

脉皮瓣血管危象发生率较低(2%),发生后也可以及时探查血管,挽回危局。(2)当前臂作为供区时,动脉化静脉皮瓣在修复创面同时可以携带复合组织(包括皮神经、掌长肌腱等),达到针对性的修复复合缺损创面^[11],简而言之就是“缺什么,补什么”。(3)动脉化静脉皮瓣供区切取表浅,不损伤重要组织,可直接缝合而无需植皮,而指背筋膜皮瓣等传统带蒂皮瓣供区损伤较大,或者影响其下组织导致功能受限,或者局部植皮影响美观等诸多缺点。(4)血管蒂长,位置表浅而恒定,皮瓣易于切取,且静脉口径与指动脉比较匹配,吻合成功率; (5)皮肤较薄,弹性好,与手指皮肤结构非常接近,因此术后皮瓣不臃肿,外形较美观。

治疗经验总结。本研究认为动脉化静脉皮瓣在临床应用中需要注意:(1)优先选择前臂远端偏尺侧显露处切取皮瓣,该处浅静脉集中并表浅,同时血管管径与缺损部位血管接近,利于血管吻合。(2)熟练的显微外科吻合技术进行回流静脉吻合,并保证足够数量回流静脉,避免皮瓣淤血坏死。(3)术中彻底清除缺损创面遗留的污染及坏死组织,降低感染风险,以期加快皮瓣与受区毛细血管的建立速率^[12],提高皮瓣成活。(4)切取皮瓣时应比照缺损面积放大 15%~20%,避免术后张力过大导致皮瓣成活率不佳^[13]。(5)皮瓣留置引流片,尽量减轻皮瓣下淤血及血肿量。(6)术后密切观察皮瓣血运状态,尽早发现可能出现的动静脉危象,早期治疗。

总之,动脉化静脉游离皮瓣在修复手指皮肤缺损中,手术创伤小,尤其是供区能够直接缝合,术后皮瓣存活率高功能恢复好,是一种较好治疗手指软组织缺损的方法。

参 考 文 献

- [1] Nakayama Y, Soeda S, Kasai Y. Flaps nourished by arterial flow through The venous system; an experimental investigation [J]. Plast

Reconstr Surg, 1981, 67(3): 328-334.

- [2] Kayalar M, Kucuk L, Sugun TS, et al. Clinical applications of free arterialized venous flaps [J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2014, 67(11): 1548-1556.
- [3] 徐亚非,伍美艺,张德军,等.应用改良动脉化静脉皮瓣修复手部软组织缺损[J].中华显微外科杂志, 2011, 34(4): 321-322.
- [4] 李程科,肖军波,梁江声,等.两种灌注方式的多叶动脉化静脉皮瓣修复手部软组织缺损存活的比较分析[J].中华手外科杂志, 2015, 31(3): 181-184.
- [5] 顾玉东,王澍寰,侍德,等.手外科手术学[M].上海:复旦大学出版社, 2007, 214-215.
- [6] 潘达德,顾玉东,侍德,等.中华医学会手外科学会上肢部分功能评定试用标准[J].中华手外科杂志, 2000, 16(3): 130-135.
- [7] Houliand K, Christensen J, Hallenberg C, et al. Early results from an angiosome-directed open surgical technique for venous arterialization in patients with critical lower limb ischemia [J]. Diabet Foot Ankle, 2013, 4(4): 1-6.
- [8] 纪树荣,程绪西,贾淑兰.静脉网状皮瓣游离移植:动物实验初步报告[J].创伤骨科学报, 1982, 3(1): 16.
- [9] Germann GK, Eriksson E, Russell RC, et al. Effect of arteriovenous flow reversal on blood flow and metabolism in a skin flap [J]. Plast Reconstr Surg, 1987, 79(3): 375-380.
- [10] 何明飞,吴建伟,李亮,等.改良动脉化静脉皮瓣在伴有环形皮肤软组织缺损断指再植中的应用[J].中华显微外科杂志, 2015, 38(5): 432-434.
- [11] 吕雷,闫合德,高伟阳,等.静脉复合皮瓣修复指背复合组织缺损的方法及疗效[J].中华手外科杂志, 2013, 29(2): 82-84.
- [12] Chen C, Tang P, Zhang L, et al. Repair of multiple finger defects using the dorsal homodigital island flaps [J]. Injury, 2013, 44(11): 1582-1588.
- [13] 谢振荣,肖军波,雷彦文,等.提高动脉化静脉皮瓣成活的几个关键问题[J].中华显微外科杂志, 2011, 34(4): 347-349.

(收稿日期:2019-03-15)

(本文编辑:卜明)

胸腺五肽联合红霉素、阿奇霉素序贯治疗对难治性肺炎支原体肺炎患儿的免疫功能、炎症因子的影响

徐小雅 马中梅 邱慧科

【摘要】目的 探讨胸腺五肽联合红霉素、阿奇霉素序贯治疗对难治性肺炎支原体肺炎患者的免疫功能、炎症因子的影响。**方法** 选取 2016 年 1 月—2018 年 12 月本院收治的 86 例治性肺炎支原体肺炎患儿作为研究对象,随机分为观察组和对照组两组,每组各 43 例。对照组采用红霉素、阿奇霉素序贯治疗,观察组联合应用胸腺五肽治疗。对比两组主要临床表现的缓解时间;对比两组治疗前后的 T 淋巴细胞亚群和免疫球蛋白检测结果。**结果** 观察组发热、咳嗽、肺部啰音、肺部 X 线阴影缓解时间显著少于对照组 ($P < 0.05$);观察组治疗后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 均显著高于治疗前和对照组治疗后,而 $CD8^+$ 显著低于治疗前和对照组治疗后 ($P < 0.05$);观察组治疗后的 IgA、IgG、IgM 高于治疗前和对照组治疗后,但差异没有统计学意义 ($P > 0.05$);观察组治疗后 CRP、IL6、TNF- α 、IFN- γ 显著低于治疗前和对照组治疗后 ($P < 0.05$)。**结论** 胸腺五肽联合红霉素、阿奇霉素序贯治疗可改善难治性肺炎支原体肺炎患儿的免疫功能,减轻炎症反应,提高临床疗效。

【关键词】 胸腺五肽; 红霉素; 阿奇霉素; 难治性肺炎支原体肺炎; 免疫功能; 炎症因子

[中图分类号] R725 [文献标识码] A DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2019.18.006

肺炎支原体是社区获得性肺炎的常见病原体。目前多认

为,经过大环内酯类抗生素治疗 1 周后,病情仍未得到有效控制的肺炎支原体肺炎为难治性肺炎支原体肺炎。流行病学调查显示,儿童肺炎支原体的感染率有逐年上升的趋势^[1],与

此同时,难治性肺炎支原体肺炎的发病率也有所升高。病原体耐药、患儿免疫功能异常、混合感染等多种机制均与难治性肺炎支原体肺炎的发病有关^[2-3]。针对上述发病机制,通过优化抗生素的应用方案、调节患儿机体的免疫功能等有助于提高难治性肺炎支原体肺炎的临床疗效。本研究探讨胸腺五肽联合红霉素、阿奇霉素序贯治疗对难治性肺炎支原体肺炎患者的免疫功能、炎性因子的影响,现报道如下。

一、资料与方法

1.一般资料:选取 2016 年 1 月—2018 年 12 月本院收治的 86 例治性肺炎支原体肺炎患儿作为研究对象,随机数表法分为观察和对照组两组,每组各 43 例。观察组中男 25 例,女 18 例,年龄(7.16±0.53)岁,单侧肺炎 33 例,双侧肺炎 10 例;对照组中,男 27 例,女 16 例,年龄(7.27±0.48)岁,单侧肺炎 36 例,双侧肺炎 7 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入和排除标准:以《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015 年版)》^[4]作为诊断依据。排除合并结核等其他严重感染以及其他严重内外科疾病;合并自身免疫性疾病或者近 1 周内服用糖皮质激素、免疫抑制剂等影响本研究检测指标;合并呼吸衰竭、心力衰竭等严重并发症;对本研究药物过敏等不能实施本研究治疗方案的患儿。

2.治疗方案:两组均采用红霉素、阿奇霉素序贯治疗,具体为:先以注射用红霉素(湖南科伦制药有限公司),按照 10 mg/(kg·次)剂量溶解后静脉滴注,每天 2 次,连续静脉滴注 3 d 后,停药 4 d,随后改用阿奇霉素干混悬剂(辉瑞制药有限公司),按照 10 mg/(kg·d)剂量口服,每天 1 次,连续服用 3 d 后,停药 4 d,完成 1 个疗程的治疗,连续完成 2 个疗程的治疗。治疗过程中常规给予化痰、止咳等基础治疗。观察组加用注射用胸腺五肽(哈药集团生物工程股份有限公司),每次 1 mg,稀释后静脉滴注,8 岁以下患儿隔天 1 次,8 岁以上患儿每天 1 次。

3.观察指标:(1)对比两组主要临床表现(发热、咳嗽、肺部啰音、肺部 X 线阴影)的缓解时间。(2)两组均于入院第 2 天和完成治疗后采集静脉血标本检测免疫学指标和炎性因子。免疫学指标包括 T 淋巴细胞亚群和免疫球蛋白水平。炎性因子包括 C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ -干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-6(IL-6)。T 淋巴细胞亚群检测采用贝克曼库尔特 CytoFLEX S 流式细胞仪,免疫球蛋白检测采用多克隆抗体单向免疫扩散法,炎性因子检测采用酶联免疫法。对比两组治疗前后的 T 淋巴细胞亚群和免疫球蛋白检测结果。(3)对比两组不良反应的发生情况。

4.统计学处理:采用 SPSS 17.0 统计分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,对比进行 t 检验,计数资料对比采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

二、结果

1.两组主要临床表现缓解时间比较:观察组发热、咳嗽、肺部啰音、肺部 X 线阴影缓解时间显著少于对照组($P<0.05$),见表 1。

2.两组 T 淋巴细胞亚群比较:观察组治疗后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 均显著高于治疗前和对照组治疗后,而 $CD8^+$ 显著低于治疗前和对照组治疗后($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组主要临床表现缓解时间比较($\bar{x}\pm s, d$)

组别	发热	咳嗽	肺部啰音	肺部 X 线阴影
观察组($n=43$)	3.31±0.41	5.18±0.68	4.35±0.84	9.17±0.83
对照组($n=43$)	4.31±0.50	7.39±0.89	5.79±0.62	11.43±1.78
t 值	10.141	12.939	9.045	7.546
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 两组 T 淋巴细胞亚群比较($\bar{x}\pm s, \%$)

组别	时间	$CD3^+$	$CD4^+$	$CD8^+$
观察组($n=43$)	治疗前	56.59±8.07	27.98±2.91	30.42±2.84
	治疗后	67.35±11.42 ^a	36.51±5.83 ^b	23.46±4.25 ^c
t 值		5.046	8.584	8.929
P 值		0.000	0.000	0.000
对照组($n=43$)	治疗前	56.19±8.21	28.06±2.85	30.61±2.89
	治疗后	58.04±10.79	31.03±5.97	27.37±4.36
t 值		0.895	2.944	4.062
P 值		0.373	0.004	0.000

注:和对照组对比, $a_t=3.886$, $a_P=0.000$, $b_t=4.306$, $b_P=0.000$, $c_t=4.211$, $c_P=0.000$

3.两组免疫球蛋白水平比较:观察组治疗后的 IgA、IgG、IgM 高于治疗前和对照组治疗后,但差异没有统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 两组免疫球蛋白水平比较($\bar{x}\pm s, g/L$)

组别	时间	IgA	IgG	IgM
观察组($n=43$)	治疗前	1.39±0.37	7.49±1.39	1.32±0.28
	治疗后	1.55±0.40 ^a	7.59±1.58 ^b	1.34±0.32 ^c
t 值		1.926	0.312	0.308
P 值		0.058	0.756	0.759
对照组($n=43$)	治疗前	1.41±0.42	7.46±1.38	1.31±0.32
	治疗后	1.51±0.45	7.54±1.49	1.33±0.38
t 值		1.065	0.258	0.264
P 值		0.290	0.797	0.792

注:和对照组对比, $a_t=0.436$, $a_P=0.664$, $b_t=0.151$, $b_P=0.880$, $c_t=0.132$, $c_P=0.895$

4.两组治疗前后炎性因子水平比较:观察组治疗后 CRP、IL6、TNF- α 、IFN- γ 显著低于治疗前和对照组治疗后($P<0.05$)。见表 4。

5.两组不良反应发生率比较:观察组有 2 例出现轻度皮疹,对照组有 1 例出现轻度皮疹,对症给予抗过敏治疗后可缓解,均可完成治疗。两组不良反应发生率的对比,差异没有统计学意义($P>0.05$)。

讨论 肺炎支原体肺炎是儿童肺炎的常见类型,临床调查显示,大叶性肺炎患儿肺炎支原体的检出率达到 74.0%^[5]。儿童的免疫功能尚未发育完善,容易反复感染肺炎支原体,同时,肺炎支原体耐药突变的发生,均可影响本病的临床治疗效果,导致儿童肺炎支原体肺炎迁延不愈、反复发作,促成难治性支原体肺炎的发生^[6-7]。难治性肺炎支原体肺炎的病程长,治疗难度较大,严重时可出现呼吸衰竭等严重并发症而危及患儿的生命。大环内酯类抗生素仍是治疗肺炎支原体肺炎的首选抗生素,相关研究显示,红霉素、阿奇霉素序贯治疗肺炎支原体肺炎具有安全、有效、经济的优势^[8]。但是难治性肺炎支原体肺炎患儿由于病原体耐药、免疫应答异常等问题,

单纯应用抗生素治疗的疗效并不理想^[9]。本研究中观察组在序贯应用红霉素、阿奇霉素的同时,联合胸腺五肽进行治疗,结果显著缩短了患儿发热、咳嗽、肺部啰音、肺部 X 线阴影的缓解时间,说明胸腺五肽联合红霉素、阿奇霉素序贯治疗可显著提高难治性肺炎支原体肺炎的治疗效果。

免疫功能紊乱是难治性肺炎支原体肺炎发病的重要机制之一,相关研究显示,难治性支原体肺炎患儿存在免疫功能紊乱状态,而持续的功能紊乱是导致患儿病情迁延不愈的重要原因^[10-11]。免疫功能的损伤还容易引起混合感染,增加难治性肺炎支原体肺炎的发病风险^[12]。胸腺五肽为胸腺生成素 II 的肽链片段,具有胸腺生成素 II 类似的生物学功能,对免疫功能有双向调节作用,可帮助免疫抑制或者免疫亢进患者恢复正常的免疫应答状态^[13]。相关动物实验研究证实,胸腺五肽可改善大鼠的免疫微环境^[14],同时也有将胸腺五肽应用于小儿反复呼吸道感染的治疗中,证实可有效改善患儿的免疫功能,提高治疗效果^[15]。在本研究中,观察组治疗后的 CD3⁺、CD4⁺ 均显著高于治疗前和对照组治疗后,而 CD8⁺ 显著低于治疗前和对照组治疗后,这说明胸腺五肽可调节免疫功能,改善患儿免疫应答异常的状态,有助于改善难治性肺炎支原体肺炎的治疗效果。CD3⁺ 可激活 T 淋巴细胞,诱导机体的

免疫应答。CD4⁺ 参与机体对病原体感染的免疫应答。CD8⁺ 可抑制 CD4⁺ 的活性,负向调节机体免疫应答的强度。上述三者水平的动态变化共同维持机体免疫功能的平衡。薛宝强等^[16]的研究也证实,肺炎支原体的负荷增加可诱导患儿机体 T 细胞免疫应答的过度激活,炎症反应的增强。同时,免疫应答亢进与肺炎支原体肺炎病情的进展相关^[17]。本研究通过免疫调节改善患儿的免疫应答状态,有利于控制病情的进展。促炎因子与抗炎因子平衡的打破,炎症损伤参与了肺炎支原体肺炎病情的变化过程,临床表现为 IL-6、TNF- α 、IFN- γ 表达显著上调。炎症因子的过度表达将促使患儿呼吸道的炎症反应损伤,破坏呼吸道的黏膜屏障,加重肺炎支原体肺炎的病情^[18]。在本研究中,观察组治疗后的 CRP、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 均显著低于对照组,这主要是胸腺五肽改善了患儿的免疫功能,协同红霉素、阿奇霉素更好的控制了感染,并调节炎症细胞改善了炎性因子的表达。本研究中两组均未发生严重不良反应,说明胸腺五肽联合红霉素、阿奇霉素序贯治疗的方案具有良好的安全性。

综上所述,胸腺五肽联合红霉素、阿奇霉素序贯治疗可改善难治性肺炎支原体肺炎患儿的免疫功能,减轻炎症反应,提高临床疗效。

表 4 两组治疗前后炎症因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	CRP (mg/L)	IL-6 (pg/ml)	TNF- α (mg/L)	IFN- γ (ng/L)
观察组 (n=43)	治疗前	97.85 \pm 8.69	61.26 \pm 4.83	71.21 \pm 6.31	82.83 \pm 9.59
	治疗后	50.21 \pm 7.37 ^a	27.27 \pm 5.12 ^b	25.78 \pm 5.04 ^c	39.95 \pm 7.17 ^d
t 值		27.417	31.666	36.889	23.483
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000
对照组 (n=43)	治疗前	98.02 \pm 8.56	60.72 \pm 4.75	71.17 \pm 6.29	82.35 \pm 9.12
	治疗后	64.96 \pm 7.57	37.52 \pm 6.08	34.81 \pm 4.05	55.03 \pm 4.97
t 值		18.971	19.718	31.871	17.249
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注:和对照组对比,at=9.155, aP=0.000, bt=8.456, bP=0.000, ct=9.158, cP=0.000, dt=11.335, dP=0.000

参 考 文 献

[1] 刘新锋,赵志妙,刘建华,等.儿童肺炎支原体肺炎流行特征调查[J].河北医药,2014,36(24):3805-3806.

[2] 周兰芝,牟丹丹,李婷婷,等.儿童难治性支原体肺炎的发病机制及治疗[J].中国妇幼保健,2016,31(8):1786-1788.

[3] Colin AA, Yousef S, Forno E, et al. Treatment of Mycoplasma pneumoniae in pediatric lower respiratory infection[J].Pediatrics, 2014, 133(6):1124-1125.

[4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会.儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015年版)[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(17):1304-1308.

[5] 顾文婧,张新星,陈正荣,等.2006年至2015年苏州地区住院儿童大叶性肺炎病原学分析[J].中华传染病杂志,2017,35(2):93-98.

[6] 魏田力.儿童难治性肺炎支原体肺炎的治疗进展[J].中国医刊,2014,49(7):5-7.

[7] Luo Z, Luo J, Liu E, et al. Effects of prednisolone on refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children [J]. Pediatr Pulmonol, 2014, 49(4):377-380.

[8] 朱玫,吴惠兰.两种大环内酯类抗生素治疗小儿支原体肺炎的成本-效果分析[J].临床药物治疗杂志,2016,14(3):67-69.

[9] 冯雪莉,李勤静,孙琳,等.大环内酯类耐药和敏感的肺炎支原体肺炎临床特点病例对照研究[J].中国循证儿科杂志,2016,11(5):357-360.

[10] 牛波,池跃朋,帅金凤,等.儿童难治性肺炎支原体肺炎免疫机制探讨[J].中国医药导报,2016,13(6):107-110.

[11] 陈欣,赵涛,郭建光,等.难治性肺炎支原体肺炎的肺外表现及免疫状态的临床分析[J].临床肺科杂志,2015,20(12):2186-2189,2190.

[12] 陆燕红,张新星,严永东,等.混合感染因素对难治性肺炎支原体肺炎的影响[J].临床儿科杂志,2017,35(2):81-85.

[13] 何彦坤,刘涛,董秀山,等.胸腺五肽对胃癌术后患者免疫功能的影响[J].山西医药杂志,2016,45(23):2806-2807.

[14] 兰志伟,赵浩亮,贺杰峰,等.胸腺五肽对大鼠肝癌免疫微环境中 T 细胞及其亚群的影响[J].中华临床医师杂志(电子版),2014,8(6):1086-1090.

[15] 黄巧玲,李斯.胸腺五肽辅助治疗儿童反复呼吸道感染的临床疗效及对免疫功能的影响[J].临床荟萃,2015,30(4):390-392,393.

[16] 薛宝强,王廷智.支原体肺炎患儿的机体炎症反应、Th1/Th2 免疫应答评估及其与病原菌负荷的相关性[J].海南医学院学报,2018,24(3):338-341.

[17] 韦瑞含,罗晶丹,王毅,等.小儿肺炎支原体肺炎发病机制与血清免疫球蛋白 A、免疫球蛋白 M、免疫球蛋白 G 水平相关性研究[J].临床军医杂志,2018,46(4):454-455.

[18] 郭靖,闫平,殷占茹,等.难治性支原体肺炎患儿血清抗炎与致炎因子表达的变化研究[J].中华医院感染学杂志,2018,28(21):3338-3340.

(收稿日期:2019-03-25)

(本文编辑:王小龙)