

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.20.002

## 血必净注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者免疫功能的影响\*

潘 玲<sup>1</sup>, 毛德强<sup>2△</sup>

(重庆市肿瘤研究所:1. 内科;2. 脑科 400030)

**摘要:**目的 探讨血必净注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者免疫功能的影响及临床效果。方法 将 103 例 AECOPD 患者分为 3 组,即对照组(33 例)、治疗 1 组(36 例)和治疗 2 组(34 例)。3 组患者均接受常规抗炎、止咳、祛痰、解痉、平喘或气雾剂治疗;治疗 1 组患者在常规治疗同时,使用血必净注射液 50 mL 加生理盐水(NS)250 mL,1 次/d,疗程 7 d;治疗 2 组患者则在常规治疗时,使用血必净注射液 100 mL 加生理盐水 250 mL,1 次/d,疗程 7 d。3 组患者分别在治疗前及治疗后第 4、8 天抽血,检测血清 CD3、CD4、CD8 及 CD4/CD8 及 IgA、IgG、IgM 水平,并对患者病情变化进行评估。结果 治疗 1、2 组在治疗后第 8 天,治疗总有效率及血清 CD3、CD4、CD4/CD8、IgA 均较对照组有明显变化( $P < 0.05$ ),而 CD8、IgG、IgM 差异无统计学意义( $P > 0.05$ );且在治疗后第 4 天,治疗 2 组患者的总有效率及血清 CD4、CD4/CD8 较对照组已有明显变化( $P < 0.05$ )。在治疗 1、2 组间,患者治疗的总有效率、免疫功能方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 血必净注射液能提高 AECOPD 患者的免疫功能,提高患者治疗的总有效率,适当增加使用剂量,有可能在较短时间内取得较好的临床效果,是一种可行、有效的临床治疗 AECOPD 的手段。

**关键词:**肺疾病,慢性阻塞性;血必净注射液;免疫功能

**中图分类号:**R563.5

**文献标识码:**A

**文章编号:**1671-8348(2014)20-2548-03

The effects of Xuebijing injection on immune function of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease\*

Pan Ling<sup>1</sup>, Mao Deqiang<sup>2△</sup>

(1. Department of Medicine; 2. Department of Brain, Chongqing Cancer Institute, Chongqing 400030, China)

**Abstract:** Objective To investigate the clinical effects of Xuebijing injection on immune function of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(AECOPD). Methods 103 patients with AECOPD were divided into 3 groups, including control group(33 cases), the treatment group 1(36 cases) and treatment group 2(34 cases). The conventional treatments of COPD including anti-infection, relieving cough, expectorant, antispasmodic, anti-asthmatic and aerosol therapy were adopted in all patients, based on the similar conventional therapy in the control group, 50 mL Xuebijing injection with NS 250 mL(1/d, course of 7 d) were added in the treatment group 1, and 100 mL Xuebijing injection with NS 250 mL(1/d, course of 7 d) were added in the treatment group 2. Serum CD3, CD4, CD8, CD4/CD8 and IgA, IgG, IgM were tested before treatment as well as 4 days and 8 days after treatment. The condition changes in all patients were evaluated. Results After 8 days of treatment, the total treatment efficiency and serum CD3, CD4, CD4/CD8, IgA were significantly changed in the two treatment groups compared with the control group( $P < 0.05$ ), but serum CD8, IgG, IgM showed no significant difference( $P > 0.05$ ); After 4 days of treatment, the total efficiency and serum CD4, CD4/CD8 were significantly changed in the treatment group 2 which injection dose was increased compared with the control group( $P < 0.05$ ). The total treatment efficiency and immune function showed no significant difference between the two treatment groups( $P > 0.05$ ). Conclusion Xuebijing injection can improve the immune function and treatment efficiency of AECOPD patients. Appropriately increase the dose can achieve better clinical results in a short period. In conclusion, Xuebijing injection is a feasible and effective method for the clinical treatment of AECOPD.

**Key words:** pulmonary disease, chronic obstructive; Xuebijing injection; immunologic function

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是呼吸系统疾病中的常见病、多发病,患病率和病死率均居高不下。免疫功能异常,细胞因子增高,网络应答紊乱,最终气道重构和气流阻塞形成,促进 COPD 呈进行性发展<sup>[1]</sup>。提高和调整机体免疫力,可以提高 COPD 疗效、降低病死率。大量研究表明,血必净注射液具有拮抗内毒素、调节免疫反应、改善微循环、保护内皮细胞的作用<sup>[2]</sup>。本研究旨在通过采用前瞻性方法,探讨联合使用不同剂量血必净注射液对 COPD 急性加重期(AECOPD)患者的免疫功能的影响及临床

治疗总有效率的改变。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择本院 2012 年 8 月至 2013 年 12 月收治的 AECOPD 患者 103 例,其中男 66 例,女 37 例;年龄 52~79 岁,平均(71.80±3.61)岁。130 例患者均符合中华人民共和国卫生部 2011 年颁布的《慢性阻塞性肺疾病诊疗规范》中的诊断标准<sup>[3]</sup>,按随机原则分为对照组(33 例)和治疗 1 组(36 例)、治疗 2 组(34 例)。排除标准:进行有创通气的患者;肿瘤患者合并 COPD;年龄大于或等于 80 岁 COPD 患者;COPD 患者合

并严重心功能障碍患者;治疗期间需使用对免疫功能有较大影响药物的 COPD 患者。各组在性别、年龄、病史等方面差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 3 组患者一般资料比较

组别	n	性别(n)		年龄 ( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	体质量 ( $\bar{x}\pm s$ ,kg)	总病程 ( $\bar{x}\pm s$ ,d)
		男	女			
对照组	33	22	11	66.3±1.36	56.10±1.23	18.6±1.72
治疗 1 组	36	23	13	67.6±1.42	55.30±1.42	19.2±1.64
治疗 2 组	34	24	10	65.8±1.51	58.48±1.37	18.9±1.40

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 各组均给予常规治疗,包括吸氧、抗炎、排痰、解痉、平喘等治疗;治疗 1 组在常规治疗基础上,使用血必净注射液(天津红日药业股份有限公司生产)50 mL 加生理盐水 250 mL 静脉滴注,1 次/d,连用 7 d;治疗 2 组在常规治疗基础上,使用血必净注射液 100 mL 加生理盐水 250 mL 静脉滴注,1 次/d,连用 7 d。治疗期间避免使用对免疫功能有影响的药物。

1.2.2 免疫功能测定 所有患者治疗前和治疗第 4、8 天,分别采外周血行 T 淋巴细胞亚群、免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM 测定。T 淋巴细胞亚群:采空腹新鲜血 2 mL,置于肝素管中摇匀,1 h 内送检,用流式细胞仪检测 CD3、CD4、CD8、CD4/CD8。免疫球蛋白检测用速率散射比浊法。

1.2.3 观察指标 临床疗效判定标准,治愈:体温恢复正常,咳、痰、喘等临床症状明显好转或消失,达急性发作前水平,听诊肺部啰音明显减少或无啰音,胸片示肺部炎症基本吸收或消失。好转:体温基本正常,咳、痰、喘等临床症状明显减轻,听诊肺部啰音明显吸收,胸片示肺部炎症大部分吸收。无效:体温较入院时稍下降,咳、痰、喘、肺部啰音等症状体征较入时无明显改善,胸片示肺部炎症未控制。恶化:体温仍高,临床症状体征较入院时加重,胸片示肺部炎症加重。总有效=治愈+好转。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行统计分析,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间变量比较采用 LSD-t 法,计数资料采用率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

2.1.1 各组治疗后第 4 天临床效果比较 对照组总有效率为 36.36%,治疗 1 组总有效率为 41.67%,治疗 2 组总有效率为

52.94%。治疗 1 组与对照组比较差异无统计学意义( $P=0.384$ );治疗 2 组与对照组比较差异有统计学意义( $P=0.016$ );治疗 1、2 组间比较,差异无统计学意义( $P=0.119$ ),见表 2。

2.1.2 各组治疗后第 8 天临床效果比较 对照组总有效率为 51.52%,治疗 1 组总有效率为 66.67%,治疗 2 组总有效率为 70.59%。治疗 1 组与对照组比较,差异有统计学意义( $P=0.031$ );治疗 2 组与对照组比较,差异有统计学意义( $P=0.006$ );治疗 1 组与治疗 2 组比较,差异无统计学意义( $P=0.541$ ),见表 2。

2.2 免疫功能检测情况 各组间治疗前各项指标比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。经治疗后第 4 天,治疗 1 组与对照组间各项指标比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但治疗 2 组与对照组比较,CD4 及 CD4/CD8 有明显升高( $P<0.05$ );治疗 1、2 组间各项指标比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。经治疗后第 8 天,治疗 1、2 组与对照组比较,CD3、CD4、CD4/CD8、IgA 明显上升( $P<0.05$ ),而 CD8、IgG、IgM 差异无统计学意义( $P>0.05$ );两治疗组间各项指标比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 3、4。

表 2 3 组患者治疗后临床疗效比较

组别	时间	n	治愈(n)	好转(n)	无效(n)	总有效率(%)
对照组	治疗后第 4 天	33	4	8	21	36.36
	治疗后第 8 天	33	7	11	15	51.52
治疗 1 组	治疗后第 4 天	36	6	9	21	41.67
	治疗后第 8 天	36	9	15	12	66.67
治疗 2 组	治疗后第 4 天	34	7	11	16	52.94
	治疗后第 8 天	34	10	14	10	70.05

表 3 3 组患者治疗前、后 IgG、IgA、IgM 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	n	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)
对照组	治疗前	33	9.52±1.92	1.34±0.51	1.06±0.32
	治疗后第 4 天	33	10.13±1.84	1.38±0.43	1.12±0.24
	治疗后第 8 天	33	10.10±1.58	1.45±0.52	1.18±0.23
治疗 1 组	治疗前	36	9.51±1.32	1.39±0.62	1.11±0.52
	治疗后第 4 天	36	10.16±1.23	1.42±0.73	1.13±0.42
	治疗后第 8 天	36	10.62±2.32	2.16±0.65 <sup>a</sup>	1.15±0.21
治疗 2 组	治疗前	34	9.13±1.91	1.46±0.31	1.08±0.22
	治疗后第 4 天	34	10.80±0.50	1.52±0.82	1.16±0.22
	治疗后第 8 天	34	11.07±3.37	2.18±0.68 <sup>a</sup>	1.19±0.61

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与对照组同时间点比较。

表 4 3 组患者治疗前、后 CD3、CD4、CD8、CD4/CD8 比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	n	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8
对照组	治疗前	33	50.88±6.07	28.42±3.17	31.12±2.29	0.91±0.15
	治疗后第 4 天	33	53.15±5.39	29.12±2.15	29.62±3.72	0.98±0.31
	治疗后第 8 天	33	56.14±4.58	31.52±2.74	28.78±4.19	1.09±0.41
治疗 1 组	治疗前	36	51.30±4.65	27.86±3.25	32.02±3.26	0.84±0.50
	治疗后第 4 天	36	54.12±4.84	30.18±2.34	28.34±3.40	1.13±0.46
	治疗后第 8 天	36	62.48±4.59 <sup>b</sup>	37.68±2.27 <sup>b</sup>	27.98±2.01	1.34±0.36 <sup>b</sup>
治疗 2 组	治疗前	34	50.32±5.58	29.14±2.56	30.24±5.12	0.96±0.37
	治疗后第 4 天	34	56.33±4.17	31.52±3.23 <sup>a</sup>	27.96±4.63	1.31±0.35 <sup>b</sup>
	治疗后第 8 天	34	64.45±6.36 <sup>b</sup>	38.66±3.56 <sup>b</sup>	26.95±3.35	1.49±0.51 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,<sup>b</sup>: $P<0.01$ ,与对照组同时间点比较。

### 3 讨 论

根据世界银行/世界卫生组织的研究表明,到 2020 年,COPD 将从目前的第 5 大世界疾病死因上升到第 3 位<sup>[4]</sup>。COPD 患者防御机制受损,机体免疫功能紊乱和降低,是导致 COPD 患者反复发生呼吸系统感染和 COPD 病情进行性发展的主要机制之一。

T 淋巴细胞是肺发挥细胞介导免疫防御功能的主要细胞群;免疫球蛋白是免疫系统受到刺激后,B 淋巴细胞转化为浆细胞,分泌能与相应抗原特异性结合的蛋白,中和入侵机体的抗原物质,抗原抗体复合物与血清中的补体结合,并活化补体,产生如增强巨噬细胞作用等多种生物学效应,从而增强机体的第一道免疫防线,也增加了机体的抗肿瘤和抗感染的能力<sup>[5]</sup>。IgG 是血清中最主要的免疫球蛋白,占成人总量的 80%;IgM 是在感染病原体后最先产生的特异性抗体。IgA 是由黏膜相关淋巴样组织产生的保护性抗体,主要存于泪液、胃肠液、和支气管分泌液等外分泌液中,是黏膜局部免疫的重要因素。越来越多的证据表明,T 淋巴细胞及其分泌的细胞因子在 COPD 的发生、发展中起着重要的作用<sup>[6]</sup>。而有研究显示,COPD 患者气道、肺实质、肺血管周围均有 T 淋巴细胞浸润,尤以 CD8 显著;排除吸烟因素后 T 淋巴细胞在 COPD 患者气道炎症发生、发展过程中起重要作用。另有报道,T 淋巴细胞通过其细胞因子与其他细胞相互作用协同致 COPD 发生、发展,但具体作用机制尚不明确<sup>[1]</sup>。

COPD 患者多存在免疫功能紊乱,在 COPD 急性发作期尤其明显,主要表现为 T 淋巴细胞 CD4 减少,CD8 增加,CD4/CD8 值下降,并且存在多种炎症细胞因子的改变<sup>[7]</sup>。故 COPD 患者易于发生感染,因此纠正 COPD 患者细胞免疫功能低下是防治 COPD 的重要措施之一。另有研究发现,AECOPD 患者感染的病原体绝大多数是革兰阴性菌<sup>[8]</sup>,应用抗菌药物治疗过程中往往引发细菌内毒素释放,可能对机体造成严重危害,从而导致一部分患者应用抗菌药物治疗后无明显效果<sup>[9]</sup>。因此,在 COPD 的治疗中,既要做到控制感染,同时又能调节和提高患者免疫能力,并且还要能拮抗内毒素和炎症介质,实现细菌、内毒素、炎症介质并治的目的,从而使疾病得到更好的疗效,延缓并阻止 COPD 进行性发展趋势。

中药血必净注射液由红花、川芎、丹参、当归等组成,具有拮抗内毒素、调节免疫反应、改善微循环、保护内皮细胞,促进免疫异常反应的恢复等作用<sup>[10]</sup>。在菌血症动物模型中,抗菌药物合用血必净治疗能显著提高动物的生存率,并对严重烧伤、脓毒症免疫功能紊乱具有一定的调理作用<sup>[11]</sup>。本组病例观察发现,使用血必净治疗 8 d 后的 AECOPD 患者,其 CD3、CD4、CD4/CD8、IgA 与对照组比较有明显上升( $P < 0.05$ ),且治疗总有效率也明显高于对照组( $P < 0.05$ )。以上情况表明:AECOPD 患者使用抗菌药物控制感染的同时,血必净注射液能使机体的促炎反应与抗炎反应均减弱,从而使两者趋于平衡,同时有效地拮抗内毒素,使失控的炎症反应得到控制,阻断炎症介质和进一步被激活的“瀑布样反应”<sup>[4,12]</sup>,从而达到了细菌、内毒素、炎症介质并治的目的。通过调节免疫失衡,使 AECOPD 患者低下和紊乱的免疫功能得到调整和提高,促进患者病情的恢复<sup>[12]</sup>。

本研究发现,增加血必净注射液的使用剂量,患者在治疗

的第 4 天就表现出 CD4、CD4/D8 及总有效率较对照组有明显升高( $P < 0.05$ )的现象,说明增加血必净注射液的使用剂量也许会有更好的临床效果,但同时又发现在不同剂量的两治疗组间,各时间段的数据进行统计分析证明其在免疫功能及总有效率间差异无统计学意义( $P < 0.05$ )。因此本研究认为,根据 AECOPD 患者的具体情况适当增加血必净注射液的使用剂量,可能会缩短 AECOPD 患者的病情缓解时间,但单纯在短时间内增加血必净注射液使用剂量以达到治疗效果的方法可能并不能达到预期效果,适当延长血必净注射液使用时间,才可能取得良好的效果。

总之,本研究发现在临床常规治疗 AECOPD 患者的基础上联合使用血必净注射液,对纠正和提高患者的免疫功能、提高治疗效果有一定的作用;根据患者具体情况适当增加血必净注射液使用剂量,有可能会在短时间内使患者病情得到控制,为最终取得良好的治疗效果创造条件。

### 参考文献:

- [1] 郭式敦,蒋庆贺.慢性阻塞性肺疾病的发病机制及治疗[J].山东医药,2010,50(27):106-107.
- [2] 陈齐红,郑瑞强,汪华玲,等.血必净注射液对急性呼吸窘迫综合征患者呼吸功能影响的前瞻性随机对照临床研究[J].中国中西医结合急救杂志,2010,17(3):145-147.
- [3] 中华人民共和国卫生部医政司.慢性阻塞性肺疾病诊疗规范[J].中国医学前沿杂志:电子版,2012,4(1):69-76.
- [4] 彭毅强,毛艳梅,朱锦琪,等.血必净注射液短疗程治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究[J].中国中西医结合急救杂志,2008,15(3):178-180.
- [5] 陈灏珠,林果为.实用内科学[M].北京:人民卫生出版社,2009:57-59.
- [6] Di Stefano A, Caramori G, Ricciardolo FL, et al. Cellular and molecular mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease: an overview[J]. Clin Exp Allergy, 2004, 34(8):1156-1167.
- [7] 谢战忠.雾化吸入盐酸戊乙奎醚对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者肺通气功能及炎性细胞因子的影响[J].实用医学杂志,2009,25(1):121-122.
- [8] 马兴璇,刘春明,雷保中,等.COPD 急性加重期患者支气管肺泡灌洗液细菌培养及药敏结果分析[J].检验医学,2008,23(5):525-527.
- [9] 姚咏明,盛志勇.脓毒症防治学[M].北京:科学技术文献出版社,2008:544-570.
- [10] 李银平,乔佑杰,武子霞,等.血必净注射液对脓毒症大鼠高迁移率族蛋白 B1 的影响[J].中国危重病急救医学,2007,19(4):239-241.
- [11] 陈建南,何平,孙定卫.血必净注射液对重症肺炎患者的影响研究[J].中国全科医学,2010,13(27):3081-3083.
- [12] 陈齐红,郑瑞强,林华,等.血必净注射液对急性呼吸窘迫综合征患者预后影响的前瞻性随机对照临床研究[J].中国危重病急救医学,2009,21(7):405-408.