本文引用:汤磊. 重组干扰素 α -2b 治疗传染性单核细胞增多症疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2018, 35(7): 588-591. DOI:10.7683/xyxyxb.2018.07.010.

【临床研究】

重组干扰素 α -2b 治疗传染性单核细胞增多症疗效观察

汤磊

(重庆市巴南区人民医院儿科, 重庆 401320)

摘要: **目的** 探讨重组干扰素 α -2b 治疗传染性单核细胞增多症(IM)的临床效果。**方法** 选择2013年11月至2017年6月重庆市巴南区人民医院收治的IM患儿174例,根据治疗方法分为观察组和对照组,每组87例。2组患儿均给予常规对症治疗,包括退热、保肝、营养心肌等治疗。在常规对症治疗基础上,对照组患儿给予更昔洛韦治疗,观察组患儿在对照组治疗基础上给予重组干扰素 α -2b 治疗,连续治疗7 d。分别于治疗前和治疗后采用流式细胞术检测2组患儿外周血T淋巴细胞亚群分布,采用速率法检测2组患儿乳酸脱氢酶(LDH)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、肌酸激酶(CK)及肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平;采用荧光定量聚合酶链反应检测 Epstein-Barr 病毒(EBV) DNA 水平,并计算 EBV-DNA 阳性率。治疗结束后评定临床疗效,并观察2组患儿不良反应情况。**结果** 2组患儿治疗前 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);2组患儿治疗后 CD3⁺ 和 CD8⁺ 水平显著低于治疗前($P < 0.05$),CD4⁺ 水平和 CD4⁺/CD8⁺ 显著高于治疗前($P < 0.05$);治疗后,观察组患儿 CD3⁺ 和 CD8⁺ 水平显著低于对照组($P < 0.05$),CD4⁺ 水平和 CD4⁺/CD8⁺ 显著高于对照组($P < 0.05$)。2组患儿治疗前血清 AST、LDH、CK 及 CK-MB 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),2组患儿治疗后血清 AST、LDH、CK 及 CK-MB 水平显著低于治疗前($P < 0.05$),治疗后观察组患儿血清 AST、LDH、CK 及 CK-MB 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗前观察组和对照组患儿 EBV-DNA 阳性率分别为 97.70% (85/87)、98.85% (86/87),治疗后分别为 4.60% (4/87)、16.09% (14/87);治疗前2组患儿 EBV-DNA 阳性率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.339, P > 0.05$),治疗后观察组患儿 EBV-DNA 阳性率显著低于对照组($\chi^2 = 6.197, P < 0.05$)。观察组和对照组患儿治疗总有效率分别为 97.70% (85/87)、86.21% (75/87),观察组患儿治疗总有效率高于对照组($\chi^2 = 4.755, P < 0.05$)。观察组和对照组患儿不良反应发生率分别为 4.60% (4/87)、3.45% (3/87),2组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.691, P > 0.05$)。**结论** 重组干扰素 α -2b 能够显著提高 IM 患儿的免疫功能,改善患儿的心肌酶谱,有效抑制 EBV 复制。

关键词: 传染性单核细胞增多症;心肌酶谱;Epstein-Barr 病毒;重组干扰素 α -2b

中图分类号: R725.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2018)07-0588-04

Effect of recombinant interferon α -2b in the treatment of infectious mononucleosis

TANG Lei

(Department of Pediatrics, Banan People's Hospital of Chongqing, Chongqing 401320, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of recombinant interferon α -2b in the treatment of infectious mononucleosis (IM). **Methods** A total of 174 children with IM were selected from November 2013 to June 2017 in Banan People's Hospital of Chongqing as the research subjects. The children were divided into observation group and control group according to the treatment method, with 87 cases in each group. The children in the two groups of children were treated with conventional symptomatic treatment, including antipyretic, liver protection, nutritive myocardium and so on. The children in the control group were treated with ganciclovir on the basis of routine symptomatic treatment, and the children in the observation group were treated with recombinant interferon α -2b on the basis of the treatment of the control group, and the treatment lasted for seven days. The distribution of T lymphocyte subsets in the peripheral blood was detected by flow cytometry; the levels of lactate dehydrogenase (LDH), aspartate aminotransferase (AST), creatine kinase (CK) and creatine kinase isoenzyme (CK-MB) were detected by enzyme rate method in the two groups before and after treatment. The level of Epstein-Barr virus (EBV) DNA was detected by fluorescence quantitative polymerase chain reaction, and the positive rate of EBV-DNA was calculated. The clinical effect was evaluated after treatment, and the adverse reactions were observed in the two groups. **Results** There was no significant difference in the levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺ between the two groups before treatment ($P > 0.05$). The levels of CD3⁺ and CD8⁺ after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$),

and the levels of CD4⁺ level and CD4⁺/CD8⁺ after treatment were significantly higher than those before treatment in the two groups ($P < 0.05$). The levels of CD3⁺ and CD8⁺ in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the levels of CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were significantly higher than those in the control group after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in the serum AST, LDH, CK and CK-MB levels between the two groups before treatment ($P > 0.05$). The levels of serum AST, LDH, CK and CK-MB after treatment were significantly lower than those before treatment in the two groups ($P < 0.05$). The levels of serum AST, LDH, CK and CK-MB in the observation group were significantly lower than those in the control group after treatment ($P < 0.05$). The positive rate of EBV-DNA in the observation group and the control group was 97.70% (85/87) and 98.85% (86/87) respectively before treatment, and it was 4.60% (4/87) and 16.09% (14/87) respectively after treatment. There was no significant difference in the positive rate of EBV-DNA between the two groups before treatment ($\chi^2 = 0.339, P > 0.05$). The positive rate of EBV-DNA in the observation group was significantly lower than that in the control group after treatment ($\chi^2 = 6.197, P < 0.05$). The total effective rate in the observation group and the control group was 97.70% (85/87) and 86.21% (75/87) respectively, the total effective rate in the observation group was higher than that in the control group ($\chi^2 = 4.755, P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group and the control group was 4.60% (4/87) and 3.45% (3/87) respectively, there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($\chi^2 = 0.691, P > 0.05$). **Conclusion** Recombinant interferon α -2b can significantly improve the immune function and the myocardial enzyme spectrum, and effectively inhibit EBV replication in IM children.

Key words: infectious mononucleosis; myocardial enzyme spectrum; Epstein-Barr virus; recombinant interferon α -2b

传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)是一种单核-巨噬细胞系统急性增生性传染病,主要由 Epstein-Barr 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染所致,少数可由巨细胞病毒、弓形虫、腺病毒、肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒等感染引起^[1-2]。IM 多发于学龄期儿童,具有很强的传染性,严重影响患儿的身体健康。抗生素治疗 IM 无效,一般抗病毒药物治疗效果差,而干扰素治疗 IM 有较好的效果^[3-4]。本研究旨在探讨重组干扰素 α -2b 治疗 IM 的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 11 月至 2017 年 6 月重庆市巴南区人民医院儿科收治的 IM 患儿 174 例,均符合 IM 诊断标准^[5]。根据治疗方法将患儿分为观察组和对照组,每组 87 例。对照组:男 48 例,女 39 例;年龄 1~12(6.21 $\pm$ 2.59)岁(1~3 岁 33 例,4~8 岁 37 例,9~12 岁 17 例);病程 1 d 至 2 个月,平均(31.24 $\pm$ 4.17)d。观察组:男 46 例,女 41 例;年龄 1~12(6.35 $\pm$ 2.44)岁(1~3 岁 30 例,4~8 岁 39 例,9~12 岁 18 例);病程 1 d 至 2 个月,平均(31.31 $\pm$ 4.20)d。2 组患儿的性别、年龄、病程比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经过医院伦理委员会批准,患儿监护人均签订知情同意书。

1.2 治疗方法 2 组患儿均给予常规对症治疗,包

括退热、保肝、营养心肌等治疗。在对症治疗基础上,对照组患儿给予更昔洛韦(福安药业集团庆余堂制药有限公司,国药准字 H20050578)5 mg $\cdot$ kg⁻¹,静脉滴注,每日 2 次,连续治疗 7 d。观察组患儿在对照组治疗基础上给予重组干扰素 α -2b(爱尔兰 SP 公司,进口药品注册证号:S20090002)100 万 U,加入到 2 mL 生理盐水中雾化吸入,每次持续 15 min,每日 2 次,连续治疗 7 d。

1.3 观察指标

1.3.1 外周血 T 淋巴细胞亚群检测 分别于治疗前和治疗后抽取患儿清晨空腹静脉血 5 mL,置于乙二胺四乙酸抗凝管中,1 000 r $\cdot$ min⁻¹离心 5 min,取上清液。采用流式细胞术检测 2 组患儿外周血 T 淋巴细胞亚群分布,试剂盒购自重庆中元生物技术有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.2 心肌酶谱检测 分别于治疗前和治疗后抽取患儿清晨空腹静脉血 5 mL,1 000 r $\cdot$ min⁻¹离心 5 min,取上清液。应用贝克曼库尔特 AU480 型全自动生物化学分析仪检测 2 组患儿心肌酶谱,血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、天门冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)及肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB)水平检测采用速率法,试剂盒购自重庆中元生物技术有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.3 EBV-DNA 阳性率 分别于治疗前和治疗

后,抽取患儿清晨空腹静脉血 5 mL,采用荧光定量聚合酶链反应检测 EBV-DNA 水平,严格按照试剂盒说明书进行操作。通过试剂盒自带标准品建立定量标准曲线,根据标准曲线计算样品浓度;标本荧光强度曲线达到阈值时所需循环数 (cycle threshold, Ct) ≤ 39 为阳性, Ct > 40 为阴性,计算 EBV-DNA 阳性率。

1.3.4 临床疗效 2 组患儿治疗后进行疗效判定,判定标准参照文献[6]。显效:治疗 3 d 内患儿体温降至 37 $^{\circ}\text{C}$,肝、脾、淋巴结大缩小 1/2;有效:治疗 5 d 内患儿体温降至 37 $^{\circ}\text{C}$,肝、脾、淋巴结大缩小 1/3 以上;无效:治疗 5 d 以上体温仍高于 37 $^{\circ}\text{C}$,肝、脾、淋巴结大缩小不明显。总有效率 = 显效率 + 有效率。

1.3.5 不良反应 观察 2 组患儿不良反应发生情况。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两两比较采用 *t* 检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患儿外周血 T 淋巴细胞亚群水平比较

结果见表 1。2 组患儿治疗前 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组患儿治疗后 CD3⁺ 和 CD8⁺ 水平显著低于治疗前, CD4⁺ 水平和 CD4⁺/CD8⁺ 显著高于治疗前,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,观察组患儿 CD3⁺ 和 CD8⁺ 水平显著低于对照组, CD4⁺ 水平和 CD4⁺/CD8⁺ 显著高于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 2 组 IM 患儿外周血 T 淋巴细胞亚群水平比较

Tab.1 Comparison of the T lymphocyte subsets in peripheral blood of IM children between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	87				
治疗前		65.11 $\pm$ 5.59	25.28 $\pm$ 1.27	36.59 $\pm$ 1.26	0.69 $\pm$ 0.14
治疗后		62.11 $\pm$ 2.59 ^a	27.58 $\pm$ 1.27 ^a	23.59 $\pm$ 1.33 ^a	1.17 $\pm$ 0.11 ^a
观察组	87				
治疗前		65.21 $\pm$ 5.64	25.18 $\pm$ 1.24	36.28 $\pm$ 1.49	0.69 $\pm$ 0.12
治疗后		57.34 $\pm$ 2.23 ^{ab}	30.34 $\pm$ 1.29 ^{ab}	26.21 $\pm$ 1.25 ^{ab}	1.38 $\pm$ 0.14 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与对照组比较^b $P < 0.05$ 。

2.2 2 组患儿心肌酶谱改变比较 结果见表 2。2 组患儿治疗前血清 AST、LDH、CK 及 CK-MB 水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组患儿治疗

后血清 AST、LDH、CK 及 CK-MB 水平显著低于治疗前,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后观察组患儿血清 AST、LDH、CK 及 CK-MB 水平显著低于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 2 组 IM 患儿血清 AST、LDH、CK 及 CK-MB 水平比较
Tab.2 Comparison of the levels of serum AST, LDH, CK and CK-MB of IM children between the two groups

组别	n	AST/(U · L ⁻¹)	LDH/(U · L ⁻¹)	CK/(U · L ⁻¹)	CK-MB/(U · L ⁻¹)
对照组	87				
治疗前		95.11 $\pm$ 9.59	423.58 $\pm$ 49.27	142.59 $\pm$ 34.26	33.64 $\pm$ 10.22
治疗后		35.11 $\pm$ 8.59 ^a	243.58 $\pm$ 29.27 ^a	67.59 $\pm$ 12.26 ^a	20.64 $\pm$ 9.22 ^a
观察组	87				
治疗前		95.21 $\pm$ 9.64	422.18 $\pm$ 48.24	141.28 $\pm$ 35.49	33.58 $\pm$ 9.42
治疗后		28.34 $\pm$ 6.23 ^{ab}	208.34 $\pm$ 24.29 ^{ab}	43.21 $\pm$ 11.25 ^{ab}	16.38 $\pm$ 8.84 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与对照组比较^b $P < 0.05$ 。

2.3 2 组患儿 EBV-DNA 阳性率比较 观察组和对照组患儿治疗前 EBV-DNA 阳性率分别为 97.70% (85/87)、98.85% (86/87),治疗后分别为 4.60% (4/87)、16.09% (14/87);治疗前 2 组患儿 EBV-DNA 阳性率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.339, P > 0.05$);治疗后观察组患儿 EBV-DNA 阳性率显著低于对照组,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.197, P < 0.05$)。

2.4 2 组患儿临床疗效比较 观察组患儿治疗显效 64 例,有效 21 例,无效 2 例,总有效率为 97.70% (85/87);对照组患儿治疗显效 38 例,有效 37 例,无效 12 例,总有效率为 86.21% (75/87);观察组患儿治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.755, P < 0.05$)。

2.5 2 组患儿不良反应比较 观察组患儿发生恶心、呕吐 2 例,头痛 1 例,粒细胞减少 1 例,不良反应发生率为 4.60% (4/87);对照组患儿发生恶心、呕吐 1 例,血小板减少 1 例,粒细胞减少 1 例,不良反应发生率为 3.45% (3/87);2 组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.691, P > 0.05$)。

3 讨论

IM 主要由 EBV 感染所致,多发生于学龄期儿童,可通过唾液、血液等方式传播^[7-8]。EBV 感染后主要侵袭 B 淋巴细胞,并在细胞中长期潜伏,持续刺激 B 淋巴细胞增殖和分化^[3]。IM 患儿的主要临床表现为发热、咽峡炎及肝、脾、淋巴结大,严重影响儿童的身体健康^[9]。目前,EBV 感染引起的 IM 尚

无特效的治疗药物,多采用抗病毒、免疫调节等治疗^[10]。重组干扰素 α -2b是病毒进入机体后诱导宿主细胞产生的一种抗病毒低分子量蛋白质,其能够增强机体免疫系统的防御能力,具有抗病毒和免疫调节双重作用^[11-12]。重组干扰素 α -2b不在人体内代谢,不损害肝脏,直接经肾排泄,无肾毒性^[13]。

本研究结果显示,2组患儿治疗后 $CD3^+$ 和 $CD8^+$ 水平显著低于治疗前, $CD4^+$ 水平和 $CD4^+/CD8^+$ 显著高于治疗前;治疗后,观察组患儿 $CD3^+$ 和 $CD8^+$ 水平显著低于对照组, $CD4^+$ 水平和 $CD4^+/CD8^+$ 显著高于对照组;2组患儿治疗后血清AST、LDH、CK及CK-MB水平显著低于治疗前,治疗后观察组患儿血清AST、LDH、CK及CK-MB水平显著低于对照组;治疗后观察组患儿EBV-DNA阳性率显著低于对照组,观察组患儿治疗总有效率高于对照组,且2组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义;提示重组干扰素 α -2b能够显著提高IM患儿的免疫功能,改善患儿的心肌酶谱,有效抑制EBV。重组干扰素 α -2b本身是一种低分子量蛋白质,其能够诱导机体产生翻译抑制蛋白,指导相关蛋白的翻译并抑制EBV复制所需要的酶,使EBV增殖减慢^[14]。另外,重组干扰素 α -2b可增强T淋巴细胞和B淋巴细胞的功能,提高机体免疫力,进而杀死EBV。

综上所述,重组干扰素 α -2b能够显著提高IM患儿的免疫功能,改善患儿的心肌酶谱,有效抑制EBV复制。

参考文献:

[1] THOMPSON D F, RAMOS C L. Antibiotic-induced rash in patients with infectious mononucleosis [J]. *Ann Pharmacother*, 2016, 51 (2):154-162.

[2] 王涛,华益民,周开宇,等. 传染性单核细胞增多症继发医院细菌感染的临床特点及病原学分析[J]. 中华实用儿科临床

杂志,2017,32(22):1717-1720.

[3] 王晓亮,刘晓莺. EB病毒抗体与DNA载量联合检测在儿童传染性单核细胞增多症中的诊断价值[J]. 国际病毒学杂志, 2016,23(4):267-270.

[4] TANNER J E, COINCON M, LEBLOND V, *et al.* Peptides designed to spatially depict the Epstein-Barr virus major virion glycoprotein gp350 neutralization epitope elicit antibodies that block virus-neutralizing antibody 72A1 interaction with the native gp350 molecule [J]. *J Virol*, 2015, 89(9):4932-4941.

[5] 谢正德. 儿童EB病毒传染性单核细胞增多症临床特征及诊断标准[J]. 实用儿科临床杂志,2007,22(22):1759-1760.

[6] 陈宏君,黄翩翩,贾晓云. 阿昔洛韦与 α -干扰素治疗儿童传染性单核细胞增多症临床对比[J]. 现代诊断与治疗,2016,27(14):2674-2676.

[7] MALCLÈS A, RONSIN S, AGARD E, *et al.* Isolated oculomotor nerve palsy revealing infectious mononucleosis [J]. *Acta Ophthalmol*, 2015, 93(6):e518-e519.

[8] 单鸣凤,胡静,穆原,等. 更昔洛韦联合干扰素- α 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.

[9] 彭俊波,陈斌斌,邓陈华. 儿童EB病毒相关传染性单核细胞增多症108例临床分析[J]. 热带医学杂志,2015,15(12):1653-1655.

[10] 梁颖,周楠. EB病毒感染传染性单核细胞增多症114例并肾损害相关分析[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(22):1710-1712.

[11] 孙珺,张艳秋,于靖波,等. 重组人干扰素 α -2b(假单胞菌)雾化吸入治疗儿童病毒性上呼吸道感染疗效观察[J]. 中国药师,2015,18(10):1752-1754.

[12] 李长安,杜敬佩,王蕾,等. 强肝胶囊联合干扰素 α -2b治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效分析[J]. 新乡医学院学报,2016,33(9):757-760.

[13] 刘玉环,彭丽,周兰芝,等. 重组人干扰素 α -2b在婴幼儿呼吸道疾病中的应用探讨[J]. 中国妇幼保健,2015,30(26):4485-4487.

[14] 李崑,罗湘建,胡哲煜,等. EBV裂解复制周期调控机制研究新进展[J]. 病毒学报,2011,27(6):619-623.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)