

本文引用:徐超,靳莉,张华.体外膜肺氧合联合丙种球蛋白治疗儿童重症腺病毒肺炎合并呼吸衰竭疗效观察[J].  
新乡医学院学报,2022,39(9):859-864. DOI:10.7683/xyxyxb.2022.09.013.

【临床研究】

# 体外膜肺氧合联合丙种球蛋白治疗儿童重症腺病毒肺炎合并呼吸衰竭疗效观察

徐超,靳莉,张华  
(郑州大学附属郑州中心医院呼吸与危重症医学科,河南 郑州 450000)

**摘要:** **目的** 探讨体外膜肺氧合(ECMO)联合丙种球蛋白治疗儿童重症腺病毒肺炎合并呼吸衰竭的临床疗效及对患儿呼吸功能、炎症反应和免疫指标的影响。**方法** 选择2019年2月至2021年7月郑州大学附属郑州中心医院收治的重症腺病毒肺炎合并呼吸衰竭患儿92例为研究对象。对照组患儿给予甲硝唑、柴桂退热口服液、止咳平喘糖浆,同时给予鼻导管吸气,病情严重者酌情给予呼吸机辅助通气,连续治疗3~5 d。观察组患儿在对照组治疗基础上静脉滴注丙种球蛋白50 mL,每日1次,连续治疗3~5 d;同时应用Bio-Medicus灌注系统、Bio-Console 560离心泵系统、Bio-Pump离心泵给予ECMO,当ECMO循环流量为患儿血流量10%~25%且能维持正常代谢,胸部影像学显示肺部病变吸收良好,肺顺应性改善,血气分析正常,血流动力学稳定时,可考虑停止ECMO。记录并比较2组患儿住院时间、持续发热时间、呼吸机使用时间。治疗后评估2组患儿的临床疗效,并计算总有效率。分别于治疗前后抽取2组患儿清晨空腹外周动脉血2 mL,应用全自动血气分析仪测定氧合指数(OI)、动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)、动脉血二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)。分别于治疗前后应用肺功能测试仪测定2组患者气道阻力。分别于治疗前后抽取2组患儿清晨空腹外周静脉血2 mL,离心,取上清液,使用流式细胞仪测定血清CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>水平,并计算CD4<sup>+</sup>与CD8<sup>+</sup>水平比值(CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>);采用酶联免疫吸附法测定血清中巨噬细胞炎症蛋白-1α(MIP-1α)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、干扰素-γ(IFN-γ)水平。记录2组患儿治疗期间局部疼痛、胃肠不适、感染等不良反应发生情况。**结果** 观察组患儿住院时间、持续发热时间及呼吸机使用时间均显著短于对照组( $P<0.05$ )。治疗后,对照组和观察组患儿治疗总有效率分别为67.39%(31/46)、89.13%(41/46),观察组患儿治疗总有效率显著高于对照组患儿( $\chi^2=6.389, P<0.05$ )。2组患儿治疗后的OI、气道阻力、PaCO<sub>2</sub>均显著低于治疗前,PaO<sub>2</sub>显著高于治疗前( $P<0.05$ );治疗后,观察组患儿的OI、气道阻力、PaCO<sub>2</sub>均显著低于对照组,PaO<sub>2</sub>显著高于对照组( $P<0.05$ )。2组患儿治疗后的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>水平及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均显著高于治疗前( $P<0.05$ );治疗后,观察组患儿的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>水平及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均显著高于对照组( $P<0.05$ )。2组患儿治疗后血清中TNF-α、IFN-γ、MIP-1α水平显著低于治疗前( $P<0.05$ );治疗后,观察组患儿血清中TNF-α、IFN-γ、MIP-1α水平显著低于对照组( $P<0.05$ )。治疗期间,对照组患儿出现胃肠不适2例,感染2例,不良反应发生率为8.70%(4/46);观察组患儿出现局部疼痛2例,不良反应发生率为4.35%(2/46)。2组患儿的不良反应发生率比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.178, P>0.05$ )。**结论** 在常规治疗基础上应用ECMO联合丙种球蛋白治疗儿童重症腺病毒肺炎合并呼吸衰竭的临床疗效显著,有助于改善呼吸相关指标,减轻炎症反应,增强机体免疫力,且安全性较高。

**关键词:** 重症腺病毒肺炎;呼吸衰竭;体外膜肺氧合;丙种球蛋白;巨噬细胞炎症蛋白-1α;干扰素-γ  
**中图分类号:** R725.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2022)09-0859-06

## Efficacy of extracorporeal membrane oxygenation combined with gamma globulin in the treatment of children with severe adenovirus pneumonia and respiratory failure

XU Chao, JIN Li, ZHANG Hua  
(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical effect of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) combined with gamma globulin in the treatment of children with severe adenovirus pneumonia and respiratory failure and its effect on respiratory function, inflammatory response and immune indexes of children. **Methods** A total of 92 children with severe

DOI:10.7683/xyxyxb.2022.09.013  
收稿日期:2022-02-25  
基金项目:河南省高等学校重点科研计划项目(编号:18A320036)。  
作者简介:徐超(1982-),男,河南尉氏人,学士,副主任医师,研究方向:重症肺炎的诊治。  
通信作者:张华(1969-),女,河南项城人,学士,主任医师,研究方向:重症肺炎的诊治;E-mail:luckzhanghua@163.com。

adenovirus pneumonia and respiratory failure who were admitted to Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University from February 2019 to July 2021 were selected as the research subjects. The children in the control group were given metronidazole, Chaigui Ture Oral Liquid, Zhike Pingchuan Syrup, and nasal cannula for inhalation at the same time; those with severe illness were given ventilator-assisted ventilation as appropriate; continuous treatment for 3–5 days. On the basis of the treatment of the control group, the children in the observation group were given gamma globulin 50 mL by intravenous drip, once a day for 3–5 days; at the same time, the Bio-Medicus perfusion system, Bio-Console 560 centrifugal pump system, and Bio-Pump centrifugal pump were used to give ECMO. When the ECMO circulation flow was 10%–25% of the blood flow of the children and could maintain normal metabolism, and chest imaging showed that the pulmonary lesions were well absorbed, and the lung compliance was improved, and the blood gas analysis was normal, and the hemodynamics was stable, ECMO could be considered to be discontinued. The hospitalization time, continuous fever time and ventilator use time of children were recorded and compared between the two groups. After treatment, the clinical efficacy of children in the two groups was evaluated, and the total effective rate was calculated. Before and after treatment, 2 mL of fasting peripheral arterial blood was drawn from children in the two groups in the morning, and the oxygenation index (OI), arterial partial pressure of oxygen ( $\text{PaO}_2$ ), arterial partial pressure of carbon dioxide ( $\text{PaCO}_2$ ) were measured by automatic blood gas analyzer. The airway resistance of patients in the two groups was measured by pulmonary function tester before and after treatment. Before and after treatment, 2 mL of fasting peripheral venous blood was drawn from the children in the two groups in the morning, then was centrifuged, and the supernatant was collected; the serum levels of  $\text{CD3}^+$ ,  $\text{CD4}^+$  and  $\text{CD8}^+$  were measured by flow cytometry, and the ratio of  $\text{CD4}^+$  to  $\text{CD8}^+$  levels ( $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ ) was calculated; the levels of macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) in serum were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The occurrence of local pain, gastrointestinal discomfort, infection and other adverse reactions of children in the two groups were recorded during treatment. **Results** The hospitalization time, continuous fever time and ventilator using time of children in the observation group were significantly shorter than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the total effective rate of children in the control group and observation group was 67.39% (31/46) and 89.13% (41/46), respectively; the total effective rate of children in the observation group was significantly higher than that in the control group ( $\chi^2 = 6.389, P < 0.05$ ). The OI, airway resistance and  $\text{PaCO}_2$  of children in the two groups after treatment were significantly lower than those before treatment, and the  $\text{PaO}_2$  was significantly higher than that before treatment ( $P < 0.05$ ); after treatment, the OI, airway resistance and  $\text{PaCO}_2$  of children in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the  $\text{PaO}_2$  was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of  $\text{CD3}^+$ ,  $\text{CD4}^+$  and  $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  of children in the two groups after treatment were significantly higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ); after treatment, the levels of  $\text{CD3}^+$ ,  $\text{CD4}^+$  and  $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  of children in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The serum levels of TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  and MIP-1 $\alpha$  of children in the two groups after treatment were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ); after treatment, the serum levels of TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  and MIP-1 $\alpha$  of children in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). During the treatment, there were two cases of gastrointestinal discomfort and two cases of infection in the control group, the adverse reaction rate was 8.70% (4/46); there were two cases of local pain in the observation group, the adverse reaction rate was 4.35% (2/46); there was no significant difference in the adverse reaction rate between the two groups ( $\chi^2 = 0.178, P > 0.05$ ). **Conclusion** The clinical efficacy of ECMO combined with gamma globulin in the treatment of children with severe adenovirus pneumonia and respiratory failure is significant, which helps to improve respiratory-related indicators, reduce inflammatory response, enhance immunity and with high safety.

**Key words:** severe adenovirus pneumonia; respiratory failure; extracorporeal membrane oxygenation; gamma globulin; macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ ; interferon- $\gamma$

重症腺病毒肺炎是儿科急诊中常见的疾病之一,具有病情进展快、病情危重、病死率高等特点,若未积极救治,多并发呼吸衰竭,进而引起一系列器官功能障碍和代谢紊乱,危及患儿生命安全<sup>[1-2]</sup>。目前,重症腺病毒肺炎患儿呼吸衰竭发病机制尚未明确,可能与腺病毒所致炎症反应有关,炎症反应可致机体弹力纤维、软骨和平滑肌损坏,降低机体免疫力,导致疾病恶化。免疫调节剂可增强机体免疫功

能,对于延缓病毒性肺炎疾病进展十分重要<sup>[3]</sup>。丙种球蛋白静脉给药后可增强机体抵抗力,减轻炎症反应,适用于病毒、真菌、细菌引起的感染<sup>[4]</sup>。体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)是体外重要的生命支持系统,可快速改善机体缺氧状态,恢复氧合功能,促进疾病转归,尤其适用于心肺辅助治疗<sup>[5]</sup>。目前,关于重症腺病毒肺炎合并呼吸衰竭患儿的治疗方案疗效不一。本研究旨

在探讨 ECMO 联合丙种球蛋白治疗儿童重症腺病毒肺炎合并呼吸衰竭的临床疗效及对患儿呼吸功能、炎症反应和免疫指标的影响,以期为临床应用提供参考。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2019 年 2 月至 2021 年 7 月郑州大学附属郑州中心医院收治的重症腺病毒肺炎合并呼吸衰竭患儿为研究对象。病例纳入标准:(1)符合重症腺病毒肺炎合并呼吸衰竭诊断标准<sup>[6]</sup>;(2)经免疫荧光技术测定呼吸道深部分泌物显示腺病毒抗原阳性;(3)近期末接受免疫制剂及糖皮质激素治疗;(4)年龄 2 个月~10 岁;(5)小儿危重病例评分(pediatric critical illness score, PCIS)≥70 分;(6)动脉血氧饱和度(arterial oxygen saturation, SaO<sub>2</sub>)<85%;动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO<sub>2</sub>)<60 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa);动脉血二氧化碳分压(arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO<sub>2</sub>)>45 mm Hg。排除标准:(1)血液标本采集困难者;(2)患有其他呼吸系统疾病者;(3)除腺病毒外,其他病原学检测阳性者;(4)营养不良或生命体征不平稳者;(5)近 3 个月内患有感染性疾病者;(6)因各种原因放弃治疗者。本研究共纳入重症腺病毒肺炎合并呼吸衰竭患儿 92 例,根据治疗方法将患儿分为对照组和观察组,每组 46 例。对照组:男 23 例,女 23 例;年龄 2 个月~9 岁,平均(6.08±1.34)岁;体质量 6.00~40.00(21.88±3.79)kg,病程 9~23(15.99±4.71)d, PCIS 评分 70~90(74.83±2.05)分;临床表现:发热 35 例,呼吸困难 41 例,咳嗽 30 例,肺部啰音 26 例。观察组:男 26 例,女 20 例;年龄 3 个月~10 岁,平均(5.52±1.68)岁;体质量 5.50~38.50(22.22±2.56)kg,病程 10~23(17.51±3.34) d, PCIS 评分 71~80(75.52±1.68)分;临床表现:发热 40 例,呼吸困难 38 例,咳嗽 25 例,肺部啰音 29 例。2 组患儿的性别、年龄、体质量、病程、PCIS 评分、临床表现比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究获医院医学伦理委员会审核批准,患儿家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法

**1.2.1 对照组** 对照组患儿静脉滴注甲硝唑(西安秦巴药业有限公司,国药准字 H61020047)0.5 g, 间隔 8 h 给药 1 次;小儿柴桂退热口服液(吉林敖东延边药业股份有限公司,国药准字 Z19990034),口服,每日 4 次,<1 岁者每次 5 mL,1~3 岁者每次 10 mL,4~10 岁者每次 15 mL;止咳平喘糖浆(桂林

三金药业股份有限公司,国药准字 Z45020552)10~20 mL,口服,每日 3 次;同时给予鼻导管吸气,病情严重者酌情给予呼吸机辅助通气;连续治疗 3~5 d。  
**1.2.2 观察组** 观察组患儿在对照组治疗基础上给予丙种球蛋白(东北制药集团沈阳第一制药有限公司,国药准字 H20000426),静脉滴注,每次将 50 mL 丙种球蛋白用体积分数 5% 葡萄糖溶液稀释 1~2 倍,每日 1 次,开始滴速为 1.0 mL·min<sup>-1</sup>(约 20 滴·min<sup>-1</sup>),15 min 后若无不良反应,逐渐加快滴速,最快不宜超过 3.0 mL·min<sup>-1</sup>,连续治疗 3~5 d;同时应用美国 Medtronic 公司 Bio-Medicus 灌注系统、Bio-Console 560 离心泵系统、Bio-Pump 离心泵给予 ECMO,连接方式为静脉-动脉,充气量 5~10 mL·kg<sup>-1</sup>,平台压<30 mm Hg,外源性呼气末正压 5~15 cm H<sub>2</sub>O(1 cm H<sub>2</sub>O=0.098 kPa),呼吸频率 8~12 次·min<sup>-1</sup>,吸氧体积分数 35%~100%,根据患儿血气分析结果随时调整参数;当 ECMO 循环流量为患儿血流量 10%~25% 且能维持正常代谢,胸部影像学显示肺部病变吸收良好,肺顺应性改善,血气分析正常,血流动力学稳定时,可考虑停止 ECMO。

**1.3 观察指标** (1)住院时间、持续发热时间、呼吸机使用时间。(2)临床疗效:治疗后评估 2 组患儿的临床疗效。痊愈:临床表现(发热、咳嗽、呼吸困难、肺部啰音、哮鸣音)消失,肺部影像学检查显示病灶完全吸收;有效:临床表现明显改善,肺部影像学检查显示病灶部分吸收;无效:临床表现及肺部影像学检查结果均无明显改变<sup>[7]</sup>。总有效率=(痊愈例数+有效例数)/总例数×100%。(3)呼吸相关指标:分别于治疗前后,抽取 2 组患儿清晨空腹外周动脉血 2 mL,应用丹麦雷度公司 ABL80 型全自动血气分析仪测定氧合指数(oxygenation index, OI)、PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>;应用 HI-101 肺功能测试仪(日本捷斯特公司)测定气道阻力。(4)免疫功能指标:分别于治疗前后,抽取 2 组患儿清晨空腹外周静脉血 2 mL,静置 20 min,3 000 r·min<sup>-1</sup>离心 10 min,取上清液,使用流式细胞仪(美国贝克曼集团有限公司)测定血清 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 水平,并计算 CD4<sup>+</sup>与 CD8<sup>+</sup> 水平比值(CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)。(5)血清学指标:分别于治疗前后,抽取 2 组患儿清晨空腹外周静脉血 2 mL,静置 20 min,3 000 r·min<sup>-1</sup>离心 10 min,取上清液,采用酶联免疫吸附法测定血清中巨噬细胞炎症蛋白-1α(macrophage inflammatory protein-1α, MIP-1α)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)水平,严格按照试剂盒(河北飞嘉医疗器械科技有限公司)说明

书进行操作。(6)不良反应:记录 2 组患儿治疗期间局部疼痛、胃肠不适、感染等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料以例数和百分率表示,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 2 组患儿住院时间、持续发热时间及呼吸机使用时间比较 结果见表 1。观察组患儿住院时间、持续发热时间及呼吸机使用时间均显著短于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 2 组患儿住院时间、持续发热时间、呼吸机使用时间比较  
Tab.1 Comparison of hospitalization time, continuous fever time and ventilator use time of children between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | 住院时间/d       | 持续发热时间/d    | 呼吸机使用时间/d   |
|----------|----------|--------------|-------------|-------------|
| 对照组      | 46       | 12.88 ± 0.64 | 7.50 ± 0.38 | 6.80 ± 0.35 |
| 观察组      | 46       | 9.55 ± 0.43  | 5.01 ± 0.42 | 4.25 ± 0.33 |
| <i>t</i> |          | 29.292       | 29.817      | 35.953      |
| <i>P</i> |          | 0.000        | 0.000       | 0.000       |

2.2 2 组患儿临床疗效比较 治疗后,对照组患儿痊愈 12 例,有效 19 例,无效 15 例,总有效率为 67.39% (31/46);观察组患儿痊愈 16 例,有效 25 例,无效 5 例,总有效率为 89.13% (41/46);观察组患儿治疗总有效率显著高于对照组患儿,差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.389, P < 0.05$ )。

2.3 2 组患儿呼吸相关指标比较 结果见表 2。治疗前 2 组患儿的  $OI$ 、 $PaO_2$ 、 $PaCO_2$  及气道阻力比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。2 组患儿治疗后的  $OI$ 、 $PaCO_2$ 、气道阻力均显著低于治疗前, $PaO_2$  显著高于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,观察组患儿的  $OI$ 、 $PaCO_2$ 、气道阻力均显著低于对照组, $PaO_2$  显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 2 2 组患儿呼吸相关指标比较  
Tab.2 Comparison of the respiratory-related indicators of children between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | <i>n</i> | $OI/\%$                    | $PaO_2/\text{mm Hg}$       | $PaCO_2/\text{mm Hg}$      | 气道阻力/<br>$\text{cm H}_2\text{O} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ |
|-----|----------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--|
| 对照组 | 46       |                            |                            |                            |  |
| 治疗前 |          | 18.12 ± 1.95               | 40.68 ± 5.57               | 68.95 ± 6.78               | 96.34 ± 3.89   |
| 治疗后 |          | 13.56 ± 2.23 <sup>a</sup>  | 46.61 ± 5.29 <sup>a</sup>  | 57.71 ± 5.55 <sup>a</sup>  | 46.61 ± 3.58 <sup>a</sup>  |
| 观察组 | 46       |                            |                            |                            |  |
| 治疗前 |          | 17.79 ± 2.24               | 41.24 ± 5.13               | 70.26 ± 5.27               | 95.56 ± 4.48   |
| 治疗后 |          | 10.24 ± 2.08 <sup>ab</sup> | 55.85 ± 4.49 <sup>ab</sup> | 51.13 ± 4.42 <sup>ab</sup> | 41.56 ± 3.33 <sup>ab</sup>   |

注:与治疗前比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;1 mm Hg = 0.133 kPa;1 cm H<sub>2</sub>O = 0.098 kPa。

2.4 2 组患儿免疫功能指标比较 结果见表 3。治疗前 2 组患儿血清中  $CD3^+$ 、 $CD4^+$  水平及  $CD4^+/CD8^+$  比

较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。2 组患儿治疗后血清中  $CD3^+$ 、 $CD4^+$  水平及  $CD4^+/CD8^+$  均显著高于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,观察组患儿血清中  $CD3^+$ 、 $CD4^+$  水平及  $CD4^+/CD8^+$  均显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 3 2 组患儿免疫功能指标比较  
Tab.3 Comparison of the immune function indexes of children between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | <i>n</i> | $CD3^+/\%$                 | $CD4^+/\%$                 | $CD4^+/CD8^+$             |
|-----|----------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| 对照组 | 46       |                            |                            |                           |
| 治疗前 |          | 56.98 ± 4.75               | 30.95 ± 3.91               | 1.20 ± 0.25               |
| 治疗后 |          | 59.88 ± 5.82 <sup>a</sup>  | 33.38 ± 4.56 <sup>a</sup>  | 1.49 ± 0.17 <sup>a</sup>  |
| 观察组 | 46       |                            |                            |                           |
| 治疗前 |          | 58.04 ± 3.12               | 32.21 ± 2.89               | 1.15 ± 0.33               |
| 治疗后 |          | 64.43 ± 5.51 <sup>ab</sup> | 36.62 ± 4.45 <sup>ab</sup> | 1.62 ± 0.24 <sup>ab</sup> |

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

2.5 2 组患儿血清学指标比较 结果见表 4。治疗前 2 组患儿血清中  $TNF-\alpha$ 、 $IFN-\gamma$ 、 $MIP-1\alpha$  水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。2 组患儿治疗后血清中  $TNF-\alpha$ 、 $IFN-\gamma$ 、 $MIP-1\alpha$  水平显著低于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,观察组患儿血清中  $TNF-\alpha$ 、 $IFN-\gamma$ 、 $MIP-1\alpha$  水平显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 4 2 组患儿血清学指标比较  
Tab.4 Comparison of serological indexes of children between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | <i>n</i> | $TNF-\alpha/(\text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$ | $IFN-\gamma/(\text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$ | $MIP-1\alpha/(\text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$ |
|-----|----------|--|--|---|
| 对照组 | 46       |  |  |   |
| 治疗前 |          | 3.24 ± 0.63                                  | 26.89 ± 5.12                                 | 40.89 ± 4.32                                  |
| 治疗后 |          | 2.15 ± 0.44 <sup>a</sup>                     | 22.56 ± 3.13 <sup>a</sup>                    | 37.78 ± 4.04 <sup>a</sup>                     |
| 观察组 | 46       |  |  |   |
| 治疗前 |          | 3.30 ± 0.56                                  | 28.20 ± 3.34                                 | 42.26 ± 5.51                                  |
| 治疗后 |          | 1.71 ± 0.48 <sup>ab</sup>                    | 17.67 ± 2.85 <sup>ab</sup>                   | 34.42 ± 3.78 <sup>ab</sup>                    |

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

2.6 2 组患儿不良反应发生率比较 治疗期间,对照组患儿出现胃肠不适 2 例,感染 2 例,不良反应发生率为 8.70% (4/46);观察组患儿出现局部疼痛 2 例,不良反应发生率为 4.35% (2/46)。2 组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.178, P > 0.05$ )。

3 讨论

腺病毒属于 DNA 病毒,具有耐热、耐酸、耐脂溶剂等特点,在小儿肺炎中感染率为 3% ~ 5%<sup>[8]</sup>。约 19.3% 小儿肺炎演变为重症腺病毒肺炎,多伴有呼吸、消化、神经系统并发症,随着病情进展甚至可导致患儿死亡<sup>[9-10]</sup>。目前,临床尚无根治重症腺病毒肺炎合并呼吸衰竭的特效方案,多以对症治疗为主,虽能控制临床症状,但疗效有限,因此,仍需探索新型、有效的治疗方案。

有研究表明,儿童因自身抗体不足,机体免疫功能低下,极易感染腺病毒,导致机体免疫功能进一步降低,因此,对症治疗基础上加用免疫调节剂对缓解重症腺病毒肺炎合并呼吸衰竭症状、延缓病情进展尤为重要<sup>[11]</sup>。丙种球蛋白源于健康人血浆,含有广谱抗病毒、细菌及其他病原体的免疫球蛋白G抗体。周新龙等<sup>[12]</sup>研究发现,静脉注射丙种球蛋白辅助治疗儿童重症腺病毒肺炎,有助于控制炎症反应、改善临床症状、缩短病程,提高治疗效果。王静凇<sup>[13]</sup>研究发现,丙种球蛋白联合抗感染治疗小儿重症腺病毒肺炎,在提高免疫功能及改善临床症状方面具有独特优势。可能的机制为:丙种球蛋白静脉给药后可减少肺泡、支气管炎症因子合成,从而控制临床症状、解除气管堵塞,降低肺实变发生率。需要注意的是,重症腺病毒肺炎合并呼吸衰竭发病机制复杂,单纯应用丙种球蛋白治疗仅能阻滞某一病理机制,疗效有限,因此,可联合其他治疗方法。ECMO是呼吸循环支持技术,在发达国家循环支持及呼吸支持中应用较为普遍,随着我国医疗设备、医疗技术的不断发展和完善,ECMO逐渐应用于儿科重症医学领域,如呼吸衰竭、重症腺病毒肺炎等,并取得一定效果<sup>[14-15]</sup>。患儿应用ECMO后,无需依赖自身肺部氧供便能快速改善低氧血症,提高机体氧代谢及氧摄取率,恢复血气状态。基于此,本研究首次将丙种球蛋白联合ECMO应用于重症腺病毒肺炎合并呼吸衰竭患儿,并探讨其临床疗效、不良反应及对患儿呼吸功能、免疫功能、血清学相关指标的影响。

本研究结果显示,观察组患儿住院时间、持续发热时间及呼吸机使用时间均显著短于对照组,治疗总有效率显著高于对照组患儿,OI、气道阻力、PaCO<sub>2</sub>均显著低于对照组,PaO<sub>2</sub>显著高于对照组,说明在常规治疗基础上应用ECMO联合丙种球蛋白对重症腺病毒肺炎合并呼吸衰竭患儿的临床指标、总有效率、呼吸相关指标改善情况均优于单独应用常规治疗。

T淋巴细胞在重症腺病毒肺炎合并呼吸衰竭患儿免疫调节中起着关键作用。重症腺病毒肺炎合并呼吸衰竭发生后,体内产生大量高活性分子,致使氧化/抗氧化系统严重失衡,最终导致机体免疫功能损伤<sup>[16-17]</sup>。有研究发现,重症腺病毒肺炎患儿CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>水平及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>与预后密切相关,CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>水平及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>越高,患儿疾病转归越好<sup>[18]</sup>,但目前尚无T淋巴细胞水平与重症腺病毒肺炎合并呼吸衰竭患儿预后关系的相关报道。

有研究表明,炎症是机体对外来刺激产生的一种病理反应过程,在这一过程中,辅助性T细胞CD4失

活,生成大量促炎症细胞因子,如TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ <sup>[19]</sup>。TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 可通过促进炎症细胞聚集、活化等加重机体炎症反应,降低细胞免疫<sup>[20]</sup>。MIP-1 $\alpha$ 属于趋化因子亚家族成员,可结合受体抑制p38丝裂原活化蛋白激酶、Toll样受体4等信号转导通路,引发瀑布样级联反应。张金仿等<sup>[21]</sup>研究发现,重症腺病毒肺炎合并呼吸衰竭患儿血清中MIP-1 $\alpha$ 水平高于健康人群,推测因为腺病毒感染促进免疫反应,从而活化合成MIP-1 $\alpha$ ,而MIP-1 $\alpha$ 又可通过影响相关信号通路促进免疫应答反应,加剧病情进展。

本研究探讨了ECMO联合丙种球蛋白对重症腺病毒肺炎合并呼吸衰竭患儿T淋巴细胞及血清中TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、MIP-1 $\alpha$ 水平的影响,结果发现,治疗后,观察组患儿血清中CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>水平及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均显著高于对照组,观察组患儿血清中TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、MIP-1 $\alpha$ 水平显著低于对照组,说明在常规治疗基础上应用ECMO联合丙种球蛋白对重症腺病毒肺炎合并呼吸衰竭患儿的免疫功能、炎症反应相关指标改善情况均优于单独使用常规治疗方案。原因可能为:(1)丙种球蛋白可提供给患儿大量免疫球蛋白G抗体,免疫球蛋白G与抗原相互作用,从而杀灭细菌、病毒,快速达到暂时免疫保护状态;丙种球蛋白可减少炎症介质合成量,抑制抗原、抗体复合物形成,减轻炎症反应,增强机体免疫功能。(2)ECMO可通过改善心肺功能加速疾病转归,提高机体免疫功能,调节T淋巴细胞及炎症因子水平。

同时,本研究结果显示,治疗期间观察组患儿出现局部疼痛2例,不良反应发生率为4.35%(2/46),经对症治疗后均得到缓解;对照组与观察组患儿的不良反应发生率比较差异无统计学意义,说明在常规治疗基础上应用ECMO联合丙种球蛋白对重症腺病毒肺炎合并呼吸衰竭患儿的安全性较高。

综上所述,在常规治疗基础上应用ECMO联合丙种球蛋白治疗重症腺病毒肺炎合并呼吸衰竭患儿的临床疗效显著,有助于改善呼吸相关指标,减轻炎症反应,增强机体免疫力,且安全性较高。但本研究治疗时间较短,缺乏远期疗效结果,仍需进一步研究证实。

**参考文献:**

[1] LA FAY C, BOSDURE E, BARAVALLE-EINAUDI M, *et al*. Severe adenovirus pneumonia with hemophagocytic syndrome and respiratory failure[J]. *Arch Pediatr*, 2020, 27(7): 383-385.

[2] 李攀, 郎艳美, 石艳玺, 等. 2015年-2018年住院患儿腺病毒和合胞病毒肺炎的临床特征分析[J]. *中国病案*, 2019, 20(11): 93-96.

LI P, LANG Y M, SHI Y X, *et al*. Clinical characteristics of adeno-

- virus and syncytial virus pneumonia in hospitalized children from 2015 to 2018[J]. *Chin Med Record*, 2019, 20(11): 93-96.
- [3] WANG H, BU L, SHU F, et al. Molecular mechanism of biofilm locator protein kinase Dbl2p-related kinase 1 in regulating innate immune response to interleukin 17-induced viral pneumonia[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 10335-10344.
- [4] 龙思丹, 季双双, 周元琛, 等. 大剂量丙种球蛋白辅助治疗成人重症病毒性肺炎临床效果的 Meta 分析[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(2): 225-231.
- LONG S D, JI S S, ZHOU Y S, et al. High-dose intravenous gamma globulin in the treatment of severe viral pneumonia in adults: a meta-analysis[J]. *Chin Gen Prac*, 2021, 24(2): 225-231.
- [5] 陈海莉, 李永政, 范莉莉, 等. 1 例肺部感染合并呼吸衰竭患者使用 ECMO 支持治疗的药学监护[J]. *药物流行病学杂志*, 2019, 28(12): 825-827.
- CHEN H L, LI Y Z, FAN L L, et al. Pharmaceutical care for a case of anti-infective treatment of pneumonia with respiratory failure during extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Chin J Pharmacoevidemiol*, 2019, 28(12): 825-827.
- [6] 王卫平. 儿科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 284.
- WAGN W P. Pediatrics[M]. 8<sup>th</sup> edition. Beijing: People's Health Publishing House, 2013: 284.
- [7] 冯献荣, 吴楠, 牛微微, 等. 乌司他丁联合注射用亚胺培南西司他丁钠治疗重症肺炎伴呼吸衰竭的临床效果[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(3): 123-126.
- FENG X R, WU N, NIU W W, et al. Clinical effect of ulinastatin combined with imipenem and cilastatin sodium for injection in the treatment of severe pneumonia with respiratory failure[J]. *Chin Med Herald*, 2020, 17(3): 123-126.
- [8] MOON S M, CHOE J, NA S J, et al. Comparative study on the effect of cidofovir treatment for severe adenovirus pneumonia[J]. *J Intensive Care Med*, 2021, 36(12): 1436-1442.
- [9] 杨丽君, 林茹, 叶莉芬, 等. 体外膜肺氧合治疗重症腺病毒肺炎致呼吸衰竭的临床特征及管理经验[J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(10): 1360-1363.
- YAGN L J, LIN R, YE L F, et al. Clinical characteristics and management experience of extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of respiratory failure caused by severe adenovirus pneumonia[J]. *Chin J Emerg Med*, 2020, 29(10): 1360-1363.
- [10] VASHISHT R, MIRZAI S, KOVAL C, et al. Adenovirus-associated acute respiratory distress syndrome: need for a protocol-based approach[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2020, 24(5): 367-368.
- [11] 沈玮芸, 霍丽霞, 章喜林, 等. 不同病原体呼吸道感染患儿外周血淋巴细胞亚群差异分析[J]. *浙江医学*, 2020, 42(4): 339-342, 348.
- SHEN W Y, HUO L X, ZHANG X L, et al. Difference in peripheral blood lymphocyte subsets of children with respiratory tract infection caused by different pathogens[J]. *Zhejiang Med J*, 2020, 42(4): 339-342, 348.
- [12] 周新龙, 方沛安, 李聪, 等. 静脉注射丙种球蛋白辅助治疗儿童重症腺病毒肺炎的临床效果观察[J]. *内科*, 2020, 15(3): 324-325, 341.
- ZHOU X L, FANG P A, LI C, et al. Clinical observation of adjuvant intravenous injection of gamma globulin in the treatment of severe adenovirus pneumonia in children[J]. *Intern Med China*, 2020, 15(3): 324-325, 341.
- [13] 王静凇. 丙种球蛋白联合抗感染佐治小儿重症腺病毒肺炎的临床疗效[J]. *中国药物经济学*, 2019, 14(7): 51-54.
- WANG J L. Clinical efficacy of gamma globulin combined with anti-infection in the treatment of severe adenovirus pneumonia in children[J]. *Chin J Pharm Econ*, 2019, 14(7): 51-54.
- [14] 张育才, 崔云. 体外膜肺氧合挽救儿童难治性呼吸衰竭的现状与发展[J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(6): 750-753.
- ZHANG Y C, CUI Y. Current status and development of extracorporeal membrane oxygenation in the rescue of children with refractory respiratory failure[J]. *Chin J Emerg Med*, 2020, 29(6): 750-753.
- [15] 甘艳如, 春晓, 马敬香, 等. 体外膜肺氧合治疗重症腺病毒肺炎合并急性呼吸窘迫综合征患儿的护理体会[J]. *中国实用护理杂志*, 2020, 36(11): 833-837.
- GAN Y Y, CHUN X, MA J X, et al. Case report of 20 cases of ECMO in the treatment of severe adenovirus pneumonia complicated with ARDs[J]. *Chin J Pract Nurs*, 2020, 36(11): 833-837.
- [16] LYNCH J P 3RD, KAJON A E. Adenovirus: epidemiology, global spread of novel serotypes, and advances in treatment and prevention[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2016, 37(4): 586-602.
- [17] 刘坤鹏, 李凤格, 石燕华, 等. 急性呼吸道腺病毒感染患儿淋巴细胞亚群及干扰素- $\gamma$ /转化生长因子- $\beta_1$ /白细胞介素-10 水平的变化[J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(2): 280-281.
- LIU K P, LI F R, SHI Y H, et al. Changes of lymphocyte subsets and interferon- $\gamma$ , transforming growth factor- $\beta_1$  and interleukin-10 levels in children with acute respiratory adenovirus infection[J]. *Chin Remed Clin*, 2020, 20(2): 280-281.
- [18] 张慧玲, 徐晓晓, 张晨美, 等. 腺病毒肺炎患儿细胞免疫及炎症因子表达及其对病情判断的临床意义[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(22): 2774-2778.
- ZHANG H L, XU X X, ZHANG C M, et al. Expression of cellular immunity and inflammatory factors in children with adenovirus pneumonia and its clinical significance for state diagnosing[J]. *Chin J Immun*, 2020, 36(22): 2774-2778.
- [19] 钱凯, 邱慧明, 童涌, 等. 腺病毒肺炎和肺炎支原体肺炎患儿肺部炎症细胞因子的表达差异研究[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(12): 2265-2267.
- QIAN K, QIU H M, TONG Y, et al. Differences in the expression of inflammatory cytokines in the lungs of children with adenovirus pneumonia and mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. *Maternal Child Health Care China*, 2020, 35(12): 2265-2267.
- [20] LIM J U, CHOI J Y, JENOG H J, et al. Comparison of clinical characteristics and inflammatory cytokines between hypoxemic and non-hypoxemic human adenovirus 55 pneumonia[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(8): 4044-4056.
- [21] 张金仿, 王刚, 高琰, 等. 腺病毒肺炎患儿血清 MIP-1 $\alpha$  和外周血 SOCS-1 mRNA, SOCS-3 mRNA 的变化及意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(15): 1582-1585.
- ZHANG J F, WANG G, GAO Y, et al. Changes of MIP-1 $\alpha$ , SOCS-1 mRNA and SOCS-3 mRNA in peripheral blood of children with adenovirus pneumonia and its clinical value[J]. *J Clin Exp Med*, 2020, 19(15): 1582-1585.