

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.24.021

谷氨酰胺联合低分子肝素对老年重症肺炎患者免疫功能及血气指标的影响*

黄浪¹, 陈亮², 许光宇³

(1. 海南省人民医院, 海南 海口 570311; 2. 海南省第三人民医院, 海南 三亚 572000;
3. 开封大学医学部, 河南 开封 475004)

摘要:目的 探讨谷氨酰胺联合低分子肝素对老年重症肺炎患者免疫功能及血气指标的影响。方法 选择医院2016年7月至2017年9月收治的老年重症肺炎患者95例,随机分为对照组(45例)与观察组(50例)。对照组患者仅采用常规抗菌和肠内营养治疗,观察组在常规抗菌治疗基础上给予谷氨酰胺和低分子肝素,治疗1周。结果 观察组总有效率为90.00%,显著高于对照组的71.11% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者血清免疫球蛋白、血氧分压(PaO_2)、血氧饱和度(SaO_2)显著升高,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素8(IL-8)、二氧化碳分压(PaCO_2)和急性生理与慢性健康状况量表II(APACHE II)评分显著降低($P < 0.05$),且观察组变化幅度均显著大于对照组($P < 0.05$);两组患者不良反应发生率相当(22.22%比18.00%, $\chi^2 = 0.264$, $P = 0.607 > 0.05$)。结论 在常规抗菌和肠内营养治疗基础上给予谷氨酰胺和低分子肝素联合治疗,可提高老年重症肺炎的临床疗效,降低炎症因子水平,改善患者机体免疫功能和血气指标。

关键词:谷氨酰胺;低分子肝素;重症肺炎;老年;免疫功能;血气指标;炎症因子;临床疗效

中图分类号:R969.4;R977.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)24-0068-03

Effect of Glutamine Combined with Low Molecular Weight Heparin on Immune Function and Blood Gas Indexes in Elderly Patients with Severe Pneumonia

Huang Lang¹, Chen Liang², Xu Guangyu³

(1. Hainan General Hospital, Haikou, Hainan, China 570311; 2. The Third People's Hospital of Hainan Province, Sanya, Hainan, China 572000;
3. Department of Medicine, Kaifeng University, Kaifeng, Henan, China 475004)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of glutamine combined with low molecular weight heparin on immune function and blood gas indexes in elderly patients with severe pneumonia. **Methods** Totally 95 elderly patients with severe pneumonia admitted to the hospital from July 2016 to September 2017 were selected and randomly divided into the control group (45 cases) and the observation group (50 cases). The control group was treated with conventional antimicrobial and enteral nutrition, the observation group was given glutamine and low molecular weight heparin on the basis of conventional antimicrobial therapy, all patients were treated for 1 week. **Results** The total effective rate of the observation group was 90.00%, which was significantly higher than 71.11% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum immunoglobulin, partial blood oxygen pressure (PaO_2), oxygen saturation (SaO_2) in the two groups were significantly increased, while the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2) and APACHE II score in the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the change of the observation group was more significant than that of the control group ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions was similar between the two groups (22.22% vs. 18.00%, $\chi^2 = 0.264$, $P = 0.607 > 0.05$). **Conclusion** On the basis of conventional antimicrobial and enteral nutrition therapy, glutamine and combined with low molecular weight heparin can improve the clinical effect, reduce the levels of inflammatory factors and improve the immune function and blood gas indexes of elderly patients with severe pneumonia.

Key words: glutamine; low molecular weight heparin; severe pneumonia; elderly; immune function; blood gas indexes; inflammatory factor; clinical effect

重症肺炎(SP)具有呼吸衰竭和其他脏器受累的表现,且为临床常见危重疾病,病死率很高^[1]。老年人呼吸系统功能发生退行性改变,易在原有的慢性呼吸系统疾病的基础上发生再次感染而引发SP^[2]。由于老年患者抵抗力较弱,而通常抗菌治疗起效慢、不良反应较多,长期使用抗菌药物会降低免疫功能,影响生活质量,故

需综合治疗。谷氨酰胺和低分子肝素是早期肠内营养常用补充剂。谷氨酰胺属人体非必需氨基酸,可促进蛋白质合成,保护肠道黏膜和参与免疫细胞能量代谢^[3]。低分子肝素多用于抗血栓、抗炎,用其辅助治疗老年SP疗效较好^[4]。目前临床鲜有两药联用辅助治疗老年SP的报道,本研究对此进行了研究,现报道如下。

*基金项目:海南省社会发展科技专项基金资助项目[SF201628]。

第一作者:黄浪,男,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)qh1101334@163.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合SP诊断标准^[5];入院前2周内未使用过抗凝药物。本研究已通过本院医学伦理委员会批准,患者及其家属对研究知情并签署知情同意书。

排除标准:脑血管出血症状;抗菌药物过敏史;肝、肾、肺功能重大缺陷;精神疾病或神经功能障碍;合并高血压、糖尿病等慢性病。

病例选择与分组:选取2016年7月至2017年9月住院治疗的老年SP患者95例,采用随机数字分组法分为对照组(45例)与观察组(50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)	APACHE II评分 ($\bar{X} \pm s$,分)
对照组($n=45$)	27/18	62.14 $\pm$ 12.30	23.18 $\pm$ 5.18
观察组($n=50$)	29/21	60.35 $\pm$ 10.60	22.83 $\pm$ 4.81
χ^2/t 值	0.039	1.028	0.927
P 值	0.843	0.592	0.643

注:APACHE II为急性生理与慢性健康状况量表II。

1.2 方法

两组患者入院后监测心电图,采用急性生理与慢性健康状况量表II(APACHE II)评分。对照组患者给予常规抗感染、祛痰和纠正水电解质治疗,必要时给予机械通气,鼻饲喂养肠内营养混悬液(纽迪希亚制药有限公司,批号为20160406,规格为1.5 kcal/mL),第1天滴速为20 mL/h,第2天起每天增加20 mL,但最大不超过125 mL/h。观察组患者在对照组治疗基础上给予谷氨酰胺联合低分子肝素的早期肠内营养支持治疗,取谷氨酰胺注射液(辰欣药业股份有限公司,批号为z160703和z170316,规格为每瓶50 mL:10 g),以1:5的比例溶入氨基酸溶液中,最大浓度不超过3.5%,静脉滴注,每日1次;同时给予低分子肝素钙注射液(法国Laboratoire Glaxo Smith Kline,批号为LG17023,规格为每瓶0.2 mL:2050 AXaU)4 kU/kg皮下注射,每日1次。两组患者均治疗1周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:治疗前后均抽取患者清晨空腹静脉血5 mL,室温静置,4000 g离心15 min,取上清液(即血清),置-80℃保存。检测血清免疫球蛋白(IgA, IgG, IgM)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素8(IL-8)水平,治疗前后动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、血氧分压(PaO₂)和动脉血氧饱和度(SaO₂)。IgA, IgG, IgM采用免疫比浊试剂盒(上海科华生物工程股份有限公司,生产批号为20170203)测定;TNF- α , IL-6和IL-8均采用酶联免疫吸附试剂盒(英国Abcam公司,

批号分别为ab9743, ab2919, ab1840)进行分析;采用GEMPremire 3000型血气分析仪(美国Instrumentation Laboratory公司)检测患者PaCO₂, PaO₂, SaO₂。采用APACHE II量表评价病情严重程度,包括急性生理评分、年龄评分和慢性健康评分三部分,满分为71分,得分>15分为重症, ≤ 15 分为非重症^[6]。

疗效评价^[7]:显效,症状显著好转,肺部罗音完全消失或显著减少,血气指标改善,肺部影像学检查基本正常;有效,症状有所好转,肺部罗音有所减少,血气指标有所改善;无效:症状、肺部罗音和血气指标均无任何改善。总有效=显效+有效。

安全性:记录患者治疗期间恶心呕吐、消化不良、头痛、头晕等不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计量数据以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)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6。

3 讨论

SP属应激状态,此时机体蛋白质的分解代谢过度增强,会引起不同程度的蛋白质消耗,因此会导致老年人的营养不足,进一步降低机体免疫功能,减弱呼吸肌耐力,加重呼吸衰竭^[8]。对于老年SP患者,需在常规抗菌治疗基础上再给予早期肠内营养治疗。谷氨酰胺可以促进机体蛋白质的合成并参与机体免疫细胞的代谢

表2 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($n=45$)	24(53.33)	8(17.78)	13(28.89)	32(71.11)
观察组($n=50$)	35(70.00)	10(20.00)	5(10.00)	45(90.00)*

注:与对照组比较, $\chi^2=5.502$,* $P=0.019 < 0.05$ 。

表3 两组患者免疫因子水平比较($\bar{X} \pm s$,g/L)

组别	IgG		IgA		IgM	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	9.47 $\pm$ 1.15	9.82 $\pm$ 1.15*	2.01 $\pm$ 0.21	2.32 $\pm$ 0.30*	0.98 $\pm$ 0.10	1.12 $\pm$ 0.17*
观察组	9.39 $\pm$ 1.20	12.03 $\pm$ 1.54*	1.99 $\pm$ 0.18	2.81 $\pm$ 0.23*	0.99 $\pm$ 0.12	1.73 $\pm$ 0.32*
t 值	0.384	3.281	0.538	2.017	0.330	2.017
P 值	0.647	0.000	0.483	0.017	0.694	0.012

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4、表5同。

表4 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$,ng/L)

组别	TNF- α		IL-6		IL-8	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40.47 $\pm$ 4.82	20.26 $\pm$ 1.85*	82.36 $\pm$ 13.20	54.28 $\pm$ 10.87*	65.43 $\pm$ 14.39	49.29 $\pm$ 11.29*
观察组	41.02 $\pm$ 5.38	7.91 $\pm$ 1.13*	81.90 $\pm$ 11.97	36.48 $\pm$ 12.47*	66.01 $\pm$ 17.43	40.28 $\pm$ 10.48*
t 值	0.177	4.197	0.287	2.819	0.829	3.620
P 值	0.724	0.000	0.695	0.010	0.410	0.000

表5 两组患者动脉血气指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	PaCO ₂ (mmHg)		PaO ₂ (mmHg)		SaO ₂ (%)		APACHE II 评分(分)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=45)	87.28 ± 6.37	58.83 ± 5.36*	51.36 ± 4.82	60.94 ± 5.73*	70.17 ± 5.37	80.56 ± 6.48*	23.18 ± 5.18	18.38 ± 4.24*
观察组(n=50)	88.15 ± 6.63	47.36 ± 4.82*	50.94 ± 5.10	70.36 ± 6.07*	71.28 ± 6.01	85.38 ± 5.93*	22.83 ± 4.81	15.57 ± 3.89*
t 值	0.382	4.291	0.146	4.904	0.713	3.021	0.485	2.441
P 值	0.734	0.000	0.831	0.000	0.552	0.001	0.704	0.012

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	恶心呕吐	消化不良	头痛	头晕	合计
对照组(n=45)	3(6.67)	3(6.67)	3(6.67)	1(2.22)	10(22.22)
观察组(n=50)	4(8.00)	2(4.00)	2(4.00)	1(2.00)	9(18.00)*

注:与对照组比较, $\chi^2=0.264$,* $P=0.607>0.05$ 。

过程;低分子肝素主要作用为抗炎、抗凝,预防老年 SP 患者的凝血功能障碍^[9]。目前临床已逐步开展两药联用辅助治疗老年 SP 的探索。本研究中,观察组总有效率显著高于对照组($P<0.05$),说明两药联用可增强疗效。

在应激状态下,老年 SP 患者机体免疫机能、肺功能会显著下降。IgA, IgG, IgM 是机体最基本的免疫球蛋白,主要参与机体内的免疫反应,其水平越低表明机体免疫功能越差^[10]。机体的自然杀伤细胞、巨噬细胞及中性粒细胞可通过释放 TNF- α 、白细胞介素等炎症因子来参与机体免疫防御,诱导免疫细胞发生全身性的免疫炎症反应, TNF- α 水平越高,说明机体内的炎症反应越严重^[11], IL-6 和 IL-8 为主要由活化的巨噬细胞、单核细胞、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞等分泌的具有多种生物学功能的细胞因子,是介导机体炎症反应的重要细胞因子,在细菌、病毒感染会导致 SP 患者炎症细胞活化和细胞因子释放,从而加重病情。本研究中发现,两药联用相较单用常规肠内营养液,可增加老年 SP 患者体内 IgA, IgG, IgM 水平,降低 TNF- α 水平($P<0.05$)。这可能与谷氨酰胺的参与作用和低分子肝素的抗炎作用有关,谷氨酰胺是机体内谷胱甘肽系统中的重要参与成分,该系统的正常运转是机体内细胞减轻氧化应激反应的主要机制,谷氨酰胺的补充有助于调节炎症反应与抗炎反应之间的平衡;肝素作为抗凝剂,主要用于调节抗凝血酶 III,在抗炎机制中,其可能通过调节白细胞的黏附聚集作用,起到抗黏附作用。APACHE II 评分主要用于反映疾病的严重程度,其可用于全面、客观地评估急性和慢性病症情况,在 SP 患者的预后评价中具有重要意义^[12]。本研究结果显示,谷氨酰胺与低分子肝素联合应用可显著降低老年 SP 患者的 APACHE II 评分,有助于改善病情。血气指标检测结果显示,谷氨酰胺与低分子肝素联用可改善 SP 患者的氧合作用,改善肺功能,可能与两药的协同抗凝作用有关。两组不良反应发生率均不高且相当,表明联合用药安全性好。两药作为临床常用

的早期营养补充剂和抗凝药,合理使用时不良反应均较少,仅有少数案例在长期用药后会引引起骨质疏松和大量出血的严重情况,但仍需注意用药安全。

综上所述,在常规抗菌和肠内营养治疗基础上给予谷氨酰胺和低分子肝素联合治疗老年 SP,不仅可提高疗效,还可改善机体免疫功能和血气分析指标,降低 APACHE II 评分及体内炎症因子水平,且不会增加不良反应,可为临床治疗老年 SP 提供参考。

参考文献:

- [1] Eom JS, Song WJ, Yoo H, et al. Chronic obstructive pulmonary disease severity is associated with severe pneumonia[J]. Ann Thorac Med, 2015, 10(2): 105-111.
- [2] 黄 鹏, 黄 寨, 秦文波, 等. 老年重症肺炎患者的病原学分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(15): 3411-3413.
- [3] 田 佳. 早期营养支持联合谷氨酰胺和低分子肝素对老年重症肺炎患者的疗效研究[J]. 重庆医学, 2016, 45(19): 2648-2651.
- [4] 王国祥, 王 玺, 王 平, 等. 低分子肝素治疗对老年重症肺炎患者 APACHE II 评分及动脉血气分析参数的影响[J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(1): 16-19.
- [5] 刘 强, 许 琳. 乳酸及 C 反应蛋白联合检测对重症肺炎的诊断价值[J]. 中国感染控制杂志, 2016, 15(11): 849-851.
- [6] Siempos II, Ntaidou TK, Filippidis FT, et al. Effect of early versus late or no tracheostomy on mortality and pneumonia of critically ill patients receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Respir Med, 2015, 3(2): 150-158.
- [7] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J]. 中国急救医学, 2016, 36(2): 97-107.
- [8] 杨小琼, 李国平, 王孝芸, 等. 氧化应激 DNA 损伤在重症肺炎中的作用研究[J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(17): 1308-1313.
- [9] 彭 勇, 张 艳. 低分子肝素治疗对老年重症肺炎患者动脉血气及近期预后的影响[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(5): 816-818.
- [10] 李 琳. 匹多莫德分散片对老年肺炎患者 IgG、IgA、IgM 表达水平的影响[J]. 中国实用医药, 2015, 10(25): 140-141.
- [11] Simmons GL, Chung HM, McCarty JM, et al. Treatment of acute fibrinous organizing pneumonia following hematopoietic cell transplantation with etanercept[J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52(1): 141.
- [12] 杨 军, 李劲松. APACHE II 评分、血清降钙素原和白介素-6 与重症肺炎预后的关系[J]. 四川医学, 2015, 36(3): 362-364.

(收稿日期: 2018-06-03)