



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.10.016

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.10.016

## · 临床诊治经验与教训 ·

# 免疫球蛋白联合谷氨酰胺对重症监护室老年重症肺炎患者痰液性状及高迁移率族蛋白 B-1/白细胞介素-17 信号通路的影响

黄珉珉 李佳 褚一鸣

[关键词] 肺炎; 免疫球蛋白; 谷氨酰胺; 信号通路; 痰液性状

[中图分类号] R969 [文献标识码] B

重症肺炎(SP)为多发于老年人群的呼吸系统疾病,具有早期症状隐匿、诱发因素多、病情进展快等特点,致使临床治疗难度增大,预后恢复较差<sup>[1]</sup>。相关报道显示,老年 SP 患者机体营养物质大量损耗,致使营养缺失,且由于老年人群自身状况不佳,营养状态受损更为严重<sup>[2]</sup>。因此,积极寻找老年 SP 最佳治疗方案至关重要。目前临床常采用抗感染、纠正酸碱失衡、祛痰等治疗,可一定程度改善营养状态及预后恢复,但对于部分患者在抗凝、抗炎方面仍存不足。国内学者发现谷氨酰胺为人体维持营养状态必须营养物质,与肠道健康及机体免疫力密切相关<sup>[3]</sup>。人免疫球蛋白(Ig)主要应用于临床重症感染、免疫缺陷疾病治疗中,可有效缓解机体炎症状态,且具有一定抗感染功效<sup>[4]</sup>,推测其可降低 SP 患者肺部感染风险。但临床关于 Ig 对 SP 作用机制相关研究较少,基于此,本研究初步分析人 Ig 联合谷氨酰胺治疗老年 SP 的临床效果。

## 对象与方法

1. 对象:纳入 2021 年 3 月~2022 年 3 月我院重症监护室(ICU)老年 SP 患者 83 例,随机分为对照组(41 例)和研究组(42 例)。纳入标准:(1)均符合《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 版)》<sup>[5]</sup>中 SP 相关诊断标准;(2)年龄≥60 岁。排除标准:(1)合并重大脏器功能障碍;(2)合并造血系统疾病、凝血功能障碍;(3)精神异常无法配合本研究;(4)恶性肿瘤;(5)合并其他呼吸系统疾病。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有患者均知情同意。

## 2. 方法

(1)治疗方法:入院后所有患者均予常规治疗,包括吸氧、抗生素、止咳化痰、肠内营养支持、纠正水电解质等,伴低氧血症患者予机械通气治疗。对照组在此基础上予谷氨酰胺治疗:经鼻肠管注入,每次将 50 ml 谷氨酰胺与 100 ml 温水相溶后均匀注入,每日 3 次,连续使用 2 周。研究组在对照组基础上联合人 Ig 0.4 g/kg 每日 1 次静脉注射治疗,连续使用 7 d。

(2)观察指标:①基线资料:包括性别、年龄、BMI、病程、疾病类型(单侧肺炎、双侧肺炎)、低氧血症及肺部感染情况。②血清指标及气道峰压(PIP):检测所有患者入院时、治疗 2 周后血

清免疫指标(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、IgA、IgG)、高迁移率族蛋白 B-1(HMGB-1)、IL-17 水平及 PIP。血清 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 水平采用放射免疫分析法测定,血清 IgA、IgG、HMGB-1、IL-17 水平采用酶联免疫吸附法测定。PIP 采用福禄克 VT650 型呼吸机检测仪测定。③痰液性状等级:I 级:痰液易咯出,呈白色或米白色泡沫状,存在湿化过度;II 级:痰液需用力咯出,呈黄白色或白色,黏稠度较大,湿化较小;III 级:痰液不易咯出,呈黄白色或黄色,黏稠度较大或成团块状,湿化不足。④量表评分:临床肺部感染评分(CPIS):用于评估感染严重程度,包括器官分泌物、体温、X 线胸片、WBC 计数、肺部浸润影的进展情况及气管吸物培养,总分 12 分,分数越高表示感染程度越严重;急性生理学和慢性健康状况评分系统(APACHE)II 评分:用于评估病情严重程度,包括年龄、急性生理学、慢性健康状况,总分 71 分,分数越高表示病情越严重。⑤疗效:治疗 2 周后评估所有患者疗效。实验室指标、临床症状、病原学检测中 2 项及以上正常为显效;实验室指标、临床症状、病原学检测有所改善为有效;未达以上标准为无效;总有效率(%)=(有效例数+显效例数)/总例数×100%。

3. 统计学方法:应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,等级资料采用 *U* 检验。以 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

## 结 果

1. 两组患者基线资料比较:两组患者基线资料比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

2. 两组患者疗效比较:研究组患者总有效率高于对照组( $\chi^2 = 5.332, P = 0.021$ )。见表 2。

表 2 两组患者疗效比较[例, (%) ]

组别	例数	无效	有效	显效	总有效
研究组	42	2(4.76)	9(21.43)	31(73.81)	40(95.24)
对照组	41	9(21.95)	7(17.07)	25(60.98)	32(78.05)

3. 两组患者治疗前后 PIP、APACHE II 评分、CPIS 及痰液性状等级比较:治疗前两组患者 PIP、APACHE II 评分、CPIS 及痰液性状等级比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗 2 周后,两组患者 PIP、APACHE II 评分及 CPIS 均较同组治疗前降低,且

表 1 两组患者基线资料比较[例,(%)]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	病程 (d)	疾病类型		低氧血症	肺部感染
						单侧肺炎	双侧肺炎		
研究组	42	26/16	66.85 ± 2.32	23.18 ± 1.02	7.28 ± 1.53	22(52.38)	20(47.62)	10(23.81)	8(19.05)
对照组	41	24/17	66.43 ± 2.46	23.32 ± 1.14	6.97 ± 1.62	20(48.78)	21(51.22)	11(26.83)	10(24.39)
χ <sup>2</sup> /t 值		3.595	0.800	0.589	0.897		0.108	0.100	0.349
P 值		0.060	0.426	0.557	0.373		0.743	0.752	0.555

表 3 两组患者治疗前后 PIP、APACHE II 评分、CPIS 及痰液性状等级比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	PIP (cmH <sub>2</sub> O)	APACHE II 评分 (分)	CPIS (分)	痰液性状等级[例,(%)]		
						I 级	II 级	III 级
研究组	治疗前	42	31.28 ± 3.41	23.25 ± 4.18	11.36 ± 1.12	11(26.19)	18(42.86)	13(30.95)
	治疗 2 周后	42	17.65 ± 1.52 <sup>ab</sup>	8.13 ± 1.65 <sup>ab</sup>	2.87 ± 0.91 <sup>ab</sup>	27(64.29) <sup>ab</sup>	12(28.57) <sup>ab</sup>	3(7.14) <sup>ab</sup>
对照组	治疗前	41	30.75 ± 3.36	22.76 ± 4.09	11.19 ± 1.05	14(34.15)	16(39.02)	11(26.83)
	治疗 2 周后	41	18.93 ± 1.67 <sup>a</sup>	9.22 ± 1.74 <sup>a</sup>	3.56 ± 1.16 <sup>a</sup>	17(41.46)	15(36.59)	9(21.95)

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与同期对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

表 4 两组患者治疗前后血清免疫指标及 HMGB-1、IL-17 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	IgA (μg/L)	IgG (μg/L)	CD3 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	HMGB-1 (μg/ml)	IL-17 (pg/ml)
研究组	治疗前	42	1.12 ± 0.36	5.89 ± 1.37	53.19 ± 6.28	1.08 ± 0.22	3.72 ± 1.20	84.09 ± 15.23
	治疗 2 周后	42	2.41 ± 0.68 <sup>ab</sup>	10.75 ± 2.46 <sup>ab</sup>	65.27 ± 8.13 <sup>ab</sup>	1.51 ± 0.27 <sup>ab</sup>	1.46 ± 0.41 <sup>ab</sup>	56.37 ± 9.28 <sup>ab</sup>
对照组	治疗前	41	1.25 ± 0.41	6.14 ± 1.45	54.06 ± 6.55	1.11 ± 0.24	3.58 ± 1.16	82.71 ± 14.64
	治疗 2 周后	41	2.02 ± 0.65 <sup>a</sup>	9.40 ± 2.11 <sup>a</sup>	61.30 ± 7.68 <sup>a</sup>	1.38 ± 0.26 <sup>a</sup>	1.71 ± 0.53 <sup>a</sup>	61.53 ± 10.69 <sup>a</sup>

注:与同组治疗前对比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与同期对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

研究组均低于同期对照组( $P < 0.05$ )。研究组痰液性状等级为 I 级患者比例高于同组治疗前,II 级和 III 级患者比例均低于同组治疗前;研究组痰液性状等级为 I 级患者比例高于同期对照组,II 级和 III 级患者比例均低于同期对照组( $P < 0.05$ )。见表 3。

4. 两组患者治疗前后血清免疫指标及 HMGB-1、IL-17 水平比较:治疗前两组患者血清免疫指标及 HMGB-1、IL-17 水平比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 2 周后两组患者血清免疫指标水平均较同组治疗前升高,且研究组均高于同期对照组;而两组患者血清 HMGB-1、IL-17 水平均较同组治疗前降低,且研究组均低于同期对照组( $P < 0.05$ )。见表 4。

讨 论

SP 为 ICU 常见呼吸系统急危重症之一,具有起病急、进展快、病情重等特点,如未得到及时干预,短时间内即可出现呼吸衰竭等严重病症,累及肺外脏器,严重时可致肝肾等多个脏器衰竭,对患者生命安全造成严重威胁<sup>[6]</sup>。老年 SP 患者免疫功能随年龄增长而下降,对抗菌药物敏感性降低,营养状态受损严重,临床在进行常规治疗外,积极给予营养支持、增强免疫治疗也至关重要<sup>[1]</sup>。

相关研究结果显示,早期营养支持对于 SP 具有较好的临床效果,谷氨酰胺可调节免疫代谢,从而发挥保护肠道黏膜的作用,但 SP 患者往往伴随全身炎症反应,会释放大量的促炎因子,致使凝血功能受到影响,引起血栓及微循环障碍<sup>[7]</sup>,因此,需结合抗炎、抗感染及抗凝治疗,预防机体凝血功能紊乱。本研究结果发现,研究组患者治疗总有效率及治疗 2 周后 PIP、APACHE II 评分、CPIS 均高于对照组,提示人 Ig 联合谷氨酰胺治疗老年 SP 疗效显著,可有效缓解临床症状及病情,降低肺部感染发生风险。人 Ig 在初级免疫应答中发挥重要作用,可抑制

毒素分泌并减轻毒素作用,从而发挥抗感染作用。国内学者研究发现,常规抗生素联合应用人 Ig 后 SP 患儿咳嗽症状、体温及肺部啰音均显著改善<sup>[8]</sup>,本研究结果与其基本一致。IgA、IgG 为体液免疫过程中的球蛋白,可与病原体结合,通过免疫应答清除病原体,当其分泌不足时,病原体无法及时清除从而侵入机体,引起感染性疾病,持续感染后,IgA、IgG 分泌进一步受抑制,加重病情,因此,SP 患者维持 Ig 正常水平至关重要<sup>[9]</sup>。本研究发现,研究组治疗 2 周后免疫指标水平均高于对照组,说明人 Ig 可改善患者免疫功能、促进病情好转,可能原因在于人 Ig 为一种具有抗体活性的球蛋白,具有抗病毒、抗细菌等多种功能,可直接抑制未成熟 T 淋巴细胞增殖及血清炎性介质分泌,从而发挥抗炎作用,同时可提高淋巴细胞免疫功能,增强机体抗感染能力<sup>[10]</sup>。

HMGB-1 可通过刺激巨噬细胞分泌多种促炎因子,维持机体炎症反应,而 IL-17 与单核细胞趋化蛋白-1 均可通过趋化 WBC 促使局部发生炎症,从而加重病情<sup>[11]</sup>。有研究表明,老年 SP 患者血清 HMGB-1 水平与 IL-17 水平均上升,且呈线性关系<sup>[12]</sup>。本研究显示,治疗 2 周后两组患者血清 HMGB-1、IL-17 水平均明显降低,且研究组均低于同期对照组,提示加用人 Ig 可促进老年 SP 患者 HMGB-1/IL-17 信号通路改善,抑制炎症状态,促进病情好转,推测 HMGB-1/IL-17 信号传导轴在老年 SP 病情进展中发挥重要作用,可用于临床监测评估病情及预后,早期阻断 HMGB-1/IL-17 信号通路传导可有效促进老年 SP 患者预后恢复。呼吸道黏膜功能的恢复有利于 SP 患者病情好转,本研究显示治疗 2 周后,研究组痰液性状等级为 I 级患者比例高于同期对照组,II 级和 III 级患者比例均低于同期对照组,说明谷氨酰胺基础上联合人 Ig 治疗能有效降低局部炎性因



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.10.017

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.10.017

## · 病例报告 ·

# 双份脐带血干细胞移植后多次血型转变一例

刘金霞 张耀臣 庞宇慧

[关键词] 脐带血干细胞移植; 血型转变; 双份

[中图分类号] R733.7; R551.3

[文献标识码] B

患者,男,17岁,因“发现皮肤瘀点、瘀斑5个半月”于2019年8月30日入院。患者自诉2019年3月15日发现皮肤瘀点、瘀斑,外院血常规:WBC计数正常,血红蛋白(Hb)83 g/L,PLT计数 $31 \times 10^9/L$ ;行骨髓涂片、骨髓活检等(具体结果不详)检查后诊断为骨髓增生异常综合征(MDS)伴多系血细胞发育异常,口服达那唑(每次0.2 g,每日3次)治疗5个月余效果不佳,间断输注PLT,为求进一步治疗转入我院。既往体健,家族史无特殊。体格检查:身高185 cm,体重85 kg,体表面积 $2.1 m^2$ 。贫血貌,皮肤散在出血点,其他无明显异常。实验室检查:血常规:WBC计数正常,Hb 108 g/L,PLT计数 $18 \times 10^9/L$ 。骨髓涂片结果:有核细胞增生活跃,原粒5%、红系21.5%、原单10%、幼单16%;流式细胞学支持该群细胞为髓系来源。急性髓系白血病(AML)融合基因检查结果阴性。染色体:46,XY[23]。入院诊断:AML(MDS转化)。予CAG(盐酸阿柔比星20 mg d1、3、5、7,阿糖胞苷每次20 mg、每12小时1次、d1~14,重组人粒细胞集落刺激因子300  $\mu g$ ,d0~14)方案化疗1疗程,化疗结束2周复查骨髓涂片:有核细胞增生明显活跃,原粒1%、原单6.5%、幼单12%。经患者及家属同意后行非血缘脐带血造血干细胞移植(UCBT)。供、受者配型数据见表1。预处理方案:放射治疗(TBI)+环磷酰胺(Cy)+阿糖胞苷(Ara-c)+氟达拉滨(Flu)+抗人T细胞免疫球蛋白(ATG)+司莫司汀(Me-CCNU),予环孢素(CSA)+吗替麦考酚酸酯+甲氨蝶呤+重组抗CD25人源化单克隆抗体预防急性移植物抗宿主病(aGVHD)。2019年10月24日患者回输双份非血缘脐带血造血干细胞,输注当天定义为01d,回输后第1天为+1d,以后依次递推,+20d中性粒细胞植活,+25d PLT植活,+31d血常规恢复正常。UCBT后60 d内仅出现肝脏aGVHD I度、巨细胞病毒(CMV)血症,经对症治疗均缓解。UCBT后多次行骨髓穿刺检查均为白血病完全缓解(CR)状态。2019年11月8日移植后供受者嵌合率检测:受者自身来源细胞所占比例为16%,脐带血JX20131121003来源细胞所占比例为62%,脐带血JX20151024004来源细胞所占比例为22%,以后分别于2019年11月27日、12月25日、2020年2月17日、4月17日、5月25日、6月22日、7月15日、9月7日、10月10日、2021年1月25日行第2~11次移植后供受者嵌合率检测:受者自身来源细胞所占比例均为0%,脐带血JX20131121003来源细胞所占比例分别为84%、75%、65%、81%、53%、57%、59%、72%、75%及76%,脐带血JX20151024004来源细胞所占比例分别为16%、25%、35%、19%、47%、43%、41%、28%、25%及24%。

作者单位:050021 河北省石家庄平安医院血液科

通讯作者:庞宇慧,E-mail:pangyuhui999@163.com

子水平,促进呼吸道黏膜功能恢复,从而稀释呼吸道内痰液浓度,降低临床吸痰难度,使大部分患者可自行排出痰液、减少吸痰次数,进而促进病情好转。

综上所述,人Ig联合谷氨酰胺治疗老年SP效果显著,可有效促进临床症状改善,降低感染风险,显著抑制HMGB-1/IL-17信号通路传导,提高机体免疫力,改善痰液性状。

## 参 考 文 献

- [1] 高春,高丽华,赵军,等.不同纤维支气管镜肺泡灌洗液量对重症肺炎的疗效和病原学检测结果的影响[J].临床内科杂志,2021,38(7):489-490.
- [2] 李涛,宋超,王妍.血清presepsin,Ghrelin及APACHE II评分评估老年重症肺炎患者预后的价值研究[J].国际检验医学杂志,2022,43(8):940-944.
- [3] 陆伟霞.利奈唑胺注射液联合低分子肝素和谷氨酰胺治疗重症肺炎的临床研究[J].中国医学创新,2019,16(19):46-49.
- [4] Mikocziova I,Greif V,Sollid LM.Immunoglobulin germline gene variation and its impact on human disease[J].Genes Immun,2021,22(4):205-217.
- [5] 瞿介明,曹彬.中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年

版)[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(4):253-279.

- [6] Martin-Loeches I,Torres A.New guidelines for severe community-acquired pneumonia[J].Curr Opin Pulm Med,2021,27(3):210-215.
- [7] 陈皓伦,崔志新,唐绮云,等.早期肠内营养在重症肺炎并胃肠功能障碍患者中的应用[J].海南医学,2022,33(2):166-168.
- [8] 惠晓君,齐玉敏,王品,等.人免疫球蛋白联合拉氧头孢钠治疗新生儿感染性肺炎的临床研究[J].现代药物与临床,2021,36(10):2098-2102.
- [9] 方昌全,徐丽敏,邹丽,等.重症肺炎患者Th17及Treg相关细胞因子的动态变化[J].临床肺科杂志,2022,27(5):665-667.
- [10] Zhou L,Li Y,Xu Z,et al.Increased Total Serum Immunoglobulin E Is Likely to Cause Complications of Mycoplasma pneumoniae Pneumonia in Children[J].Front Cell Infect Microbiol,2021,24(11):783.
- [11] 张泽莲,刘培俊,陈娟,等.桑黄素通过抑制HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B通路改善重症肺炎大鼠肺损伤[J].免疫学杂志,2022,38(6):478-486.
- [12] 柴明思.多沙普仑联合无创通气对重症肺炎合并呼吸衰竭患者血清sTREM-1、HMGB-1水平的影响[J].吉林医学,2022,43(3):729-731.

(收稿日期:2023-05-12)

(本文编辑:余晓曼)