

丙氨酰谷氨酰胺辅助抗菌药物治疗提高重症肺炎疗效及对肺表面活性蛋白-A、肺表面活性蛋白-D 和体液免疫的影响

方小谦, 颜延凤* (南京市中西医结合医院, 南京 210014)

摘要:目的 探究丙氨酰谷氨酰胺与抗菌药物联合治疗对重症肺炎患者肺表面活性蛋白-A(pulmonary surfactant protein-A, SP-A)、肺表面活性蛋白-D(pulmonary surfactant protein-D, SP-D)及体液免疫的影响。方法 选择 2016 年 1 月—2018 年 12 月在南京市中西医结合医院接受治疗的重症肺炎患者 97 例为研究对象,按照随机数字表法分为观察组($n=51$)和对照组($n=46$),对照组接受抗菌药物治疗(美罗培南),观察组在对照组的基础上静脉注射丙氨酰谷氨酰胺进行治疗。比较 2 组患者的临床总有效率、动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO_2)、二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide, $PaCO_2$)、血氧饱和度(oxygen saturation, SpO_2)、SP-A、SP-D、免疫球蛋白 A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白 M(immunoglobulin M, IgM)、免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG)水平及不良反应发生情况。结果 观察组总有效率明显高于对照组($P<0.05$); 2 组患者的 PaO_2 、 SpO_2 值明显高于治疗前($P<0.05$),且观察组的 PaO_2 、 SpO_2 值明显高于对照组($P<0.05$), 2 组患者的 $PaCO_2$ 值明显低于治疗前($P<0.05$),且观察组的 $PaCO_2$ 值明显低于对照组($P<0.05$); 2 组患者的 SP-A、SP-D 水平明显高于治疗前($P<0.05$),且观察组的 SP-A、SP-D 水平明显高于对照组($P<0.05$); 2 组患者 IgA、IgG、IgM 水平明显高于治疗前($P<0.05$),且观察组 IgA、IgG 水平明显高于对照组($P<0.05$),对照组 IgM 水平明显高于观察组($P<0.05$); 治疗后,对照组有 2 例患者出现呕吐症状、3 例患者出现腹泻等症状;观察组未发现不良反应。结论 丙氨酰谷氨酰胺与抗菌药物联合治疗能改善重症肺炎患者的氧合能力,提高患者的免疫力,抑制炎症反应的发生。

关键词: 丙氨酰谷氨酰胺; 抗菌药物; 重症肺炎患者; 血气分析; 体液免疫

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2021)09-1089-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.09.013

引用本文: 方小谦, 颜延凤. 丙氨酰谷氨酰胺辅助抗菌药物治疗提高重症肺炎疗效及对肺表面活性蛋白-A、肺表面活性蛋白-D 和体液免疫的影响[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(9): 1089-1093.

Alanylglutamine-assisted Antimicrobial Agent Treatment Improves the Efficacy of Severe Pneumonia and Its Effect on SP-A, SP-D and Humoral Immunity

FANG Xiaoqian, YAN Yanfeng* (Nanjing Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Nanjing 210014, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the effects of alanylglutamine combined with antimicrobial agent on pulmonary surfactant protein-A(SP-A), pulmonary surfactant protein-D(SP-D) and humoral immunity in patients with severe pneumonia. **METHODS** A total of 97 patients with severe pneumonia treated in Nanjing Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital from January 2016 to December 2018 were selected as subjects of study, the patients were divided into observation group($n=51$) and control group($n=46$) according to the method of random number table, the control group received antimicrobial agent treatment(meropenem), the observation group was treated with alanylglutamine intravenously on the basis of the control group. To compare the clinical total effective rate, arterial partial pressure of oxygen(PaO_2), partial pressure of carbon dioxide($PaCO_2$) and oxygen saturation(SpO_2), SP-A, SP-D, immunoglobulin A(IgA), immunoglobulin M(IgM) and immunoglobulin G(IgG) and adverse reactions occur. **RESULTS** The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group($P<0.05$). The PaO_2 and SpO_2 values of the two groups were significantly higher than those before treatment($P<0.05$), and the PaO_2 and SpO_2 values of the observation group were significantly higher than those of the control group($P<0.05$). The $PaCO_2$ values of the two groups were significantly lower than those before treatment($P<0.05$), and the $PaCO_2$ values of the observation group were significantly lower than those of the control group($P<0.05$). The levels of SP-A and SP-D in the two groups were significantly higher than those before treatment($P<0.05$), and the levels of SP-A and SP-D in the observation group were significantly higher than those in the control group($P<0.05$). The levels of IgA, IgG and IgM in the two groups were significantly higher than those before treatment($P<0.05$), and the levels of IgA and IgG in the observation group were significantly higher than those in the control group($P<0.05$), while the levels of IgM in the control group were significantly higher than those in the observation group($P<0.05$). After treatment, 2 patients in the control group developed vomiting symptoms and 3 patients developed diarrhea. No adverse reactions were found in the observation group. **CONCLUSION** The combined treatment of alanylglutamine and antimicrobial agent can improve the

基金项目: 南京市医学科技发展项目(YKK17192)

作者简介: 方小谦,男,副主任医师 Tel: 15895890839

E-mail: xqfang124@hotmail.com

*通信作者: 颜延凤,女,主任中医师

Tel:

18502506730 E-mail: 389831311@qq.com

oxygenation ability of severe pneumonia patients, improve their immunity and inhibit the occurrence of inflammatory reaction.

KEYWORDS: alanylglutamine; antimicrobial agent; severe pneumonia patients; blood gas analysis; humoral immunity

重症肺炎(severe pneumonia, SP)是由细菌、病毒等感染所致的严重的肺部炎症,常表现出发热、咳嗽、频繁喘息等多种症状,同时该病也会诱发多种并发症,严重影响患者的生活质量^[1]。由于SP发病隐蔽,病情恶化迅速,其治疗难度也大大增加^[2]。对于SP主要采用抗菌药物进行治疗,但传统的抗菌药物治疗往往不能及时而有效地控制感染,导致病期延长,病情恶化,同时大量使用抗菌药物也会使患者产生较大的不良反应,导致患者病死率增加,不利于患者的病情^[3]。亚胺培南是临床上常见的抗菌药物,但目前发现其抗菌活性逐渐减弱,美罗培南为人工合成的第2代碳青霉烯类抗菌药物,具有抗菌谱广、抗菌活性强、临床疗效好、对 β -内酰胺酶稳定的特点^[4]。丙氨酰谷氨酰胺是临床应用十分广泛的一种药物,具有改善患者肠屏障功能和免疫功能、减少炎症反应的作用,其所含的谷氨酰胺是一种人体必需氨基酸,能维持人体营养,促进蛋白质的合成^[5]。本研究将丙氨酰谷氨酰胺与抗菌药物联合治疗SP与单纯使用抗菌药物治疗进行对比,观察2组的临床效果,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2016年1月—2018年12月在南京市中西医结合医院接受治疗的SP患者97例,按照随机数字表法分为观察组($n=51$)和对照组($n=46$),观察组男29例,女22例,年龄57~78岁,平均年龄63.86岁,病程1~21 d,平均病程13.25 d;对照组男25例,女21例,年龄60~79岁,平均年龄64.12岁,病程1~21 d,平均病程13.15 d。2组患者性别、年龄、病程比较均无显著性差异,具有可比性。纳入标准:符合中华医学会SP患者的诊断标准^[6]、无过敏史、近期内未采用抗凝药物治疗者。排除标准:合并肺部其他疾病者,严重肝肾功能不全者,全身伴有重度感染者,伴有神经系统性疾病者。本研究经南京市中西医结合医院伦理委员会审核批准(批件号: NJZY YDX20180112),所有患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

2组患者均进行常规对症治疗,包括抗感染、

祛痰和水电解质纠正治疗等。对照组将1.0 g美罗培南(瀚晖制药有限公司,批号:130506-201403)与生理盐水配制成250 mL的注射液静脉滴注,每日2次。观察组在对照组的基础上给予丙氨酰谷氨酰胺(海南灵康制药有限公司,批号:140702-201704)进行治疗,以 $0.2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 注入250 mL复方氨基酸注射液中,缓慢静滴,每日2次,2组均治疗7 d。

1.3 临床疗效评定

显效:症状显著好转,肺啰音完全消失或显著减少,血气指标明显改善;有效:症状有所好转,肺啰音有所减少,血气指标有所改善;无效:治疗后症状、肺啰音及血气指标均无任何改善。总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 观察指标

①血气指标分析:使用血气分析仪检测患者动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO_2)、二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide, PaCO_2)、血氧饱和度(oxygen saturation, SpO_2)。②肺表面活性蛋白-A(pulmonary surfactant protein-A, SP-A)、肺表面活性蛋白-D(pulmonary surfactant protein-D, SP-D)水平:于清晨抽取SP患者静脉血5 mL,离心后收集血清,采用双抗体夹心法检测2组患者治疗前后的血清SP-A以及SP-D。③体液免疫指标水平:采用免疫透射比浊法测定免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG),试剂盒由上海科华生物工程股份有限公司提供,批号分别为D711189, D721208, D711074。④不良反应发生情况:观察治疗后患者是否出现恶心、呕吐、腹泻等症状。

1.5 统计学方法

使用SPSS 19.0进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验进行比较,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床总有效率比较

观察组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$),结果见表1。

表1 2组临床总有效率比较

Tab. 1 Comparison of total clinical effectiveness between the two groups

组别	例数	显效/n(%)	有效/n(%)	无效/n(%)	总有效率/n(%)
观察组	51	19(37.25)	28(54.90)	4(7.84)	47(92.16)
对照组	46	15(32.61)	20(43.48)	11(23.91)	35(76.09)
χ^2					4.778
<i>P</i>					0.029

2.2 2组患者血气指标水平比较

治疗前2组患者的PaO₂、PaCO₂、SpO₂值比较无显著性差异,治疗后2组患者的PaO₂、SpO₂值明显高于治疗前($P<0.05$),且观察组的PaO₂、SpO₂值明显高于对照组($P<0.05$),2组患者的PaCO₂值明显低于治疗前($P<0.05$),且观察组的PaCO₂值明显低于对照组($P<0.05$),结果见表2。

2.3 2组SP-A、SP-D水平比较

治疗前2组患者的SP-A、SP-D水平比较无显著性差异,治疗后2组患者的SP-A、SP-D水平明显高于治疗前($P<0.05$),且观察组的SP-A、SP-D水平明显高于对照组($P<0.05$),结果见表3。

表2 2组患者血气指标水平比较

Tab. 2 Comparison of blood gas levels between two groups of patients

组别	例数	PaO ₂ /mmHg		PaCO ₂ /mmHg		SpO ₂ /%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	51	71.62±8.54	95.34±9.75 ¹⁾²⁾	60.34±6.15	29.26±5.34 ¹⁾²⁾	84.34±7.96	96.33±1.31 ¹⁾²⁾
对照组	46	73.68±8.29	83.27±9.57 ¹⁾	61.27±6.33	42.29±6.51 ¹⁾	86.23±7.57	91.44±2.25 ¹⁾

注:与治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较,²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with control group, ²⁾ $P<0.05$.

表3 2组SP-A、SP-D水平比较

Tab. 3 Comparison of SP-A and SP-D levels between the two groups

ng·mL⁻¹

组别	例数	SP-A		SP-D	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	51	17.95±4.12	22.54±4.36 ¹⁾²⁾	4.21±0.86	6.34±1.12 ¹⁾²⁾
对照组	46	18.27±3.85	20.37±4.21 ¹⁾	4.18±0.81	5.19±0.95 ¹⁾

注:与治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较,²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with control group, ²⁾ $P<0.05$.

表4 2组体液免疫指标水平比较

Tab. 4 Comparison of humoral immune index levels between the two groups

g·L⁻¹

组别	例数	IgA		IgG		IgM	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	51	0.96±0.19	2.77±0.25 ¹⁾²⁾	5.15±0.67	11.85±1.67 ¹⁾²⁾	0.85±0.15	1.16±0.15 ¹⁾²⁾
对照组	46	0.93±0.18	2.29±0.21 ¹⁾	5.21±0.63	9.06±1.51 ¹⁾	0.87±0.13	1.69±0.28 ¹⁾

注:与治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较,²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with control group, ²⁾ $P<0.05$.

2.4 2组体液免疫指标水平比较

治疗前2组患者IgA、IgG、IgM水平比较无显著性差异,治疗后2组患者IgA、IgG、IgM水平明显高于治疗前($P<0.05$),且观察组IgA、IgG水平明显高于对照组($P<0.05$),IgM水平明显低于对照组($P<0.05$),结果见表4。

2.5 2组不良反应发生情况比较

治疗后,对照组有2例患者出现呕吐症状、3例患者出现腹泻等症状,停药后不良反应消失;观察组未发现不良反应。

3 讨论

SP是一种进展性肺部炎症,可由局部感染快速演变为严重脓毒症、感染性休克、多器官功能障碍综合征等恶性疾病^[7],严重影响患者的生活。临床上以抗菌药物作为治疗SP的关键,但大量使用抗菌药物易造成耐药菌株不断增加,导致治疗效果不理想,甚至会出现交叉耐药的情况^[8],因而寻找有效的治疗措施对肺炎患者极为关键,近年来随着对SP的不断深入研究,多数学者认为在

使用抗菌药物治疗 SP 的同时,予以辅助用药可以提高 SP 患者的治疗效果,增强患者的免疫能力^[9]。

本研究中观察组的总有效率明显高于对照组,表明美罗培南联合丙氨酰谷氨酰胺治疗重度肺炎的效果明显优于单独使用美罗培南治疗。美罗培南是广谱 β 内酰胺类抗菌药物,对需氧或厌氧的革兰阴性菌和阳性菌均有强大的抗菌作用^[10],其作用机制主要是通过参与细菌细胞壁合成的青霉素结合蛋白结合而抑制细菌细胞壁的合成,从而起到杀菌作用^[11]。丙氨酰谷氨酰胺是由谷氨酰胺与丙氨酸结合而生成的,能改善人体营养不良的现象,提高免疫能力^[12]。SP 患者在应激状态下,谷氨酰胺含量相对较低,以致蛋白质含量降低,进而影响机体免疫功能^[13]。刘海霞等^[14]研究显示,在使用丙氨酰谷氨酰胺治疗后老年肠梗阻患者的炎症反应明显减少,免疫功能显著提高。

血气分析指标反映了患者的氧合能力,蔡秀免^[15]研究显示,丙氨酰谷氨酰胺能保护肺泡毛细血管,改善患者的氧合能力。本研究中观察组的 PaO₂、SpO₂ 值明显高于对照组,PaCO₂ 值明显低于对照组,说明患者氧合能力得到明显改善,与上述研究结果相符。SP 患者常因换气或通气障碍而使能量消耗明显增加,从而导致营养不良,SP-A 和 SP-D 含量降低,免疫功能下降^[16]。SP-A 和 SP-D 能有效抑制组胺的大量释放,使肺泡中性粒细胞以及巨噬细胞的吞噬活性大大增强,有利于清除炎症因子,有效抑制 SP 患者肺部的炎症反应,减少肺炎的发生^[17],所以患者体内 SP-A 和 SP-D 含量越高,恢复效果越好。本研究中观察组的 SP-A 和 SP-D 含量明显高于对照组,这可能是因为丙氨酰谷氨酰胺的注入使得患者机体内的谷氨酰胺得到补充,获得了合成蛋白质所需的营养物质,能更多地合成 SP-A 和 SP-D,使得免疫细胞的代谢加快,从而减少了炎症反应的发生^[18]。IgA、IgG 和 IgM 是机体内最基本的免疫球蛋白,它们具有免疫调节和防御的能力,可对抗炎症因子,从而减少炎症反应的发生^[19]。研究表明,在炎症患者体内 IgA、IgG 和 IgM 等免疫球蛋白在合理范围内越多,说明患者的免疫与调节能力越强,并且有利于改善患者的炎症反应^[20]。Gupta 等^[21]研究认为,提高肺炎患者血清 IgA 和 IgG 等免疫相关因子的表达水平,可改善肺炎患者的临床症状。有研究发现^[22],老年胃肠道肿瘤患者经丙氨酰谷氨

酰胺治疗后,能够通过提高血浆 IgA 和 IgG 的表达水平,增强老年胃肠道肿瘤患者的免疫能力。与此相同的是,在本研究中,2 组患者的 IgA、IgG、IgM 水平均明显高于治疗前,且观察组 IgA、IgG 水平高于对照组,说明丙氨酰谷氨酰胺联合抗菌药物能够明显提高 SP 患者的免疫能力。唐丽蓉^[23]研究显示,丙氨酰谷氨酰胺能提高患者的免疫指标水平,但本研究中观察组的 IgM 水平却明显低于对照组,笔者推测这可能是因为对照组患者炎症感染临时加重所致。

综上所述,丙氨酰谷氨酰胺与抗菌药物联合治疗 SP 比单独使用抗菌药物效果更好,能显著改善 SP 患者的氧合能力,提高患者的免疫能力,减少炎症反应的发生。

REFERENCES

- [1] JIA M Y, NIU J W, WANG S F, et al. Study on the efficiency of domestic linazolidamide in the treatment process of severe pneumonia infected with gram-positive cocci and its influencing factors[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(3): 343-348.
- [2] WANG L Y, LI X L, ZHANG K, et al. Systematic review and meta-analysis of integrated traditional and western medicine for severe pneumonia[J]. Liaoning J Tradit Chin Med(辽宁中医杂志), 2019, 46(5): 911-916.
- [3] LI N, SHENG K J, PENG G X, et al. Effect of Shenfu injection assisted with antibiotics on the subsided time of clinical symptoms, endothelial cell damage factor and pulmonary function in elderly patients with severe pneumonia [J]. Pract Geriatr(实用老年医学), 2019, 33(8): 764-767.
- [4] KONG A Y, CHEN Q L, WANG Z D. Determination of the polymers in meropenem for injection by size exclusion chromatography (HPSCE) and evaluation of drug quality[J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2019, 54(19): 1611-1616.
- [5] ZHOU M Y, ZHOU X F, ZHANG D K. Quality comparison of double-compartment bag of alanyl glutamine and amino acid(18) injection and commercial products[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2019, 28(14): 1771-1777.
- [6] 余学庆, 谢洋, 李建生. 社区获得性肺炎中医诊疗指南(2018 修订版)[J]. 中医杂志, 2019, 60(4): 350-360.
- [7] 张炜, 孟庆阳, 孙丽丹, 等. 大剂量氨溴索在老年重症肺炎治疗中的临床疗效分析[J]. 中国医药指南, 2018, 16(15): 87-88.
- [8] SHAO F F, LIANG Q Q, XIAO W, et al. Effect of bronchoalveolar lavage on the use of antibiotics in patients with severe pneumonia[J]. Chin J Emerg Med(中华急诊医学杂志), 2019, 28(12): 1529-1532.
- [9] 高欣. 甲泼尼龙联合抗菌药物治疗重症肺炎的临床研究[J]. 中国医药指南, 2018, 16(12): 158-159.
- [10] YIN Z, LU N J, LI M Y, et al. Analysis of principal factors affecting meropenem's PK/PD and study on the suitability of its routine regimen against gram-negative bacilli[J]. China

- Pharm(中国药师), 2020, 23(3): 475-480, 484.
- [11] 邝代斌. 美罗培南与乌司他丁联用对重症肺炎患者的临床疗效评价[J]. 抗感染药学, 2018, 15(7): 1228-1230.
- [12] ZHANG C Q, ZHANG K L, WANG Y B, et al. Clinical study of glutamine combined with magnesium isoglycyrrhizinate on severe acute pancreatitis[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2018, 35(7): 1082-1085.
- [13] ZHANG H M, TANG S Z, WU H Y, et al. Clinical observation of glutamine combined with low molecular weight heparin in the treatment of elderly severe pneumonia[J]. China Pharm(中国药房), 2017, 28(24): 3358-3361.
- [14] LIU H X, JIANG Y, LUO M. Effects of glutamine on postoperative insulin resistance in patients undergoing gastrointestinal surgery[J]. Eval Anal Drug - Use Hosp China(中国医院用药评价与分析), 2019, 19(10): 1179-1182.
- [15] 蔡秀免. 体外循环瓣膜置换术中应用乌司他丁及丙氨酰谷氨酰胺的肺保护效果[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(25): 27-29.
- [16] HOU J T, WU X Q, LIANG J J, et al. Progress in nutrition treatment for severe pneumonia[J]. J Chin Physician(中国医师杂志), 2020, 22(7): 1118-1120.
- [17] ZHAO L Q, LI Y L, XU L B, et al. Effect of glutamine combined with biapenem on serum surfactant protein in elderly patients with severe pneumonia[J]. Drug Eval Res(药物评价研究), 2018, 41(10): 1859-1862.
- [18] ZHANG X, YANG N, CAI W, et al. Effect of alanyl-glutamine on intestinal permeability in mice after cerebral ischemia reperfusion injury[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis(中华老年心脑血管病杂志), 2019, 21(2): 181-185.
- [19] CAI C X, HAN F, CHEN Y, et al. Effect of omeprazole with different doses in treatment of Hp associated peptic ulcer with upper gastrointestinal bleeding[J]. Chin J Heal Lab Technol(中国卫生检验杂志), 2019, 29(10): 1207-1210.
- [20] 姜明远. 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[J]. 解放军医学杂志, 2018, 43(8): 715-717.
- [21] GUPTA P, DEWAN P, SHAH D, et al. Vitamin D supplementation for treatment and prevention of pneumonia in under-five children: A randomized double-blind placebo controlled trial[J]. Indian Pediatr, 2016, 53(11): 967-976.
- [22] TAO Y S. Effects of glutamine enteral nutrition on postoperative nutrition and immune function in elderly patients with gastrointestinal tumor[J]. J Hainan Med Univ(海南医学院学报), 2017, 23(18): 2554-2557, 2561.
- [23] 唐丽蓉. 丙氨酰谷氨酰胺早期营养支持对脓毒症免疫功能影响研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(10): 168-169.

收稿日期: 2020-03-19
(本文责编: 李艳芳)