

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.02.022

脾多肽注射液联合盐酸氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床观察*

杨丽辉, 卢宁, 焦斌

(辽宁省葫芦岛市中心医院, 辽宁 葫芦岛 125000)

摘要:目的 探讨脾多肽注射液联合盐酸氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的临床疗效及对免疫功能和炎症反应的影响。方法 选取医院2016年6月至2018年12月收治的AECOPD患者112例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各56例。两组患者均予常规治疗及盐酸氨溴索注射液,观察组患者加用脾多肽注射液。结果 观察组总有效率为78.57%,显著高于对照组的57.14% ($P < 0.05$)。与治疗前比较,两组患者治疗后的 CD_3^+ 和 CD_4^+ 水平及 CD_4^+/CD_8^+ 均显著升高, CD_8^+ 水平及白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、可溶性白细胞介素2受体(SIL-2R)水平均显著降低($P < 0.05$),且观察组患者上述指标改善程度均显著优于对照组($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当(10.71%比7.14%, $P > 0.05$)。结论 脾多肽注射液联合盐酸氨溴索治疗AECOPD疗效较好,可改善患者的免疫功能及炎症因子水平。

关键词:脾多肽注射液;盐酸氨溴索;慢性阻塞性肺疾病急性加重期;临床疗效;免疫功能;炎症反应

中图分类号:R969.4;R974

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)02-0067-03

Spleen Polypeptide Injection Combined with Ambroxol Hydrochloride Injection on Patients with AECOPD

YANG Lihui, LU Ning, JIAO Bin

(Huludao Central Hospital, Huludao, Liaoning, China 125000)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of spleen polypeptide injection combined with ambroxol hydrochloride injection on immune function and inflammatory reaction in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(AECOPD). **Methods** A total of 112 patients with AECOPD treated in the hospital from June 2016 to December 2018 were selected and divided into control group and observation group according to random number table method, 56 cases in each group. Both groups were treated with ambroxol hydrochloride injection, while the observation group was added with spleen polypeptide injection. **Results** The total effective rate in the observation group was 78.57%, which was significantly higher than 57.14% in the control group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the level of CD_3^+ , CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+ in the two groups significantly increased, and the levels of CD_8^+ , interleukin-6(IL-6), interleukin-8(IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α), soluble interleukin-2(SIL-2R) in the two groups significantly decreased ($P < 0.05$), and the improvements of the indexes in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups (10.71% vs. 7.14%, $P > 0.05$). **Conclusion** Spleen polypeptide injection combined with ambroxol hydrochloride injection is effective in treating AECOPD, which can improve the immune function and the level of inflammatory factors.

Key words: spleen polypeptide injection; ambroxol hydrochloride; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; clinical efficacy; immune function; inflammatory reaction

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是以气流受限为特征的慢性支气管炎和/或肺气肿,严重者发展至肺源性心脏病或呼吸衰竭,严重威胁生命安全^[1]。目前临床治疗以吸氧、抗感染、祛痰化痰等对症支持治疗为主,常用盐酸氨溴索,可促进痰液溶解和排出,保持呼吸道通畅^[2],但单用疗效欠佳^[3]。在慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的发病过程中,炎症因子及特异性免疫反应发挥重要作用,因此调节免疫功能及炎症反应可能使患者受益。脾多肽为新型免疫调节药物,可调节机体免

疫功能^[4]。本研究中观察了脾多肽联合盐酸氨溴索治疗AECOPD的疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:均符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》^[5]中AECOPD相关诊断标准;入院前1个月内未接受过其他治疗;对本研究拟用药物无过敏反应。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

*基金项目:辽宁省卫生计生委科研课题[160137]。

第一作者:杨丽辉,女,大学本科,副主任医师,研究方向为慢性阻塞性肺疾病及重度支气管哮喘的诊治,(电子信箱)fhhg5884@163.com。

排除标准:严重脏器功能不全;肺结核、支气管扩张及肺部原发疾病;依从性差,言语交流障碍;恶性肿瘤、精神疾病;妊娠期或哺乳期。

病例选择与分组:选取医院2016年6月至2018年12月收治的AECOPD患者112例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各56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($n = 56$)

组别	性别	年龄	体质量指数	病程
	(男/女,例)	($\bar{X} \pm s$,岁)	($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	($\bar{X} \pm s$,年)
对照组	31/25	46.39 ± 6.31	23.93 ± 1.17	9.13 ± 2.16
观察组	29/27	47.41 ± 7.46	24.10 ± 1.85	8.94 ± 2.03
χ^2/t 值	0.144	0.781	0.581	0.478
P 值	0.705	0.436	0.562	0.633

1.2 方法

两组患者均予化痰、平喘、止咳、吸氧、纠正酸碱平衡及水电解质平衡、抗感染等常规治疗,并予盐酸氨溴索注射液(峨眉山通惠制药有限公司,国药准字H20143188,规格为每支2 mL:15 mg)30 mg,溶于100 mL 0.9%氯化钠注射液中,静脉滴注,每天2次。观察组患者加用脾多肽注射液(吉林丰生制药有限公司,国药准字H22026497,规格为每支2 mL)4 mL,溶于250 mL 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注,每天1次。两组均连续治疗14 d。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:分别于治疗前后采集患者清晨空腹肘静脉血各6 mL,分为两管,一管采用FACSCount型流式细胞仪(美国BD公司)检测T细胞亚群水平,包括CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺,并计算CD₄⁺/CD₈⁺;另一管3 400 r/min离心8 min,分离血清,采用酶联免疫吸附法检测白细胞介

素6(IL-6)、白细胞介素8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、可溶性白细胞介素2受体(SIL-2R)水平。试剂盒均购于上海西唐生物科技有限公司,严格按说明书操作。

疗效判定^[6]:显效,咳嗽、咳痰等临床症状、肺部异常体征明显改善或消失;有效,临床症状、肺部异常体征有所改善;无效,临床症状、肺部异常体征未见明显改善甚至加重。总有效 = 显效 + 有效。

安全性:记录患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)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。治疗期间,对照组出现4例不良反应,包括恶心、头痛2例,失眠1例,胃肠不适1例,不良反应发生率为7.14%;观察组出现6例不良反应,包括恶心、头痛3例,失眠2例,胃肠不适1例,不良反应发生率为10.71%。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.439, P = 0.508 > 0.05$)。

3 讨论

COPD的常见病理改变是支气管黏膜上皮细胞变性、坏死,严重者甚至脱落形成溃疡,纤毛变短、参差不齐,易导致支气管腔内分泌物残留,各级支气管壁被炎性细胞浸润^[7]。而AECOPD患者体内可见大量中性粒细

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 56$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	12(21.43)	20(35.71)	24(42.86)	32(57.14)
观察组	16(28.57)	28(50.00)	12(21.43)	44(78.57) [#]

注:与对照组比较, $\chi^2 = 5.896, ^{\#}P = 0.015 < 0.05$ 。

表3 两组患者免疫功能指标水平比较($\bar{X} \pm s, n = 56$)

组别	CD ₃ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ (%)		CD ₈ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
	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	54.08 ± 4.52	58.43 ± 5.22 [*]	34.36 ± 4.32	37.92 ± 4.47 [*]	29.53 ± 3.46	26.28 ± 4.19 [*]	1.16 ± 0.29	1.44 ± 0.47 [*]
观察组	54.17 ± 5.75	62.95 ± 4.32 [*]	34.41 ± 5.43	41.81 ± 5.61 [*]	29.39 ± 4.57	24.32 ± 5.78 [*]	1.17 ± 0.31	1.72 ± 0.44 [*]
t 值	0.092	4.992	0.054	4.058	0.183	2.055	0.176	3.255
P 值	0.927	0.000	0.957	0.000	0.855	0.042	0.860	0.002

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$ 。表4同。

表4 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s, n = 56$)

组别	IL-6(pg/mL)		IL-8(ng/L)		TNF- α (ng/L)		SIL-2R(nmol/L)	
	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	76.15 ± 9.26	52.75 ± 8.63 [*]	3.58 ± 0.42	2.97 ± 0.21 [*]	20.18 ± 3.32	14.35 ± 2.04 [*]	169.79 ± 29.15	109.52 ± 29.06 [*]
观察组	75.96 ± 10.41	41.46 ± 7.34 [*]	3.56 ± 0.41	2.55 ± 0.32 [*]	19.93 ± 4.25	8.09 ± 1.51 [*]	169.81 ± 30.14	91.39 ± 31.19 [*]
t 值	0.102	7.496	0.256	8.233	0.348	18.563	0.004	3.196
P 值	0.919	0.000	0.798	0.000	0.728	0.000	0.997	0.002

胞,腺体分泌旺盛,支气管壁充血、水肿异常明显,黏痰增多,不易咳出,致使感染持续存在^[8]。因此,早期化痰止咳、保持呼吸道通畅对于治疗 AECOPD 有积极意义。盐酸氨溴索是临床常用祛痰剂,可有效改善 COPD 患者呼吸功能,提高肺部抗菌药物活性^[9]。对于 AECOPD,单用盐酸氨溴索难以达到理想治疗效果,需更改常规治疗方案,以阻止病情进一步恶化。脾多肽注射液为提取自健康小牛脾脏的无菌水溶液,包含多肽、核酸及游离氨基酸等多种天然生物活性物质,临床常作为癌症放射治疗(放疗)、化学治疗(化疗)^[10]或术后辅助治疗药物^[11]。

本研究结果显示,观察组总有效率明显高于对照组。盐酸氨溴索可通过促进肺表面活性物质释放,使痰中黏多糖纤维蛋白断裂,并增加支气管纤毛运动,利于痰液咳出;还可减少黏液腺分泌,增加呼吸道黏膜浆液腺分泌,进而降低痰液黏度^[12]。脾多肽注射液可通过提高机体免疫功能,加强机体抵抗力,减少病原菌对肺部的持续感染^[13]。

本研究中两组患者免疫功能均有改善,且观察组改善更佳。这可能是因为脾多肽进入机体后,激活和增强机体非特异性免疫功能,使未致敏淋巴细胞形成致敏状态,从而提高淋巴细胞免疫功能,触发并加强机体对感染的抵抗力,加速修复免疫系统,进而提高机体免疫力^[14]。此外,脾多肽注射液还可诱发干扰素,阻止病毒蛋白复制与合成,改善机体免疫功能^[15]。

AECOPD 患者由于呼吸道受细菌或病毒持续感染,巨噬细胞、中性粒细胞等炎性细胞在支气管黏液中聚集,可激活局部肺泡巨噬细胞,并产生 IL-6, IL-8, TNF- α , SIL-2R 等炎性介质。高浓度的 IL-6 可损伤血管内皮细胞,促进微血栓形成、免疫黏附。IL-8 则是在激活并趋化中性粒细胞中起重要作用,致使中性粒细胞释放弹性蛋白酶及蛋白水解酶,导致黏液滞留、细菌繁殖,炎性反应迁延不愈。TNF- α 为重要的前炎性因子,可促进炎性因子在病变处聚集,扩大炎性级联反应。SIL-2R 是活化淋巴细胞膜 IL-2Ra 链成分,可中和活化 IL-2,抑制 T 淋巴细胞克隆化扩增,致使机体免疫功能降低。本研究中两组患者 IL-6, IL-8, TNF- α , SIL-2R 等炎性介质水平经治疗后均降低,且观察组患者上述炎性介质改善效果更佳,可见脾多肽注射液可优化 AECOPD 炎性内环境^[16],且不会增加不良反应。

综上所述,脾多肽注射液联合盐酸氨溴索治疗 AECOPD 疗效较好,可改善患者免疫功能及炎性因子水平。

参考文献:

[1] UZZAMAN MN, BANU S, HABIB GM, et al. Improving Physi-

cians' Capacity for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Care through Blended E-learning: A Pilot Study in Bangladesh[J]. Cureus, 2018, 10(12):e3808.

- [2] 齐凯,熊汉鹏,刘小雄,等. 不同剂量盐酸氨溴索对开胸手术围术期患者肺保护作用的影响[J]. 中国药房, 2016, 27(18): 2479-2481.
- [3] 高克锋,姜 姍,刘贵廷,等. 盐酸氨溴索与异丙托溴铵联用于肺癌并慢性阻塞性肺疾病围术期临床研究[J]. 中国药业, 2017, 26(14): 71-73.
- [4] LU W, JIA D, AN S, et al. Calf Spleen Extractive Injection protects mice against cyclophosphamide-induced hematopoietic injury through G-CSF-mediated JAK2/STAT3 signaling[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):8402.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264.
- [6] 李雅芳. 异丙托溴铵联合盐酸氨溴索注射液雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期 35 例[J]. 中国药业, 2013, 22(5): 63-64.
- [7] 郑文莲,王金环,戈艳蕾. 小青龙汤加味结合西医常规疗法治疗慢性阻塞性肺病急性加重临床研究[J]. 国际中医中药杂志, 2016, 38(4): 319-321.
- [8] 吴海燕,赵大海,陆友金,等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者中性粒细胞 CD64 的表达及临床意义[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49(4): 487-490.
- [9] 叶金汉,成金汉. 盐酸氨溴索注射液联合注射用哌拉西林舒巴坦治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效观察[J]. 广州医科大学学报, 2017, 45(1): 69-71.
- [10] 谢 莹,魏 博. 脾多肽注射液对晚期高侵袭性肝癌患者血清生化学及肿瘤指标的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(10): 43-46.
- [11] 杨俊红. 脾多肽注射液在非小细胞肺癌术后患者辅助化疗中的应用效果观察[J]. 中国民康医学, 2018, 30(24): 19-21.
- [12] 吕绍翔,霍敏琴. 盐酸氨溴索支气管肺泡灌洗对慢性阻塞性肺疾病合并肺部感染的疗效[J]. 广东医学, 2016, 37(z2): 228-229.
- [13] 张泽华,郭 增,涂晟,等. 脾多肽注射液对严重脓毒症患者免疫功能的影响[J]. 中国基层医药, 2016, 23(18): 2772-2776.
- [14] 刘占伟,潘跃银. 脾多肽注射液联合来曲唑片治疗激素受体阳性老年晚期乳腺癌的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(23): 2135-2137.
- [15] 杨慧敏. 脾多肽穴位注射治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究[J]. 中国基层医药, 2017, 24(2): 242-246.
- [16] 何海艳,马 航,吕学东,等. 脾多肽注射液对慢性阻塞性肺病急性加重期患者细胞免疫功能及炎症反应的影响[J]. 山东医药, 2018, 58(6): 58-61.

(收稿日期:2019-05-22)