

小剂量红霉素和卡介苗素对儿童哮喘的免疫调节作用

盛文彬,卢忠,郑绪阳 (杭州市第一人民医院儿科,杭州 310006)

摘要:目的 探讨小剂量红霉素和卡介苗素 (BCG)注射液对哮喘患儿免疫指标的影响。方法 在本院小儿呼吸门诊随访的儿童哮喘患儿中随机抽出 320 例,按治疗方法分 A、B、C、D 四组, A 组患儿予常规疗法,包括吸入皮质激素、按需使用 β_2 受体激动剂等, B 组患儿在 A 组疗法的基础上加用小剂量红霉素 ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, po), C 组在 A 组疗法的基础上加用卡介苗素 (BCG)注射液 (0.5 mg,每周 2 次, im), D 组在 A 组疗法的基础上加用小剂量红霉素和卡介苗素 (BCG)注射液;疗程均为 3 个月,观察用药前后各组免疫功能的变化。结果 A 组各项免疫功能的变化不明显, B 组 IgE, $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$ 下降, IgG 明显增高 ($P < 0.05$); C 组、D 组血清 IgA, IgG 明显增高, IgE, CD_4^+ , $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$ 下降 ($P < 0.05$), 以 D 组的变化最显著 ($P < 0.01$)。结论 小剂量红霉素、卡介苗素注射液具有改善哮喘患儿免疫功能的作用,两种药物联合应用效果更加显著。

关键词:哮喘;红霉素;卡介苗素;免疫

中图分类号: R916.695 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2007)06-0512-03

Immunomodulating Effect of Erythromycin and BCG Vaccine in the Treatment of Asthma in Children

SHENG Wen-bin, LU Zhong, ZHENG Xu-yang (Department of pediatrics, The First People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the immunological effects of combined use of small-dose erythromycin and Bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccine and in the treatment of asthma in children. **METHODS** 320 cases of children asthma in were randomly divided into 4 groups (A, B, C, D), group A was given with ordinary treatment (inhaled steroid and β_2 -agonist seretide), the children of group B treated by Erythromycin ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, po) + the treatment of group A, group C treated by BCG (0.5 mg, twice a

作者简介:盛文彬,男,副主任医师

week, iv) + the treatment of group A, while in group D, the CVA children combined use of Bacillus Calmette Guerin (BCG) and Erythromycin + the treatment of group A, respectively for 3 months. The change of immunity was observed. **RESULTS** 3 months later the group B showed low level of IgE, CD_4^+ / CD_8^+ , and high level of IgG ($P < 0.05$); while group C and group D showed high level of IgA, IgG, and low level of IgE, CD_4^+ , CD_4^+ / CD_8^+ , and the changes in group D were most remarkably ($P < 0.01$). **CONCLUSION** Combined use of BCG vaccine and Erythromycin can improve immunity, they can be used to treat CVA.

KEY WORDS: asthma; erythromycin; bacillus calmette guerin; immune

哮喘是儿童呼吸系统的常见病、多发病,并且随着经济的快速发展及城市化进程的加快,其发病率和死亡率呈逐年上升的趋势。近年国内外对该病的发病机制及治疗方法进行大量的研究^[1],提示可能存在免疫功能紊乱。为了进一步了解该病的免疫病理和寻求更好的疗效,对本院 320 例儿童哮喘进行分组治疗,对治疗前后的免疫指标进行比较,发现存在显著差异,报告如下。

1 资料与对象

1.1 对象与分组

本项目研究对象为 2005 年 12 月 ~ 2006 年 12 月在本院小儿呼吸专科门诊就诊的哮喘患儿随机抽出 320 例,其诊断均符合全国儿科哮喘协作组制定的诊断标准^[2],按治疗方法分为 A、B、C、D 四组,每组各 80 例,四组在年龄、性别及病情分级上无统计学差异 ($P > 0.05$),存在可比性。

1.2 治疗方法与药物提供

A 组患儿予常规疗法,包括吸入皮质激素,按需使用 β_2 受体激动剂等; B 组患儿在 A 组疗法的基础上加用小剂量红霉素; C 组在 A 组疗法的基础上加用卡介苗素 (BCG) 注射液,每次 1 mL (0.5 mg),一周 2 次,药物生产商为浙江万马制药责任有限公司,生产批号 020302; D 组在 A 组疗法的基础上加用小剂量红霉素和卡介苗素 (BCG) 注射液; 疗程均为 3 个月,观察用药前后各组免疫功能的变化。

Tab 1 Change of the immune function in treated and control group ($\bar{x} \pm s$)

组别		例数	IgE / $\mu g \cdot L^{-1}$	IgA / $\mu g \cdot L^{-1}$	IgG / $\mu g \cdot L^{-1}$	CD_4^+ / $M \cdot L^{-1}$	CD_8^+ / $M \cdot L^{-1}$	CD_4^+ / CD_8^+
A 组	治疗前	80	275 $\pm$ 65	1.05 $\pm$ 0.22	6.45 $\pm$ 1.25	633 $\pm$ 52	360 $\pm$ 50	1.74 $\pm$ 0.52
	治疗后	77	263 $\pm$ 53	1.01 $\pm$ 0.23	6.47 $\pm$ 1.33	623 $\pm$ 58	365 $\pm$ 51	1.68 $\pm$ 0.50
	P 值		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
B 组	治疗前	80	286 $\pm$ 78	1.03 $\pm$ 0.23	6.47 $\pm$ 1.30	642 $\pm$ 50	354 $\pm$ 48	1.76 $\pm$ 0.49
	治疗后	77	192 $\pm$ 68	1.15 $\pm$ 0.35	8.98 $\pm$ 2.45	542 $\pm$ 45	458 $\pm$ 49	1.24 $\pm$ 0.41
	P 值		< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05
C 组	治疗前	80	278 $\pm$ 65	1.02 $\pm$ 0.22	6.46 $\pm$ 1.28	650 $\pm$ 56	362 $\pm$ 51	1.72 $\pm$ 0.55
	治疗后	75	189 $\pm$ 53	1.35 $\pm$ 0.30	8.97 $\pm$ 2.52	463 $\pm$ 42	480 $\pm$ 68	1.18 $\pm$ 0.38
	P 值		< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
D 组	治疗前	80	270 $\pm$ 68	1.04 $\pm$ 0.25	6.50 $\pm$ 1.36	655 $\pm$ 58	367 $\pm$ 53	1.78 $\pm$ 0.56
	治疗后	78	145 $\pm$ 52	1.74 $\pm$ 0.33	11.98 $\pm$ 2.78	423 $\pm$ 42	520 $\pm$ 78	1.05 $\pm$ 0.35
	P 值		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

2.2 结果分析

从以上的数据可以看出在 A 组患儿的上述各项免疫功能改变不大, $P > 0.05$, 说明常规的疗法在改善患儿气道的慢性炎症的同时对机体内在的免疫功能影响不明显。B 组小剂量的红霉素明显降低血清 IgE ($P < 0.05$), 明显改善血清 IgG 的滴度 ($P < 0.05$); 明显改变 CD_4^+ / CD_8^+ 的比值 ($P < 0.05$); 但对血清 IgA 的影响不明显 ($P > 0.05$); 对 CD_4^+ , CD_8^+ 的单组的数值影响也不大 ($P > 0.05$)。C 组的卡介苗素对上述各项免疫功能均有明显改变 ($P < 0.05$)。D 组两药联合运用对上述各项免疫功能的改变更加明显 ($P < 0.01$)。

2.3 不良反应

霉素口服, $5 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$, 药物生产商为西安利君制药责任有限公司, 生产批号 06110278; C 组在 A 组疗法的基础上加用卡介苗素 (BCG) 注射液, 每次 1 mL (0.5 mg), 一周 2 次, 药物生产商为浙江万马制药责任有限公司, 生产批号 020302; D 组在 A 组疗法的基础上加用小剂量红霉素和卡介苗素 (BCG) 注射液; 疗程均为 3 个月, 观察用药前后各组免疫功能的变化。

1.3 免疫功能测定

分别于治疗前后检测血清 IgG, IgA, IgE 及 T 细胞亚群, 并进行比较, 见表 1。免疫球蛋白用美国 BECKMAN COULTER 公司的全自动特定蛋白分析仪及配套试剂测定, T 细胞亚群用美国 BECTON DICKINSON 公司的流式细胞仪检测。

1.4 资料的统计学处理: 实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组数据间比较应用 t 检验。所有数据用 SPSS 10.0 统计软件处理。

2 结果

2.1 各组哮喘患儿在治疗前后的免疫功能的数据变化比较见表 1。

对各组患儿都进行了肝肾功能的检测, 均未发现有明显的异常; 有少数患儿在服用红霉素是有轻微的胃肠道反应, 但坚持服用后反应逐渐消失, 3 例患儿在服用红霉素时有一过性皮疹, 未见其他明显的不良反应。

3 讨论

支气管哮喘的发病机制主要与各种因素所致的气道的慢性变态反应性炎症有关, 其中体液免疫方面主要与 IgE 介导的 I 型变态反应有关, 也与 IgA, IgG 及亚群的异常或缺陷导致反复呼吸道感染有关^[3]。细胞免疫方面, 巨噬细胞是哮喘气道炎症中重要的炎性细胞; 它所分泌的 TXB2, TNF- α , IL-8 在气道炎症中起重要作用。哮喘患儿 CD_4^+ 相对升高,

CD_8^+ 相对下降, CD_4^+/CD_8^+ 比值升高,IL-10,IL-12减少,说明哮喘可能由于 T_S 数量不足或 T_H 亢进,通过细胞因子IL-4,IL-5,IL-6等的作用使IgE异常合成增多,导致气道的高反应,最后诱发支气管哮喘^[4]。卡介苗素是一种较强的非特异性免疫调节剂,作用如下:①调节T细胞亚群,使 CD_4^+ 细胞比例下降, CD_8^+ 细胞比例上升, CD_4^+/CD_8^+ 比例下降;②激活单核巨噬细胞系统,明显提高单核巨噬细胞的吞噬功能,使IL-12产生增多,在激活T淋巴细胞同时,使Th1细胞功能增强,IL-2和 γ 干扰素产生增多,抑制抗原特异的IgE产生;③使血清IgG增高,增加机体抗感染能力;④稳定气道内的肥大细胞膜^[5];本次研究中的C、D两组使用卡介苗素肌注3个月后患儿的免疫功能均得到明显的改善。

红霉素具有抑制哮喘患者巨噬细胞释放TNF- α ,IL-8的作用,还可以明显的降低血管细胞黏附分子的表达来调节炎症反应而起抗哮喘性炎症作用。Anderson^[6]研究发现,红霉素具有抑制哮喘患者中性粒细胞产生超氧化物及稳定中性粒细胞膜的作用。另有学者研究发现,红霉素可降低弥漫性泛细支气管炎(DPB)患者BALF中IL-8,IL-2水平,并可抑制TH细胞活性,促使 CD_4^+/CD_8^+ 比例恢复正常^[7],上述结果均说明了红霉素具有免疫抑制及抗炎作用。

从本次各治疗组患儿的免疫指标变化中,可以看出,常规治疗对哮喘患儿的免疫紊乱帮助不大,单用小剂量红霉素和卡介苗素能有效改善患儿的免疫功能,但两药的作用机制及针对性有所不同,在对两药的不良反应密切的检测下,在D组患儿中进行两药联合治疗,取得了更显著的疗效,而且并未发现较严重的药物不良反应,因此,认为在哮喘常规疗法的基础上加用上述两药,能有效改善患儿的免疫功能,缩短疗程,提高疗效。另外,红霉素作为一种抗生素长期应用

势必会引起诸多的如耐受性、细菌耐药、菌群失调等危险,因此仍需要进行更多的基础和临床的研究,寻找更为科学的药物剂量及疗程,为未来的哮喘治疗提供一个安全有效的免疫调节药物。

REFERENCES

- [1] YU Q C, YU M J, MAI J G, *et al.* Clinical observation of therapeutic alliance for children asthma with montelukast sodium and budesonide [J]. Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药学), 2007, 24 (3): 249-250.
- [2] HU Y M, JIANG Z F. Zhu Futang TEXTBOOK OF PEDIATRICS (诸福棠实用儿科学) [M]. Vol 7. Beijing: People's Medical Publishing House Press, 2002: 1153-1216.
- [3] SAETTA M, DI STEFANO A, MAESTRELLI P, *et al.* Airway eosinophilia and expression of interleukin-5 protein in asthma and in exacerbations of chronic bronchitis [J]. Clin Exp Allergy, 1996, 26 (5): 766-774.
- [4] LANG Y Q, YANG Y H, WANG J H. The immunologic effects of combined use of Bacillus Calmette Guerin and Yu ping feng for treatment of cough variance asthma in children [J]. Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药学), 2006, 23 (3): 248-250.
- [5] LIU Q Z, ZHOU S L. The effect of extra BCG on the level of IL-2 of asthmatic patients in plasma [J]. Pract Clin Med (实用临床医学), 2003, 4 (3): 122.
- [6] ANDERSON R. Anti inflammatory interactions of macrophages with human neutrophils [J]. Inflammation, 1996, 20 (6): 693.
- [7] SONG H Z, HE Q. Progress of research on erythromycin non-antibiotics mechanism [J]. Prac J Med Pharm (实用医药杂志), 2005, 22 (9): 844-846.

收稿日期: 2007-08-21