

谷氨酰胺联合低分子肝素治疗老年重症肺炎的临床观察

张红梅*, 唐树芝, 武海英, 胡国志*(唐山市工人医院, 河北唐山 063000)

中图分类号 R563.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)24-3358-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.24.12

摘要 目的:观察谷氨酰胺联合低分子肝素治疗老年重症肺炎(SP)的疗效和安全性。方法:回顾性分析88例老年SP患者资料,按治疗方案的不同分为对照组(44例)和观察组(44例)。在常规治疗的基础上,对照组患者鼻饲肠内营养混悬液;观察组患者在对照组治疗的基础上给予丙氨酰谷氨酰胺注射液20 g,以至少1:5的比例溶入氨基酸溶液中,最大浓度不应超过3.5%,静脉滴注,每日1次+低分子肝素钙注射液4 KU/kg,每日1次,皮下注射。两组均治疗7 d。观察两组患者的临床疗效,术后恢复情况[呼吸机支持时间、肺部啰音消失时间、重症监护室(ICU)住院时间],治疗前后免疫球蛋白A(IgA)、IgG、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、急性生理和慢性健康状况II(APACHE II)评分、凝血功能指标[活化部分凝血酶原时间(APTT)、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶原时间(PT)、血小板计数(PLT)],血气分析指标{二氧化碳分压[$p_a(\text{CO}_2)$]、血氧饱和度(SpO_2)、氧合指数(O_i)、血氧分压[$p_a(\text{O}_2)$]}、糖基化终产物受体(RAGE)水平及不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率(90.91%)显著高于对照组(72.73%),呼吸机支持时间、肺部啰音消失时间、ICU住院时间均显著短于对照组,不良反应发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者IgA、IgG、 O_i 、 SpO_2 、 $p_a(\text{O}_2)$ 均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组;两组患者TNF- α 、hs-CRP、APACHE II评分、凝血功能指标、 $p_a(\text{CO}_2)$ 、RAGE水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:在常规治疗的基础上,谷氨酰胺联合低分子肝素治疗老年SP的疗效显著,可有效改善细胞免疫功能、凝血功能和血气分析指标,降低RAGE水平,且安全性较好。

关键词 老年重症肺炎;低分子肝素;谷氨酰胺;疗效;安全性

Clinical Observation of Glutamine Combined with Low Molecular Weight Heparin in the Treatment of Elderly Severe Pneumonia

ZHANG Hongmei, TANG Shuzhi, WU Haiying, HU Guozhi (Tangshan Worker's Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe therapeutic efficacy and safety of glutamine combined with low molecular weight heparin in the treatment of elderly severe pneumonia (SP). **METHODS:** In retrospective study, 88 SP elderly patients were divided into control group (44 cases) and observation group (44 cases). Based on conventional treatment, control group was given Enteral nutritional suspension via nasal feeding. Observation group was additionally given Alanyl glutamine injection 20 g, dissolved in Amino acid solution with ratio of 1:5 at least and maximum concentration belowing 3.5%, i.v., once a day+Low molecular weight heparin calcium injection 4 KU/kg subcutaneously, once a day, on the basis of control group. Both groups were treated for 7 d. Clinical efficacies and postoperative recovery (ventilator support time, pulmonary rale disappearance time and ICU hospitalization time) were observed in 2 groups. The levels of IgA, IgG, TNF- α , hs-CRP, APACHE II score, coagulation function indexes (APTT, D-D, FIB, PT, PLT), blood gas analysis indexes [$p_a(\text{CO}_2)$, SpO_2 , O_i , $p_a(\text{O}_2)$] and receptor for advanced glycation end products (RAGE), the occurrence of ADR before and after treatment were also observed in 2 groups. **RESULTS:** Total response rate of observation group (90.91%) was significantly higher than that of control group (72.73%), while ventilator support time, pulmonary rale disappearance time and ICU hospitalization time were significantly shorter than control group; the incidence of ADR was significantly lower than control group, with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, the levels of IgA, IgG, O_i , SpO_2 and $p_a(\text{O}_2)$ in 2 groups were significantly higher than before treatment, and the observation group was significantly higher than the control group. The levels of TNF- α , hs-CRP, APACHE II score, coagulation function indexes, $p_a(\text{CO}_2)$ and RAGE in 2 groups were significantly lower than before, and the observation group was significantly lower than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Based on conventional treatment, glutamine combined with low molecular weight heparin show significantly effect on elderly SP, effectively improve cellular immune function, coagulation function and blood gas analysis indexes and reduce RAGE level with good safety.

KEYWORDS Elderly severe pneumonia; Low molecular weight heparin; Glutamine; Therapeutic efficacy; Safety

* 主管护师。研究方向:内科及相关疾病护理。电话:0315-3722531。E-mail:13603375268@163.com

通信作者:主任医师,硕士。研究方向:胃肠肿瘤分子靶向药物及相关疾病的治疗。电话:0315-3722365。E-mail:huguozhi2003@sina.com

重症肺炎(Severe pneumonia, SP)为临床危急重症感染性疾病,其病因较多,主要由病原微生物侵袭肺部而引起肺实质急性炎症疾病;尤以老年人群发病率较

高,具有症状不典型、病情危重、并发症多、治疗难度大等特点,是威胁老年患者生命健康的主要疾病之一,其病死率高达35%左右^[1]。老年SP患者肺功能下降、免疫力低下,机体持续释放炎症因子易引发全身炎症反应,甚至导致以肺损伤为主的多器官功能障碍综合征(MODS)及脓毒症的发生^[2]。目前,临床多采用抗菌药物治疗,可缓解病情、控制病因,但由于老年患者多合并其他基础疾病、抵抗力较低、体质薄弱,以至常规抗菌药物治疗起效慢、不良反应较多,效果欠佳^[3]。因此,采取综合治疗措施是提高老年SP疗效的重要途径之一。为此,在本研究中笔者分析了谷氨酰胺联合低分子肝素治疗老年SP的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析2015年6月—2017年5月我院收治的88例老年SP患者资料,按治疗方案的不同将所有患者分为对照组(44例)和观察组(44例)。对照组男性30例,女性14例;年龄63~78岁,平均年龄(70.42±6.65)岁;入院时急性生理和慢性健康状况II(APACHE II)评分(22.52±4.24)分。观察组男性28例,女性16例;年龄64~78岁,平均年龄(71.08±6.07)岁;入院时APACHE II评分(22.40±4.17)分。两组患者性别、年龄、APACHE II评分等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均符合美国胸科学协会(ATS)中关于SP的诊断标准^[4];(2)入组前2周内未使用抗凝药物治疗;(3)无肝、肾功能异常。排除标准:(1)对本研究所用药物存在禁忌证者;(2)脑血管出血者;(3)精神疾病或神经功能障碍者;(4)合并急性肺栓塞者。

1.3 治疗方法

入院后两组患者均严密监测心率等各项生命体征,给予抗感染、祛痰、纠正水电解质紊乱、控制酸碱平衡,并根据病情需要辅助机械通气等常规治疗。在此基础上,对照组患者鼻饲肠内营养混悬液[纽迪希亚制药(无锡)有限公司,规格:1.5 kcal/mL,批准文号:国药准字H20030011]1 500 kcal,第1天滴速为20 mL/h,第2天起逐日增加20 mL,最大滴速不超过125 mL/h。观察组患者在对照组治疗的基础上给予丙氨酰谷氨酰胺注射液(辰欣药业股份有限公司,规格:50 mL:10 g,批准文号:国药准字H20053877)20 g,以至少1:5的比例溶入氨基酸溶液中,最大浓度不应超过3.5%,静脉滴注,每日1次+低分子肝素钙注射液(法国Laboratoire GlaxoSmithKline,规格:0.2 mL:2 050 AXaIU,批准文号:国药准字H20130466)4 KU/kg,每日1次,皮下注射。两组均治疗7 d。

1.4 观察指标

观察两组患者术后恢复情况[呼吸机支持时间、肺部啰音消失时间、重症监护室(ICU)住院时间],治疗前后免疫球蛋白A(IgA)、IgG、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平,APACHE II评分^[5],凝血功能指标[活化部分凝血酶原时间(APTT)、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶原时间(PT)、血小板计数(PLT)],血气分析指标{二氧化碳分压[$p_a(\text{CO}_2)$]、血氧饱和度(SpO_2)、氧合指数(O_i)、血氧分压[$p_a(\text{O}_2)$]},糖基化终产物受体(RAGE)水平及不良反应发生情况。

1.5 疗效判定标准

显效:咳嗽咳痰显著改善、肺部啰音消失,肺部影像检查示病灶吸收基本恢复正常,血气分析指标显著改善;有效:咳嗽咳痰、肺部啰音等临床症状明显减轻,肺部影像检查示病灶明显吸收,血气分析指标有所改善;无效:未达上述标准^[6]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率,%
观察组	44	31(90.45)	9(20.45)	4(9.09)	90.91*
对照组	44	24(54.55)	8(18.18)	12(27.27)	72.73

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.2 两组患者术后恢复情况比较

观察组患者呼吸机支持时间、肺部啰音消失时间、ICU住院时间均显著短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者术后恢复情况比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of postoperative recovery between 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	呼吸机支持时间,d	肺部啰音消失时间,d	ICU住院时间,h
观察组	44	6.05±2.14*	3.22±1.24*	15.72±5.63*
对照组	44	8.12±2.30	4.70±1.52	26.54±5.24

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后IgA、IgG、TNF- α 、hs-CRP及APACHE II评分比较

治疗前,两组患者IgA、IgG、TNF- α 、hs-CRP及APACHE II评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者IgA、IgG均显著高于同组治疗前,且

观察组显著高于对照组;两组患者 TNF- α 、hs-CRP、APACHE II 评分均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

2.4 两组患者治疗前后凝血功能指标比较

表3 两组患者治疗前后 IgA、IgG、TNF- α 、hs-CRP 及 APACHE II 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of IgA, IgG, TNF- α , hs-CRP and APACHE II score between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时段	IgA,g/L	IgG,g/L	TNF- α ,ng/L	hs-CRP,mg/L	APACHE II 评分,分
观察组	44	治疗前	2.00 \pm 0.36	9.32 \pm 1.20	41.25 \pm 5.24	6.24 \pm 1.00	22.40 \pm 4.17
		治疗后	2.72 \pm 0.35**	11.14 \pm 1.37**	8.87 \pm 1.11**	0.97 \pm 0.05**	12.28 \pm 3.27**
对照组	44	治疗前	2.01 \pm 0.33	9.24 \pm 1.21	42.33 \pm 5.17	6.30 \pm 1.02	22.52 \pm 4.24
		治疗后	2.31 \pm 0.32*	10.25 \pm 1.34*	14.13 \pm 2.21*	1.76 \pm 0.19*	15.28 \pm 3.20*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

表4 两组患者治疗前后凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of blood coagulation function indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时段	APTT,s	D-D,mg/L	FIB,g/L	PT,s	PLT, $\times 10^9 L^{-1}$
观察组	44	治疗前	36.37 \pm 4.68	8.41 \pm 2.20	5.50 \pm 1.37	19.75 \pm 3.12	143.27 \pm 33.26
		治疗后	31.17 \pm 3.51**	4.10 \pm 1.24**	3.58 \pm 1.03**	13.14 \pm 2.72**	130.07 \pm 21.34**
对照组	44	治疗前	36.29 \pm 4.62	8.42 \pm 2.17	5.53 \pm 1.32	19.68 \pm 3.11	144.67 \pm 32.54
		治疗后	34.12 \pm 3.48*	6.37 \pm 1.83*	4.70 \pm 1.56*	17.26 \pm 3.00*	142.57 \pm 23.57*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

2.5 两组患者治疗前后血气分析指标以及 RAGE 水平比较

治疗前,两组患者血气分析指标以及 RAGE 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者

治疗前,两组患者凝血功能指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者凝血功能指标均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

O_i 、 SpO_2 、 $p_a(O_2)$ 均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组;两组患者 $p_a(CO_2)$ 、RAGE 水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表5(1 mmHg=0.133 kPa)。

表5 两组患者治疗前后血气分析指标及 RAGE 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Comparison of blood gas analysis indexes and RAGE level between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时段	血气分析指标				RAGE,ng/mL
			$p_a(CO_2)$,mmHg	SpO_2 ,%	O_i	$p_a(O_2)$,mmHg	
观察组	44	治疗前	88.58 \pm 7.28	71.19 \pm 6.71	228.08 \pm 62.47	51.27 \pm 5.19	8.75 \pm 1.62
		治疗后	45.58 \pm 4.47**	87.87 \pm 7.85**	292.51 \pm 108.07**	80.51 \pm 7.35**	5.40 \pm 1.25**
对照组	44	治疗前	88.78 \pm 7.17	72.84 \pm 6.58	225.17 \pm 63.57	50.88 \pm 5.45	8.79 \pm 1.54
		治疗后	53.26 \pm 5.07*	83.27 \pm 7.58*	249.35 \pm 78.04*	71.24 \pm 6.08*	6.58 \pm 1.42*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. vs. control group, ** $P < 0.05$

2.6 不良反应

观察组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表6。

表6 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 6 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups [case(%)]

组别	n	恶心呕吐	头痛头晕	消化不良	总发生率,%
观察组	44	1(2.27)	0(0)	1(2.27)	4.55*
对照组	44	1(2.27)	1(2.27)	1(2.27)	6.82

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. control group, * $P < 0.05$

3 讨论

由于老年 SP 患者多合并慢性疾病,机体免疫功能低下,呼吸肌强度减弱,以致呼吸肌耐力及肌力降低,从

而加重呼吸衰竭;此外,营养不足还会导致其他相关并发症发生,影响预后。因此,针对老年 SP 患者的营养状况实施干预措施,可延缓病情,改善健康状况。彭顺刚等^[7]研究发现,慢性阻塞性肺炎急性加重期合并呼吸衰竭患者早期应用肠内营养,能提高治愈率,缩短抗菌药物使用时间,提高血清白蛋白、总蛋白及总胆固醇水平,改善营养状况,促进患者康复,缩短住院时间。同时,早期肠内营养具有高效、符合生理需求、简便及价廉等优点,能补充机体所需营养,有效降低感染率,尤其对重症老年患者意义重大,已成为提高老年 SP 患者救治成功率的重要步骤之一^[8]。

自然杀伤细胞、巨噬细胞以及中性粒细胞可通过释放白细胞介素 6、TNF- α 、白细胞介素 1 等炎症因子而参

与机体防御;各种炎症因子作为始动因子,能诱导免疫活性细胞发生瀑布级联反应,导致“促炎-抑炎”因子失衡,发生全身性免疫炎症反应,从而累及心、肾等重要器官。有研究显示,严重感染性炎症反应与患者凝血功能改变密切相关^[9]。老年SP患者凝血功能存在不同程度紊乱,会进一步导致机体缺氧,加重应激反应,从而引起血管内皮细胞受损,通过间/直接作用发生弥散性血管内凝血^[10]。因此,老年SP患者除需进行抗感染、改善肺部功能、抗炎治疗外,还需进行抗凝治疗,以防治机体凝血功能紊乱及hs-CRP等炎症因子引起的凝血反应。临床研究证实,低分子肝素能有效降低hs-CRP、内皮素1水平,对血管内皮细胞具有保护作用,可减轻机体炎症反应,改善微循环,防止血栓形成,且较普通肝素作用更强^[11]。王振宁等^[12]研究指出,急性重症胰腺炎患者采用谷氨酰胺治疗后,在改善患者炎症反应、提高肠内营养方面均有显著疗效,且血尿素氮、血清肌酐、天冬氨酸转氨酶、总胆红素及丙氨酸转氨酶水平均明显降低,机械通气时间、住院时间均明显缩短。

谷氨酰胺是一种非必需氨基酸,具有保护肠道黏膜、促进机体蛋白质合成的作用,同时可参与免疫细胞代谢过程。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。本研究结果显示,治疗后两组患者IgA、IgG均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组;两组患者TNF- α 、hs-CRP、APACHE II评分均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义。观察组患者总有效率显著高于对照组,呼吸机支持时间、肺部啰音消失时间、ICU住院时间均显著短于对照组,差异均有统计学意义。

RAGE能与多种配体结合发挥效应,在多种炎症应激反应(如肺损伤等)病理过程中均有参与^[13]。APACHE II评分在SP患者预后效果评估中具有重要意义;血气分析指标能有效反映患者肺功能改善情况,是临床肺功能检测的重要指标。田佳^[14]研究指出,早期肠内营养联合谷氨酰胺和低分子肝素,能有效提高SpO₂、p_a(O₂),降低p_a(CO₂),改善机体凝血紊乱,且治疗有效率达98.18%。王国祥等^[15]研究显示,SP患者经低分子肝素治疗7 d后,p_a(O₂)明显升高,同时证实低分子肝素可改善SP患者的氧合作用。本研究结果还显示,治疗后两组患者O_i、SpO₂、p_a(O₂)均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组;两组患者p_a(CO₂)、RAGE均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义。安全性方面,观察组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义。

综上所述,在常规治疗的基础上,谷氨酰胺联合低分子肝素治疗老年SP的疗效显著,可有效改善细胞免疫功能、凝血功能和血气分析指标,降低RAGE水平,且安全性较好。由于本研究纳入的样本量较小,观察时间较短、且未对远期疗效进行观察,故此结论有待大样本、

多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 裴婷娜.强化谷氨酰胺营养支持对老年危重症患者肠屏障功能及免疫功能的影响[J].中国药业,2016,25(9):41-45.
- [2] Tu GW, Song JQ, Ting SK, et al. Acute quadriplegia caused by necrotizing myopathy in a renal transplant recipient with severe pneumonia: acute onset and complete recovery[J]. *Eur J Med Res*, 2015, 20(1):1-4.
- [3] 赵丽艳,王萍.早期肠内营养联合谷氨酰胺对老年重症急性胰腺炎营养状况的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(12):3361-3362.
- [4] 钟雷,李娟,唐运章,等.谷氨酰胺在老年危重病患者中的应用价值[J].华南国防医学杂志,2014,28(3):209-211、217.
- [5] 胡文涛,梁占财.肠内营养支持治疗对老年重症肺炎的疗效观察[J].宁夏医学杂志,2013,35(5):401-403.
- [6] Wan QJ, Hu HF, He YC, et al. Severe pneumonia in mycophenolate mofetil combined with low-dose corticosteroids-treated patients with immunoglobulin A nephropathy [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2015, 31(1):42-46.
- [7] 彭顺刚,卢建刚,曾秋蓉,等.肠内营养支持对老年慢阻肺急性加重期合并呼吸衰竭患者心肺功能及免疫功能的影响[J].临床肺科杂志,2016,21(2):261-264.
- [8] 郭感恩.早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎患者的效果观察及对炎症细胞因子的影响[J].国际医药卫生导报,2015,21(12):1690-1692.
- [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] Morton B, Pennington SH, Gordon SB. Immunomodulatory adjuvant therapy in severe community-acquired pneumonia[J].*Expert Rev Respir Med*, 2014, 8(5):587-596.
- [11] 孙炜.低分子肝素钠辅助治疗D-二聚体升高老年重症肺炎患者的疗效[J].实用临床医药杂志,2015,15(3):134-135.
- [12] 王振宁,卢晓敏.谷氨酰胺治疗急性重症胰腺炎患者的疗效及对炎症细胞因子与肝功能的影响[J].医学综述,2016,22(12):2434-2437.
- [13] Tagami T, Matsui H, Yasunaga H. Antithrombin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study: reply[J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(9):1470-1479.
- [14] 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.
- [15] 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.

(收稿日期:2016-10-30 修回日期:2017-06-20)

(编辑:陈宏)