

呼吸道反复感染患儿接种不同疫苗后血清免疫水平与效果观察

李晓岚，李晓军，柳肖

武汉市汉口医院 儿科 湖北武汉 430012

摘要:目的：观察肺炎球菌疫苗与流感疫苗联合接种对反复呼吸道感染 (RRTI)患儿体液免疫及疗效的影响。方法：80 例 RRTI 患儿随机分为 4 组：对照组(仅使用安慰剂) 肺炎球菌疫苗组、流感疫苗组，联合疫苗接种组(接种肺炎球菌疫苗 1 月后再行流感疫苗接种)，每组 20 例。末次接种后治疗 12 周后，测定患儿体液免疫功能指标，6 月后观察临床疗效。同时选取 2013 年 2 月-2014 年 5 月在本医院治疗的非 RRTI 的急性呼吸道感染患儿 30 例。结果：治疗 12 周后，RRTI 组血清 IgG、IgA 和 IgM 水平明显低于非 RRTI 组($P<0.01$)。治疗 12 周后，与对照组比较，肺炎球菌疫苗组、流感疫苗组和联合接种组患儿血清 IgG、IgA 和 IgM 水平、治疗总有效率明显上升 ($P<0.01$)，并且联合接种组明显优于单纯肺炎球菌疫苗组、流感疫苗组($P<0.05$)。肺炎球菌疫苗组与流感疫苗组比较，无统计学意义($P>0.05$)，治疗期间无药物不良反应事件。结论：肺炎球菌疫苗与流感疫苗联合接种可更有效地改善 RRTI 患儿的体液免疫功能。

关键词:反复呼吸道感染；肺炎球菌；流感疫苗；体液免疫

Observation of serum immune level and the effect on infantile repeat respiratory infection
were inoculated with different vaccine

LI Xiao-lan, LI Xiao-jun, LIU Xiao

Hankou Hospital of Wuhan City, department of pediatrics, Wuhan, Hubei
430012, China

Abstract: Objective: To observe the effects of combined vaccination in the treatment of children with repeated respiratory infections and its influence on humoral immunologic function. **Methods:** 80 cases RRTI were randomly divided into four groups. the control group ($n = 20$ patients) was used with placebo only while the vaccine group ($n = 20$ patients) was simultaneously inoculated with

基金:武汉市卫生局公共卫生科研项目（项目编号：WG-10C11）

作者简介:李晓岚（1972-），女，湖北省武汉市，汉族，硕士，副主任医师，主要研究方向为儿童呼吸道感染方面。

pneumococcal vaccination combined with influenza vaccine, the vaccination pneumococcus vaccine group (n=20 cases), influenza vaccination group (n=20 cases). After 12 weeks of treatment, Our experimental group observe the changes of four groups of humoral immune function and clinical effect after 6 months. At the same time from 2013 February -2014 year in May, select the same period in non RRTI acute respiratory tract infection in our hospital for treatment of 30 cases of children with. **Results:** After 12 weeks of treatment, RRTI group of serum IgG, IgA and IgM levels were significantly lower than that in non RRTI group ($P<0.01$). After 12 weeks of treatment, compared with control group, the group of pneumococcal vaccine, flu vaccine group and combination group of inoculation of serum IgG, IgA and IgM levels were significantly increased ($P<0.01$), and combined inoculation group was significantly better than the pneumococcus vaccine, flu vaccine group (group $P<0.01$). Compared with the control group, the group of pneumococcal vaccine, flu vaccine group and combination group of inoculation of children with total efficiency is significantly increased ($P<0.01$), and combined inoculation group was significantly better than the pneumococcus vaccine, flu vaccine group (group $P<0.05$), pneumococcal vaccine group compared with influenza vaccine group, no statistical significance ($P>0.05$), no adverse drug the events during the treatment period ($P>0.05$). **Conclusion:** Combination of inoculation of pneumococcal vaccine and influenza vaccine can effectively improve the humoral immune function and clinical curative effect in children with RRTI.

Key words:repeated respiratory infections; pneumococcal; influenza vaccine; Humoral immunity

反复呼吸道感染^[1] (recurrent respiratory tract infection, RRTI)是指1年以内发生的上下呼吸道感染的次数频繁, 超出正常范围, 是儿童常见病, 多发病之一, 可以对儿童生长发育过程造成严重危害, 严重者甚至出现营养不良, 同时继发免疫防御系统功能低下。本研究组一直从事联合疫苗对RRTI患儿健康相关生活质量 (health-related quality of life, HRQOL)的研究, 在前期实验中证实, 联合疫苗接种患儿上、下呼吸道感染次数, 呼吸道疾病所致发热次数, 抗生素使用天数及总治疗费用均明显减少, 并且患儿各维度生活质量均明显提高。现本研究旨在深入探讨联合疫苗接种对

患儿体液免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料：80 例 RRTI 患儿均为本院儿科 2013 年 2 月-2014 年 5 月期间门诊及住院治疗儿童，均符合 2007 年中华医学会儿科学分会呼吸学组发表的 《反复呼吸道感染的临床概念和处理原则》^[2]。本研究已通过本院伦理委员会批准，所有入选患儿都与患儿家属签署知情同意书。上述患儿根据随机、单盲法分为对照组、肺炎球菌疫苗组、流感疫苗组和联合接种组。 四组患儿一般情况比较无显著差异性 ($P>0.05$)，见表 1。选择同期在本院体检的健康儿童 30 例，为非 RRTI 组患儿。

1.2 反复呼吸道感染判断条件^[2]：如下表。两次呼吸道感染之间的间隔至少应在 7 天以上；如上呼吸道感染的次数未达到诊断标准，可加上下呼吸感染的次数；须连续观察一年；反复肺炎是指 1 年内反复肺炎 2 次以上。

年龄（岁）	反复上呼吸道感 染（次/年）	反复下呼吸道感染	
		反复气管支气管炎	反复肺炎
0-	7	3	2
2~	6	2	2
5~14	5	2	2

1.3 接种方法：肺炎球菌疫苗组：RRTI 患儿接种 23 价肺炎球菌多糖疫苗疫苗（优博 23，批准文号：S20060020）；流感疫苗接种组：接种流感疫苗（福祿立适， JS20100051 ）；联合接种组：首先接种 23 价肺炎球菌疫苗，1 月后再行流感疫苗接种；对照组：不接种任何疫苗，仅使用安慰剂(成份为淀粉，本院自制)。

1.4 检测指标：①体液免疫功能的测定^[3]：末次接种后 12 周采血测定免疫学指标。以血清免疫球蛋白水平评估检测 体液免疫功能，采用琼脂单向扩散法 检测 IgG、IgA 和 IgM 水平。试剂盒（南京森贝伽生物科技有限公司），实验步骤按说明书进行。② 评价疗效^[4]：显效：治疗后停药 6 个月发生呼吸道感染≤1 次；有效：治疗后停药 6 个月呼吸道感染频率、病程、病情较前明显好转；无效：治疗后停药 6 个月患儿呼吸道感染频率、病情或病程未达上述标准。总有效率 =（显

效+好转)/总例数。

1.5 统计学处理方法：采用 SPSS13.0 统计学软件对数据进行相关分析，采用 *t* 检验和卡方检验，以 $P<0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿一般情况比较：本研究共选择 80 例患儿，均符合 RRTI 诊断标准，剔除近期行免疫接种，及合并有心、脑、肾等重要脏器功能障碍患儿，研究中未出现脱落病例。两组患儿在例数、性别、年龄、病程及 SES 评分等方面比较无显著差异性 ($P>0.05$)，见表 1。

表 1 两组患儿一般情况比较

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	病程(年)	SES 评分
对照组	20	11/9	3.7±1.2	1.3±0.2	20.8±3.5
肺炎球菌疫苗组	20	11/9	3.5±1.5	1.1±0.4	19.7±4.1
流感疫苗接种组	20	12/8	3.6±1.3	1.4±0.1	21.1±1.1
联合接种组	20	12/8	3.8±1.4	1.2±0.2	20.7±3.4

2.2 RRTI 组患儿与非 RRTI 组患儿体液免疫功能比较：治疗 12 周后，通过独立样本的 *t* 检验，RRTI 组血清 IgG、IgA 和 IgM 水平明显低于非 RRTI 组($P<0.01$)，见表 2。

表 2 RRTI 组患儿与非 RRTI 组患儿体液免疫功能比较

组别	例数	IgG	IgA	IgM
非 RRTI 组	30	10.50±1.74	1.05±0.17	1.18±0.21
RRTI 组	80	7.35±1.84	0.66±0.14	1.00±0.20
t		8.13	11.12	4.33
P		0.0	0.0	0.0

2.3 各组体液免疫功能比较：治疗 12 周后，4 组患儿血清 IgG、IgA 和 IgM 水平总体比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。两两比较结果显示：与对照组比较，肺炎球菌疫苗组、流感疫苗组和联合接种组患儿血清 IgG、IgA 和 IgM 水平明显上升 ($P<0.01$)，并且联合接种组明显优于单纯肺炎球菌疫苗组、流感疫苗组($P<0.01$)，肺炎球菌疫苗组与流感疫苗组比较，差异无统计学意义

($P>0.05$), 见表 3。

表 3 各组体液免疫功能比较

组别	例数	IgG	IgA	IgM
①对照组	20	5.75±1.48	0.53±0.09	0.80±0.15
②肺炎球菌疫苗组	20	6.85±0.99	0.65±0.11	1.00±0.15
③流感疫苗组	20	7.30±1.30	0.67±0.11	1.01±0.14
④联合接种组	20	9.50±1.15	0.78±0.11	1.17±0.19
F 值		32.06	18.00	18.72
P 值		0.00	0.00	0.00
两两比较 t 值		t1-2= -2.76	t1-2= -3.56	t1-2= -4.36
		t1-3= -3.51	t1-3= -4.29	t1-3= -4.70
		t1-4= -8.95	t1-4= -7.57	t1-4= -6.93
		t2-3= -1.23	t2-3= -0.57	t2-3= -0.22
		t2-4= -7.83	t2-4= -3.65	t2-4= -3.19
		t3-4= -5.67	t3-4= -3.18	t3-4= -3.06
两两比较 P 值		P1-2=0.01	P1-2=0.00	P1-2=0.00
		P1-3=0.00	P1-3=0.00	P1-3=0.00
		P1-4=0.00	P1-4=0.00	P1-4=0.00
		P2-3=0.26	P2-3=0.56	P2-3=0.84
		P2-4=0.00	P2-4=0.00	P2-4=0.00
		P3-4=0.00	P3-4=0.00	P3-4=0.00

2.4 各组临床疗效比较： 4 组患儿临床疗效总体比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗 12 周后，与对照组比较，肺炎球菌疫苗组、流感疫苗组和联合接种组患儿总有效率明显上升 ($P<0.01$)，并且联合接种组明显优于单纯肺炎球菌疫苗组、流感疫苗组 ($P<0.05$)，肺炎球菌疫苗组与流感疫苗组比较，无统计学意义 ($P>0.05$)，见表 4。治疗期间无药物不良反应事件。

表 4 各组临床疗效比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
①对照组	20	1	1	18	10%
②肺炎球菌疫苗组	20	8	9	3	85%
③流感疫苗组	20	6	10	4	80%
④联合接种组	20	15	4	1	95%
χ^2 值			35.60		
P 值			0.00		
两两比较 Z 值		Z1-2= -4.44; Z1-3= -4.15; Z1-4= -5.22; Z2-3= -0.68; Z2-4= -2.20; Z3-4= -2.79			
两两比较 P 值		P1-2=0.00; P1-3=0.00; P1-4=0.00; P2-3=0.5; P2-4=0.03; P3-4=0.01			

3 讨论

小儿呼吸道感染是儿科常见病，多发病之一， 90%由病毒所致，常见病毒有流感病毒、副流感病毒等；细菌则以肺炎链球菌最为多见 [5]。反复上呼吸道感染 [6]多与护理不当、入托机构起始阶段、缺乏锻炼、被动吸入烟雾、空气及环境污染、微量元素缺乏或者其他营养成分搭配不合理等因素有关；部分与鼻咽部慢性病灶有关，如鼻炎、鼻窦炎、扁桃体肥大等。而反复下呼吸道感染[7]，则是由于反复上呼吸道感染治疗不当，是病情向下蔓延所致，多数是由致病微生物导致，少数与原发免疫功能缺陷或者气道畸形有关，在治疗上，多是针对致病菌进行抗感染治疗，但是反复、长期、大量使用广谱抗生素，使得细菌极易出现耐药现象。 由于呼吸道感染大多数为病毒性感染，而机体抵抗病毒主要依靠细胞及 体液免疫功能，免疫功能异常可能是发生儿童 RRTI 的主要原因之一[8]。本实验研究证实，RRTI 组血清 IgG、IgA 和 IgM 水平明显低于非 RRTI 组($P<0.01$)，RRTI 患儿免疫功能异常可导致患儿呼吸道感染反复发作，而反复发作的呼吸道感染又进一步降低患儿的细胞及体液免疫功能，形成恶性循环。因此，在 RRTI 的治疗中[9-10]，

不仅需要抗感染，而且还要注重使用免疫调节剂增强儿童免疫功能，这是目前治疗和预防儿童 RRTI 反复发作的一种新途径。

本研究组在前期实验中证实^[1]，运用肺炎球菌疫苗与流感疫苗联合接种，采用 PedsQL™ 4.0 评分系统对四组患儿接种前、接种后 14 个月予以评估，结果显示与对照组比较，各个疫苗接种组（肺炎球菌疫苗组、流感疫苗组和联合接种组）各维度生活质量均明显提高 ($P<0.05$)。另一方面，治疗后肺炎球菌疫苗组、流感疫苗组和联合接种组患儿上、下呼吸道感染次数，呼吸道疾病所致发热次数，抗生素使用天数及总治疗费用均明显少于对照组 ($P<0.01$)，并且联合接种组明显优于单纯肺炎球菌疫苗组、流感疫苗组($P<0.01$)。因此，联合疫苗接种可以增强儿童免疫能力，其机制之一在于提高了患儿体液免疫水平。

联合疫苗接种，可刺激 B 淋巴细胞产生抗体，提高 IgG、IgA 和 IgM 水平，提高儿童的体液免疫功能；同时激活体内补体系统产生免疫调理作用，通过多种调节机制使儿童低下的免疫力逐渐改善，患儿呼吸道感染频率、病情或病程明显好转，达到治疗及预防儿童 RRTI 的作用。本研究显示，RRTI 组血清 IgG、IgA 和 IgM 水平明显低于非 RRTI 组($P<0.01$)。治疗 12 周后，与对照组比较，肺炎球菌疫苗组、流感疫苗组和联合接种组患儿血清 IgG、IgA 和 IgM 水平明显上升 ($P<0.01$)，并且联合接种组明显优于单纯肺炎球菌疫苗组、流感疫苗组($P<0.01$)。同时与对照组比较，肺炎球菌疫苗组、流感疫苗组和联合接种组患儿总有效率明显上升 ($P<0.01$)，并且联合接种组明显优于单纯肺炎球菌疫苗组、流感疫苗组($P<0.05$)。表明联合疫苗接种治疗儿童 RRTI 的疗效确切，安全性较高，作用机制可能通过与调节体液免疫及免疫球蛋白水平紊乱，增强儿童细胞和体液免疫功能密切相关。

参考文献：

- [1] 孙丽君，江逊，张玉海等．反复呼吸道感染儿童生存质量及影响因素研究 [J]．中国儿童保健杂志，2013，21(2):137 -140.
- [2] 中华医学会儿科学分会呼吸学组， 《中华儿科杂志》编辑委员会．反复呼吸道感染的临床概念和处理原则[J]．中华儿科杂志，2008，46(2)：108-110.
- [3] 李小青， 段明玥， 李丹等．反复呼吸道感染患儿细胞及体液免疫功能分析[J]．中国妇幼健康

研究, 2013, 4(24): 469-471.

[4] 李晓岚, 李晓军, 鲁金玲等. 联合接种肺炎球菌疫苗与流感疫苗对反复呼吸道感染患儿健康相关生活质量的影响研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2014, 22 (4) : 411-413.

[5] Willson DF, Horn SD, Hendley JO, et al. Effect of practice variation on resource utilization in infants for viral lower respiratory illness[J]. Pediatrics, 2011, 108 (4):851 -855.

[6] 杨欣. 反复呼吸道感染患儿缺锌的相关性研究[J]. 实用预防医学, 2011,18(6):1074-1075.

[7] 马慧娟. 小儿反复呼吸道感染的相关因素分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(5):951 - 952.

[8] Patiroglu T, Tunc A, Eke GH, et al. The efficacy of Pelargonium sidoides in the treatment of upper respiratory tract infections in children with transient hypogammaglobulinemia of infancy [J]. Phytomedicine, 2012, 19 (11) : 958-961.

[9] 郑沛忠, 郝增仙. 反复呼吸道感染患儿 T 细胞亚群、免疫球蛋白及 Th 极化的临床研究[J]. 中国小儿急救医学, 2013, 20(2): 194-196.

[10] 陈勇. 反复呼吸道感染患儿血清微量元素及免疫指标的测定与分析[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(4): 655-656.

[11]. 李晓岚, 李晓军, 鲁金玲. 联合疫苗接种对反复呼吸道感染患儿健康相关生活质量的影响 [J].中国小儿急救医学, 2014,21 (9) : 566-568.