

## 难治性肺炎支原体肺炎患儿免疫功能变化及匹多莫德的治疗作用

严永东

苏州大学附属儿童医院(江苏苏州 215003)

**摘要:** 目的 探讨难治性肺炎支原体肺炎(MPP)患儿免疫功能变化及匹多莫德的治疗作用。方法 采用免疫透射比浊法和流式细胞仪技术检测 66 例难治性 MPP 和 40 例普通 MPP 患儿外周血免疫球蛋白和淋巴细胞亚群,并以 18 例健康儿童作为对照。66 例难治性 MPP 分为二组, MPP 治疗组口服阿奇霉素和匹多莫德, MPP 对照组仅口服阿奇霉素,剂量和疗程相同。结果 难治性和普通 MPP 患儿 CD4<sup>+</sup>及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值低于正常对照组(P < 0.05), CD8<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>及 IgG、IgM 水平高于正常对照组(P < 0.05), 难治性 MPP 组 CD3<sup>+</sup>、CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>明显低于普通 MPP 组和正常对照组, CD19<sup>+</sup>明显高于普通 MPP 组和正常对照组(P 均 < 0.05); 匹多莫德治疗后 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值有明显升高(P < 0.05), MPP 治疗组平均病情反复次数、症状持续时间、使用抗生素时间均较 MPP 对照组明显减少(P 均 < 0.01)。结论 难治性肺炎支原体肺炎患儿存在 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞(NK)免疫功能低下和 B 淋巴细胞异常活化, 匹多莫德可提高 T 细胞数量、增强 CD4<sup>+</sup>辅助性 T 细胞功能, 有助于肺炎支原体肺炎的恢复并减少复发。 [临床儿科杂志, 2008, 26(7): 570- 572]

**关键词:** 肺炎支原体; 肺炎; 免疫功能; 匹多莫德; 治疗

**中图分类号:** R725 **文献标识码:** B **文章编号:** 1000- 3606(2008)07- 0570- 03

Changes of immune function in children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia and effects of pidotimod YAN Yong-dong ( Children's Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou 215003, Jiangsu, China)

**Key words:** mycoplasma pneumoniae; pneumonia; immune function; pidotimod; therapy

肺炎支原体肺炎 ( mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP) 是儿科最常见的非典型肺炎之一, 近年来发病率有逐年增高趋势。在临床实践过程中, 部分 MPP 患儿虽经足量、足疗程大环内酯类抗生素治疗, 但仍表现为病情迁延不愈或反复, 即所谓难治性 MPP<sup>[1]</sup>, 其病因及发病机制尚不清楚。本研究探讨了难治性 MPP 患儿免疫功能的变化, 并予匹多莫德进行干预, 取得了较好的临床效果, 现报告如下。

### 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 66 例难治性 MPP 患儿为我院呼吸科病房 2004 年 10 月至 2006 年 12 月收治的住院患儿, 诊断符合以下标准<sup>[1-2]</sup>: 既往诊断为肺炎支原体肺炎, 予大环内酯类抗生素治疗 3 ~ 4 周, 咳嗽迁延不愈或反复, 伴或不伴有反复发热和(或) X 线胸片示肺部阴影持续存在; 此次入院时有咳嗽, 胸片示肺门周围或一侧肺下野斑片状模糊影, 伴或不伴有发热、肺部罗音, 血清学检测肺炎支

原体抗体 MP-IgM 阳性(定量 ELISA 法, MP-IgM > 13U/ml 为阳性, 德国 Virion-serion 公司试剂), PCR 法检测患儿咽拭子标本中肺炎支原体 MP-DNA 阳性; 排除细菌、病毒、衣原体等感染。随机分为两组, MPP 治疗组(芙蓉饮组) 40 例, 男 26 例, 女 14 例, 年龄 1.5 ~ 14 岁; MPP 对照组 26 例, 男 15 例, 女 11 例, 年龄 2 ~ 13 岁。两组间年龄、性别、病情差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。另选取同期就诊的 40 例普通 MPP(男 24 例, 女 16 例, 年龄 2 ~ 14 岁) 和 18 例健康儿童(男 11 例, 女 7 例, 年龄 2 ~ 13 岁) 作为对照, 年龄及性别在三组间差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 两组难治性 MPP 入院后均予静脉点滴阿奇霉素抗感染(商品名抒罗康, 江苏济川制药有限公司生产), 剂量为 10 mg/(kg·d), 1 次/d, 连用 5 d, 同时予止咳、化痰、退热等对症处理, 出院后予口服阿奇霉素治疗(商品名希舒美, 辉瑞制药有限公司生产), 剂量为 10 mg/(kg·d), 1

次/d, 连服3d, 停用4d, 为1疗程, 连用2个疗程。MPP治疗组加用匹多莫德口服液治疗(商品名芙露饮口服液, 江苏吴中实业股份有限公司苏州长征制药厂生产, 400mg/支), 用法: 初始每日2次, 每次1支, 连服2周, 随后每日1次, 每次1支, 2个月为1疗程, 共服2个疗程。两组患儿出院后每个月随访1次, 共6次, 详细记录病情变化。若病情反复, 均可使用大环内酯类抗生素和退热、止咳、化痰等药物治疗。普通MPP组予静脉点滴阿奇霉素3~5d, 接着口服2个疗程, 或直接口服阿奇霉素3个疗程。

1.2.2 观察项目 临床指标: 病情反复次数、每次持续时间、抗生素使用时间。免疫指标: 两组难治性MPP患儿分别于入院时、芙露饮二疗程结束时采静脉血4ml, 其中2ml在日本Olympus AU400全自动生化分析仪上采用透射比浊法测定IgA、IgG、IgM(芬兰Orion试剂盒)水平, 另2ml采用美国BECKMAN COULTER公司的流式细胞仪检测淋巴细胞免疫功能, 包括CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>、CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, 试剂盒由法国IMMUNOTECH公司提供。两组在入院前2周和开始治疗后半年中

均未使用过糖皮质激素和其他免疫调节剂。

1.2.3 统计学分析 资料采用SPSS13.0软件进行分析, 各组计量数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 多组间比较采用单因素方差分析(F检验), 两组间比较采用t检验, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 难治性MPP组患儿免疫功能变化

难治性MPP组患儿CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值低于正常对照组(P均<0.05), CD8<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>及IgG、IgM水平高于正常对照组(P均<0.05), IgA与正常对照组比较, 差异无统计学意义; 普通MPP组患儿CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值低于正常对照组(P均<0.05), CD8<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>及IgG、IgM水平高于正常对照组(P均<0.05), CD3<sup>+</sup>、CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>、IgA与正常对照组比较, 差异无统计学意义; 难治性MPP组CD3<sup>+</sup>、CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>明显低于普通MPP组, CD19<sup>+</sup>明显高于普通MPP组(P均<0.05)。见表1。

2.2 匹多莫德治疗对难治性MPP组患儿免疫功能的影响(表2)。

表1 各组免疫球蛋白及淋巴细胞免疫功能检测结果

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

| 指标                                      | 难治性MPP组(n=66)                | 普通MPP组(n=40)               | 正常对照组(n=18)  | F值    | P     |
|---|------------------------------|----------------------------|--------------|-------|-------|
| IgG(g/L)                                | 10.77 ± 0.54 <sup>1)</sup>   | 10.97 ± 0.56 <sup>2)</sup> | 7.47 ± 0.53  | 7.85  | <0.05 |
| IgA(g/L)                                | 1.16 ± 0.13                  | 1.14 ± 0.13                | 1.19 ± 0.12  | 1.02  | >0.05 |
| IgM(g/L)                                | 2.00 ± 0.13 <sup>1)</sup>    | 1.97 ± 0.13 <sup>2)</sup>  | 1.26 ± 0.15  | 10.24 | <0.05 |
| CD3 <sup>+</sup> (%)                    | 57.51 ± 5.75 <sup>1)3)</sup> | 66.24 ± 6.24               | 68.08 ± 6.21 | 6.86  | <0.05 |
| CD4 <sup>+</sup> (%)                    | 30.02 ± 3.26 <sup>1)</sup>   | 32.43 ± 3.11 <sup>2)</sup> | 38.21 ± 3.22 | 7.28  | <0.05 |
| CD8 <sup>+</sup> (%)                    | 28.47 ± 3.42 <sup>1)</sup>   | 28.96 ± 3.34 <sup>2)</sup> | 22.16 ± 3.42 | 6.84  | <0.05 |
| CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>      | 1.04 ± 0.35 <sup>1)</sup>    | 1.12 ± 0.23 <sup>2)</sup>  | 1.61 ± 0.34  | 7.88  | <0.05 |
| CD19 <sup>+</sup> (%)                   | 19.37 ± 2.32 <sup>1)3)</sup> | 15.32 ± 2.38 <sup>2)</sup> | 11.64 ± 2.58 | 8.47  | <0.05 |
| CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> (%) | 5.45 ± 1.77 <sup>1)3)</sup>  | 10.28 ± 1.58               | 12.21 ± 1.46 | 14.22 | <0.05 |

注: 1) 与正常对照组比较, P均<0.05; 2) 与正常对照组比较, P均<0.05; 3) 与普通MPP组比较, P均<0.05

表2 难治性MPP组匹多莫德治疗前后免疫功能检测结果

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

| 指标                                      | MPP治疗组(n=40) |              |      |       | MPP对照组(n=26) |              |      |       |
|---|--------------|--------------|------|-------|--------------|--------------|------|-------|
|   | 治疗前          | 治疗后          | t值   | P     | 治疗前          | 治疗后          | t值   | P     |
| IgG(g/L)                                | 11.07 ± 0.52 | 10.46 ± 0.66 | 0.96 | >0.05 | 10.26 ± 0.57 | 10.97 ± 0.56 | 0.46 | >0.05 |
| IgA(g/L)                                | 1.15 ± 0.13  | 1.17 ± 0.14  | 0.45 | >0.05 | 1.16 ± 0.14  | 1.14 ± 0.13  | 0.58 | >0.05 |
| IgM(g/L)                                | 2.02 ± 0.14  | 1.96 ± 0.16  | 0.84 | >0.05 | 1.98 ± 0.12  | 1.97 ± 0.13  | 0.55 | >0.05 |
| CD3 <sup>+</sup> (%)                    | 56.88 ± 6.25 | 67.21 ± 7.14 | 2.22 | <0.05 | 58.12 ± 5.24 | 59.26 ± 6.34 | 0.86 | >0.05 |
| CD4 <sup>+</sup> (%)                    | 31.02 ± 3.12 | 37.26 ± 4.29 | 2.13 | <0.05 | 30.46 ± 3.41 | 30.23 ± 3.01 | 0.27 | >0.05 |
| CD8 <sup>+</sup> (%)                    | 28.56 ± 3.62 | 28.26 ± 3.54 | 0.24 | >0.05 | 28.39 ± 3.22 | 27.92 ± 3.44 | 0.92 | >0.05 |
| CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>      | 1.04 ± 0.35  | 1.58 ± 0.27  | 2.35 | <0.05 | 1.03 ± 0.36  | 1.08 ± 0.23  | 0.44 | >0.05 |
| CD19 <sup>+</sup> (%)                   | 19.31 ± 2.28 | 18.12 ± 2.11 | 1.25 | >0.05 | 19.42 ± 2.37 | 18.26 ± 2.42 | 1.26 | >0.05 |
| CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> (%) | 5.61 ± 1.86  | 11.26 ± 2.36 | 2.44 | <0.05 | 5.74 ± 1.68  | 5.16 ± 2.08  | 0.75 | >0.05 |

匹多莫德治疗2个疗程后 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值有明显升高(P均 < 0.05), 而 MPP 对照组在治疗前后无明显变化(P > 0.05)。MPP 治疗组和 MPP 对照组 CD8<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>、IgG、IgM 水平在治疗前后变化差异无统计学意义(P > 0.05)。

### 2.3 随访结果

随访6个月, MPP 治疗组平均病情反复次数、持续时间、使用抗生素时间均比 MPP 对照组明显减少, 差异有统计学意义(P均 < 0.01), 见表3。

表3 两组难治性 MPP 治疗情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | n  | 反复次数        | 持续时间(d)     | 抗生素使用天数(d)  |
|--------|----|-------------|-------------|-------------|
| MPP治疗组 | 40 | 0.43 ± 0.06 | 3.22 ± 0.52 | 3.35 ± 0.62 |
| MPP对照组 | 26 | 2.16 ± 0.84 | 7.24 ± 2.21 | 7.68 ± 2.79 |
| t值     |    | 2.87        | 6.58        | 6.68        |
| P      |    | < 0.01      | < 0.01      | < 0.01      |

### 2.4 不良反应

本组有2例出现恶心, 1例出现腹泻, 予相应治疗后症状即消失。

## 3 讨论

肺炎支原体肺炎是儿科常见的呼吸道感染性疾病, 约占小儿社区获得性肺炎的10%~20%, 在流行年份达30%, 密集人群中达50%<sup>[2]</sup>。部分MPP患儿经足量足疗程大环内酯类抗生素治疗后病情迁延不愈或反复发作, 复发率达10%~20%<sup>[3]</sup>, 不仅给患儿带来生理、心理上的痛苦和经济上的负担, 反复使用抗生素还给患儿健康造成负面的影响。

肺炎支原体肺炎的发病机制与肺炎支原体直接侵犯和免疫损害有关<sup>[4]</sup>, 在急性期可能是以MP对肺组织的直接损害和毒素作用为主; 在迁延期可能以MP引起的自身免疫性损害为主<sup>[10]</sup>。大量研究发现, 肺炎支原体感染后可引起机体细胞免疫和体液免疫功能紊乱, 表现为: CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值下降, CD8<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>上升; IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-6、IL-8、IL-12、IL-15、IL-18等多种细胞因子参与MP感染的免疫病理反应过程; MP肺炎患儿结核菌素试验多呈阴性; IgM、IgG水平升高<sup>[5-10]</sup>。本组结果显示, 难治性MPP患儿外周血CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值下降, CD8<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>、IgM、IgG水平升高, 提示T细胞数量不足、CD4<sup>+</sup>辅助性T淋巴细胞和自然杀

伤细胞(NK)免疫和细胞活化功能障碍, 在难治性MPP患儿的免疫发病机制中起重要作用。MP作为一种胞内菌, 感染机体后可能先通过活化NK细胞来参与清除MP的免疫过程, 故难治性MPP患儿尽管及时使用了敏感抗生素, 但临床病情仍迁延不愈或反复, 同时也为免疫制剂治疗难治性MPP提供理论依据。另外, 人体感染肺炎支原体后, 体内产生特异性IgM、IgG等抗体, 且由于肺炎支原体抗原与人体心、肺、肝、脑、肾和平滑肌组织存在部分共同抗原, 感染后可产生相应组织的自身抗体, 形成免疫复合物, 导致多系统的损伤。这也是导致病情严重或反复的原因。

匹多莫德作为一种新型人工合成的免疫调节剂, 既可通过激活NK细胞、单核细胞吞噬活性、中性粒细胞趋化功能, 调节非特异性免疫功能, 又可通过促进淋巴细胞增殖, 恢复CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值, 诱导白介素-2和 $\gamma$ -干扰素分泌, 调节特异性免疫功能<sup>[12-14]</sup>。本组匹多莫德治疗2个疗程后, CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值有明显升高, MPP治疗组平均病情反复次数、持续时间、使用抗生素时间均较MPP对照组明显减少, 提示匹多莫德可增强难治性MPP患儿的免疫功能, 减少反复感染的频率。但匹多莫德治疗对CD8<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>、IgM、IgG水平影响不大, 其机制有待进一步探讨。

总之, 匹多莫德可提高T细胞数量、增强CD4<sup>+</sup>辅助性T淋巴细胞和NK细胞免疫功能, 有助于肺炎支原体肺炎的恢复并减少复发。该药口服方便, 不良反应少, 安全性高, 为临床治疗难治性MPP提供新的思路。

### 参考文献:

- [1] 赵顺英, 刘春峰. 肺炎支原体肺炎诊断治疗中的几个问题[J]. 中国实用儿科杂志, 2002, 17(8): 449-457.
- [2] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1204-1205.
- [3] 金晓银. 中西医结合治疗小儿支原体感染反复发作100例[J]. 陕西中医, 2003, 24(6): 485-486.
- [4] 王慕逊. 儿科学[J]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 253-254.
- [5] 程燕. 肺炎支原体感染的免疫反应与临床[J]. 中国小儿急救医学, 2006, 13(4): 387-388.
- [6] 架杰, 郭卫平, 徐秀珍, 等. 支原体肺炎患儿血清T细胞亚群和IFN、TNF变化及其临床意义[J]. 山东医药, 2006, 46(5): 36-37.

(下转第596页)

儿更易导致喘息或反复喘息，其形成的机制尚未完全阐明，这是一个值得关注的临床问题。

BPD再感染时各种治疗方法不同程度上可改善患儿症状。但针对其基础疾病BPD迄今尚无确实有效的治疗方法，国外开展的研究提示，吸入糖皮质激素对BPD的治疗无明显疗效。随着对肺发育和BPD发生机制研究的深入，相信一定会找到更有效且不良反应小的治疗BPD的方案。

参考文献:

[1] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(7): 1723-1729.

[2] 蒋红兵, 赵弘, 孙立宏, 等. 支气管肺发育不良的X线诊断体会 [J]. 广东医学, 2004, 25(2): 189-190.

[3] Vaucher YE. Bronchopulmonary dysplasia: an enduring

challenge [J]. Pediatr Rev, 2002, 23(10): 349-358.

[4] Smith VC, Zupancic JA, McCormick MC, et al. Trends in severe bronchopulmonary dysplasia rates between 1994 and 2002 [J]. J Pediatr, 2005, 16(4): 469-473.

[5] Hernandez RL, Tellez ZJF, Weder CN, et al. Risk factors for the development of bronchopulmonary dysplasia: a case-control study [J]. Arch Med Res, 2004, 35(6): 549.

[6] Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia [J]. Semin Neonatol, 2003, 8(1): 73-81.

[7] Smith VC, Zupancic JA, McCormick MC, et al. Rehospitalization in the first year of life among infants with bronchopulmonary dysplasia [J]. J Pediatr, 2004, 144(6): 799-803.

[8] 李卫燕, 吴玉娥. 改良鼻导管在儿科临床中的应用 [J]. 中国实用护理杂志, 2006, 22(8): 67.

[9] 刘秀云, 江载芳. 婴幼儿反复和持续喘鸣音83例原因分析 [J]. 中国实用儿科杂志, 2003, 18(9): 546-548.

(收稿日期: 2007-08-10)

(上接第572页)

[7] 韩晓华, 王俊, 苏力, 等. 肺炎支原体肺炎患儿诱导痰液TH1/TH2类细胞因子的动态变化 [J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(10): 965-967.

[8] 蔡建敏, 周鸿烈, 王振海, 等. 肺炎支原体感染患儿T淋巴细胞亚群检测及分析 [J]. 中国实用儿科杂志, 2005, 20(4): 215-217.

[9] 蔡建敏, 周鸿烈, 王振海, 等. 支原体肺炎患儿自然杀伤细胞和细胞毒性T淋巴细胞检测及分析 [J]. 临床儿科杂志, 2005, 23(10): 721-722.

[10] 常健, 赵红霞, 鲁继荣, 等. 不同表现肺炎支原体肺炎患儿血浆白细胞介素-6, 8和18水平变化的意义 [J]. 实用临床儿科杂志, 2006, 21(16): 1062-1063.

[11] 刘恩梅, 王莉佳, 罗蓉, 等. 匹多莫德影响小儿辅助T细胞亚群功能的体外研究 [J]. 儿科药学杂志, 2004, 10

(5): 1-2.

[12] Benetti GP, Fugazza L, Stramba Badiale M, et al. Ex vivo evaluation of pidotimod activity on cell-mediated immunity [J]. Arzneimittelforschung, 1994, 44(12A): 1476-1479.

[13] Migliorati G, Coppi G, D'Adamio F, et al. Immunopharmacology of pidotimod effect on natural killer cell activity and thymocyte cell death [J]. Pharmacol Res, 1992, 26(Suppl 2): 154-155.

[14] Capsoni F, Minonzio F, Ongari AM, et al. Evaluation of the kinetics of the immunomodulating activity of pidotimod on human neutrophils [J]. Pharmacol Res, 1992, 26(Suppl 2): 172-173.

(收稿日期: 2007-08-21)