗前比较,细菌溶解产物组在治疗6个月和治疗12个月后呼吸道感染次数均减少(均 $P<0.05$);与治疗6个月后比较,细菌溶解产物组在治疗12个月后呼吸

道感染次数差异无统计学意义($P>0.05$)。而安慰剂组在治疗前后呼吸道感染次数比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 两组哮喘合并RRTIs患儿治疗前后血清各指标浓度比较

两组患儿治疗前hBD-1、IgA、IgG、IgM、UREA和ALT浓度基础值比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。与安慰剂组比较,细菌溶解产物组在治疗6个月和12个月后hBD-1、IgA、IgG浓度均有升高(均 $P<0.05$),而IgM、UREA和ALT浓度差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

与治疗前比较,细菌溶解产物组在治疗6个月和12个月后hBD-1、IgA、IgG浓度均升高(均 $P<0.05$);与治疗6个月后比较,细菌溶解产物组在治疗12个月后hBD-1、IgA、IgG浓度差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。而细菌溶解产物组IgM、UREA和ALT浓度及安慰剂组血清各指标浓度在治疗前后差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表2。

2.3 两组哮喘合并RRTIs患儿不良反应比较

共有3例患儿出现临床不良反应事件,其中细菌溶解产物组2例,腹痛1例,便秘1例;安慰剂组1例,表现为腹痛。不良反应程度均较轻,不需特殊处理,无1例患儿因不良反应而退出。

表1 两组哮喘合并RRTIs患儿治疗12个月前后呼吸道感染次数比较 ($n=31, \bar{x}\pm s$)

组别	上呼吸道感染(次)			F 值	P 值	下呼吸道感染(次)			F 值	P 值
	治疗前	6个月	12个月			治疗前	6个月	12个月		
安慰剂组	7.2 $\pm$ 1.1	6.9 $\pm$ 0.9	7.0 $\pm$ 1.0	1.09	0.34	3.1 $\pm$ 0.7	3.4 $\pm$ 0.7	3.0 $\pm$ 0.9	1.88	0.16
细菌溶解产物组	7.5 $\pm$ 1.2	4.0 $\pm$ 0.7 ^a	3.5 $\pm$ 0.9 ^a	164.72	<0.01	3.0 $\pm$ 0.8	1.0 $\pm$ 0.5 ^a	0.8 $\pm$ 0.4 ^a	131.24	<0.01
t 值	1.19	4.72	15.57			0.68	14.66	12.49		
P 值	0.99	<0.01	<0.01			0.50	<0.01	<0.01		

注: a 为与治疗前比较, $P<0.05$ 。

表2 两组哮喘合并RRTIs治疗前后血清各指标浓度比较 ($n=31, \bar{x}\pm s$)

组别	hBD-1(μ g/mL)			F 值	P 值	IgA(g/L)			F 值	P 值	IgG(g/L)			F 值	P 值
	治疗前	6个月	12个月			治疗前	6个月	12个月			治疗前	6个月	12个月		
安慰剂组	10 $\pm$ 4	10 $\pm$ 4	10 $\pm$ 4	0.03	0.97	1.2 $\pm$ 0.6	1.2 $\pm$ 0.4	1.2 $\pm$ 0.5	0.06	0.95	8.7 $\pm$ 2.7	9.0 $\pm$ 1.8	9.2 $\pm$ 1.9	0.29	0.74
细菌溶解产物组	10 $\pm$ 2	13 $\pm$ 7 ^a	14 $\pm$ 5 ^a	3.93	0.023	1.2 $\pm$ 0.6	1.5 $\pm$ 0.5 ^a	1.6 $\pm$ 0.5 ^a	4.23	0.021	8.7 $\pm$ 2.7	10.0 $\pm$ 2.2 ^a	9.8 $\pm$ 1.6 ^a	3.14	0.048
t 值	0.05	2.09	3.09			0.08	2.08	2.55			0.07	21.65	21.39		
P 值	0.98	0.04	<0.01			0.94	0.04	0.01			0.94	<0.01	<0.01		

续表 2

组别	IgM(g/L)				F 值	P 值	UREA(mmol/L)				F 值	P 值	ALT(U/L)				F 值	P 值
	治疗前	6 个月	12 个月				治疗前	6 个月	12 个月				治疗前	6 个月	12 个月			
安慰剂组	2.1 ± 0.4	2.1 ± 0.3	2.1 ± 0.3	0.01	0.99		3.8 ± 1.1	3.7 ± 0.7	3.5 ± 0.5	1.05	0.35		18 ± 7	19 ± 7	19 ± 8	0.04	0.96	
细菌溶解产物组	2.1 ± 0.6	2.0 ± 0.3	2.0 ± 0.3	0.49	0.61		3.5 ± 1.0	3.6 ± 0.5	3.5 ± 0.5	0.12	0.88		22 ± 10	23 ± 10	22 ± 10	0.09	0.91	
t 值	0.12	0.48	1.30				1.03	1.02	0.00				1.58	1.90	1.59			
P 值	0.90	0.63	0.20				0.31	0.31	1.00				0.12	0.06	0.12			

注: a 为与治疗前比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

哮喘是儿童常见的慢性呼吸道疾病之一, 儿童又是 RRTIs 的高发人群, 目前研究显示感染能诱发或加重哮喘的发生和发展^[11-13], RRTIs 与哮喘病情的严重程度也密切相关^[14-15]。使用免疫调节剂能否调节哮喘合并 RRTIs 患儿的机体免疫功能, 从而预防 RRTIs 的发生, 是目前临床上值得探讨的问题。国外系统回顾分析研究显示, 细菌溶解产物能有效减少儿童 RRTIs 的次数^[16]。本研究的结果也显示, 哮喘合并 RRTIs 患儿口服细菌溶解产物能使治疗后 6 个月及 12 个月与治疗前比较, 呼吸道感染次数明显减少。

有关细菌溶解产物防治儿童 RRTIs 的作用机制目前尚未完全明确。hBD-1 是机体的一类重要的固有免疫分子, 其不但在固有免疫中发挥着重要的作用, 在获得性免疫方面也可通过对树突状细胞和 T 细胞的趋化发挥着更为重要的作用^[17-18]。目前细菌溶解产物的药理学特性显示可以启动固有免疫和提高获得性免疫应答^[7]。本研究结果也显示, 服用细菌溶解产物后的 6 个月及 12 个月 hBD-1、IgA、IgG 浓度均升高, 提示哮喘合并 RRTIs 患儿的机体免疫功能有所提升, 这或许是该类患儿 RRTIs 次数减少的机制之一。

国外也有使用细菌溶解产物不同于本研究疗程的方案来辅助治疗儿童喘息的研究^[19], 每月连服 10 d, 仅连用 3 个月, 观察 1 年后显示呼吸道感染次数减少。本研究显示, 药物治疗 12 个月后 hBD-1、IgA、IgG 和 IgM 浓度以及临床疗效与治疗 6 个月后比较差异均无统计学意义, 是否说明 1 年内无需服用 6 个月就可以达到减少呼吸道感染次数的目的, 今后将进一步研究细菌溶解产物使体内 hBD-1、IgA、IgG 浓度升高维持的时间。

本研究结果显示, 细菌溶解产物组不良反应

发生率与安慰剂组比较无明显差异, 用药前后患儿肝功能、肾功能等生化指标均无明显变化。

综上所述, 儿童哮喘合并 RRTIs 患儿在规律吸入糖皮质激素的基础上, 使用细菌溶解产物可提高 hBD-1、IgA、IgG 水平, 从而提升机体免疫功能, 减少呼吸道感染的次数, 具有有效性和安全性。

[参 考 文 献]

- [1] 中华医学会儿科学会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南 [J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(10): 745-753.
- [2] 陈慧中. 儿童反复呼吸道感染判断条件及反复肺炎诊断思路 [J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(3): 163-165.
- [3] 李小青, 段明玥, 李丹, 等. 反复呼吸道感染患儿细胞及体液免疫功能分析 [J]. 中国妇幼保健研究, 2013, 24(4): 469-471.
- [4] 洪建国. 儿童反复呼吸道感染细菌提取物的临床应用 [J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(3): 165-168.
- [5] 陈楠, 赵晓东. 免疫增强剂在儿童反复呼吸道感染中的治疗地位 [J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(3): 168-172.
- [6] 张涛, 廖嘉仪. 反复肺炎婴幼儿血清 β -防御素-1 和免疫球蛋白 A、G、M 水平的研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(6): 431-433.
- [7] 朱冰梅, 郭继龙. 2011《中国实用儿科杂志》“泛福舒”儿科专家高峰论坛会议纪要 [J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(4): 253-255.
- [8] 庄帝钱, 赵芳, 李耀武. 泛福舒对反复呼吸道感染儿童黏膜免疫功能的影响 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(32): 100-101.
- [9] 中华医学会儿科学会呼吸学组. 反复呼吸道感染的临床概念和处理原则 [J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(2): 108-110.
- [10] Gutierrez-Tarango MD, Berber A. Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months[J]. CHEST, 2001, 119(6): 1742-1748.
- [11] Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report[J]. Allergy, 2008, 63(1): 5-34.
- [12] Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma[J]. Allergy, 2012, 67(8): 976-997.
- [13] The GINA Board of Directors, The GINA Science Committee.

- Global strategy for asthma management and prevention 2012(update)[EB/OL]. [2013-11-19]. <http://www.ginasthma.org/documents/4>.
- [14] De Moraes Lui C, Oliveira LC, Diogo CL, et al. Immunoglobulin G subclass concentrations and infections in children and adolescents with severe asthma[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2002, 13(3): 195-202.
- [15] Pfefferle PI, Prescott SL, Kopp M. Microbial influence on tolerance and opportunities for intervention with prebiotics/probiotics and bacterial lysates[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(6): 1453-1463.
- [16] Schaad UB. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review[J]. *World J Pediatr*, 2010, 6(1): 5-12.
- [17] Matsushita I, Hasegawa K, Nakata K, et al. Genetic variants of human beta-defensin-1 and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 291(1): 17-22.
- [18] 都勇, 孙书明, 李玉. 肿瘤坏死因子- α , 人类 β -防御素-1 基因多态性与慢性阻塞性肺病相关性的研究[J]. *中国临床医学*, 2008, 15(3): 329-331.
- [19] Razi CH, Harmanci K, Abaci A, et al. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(4): 763-769.
- (本文编辑: 程庆梅)

· 消息 ·

2014 年《中国当代儿科杂志》征订征稿启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管, 中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 中国科学引文数据库(CSCD)收录期刊, 北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国 MEDLINE、美国《化学文摘》(CA)和荷兰《医学文摘》(EM)收录期刊。同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊, 并被《中国期刊网》《中国学术期刊(光盘版)》全文收录, 2013 年本刊又通过了世界卫生组织西太平洋地区索引评审委员会的评审, 顺利进入了西太平洋地区索引(WPRIM)数据库。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重, 反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国外儿科动态、论著(临床研究、实验研究、疑难病研究)、临床经验、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊, 每月 15 日出版, 向国内外公开发行人。从 2014 年开始本刊全新改版, 版面编排、设计更加美观, 且全本杂志改为彩色印刷, 欢迎全国各高等医学院校, 各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位, 各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价 20 元, 全年 240 元。邮发代号: 国内 42-188; 国外 3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件远程处理系统, 免收审稿费。审稿周期 4~6 周。欲浏览本刊或投稿, 请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

联系地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号《中国当代儿科杂志》编辑部, 邮编: 410008

电话: 0731-84327402 传真: 0731-84327922 Email: ddek7402@163.com 网址: <http://www.cjcp.org>

中国当代儿科杂志编辑部

2014 年 1 月 15 日