

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是老年人常见的呼吸系统慢性疾病,发病率和病死率较高。流行病学调查显示,我国40岁以上人群 COPD 患病率为 8.2%,且呈逐年升高趋势^[1]。临床上将 COPD 分为稳定期和急性发作期,其中 COPD 急性发作期(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)是治疗的重要环节,如治疗不当可导致患者发生呼吸衰竭甚至死亡^[2]。目前,临床尚无 AECOPD 的特异性治疗方案,主要采用支气管扩张药物、抗生素、糖皮质激素和吸氧等治疗措施,临床疗效有限^[3]。胸腺肽 α_1 是一种免疫调节分子,对 AECOPD 老年患者的治疗具有一定价值^[4]。本研究旨在探讨胸腺肽 α_1 治疗老年 AECOPD 的临床效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 1 月至 2014 年 6 月收治的 AECOPD 患者 84 例,均符合中华医学会呼吸病学分会制定的 AECOPD 诊断标准^[5],并排除恶性肿瘤、活动性肺结核、糖尿病等慢性消耗性疾病患者,且所有患者入组前未经过免疫治疗。84 例患者根据治疗方法分为观察组和对照组,每组 42 例。观察组:男 28 例,女 14 例,年龄 60~82 岁,平均(69.2 ± 7.4)岁;临床分级:Ⅱ级 14 例,Ⅲ级 22 例,Ⅳ级 6 例。对照组:男 29 例,女 13 例,年龄 62~84 岁,平均(68.3 ± 7.8)岁;临床分级:Ⅱ级 12 例,Ⅲ级 23 例,Ⅳ级 7 例。2 组患者的性别、年龄及临床分级比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组患者给予 AECOPD 常规治疗,包括应用支气管扩张药物、抗生素、糖皮质激素和吸氧等,在此基础上,观察组患者给予胸腺肽 α_1 (海南双城药业有限公司,国药准字 H20030407) 1.6 μg ,皮下注射,每日 1 次,治疗 1 周,然后改为每周 2 次,治疗 2 周。

1.3 观察指标 分别于治疗前及治疗后 4 周应用德国 Jeager compact transter 肺功能仪检测 2 组患者肺功能,应用日本 AU5800 型全自动生物化学分析仪检测 2 组患者血清 IgA、IgM、IgG 水平,并采集患者空腹静脉血 4 mL,注入抗凝管中,以 3 500 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,分离上清液,应用美国 BD 公司生产的 FACS Vantage SE 流式细胞仪测定外周血 CD4^+ 、 CD8^+ 和自然杀伤(natural killer, NK)细胞水平;以上操作均严格按照说明书进行。

1.4 疗效评定标准 显效:治疗后患者咳嗽、喘息等症状显著改善,肺部啰音显著减轻;有效:治疗后患者咳嗽、喘息等症状改善,肺部啰音减轻;无效:治疗后患者临床症状体征无改善,甚至加重^[5]。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 17.0 软件进行数据分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 观察组显效 22 例,有效 18 例,无效 2 例,治疗总有效率为 95.2%;对照组显效 18 例,有效 13 例,无效 11 例,治疗总有效率为 73.8%;观察组患者治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 2 组患者治疗前后肺功能比较 结果见表 1。治疗前 2 组患者 1 s 用力呼气量(forced expiratory volume in one second, FEV1)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)及 FEV1/FVC 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 2 组患者 FEV1、FVC 及 FEV1/FVC 均显著高于治疗前($P < 0.05$);治疗后观察组患者 FEV1 和 FEV1/FVC 显著高于对照组($P < 0.05$),但 2 组患者 FVC 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 2 组 AECOPD 患者治疗前后肺功能比较

Tab.1 Comparison of lung function of patients with AECOPD between the two groups before and after treatment

($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	FEV1/mL	FVC/mL	FEV1/FVC/%
对照组	42			
治疗前		1 146.1 ± 343.3	2 285.3 ± 534.2	50.2 ± 4.4
治疗后		1 378.3 ± 455.0 ^a	2 432.0 ± 521.2 ^a	56.7 ± 5.8 ^a
观察组	42			
治疗前		1 134.2 ± 328.1	2 274.3 ± 508.2	49.9 ± 4.5
治疗后		1 584.0 ± 423.3 ^{ab}	2 483.0 ± 528.1 ^a	63.8 ± 5.2 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与对照组比较^b $P < 0.05$ 。

2.3 2 组患者治疗前后外周血 CD4^+ 、 CD8^+ 、NK 细胞水平及 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 比较 结果见表 2。治疗前 2 组患者外周血 CD4^+ 、 CD8^+ 、NK 细胞水平及 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者治疗后外周血 CD4^+ 、NK 细胞水平及 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 显著高于治疗前($P < 0.05$), CD8^+ 水平显著低于治疗前($P < 0.05$)。对照组患者治疗后外周血 CD4^+ 水平及 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 显著高于治疗前($P < 0.05$)。治疗后观察组患者 CD4^+ 、NK 细胞水

平及 $CD4^+/CD8^+$ 显著高于对照组, $CD8^+$ 水平显著低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表2 2组 AECOPD 患者治疗前后外周血 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、NK 细胞水平及 $CD4^+/CD8^+$ 比较

Tab. 2 Comparison of the levels of peripheral blood $CD4^+$, $CD8^+$, NK cell and $CD4^+/CD8^+$ in patients with AECOPD between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	$CD4^+/\%$	$CD8^+/\%$	$CD4^+/CD8^+$	NK 细胞/ $\%$
对照组	42				
治疗前		32.8 ± 3.5	31.6 ± 4.4	1.04 ± 0.22	21.4 ± 5.4
治疗后		35.9 ± 3.4 ^a	30.8 ± 4.7	1.17 ± 0.28 ^a	20.5 ± 5.9
观察组	42				
治疗前		33.5 ± 3.2	32.1 ± 4.3	1.04 ± 0.21	22.1 ± 5.5
治疗后		42.8 ± 4.8 ^{ab}	24.2 ± 5.1 ^{ab}	1.77 ± 0.33 ^{ab}	26.7 ± 5.8 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与对照组比较^b $P < 0.05$ 。

2.4 2组患者治疗前后血清 IgA、IgM 和 IgG 水平比较 结果见表3。治疗前2组患者血清 IgA、IgM、IgG 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，治疗后2组患者血清 IgA、IgM、IgG 水平均显著高于治疗前 ($P < 0.05$)，治疗后观察组患者血清 IgA、IgM、IgG 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$)。

表3 2组 AECOPD 患者治疗前后血清 IgA、IgM 及 IgG 水平比较

Tab. 3 Comparison of the levels of serum IgA, IgM and IgG in patients with AECOPD between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IgA/(g · L ⁻¹)	IgM/(g · L ⁻¹)	IgG/(g · L ⁻¹)
对照组	42			
治疗前		2.38 ± 0.41	1.22 ± 0.27	11.38 ± 1.82
治疗后		2.64 ± 0.35 ^a	1.34 ± 0.28 ^a	12.88 ± 1.87 ^a
观察组	42			
治疗前		2.36 ± 0.38	1.25 ± 0.29	11.26 ± 1.78
治疗后		3.19 ± 0.42 ^{ab}	1.63 ± 0.33 ^{ab}	16.25 ± 2.44 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与对照组比较^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

老年人是 COPD 的好发人群,由于老年人肺功能减退、机体免疫力下降、常合并多种基础疾病等原因,临床治疗较为困难。尤其是 AECOPD,患者呼吸功能受限,炎症反应加重,给患者身体造成重大损伤。目前临床上缺乏 AECOPD 特异性治疗方案,仅采取对症治疗往往不能达到满意的疗效。研究表明,机体免疫功能在 AECOPD 起重要的作用^[6]。COPD 患者同时存在免疫功能降低和 T 细胞亚群平衡紊乱,激活炎症介质,导致肺实质和支气管黏膜受损。胸腺肽 α_1 是一种含有 28 个氨基酸的肽类激素,是胸腺肽的主要活性成分,具有提高和恢复患者免疫

功能的作用,被临床上用于治疗各种原发性或继发性 T 细胞缺陷疾病及免疫功能低下疾病^[7-8]。目前,已有研究表明胸腺肽 α_1 对重型肝炎、支气管炎、支气管哮喘、肺结核等有较好的辅助治疗效果^[9]。

本研究结果显示,观察组患者治疗总有效率高于对照组,观察组患者治疗后肺功能改善优于对照组;提示胸腺肽 α_1 可以改善 AECOPD 患者肺功能。目前,胸腺肽 α_1 治疗 AECOPD 的作用机制仍未完全明确^[10]。胸腺肽 α_1 是胸腺肽的主要成分,具有刺激免疫系统淋巴细胞发育、分化、成熟的功能,同时也可以刺激 NK 细胞的分化与成熟,促进抗原呈递功能^[11]。 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ 是机体自身免疫的关键因素, $CD4^+$ 具有提高机体细胞免疫功能的作用,而 $CD8^+$ 属于抑制性 T 淋巴细胞, $CD4^+/CD8^+$ 越低表明机体免疫功能越低^[12]。NK 细胞是细胞免疫的重要成员,具有识别抗原、抗原呈递和杀伤抗原等作用。Moreno 等^[13] 研究发现,乳腺癌患者化学治疗后 $CD4^+/CD8^+$ 、NK 细胞降低, $CD4^+/CD8^+$ 、NK 细胞与乳腺癌患者的预后密切相关。本研究结果显示,治疗后观察组患者 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、NK 细胞显著高于对照组, $CD8^+$ 显著低于对照组;提示胸腺肽 α_1 可以改善 AECOPD 患者细胞免疫功能,胸腺肽 α_1 治疗 AECOPD 的作用机制与其增强患者细胞免疫功能有密切关系。

体液免疫是机体抵御外界侵袭的另一重要因素,其中 IgA 是机体黏膜防护的重要因素,在局部抗感染中起重要作用。IgM 是感染早期的免疫球蛋白,对激活补体有重要作用。IgG 是体内含量最高的免疫球蛋白,在机体抗感染方面发挥重要作用。郭剑颖等^[14] 通过对脓毒性休克患者进行胸腺肽治疗的研究发现,治疗后患者血清 IgA、IgM、IgG 明显升高,并认为胸腺肽可以通过提高患者体液免疫功能增强脓毒性休克的治疗效果。本研究结果显示,治疗后观察组患者血清 IgA、IgM、IgG 水平显著高于对照组;提示胸腺肽 α_1 可以增强 AECOPD 患者的体液免疫功能。

综上所述,胸腺肽 α_1 可以提高 AECOPD 患者的肺功能及免疫功能,改善患者预后。

参考文献:

- [1] Thelin J, Borna C, Erlinge D, et al. The combination of high sensitivity troponin T and copeptin facilitates early rule-out of ACS: a prospective observational study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2013, 13(1):42.

住院时间均是恶性血液病患者化学治疗后并发医院感染的易感因素,与罗洪强等^[1]研究结果一致。粒细胞缺乏的程度与医院感染率密切相关,当粒细胞处于绝对缺乏($< 0.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$)的情况下,感染率达 76.40%,可能与患者的免疫力极度低下以及对化学治疗药物的耐受性较差有关。老年患者发生感染的概率相对较高,可能有以下原因:(1)老年患者的免疫力相对低下,各器官的功能在逐渐退化;(2)老年患者常有并发症,体质较差;(3)老年患者的造血功能本身就在退化,再加上化学治疗药物的刺激,导致耐受性较差。此外,住院时间不同,感染情况也不一样。考虑有 2 个方面的因素:(1)化学治疗后患者的粒细胞缺乏程度不一样,粒细胞恢复时间不同,导致住院时间的差异;(2)患者化学治疗后感染,导致恶性血液病的治疗难度进一步增加,延长了住院时间,医院的机会性感染增加。

恶性血液病患者化学治疗后发生医院感染率较高,预后差,感染的预后与中性粒细胞的数量变化密切相关,153 例医院感染恶性血液病患者中 142 例处于粒细胞减少或者缺乏状态,化学治疗后出现骨髓抑制的患者常规应用 G-CSF 可刺激中性粒细胞的生长,缩短粒细胞恢复时间,从而减少医院感染,特别是重症感染的发生。当患者体温 $\geq 38.5 \text{ }^\circ\text{C}$ 时,应考虑感染的可能,合并粒细胞缺乏或者减少的患者给予 G-CSF 联合经验性抗菌药物治疗,可提高抗感染的治疗效果,优于单用抗菌药物治疗。

通过对恶性血液病化学治疗后并发感染的特点及耐药性分析,可以发现本院的恶性血液病患者化

学治疗后粒细胞缺乏者感染率较高,感染部位主要以呼吸道感染为主。感染菌株的耐药性分析对临床恶性血液病的治疗及预防有一定的指导意义。

参考文献:

- [1] 张莉,张永慧,马桂霞.急性白血病的感染因素分析及其预防[J].中华医院感染学杂志,2012,22(24):5471.
- [2] 张之南,沈悌.血液病的诊断及疗效标准[M].3版.北京:科学出版社,2007:19-65.
- [3] 中华人民共和国卫生部.医院感染诊断标准[J].中华医学杂志,2001,81(5):315-316.
- [4] 中华人民共和国卫生部,国家医药管理局.抗菌药物临床应用指导原则[J].中华医学杂志,2004,84(22):1857-1862.
- [5] 卢常青,彭莉,喻琴,等.恶性血液病患者并发感染 40 例治疗经验与体会[J].中国感染控制杂志,2009,8(6):434-435.
- [6] 王丽昕,王育红.恶性血液病患者化疗后医院内感染的临床分析[J].山西医科大学学报,2011,42(3):226-227.
- [7] 谭明珠,尹松梅,谢双峰,等.初治急性白血病化疗后医院感染临床分析[J].临床医学,2014,34(2):1-3.
- [8] 郭燕,吴隼,贺立山,等.低浓度臭氧水与复方利多卡因治疗血液肿瘤患者口腔黏膜炎的疗效比较[J].医学与哲学,2014,35(2B):24-26.
- [9] 林湘珠,马勃,彭志刚,等.血液病患者医院感染的临床分析[J].中华医学感染学杂志,2010,20(23):3679-3681.
- [10] Park Y, Kim D S, Park S J, et al. The suggestion of a risk stratification system for febrile neutropenia in patients with hematologic disease[J]. *Leuk Res*, 2010, 34(3):294-300.
- [11] 罗洪强,傅佳萍,蒋景华.恶性血液病患者医院感染危险因素及预防控制研究[J].中华医院感染学杂志,2014,24(5):1171-1173.

(本文编辑:王 燕 英文编辑:王 燕)

(上接第 251 页)

- [2] Afzali D, Erren M, Pavenstädt H J, et al. Impact of copeptin on diagnosis, risk stratification, and intermediate-term prognosis of acute coronary syndromes[J]. *Clin Res Cardiol*, 2013, 102(10):755-763.
- [3] 王印华,王宝华,唐明贵.胸腺肽 α_1 在慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉病中的疗效观察[J].华中科技大学学报:医学版,2014,43(3):348-350.
- [4] 赵晟珣,王桦,杨帆,等.高龄老年肺部感染应用胸腺肽 α_1 的免疫调节疗效[J].武汉大学学报:医学版,2014,35(3):407-409.
- [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].中国医学前沿杂志:电子版,2014,6(2):67-80.
- [6] Dobsa L, Edozien K C. Copeptin and its potential role in diagnosis and prognosis of various diseases[J]. *Biochem Med*, 2013, 23(2):172-190.
- [7] 段玉香,杨海峰,胡峰,等.穴位注射喘可治和胸腺肽对稳定期 COPD 患者作用的研究[J].临床肺科杂志,2014,19(7):1335-1337.

- [8] 谭静,吴银,郭明好.胸腺肽 α_1 对激素耐药型肾病综合征患儿细胞免疫功能的影响[J].中华实用儿科临床杂志,2014,29(5):399-400.
- [9] 白雪松,张丰晓.恩替卡韦联合胸腺肽 α_1 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效[J].江苏医药,2014,40(5):576-578.
- [10] 朱婉萍,张静.胸腺肽 β_4 对哮喘小鼠气道炎症的作用[J].中国新药与临床杂志,2012,31(4):223-226.
- [11] 王卫,全胜麟,李莹.胸腺肽 α_1 对老年重症医院获得性肺炎患者免疫功能的影响[J].中国医院药学杂志,2011,31(17):1453-1455.
- [12] 胡来明.血清超敏 C 反应蛋白、和肽素及血清淀粉样蛋白 A 水平对评估慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者近期转归的价值[J].新乡医学院学报,2014,31(1):38-41.
- [13] Moreno J P, Grandclement E, Monnet E. Plasma copeptin, a possible prognostic marker in cirrhosis[J]. *Liver Int*, 2013, 33(6):843-851.
- [14] 郭剑颖,邓群,郭旭升,等.乌司他丁和胸腺肽 α_1 联合治疗严重脓毒症的组织病理学观察[J].南方医科大学学报,2012,32(6):830-834.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)