

超短波联合重组 α-2b 干扰素治疗急性期毛细支气管炎患儿的疗效及其机制研究

马统帅¹ 单瑞娟¹ 陈培莉²

¹河南省商丘市第一人民医院儿一科,476100;²河南省商丘市第一人民医院重症监护室,476100

通信作者:陈培莉,Email:peili88832@163.com

【摘要】 目的 观察超短波联合重组 α-2b 干扰素治疗急性期毛细支气管炎患儿的疗效以及对血清炎症因子和丝裂原活化蛋白激酶通路关键蛋白(MAPKs)的影响。**方法** 选取符合入选标准的小儿毛细支气管炎患儿 70 例,按随机数字表法将其分为对照组(重组 α-2b 干扰素治疗)和治疗组(超短波+重组 α-2b 干扰素治疗),每组患儿 35 例。2 组患儿均进行常规治疗和重组 α-2b 干扰素雾化吸入治疗,4 d 为 1 个疗程,治疗组患儿在此基础上增加超短波治疗。2 组患儿均于治疗 2 个疗程后行疗效评价,并于治疗前和治疗 2 个疗程后行肺泡灌洗液(BALF)取材,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测离心管中的白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)通路关键蛋白 P38、细胞外调节蛋白激酶(ERK)和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)的磷酸化水平。记录 2 组患儿最终的脱落和不良反应例数,以及平均住院花销、平均疗程、平均住院时间和平均症状体征消失时间,并进行比较。**结果** 治疗 2 个疗程后,治疗组患儿的总有效率为 94.29%,显著优于对照组的 71.43%,差异有统计学意义($Z = 8.264, P = 0.007$)。治疗 2 个疗程后,2 组患儿的血清炎症因子 IL-1、IL-6、TNF-α 以及 MAPKs 通路关键蛋白 P38、JNK 和 ERK 与组内治疗前比较,均显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且治疗组治疗 2 个疗程后的血清炎症因子 IL-1、IL-6、TNF-α 以及 MAPKs 通路关键蛋白 P38、JNK 和 ERK 亦显著低于对照组治疗 2 个疗程后,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组患儿的平均治疗疗程、平均住院时间和平均症状消失时间与对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 超短波联合重组 α-2b 干扰素治疗小儿毛细支气管炎,疗效较佳,可通过降低 MAPKs 通路关键蛋白磷酸化抑制炎症反应。

【关键词】 超短波; 重组 α-2b 干扰素; 雾化吸入; 毛细支气管

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.02.008

毛细支气管炎常见于年龄 < 2 岁的小儿,好发于冬季,是由普通感冒或流行性感 冒等病毒性感染所引起的并发症^[1]。毛细支气管炎的发病可呈流行性趋势,70 年代在我国南方农村流行,90 年代在北京、天津等地区流行,具有一定迁移趋势^[2]。研究显示,毛细支气管炎多表现为局部和(或)全身性炎症反应,炎症细胞在肺组织大量浸润^[3]。目前,除了采用常规抗炎和抗病毒药物治疗外,物理治疗也逐渐被应用于毛细支气管炎的治疗^[4]。超短波具有穿透力强、抗炎、抑菌等功效,被广泛应用于炎症治疗领域^[5]。本研究将超短波与重组 α-2b 干扰素联合应用于毛细支气管炎的治疗,旨在观察其临床疗效,并探讨毛细支气管炎的发生和发展机制。

资料与方法

一、一般资料

入选标准:①符合《诸福棠实用儿科学(第七版)》中关于急性毛细支气管炎的诊断标准^[6],且临床严重程度评分 ≥ 4 分^[7];②患儿家属均签署知情同意书。

排除标准:①先天性疾病者;②其他免疫制剂应用者;③年龄 < 6 个月者;④排除其他系统重大疾病者;⑤排除药物过敏者。

选取自 2016 年 5 月至 2017 年 12 月间河南省商丘市第一人民医院儿一科接受治疗且符合上述标准的小儿毛细支气管炎患

儿 70 例,本研究于分组前报河南省商丘市第一人民医学伦理委员会并获批准,然后按随机数字表法将其分为对照组(重组 α-2b 干扰素治疗)和治疗组(超短波+重组 α-2b 干扰素治疗),每组患儿 35 例。2 组患儿的例数、性别、平均年龄等一般资料经统计学分析,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 2 组患儿一般资料

组别	例数	性别(例)		平均年龄(月, $\bar{x} \pm s$)
		男	女	
对照组	35	17	18	7.3 ± 1.2
治疗组	35	17	18	7.6 ± 1.4

二、治疗方法

2 组患儿均进行常规治疗和重组 α-2b 干扰素雾化吸入治疗,治疗组患儿在此基础上增加超短波治疗。

1. 儿科常规治疗方法:保持环境清洁,室温控制在 22 ℃,相对湿度 55%,抬高患儿头部和胸部,减轻呼吸困难症状,为避免烦躁而加重缺氧,所有患儿均接受吸氧治疗(保持患儿血氧分压在 9.3 ~ 12.0 kPa (70 ~ 90 mmHg),氧浓度 35%,氧流量在 2 ~ 4 L/min),并静脉注射镇静剂氯丙嗪,每日 1 次,每次 0.5 ~ 1 mg/kg 体重。针对严重的患儿,可静脉注射水合氯醛,每日 1 次,每次 30 ~ 40 mg/kg 体重,必要时给予雾化吸入,每日 1

次,每次 5~10 mg/kg 体重。以上治疗方案均 4 d 为 1 个疗程。

2. 重组 α -2b 干扰素治疗方法:将 2×10^5 IU 重组 α -2b 干扰素(安徽产,国药准字 S20020103)加生理盐水稀释至 20 ml,接江苏产 402AI 型超声雾化器雾化吸入,每日吸入 2 次,每次 25 min,4 d 为 1 个疗程。

3. 超短波治疗方法:治疗组患儿采用上海产 GSWD-10 型的超短波仪进行治疗,治疗频率 40.68 MHz,波长 7.37 m,最大输出功率 250 W。治疗时患儿取侧卧位,将 2 块面积为 10 cm \times 15 cm 的电极胸背部对置,电极距体表距离为 2~4 cm,无热量至微热量,每日 1 次,每次 15 min,4 d 为 1 个疗程。

三、观察指标和评定标准

2 组患儿均于治疗 2 个疗程后行疗效评价,疗效评价标准:显效为患儿顺利痊愈,无并发症,胸片无阴影,纹理清晰;有效为症状好转,肺部存在小面积阴影;无效为治疗后症状无改善或加重^[6]。显效例数+有效例数/总例数 \times 100%=总有效率。

2 组患儿均于治疗前和治疗 2 个疗程后行肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)取材,选择右肺舌段和右肺中叶进行灌洗,小心地将支气管镜顶端置入亚段的开口内,用注射器注入 50 ml 室温温度的 0.9% 灭菌生理盐水,然后采用负压吸引器 50~80 mmHg 负压将液体吸出,过程要迅速,反复 5 次,将吸出的液体置于 50 ml 离心管后放入 -80 $^{\circ}$ C 的冰箱中保存 8 h,采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)(Sigma, 美国)试剂盒检测离心管中的白细胞介素-1(interleukin 1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)通路关键蛋白 P38、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)的磷酸化水平。

记录 2 组患儿最终的脱落和不良反应例数,以及平均住院花销、平均疗程、平均住院时间和平均症状体征消失时间,并进行比较。

四、统计学方法

本研究所得数据均采用 SPSS 22.0 版统计学软件进行处理和分析,等级资料采用秩和检验,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,均进行正态性 D' Agostino's 检验,符合正态分布采用 t 检验,否则采用秩和检验,采用 Levene 法进行方差齐性检验,符合方差齐性的计量资料采用 t 检验,否则采用 t' 检验进行校正。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、2 组患者疗效比较

治疗 2 个疗程后,治疗组患儿的总有效率为 94.29%,显著优于对照组的 71.43%,差异有统计学意义($Z = 8.264, P = 0.007$),详见表 2。

表 2 2 组患者治疗后效果比较[例(%)]

分组	例数	显效	有效	无效	总有效率
对照组	35	12(34.29)	13(37.14)	10(28.57)	25(71.43)
治疗组	35	25(71.43)	8(22.85)	2(5.7)	33(94.29)

二、2 组患儿治疗前、后血清炎症因子 ELISA 检测结果比较
治疗前,2 组患儿的血清炎症因子 IL-1、IL-6 和 TNF- α 组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 2 个疗程后,2 组患儿的 IL-1、IL-6 和 TNF- α 与组内治疗前比较,均显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且治疗组治疗 2 个疗程后的 IL-1、IL-6 和 TNF- α 亦显著低于对照组治疗 2 个疗程后,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 3。

表 3 2 组患者治疗前、后血清炎症因子 ELISA 检测结果比较 $(\bar{x} \pm s)$

分组	例数	IL-1 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	TNF- α (ng/ml)
对照组				
治疗前	35	144.52 \pm 6.74	249.25 \pm 6.99	145.51 \pm 9.23
治疗 2 个疗程后	35	100.99 \pm 9.64 ^a	110.79 \pm 6.40 ^a	99.63 \pm 5.59 ^a
治疗组				
治疗前	35	143.99 \pm 6.25	248.85 \pm 5.81	144.97 \pm 8.47
治疗 2 个疗程后	35	87.24 \pm 12.51 ^{ab}	96.52 \pm 9.25 ^{ab}	85.59 \pm 5.63 ^{ab}

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$

三、2 组患儿治疗前、后 MAPKs 通路关键蛋白磷酸化检测结果比较

治疗 2 个疗程后,2 组患儿的 P38、JNK 和 ERK 与组内治疗前比较,均显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且治疗组治疗 2 个疗程后的 P38、JNK、ERK 亦显著低于对照组治疗 2 个疗程后,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 4。

表 4 2 组患者治疗前、后 MAPKs 通路关键蛋白磷酸化检测结果比较 $(\bar{x} \pm s)$

分组	例数	P38 (IU/ml)	JNK (IU/ml)	ERK (IU/ml)
对照组				
治疗前	35	16.9 \pm 5.7	17.6 \pm 6.2	20.4 \pm 5.8
治疗 2 个疗程后	35	10.6 \pm 4.5 ^a	11.3 \pm 6.5 ^a	11.9 \pm 4.4 ^a
治疗组				
治疗前	35	17.4 \pm 6.3	18.4 \pm 7.5	20.2 \pm 9.3
治疗 2 个疗程后	35	5.9 \pm 2.4 ^{ab}	6.6 \pm 1.7 ^{ab}	4.2 \pm 2.8 ^{ab}

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$

四、2 组患者的住院指标比较

治疗过程中 2 组患儿均无脱失和不良反应发生。治疗组患儿的平均治疗疗程、平均住院时间和平均症状消失时间与对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),虽然治疗组患儿的平均住院花销略高于对照组,但组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 5。

表 5 2 组患者的住院花销以及治疗疗程比较

组别	例数	住院花销 (元)	平均治疗疗程 (个)	平均住院时间 (d)
对照组	35	3122 \pm 242.3	4.5 \pm 1.2	7.3 \pm 2.0
治疗组	35	3248 \pm 204.5	2.1 \pm 0.2 ^a	5.5 \pm 1.2 ^a
组别	例数	平均症状体征消失时间(d)		
		呼吸困难	咳嗽	喘鸣音
对照组	35	3.5 \pm 1.1	6.0 \pm 2.4	5.8 \pm 2.7
治疗组	35	1.2 \pm 0.4 ^a	4.1 \pm 1.9 ^a	3.2 \pm 1.5 ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$

讨 论

本研究结果显示,超短波联合重组 α -2b 干扰素治疗小儿毛细支气管炎总有效率高达 94.29%,提示超短波与重组 α -2b 干扰素呈协同作用,且安全性达标。毛细支气管炎常见于 2 岁以下小儿,是一种呼吸道感染性疾病^[8]。研究显示,毛细支气管炎是由于外界病原体(细菌、病毒等)侵入毛细支气管而诱发的局部和(或)全身的炎症反应^[9]。有报道指出,超短波能够抑制炎症侵袭,抑制病原体繁殖和成长,同时不会损伤皮肤和组织,同时能够缓解疼痛感^[10]。2005 年,齐焯^[11]的研究发现,超短波合并重组 α -2b 干扰素雾化吸入治疗毛细支气管,有效率高达 96.6%,但不良事件发生率略高于对照组,与本研究结果基本一致。在本研究中,接受超短波联合重组 α -2b 干扰素治疗的患儿,其平均疗程、平均住院时间和平均症状消失时间均优于对照组,这可能与超短波能够联合重组 α -2b 干扰素共同抗炎有关。

有研究显示,生长因子、细胞因子、射线、渗透压以及体液流过细胞表面时产生的切应力等因素都可激活 MAPKs 信号转导通路^[12]。因此本研究观察了超短波联合重组 α -2b 干扰素对 MAPKs 信号通路的影响。P38、ERK 和 JNK 是 MAPKs 的关键蛋白,三者的磷酸化标志着 MAPKs 通路的激活。本研究结果显示,超短波联合 α -2b 干扰素治疗的患儿在治疗后,以上三种蛋白的磷酸化程度均显著降低,且 BALF 中 IL-1、IL-6 和 TNF- α 均显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。李晶等^[13]将超短波应用于局部肺炎模型 Wistar 大鼠,结果发现,超短波对肺炎有明显抑制作用,BALF 中的细胞数、蛋白质含量和 β -葡萄糖醛酸酶活性显著降低,提示超短波抗炎作用可能与中性粒细胞释放溶酶体酶和抑制自由基产生有关。2017 年,一项国外的研究显示,超短波具有较强穿透力,可通过均匀加热治疗组织深部的细支气管,显著减轻肺炎模型小鼠氧化应激损伤^[14]。本课题组认为,当 P38、JNK 和 ERK 被磷酸化后,转录因子 AP-1 入核并参与相关炎症因子的转录翻译,而超短波可减少氧自由基的产生,从而减轻 MAPKs 通路的激活程度。有研究采用超短波照射培养皿中金黄色葡萄球菌,结果发现,超短波对金黄色葡萄球菌的抑制作用与辐射次数有关^[16]。故本课题组猜测,超短波在小儿毛细支气管炎中具有一定的抑制细菌和病毒的作用,可间接地避免炎症因子的持续表达。

综上所述,超短波联合重组 α -2b 干扰素治疗小儿毛细支气管炎,疗效较佳,可通过降低 MAPK 通路关键蛋白磷酸化抑制炎症反应,且可显著缩短疗程、住院时间和症状消失时间,值得推广。

参 考 文 献

[1] 兰伟平,王婧,代传林,等. 丙酸氟替卡松气雾剂或布地奈德混悬

液干预对毛细支气管炎反复喘息的疗效观察[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(4): 316-319. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.04.007.

- [2] 陈思思,任洛,罗健,等. 影响 3% 高渗盐水雾化吸入治疗毛细支气管炎患儿疗效的多因素分析[J]. 临床儿科杂志, 2016, 34(2): 88-92. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2016.02.002.
- [3] 姚欢银,刘伟荣,章杭湖,等. 特异性体质对毛细支气管炎患儿血清糖皮质激素受体水平的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(2): 163-166. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.02.007.
- [4] 王玲,张娟娟,袁小平,等. 儿童毛细支气管炎胸部物理治疗的系统评价和 Meta 分析[J]. 齐鲁护理杂志, 2017, 20(21): 49-53. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2017.21.019.
- [5] 耿杰,苏冰,张金芳. 超短波综合治疗急性气管支管炎患者的疗效观察[J]. 世界临床医学, 2017, 11(13): 301-302. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5098.
- [6] 诸福棠. 诸福棠实用儿科学. 7 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 355-360.
- [7] Smith DK, Seales S, Budzik C. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in children[J]. Am Fam Physician, 2017, 95(2): 94-95. DOI: 10.1016/j.ccell.2012.07.008.
- [8] Alansari K, Sayyed R, Davidson BL, et al. Intravenous magnesium sulfate for bronchiolitis: a randomized trial[J]. Chest, 2017, 97(2): 113-119. DOI: 10.1016/j.chest.2017.03.002.
- [9] Chung E. Peyronie's disease and low intensity shock wave therapy: clinical outcomes and patient satisfaction rate in an open-label single arm prospective study in Australian men[J]. Korean J Urol, 2015, 56(11): 775-780. DOI: 10.4111/kju.2015.56.11.775.
- [10] Bock M, Treffer A, Grunwald R. Nondiffracting self-imaging of ultrashort wavepackets.[J]. Opt Lett, 2017, 42(12): 2374-2377. DOI: 10.1364/OL.42.002374.
- [11] 齐焯. 超短波并重组重组 α -2b 干扰素雾化吸入治疗毛细支气管炎疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2005, 27(8): 501-502. DOI: 10.3760/j.issn:0254-1424.2005.08.019.
- [12] Zhang D, Chen X, Qian W, et al. Role of the MAPKs/TGF- β 1/TRAF6 signaling pathway in postoperative atrial fibrillation[J]. Plos One, 2017, 12(3): e0173759. DOI: 10.1371/journal.pone.0173759.
- [13] 李晶,杨迪芳,佟芳,等. 超短波对人弹性蛋白酶和超氧化物歧化酶的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 1996, 18(3): 22-23.
- [14] Luan Y, Wang X, Department T, et al. Clinical efficacy of acupuncture and moxibustion combined with ultrashort wave in the treatment of lumbar intervertebral disc protrusion[J]. Wor Chi Med, 2017, 22(29): 29-30. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.10.042.
- [15] Chun WW, Zhang YC, Tian H, et al. Case-control study of ultrashort wave on the symptoms and quality of life on children's chronic rhinosinusitis[J]. Chi J Med, 2017, 18(57): 14-16. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2017.05.016.

(修回日期:2018-10-19)

(本文编辑:阮仕衡)