

干扰素治疗婴幼儿轮状病毒腹泻的疗效评价和动态排毒观察

江蕙芸¹ 王艳华¹ 陈红慧¹ 李 柏²

1.广西壮族自治区人民医院儿童保健科(广西南宁 530021);2.广西医科大学附属医院(广西南宁 530021)

摘要: 目的 探讨干扰素治疗轮状病毒肠炎的作用机制及在临床应用的可行性。方法 选择年龄在 6 个月~3 岁,病程 2 d 以内、具有典型症状、粪便轮状病毒抗原阳性的患儿共 163 例作为研究对象,随机分为治疗组和对照组。治疗组给予肌注重组人干扰素 $\alpha 1b$ 8 万 U/kg, 1 次/d \times 3 d; 对照组不用任何抗病毒药物。对比分析两组的疗效和粪便动态排毒情况。结果 两组主要症状持续时间、治疗后症状评分和 TNF- α 水平、治疗 3 d 后粪便轮状病毒抗原转阴率相比,差异均有统计学意义。结论 干扰素可缩短粪便排毒时间,改善轮状病毒肠炎急性期症状及提高疗效,干扰素短程给药治疗轮状病毒肠炎是否安全有效尚需进一步扩大样本研究。

[临床儿科杂志,2008,26(11):976-979]

关键词: 轮状病毒; 酶联免疫吸附试验; 婴幼儿; 腹泻; 干扰素
中图分类号: R725 **文献标识码:** B **文章编号:** 1000-3606(2008)11-0976-04

Effect of interferon on rotavirus diarrhea and monitoring of rotavirus excretion in in-patient infants and young children JIANG Hui-yun¹, WANG Yan-hua¹, CHENG Hong-hui¹, LI Bai² (1.Department of Preventive and Health Care, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi, China; 2.Department of Pediatrics of the Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China)

Key words: rotavirus; enzyme linked immunoabsorbent assay; infant; diarrhea; interferon

腹泻是婴幼儿常见病,发病率高,病死率 0.15%~0.5%。A 组轮状病毒(rotavirus, RV)是引起全世界婴幼儿急性腹泻的最主要病原之一,全世界腹泻病住院的 5 岁以下患儿中,20%~70%为轮状病毒所致^[1,2]。目前公认的口服或静脉补液疗法在一定程度上降低了死亡率,但都不能有效减轻症状和抑制病毒的复制;且目前尚无安全有效的疫苗来预防轮状病毒肠炎,因此寻求有效的治疗方法有重要意义。近期研究表明特异性抗 RV 治疗是必要的。干扰素是一类高活性、高效应的诱生蛋白剂,对 RNA 和 DNA 病毒均敏感,具有广谱的抗病毒和免疫调节等多种作用^[3]。本研究采用随机对照方法,在病程早期给予干扰素治疗,并对治疗后粪便 RV 排除情况进行动态观察,以进一步探讨干扰素治疗轮状病毒腹泻的作用机制及在临床应用的可行性。

1 对象和方法

1.1 对象

在广西医科大学附属医院儿科进行为期 1 年的临床随机对照试验以及相应的实验室研究。选择年龄在 6 个月~3 岁、病程 2 d 以内、具有典型症状、粪便轮状病毒抗原阳性的腹泻患儿共 183 例作为研究对象,按入院先后顺序随机分为治疗组和对照组。剔除标准:①未完成相关检查项目或疗程的患儿;②观察期间再次发生腹泻者。治疗组和对照组分别剔除 6 例和 14 例,共剔除 20 例。最后有效病例 163 例,其中治疗组 89 例、对照组 74 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 治疗组给予肌注重组人干扰素 $\alpha 1b$ (运得素 10 $\mu g = 100$ 万 U,北京三元基因工程有限公司生产,国药准字 S20010006) 8 万 U/kg, 1 次/d \times 3 d,治疗 3 d 无效者不再用干扰素。对照组不用任何抗病毒药物。两组其他治疗措施相同,主要采用支持治疗、饮食指导、中药止泻等综合措施,避免应用其他抗病毒药物。所有病例在腹泻次数及粪便性状恢复到起病状态、临床症

基金项目:武汉大学医学院 2004 级在职研究生班自筹经费项目(No.2004930040)

状消失、粪便常规检查正常后结束治疗。

1.2.2 粪便轮状病毒检测方法 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测全部粪便标本中的A组轮状病毒抗原,采用卫生部兰州生物制品研究所生产的轮状病毒酶标诊断试剂盒(生产批准文号:国药准字S01870016)。

1.2.3 观察指标 治疗前所有病例均做粪便常规和培养、粪便轮状病毒抗原检测、血电解质及血气分析、TNF- α 、血常规、心电图等检查;记录入院时和治疗后所有症状,包括持续的时间和程度,直至所有症状消失;观察用干扰素后的不良反应,疗程结束后复查血常规,观察白细胞和血小板的变化;观察所有患儿粪便病毒转阴的时间,治疗后第3天复测粪便RV,阳性者此后每天搜集粪便检测,直至转为阴性,观察时间最长1个月。

1.2.4 症状评分 为更好地反应病情,参考文献[4]方法分别对治疗前和治疗3d后患儿的情况进行评分(表1),最高13分。

表1 症状评分标准

项目	0分	1分	2分	3分
发热	无	有	-	-
咳嗽	无	有	-	-
呕吐(次/d)	无	<3	3~5	频繁
粪便次数(次/d)	≤ 2	3~5	~10	>10
粪便性状	正常	稀糊便	水样	-
脱水程度	无	轻	中	重

1.2.5 疗效判定 参照1998年5月全国腹泻病防治学术研讨会制定的急性腹泻病的疗效判定标准^[5]。①显效:治疗72h内粪便性状及次数恢复正常,全身症状完全消失;②有效:治疗72h时粪便性状及次数明显好转,全身症状明显改善;③无效:治疗72h时粪便性状、次数及全身症状均无好转甚至恶化。总有效率 = 显效率 + 有效率。

表2 治疗前两组资料比较

项目	治疗组(n=89)	对照组(n=74)	统计量	P
年龄($\bar{x} \pm s$,月)	15.21 \pm 6.89	15.64 \pm 7.75	$t = 0.426$	0.672
体重($\bar{x} \pm s$,kg)	12.52 \pm 2.49	13.07 \pm 2.63	$t = 0.523$	0.776
性别(男/女)	49/40	46/28	$\chi^2 = 0.839$	0.462
发热(有/无)	70/19	58/16	$\chi^2 = 0.002$	1.000
呕吐(有/无)	61/28	52/22	$\chi^2 = 0.057$	0.811
脱水(I/II/III)	55/25/9	51/17/6	$\chi^2 = 0.902$	0.637
病程(1/1~2d)	23/66	23/51	$\chi^2 = 0.547$	0.459
酸中毒(有/无)	35/54	29/45	$\chi^2 = 0.000$	0.986
低钾血症(有/无)	48/41	41/33	$\chi^2 = 0.035$	0.851

1.3 统计学分析

所有资料用SPSS11.0软件进行统计处理。根据资料特征计数资料采用卡方检验;计量资料采用t检验,以均数 \pm 标准差表示。

2 结果

2.1 治疗前两组资料对比

患儿年龄、性别、病程(发病24h内计为1d,发病24~48h计为1~2d)、体重等一般情况、主要症状的发生情况、主要实验室检查指标包括代谢性酸中毒、低钾血症等差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),具有可比性(表2)。粪便培养163份,均未见细菌生长。

2.2 两组疗效比较

两组总有效率未见明显差异,但治疗组显效率明显高于对照组($P < 0.01$),见表3。

表3 治疗组和对照组疗效比较 (n)

组别	n	显效	有效	无效	显效率(%)	总有效率(%)
治疗组	89	43	37	9	48.3	89.9
对照组	74	26	35	13	35.1	82.4
χ^2 值					5.473	1.923
P					<0.01	>0.05

2.3 治疗前后两组症状评分比较

治疗前症状评分治疗组为8.05 \pm 1.28,对照组为7.92 \pm 1.32 ($t = 1.462$, $P > 0.05$);治疗第3天评分治疗组为1.67 \pm 0.55,对照组为2.38 \pm 0.84 ($t = 1.993$, $P < 0.05$)。

2.4 主要症状持续时间比较

发热、呕吐、腹泻及脱水等症状持续时间治疗组均短于对照组,其中前3个症状持续时间两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),脱水症状持续时间两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

2.5 治疗前后两组TNF- α 比较

表4 各主要症状持续时间对比 ($\bar{x} \pm s$)

症状	n	发热(h)	呕吐(h)	腹泻(d)	脱水(h)
治疗组	89	14.35 ± 5.56	13.03 ± 5.63	4.25 ± 1.14	17.85 ± 5.86
对照组	74	18.27 ± 6.52	15.84 ± 5.83	6.06 ± 1.94	18.27 ± 6.55
t值		4.847	1.996	2.121	1.001
P		0.000	0.039	0.027	0.587

TNF- α 治疗前, 治疗组为 (3.27 ± 1.02) ng/ml, 对照组为 (3.18 ± 0.91) ng/ml ($t = 0.169$, $P > 0.05$); 治疗后治疗组 (2.19 ± 0.74) ng/ml, 对照组为 (2.83 ± 1.07) ng/ml ($t = 1.986$, $P < 0.05$).

2.6 粪便排病毒情况

疗程结束后治疗组与对照组转阴率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。3周后治疗组已全部转阴, 对照组仍有7例呈阳性。治疗组和对照组平均排毒时间分别为9d和16d, 治疗组排毒时间平均缩短8d, 见表5。

表5 治疗后粪便RV转阴情况 [(n)%]

组别	n	3d	1周	2周	3周
治疗组	89	36(40.4)	61(68.5)	82(92.1)	89(100)
对照组	74	15(20.3)	32(43.2)	53(71.6)	67(90.5)
χ^2 值		7.653	10.552	11.950	8.797
P		0.006	0.001	0.001	0.003

2.7 不良反应

干扰素组注射部位未见局部肿胀、皮疹等不良反应, 对血小板、白细胞无影响, 其中5例患儿有一过性发热, 表现为在肌注干扰素第一针后的2h内出现体温较肌注前升高1~1.5°C, 但无感染加重症状, 经对症处理后, 5例患儿的体温均在6~8h内降至正常。

3 讨论

1973年澳大利亚学者Bishop和他的同事利用电镜法在腹泻患者的十二指肠上皮细胞中发现了轮状病毒^[6]。1984年WHO将轮状病毒分为组(群)、亚组(亚群)、血清型, 目前已有A~G共7组, 已知A、B、C三组可以引起胃肠炎, A组轮状病毒是导致婴幼儿腹泻最主要的病原^[6]。本研究检测的为A组轮状病毒。

轮状病毒感染的确诊需要相应的实验室检查。ELISA检测轮状病毒抗原是临床公认的诊断技术, 具有简便、快速、阳性率高等特点^[7]。本组所选用的试剂可检测A组轮状病毒常见的血清型, 具有特异性强和灵敏度高的优点, 结果可靠。

干扰素是人体在外源或内源微生物作用下产

生的一种具有广谱抗病毒活性的低分子糖蛋白, 它通过抑制病毒进入细胞、抑制病毒蛋白的翻译及病毒颗粒的装配, 激活巨噬细胞及自然杀伤细胞, 增加细胞因子的产生和调节免疫球蛋白的合成; 同时通过和干扰素受体的结合进一步活化25寡聚A合成酶与蛋白酶, 最终阻碍病毒蛋白质的转录, 抑制病毒增殖。当病毒感染后机体产生干扰素的能力下降, 加用外源性干扰素可增强机体抗病毒能力, 又刺激免疫活性细胞产生大量干扰素, 对多种病毒性疾病均有效。

本研究入选病例均伴有不同程度的脱水, 属中、重症患儿。治疗组和对照组总有效率分别为89.9%和82.4%, 差异无统计学意义; 两组显效率分别为48.3%和35.1%, 差异有统计学意义。而发热、呕吐、腹泻等症状持续时间两组比较差异有统计学意义。提示干扰素可以有效地提高治愈率和缩短病程。

研究结果还表明治疗前两组TNF- α 平均水平均有所增高, 但差异无统计学意义, 而治疗后(恢复期)干扰素组TNF- α 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$), 疗程结束后治疗组40.4%的患儿轮状病毒转为阴性, 而对照组转阴率仅为20.3%, 差异有统计学意义。表明干扰素可能抑制了轮状病毒的复制, 使粪便排毒时间缩短。其机制可能与干扰素治疗后病毒复制减少, 机体的细胞免疫应答减弱致TNF- α 合成减少有关。TNF- α 在轮状病毒感染中的具体作用有待进一步探讨^[8]。

一般剂量的干扰素无明显不良反应, 浓度高、使用时间长可引起乏力、恶心、呕吐等。本研究中干扰素组除5例患儿有一过性发热外, 无明显不良反应。对血小板、白细胞未见影响。治疗过程中也未见皮疹、呕吐加重等表现, 由于样本量较少尚需进一步观察干扰素短程给药的安全性。

致谢: 广西医科大学卫生统计学教研室冯启明教授协助资料统计, 特此致谢!

参考文献:

- [1] Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, et al. Rotavirus [J]. Emerg Infect Dis, 1998, 4(4): 561-570.
- [2] No authors listed. Rotavirus vaccines [J]. Wkly Epidemiol Rec, 1999, 74(33): 273-277.
- [3] 杨增伍. 干扰素的临床应用 [J]. 临床荟萃, 1995, 10(5): 200-202.
- [4] 王卓英, 李娅风. 更昔洛韦治疗小儿轮状病毒肠炎的临床观察 [J]. 儿科药学杂志, 2002, 8(4): 58-59.

- [5] 方鹤松,魏承毓,段恕成,等. “98全国腹泻病防治学术研讨会”纪要、腹泻病治疗新原则、疗效判断标准的补充建议 [J]. 临床儿科杂志,1998,16(5):358.
- [6] Kapikian AZ,Hoshino Y,Chanock RM. Rotaviruses. [M] //Knipe DM, Howley PM. Fields virology. 4th ed. Philadelphia:Lippincott Williams Wilkins,2001:1787 - 1834.
- [7] Fischer TK, Gentsch JR. Rotavirus typing methods and algorithms [J]. Rev Med Virol,2004,14(2):71-82.
- [8] Azim T, Ahmad SM, Sefat-E-Khuda, et al. Immune response of children who develop persistent diarrhea following rotavirus infection [J]. Clin Diaga Lab Immunol, 1999,6(5):690-695.

(收稿日期:2008-08-14)

·临床经验点滴·

低分子肝素钙治疗川崎病患者高凝状态的疗效分析

川崎病(Kawasaki disease, KD)患儿的血液呈高凝状态,其程度常与血管炎病变的严重性和活动性相平行,常影响疾病的预后,预防和治疗高凝状态是治疗川崎病的重要措施。低分子肝素钙有强大的抗凝作用,近年来用于辅助治疗原发性肾病综合征、紫癜性肾炎等疾病,取得了良好的疗效,本研究观察 78 例川崎病患者应用低分子肝素钙(LMWH)治疗的疗效,现报告如下。

临床资料 研究对象为 2000 年 1 月 - 2007 年 11 月我院儿科收治的符合川崎病诊断标准的患儿 78 例。同期进行随机分组, A 组(低分子肝素钙组)40 例,男 21 例,女 19 例,年龄 4 个月 ~ 6.2 岁,平均 2.1 岁; B 组(未用低分子肝素钙)38 例,男 20 例,女 18 例,年龄 3 个月 ~ 6.8 岁,平均 2.6 岁。两组患儿入院时年龄、病程、外周血白细胞、血红蛋白、血沉(ESR)、血小板(PLT)、部分活化凝血酶时间(APTT)、D-D 二聚体(D-D)比较,差异均无统计学意义 ($t = 0.5152 \sim 1.7548, P > 0.05$)。A 组应用低分子肝素钙(山东正大福瑞达制药有限公司生产)50 ~ 100 U/(kg·次),每天上午皮下注射 1 次,连用 7 ~ 10 d + 蓉生 IVIG(成都生物制品研究所生产)1g/(kg·d),连用 2 d; B 组仅用 IVIG 治疗,IVIG 每次输注时间不少于 4 h。两组患儿同时采用对症支持治疗,并口服阿司匹林 30 ~ 50 mg/(kg·d),待炎症控制、体温稳定正常后改为 3 ~ 5 mg/(kg·d),直至血小板和血沉恢复正常为止,疗程 6 ~ 8 周。一旦出现冠状动脉病变,阿司匹林疗程延长并加用双嘧达莫 3 ~ 5 mg/(kg·d),维生素 E 10 mg/(kg·d),直至冠状动脉病变消失为止。观察治疗前后

PLT、ESR、APTT、D-D 的变化,并密切观察有无出血现象。

结果:治疗前两组 PLT、ESR、APTT、D-D 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 A 组 PLT、ESR、D-D 下降显著低于 B 组($P < 0.05$),而 APTT 则显著延长($P < 0.05$),但均在正常范围,见表 1。A 组皮下注射局部出现皮下瘀斑 1 例,经局部热敷 4 d 后基本吸收消失,余无严重出血及过敏等不良反应。

讨论 川崎病又名皮肤黏膜淋巴结综合征,主要危险是心脏并发症,其中以冠状血管最严重。其病因尚未完全明确,主要病理改变为全身非特异性血管炎,血管炎症与血液高凝状态密切相关,血循环中增多的炎性介质可直接损伤血管内皮细胞,而血小板向受损血管表面聚集,因此有 50% ~ 70% 患儿血小板显著增多,同时由于内皮细胞表面黏附分子表达增强,使机体处于高凝状态,APTT 缩短, D-D 二聚体增多, ESR 加快,炎症反应还可抑制纤溶系统,导致纤溶失衡,极易造成血栓形成,发生冠状动脉扩张、冠状动脉瘤等,严重威胁患儿生命。因此,早期发现血液高凝状态及纤溶异常,从而予以早期干预、治疗,有效控制此期 KD 患儿血液高凝状态,对预防微血栓形成,尤其对伴冠状动脉损害者预防冠脉血栓形成有积极作用。

目前本病常规采用阿司匹林、双嘧达莫等治疗,有相当疗效,阿司匹林为治疗本病的首选药物,具有抗炎、抗血小板作用,作用机制是抑制环氧酶,减少前列腺素的合成。但大剂量阿司匹林可抑制血管内皮细胞还原酶,影响血管壁前列腺素 I₂ 的合成而促进血栓的形成。本组资料显示,加用

表 1 两组患儿治疗前后 PLT、ESR、APTT、D-D 检测结果

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

组别 n	PLT ($\times 10^9/L$)				ESR (mm/h)				APTT (s)				D - D (mg/dl)			
	治疗前	治疗后	t 值	P	治疗前	治疗后	t 值	P	治疗前	治疗后	t 值	P	治疗前	治疗后	t 值	P
A 组 40	568 ± 59	293 ± 45	23.4393	0.0000	56.17 ± 24.81	22.10 ± 7.81	8.2843	0.0000	24.00 ± 2.02	31.10 ± 6.00	7.0929	0.0000	1.13 ± 0.41	0.38 ± 0.12	2.0227	0.0000
B 组 38	575 ± 61	420 ± 52	11.9203	0.0000	49.23 ± 21.11	30.25 ± 9.06	0.0262	0.0000	23.19 ± 4.03	25.11 ± 5.03	1.8363	0.0703	0.98 ± 0.31	0.76 ± 0.23	3.5133	0.0008
t 值	0.5152 11.4385				1.3272 4.2619				1.1132 4.7653				1.7548 2.0255			
P	0.6079 0.0000				0.1884 0.0001				>0.05 0.0000				0.0833 <0.05			

(下转第 982 页)