

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.18.017

脾多肽辅助治疗对急性卒中相关性肺炎的影响

刘增强¹,岳新鹏¹,王少华²,巨涛^{1△}

(1.延安大学咸阳医院神经外科,陕西咸阳 712000;2.陕西能源职业技术学院基础课教学一部,陕西咸阳 712000)

[摘要] **目的** 探究脾多肽注射液辅助治疗急性脑出血卒中相关性肺炎对诱导痰可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)、可溶性 CD163(sCD163)水平的影响。**方法** 选取延安大学咸阳医院 2014 年 1 月至 2017 年 1 月收治的 108 例急性脑出血合并卒中相关性肺炎患者,根据随机数字表法均分为观察组和对照组,每组 54 例,对照组给予常规对症治疗,观察组加用脾多肽治疗。比较两组患者临床疗效,白细胞计数、咳嗽缓解时间、退热时间、血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平、诱导痰 sTREM-1、sCD163 水平等指标。**结果** 治疗前两组患者白细胞计数差异无统计学意义,治疗后观察组白细胞计数显著低于对照组($P=0.000$);观察组咳嗽缓解时间、退热时间显著低于对照组($P<0.05$);观察组治疗总有效率显著高于对照组($P=0.007$);治疗前两组血清 hs-CRP、TNF- α 、诱导痰 sTREM-1、sCD163 无明显差异,治疗后上述指标均下降($P=0.000$),且观察组均显著低于对照组($P=0.000$),诱导痰 sTREM-1、sCD163 水平改变与血清 hs-CRP、TNF- α 水平改变均呈正相关($P=0.000$)。**结论** 脾多肽注射液辅助治疗急性脑出血卒中相关性肺炎,可以有效降低 sTREM-1、sCD163 表达水平,控制炎症反应,提高疗效。

[关键词] 脑出血;卒中相关性肺炎;脾多肽**[中图分类号]** R563.1+2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)18-3130-04

Effect of splenic polypeptide auxiliary treatment on acute stroke associated pneumonia

LIU Zengqiang¹,YUE Xinpeng¹,WANG Shaohua²,JU Tao^{1△}

(1. Department of Neurosurgery, Xianyang Hospital of Yan'an University, Xianyang, Shaanxi 712000, China; 2. Elementary Department One Shaanxi Energy Institute, Xianyang, Shaanxi 712000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the influence of splenic polypeptide auxiliary treatment on inducing the levels of phlegm soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) and sCD163 in acute cerebral hemorrhage stroke associated pneumonia (SAP). **Methods** From January 2014 to January 2017, 108 patients with SAP admitted to Xianyang Hospital of Yan'an University were selected. According to the random number table method, patients were divided into the observation group and the control group, with 54 cases in each group. The control group was given routine symptomatic treatment, and the observation group was given splenic polypeptide injection on the basis of the control group. The clinical efficacy of the two groups was compared, including white blood cell count, cough relief time, antipyretic time, serum hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) level, sTREM-1 level, soluble CD163 (sCD163) level and other indicators. **Results** There was no statistically significant difference in white blood cell count between the two groups before treatment. The white blood cell count in the observation group was significantly lower than that in the control group after treatment ($P=0.000$). The cough relief time and antipyretic time in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P=0.007$). There were no significant differences in serum hs-CRP, TNF- α , sTREM-1 and sCD163 between the two groups before treatment, and all decreased after treatment ($P=0.000$). And the observation group was significantly lower than the control group ($P=0.000$). The changes of sTREM-1 and sCD163 level were positively correlated with the changes of serum hs-CRP and TNF- α levels. **Conclusion** Auxiliary treatment of spleen polypeptide injection for acute cerebral hemorrhage stroke associated pneumonia could reduce sTREM-1 and sCD163 levels, control inflammatory response, and improve the curative effect.

[Key words] cerebral hemorrhage; stroke associated pneumonia; splenic polypeptide injection

脑出血卒中起病急,致死率、致残率高,患者常伴有多种并发症,其中发生率最高的为肺炎。卒中相关性肺炎(stroke associated pneumonia,SAP)是指卒中患者在急性期并发的下呼吸道继发性感染,严重影响患者的生命安全^[1]。SAP 的治疗主要包括对症支持治疗和早期抗菌药物治疗,但单纯使用抗菌药物治疗无法控制卒中诱导的免疫抑制,常得不到理想的治疗效果。脾多肽注射液是一种双向免疫调节药物,对于急性脑出血相关性肺炎患者具有辅助治疗的作用^[2]。清道夫受体 CD163 属于跨膜糖蛋白,可溶性 CD163(sCD163)在诊断感染性疾病方面有重要意义,对预测 SAP 患者病死率有一定价值,也可反映肺炎的严重程度^[3]。髓系细胞触发受体-1(triggering receptor expressed on myeloid cells-1,TREM-1)属于免疫球蛋白超家族,机体遭受感染后可转变为可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)并释放到血液及体液中,诱导痰 sTREM-1 水平能够反映肺炎患者的预后。本研究通过脾多肽注射液辅助治疗 SAP,观察其临床疗效及对 sTREM-1、sCD163 水平的影响,旨在为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取延安大学咸阳医院 2014 年 1 月至 2017 年 1 月收治的 108 例急性 SAP 患者,根据随机数字表法分为观察组和对照组,每组 54 例。其中观察组男 37 例,女 17 例,平均年龄(58.61±6.03)岁;APACHE II 评分平均(28.60±3.01)分。对照组男 35 例,女 19 例,平均年龄(57.84±6.02)岁;APACHE II 评分平均(29.45±4.39)分。两组患者的性别($\chi^2=0.167,P=0.683$)、年龄($t=0.664,P=0.508$)、APACHE II 评分($t=1.173,P=0.244$)等一般资料差异无统计学意义,具有可比性。本研究经延安大学咸阳医院伦理委员会批准。纳入标准:(1)符合《脑出血治疗指南》^[4]脑出血诊断标准;(2)符合《卒中相关性肺炎诊治中国专家共识》^[5]诊断标准;(3)患者家属知情且同意。排除标准:(1)脑出血前已有肺部感染者;(2)合并慢性阻塞性肺炎;(3)合并严重心、肝、肾功能不全;(4)对本研究方案药物过敏。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均取痰液进行药敏试验,给予相同的常规治疗与对症治疗,包括维持呼吸道通畅、维持水电解质平衡、营养支持、积极治疗原发疾病与并发症。对照组根据痰药敏试验结果加用敏感抗菌药物;观察组在对照组基础上加用脾多肽注射液(吉林丰生制药有限公司生产,每支 2 mL,国药准字 H22026497),将 10 mL 脾多肽注射液溶于 500 mL 的 0.9%氯化钠注射液进行静脉滴注,每天 1 次。两组患者均治疗 10 d。

1.2.2 观察指标

1.2.2.1 临床指标 统计入院当天与治疗 10 d 后两

组患者白细胞计数,观察两组患者咳嗽缓解及退热时间。

1.2.2.2 临床疗效 所有患者临床疗效于治疗 10 d 后按照《抗菌药物临床应用指导原则》^[6]进行评价。治愈:患者肺部感染的症状体征及实验室检查均无异常;显效:患者症状体征基本恢复正常,仅有咳嗽等轻微临床症状。改善:患者病情有所好转;无效:患者病情无明显改善或反而加重。总有效率=(治愈+显效+改善)/总例数×100%。

1.2.2.3 血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平 两组患者入院当天与住院治疗 10 d 后,清晨空腹时取静脉血 5 mL,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 hs-CRP、TNF- α 水平。

1.2.2.4 诱导痰 sTREM-1、sCD163 水平 两组患者入院当天与住院治疗 10 d 后,超声雾化后留取诱导痰,使用 50 cm 标准气管吸管,插入气管至阻力显著处,缓慢向肺内注入 5 mL 无菌生理盐水,停留 4~5 s 后吸取气道分泌物,将分泌物 2 000 r/min 离心处理后-80℃低温保存。采用 ELISA 检测痰中 sTREM-1、sCD163 水平。

1.3 统计学处理 所有数据采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,计数资料以例数(百分数)表示,采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验;计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床指标 观察组、对照组治疗后白细胞计数均显著低于治疗前($P=0.000$),且观察组治疗后的白细胞计数、咳嗽缓解时间、退热时间显著低于对照组($P=0.000$)。见表 1、2。

表 1 两组患者白细胞计数比较($\bar{x}\pm s,\times 10^9/L$)					
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	54	110.12±14.89	89.45±8.07	8.968	0.000
观察组	54	112.51±15.73	74.73±6.16	16.434	0.000
<i>t</i>		0.811	10.655		
<i>P</i>		0.419	0.000		

表 2 两组患者治疗后临床指标比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	退热时间(h)	咳嗽缓解时间(h)
对照组	54	61.25±14.96	90.95±23.69
观察组	54	41.45±12.84	57.34±18.64
<i>t</i>		7.380	8.193
<i>P</i>		0.000	0.000

2.2 临床疗效 对照组总有效率为 75.9%,观察组的总有效率为 94.4%,观察组有效率显著高于对照组($\chi^2=7.337,P=0.007$)。见表 3。

2.3 血清 hs-CRP、TNF- α 水平 治疗后两组 hs-CRP、TNF- α 均下降($P=0.000$),且观察组显著低于

对照组($P=0.000$)。见表 4。

2.4 诱导痰 sTREM-1、sCD163 水平 治疗后两组诱导痰 sTREM-1、sCD163 均下降($P=0.000$),且观察组显著低于对照组($P=0.000$)。见表 5。

2.5 诱导痰 sTREM-1、sCD163 水平改变与血清 hs-CRP、TNF- α 水平改变的相关性 诱导痰 sTREM-1、sCD163 水平改变与血清 hs-CRP、TNF- α 水平改变均呈正相关($P=0.000$)。见表 6。

表 4 血清 hs-CRP、TNF- α 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	hs-CRP($\mu\text{g/L}$)				TNF- α ($\mu\text{g/L}$)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	54	189.67 $\pm$ 19.14	124.63 $\pm$ 19.13	17.662	0.000	26.59 $\pm$ 4.41	17.86 $\pm$ 4.72	9.931	0.000
观察组	54	187.52 $\pm$ 18.90	77.90 $\pm$ 15.32	33.110	0.000	26.70 $\pm$ 4.26	10.98 $\pm$ 4.09	19.561	0.000
<i>t</i>		0.587	14.011			0.132	8.095		
<i>P</i>		0.558	0.000			0.895	0.000		

表 5 诱导痰 sTREM-1、sCD163 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	sTREM-1(pg/mL)				sCD163(ng/mL)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	54	69.97 $\pm$ 18.32	57.54 $\pm$ 16.28	3.727	0.000	313.13 $\pm$ 62.30	251.00 $\pm$ 60.39	5.262	0.000
观察组	54	71.20 $\pm$ 18.88	31.01 $\pm$ 10.40	13.702	0.000	315.08 $\pm$ 61.86	105.84 $\pm$ 34.27	21.742	0.000
<i>t</i>		0.344	10.092			0.163	15.362		
<i>P</i>		0.732	0.000			0.871	0.000		

表 6 诱导痰 sTREM-1、sCD163 水平改变与血清 hs-CRP、TNF- α 水平改变的相关性分析

指标	hs-CRP 改变		TNF- α 改变	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
sTREM-1 改变	0.456	0.000	0.643	0.000
sCD163 改变	0.805	0.000	0.385	0.000

3 讨 论

SAP 是脑出血的重要并发症,也是患者急性期的重要死亡原因^[7]。急性脑出血患者由于颅内压升高,会导致肺部淤血,出现神经源性肺水肿,增加肺部感染的风险^[8]。患者治疗过程中需要长期卧床,易出现误吸与食管反流,而意识障碍的患者吞咽、咳嗽功能障碍,食物、痰液无法排出呼吸道,易引发肺部感染^[9]。脑出血灶局部炎性因子聚集,激活患者交感神经系统,会在一定程度上抑制患者细胞免疫功能,从而降低机体免疫防御能力,使患者易遭受病原体感染^[10]。

SAP 进展过程中伴随着 TNF- α 等炎性介质的释放,hs-CRP 是常用的监测机体炎性状态的指标,在脑卒中患者中 hs-CRP 可促进组织因子的释放,导致凝血反应失调,从而加重脑血管缺血。SAP 常规治疗以

表 3 临床有效率比较[<i>n</i> (%)]					
组别	<i>n</i>	治愈	显效	改善	无效
对照组	54	10(18.5)	16(29.6)	15(27.8)	13(24.1)
观察组	54	24(44.4)	22(40.7)	5(9.3)	3(5.6)
χ^2/u			4.055		7.337
<i>P</i>			0.000		0.007

抗菌药物和卒中治疗为主,但无法有效减少内源性炎性介质的释放。脾多肽可双向调节机体的免疫功能,在感染的治疗中,能够修复失衡的免疫系统,加强机体对感染的抵抗能力,对于急性脑出血相关性肺炎患者具有辅助治疗的作用。本研究结果显示,观察组治疗后白细胞计数、咳嗽缓解时间、退热时间显著低于对照组,治疗有效率显著高于对照组,且治疗后观察组 hs-CRP、TNF- α 显著低于对照组,与脾多肽在急性脑出血致全身炎症反应综合征中作用的研究结果相符^[2]。分析其原因,脾多肽可以加强患者非特异性免疫能力,促进 T 淋巴细胞的成熟与分化,提高其抗原抗体结合能力,同时增强淋巴细胞与巨噬细胞免疫功能,使机体的抗感染能力增强,打断炎性的“瀑布样”级联反应,降低 hs-CRP、TNF- α 水平,使临床症状得到缓解。

sTREM-1 与感染的发生密切相关^[11]。sTREM-1 在成熟中性粒细胞及单核细胞的细胞膜表达;在机体感染时,TREM-1 的表达明显增强,会释放更多的 sTREM-1 进入血液。有研究显示,诱导痰 sTREM-1 可作为肺炎的诊断标志物,且与患者的病情呈正相关^[12]。谢娟等^[13] 研究显示,sTREM-1 是诊断 SAP 的有效标志物。清道夫受体 CD163 是单核巨噬细胞表达的跨膜糖蛋白,急性脑出血发生时,在炎性作用

下,单核巨噬细胞表面的 CD163 分子脱落进入体液,sCD163 水平升高,因此,sCD163 对脑卒中具有重要诊断价值。同时,sCD163 在诊断感染性疾病方面具有重要意义,诱导痰 sCD163 水平也可反映肺炎的严重程度,并且可用于评估患者的预后。相关研究表明,sCD163 在 SAP 的早期诊断和预后评估中均有重要的价值^[3,14]。本研究结果显示,治疗后两组诱导痰 sTREM-1、sCD163 均下降,且观察组显著低于对照组,sTREM-1、sCD163 水平改变与血清 hs-CRP、TNF- α 水平改变均呈正相关。脾多肽能增强机体非特异性免疫功能,提高抗感染能力,快速清除外来抗原,从而避免单核巨噬细胞等炎性细胞被激活,降低 sTREM-1、sCD163 的表达水平。同时,sTREM-1、sCD163 作为促炎因子级联反应的一环,其水平降低抑制了促炎介质的不断释放,恢复机体内促炎介质和抗炎介质的平衡,避免形成恶性循环,提高治疗效果。

综上所述,脾多肽注射液辅助治疗急性脑出血 SAP,可以提高患者的免疫功能,增强抗感染能力,减轻炎性反应,降低 sTREM-1、sCD163 水平,值得临床推广。

参考文献

[1] 柳立岩,王春,张雪云.血清降钙素原,C 反应蛋白及纤维蛋白原检测在脑卒中相关性肺炎中的临床意义[J]. 贵阳医学院学报,2016,41(7):826-828.

[2] 朱满意,韦正祥.脾多肽对急性脑出血致全身炎症反应综合征的疗效观察[J]. 浙江医学,2017,39(7):562-564,569.

[3] 朱伟东,张赞华,王益斐,等.血清可溶性清道夫受体 CD163 对卒中相关性肺炎患者预后评估的价值[J]. 中国中西医结合急救杂志,2016,23(5):490-494.

[4] 王文娟,刘艳芳,赵性泉.脑出血治疗指南[J]. 中国卒中杂志,2006,1(12):888-899.

[5] 卒中相关性肺炎诊治中国专家共识组.卒中相关性肺炎诊治中国专家共识[J]. 中华内科杂志,2010,49(12):1075-1078.

[6] 中华医学会.抗菌药物临床应用指导原则[J]. 中华医学杂志,2004,26(22):641-641.

[7] JI R J,SHEN H P,PAN Y E,et al. Risk score to predict Hospital-Acquired pneumonia after spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Stroke,2014,45(9):2620.

[8] QIAN J,PAYABVASH S,KEMMLING A,et al. Variable selection and prediction using a nested,matched Case-Control study,application to hospital acquired pneumonia in stroke patients[J]. Biometrics,2014,70(1):153-163.

[9] FRIEDANT A J,GOUSE B M,BOEHME A K,et al. A simple prediction score for developing a Hospital-Acquired infection after acute ischemic stroke[J]. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases, 2015, 24(3):680-686.

[10] BRUENING T,AL-KHALED M. Stroke-Associated pneumonia in thrombolized patients: incidence and outcome [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis,2015,24(8):1724-1729.

[11] SU L X,XIE L X,LIU D W. Urine sTREM-1 May be a valuable biomarker in diagnosis and prognosis of sepsis-associated acute kidney injury[J]. Critical Care,2015,19(1):1-3.

[12] 孙印,韦海燕,何士杰.重症肺炎患者血清 suPAR、sTREM-1 水平变化及意义[J]. 山东医药,2017,57(22):59-60.

[13] 谢娟,张山,李梁,等.血清降钙素原、C 反应蛋白、可溶性髓细胞表达触发受体-1 及白细胞介素-6 对老年早发性脑卒中相关性肺炎的诊断价值[J]. 中国临床医学,2018,25(2):221-225.

[14] 朱伟东,张赞华,马黄钢,等.血清 sCD163 对卒中相关性肺炎早期诊断的研究[J]. 中华急诊医学杂志,2017,26(2):223-226.

(收稿日期:2018-12-25 修回日期:2019-03-19)

(上接第 3129 页)

Gastrointestinal Diseases [J]. Biomed Res Int, 2015: 753710.

[15] KABAMBA E T,TUAN V P,YAMAOKA Y. Genetic populations and virulence factors of Helicobacter pylori [J]. Infect Genet Evol,2018,60(2):109-116.

[16] 刘彦琦,苏秉忠,宋建忠. 内蒙古地区幽门螺杆菌 iceA 基因型的分布[J]. 内蒙古医学杂志,2008,40(12):1426-1429.

[17] DABIRI H,JAFARI F,BAGHAEI K,et al. Prevalence of Helicobacter pylori vacA, cagA, cagE, oipA, iceA, babA2 and babB genotypes in Iranian dyspeptic patients[J]. Microb Pathog,2017,105(2):226-230.

[18] ABDI E,LATIFI-NAVID S,YAZDANBOD A,et al. Helicobacter pylori babA2 positivity risk of gastric cancer in Ardabil, a very high-risk area in Iran[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2016,17(2):733-8.

[19] 庄坤,张军,张玲霞等. 西安地区幽门螺杆菌 iceA1、iceA 和 babA2 基因型与致病性的研究[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2007,23(6):520-522.

[20] 吴戌年,周伟,王猛等.河西走廊地域幽门螺杆菌 vacA 和 cagA 基因分布研究[J]. 临床消化病杂志,2016,8(4):212-215.

(收稿日期:2019-03-11 修回日期:2019-06-23)