

DOI:10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20222115

· 论 著 ·

重组人干扰素 $\alpha 1b$ 通过调控 Foxp3 对儿童传染性单核细胞增多症免疫功能的影响

祁卫卫, 杨 宁, 路 娟, 夏 红, 韩艳璐
(邢台市人民医院儿科, 河北 邢台 054000)

[摘 要] 目的 探讨重组人干扰素 $\alpha 1b$ (rhIFN- $\alpha 1b$)通过调控叉状头/翅膀状螺旋转录因子 3(Foxp3)表达对传染性单核细胞增多症(IM)患儿机体免疫功能的调节作用。方法 选取 2019 年 3 月—2020 年 3 月某院儿科收治的 98 例 IM 患儿,使用简单随机数字表法将其随机分成干扰素组($n=49$)和更昔洛韦组($n=49$)。干扰素组采取注射用 rhIFN- $\alpha 1b$ 雾化吸入治疗,更昔洛韦组予以注射用更昔洛韦静脉滴注治疗,疗程均为 7 d。观察两组患儿的临床疗效及安全性,并比较治疗前后两组患儿外周血单个核细胞(PBMC)中 Foxp3 信使核糖核酸(Foxp3 mRNA)表达水平、机体免疫功能、血清相关细胞因子的水平。结果 干扰素组总有效率和血清 EB 病毒脱氧核糖核酸(EBV-DNA)阴转率[87.8%(43/49)、89.8%(44/49)]均高于更昔洛韦组[71.4%(35/49)、73.5%(36/49),均 $P<0.05$]。与更昔洛韦组相比,干扰素组患儿在热程、咽峡炎好转时间及异常实验室指标(白细胞计数、异型淋巴细胞比例、丙氨酸氨基转移酶和肌酸激酶同工酶)复常时间和住院时间均缩短(均 $P<0.05$)。两组患儿治疗后外周血 CD3⁺、CD8⁺ 水平和血清肿瘤坏死因子- α 、白介素(IL)-6 水平较本组治疗前均下降(均 $P<0.05$),外周血 CD4⁺ 水平、CD4⁺/CD8⁺ 比值及 PBMC 中 Foxp3 mRNA 表达水平和血清免疫球蛋白(Ig)IA、IgG、IL-2 浓度均高于本组治疗前(均 $P<0.05$);但干扰素组患儿改善均更明显(均 $P<0.05$)。干扰素组不良反应率低于对照组(4.1% VS 20.4%, $P<0.05$)。结论 rhIFN- $\alpha 1b$ 可能通过上调 IM 患儿 PBMC 中 Foxp3 mRNA 的表达水平,以纠正患儿异常的细胞免疫功能,提高其体液免疫水平。

[关 键 词] 传染性单核细胞增多症; 儿童; 重组人干扰素 $\alpha 1b$; 叉状头/翅膀状螺旋转录因子 3; 细胞免疫; 体液免疫

[中图分类号] R725.1

Effect of recombinant human interferon $\alpha 1b$ on immune function of children with infectious mononucleosis through regulation of Foxp3

QI Wei-wei, YANG Ning, LU Juan, XIA Hong, HAN Yan-jun (Department of Pediatrics, Xingtai People's Hospital, Xingtai 054000, China)

[Abstract] Objective To evaluate the regulatory effect of recombinant human interferon $\alpha 1b$ (rhIFN- $\alpha 1b$)on immune function of children with infectious mononucleosis (IM) through regulating the expression of Foxp3. Methods 98 children with IM treated in the department of pediatrics of a hospital from March 2019 to March 2020 were randomly divided into interferon group ($n=49$) and ganciclovir group ($n=49$) by simple randomized number table method. Interferon group received rhIFN- $\alpha 1b$ atomization inhalation treatment, ganciclovir group received ganciclovir intravenous drip, treatment courses were both 7 days. Clinical efficacy and safety of two groups of children were observed, expression level of Foxp3 mRNA in peripheral blood mononuclear cells (PBMC), immune function and serum-related cytokines of two groups of children before and after treatment were compared. Results The total ef-

[收稿日期] 2021-11-09
[基金项目] 河北省医学科学研究重点课题计划(20180659);河北省邢台市科技局计划项目(2019ZC298)
[作者简介] 祁卫卫(1986-),女(汉族),河北省邢台市人,主治医师,主要从事儿童感染相关研究。
[通信作者] 祁卫卫 E-mail:ijq0100@163.com

fective rate and negative conversion rate of serum EB virus DNA (EBV-DNA) in interferon group were both higher than those in ganciclovir group (87.8% [43/49] vs 71.4% [35/49], 89.8% [44/49] vs 73.5% [36/49]; both $P < 0.05$). Compared with ganciclovir group, children in interferon group had shorter time of heat course and pharyngitis, shorter recovery time of abnormal laboratory indexes (leukocyte count, proportion of hetero-lymphocytes, alanine aminotransferase [ALT], creatine kinase isoenzyme MB [CK-MB]), and shorter hospitalization time (all $P < 0.05$). The Levels of peripheral blood $CD3^+$ and $CD8^+$, as well as serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in both groups of patients after treatment decreased compared with those before treatment (all $P < 0.05$), the values of $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in peripheral blood, expression level of Foxp3 mRNA in PBMC, as well as concentrations of serum immunoglobulin A (IgA), IgG and interleukin-2 (IL-2) in both groups were all higher than those before treatment (all $P < 0.05$); however, the improvement was more obvious in interferon group (all $P < 0.05$). The adverse reaction rate of interferon group was lower than that of control group (4.1% vs 20.4%, $P < 0.05$). **Conclusion** rhIFN- $\alpha 1b$ may correct the abnormal cellular immune function of children with IM and improve their humoral immune level by up-regulating the expression level of Foxp3 mRNA in PBMC.

[Key words] infectious mononucleosis; children; recombinant human interferon $\alpha 1b$ (rhIFN- $\alpha 1b$); Foxp3; cellular immunity; humoral immunity

传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)是儿童常见的原发性 EB 病毒(EBV)感染疾病,发病的高峰年龄为 4~6 岁,患儿具有典型的临床“三联征”,即发热、咽峡炎和颈淋巴结肿大^[1]。目前,临床对于儿童 IM 尚无特效治疗方法,一般以抗病毒治疗等对症处理为主。更昔洛韦是一种核苷类抗病毒药物,是当前儿童 IM 抗病毒治疗的常用药^[2]。既往研究^[3]表明,儿童 IM 的发生发展与机体细胞免疫和体液免疫功能失调密切相关。叉状头/翅膀状螺旋转录因子 3(Foxp3)是 $CD4^+ CD25^+$ 调节性 T 细胞($CD4^+ CD25^+$ Treg)的特异性转录因子,可通过直接调控多种基因来调节机体免疫应答^[4]。重组人干扰素 $\alpha 1b$ (rhIFN- $\alpha 1b$)是我国第一个国际独创的基因工程新药,具有广谱抗病毒和免疫调节双重作用,以及高度安全性等特点,近年来已广泛应用于儿童 IM 的临床治疗^[5]。本研究以 2019 年 3 月—2020 年 3 月某院儿科收治的 IM 患儿为研究对象,观察 rhIFN- $\alpha 1b$ 治疗前后患儿外周血单个核细胞(PBMC)中 Foxp3 信使核糖核酸(Foxp3 mRNA)表达水平、机体免疫功能及血清相关细胞因子水平的变化,探讨其作用机制,并与更昔洛韦常规治疗患儿比较,评价 rhIFN- $\alpha 1b$ 在儿童 IM 治疗中的应用效果,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 3 月—2020 年 3 月某院儿科收治的 98 例 IM 患儿,使用简单随机数字表法将其随机分成干扰素组($n = 49$)和更昔洛韦组

($n = 49$)。该研究经该院医学伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)满足 IM 诊断标准,年龄 < 14 岁;(2)未合并心包炎、脑膜炎、脾破裂等严重并发症;(3)患儿法定监护人签署知情同意书;(4)入院前无抗病毒、免疫调节剂等相关药物治疗史。排除标准:(1)确诊为巨细胞病毒、弓形虫、人免疫缺陷病毒等其他因素所致的类 IM 者;(2)对 rhIFN- $\alpha 1b$ 、更昔洛韦等本研究涉及药物中任何成分过敏者;(3)患有免疫缺陷病者;(4)有长期服用免疫抑制剂或糖皮质激素史者;(5)患儿和/或其家属依从性较差,无法配合本临床试验者;(6)合并重要脏器器质性疾病者。

1.3 诊断标准 IM 诊断标准参照《诸福棠实用儿科学(第 8 版)》标准执行^[6],病程处于急性期。

1.4 治疗方法 所有患儿均采取相同的一般治疗(包括充分卧床休息、防治脾破裂和营养支持治疗)及对症治疗(肝功能异常者给予护肝降酶治疗,合并细菌感染者予以敏感抗菌药物治疗,心肌酶谱异常者加用心肌营养药治疗,退热、镇静和对高热患儿酌情补液)。在此基础上,干扰素组给予注射用 rhIFN- $\alpha 1b$ (深圳科兴生物,规格 10 μg /支,产品批号 190106)雾化吸入治疗,每次将 2 $\mu g/kg$ 加入 2 mL 等渗生理盐水中均匀混合,氧气驱动雾化吸入,治疗时间 15 min/次,2 次/d,疗程 7 d。更昔洛韦组予以注射用更昔洛韦(湖北科益药业,规格 0.15 g/支,产品批号 12090107)静脉滴注治疗,每次将 5 mg/kg 加入 100 mL 等渗生理盐水中充分稀释后给药,持续滴注 > 1 h/次,2 次/d(每次间隔 12 h),疗程 7 d。

1.5 疗效判定标准^[7] 显效:治疗 3 d 内体温开始

下降,5 d 内降至正常(腋温 $\leq 37.2^{\circ}\text{C}$),咽峡炎好转,肝、脾、浅表淋巴结缩小,外周血异型淋巴细胞比例 <0.10 ,一般情况好。有效:治疗 5 d 内体温开始下降,7 d 内降至正常,咽峡炎好转,浅表淋巴结缩小,外周血异型淋巴细胞比例下降,一般情况好转。无效:治疗 7 d 后腋温仍 $>37.2^{\circ}\text{C}$,外周血异型淋巴细胞比例无改变,肝、脾、淋巴结等均未缩小。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 观察指标 (1)观察两组患儿临床症状、体征的改善时间,包括热程(腋温降至 $\leq 37.2^{\circ}\text{C}$)、咽峡炎好转时间、淋巴结缩小(直径缩小 50%)时间、脾回缩时间和肝回缩时间。(2)根据患儿临床情况定期复查其明显异常的实验室指标,包括血常规(白细胞计数)、异型淋巴细胞比例、肝功能[包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)]和心肌酶谱[包括肌酸激酶同工酶(CK-MB)]等,观察这些指标的恢复正常(复常)时间,并观察住院时间。(3)血液学指标检测:a. 分别于治疗前和治疗 7 d 后采患儿空腹静脉血 9 mL。b. 运用实时荧光定量 PCR 仪(瑞士 Roche 公司,型号 LightCycle 96)检测血清 EBV-DNA 载量,试剂盒(实时荧光定量 PCR 法)均由武汉明德生物提供,当 EBV-DNA <500 copies/L 时,则检测结果判定为阴性,并统计两组血清 EBV-DNA 阴转率。c. 使用美国 BD 公司生产的 BD Accuri C6 型流式细胞仪及配套试剂(直接免疫荧光法)检测外周血 T 淋巴细胞亚群($\text{CD}3^{+}$ 、 $\text{CD}4^{+}$ 、 $\text{CD}8^{+}$ 、 $\text{CD}4^{+}/\text{CD}8^{+}$)水平。d. 采用实时荧光定量 PCR 仪检测 PBMC 中 Foxp3 mRNA 表达水平,实时荧光定量 PCR 试剂盒、逆转录试剂盒等试验所需试剂盒均购自日本 Takara 公司;Foxp3 上游引物: TGAGCTGGCTG-CAATTCTGG,下游引物: ATCTAGCTGCTCTG-CATGAGGTGA;检测结果用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示,其中 $\Delta\Delta C_t = (\text{待检样品的目的基因平均 } C_t \text{ 值与其看家基因平均 } C_t \text{ 值差值}) - (\text{对照组的目} \text{的基因平均 } C_t \text{ 值与其看家基因平均 } C_t \text{ 值差值})$ 。e. 使用生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司,型号 DXC600)及其配套试剂盒(免疫比浊法)检测血清免疫球蛋白(Ig)A、IgG 含量。f. 采用酶标仪(美国 BIO-RAD 公司,型号 680)测定血清肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白介素(IL)-6、IL-2 浓度,试剂盒(酶联免疫法)均购自上海酶联生物。以上操作均按说明书进行操作。(4)不良反应监测:观察两组患儿因治疗而出现的不良反应。

1.7 统计学分析 应用统计软件 SPSS 20.0 处理数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间和组内比较采用

独立样本或配对样本 t 检验,计数资料以($\%$)表示,组间比较符合卡方检验者进行 χ^2 检验,不符合卡方检验者进行 Fisher's 确切概率检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 98 例 IM 患儿中,男性 52 例,女性 46 例;年龄 1~13 岁,平均年龄(6.41 ± 2.27)岁;发病至入院时间 1~7 d,平均时间(3.84 ± 1.32)d。干扰素组患儿年龄为(6.07 ± 2.42)岁,发病至入院时间为(4.05 ± 1.37)d,血清 EBV-DNA 水平为(6.33 ± 2.61) $\times 10^4$ copies/L;更昔洛韦组患儿年龄为(6.63 ± 2.19)岁,发病至入院时间为(3.69 ± 1.28)d,血清 EBV-DNA 水平为(6.81 ± 2.45) $\times 10^4$ copies/L;两组基线资料比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患儿临床资料情况[例(%)]

Table 1 Clinical data of two group of children (No. of cases [%])

临床资料	干扰素组 (<i>n</i> = 49)	更昔洛韦组 (<i>n</i> = 49)	χ^2	<i>P</i>
男性	25(51.0)	27(55.1)	0.164	0.686
发热	49(100.0)	48(98.0)	—	1.000
咽峡炎	37(75.5)	39(79.6)	0.234	0.628
淋巴结肿大	41(83.7)	44(89.8)	0.798	0.372
脾大	24(49.0)	22(44.9)	0.164	0.686
肝大	28(57.1)	25(51.0)	0.370	0.543
白细胞异常	49(100.0)	49(100.0)	—	—
异型淋巴细胞比例 ≥ 0.10	31(63.3)	34(69.4)	0.411	0.521
ALT 异常	27(55.1)	24(49.0)	0.368	0.544
CK-MB 异常	29(59.2)	26(53.1)	0.373	0.541

注:—表示无数据。

2.2 两组患儿临床疗效 治疗 7 d 后,干扰素组总有效率高于更昔洛韦组(87.8% VS 71.4%),血清 EBV-DNA 阴转率高于更昔洛韦组(89.8% VS 73.5%),两组比较差异均有统计学意义(χ^2 值分别为 4.020、0.045,均 $P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患儿临床症状、体征及实验室指标改善情况 与更昔洛韦组患儿相比,干扰素组患儿的热程、咽峡炎好转时间及异常实验室指标(白细胞计数、异型淋巴细胞比例、ALT 和 CK-MB)复常时间和住

表 2 两组患儿临床疗效及血清 EBV-DNA 阴转情况

Table 2 Clinical efficacy and negative conversion of serum EBV-DNA in two groups of children

组别	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效 [例(%)]	血清 EBV-DNA 阴转 [例(%)]
干扰素组(n=49)	24	19	6	43(87.8)	44(89.8)
更昔洛韦组(n=49)	18	17	14	35(71.4)	36(73.5)

院时间均明显缩短(均 $P<0.05$)。两组患儿淋巴结缩小时间、脾回缩时间和肝回缩时间比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 3。

2.4 两组患儿 T 淋巴细胞亚群水平及 PBMC 中 Foxp3 mRNA 表达水平 两组患儿治疗后外周血 $CD3^{+}$ 、 $CD8^{+}$ 水平均较本组治疗前明显下降(均 $P<0.05$),外周血 $CD4^{+}$ 水平、 $CD4^{+}/CD8^{+}$ 比值及 PBMC 中 Foxp3 mRNA 表达水平均高于本组治疗前(均 $P<0.05$);但干扰素组的良性调控作用均更明显($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患儿外周血 T 淋巴细胞亚群水平及 PBMC 中 Foxp3 mRNA 表达水平($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Level of T lymphocyte subsets in peripheral blood and expression of Foxp3 mRNA in PBMC of two groups of children ($\bar{x}\pm s$)

项目	干扰素组(n=49)		t	P	更昔洛韦组(n=49)		t	P
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
CD3 ⁺ (%)	79.63±7.41	66.89±4.62 [#]	10.213	<0.001	78.37±7.06	69.58±5.74	6.762	<0.001
CD4 ⁺ (%)	15.71±5.20	32.48±6.17 [#]	14.548	<0.001	16.23±4.95	29.66±5.89	12.219	<0.001
CD8 ⁺ (%)	60.31±8.43	39.27±5.84 [#]	14.361	<0.001	61.86±8.18	43.62±6.75	12.039	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0.25±0.13	0.84±0.16 [#]	20.033	<0.001	0.27±0.12	0.71±0.18	14.237	<0.001
Foxp3 mRNA	2.54±0.78	3.79±0.95 [#]	7.118	<0.001	2.41±0.73	3.32±1.16	4.648	<0.001

注: # 表示与更昔洛韦组治疗后比较, $P<0.05$ 。

2.5 两组患儿血清体液免疫及相关细胞因子检测结果 与治疗前相比,两组患儿治疗后血清 IgA、IgG 和 IL-2 浓度均明显升高(均 $P<0.05$),血清

表 3 两组患儿临床症状、体征及实验室指标改善情况($\bar{x}\pm s, d$)

Table 3 Improvement of clinical symptoms, signs and laboratory indexes in two groups of children ($\bar{x}\pm s, d$)

项目	干扰素组 (n=49)	更昔洛韦组 (n=49)	t	P
热程	5.97±1.68	6.84±1.95	2.366	0.020
咽喉炎好转时间	4.07±1.40	4.92±1.76	2.646	0.009
淋巴结缩小时间	5.85±1.83	6.34±2.07	1.241	0.217
脾回缩时间	10.56±3.07	11.18±3.22	0.975	0.332
肝回缩时间	7.97±2.34	8.31±2.52	0.692	0.491
白细胞计数复常时间	7.27±2.46	8.68±2.93	2.580	0.011
异型淋巴细胞比例<0.10 时间	6.61±2.25	7.74±2.56	2.321	0.022
ALT 复常时间	8.25±2.79	9.63±3.20	2.275	0.025
CK-MB 复常时间	9.42±2.94	10.71±3.08	2.121	0.036
住院时间	11.03±3.19	12.45±3.58	2.073	0.041

TNF- α 、IL-6 水平则均明显下降(均 $P<0.05$);但干扰素组的改善均更明显($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组患儿血清体液免疫及相关细胞因子检测结果($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Detection results of serum humoral immunity and related cytokines in two groups of children ($\bar{x}\pm s$)

项目	干扰素组(n=49)		t	P	更昔洛韦组(n=49)		t	P
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
IgA(g/L)	0.87±0.22	1.17±0.18 [#]	7.388	<0.001	0.94±0.25	1.08±0.21	3.002	0.003
IgG(g/L)	8.36±2.30	11.07±1.86 [#]	6.413	<0.001	8.78±2.19	10.26±2.03	3.469	0.001
TNF- α (pg/mL)	47.46±13.52	27.53±8.37 [#]	8.774	<0.001	45.66±14.13	31.58±10.54	5.591	<0.001
IL-6(pg/mL)	34.72±10.51	20.45±6.04 [#]	8.240	<0.001	36.28±11.30	23.67±7.48	6.514	<0.001
IL-2(pg/mL)	44.29±14.85	58.18±11.24 [#]	5.221	<0.001	46.35±15.67	52.74±13.19	2.184	0.031

注: # 表示与更昔洛韦组治疗后比较, $P<0.05$ 。

2.6 两组患儿不良反应情况 更昔洛韦组 49 例患儿中,发生中性粒细胞减少 6 例,血小板减少 3 例,肾损伤 1 例;干扰素组 49 例患儿中,出现恶心、中性粒细胞减少各 1 例。两组患儿不良反应均较轻微,其中更昔洛韦组患儿不良反应经对症处理后均恢复正常,干扰素组患儿不良反应未予以特殊处理便自行恢复。干扰素组不良反应率低于对照组(4.1% VS 20.4%, $\chi^2 = 6.077, P = 0.014$)。

3 讨论

IM 是儿童常见的 EBV 感染性相关疾病,目前尚无特效治疗药物,大多数予以抗病毒治疗、免疫调节等对症治疗为主^[8]。更昔洛韦是临床上常用的抗 EBV 感染药物之一,主要是通过抑制 EBV 多聚酶活性,终止 EBV-DNA 链的延伸,而产生抗 EBV 效应。一项 Meta 分析^[9]表明,急性期 IM 应用更昔洛韦治疗有助于提高 IM 治疗有效率。不过部分 IM 患儿应用更昔洛韦治疗时存在效果欠佳,一方面是由于部分 IM 患儿不产生特异性的胸腺嘧啶激酶(更昔洛韦抗病毒的作用靶点),进而导致更昔洛韦无效;另一方面可能与 B 淋巴细胞内潜伏的 EBV 在复制时无需 DNA 多聚酶有关。同时更昔洛韦存在长期、潜在的生殖系统毒性和致癌性,因此在儿科人群中使用时应特别谨慎。

儿童免疫功能尚不成熟,当儿童受到 EBV 等病毒感染后,体内产生干扰素- α (IFN- α)的能力低下,体液中 IFN- α 含量明显不足,因此应尽早采用外源性 IFN- α 进行干预^[10]。rhIFN- α 1b 属于生物治疗制剂,是儿童 IM 常用的广谱抗病毒药物及免疫调节剂之一,主要通过阻断 EBV 复制和增强机体免疫功能的双重作用,加快清除 IM 患儿体内的 EBV,从而迅速、明显地缓解 IM 患儿症状,最终达到控制 IM 进展的目的^[11]。目前 rhIFN- α 1b 在治疗儿童 IM 时主要有两种给药方式,即肌肉注射和雾化吸入,其中后者具有疗效高、儿童依从性高、安全性好、不良反应少等优点^[12]。本研究显示儿童 IM 采取 rhIFN- α 1b 雾化吸入治疗的总体疗效优于更昔洛韦静脉滴注治疗,前者能更快速清除患儿体内 EBV,促进病毒转阴,加速患儿相关临床症状、体征和实验室指标的改善,缩短住院时间,与刘一波等^[13]报道结果相近。从安全性评价来看,两组患儿均未发生严重的不良事件,其中更昔洛韦组患儿出现的不良反应主要是中性粒细胞减少、血小板减少和肾损伤,经对

症处理后都立即缓解或消失,与单鸣凤等^[14]报道结果基本一致;干扰素组患儿的不良反应为恶心、中性粒细胞减少,均未予以特殊处理,停药后自行恢复,与相关文献^[12-13]报道的结果相符。同时,干扰素组不良反应发生率为 4.1%,低于更昔洛韦组(20.4%)。提示 rhIFN- α 1b 雾化吸入治疗方案的安全性高,还能有效避免因使用更昔洛韦而产生的长期潜在的生殖系统毒性等风险。

由 EBV 所致的机体免疫系统紊乱在儿童 IM 的整个病程中发挥着重要作用。Foxp3 是促进 CD4⁺ CD25⁺ Treg 增殖分化和维持其功能的关键性调节基因,参与保持整体免疫细胞平衡的分子机制。研究^[15]显示,IM 患儿存在细胞免疫异常,主要表现为外周血 CD3⁺、CD8⁺ 水平均明显升高,外周血 CD4⁺ 水平和 CD4⁺ /CD8⁺ 比值均明显下降,其免疫功能失衡原因可能是体内 CD4⁺ CD25⁺ Treg 数量减少及 Foxp3 表达不足而引起的免疫抑制功能缺陷所致。王强等^[16]报道结果显示,儿童 IM 急性期体内 Foxp3 mRNA 表达水平明显降低,继而引起细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原-4(CTLA-4)的表达减少,从而削弱了 CTLA-4 对 CD8⁺ T 淋巴细胞(杀伤性/抑制性)活化增殖的负性调节作用,造成 CD8⁺ T 淋巴细胞(杀伤性/抑制性)异常增多,CD8⁺ T 淋巴细胞的杀伤功能亦可因 Foxp3 mRNA 表达下调而增强。本研究显示,干扰素组和更昔洛韦组均能有效纠正 IM 患儿外周血 T 淋巴细胞亚群紊乱,增强体液免疫功能,上调 PBMC 中 Foxp3 mRNA 表达水平,但干扰素组的良性调节作用均更明显。提示 rhIFN- α 1b 可能通过进一步提高 IM 患儿 PBMC 中 Foxp3 mRNA 的表达水平,使其在改善细胞免疫及体液免疫功能异常方面发挥更明显的作用。

研究^[17-18]指出,儿童 IM 的发生发展及转归与 TNF- α 、IL-6、IL-2 等细胞因子密切相关,其中过度分泌的 TNF- α 可通过刺激其他促炎因子释放、趋化中性粒细胞向炎症部位聚集,并诱导中性粒细胞释放溶酶体酶和产生超氧阴离子等方式,参与机体组织的免疫炎性损伤^[19]。IL-6 是体内重要的炎性介质,也是介导天然免疫的少数免疫抑制因子,具有较强的免疫抗感染活性。Yan 等^[20]研究表明,IL-2 是一种 T 淋巴细胞生长因子,能选择性上调 Foxp3 表达水平,在诱导免疫耐受过程中起着重要作用。据此推测 IM 患儿 PBMC 中 Foxp3 mRNA 表达水平下降,可能与体内 TNF- α 、IL-6、IL-2 异常表达有关。本研究显示干扰素组和更昔洛韦组均能良性调

控 IM 患儿血清中 TNF- α 、IL-6 和 IL-2 的表达水平,但干扰素组对以上细胞因子的正性调控作用均更明显,或许是干扰素组患儿 PBMC 中 Foxp3 mRNA 表达水平进一步上调的重要原因之一。

综上所述,雾化吸入 rhIFN- α 1b 治疗儿童 IM 的整体疗效及用药安全性均优于常规治疗方案(更昔洛韦静脉滴注),其作用可能与其明显上调 IM 患儿 PBMC 中 Foxp3 mRNA 的表达水平,从而纠正患儿异常的细胞免疫功能,提高其体液免疫水平有关。但本研究为单中心小样本研究,期待多中心大样本的研究加以验证。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] Pintos Pascual I. Infectious mononucleosis with unusual clinical manifestations[J]. Med Clin (Barc), 2017, 149(1): e3.

[2] 李瑞娜,刘小乖,雷玲侠,等. 更昔洛韦治疗儿童传染性单核细胞增多症的临床疗效[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(6): 96-99.

Li RN, Liu XG, Lei LX, et al. Clinical efficacy of ganciclovir in the treatment of infectious mononucleosis in children[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2019, 23(6): 96-99.

[3] Zhong HQ, Hu XR, Janowski AB, et al. Whole transcriptome profiling reveals major cell types in the cellular immune response against acute and chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 17775.

[4] Lozano T, Gorraiz M, Lasarte-Cia A, et al. Blockage of Foxp3 transcription factor dimerization and Foxp3/AML1 interaction inhibits T regulatory cell activity; sequence optimization of a peptide inhibitor[J]. Oncotarget, 2017, 8(42): 71709-71724.

[5] 申昆玲,尚云晓,张国成,等. α 干扰素在儿科临床合理应用专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(17): 1301-1308.

Shen KL, Shang YX, Zhang GC, et al. Expert consensus on the rational application of interferon alpha in pediatrics[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2018, 33(17): 1301-1308.

[6] 江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 916-918.

Jiang ZF, Shen KL, Shen Y. Zhu Futang practice of pediatrics [M]. 8th ed. Beijing, People's Medical Publishing House, 2015: 916-918.

[7] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 152-155.

Zhang ZN, Shen T. Criteria for diagnosis and efficacy of hematological diseases [M]. 3rd ed. Beijing: Science Press,

2007: 152-155.

[8] Schwartzkopf J. Infectious mononucleosis[J]. JAAPA, 2018, 31(11): 52-53.

[9] 何英,孙广超. 更昔洛韦治疗传染性单核细胞增多症有效性的 Meta 分析[J]. 广州医学院学报, 2008, 36(5): 46-51.

He Y, Sun GC. Efficacy of ganciclovir in the treatment of infectious mononucleosis: a Meta-analysis[J]. Academic Journal of Guangzhou Medical College, 2008, 36(5): 46-51.

[10] 张国成,尚云晓. 我国自主知识产权的重组人干扰素 α 1b 在儿科的创新研究与临床实践(下)[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(8): 541-544.

Zhang GC, Shang YX. Innovative research and clinical application of recombinant human interferon α 1b in pediatrics (volume II) [J]. International Journal of Pediatrics, 2019, 46(8): 541-544.

[11] 马忠玉,孙莉,张晓军. 重组人干扰素 α -1b 联合更昔洛韦治疗小儿传染性单核细胞增生症疗效及对患儿免疫力影响分析[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(10): 1334-1336.

Ma ZY, Sun L, Zhang XJ. Efficacy of recombinant human interferon α -1b combined with ganciclovir in the treatment of infantile infectious monocytosis and its effect on immunity[J]. Shaanxi Medical Journal, 2018, 47(10): 1334-1336.

[12] 邓胜勇,蒲向阳. 干扰素 α 1b 不同给药方式对小儿传染性单核细胞增多症的疗效比较[J]. 儿科学杂志, 2019, 25(8): 10-13.

Deng SY, Pu XY. Comparison of different administration methods of interferon α 1b in children with infectious mononucleosis[J]. Journal of Pediatric Pharmacy, 2019, 25(8): 10-13.

[13] 刘一波,谷志勇. 用重组人干扰素 α 1b 对传染性单核细胞增多症患者进行雾化吸入治疗的效果研究[J]. 当代医药论丛, 2019, 17(10): 160-161.

Liu YB, Gu ZY. Effect of aerosol inhalation on infective mononucleosis in children with recombinant human interferon α 1b [J]. Contemporary Medical Symposium, 2019, 17(10): 160-161.

[14] 单鸣凤,胡静,穆原,等. 更昔洛韦联合干扰素- α 1b 雾化吸入治疗儿童传染性单核细胞增多症的疗效[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(15): 1174-1178.

Shan MF, Hu J, Mu Y, et al. Curative effect of ganciclovir combined with interferon- α 1b inhalation in treating children with infectious mononucleosis[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2017, 32(15): 1174-1178.

[15] 赵青松,方瑞,刘亢亢,等. CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 淋巴细胞在儿童传染性单核细胞增多症的变化及作用[J]. 安徽医学, 2019, 40(2): 175-177.

Zhao QS, Fang R, Liu KK, et al. Changes and roles of CD4⁺CD25⁺ regulatory T lymphocytes in children with infectious mononucleosis[J]. Anhui Medical Journal, 2019, 40(2): 175-177.

[16] 王强,王佐凤,曹孜,等. FoxP3、CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞、TLR2 和 TLR9 在儿童传染性单核细胞增多症中的变化

[J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21(2): 469 – 473.

Wang Q, Wang ZF, Cao M, et al. Changes of FoxP3, CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells, TLR2 and TLR9 in children with infectious mononucleosis[J]. Journal of Experimental Hematology, 2013, 21(2): 469 – 473.

[17] 陈梦佳. 诊断儿童 EBV 相关传染性单核细胞增多症敏感度和特异度指标探讨[D]. 衡阳: 南华大学, 2018.

Chen MJ. To investigate the sensitivity and specificity of EBV related infectious mononucleosis in children[D]. Hengyang: University of South China, 2018.

[18] 邓士勇, 陈明, 王旭东, 等. 联合检测 HLA-G、IL-6 在传染性单核细胞增多症患者中的诊断价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(4): 1210 – 1214.

Deng SY, Chen M, Wang XD, et al. Diagnostic value of combined detection of HLA-G and IL-6 in children with infectious mononucleosis [J]. Journal of Experimental Hematology, 2018, 26(4): 1210 – 1214.

[19] 杨名, 赵扬, 陈广洁. TNF- α 调节 Treg 细胞增殖与功能的研究进展[J]. 现代免疫学, 2013, 33(6): 505 – 509.

Yang M, Zhao Y, Chen GJ. Research progress on TNF- α regulation of Treg cell proliferation and function[J]. Current Immunology, 2013, 33(6): 505 – 509.

[20] Yan JJ, Lee JG, Jang JY, et al. IL-2/anti-IL-2 complexes ameliorate lupus nephritis by expansion of CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells[J]. Kidney Int, 2017, 91(3): 603 – 615.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:祁卫卫,杨宁,路娟,等. 重组人干扰素 α 1b 通过调控 Foxp3 对儿童传染性单核细胞增多症免疫功能的影响[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(4): 346 – 352. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 – 9638. 20222115.

Cite this article as: QI Wei-wei, YANG Ning, LU Juan, et al. Effect of recombinant human interferon α 1b on immune function of children with infectious mononucleosis through regulation of Foxp3[J]. Chin J Infect Control, 2022, 21(4): 346 – 352. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 – 9638. 20222115.