

• 论 著 •

干扰素 α -1b 联合人免疫球蛋白对 EB 病毒感染患儿临床疗效及对 Ficolin-3、SH2D1A 表达的影响*

宋昆泽¹, 李雅莉¹, 牟 建²

三二〇一医院: 1. 儿科; 2. 微生物及免疫科, 陕西汉中 723000

摘要:目的 探讨人干扰素 α -1b 联合人免疫球蛋白治疗对 EB 病毒(EBV)感染患儿的临床疗效, 并分析治疗对患儿免疫相关分子纤维胶凝蛋白 3(Ficolin-3)、SH2 结构域蛋白 1A(SH2D1A)表达水平的影响。方法 选取 2018 年 2 月至 2020 年 2 月在该院就诊的 130 例 EBV 感染患儿, 根据治疗方式不同分为对照组和观察组, 各 65 例。对照组给予常规治疗, 观察组在常规治疗基础上给予人干扰素 α -1b 联合人免疫球蛋白治疗。观察两组发热、咳嗽、颈淋巴结肿大、咽痛、扁桃体肿大和肝脾肿大各项临床症状的消失时间。采用荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测治疗前后两组 EBV-DNA、EBV-CA-IgM 及 EBV-NA-IgG, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测两组治疗前后血清 Ficolin-3、SH2D1A 水平, 以及外周血白细胞介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平, 采用流式细胞术分析 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺。结果 观察组发热、咳嗽、颈淋巴结肿大、咽痛、扁桃体肿大和肝脾肿大各项临床症状的消失或消退时间均短于对照组, EBV-DNA、EBV-CA-IgM 转阴率均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较, 治疗后两组 Ficolin-3、SH2D1A、IL-6、IL-8、TNF- α 、CD8⁺ 明显降低, CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前 Ficolin-3、SH2D1A 表达与 IL-6、IL-8、TNF- α 及 CD8⁺ 呈正相关($r = 0.478, 0.454, 0.503, 0.462, 0.443, 0.511$, 均 $P < 0.001$), 与 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 呈负相关($r = -0.567, -0.402, -0.423, -0.477, -0.416, -0.409$, 均 $P < 0.001$)。观察组治疗总有效率[96.92%(63/65)]明显高于对照组[80.00%(52/65)], 差异有统计学意义($\chi^2 = 9.119, P = 0.003$), 并发症总发生率[9.23%(6/65)]明显低于对照组[30.77%(20/65)], 差异有统计学意义($\chi^2 = 9.423, P = 0.002$)。结论 干扰素 α -1b 联合人免疫球蛋白能降低 EBV 感染患儿 Ficolin-3、SH2D1A 水平, 改善患儿免疫功能, 提高治疗有效性。

关键词: 干扰素 α -1b; 人免疫球蛋白; EB 病毒; 纤维胶凝蛋白 3; SH2 结构域蛋白 1A; 感染

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.16.003

中图法分类号: R725.1

文章编号: 1673-4130(2022)16-1930-05

文献标志码: A

Clinical effect of interferon α -1b combined with human immunoglobulin on the expression of Ficolin-3 and SH2D1A in children infected with EB virus*

SONG Kunze¹, LI Yali¹, MOU Jian²

1. Department of Paediatrics; 2. Microbiological Immunologic Laboratory, 3201 Hospital, Hanzhong, Shaanxi 723000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of human interferon α -1b combined with human immunoglobulin in the treatment of children with EB virus (EBV) infection, and to analyze the effects of treatment on the expression levels of immune-related molecules Ficolin-3 and SH2 domain protein 1A (SH2D1A). **Methods** A total of 130 children with EBV infection admitted to our hospital from February 2018 to February 2020 were selected and divided into control group and observation group according to different treatment methods, with 65 cases in each group. The control group was given routine treatment, while the observation group was given human interferon α -1b combined with human immunoglobulin on the basis of routine treatment. The clinical symptoms of fever, cough, cervical lymph node enlargement, pharyngeal pain, tonsillar enlargement and hepatosplenomegaly were observed. Real-time fluorescence quantitative PCR (RT-qPCR) was used to detect EBV-DNA, EBV-CA-IgM and EBV-NA-IgG in the two groups before and after treatment, and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of Ficolin-3 and SH2D1A in the two groups before and after treatment. T lymphocyte subsets of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were analyzed by flow cytometry. **Results** The time of clinical symptoms of fever, cough, cervi-

* 基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划(2018JM-394)。

作者简介: 宋昆泽, 男, 主治医师, 主要从事儿科临床研究。△ 通信作者, E-mail: uuubqprngu3424@21cn.com。

cal lymph node enlargement, sore throat, tonsillar enlargement and hepatosplenomegaly disappearance or regression in the observation group were shorter than those in the control group, and the negative conversion rates of EBV-DNA and EBV-CA-IgM were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with before treatment, Ficolin-3, SH2D1A, IL-6, IL-8, TNF- α and CD8 $^{+}$ decreased significantly after treatment, while CD3 $^{+}$, CD4 $^{+}$ and CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ increased significantly ($P < 0.05$). Before treatment, the expression of Ficolin-3 and SH2D1A positively correlated with IL-6, IL-8, TNF- α and CD8 $^{+}$ ($r = 0.478, 0.454, 0.503; 0.462, 0.443, 0.511$, all $P < 0.001$), and negatively correlated with CD3 $^{+}$, CD4 $^{+}$ and CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ ($r = -0.567, -0.402, -0.423, -0.477, -0.416, -0.409$, all $P < 0.001$). The total effective rate of the observation group [96.92% (63/65)] was higher than that of the control group [80.00% (52/65)], and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 9.119, P = 0.003$). Meanwhile, the total complication rate [9.23% (6/65)] was lower than that of the control group [30.77% (20/65)], and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 9.423, P = 0.002$). **Conclusion** Interferon α -1b combined with human immunoglobulin could reduce the levels of Ficolin-3 and SH2D1A in children infected with EBV, improve the immune function of children and the effectiveness of treatment.

Key words: interferon α -1b; human immunoglobulin; Epstein-Barr virus; Ficolin-3; SH2 domain protein 1A; infection

临床上, 儿童 EB 病毒(EBV)感染较为常见, 多表现为咽峡炎、淋巴结肿大等, 严重时可造成心、肝等器官损伤, 危及生命。目前 EBV 感染患儿尚无特异性的治疗方法, 主要予以更昔洛韦、抗菌药物及对症支持治疗等^[1]。有研究表明, 部分患儿在更昔洛韦治疗中会出现骨髓抑制的现象, 表现为白细胞及血小板减少等, 导致患儿免疫力低下^[2]。因此, 提高 EBV 感染患儿治疗疗效, 减少不良反应发生是临床研究的重点。重组人干扰素 α -1b 联合人免疫球蛋白能中和毒素, 杀死细菌和病毒, 其用于小儿毛细支气管炎等疾病治疗已取得一定成效, 在治疗 EBV 感染过程中能发挥免疫调节及抗病毒的双重作用^[3]。但是, 重组人干扰素 α -1b 联合人免疫球蛋白用于治疗 EBV 感染患儿的时间较短, 且关于二者免疫调节的机制及疗效判断的指标报道较少。纤维胶凝蛋白 3(Ficolin-3)是参与补体凝集素途径中的重要蛋白, 可识别细菌及病毒等多种微生物, 在免疫反应中具有重要作用^[4]。SH2 结构域蛋白 1A(SH2D1A)基因定位于 Xq25, SH2D1A 可与信号淋巴细胞激活分子结合, 影响 SH2 结构域的信号转导分子 SHP-2 的募集, 参与调节免疫细胞的功能^[5]。有研究表明, EBV 感染患儿 Ficolin-3、SH2D1A 表达升高, 二者表达情况与患儿病情严重程度有关^[6-7]。因此, 本研究分析重组人干扰素 α -1b 联合人免疫球蛋白治疗对 EBV 感染患儿的临床疗效, 以及对 Ficolin-3、SH2D1A 表达水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 2 月至 2020 年 2 月在本院就诊的 130 例 EBV 感染患儿作为研究对象。收集患儿一般资料, 记录患儿住院期间临床症状及体征的消退时间。纳入标准: (1)参考《诸福棠实用儿科学》^[8]中 EBV 感染诊断标准; (2)临床表现和血清学抗体 EBV-DNA、EBV-CA-IgM 及 EBV-NA-IgG 检测

结果提示 EBV 活动性感染。排除标准: (1)接受常规治疗或人干扰素 α -1b 联合人免疫球蛋白治疗以外其他治疗方案患儿; (2)伴严重神经及器官功能损害患儿; (3)存在药物禁忌证或不愿意接受相关诊治患儿。根据治疗方式不同将入选患儿分为对照组和观察组, 各 65 例。观察组和对对照组性别、年龄和病程等比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。本研究经本院医学伦理委员会批准, 患儿家属签署知情同意书。

表 1 两组一般资料比较

组别	n	性别[n(%)]		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, d)
		男	女		
观察组	65	35(53.85)	30(46.15)	6.23 $\pm$ 1.58	5.68 $\pm$ 2.38
对照组	65	33(50.77)	32(49.23)	6.76 $\pm$ 2.17	6.43 $\pm$ 2.20

1.2 仪器与试剂 荧光定量 PCR(RT-qPCR)仪购自美国 ABI 公司, 型号 ABI7500。流式细胞仪购自美国贝克曼公司, 型号 CytoFLEX。人 Ficolin-3 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自泉州睿信生物公司(货号: RX2918), 白细胞介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子(TNF)- α ELISA 试剂盒购自江莱生物公司(货号: JL14113、JL13943、JL13317), Ficolin 淋巴分离液购自美国 SIGMA 公司(货号: 26873-85-8)。RNA 快速提取试剂盒购自新海基因公司(货号: B0132), 引物序列由华大基因公司合成。

1.3 方法 对照组给予常规治疗, 包括营养支持、补液纠正水电解质及酸碱失衡、抗感染治疗等对症支持治疗, 以及阿昔洛韦(陕西博森生物制药有限公司, 国药准字 H20052277)静脉滴注治疗, 给药剂量为 5 mg/kg, 12 h 1 次, 治疗 1 周。观察组在常规治疗基础上给予人干扰素 α -1b 联合人免疫球蛋白治疗, 人干扰素 α -1b 注射液(北京三元基因药业公司, 国药准字 S20010006)给药方式为肌肉注射, 给药剂量为

5 μg/kg,每天 1 次,持续给药 1 周,人免疫球蛋白(华兰生物工程有限公司,国药准字 10970032)给药方式为静脉滴注,给药剂量为 400 mg/kg,治疗 5 d。两组患儿均治疗 5~7 d,7 d 后评估疗效。

1.4 观察指标

1.4.1 ELISA 检测血清 Ficolin-3、SH2D1A 表达 取各组治疗前及治疗后清晨空腹静脉血。ELISA 检测血清 Ficolin-3 表达。采用 RT-qPCR 检测外周血单个核细胞 SH2D1A 表达。采用密度梯度离心法分离患儿治疗前后外周血单个核细胞, RNA 提取试剂盒提取总 RNA。将 RNA 逆转录为 cDNA 后进行 PCR 反应。SH2D1A 上游引物为 5'-AGGCGTG-TACTGCCTATGTG-3',下游引物为 5'-TGCAGAG-GTATTACAATGCCTTG-3'; GAPDH 上游引物为 5'-GCACCCACATGGCACGAATTTT-3',下游引物为 5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3'。按照说明书配制反应体系,反应条件:95 ℃ 预变性 5 min,95 ℃ 变性 20 s,60 ℃ 退火 20 s,70 ℃ 延伸 30 s,共 40 个循环。Ficolin-3、SH2D1A 表达结果以相对定量法 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示。

1.4.2 免疫分子及免疫细胞检测 采用 ELISA 双抗体夹心法检测血清 IL-6、IL-8、TNF-α 水平,采用流式细胞术检测外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/

CD8⁺。采用 RT-qPCR 检测治疗前后两组 EBV-DNA、EBV-CA-IgM 及 EBV-NA-IgG,并计算转阴率。

1.4.3 疗效评估及并发症发生情况 疗效评估^[3]:根据患儿治疗后症状、体征和实验室检测指标进行疗效评估,患儿的症状、体征加重,实验室指标恶化时判断为治疗无效;当患儿 EBV 感染的临床症状和临床体征完全消失,并且 EBV 感染相关的实验室检测指标正常时判断为显效;症状、体征较治疗前改善,实验室检测指标好转但未达到正常时判断为有效。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。并发症:观察患儿治疗过程中有无心肌酶异常、肝功能异常及胸腔积液等并发症发生情况。

1.5 统计学处理 应用 SPSS22.0 软件对数据进行统计学分析,符合正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验或配对 *t* 检验;计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后症状及体征比较 治疗后,观察组发热、咳嗽、颈淋巴结肿大、咽痛、扁桃体肿大和肝脾肿大各临床症状及体征的消失或消退时间均短于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组症状及体征消失或消退时间比较($\bar{x}\pm s$,d)

组别	<i>n</i>	退热	咳嗽消失	颈淋巴结肿大消退	咽痛消退	扁桃体肿大消退	肝脾肿大消退
对照组	65	5.01±0.63	14.51±1.58	7.81±1.47	4.22±1.24	7.69±1.43	7.91±1.76
观察组	65	2.32±0.28	8.50±2.13	5.01±0.92	3.25±1.16	5.16±1.23	5.33±1.30
<i>t</i>		31.458	18.271	13.071	4.606	10.814	9.506
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组治疗后病毒转阴率比较 治疗后,观察组 EBV-DNA 转阴率、EBV-CA-IgM 转阴率均明显高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05);两组 EBV-NA-IgG 转阴率比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 3。

表 3 两组病毒转阴率比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	EBV-DNA	EBV-CA-IgM	EBV-NA-IgG
观察组	65	61(93.85)	38(58.46)	63(96.92)
对照组	65	49(75.38)	14(21.54)	62(95.38)
χ^2		8.509	18.462	0.208
<i>P</i>		0.004	<0.001	0.648

2.3 两组治疗前后免疫指标比较 两组治疗后 Ficolin-3、SH2D1A、IL-6、IL-8、TNF-α、CD8⁺ 均较治疗前明显降低,观察组上述指标较对照组降低更为明显,差异均有统计学意义(*P*<0.05);两组治疗后 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均明显高于治疗前,观

察组上述指标较对照组升高更为明显,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 4。

2.4 治疗前 Ficolin-3、SH2D1A 表达与各项免疫指标的相关性 相关性分析显示,治疗前 Ficolin-3 表达与 IL-6、IL-8、TNF-α 及 CD8⁺ 呈正相关,与 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 呈负相关;SH2D1A 表达与 IL-6、IL-8 及 TNF-α 水平呈正相关,与 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 呈负相关。见表 5。

2.5 两组临床疗效及并发症发生情况比较 观察组显效、有效和无效分别为 36 例、27 例和 2 例,对照组分别为 30 例、22 例和 13 例。观察组治疗总有效率[96.92%(63/65)]明显高于对照组[80.00%(52/65)],差异有统计学意义($\chi^2=9.119$,*P*=0.003)。观察组发生心肌酶异常 3 例,肝功能异常 2 例,胸腔积液 1 例;对照组心肌酶异常 7 例,肝功能异常 10 例,肺不张 1 例,胸腔积液 2 例;观察组并发症总发生率[9.23%(6/65)]明显低于对照组[30.77%(20/65)],差异有统计学意义($\chi^2=9.423$,*P*=0.002)。

表 4 两组治疗前后免疫分子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Ficolin-3(ng/mL)		SH2D1A		IL-6(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	65	27. 01±3. 63	18. 51±1. 58 ^a	7. 98±1. 46	4. 22±1. 24 ^a	96. 62±21. 43	29. 65±5. 37 ^a
观察组	65	27. 32±3. 28	10. 50±2. 13 ^a	7. 81±1. 45	3. 25±1. 16 ^a	95. 16±23. 23	24. 20±5. 49 ^a
t		0. 036	24. 351	0. 666	4. 606	0. 372	5. 722
P		0. 978	<0. 001	0. 507	<0. 001	0. 710	<0. 001

组别	n	IL-8(pg/mL)		TNF-α(pg/mL)		CD3 ⁺ (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	65	174. 26±31. 30	38. 87±11. 23 ^a	254. 53±33. 60	110. 69±21. 58 ^a	73. 11±5. 63	76. 36±6. 71 ^a
观察组	65	173. 55±29. 58	31. 41±10. 19 ^a	255. 71±34. 18	94. 66±22. 79 ^a	74. 42±5. 59	81. 21±7. 30 ^a
t		0. 133	3. 966	0. 198	4. 118	1. 331	3. 944
P		0. 894	<0. 001	0. 843	<0. 001	0. 185	<0. 001

组别	n	CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	65	16. 23±5. 24	27. 57±5. 53 ^a	58. 24±7. 35	42. 14±6. 61 ^a	1. 39±0. 31	1. 54±0. 34 ^a
观察组	65	17. 04±5. 361	33. 87±6. 45 ^a	59. 24±7. 33	33. 23±5. 78 ^a	1. 40±0. 30	1. 74±0. 36 ^a
t		0. 871	5. 978	0. 777	8. 181	0. 187	3. 256
P		0. 385	<0. 001	0. 439	<0. 001	0. 852	0. 001

注:与同组治疗前相比,^a $P<0. 05$ 。

表 5 治疗前血清 Ficolin-3、SH2D1A 表达与免疫指标的相关性

指标	相关性	IL-6	IL-8	TNF-α	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
Ficolin-3	r	0. 478	0. 454	0. 503	-0. 567	-0. 402	0. 466	-0. 423
	P	<0. 001	<0. 001	<0. 001	<0. 001	<0. 001	<0. 001	<0. 001
SH2D1A	r	0. 462	0. 443	0. 511	-0. 477	-0. 416	0. 457	-0. 409
	P	<0. 001	<0. 001	<0. 001	<0. 001	<0. 001	<0. 001	<0. 001

3 讨 论

人体在感染 EBV 后,B 淋巴细胞首先受累,受累的 B 细胞抗原性的异常改变会诱导 CD4⁺T 细胞的增殖活化,抑制被 EBV 感染的 B 细胞的增殖,调节局部的炎性反应,但同时 CD4⁺T 细胞也被消耗而减少^[9]。此外,大量 EBV 抗原的刺激使 CD8⁺T 细胞过度增殖活化,CD8⁺T 细胞的细胞毒作用不仅杀伤 EBV 感染的 B 细胞,还侵犯心、肝及肾等多个器官,导致重要脏器发生组织病理学改变。T 淋巴细胞活化会促进单核-巨噬细胞分泌促炎性细胞因子,如 IL-6、IL-8 及 TNF-α 等,造成组织器官的炎性损伤^[10]。Ficolin-3 是补体凝集素途径中的起始因子,结合病原体后参与补体激活,在宿主防御感染中起关键作用,在 EBV 感染的急性炎症期间表达明显升高^[8,11]。SH2D1A 是近年来发现的能够调节免疫细胞功能的重要因子,广泛存在于 T 和 B 淋巴细胞等免疫细胞中,当免疫细胞活化后 SH2D1A 表达明显上调,进而调节周围免疫细胞的功能。有学者报道,SH2D1A 在儿童 EBV 感染时表达明显升高,并导致患儿细胞免

疫功能紊乱^[7]。目前,EBV 感染患儿的治疗原则主要是对症治疗,疾病急性期主要注意休息,辅以抗病毒治疗,合并细菌感染的患儿予以抗菌药物治疗,但临床疗效有限。干扰素 α-1b 是一种低相对分子质量的蛋白质,在人体中主要由单核细胞及淋巴细胞分泌产生,不仅参与调节机体的正常免疫功能的调节,在抗病毒方面也具有明显的治疗效果^[12]。干扰素 α-1b 能够诱导细胞产生抗病毒蛋白,促进病毒 mRNA 降解,并抑制病毒蛋白的转录、翻译和复制过程,从而提高抗病毒治疗效果^[13]。人免疫球蛋白在临床上常用于细菌或病毒感染性疾病,其能提高机体的体液免疫,减轻过度的炎性反应,在机体免疫监视、免疫防护、免疫自稳等过程中发挥重要的功能^[14]。本研究中,与对照组比较,采用干扰素 α-1b 联合人免疫球蛋白治疗的观察组总有效率明显高于对照组,且患儿临床症状消失或消退时间短、病毒转阴率高、并发症总发生率较低,差异均有统计学意义($P<0. 05$)。分析其原因:一方面,人免疫球蛋白能够抑制抗原、抗体复合物的形成,降低器

官组织的炎症反应,改善 EBV 感染患儿的临床症状^[15];另一方面,观察组患儿治疗后自身免疫功能有所提高。EBV 感染的发病机制复杂,机体免疫功能紊乱是导致炎症反应进行性加重及疾病发生、发展的重要原因。CD3⁺ T 淋巴细胞是机体介导细胞免疫功能的主要成分,包括 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群和 CD8⁺ T 淋巴细胞亚群。正常情况下,CD4⁺ 和 CD8⁺ 的数量和功能处于动态平衡,维持机体正常的免疫应答;在病理情况下,细胞免疫功能紊乱,表现为 CD4⁺ T 淋巴细胞功能抑制,CD8⁺ T 淋巴细胞功能激活。CD4⁺/CD8⁺ 是评价机体细胞免疫功能的重要指标,也可作为反映 EBV 感染患儿病情轻重的客观指标。本研究中,观察组治疗后 IL-6、IL-8、TNF- α 及 CD8⁺ 降低,CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 升高,表明干扰素 α -1b 联合人免疫球蛋白能够提高患儿的细胞免疫功能,促进患儿疾病恢复。杨婷等^[16] 研究表明,干扰素 α -1b 联合人免疫球蛋白治疗能够通过诱导细胞凋亡等多种机制抑制效应性 T 细胞,改善对腺病毒性重症患儿的细胞免疫及体液免疫状态,提高临床治疗的疗效,与本研究结果一致。IL-6、IL-8、TNF- α 是机体重要的促炎因子,一定程度上能够反映机体炎症反应及组织损伤严重程度。本研究结果发现,干扰素 α -1b 联合人免疫球蛋白能够明显降低 IL-6、IL-8、TNF- α 水平,从而减轻炎症反应,与其他文献报道一致^[3]。

本研结果发现,与对照组比较,观察组在接受干扰素 α -1b 联合人免疫球蛋白治疗后 Ficolin-3、SH2D1A 表达明显降低($P<0.05$),表明 Ficolin-3、SH2D1A 是反映干扰素 α -1b 联合人免疫球蛋白治疗效果的潜在指标。分析其原因:干扰素 α -1b 联合人免疫球蛋白治疗可能通过抑制补体凝集素途径的过度激活,抑制 T、B 细胞的过度活化,恢复患儿机体正常免疫功能,改善 EBV 感染患儿的临床治疗效果^[17]。有研究亦证实,干扰素能够通过抑制适应性抗病毒免疫反应,抑制补体凝集素通路的过度激活,发挥治疗作用^[18]。本研究中相关性分析发现,Ficolin-3、SH2D1A 与 IL-6、IL-8、TNF- α 及 CD8⁺ 呈正相关,与 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 呈负相关,提示 Ficolin-3、SH2D1A 表达水平有助于反映 EBV 感染患儿机体免疫功能状态,是新的免疫相关分子标志物。

综上所述,对 EBV 感染患儿应用干扰素 α -1b 联合人免疫球蛋白进行治疗能够缩短患儿症状持续时间,降低 Ficolin-3、SH2D1A 的表达,改善患儿免疫功能,提高治疗有效性,值得临床关注。

参考文献

[1] ANDREI G,TROMPET E,SNOECK R. Novel therapeutics for Epstein-Barr virus[J]. *Molecules*, 2019, 24(5): 458-469.

[2] 何莉梅,王婷,李静,等. 注射用更昔洛韦致儿童不良反应

33 例[J]. *儿科药科学杂志*, 2019, 25(11): 45-48.

[3] 王岩,黄雅玲,高健. 重组人干扰素 α -1b 联合人免疫球蛋白对毛细支气管炎重症患儿炎症因子及氧化应激指标的影响[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(9): 1588-1592.

[4] JARLHELT I,PILELY K,CLAUSEN J B,et al. Circulating Ficolin-2 and Ficolin-3 form heterocomplexes[J]. *J Immunol*, 2020, 204(7): 1919-1928.

[5] ISHIMURA M,EGUCHI K,SHIRAIISHI A,et al. Systemic Epstein-Barr virus-positive T/NK lymphoproliferative diseases with SH2D1A/XIAP hypomorphic gene variants[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7(4): 183-192.

[6] 张慧,袁远宏,袁鹤立,等. 儿童 EB 病毒感染 SH2D1A 基因表达水平及意义[J]. *儿科药科学杂志*, 2016, 22(4): 1-4.

[7] 朱素杰,范红娟. EB 病毒感染儿童血清纤维胶凝蛋白 3、sTRAIL 的表达水平及意义[J]. *武警后勤学院学报(医学版)*, 2020, 29(4): 27-31.

[8] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2012:821-825.

[9] COHEN J I. Primary immunodeficiencies associated with EBV disease[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2015, 390(1): 241-265.

[10] FERRESSINI-GERPE N M,VISTAROP A G,MOYANO A,et al. Distinctive EBV infection characteristics in children from a developing country[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 93(7): 139-145.

[11] PLOVSING R R,BERG R M,MUNTHE-FOG L,et al. Alveolar recruitment of ficolin-3 in response to acute pulmonary inflammation in humans [J]. *Immunobiology*, 2016, 221(5): 690-697.

[12] 程永庆,刘金毅,林福玉,等. 重组人干扰素 α 1b 与新型冠状病毒肺炎防治[J]. *中国生物工程杂志*, 2020, 40(1): 71-77.

[13] CHEN L,SHI M,DENG Q,et al. A multi-center randomized prospective study on the treatment of infant bronchiolitis with interferon α 1b nebulization[J]. *PLoS One*, 2020, 15(2): 2283-2291.

[14] 金骥翔,陈冰蓉. 免疫球蛋白联合抗病毒药物治疗腺病毒肺炎患儿的临床疗效和对 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(14): 3246-3249.

[15] 彭红霞,王艳格,娄莹,等. 人免疫球蛋白治疗 Epstein-Barr 病毒感染患儿的疗效观察[J]. *中国疗养医学*, 2019, 28(1): 43-44.

[16] 杨婷,饶花平,罗力妍,等. 重组人干扰素 α 1b 吸入联合免疫球蛋白对重症腺病毒肺炎患儿细胞免疫功能的影响[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(7): 676-679.

[17] PEREZ-SHIBAYAMA C,ISLANDER U,LÜTGE M,et al. Type I interferon signaling in fibroblastic reticular cells prevents exhaustive activation of antiviral CD8⁺ T cells [J]. *Sci Immunol*, 2020, 5(51): eabb7066.

[18] 王嘉悦,李天驹,付豪,等. 聚乙二醇干扰素治疗慢性乙型病毒性肝炎早期 HBsAg 快速下降的临床及免疫学特征研究[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2021, 21(5): 557-565.