

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.15.018

乌司他丁对重症肺炎患者细胞免疫和炎症因子的影响*

李彩霞¹, 张勇刚^{2△}

(1. 内蒙古自治区人民医院, 内蒙古 呼和浩特 010017; 2. 内蒙古自治区肿瘤医院, 内蒙古 呼和浩特 010059)

摘要:目的 探讨乌司他丁注射液治疗重症肺炎临床疗效及对患者细胞免疫和炎症因子的影响。方法 选取医院2014年1月至2017年1月收治的重症肺炎患者124例,根据治疗方法的不同分为对照组(60例)和观察组(64例)。对照组患者予以重症肺炎常规临床对症治疗,观察组患者在对照组治疗基础上加用乌司他丁注射液。两组患者均治疗1周。结果 两组患者治疗后白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和IL-8水平均较治疗前明显下降,观察组下降程度明显大于对照组($P < 0.05$);对照组患者治疗后 CD_4^+/CD_8^+ 与自然杀伤细胞相对活性较治疗前均无显著变化,但观察组患者较治疗前和对照组均明显上升($P < 0.05$);观察组患者临床总有效率为93.75%,明显高于对照组的80.00%($\chi^2 = 5.210, P = 0.022$);两组患者治疗过程中均未出现明显严重不良反应。结论 乌司他丁可显著提高重症肺炎患者的细胞免疫功能,降低炎症反应,具有较高的临床疗效和安全性,值得临床推广。

关键词: 乌司他丁注射液;重症肺炎;细胞免疫;炎症因子;疗效

中图分类号:R969.4;R979.5;R563.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)15-0055-03

Effect of Ulinastatin Injection on Cellular Immunity and Inflammatory Factors in Patients with Severe Pneumonia

Li Caixia¹, Zhang Yonggang²

(1. Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, China 010017;

2. Inner Mongolia Autonomous Region Tumor Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, China 010059)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Ulinastatin Injection on cellular immunity and inflammatory factors in patients with severe pneumonia. **Methods** Totally 124 patients with severe pneumonia admitted to our hospital from January 2014 to January 2017 were selected and divided into the control group(60 cases) and the observation group(64 cases) according to the treatment methods. The control group was given conventional clinical symptomatic treatment of severe pneumonia, on this basis, the observation group was treated with Ulinastatin Injection. The two groups were treated for 1 week. **Results** After treatment, the levels of IL-6, TNF- α and IL-18 in the two groups were significantly lower than those before treatment, and those in the observation group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). Compared with before treatment, there was no significant change in the level of CD_4^+/CD_8^+ and relative activity of NK cells in the control group after treatment. However, those in the observation group were significantly increased compared with those before treatment and those in the control group after treatment($P < 0.05$). The total effective rate of the observation group was 93.75%, which was significantly higher than 80.00% of the control group($\chi^2 = 5.210, P = 0.022$). No significant adverse reactions were observed in the two groups during the treatment. **Conclusion** Ulinastatin Injection can significantly improve the cellular immunity and reduce the inflammatory reaction in patients with severe pneumonia, it has high clinical effect and safety, which is worthy of clinical promotion.

Key words: Ulinastatin Injection; severe pneumonia; cellular immunity; inflammatory factor; curative effect

目前,临床治疗重症肺炎的主要有效措施为彻底清除病原菌和控制病情的发展^[1]。随着治疗时间的延长和药物种类的增加,大量病例资料显示,部分重症肺炎患者在治疗过程中可出现耐药菌的增多,从而导致疗效进一步减弱而影响其预后,故安全、有效的药物治疗是提高重症肺炎临床疗效和改善其预后的关键措施^[2-3]。有学者提出,乌司他丁在肺部疾病的治疗中有一定的临床

价值,但对重症肺炎的临床价值及作用机制尚未完全阐明^[4-5]。本研究中回顾性分析124例重症肺炎患者的临床资料,探讨了乌司他丁注射液治疗重症肺炎的临床疗效及对患者细胞免疫及炎症因子的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合2007年美国胸科学会/美国感染

*基金项目:内蒙古自治区科技计划项目[20150352]。

第一作者:李彩霞(1980-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向为重症疾病的治疗,(电话)0471-3286087。

△通信作者:张勇刚(1981-),男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为腹部外科疾病的治疗,(电子信箱)zyg409204@163.com。

病学会(ATS/IDSA)发布的重症肺炎诊断标准^[6];除重症肺炎外不存在其他肺部疾病;研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:严重原发性肝肾功能障碍;恶性肿瘤;临床资料不完备。

病例选择与分组:选取内蒙古自治区人民医院 2014 年 1 月至 2017 年 1 月收治的重症肺炎患者 124 例,其中,男 76 例,女 48 例;年龄 26~75 岁,平均(48.62±8.96)岁。根据不同治疗方法分为对照组(60 例)和观察组(64 例),两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	文化程度(例)	
			初中及以下	初中以上
对照组($n=60$)	36/24	48.62±8.96	32	28
观察组($n=64$)	40/24	48.50±8.90	38	26
t/χ^2 值	0.082	0.075	0.460	
P 值	0.775	0.941	0.498	

1.2 方法

两组患者均予以密切监测病情,确保患者气道通畅,根据需要进行气管插管或气管切开机机械通气和积极给予抗感染、止咳化痰、补液及营养支持等重症肺炎常规临床治疗。观察组患者加用乌司他丁注射液(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字 H20040505,规格

为每支 1 mL:5 万 U)20 万 U 加入 250 mL 5% 葡萄糖注射液,静脉滴注,1 次/日。两组患者均治疗 1 周。

1.3 观察指标与疗效判定标准^[7]

治疗结束后,检测两组患者白细胞介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平和 CD₄⁺/CD₈⁺、自然杀伤(NK)细胞相对活性。检测当日抽取患者清晨空腹静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 的速率离心 10 min,分离血清,置 -70℃ 冰箱中备用。采用双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)法检测 IL-6、IL-8、TNF- α 水平。将全血标本中加入肝素抗凝,取 100 μ L 待测,通过流式细胞术检测 CD₄⁺/CD₈⁺ 和 NK 细胞的相对活性。观察并统计两组患者不良反应发生情况。显效,患者相关临床症状及体征完全消失,胸部 X 线摄片检查结果均恢复正常;有效,患者相关临床症状和体征较前显著好转,胸部 X 线摄片检查结果示炎症范围较前明显减少;无效,患者临床症状及体征与先前比较未见任何改变,胸部 X 线摄片检查和相关实验室检测结果均未见改善。以前两者合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计软件处理。计量资料以均数±标准差($\bar{X} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以率/构成比表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。两组患者治疗过程中均未出现明显严重不良反应,未延误治疗。

表 2 两组患者炎症指标水平比较($\bar{X} \pm s$, ng/L)

组别	IL-6		TNF- α		IL-8	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=60$)	128.62±46.02	98.26±32.30 ^a	224.56±65.36	128.62±36.94 ^a	158.62±46.30	96.98±32.58 ^a
观察组($n=64$)	128.40±46.12	72.30±20.32 ^a	220.38±64.94	102.18±20.16 ^a	158.46±45.48	71.68±22.30 ^a
t 值	0.027	5.392	0.357	4.989	0.023	5.073
P 值	0.979	<0.001	0.722	<0.001	0.982	<0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。下表同。

表 3 两组患者细胞免疫指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺		NK 细胞相对活性	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=60$)	1.42±0.46	1.40±0.44	0.14±0.04	0.16±0.06
观察组($n=64$)	1.40±0.42	1.74±0.86	0.13±0.04	0.26±0.12 ^a
t 值	0.253	2.744	1.391	5.809
P 值	0.801	0.007	0.167	<0.001

表 4 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组($n=60$)	16(26.67)	32(53.33)	12(20.00)	48(80.00) [*]
观察组($n=64$)	26(40.62)	34(53.12)	4(6.25)	60(93.75)

注:与对照组比较, $\chi^2=5.210$,^{*} $P=0.022<0.05$ 。

3 讨论

重症肺炎为临床常见的呼吸系统疾病,属于较严重的急危重疾病^[8]。目前在世界范围内,全部死亡人数中因感染性疾病而死亡的比例约为30%^[9],重症肺炎排第一^[10-11],寻找安全、有效的药物及治疗方案是目前临床研究的热点。

本研究结果显示,两组患者治疗后IL-6, TNF- α , IL-8等炎性指标水平均较前下降,且观察组患者CD₄⁺/CD₈⁺和NK细胞相对活性较治疗前均明显上升,但对照组患者未见明显变化。可见,加用乌司他丁治疗的重症肺炎患者临床疗效更显著。观察组临床总有效率显著高于对照组,进一步证明乌司他丁治疗重症肺炎的临床价值。

乌司他丁是从健康成年男性尿中分离纯化的尿胰蛋白酶抑制剂,其对机体炎性因子有调控作用,可在一定程度上减轻患者机体的氧化应激及炎性反应,进而达到改善微循环和控制病情的目的^[12]。重症肺炎的病原体通过气道进入肺部后可刺激留居肺泡的巨噬细胞产生一系列炎性因子而进一步加重机体的炎性反应,从而加重患者病情^[13-14]。TNF- α 和IL等炎性因子在重症肺炎的发病及病情进展中起着关键作用^[15],李树青等^[16]研究证实,重症肺炎患者的IL-6, TNF- α , IL-8水平较健康者而言显著上升。可见,降低IL-6, TNF- α 和IL-8的表达水平是降低炎性反应和缓解重症肺炎病情进展的关键措施,与本研究结果相符。除去炎症的直接刺激外,细胞免疫在重症肺炎患者的发展中也起着关键作用,其中CD₄⁺T细胞具有一定的免疫功能,而CD₈⁺T细胞对机体细胞存在一定的杀伤性^[17],故当CD₄⁺/CD₈⁺降低时即表明CD₄⁺T细胞减少或CD₈⁺增多,即表明患者免疫力降低或机体损害较大,从而加速病情进展^[18]。本研究结果显示,乌司他丁可显著升高CD₄⁺/CD₈⁺,从而提高患者机体免疫力,促进其康复,且观察组患者未出现明显严重不良反应而延误其治疗。

综上所述,乌司他丁治疗重症肺炎可显著提高患者的细胞免疫功能,降低其炎性反应,具有较高的临床疗效和安全性,值得临床推广。

参考文献:

[1] 张伟,谢辉,张震环. 血必净注射液联合抗生素治疗重症肺炎36例临床观察[J]. 中国药业,2017,26(17): 57-58.
[2] 杨家清,孔祥林,杨福海. 乌司他丁佐治成人重症肺炎并对炎性因子与细胞免疫功能的影响[J]. 临床肺科杂志,2015,

20(11): 2076-2079.

- [3] 陈山. 血必净注射液对重症肺炎患者的疗效及其对细胞免疫及炎症因子的影响[J]. 安徽医药,2017,21(1): 486-488.
[4] 王敬敏,刘冬梅,徐琳,等. 血浆NT-proBNP及H-FABP联合检测在小儿重症肺炎合并心力衰竭中的应用价值[J]. 解放军医药杂志,2017,29(9): 106-109.
[5] 尹为民,贾彦敏,薛贝,等. 俯卧位机械通气联合小剂量多巴胺及多巴酚丁胺对重症肺炎患儿肺功能的影响[J]. 保健医学研究与实践,2016,13(2): 69-70.
[6] 宁波,张晓慧,刘磊. 早期立位叩背康复方法在重症肺炎患者中的应用[J]. 空军医学杂志,2017,33(3): 204-206.
[7] 刘畅,王璐,金晶晶. 乌司他丁注射液治疗急性重症肺炎的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(21): 1927-1929.
[8] 王立民,张建,戈艳蕾,等. 老年重症肺炎患者预后的影响因素分析[J]. 山东医药,2017,57(12): 65-67.
[9] Fang Q, Zhao X. Clinical effect of combined ulinastatin and continuous renal replacement therapy on management of severe sepsis with acute kidney injury[J]. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 2017, 16(4): 925.
[10] 徐丹. 哌拉西林联合鱼油脂肪乳剂治疗重症医院获得性肺炎64例临床评价[J]. 中国药业,2017,26(16): 49-51.
[11] 开赛尔·艾则孜,木尼拉·亚尔买买提,杨晓红. 乌司他丁对重症肺炎患者血气分析指标及血清炎性因子水平的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2016,23(2): 264-266.
[12] 王小琳,史金英,柴书坤,等. 静动脉二氧化碳分压差对重症肺炎患者预后影响[J]. 临床误诊误治,2016,29(5): 88-91.
[13] 王书英,刘磊. 乌司他丁对重症肺炎患者呼吸功能及炎性应激状态的影响[J]. 实用临床医药杂志,2016,20(7): 34-37.
[14] 卢幼然,丁军颖,刘清泉. 重症肺炎免疫失衡机制及中医药治疗研究进展[J]. 解放军医药杂志,2017,29(4): 45-49.
[15] 高敏,吴艺,张川,等. 乌司他丁联合痰清宁雾化吸入对重症肺炎患者肌钙蛋白水平及心肌酶谱的影响[J]. 现代生物医学进展,2017,17(11): 2123-2126.
[16] 李树青,孙雪丽,王执勇,等. 乌司他丁对重症肺炎患儿血清TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-10水平的影响[J]. 中国急救医学,2016,36(10): 756-758.
[17] 曹雪涛,官莉,沈珍. 乌司他丁对婴幼儿重症肺炎外周血APC、IL-1R1表达的影响[J]. 临床药物治疗杂志,2017,15(9): 264-266.
[18] Gideon HP, Phuah JY, Myers AJ, et al. Variability in Tuberculosis Granuloma T Cell Responses Exists, but a Balance of Pro- and Anti-inflammatory Cytokines Is Associated with Sterilization[J]. Plos Pathogens, 2015, 11(1): e1004603.

(收稿日期:2017-12-28)