

# 布地奈德混悬液联合胸腺肽 $\alpha 1$ 减少老年气管切开患者肺部感染

张新峰 刘自双 陈珊珊 刘芳芳 魏莉\*

首都医科大学附属北京康复医院老年康复中心,北京 100040

**摘要** 目的:探讨布地奈德混悬液联合胸腺肽  $\alpha 1$  对老年气管切开患者肺部感染的预防作用。方法:回顾性分析 2017 年 10 月-2018 年 10 月首都医科大学附属北京康复医院收治的 98 例老年气管切开患者的临床资料,按照不同治疗方法分为 A 组(胸腺肽  $\alpha 1$ )和 B 组(胸腺肽  $\alpha 1$  + 布地奈德混悬液)。对比 2 组患者的住院时间,治疗前和拔管即刻体液免疫功能、细胞免疫功能、机械通气期间肺部感染发生率及药物不良反应发生率。结果:B 组患者的住院时间短于 A 组( $P < 0.05$ );治疗前 2 组患者各项免疫功能指标比较,差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。与治疗前比较,拔管即刻 2 组患者 IgG、IgA、IgM、补体 C3、补体 C4、自然杀伤细胞(NK)比例、CD3<sup>+</sup> 比例、CD4<sup>+</sup> 比例、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 值升高,且 B 组更高( $P$  均  $< 0.05$ ),CD8<sup>+</sup> 比例降低,且 B 组更低( $P < 0.05$ );机械通气期间 2 组患者肺部感染发生率分别为 1.92% 和 17.39%,B 组低于 A 组( $P < 0.05$ );2 组患者药物不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:对于老年气管切开患者应用布地奈德混悬液联合胸腺肽  $\alpha 1$ ,能够缩短治疗时间,提高患者免疫功能,降低肺部感染发生率。

**关键词** 布地奈德; 胸腺肽  $\alpha 1$ ; 老年人; 气管切开; 肺部感染

中图分类号 R562 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20210608

**Budesonide suspension combined with thymosin  $\alpha 1$  reduced incidence of pulmonary infection in elderly patients with tracheotomy** ZHANG Xin-feng, LIU Zi-shuang, CHEN Shan-shan, LIU Fang-fang, WEI Li\*. Geriatric Rehabilitation Center, Beijing Rehabilitation Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100040, China  
Corresponding author: WEI Li, E-mail: scaiclm@163.com

**Abstract** Objective: To investigate the preventive effect of budesonide suspension combined with thymosin  $\alpha 1$  on pulmonary infection in elderly patients with tracheotomy. Methods: The data of 98 elderly tracheotomy patients admitted to the hospital were retrospectively analyzed. The patients were divided into group A (thymosin  $\alpha 1$ ) and group B (thymosin  $\alpha 1$  + budesonide suspension) according to different treatment protocols. The length of hospital stay, the humoral immune function and cellular immune function indexes before and immediately after extubation, the incidence of lung infection during mechanical ventilation, and the incidence of adverse drug reactions during mechanical ventilation were compared between the two groups. Results: The hospital stay in the group B was shorter than that in group A ( $P < 0.05$ ). There were no significant differences in the immune function indexes between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ). The IgG, IgA, IgM, complement C3, complement C4, NK cell ratio, CD3<sup>+</sup> ratio, CD4<sup>+</sup> ratio, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> values immediately after extubation were increased in both groups ( $P < 0.05$ ), and those in the group B were higher than those in group A ( $P < 0.05$ ). CD8<sup>+</sup> ratio was reduced in both groups ( $P < 0.05$ ), and that in the group B was lower than in group A ( $P < 0.05$ ). The incidence of pulmonary infection during mechanical ventilation in the two groups was 1.92% and 17.39%, respectively, and that in group B was lower than that in group A ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between the two groups ( $P < 0.05$ ). Conclusion: For elderly patients with tracheotomy, budesonide suspension combined with thymosin  $\alpha 1$  can reduce treatment time, improve the immune function of patients and decrease the incidence of pulmonary infection.

**Key words** Budesonide; Thymosin  $\alpha 1$ ; Elderly; Tracheotomy; Pulmonary infection

老年患者免疫功能衰退,气管切开后易发生肺部感染<sup>[1]</sup>。胸腺肽  $\alpha 1$  是人工合成的高纯度小分子多肽,具有提高细胞免疫和体液免疫的功能,抑制呼吸道细菌滋生繁殖,预防肺部感染<sup>[2]</sup>。而布地奈德混悬液的主要成分是糖皮质激素,具有较高的亲脂性,能够稀释痰液,抑制过敏递质分泌,降低炎症反

应,减少痰液分泌<sup>[3]</sup>。本研究将布地奈德混悬液联合胸腺肽  $\alpha 1$  应用于老年气管切开患者,报道如下。

## 资料与方法

一般资料 回顾性分析 2017 年 10 月-2018 年 10 月首都医科大学附属北京康复医院收治的 98 例

\* 通信作者:魏莉, E-mail: scaiclm@163.com,北京市石景山八大处西下庄

老年气管切开患者的临床资料,按照不同治疗方法分为A组(胸腺肽 $\alpha 1$ )和B组(胸腺肽 $\alpha 1$ +布地奈德混悬液)。其中A组46例(男24,女22),年龄60~83岁,平均(69.1 $\pm$ 10.2)岁,行气管切开术的原发病:颅脑损伤25例,脑出血13例,脑梗死6例,高位颈髓损伤2例,封管时间13~16d,平均(15.83 $\pm$ 2.62)d,拔管时间16~20d,平均(18.02 $\pm$ 3.15)d;B组52例(男27,女25),年龄60~83岁,平均(68.9 $\pm$ 10.2)岁,行气管切开术的原发病:颅脑损伤27例,脑出血15例,脑梗死8例,高位颈髓损伤2例,封管时间13~17d,平均(15.90 $\pm$ 2.67)d,拔管时间16~21d,平均(18.74 $\pm$ 3.29)d。2组间资料比较,差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。

**纳入与排除标准** 纳入标准:入院后48h经X线检查未发生感染患者;无严重并发症患者。排除标准:治疗期间死亡患者;严重意识障碍患者;心、肝、肾功能不全者;其他疾病感染患者;癌症患者。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属均知情并签署同意书。

**方法** 机械通气期间,A组给予胸腺肽 $\alpha 1$ (成都地奥九泓制药,国药准字H20020545),1.6mg胸腺肽 $\alpha 1$ ,皮下注射,1次/d。患者术后行气管切开机械通气,并采取雾化吸入联合常规排痰,具体方法:0.75mg硫酸特步他林(成都华宇制药有限公司,国药准字H20010703)和15mg盐酸氨溴索(德国勃林格殷格翰公司,国药准字J20140032)加入面罩型雾化吸入器,采用密闭式吸痰管吸痰,给予支气管扩张剂、抗感染和支持治疗,同时给予丙种球蛋白治疗(10g丙种球蛋白用稀释液配置成50mL,静脉滴注,1次/d),定时翻身、拍背、口腔护理等,加强气管切开后呼吸道管理。

机械通气期间,B组在A组的治疗基础上给予布地奈德混悬液(阿斯利康制药有限公司,国药准字H20140475),2mL/次,雾化吸入,1次/d。

**观察指标** ①住院时间;②液免疫功能指标:治疗前和拔管即刻所有患者清晨空腹采血3~5mL,于恒温离心机离心,以3500转/min,离心10min,取上清。将血清样品与测定试剂按照步骤依次加入酶标板,然后用酶标仪进行测定,测定指标包括IgG、IgA、IgM、补体C3、C4;③细胞免疫功能指标:治疗前和拔管即刻所有患者清晨空腹静脉采血1mL,于6h后进行荧光标记,标记自然杀伤细胞(NK)和T细胞亚群,按照说明书制定上机样本,在流式细胞仪上进行检测,测定指标包括NK细胞比例、CD3 $^+$ 比例、

CD4 $^+$ 比例和CD8 $^+$ 比例,并计算CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 值;④肺部感染发生率:肺部感染诊断标准<sup>[4]</sup>为呼吸道分泌物明显增多,气管分泌物呈脓性,且T $>38^{\circ}\text{C}$ ,血常规检查白细胞 $>1.5\times 10^{10}$ 个/mL,呼吸音粗糙;⑤药物不良反应发生率:布地奈德混悬液不良反应有血管神经性水肿、支气管痉挛、发热、头痛;胸腺肽 $\alpha 1$ 不良反应有胃肠道反应、恶心、食欲不振。

**统计学分析** 采用SPSS 22.0统计学软件。计数资料用百分数(%)表示,用 $\chi^2$ 检验,若理论频数为1~5则需校正;计量资料用( $\bar{x}\pm s$ )表示,用 $t$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结果

**住院时间** B组患者的住院时间(23.51 $\pm$ 3.91)d短于A组(25.83 $\pm$ 2.28)d( $P<0.05$ )。

**体液免疫功能** 治疗前2组患者各项体液免疫功能指标比较,差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。与治疗前比较,拔管即刻,2组患者IgG、IgA、IgM、补体C3、C4比例升高( $P$ 均 $<0.05$ ),且B组更高( $P<0.05$ ),见表1。

**细胞免疫功能** 治疗前2组患者各项细胞免疫功能指标比较,差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。与治疗前比较,拔管即刻2组患者NK细胞比例、CD3 $^+$ 比例、CD4 $^+$ 比例和CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 值升高( $P$ 均 $<0.05$ ),且B组更高( $P<0.05$ ),CD8 $^+$ 比例降低,且B组更低( $P<0.05$ ),见表2。

**肺部感染发生率** 机械通气期间,B组肺部感染患者1例(1.92%),A组肺部感染患者8例(17.39%)。B组肺部感染发生率低于A组( $P=0.022$ )。

**药物不良反应发生率** 机械通气期间,B组患者神经性水肿2例,发热2例,头痛1例,不良反应发生率为9.62%(5/52);A组食欲不振2例,恶心1例,不良反应发生率为6.52%(3/46),2组比较,差异无统计学意义( $P=0.850$ )。

## 讨论

老年气管切开术后并发症较多,以肺部感染最为常见<sup>[5]</sup>。气管切开后呼吸道分泌物淤积,阻塞气管,容易引发肺部感染<sup>[6]</sup>。目前主要采用叩背、吸痰及保持呼吸道通畅等常规预防肺部感染<sup>[7]</sup>。老年患者免疫机能严重降低,极易引发肺部感染<sup>[8]</sup>。因此,抑制炎症反应,提高免疫功能,减少痰液分泌是预防老年气管切开后肺部感染的关键。

表1 2组患者体液免疫功能指标比较(g/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例	IgG		IgA		IgM	
		治疗前	拔管即刻	治疗前	拔管即刻	治疗前	拔管即刻
A组	46	10.29 ± 1.58	11.52 ± 1.72*	1.31 ± 0.21	1.61 ± 0.28*	0.96 ± 0.15	1.14 ± 0.19*
B组	52	10.36 ± 1.62	12.61 ± 2.08**	1.25 ± 0.19	1.75 ± 0.32**	0.91 ± 0.14	1.25 ± 0.23**
t值	-	0.216	2.805	1.485	2.291	1.706	2.561
P值	-	0.829	0.006	0.141	0.024	0.091	0.012

组别	例	补体 C3		补体 C4	
		治疗前	拔管即刻	治疗前	拔管即刻
A组	46	0.87 ± 0.12	1.38 ± 0.23*	0.22 ± 0.03	0.33 ± 0.05**
B组	52	0.89 ± 0.14	1.51 ± 0.26**	0.23 ± 0.04	0.36 ± 0.06*
t值	-	0.754	2.607	1.385	2.669
P值	-	0.453	0.011	0.169	0.009

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与A组比较,\*\* $P < 0.05$

表2 2组患者细胞免疫功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例	NK细胞(%)		CD3 <sup>+</sup> (%)		CD4 <sup>+</sup> (%)	
		治疗前	拔管即刻	治疗前	拔管即刻	治疗前	拔管即刻
A组	46	27.35 ± 4.58	30.75 ± 5.38*	56.22 ± 8.31	63.20 ± 10.12*	27.32 ± 4.29	32.47 ± 5.13*
B组	52	27.41 ± 4.62	32.99 ± 5.51**	56.18 ± 8.27	67.83 ± 10.38**	27.35 ± 4.34	34.81 ± 5.24**
t值	-	0.064	2.031	0.024	2.230	0.034	2.228
P值	-	0.949	0.045	0.981	0.028	0.973	0.028

组别	例	CD8 <sup>+</sup> (%)		CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> 值	
		治疗前	拔管即刻	治疗前	拔管即刻
A组	46	35.52 ± 5.67	29.07 ± 5.85*	0.76 ± 0.11	1.12 ± 0.17*
B组	52	35.48 ± 5.72	26.33 ± 4.57**	0.77 ± 0.12	1.32 ± 0.22**
t值	-	0.035	2.599	0.428	4.987
P值	-	0.972	0.011	0.670	0.000

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与A组比较,\*\* $P < 0.05$

本研究发现,在加强呼吸道管理的基础上给予布地奈德混悬液雾化吸入,能够降低痰液粘稠度,减少刺激性咳嗽及气道出血,增强排痰效果,改善肺功能,进而加快患者康复进程<sup>[9]</sup>。布地奈德混悬液联合胸腺肽 $\alpha 1$ 用于预防老年气管切开患者能够提高患者体液免疫指标,预防肺部感染。胸腺肽 $\alpha 1$ 是胸腺肽第V组分中最具免疫活性的成分,能够诱导T细胞分化成熟,增加机体免疫细胞数量,有效预防肺部感染<sup>[10]</sup>。布地奈德混悬液可以选择性地结合糖皮质激素受体,抑制过敏递质分泌和病原菌繁殖,使病原菌失去破坏宿主细胞的能力,直接进入支气管发挥抗炎、抗渗出、抗过敏的作用,从而提高患者机体体液免疫功能<sup>[11]</sup>。

此外,布地奈德混悬液联合胸腺肽 $\alpha 1$ 用于预防老年气管切开患者肺部感染能够提高患者细胞免疫指标。其中,CD3<sup>+</sup>比例越高,外周血细胞总数越多,更易识别抗原所产生的活化信号,稳定T细胞受体结构,增强吞噬细胞的抗感染作用,CD4<sup>+</sup>比例

越高,辅助细胞数越多,主要用于传递信息,能够防止免疫损伤进展,重建免疫功能,CD8<sup>+</sup>比例反映抑制细胞数量,主要用于杀死感染细胞,能够识别抗原产生的活化信号,增强T细胞与靶细胞之间的相互作用,NK细胞,由骨髓细胞发育而成,具有免疫监视功能,可以预防肺部感染。CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>是免疫系统中淋巴细胞的重要组成部分,是判断机体免疫功能紊乱的敏感指标,若CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>降低,说明免疫功能严重下降,患者感染发生率则显著增高<sup>[12,13]</sup>。本研究中A组和B组拔管即刻CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值均升高且B组均高于A组,拔管即刻CD8<sup>+</sup>均下降且B组低于A组,提示布地奈德混悬液联合胸腺肽 $\alpha 1$ 能够有效调节老年气管切开患者的外周血T淋巴细胞亚群水平<sup>[12,13]</sup>。布地奈德混悬液可以作用于患者多个气道的炎症反应环节,抑制气道中的炎症因子合成与分泌,调节平滑肌细胞中 $\beta$ 肾上腺素受体反应途径,从而降低机体

- [J]. JAMA, 2018, 319(1): 62-75.
- 13 Zhu J, Yao K, Guo J, et al. miR-181a and miR-150 regulate dendritic cell immune inflammatory responses and cardiomyocyte apoptosis via targeting JAK1-STAT1/c-Fos pathway[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(11): 2884-2895.
  - 14 Bergman P, Piket E, Khademi M, et al. Circulating miR-150 in CSF is a novel candidate biomarker for multiple sclerosis[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2016, 3(3): e219.
  - 15 Möhnle P, Hirschberger S, Hinske LC, et al. MicroRNAs 143 and 150 in whole blood enable detection of T-cell immunoparalysis in sepsis[J]. Mol Med, 2018, 24(1): 54-63.
  - 16 王焕焕, 孙建荣, 刘文林. 脓毒症患者血清中内皮糖蛋白和肝素结合性表皮生长因子表达水平及其临床价值[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(6): 494-496.
  - 17 Liu H, Wang SY, Li XD, et al. The expression of TRPM7 in serum of patients with sepsis, its influences on inflammatory factors and prognosis, and its diagnostic value[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(9): 3926-3932.
  - 18 朱志侠, 许振伟, 黄燕龙, 等. 外周血 IL-18/IL-35 联合 PCT 检测对脓毒症病情和预后评估的临床价值[J]. 中国急救医学, 2018, 38(12): 1065-1069.

(2020-09-25 收稿 2021-10-25 修回)

(上接第 479 页)

炎症反应程度<sup>[14]</sup>。而胸腺肽  $\alpha 1$  通过介导非特异性免疫, 提高患者免疫功能<sup>[15]</sup>。因此, 二者联合应用, 在抑制炎症反应的同时, 增强患者的免疫功能, 增强作用效果, 从而有效预防肺部感染。

#### 参考文献

- 1 Carillo C, Pecoraro Y, Anile M, et al. Colistin-based treatment of multidrug-resistant gram-negative bacterial pulmonary infections after lung transplantation[J]. Transplant Proc, 2019, 51(1): 202-205.
- 2 Romani L, Oikonomou V, Moretti S, et al. Thymosin  $\alpha 1$  represents a potential potent single molecule based therapy for cystic fibrosis [J]. Nat Med, 2017, 23(5): 590-600.
- 3 Mohamed HS, Meguid MM. Effect of nebulized budesonide on respiratory mechanics and oxygenation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: Randomized controlled study [J]. Saudi J Anaesth, 2017, 11(1): 9-14.
- 4 刘朝晖, 钟南山主审. 临床肺部感染病学[M]. 广州市: 广东科技出版社, 2010: 112-115.
- 5 Sharan R, Perez-Cruz M, Kervoaze G, et al. Interleukin-22 protects against non-typeable Haemophilus influenzae infection; alteration during chronic obstructive pulmonary disease [J]. Mucosal Immunol, 2017, 10(1): 139-149.
- 6 Kotetsu Y, Ikegame S, Takebe-Akazawa K, et al. A case of IgG 4-related lung disease complicated by asymptomatic chronic Epstein-Barr virus infection [J]. Clin Respir J, 2017, 11(6): 1012-1017.
- 7 Wang Y, Jiang B, Guo Y, et al. Cross-protective mucosal immunity mediated by memory Th17 cells against Streptococcus pneumoniae lung infection [J]. Mucosal Immunol, 2017, 10(1): 250-259.
- 8 Yan C, Xu J, Xiong W, et al. Use of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging for assessment of treatment response to invasive fungal infection in the lung [J]. Eur Radiol, 2017, 27(1): 212-221.
- 9 李少澍, 黄志锋, 赖素贤. 吸入用布地奈德混悬液治疗重症肺炎患儿的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(23): 2978-2980.
- 10 刘德义, 马胜喜, 刘雨婷, 等. 胸腺肽  $\alpha 1$  对重症肺炎合并脓毒症患者的疗效[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(18): 2771-2774.
- 11 李静静, 郭庆. 大剂量布地奈德对慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效和安全性的 Meta-分析[J]. 药物评价研究, 2020, 43(2): 327-333.
- 12 Lee YT, Ko EJ, Kim KH, et al. Cellular immune correlates preventing disease against respiratory syncytial virus by vaccination with virus-like nanoparticles carrying fusion proteins [J]. J Biomed Nanotechnol, 2017, 13(1): 84-98.
- 13 Miyauchi K. Helper T cell responses to respiratory viruses in the lung: Development, virus suppression, and pathogenesis [J]. Viral Immunol, 2017, 30(6): 421-430.
- 14 王银谦, 赵博, 陈辉, 等. 气管插管后气管食管瘘 1 例[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(4): 89-90.
- 15 周国花, 刘毅君, 曾丽清. 低位管路在预防重型脑外伤患者呼吸机相关性肺炎中的价值[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(1): 63-65.

(2020-03-10 收稿 2021-11-23 修回)