

盐酸氨溴索对 AECOPD 患者 p38 丝裂原活化蛋白激酶通路的影响研究^{*}

蓝 冰, 张东伟, 袁 焱[△], 王 丰(广西科技大学附属柳州市人民医院呼吸内科, 广西柳州 545006)

【摘要】 目的 探讨盐酸氨溴索对慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)患者 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)通路的影响。**方法** 90 例 AECOPD 患者在给予抗感染、解痉平喘等对症支持治疗的基础上, 根据应用祛痰药物不同, 随机分为生理盐水组、溴己新组、氨溴索组, 每组 30 例, 监测治疗过程中白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例(N%)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、红细胞沉降率(ESR)变化; 测定 3 组患者入院当天及用药治疗 7 d 后血清中 p38MAPK、白细胞介素(IL)-8、IL-10 的变化情况。**结果** 经治疗后患者血常规、CRP、ESR 较治疗前明显下降; 并且氨溴索组改善情况优于溴己新组; 氨溴索组治疗后第 7 天, 与生理盐水组、溴己新组治疗后第 7 天比较, 以氨溴索组的 p38MAPK、IL-8、IL-10 下降最明显, 3 组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 氨溴索通过下调 p38MAPK 通路活化, 调节 AECOPD 患者血清 IL-8、IL-10, 是其抗炎作用机制之一。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重; 氨溴索 p38 丝裂原活化蛋白激酶

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.17.001 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)17-2209-02

Effect of hydrochloride ambroxol on p38 MAP kinase pathway in patients with AECOPD LAN Bing, ZHANG Dong-wei, YUAN Yan[△], WANG Feng (Department of Respiratory the Affiliated Liuzhou People's Hospital of Guangxi University of Science and Technology, Liuzhou, Guangxi 545006, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of hydrochloride ambroxol on p38 MAP kinase pathway in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** 90 patients with AECOPD were divided into different groups according to expectorant drugs prescribed after anti-infection, spasmolysis and other supportive treatment, including saline group, bromhexine group and ambroxol group, 30 cases for each group. White blood cell counting (WBC), neutrophil ratio (N%), high sensitive C reactive protein (hs-CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were monitored during treatment. Serum levels of p38MAPK, interleukin (IL)-8 and IL-10 were detected at the 1st and 7th day of treatment. **Results** After treatment, WBC, CRP and ESR levels significantly decreased, and ambroxol group might be better than bromhexine group. At the 7th day of treatment, the decreasing tendency of p38MAPK, IL-8 and IL-10 in ambroxol group was more significant than saline group and bromhexine group, and there were significant differences between the three groups ($P < 0.01$). **Conclusion** Ambroxol could regulate serum levels of IL-8 and IL-10 by down-regulation of p38MAPK pathway activation in patients with AECOPD, which might be its anti-inflammatory mechanism in AECOPD.

【Key words】 chronic obstructive pulmonary disease; acute exacerbation; ambroxol; p38MAPK

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以进行性呼出气流受限为特征的呼吸道慢性炎症性疾病。COPD 患者细菌感染后, 咳嗽、咳痰及喘憋症状加重, 即慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD), 此时患者痰量明显增多, 痰液黏度增大而不易外排, 因而减少痰液的分泌及促进痰液的排出、控制气道炎症在 AECOPD 患者治疗过程中起着重要的作用。氨溴索是临床常用的祛痰剂, 研究发现在其祛痰作用同时, 还具有调控气道炎症因子的作用。本研究以 AECOPD 患者为研究对象, 探讨氨溴索在调节 AECOPD 患者 p38 丝裂原活化蛋白激酶通路活化中的作用。

1 材料与方法

1.1 一般资料 90 例 AECOPD 患者为 2009 年 6 月至 2011 年 6 月于本院住院治疗的患者, 其中男 58 例, 女 32 例, 年龄 60 ~ 75 岁, 按诊断标准确诊为 AECOPD, 排除并发心血管、肝、肾和造血系统等严重原发疾病, 行为异常或精神疾病患者, 过敏

体质者, 住院前服用过皮质醇激素者, 除并发有哮喘、心力衰竭以及需要机械通气的患者。

1.2 治疗方法 90 例 AECOPD 患者在住院期间予低流量吸氧; 纠正电解质紊乱; 对症支持等治疗的基础上, 给予抗感染、解痉平喘等治疗, 并根据应用祛痰药物不同, 随机分为生理盐水组(100 mL 静脉滴注, 每天 2 次); 溴己新组(静脉滴注, 4 毫克/次, 每天 2 次); 氨溴索组(勃林格殷格翰公司, 德国; 静脉注射, 15 毫克/次, 每天 2 次)。

1.3 测量指标 3 组患者入院当时及用药治疗 7 天后取静脉血 4 mL, 离心取血清, 采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清中 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)、白细胞介素(IL)-8、IL-10 的变化情况, 试剂盒购自晶美生物工程有限公司。并监测入院第 1 天白细胞(WBC) $> 9.50 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞比例(N%) $> 70.0\%$ 、C-反应蛋白(CRP) $> 20.0 \text{ mg/L}$ 、红细胞沉降率(ESR) $> 20 \text{ mm/h}$ 的患者, 取入院后第 1 天、第 3 天和第 7

天数值,采用改变的相对值均数进行统计分析;WBC、N%、CRP、ESR 第 3、7 天改变相对值=(第 1 天 WBC、N%、CRP 或 ESR—第 3、7 天 WBC、N%、CRP 或 ESR)/第 1 天 WBC、N%、CRP 或 ESR×100%。

1.4 统计学方法 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析,服从正态分布的所有计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析;计量资料为非正态分布时采用非参数检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血常规、超敏 C-反应蛋白、ESR 比较 3 组比较,治疗后

患者血常规、超敏 C-反应蛋白较前明显下降,动脉血气分析较治疗前明显改善;并且氨溴索组改善情况优于溴己新组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 p38MAPK、IL-8、IL-10 测定 3 组数据比较,入院时 p38MAPK、IL-8、IL-10 相比,差异无统计学意义;治疗后各组第 7 天 p38MAPK、IL-8、IL-10 和第 1 天相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。氨溴索组治疗后第 7 天,与生理盐水组、溴己新组治疗后第 7 天比较,以氨溴索组的 p38MAPK、IL-8、IL-10 下降最明显,3 组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 3 组第 3 天和第 7 天的血常规、超敏 C-反应蛋白、动脉血气分析改善情况比较 ($\bar{x} \pm s, n=30$)

项目(%)		生理盐水组		溴己新组		氨溴索组	
		第 3 天	第 7 天	第 3 天	第 7 天 [△]	第 3 天 [▲]	第 7 天
血常规	白细胞计数	10.76±1.45	14.53±1.94	11.02±0.57	14.56±2.47	15.32±2.18	15.87±3.26
	中性粒细胞	9.50±0.75	12.43±1.73	10.31±2.41	13.39±2.74	15.93±1.50	16.32±2.92
ESR		7.42±0.37	10.54±1.25	9.43±0.97	14.32±2.04	14.32±2.26	15.30±1.62
CRP		8.43±1.85	9.72±1.70	10.39±2.35	11.57±1.97	12.32±2.42	13.44 ±2.74

注:△、▲表示第 3 天、第 7 天与另外两组相比, $P < 0.05$ 。

表 2 3 组入院第 1 天和第 7 天 p38MAPK、IL-8、IL-10 比较 ($\bar{x} \pm s, n=30$)

项目(%)	生理盐水组		溴己新组		氨溴索组	
	第 3 天	第 7 天	第 3 天	第 7 天 [#]	第 3 天	第 7 天
p38MAPK	24.78±5.30	18.71±3.42	25.55±4.21	18.55±2.21 [△]	23.89±4.87	9.84±1.48
IL-8	69.76±7.30	49.51±6.37	74.28±9.54	50.55±8.42	71.54±9.28	29.81±6.74 [*]
IL-10	38.45±4.97	28.44±6.30	40.54±6.85	26.88±4.67 [▲]	41.26±4.99	21.48±6.30

注: # 表示氨溴索组 p38MAPK、IL-8、IL-10 第 1 天与另外两组相比, $P > 0.05$; * 表示治疗后第 7 天氨溴索组 p38MAPK、IL-8 与另外两组相比, $P < 0.05$; ▲表示治疗后第 7 天氨溴索组 IL-10 与另外两组相比, $P < 0.01$ 。

3 讨 论

COPD 是一种以进行性呼出气流受限为特征的慢性炎症性疾病,尤以呼吸道炎症最明显。呼吸道的慢性炎症在 COPD 的发生与发展过程中伴随始终,并且当 COPD 患者罹患细菌感染后,诱发 AECOPD 急性发作时呼吸道的炎症更加明显。在细菌感染使气道炎症细胞由单核巨噬细胞、淋巴细胞浸润向中性粒细胞浸润为主的改变过程中细胞免疫,尤其是激活的炎性细胞释放细胞因子,如中性粒细胞趋化因子、白细胞介素、白三烯、肿瘤坏死因子等气道炎症的作用,及促炎或抑炎系统失衡,使 AECOPD 患者肺局部及血液中炎性指标上升,导致咳嗽、咳痰及喘憋症状加重。

p38MAPK 通路是生物体内信号传导的重要调节者,它调控细胞凋亡、增生和细胞因子、趋化因子的生物合成^[1],同样在炎症发生和发展的过程中,也起着不可忽视的作用,其参与炎症反应的机制包括^[2-3]:促进炎症细胞的增殖、分化、聚集、活化及调节细胞表面黏附蛋白分子的表达;促进巨噬细胞、单核细胞、滑膜细胞、内皮细胞产生 TNF-α、IL-1、IL-6 及 IL-8、IL-10;使胞内一氧化氮浓度增加,调节氧化作用等。AECOPD 患者气道内中性粒细胞活化后,通过释放大量的活性氧、各种蛋白水解酶及各种炎性介质(如白三烯等),介导更多的中性粒细胞活化,造成炎症的级联瀑布反应,促炎因子与抗炎因子体系失衡,从而促进和加重气道炎症^[4-5]。p38MAPK 通路在中性粒细胞的黏附、趋化、驱动、超氧阴离子释放、活化等过程中起着

重要作用^[6]。

本研究显示,治疗后患者血常规、超敏 C-反应蛋白较前明显下降,动脉血气分析较治疗前明显改善,进一步测定 p38MAPK、IL-8、IL-10 显示,氨溴索组治疗后第 7 天,与生理盐水组、溴己新组治疗后第 7 天比较,上述 3 个指标下降最明显。从而揭示了氨溴索通过下调 p38MAPK 通路活化,调节 AECOPD 患者血清 IL-8 或 IL-10,是其抗炎作用机制之一,所以和其他化痰药物相比,能更快的改善 AECOPD 患者的临床症状,减轻炎症反应、改善肺通气功能的作用。

由于 COPD 患者的气道炎症自发病来一直存在并进行性加重,其气道炎症的发生、发展、诱因存在着众多通路,需要临床工作者进一步研究和探讨。氨溴索作为祛痰药物,本研究通过 p38MAPK 通路入手,揭示了其抗炎作用机理,但氨溴索尚有其他抗炎机制仍需进一步研究。

参考文献

[1] Zarubin T, Han J. Activation and signaling of the p38 MAP kinase pathway[J]. Cell Res, 2005, 15(1): 11-18.
[2] Cloutier A, Ear T, Blais-Charron E, et al. Differential involvement of NF-κB and MAP kinase pathways in the Generation of inflammatory cytokines by human neutrophils[J]. J Leukoc Biol, 2007, 81(2): 567-577.
[3] Chenx Y, Chen M, Li J. Role of MAPK(下转第 2212 页)

处理。

2 结 果

2.1 肺炎克雷伯菌在临床感染标本中的分布 373 株肺炎克雷伯菌引起临床感染分离率最高的标本为痰液 264 株,分离率为 70.78%,其次是大便 44 株(11.79%)、尿液 25 株(6.70%)、分泌物 16 株(4.29%),其余标本中,血液为 7 株(1.88%),脓液 6 株(1.61%),气管导管 3 株(0.80%),白带 3 株(0.80%),咽拭子 2 株(0.54%),前列腺液 1 株(0.27%),胆汁 1 株(0.27%),腹水 1 株(0.27%)。

2.2 肺炎克雷伯菌的耐药率 373 株肺炎克雷伯菌对 19 种临床常见药物耐药率最低的是亚胺培南为 0.79%,其次是厄他培南 2.14%、头孢替坦 3.21%、哌拉西林/他唑巴坦 4.23%、阿米卡星 6.61%;耐药率最高的是氨苄西林为 100.00%,其次是呋喃妥因 74.06%、头孢唑啉 52.91%、氨苄西林/舒巴坦 51.06%;头孢他啶 47.35%,头孢噻肟 47.12%,头孢曲松 46.79%,氨曲南 46.55%,头孢吡肟 44.97%。肺炎克雷伯菌 ESBLs 的检出率为 32.00%,与文献^[1]报道相近。

3 讨 论

近年来,肺炎克雷伯菌已成为医院感染常见病原菌,也是免疫缺陷患者的机会致病菌,可通过患者之间交叉感染或呼吸机的使用进行传播,在引起感染的革兰阴性杆菌中占有较高的比例^[2]。近年来耐药率的上升,特别是多重耐药菌株的出现,导致医院感染的病死率上升。本研究结果显示,肺炎克雷伯菌引起的临床感染主要来自痰液、大便、泌尿道、分泌物、血液和脓液标本,以上部位为好发部位,其中痰液标本中最为多见;有文献^[1]报道痰标本中的肺炎克雷伯菌的分离率为 67.0%与本文相近,有文献^[3]指出在医院肺炎以克雷伯杆菌最常见占 18.3%,并指出住院 5 d 后发生的肺炎主要以产 ESBLs 的肺炎克雷伯杆菌多见。有文献^[4]指出糖尿病患者引起泌尿系感染的细菌中肺炎克雷伯杆菌排名第二,占 10.5%,比本文略高,说明有基础性慢性疾病的患者容易引起感染。提示临床医护人员应关注有基础性疾病患者和患者的呼吸道、泌尿道等易感部位,及时发现,及时控制医院感染。而本文大便标本的肺炎克雷伯菌的分离率为 11.79%,说明其引起的腹泻也值得临床医生关注及用药治疗。

在本研究中,对肺炎克雷伯菌敏感率最高的药物是亚胺培南,说明碳青霉烯类药物可作为临床治疗产 ESBLs 菌株严重感染的首选药物。其次较为敏感的药物是头孢替坦 3.21%、哌拉西林/他唑巴坦 4.23%、阿米卡星 6.61%与文献^[5]相一致,故对于一般感染治疗可选用哌拉西林/他唑巴坦。

肺炎克雷伯菌的耐药率上升主要原因是产 ESBLs 对 β -内酰胺类药物耐药,而产金属酶是对碳青霉烯类耐药的主要原因。文献报道产金属酶的肺炎克雷伯菌引起的临床感染病例

几乎死亡,值得临床医生重视^[6-7]。

由于重症监护室(ICU)在治疗上首选碳青霉烯类,导致肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率增加,使临床上出现了产金属酶的肺炎克雷伯菌可水解碳青霉烯类药物,本文引起亚胺培南耐药的菌株经检测也是产金属酶的肺炎克雷伯菌。国内已有较多文献^[8]报道泛耐药肺炎克雷伯菌的检出,因其引起新的耐药性变迁而备受关注。在文献^[9-10]肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率为 12.4%比本文要高一些。故而微生物室也应加强对细菌耐药性及耐药基因的检测,可指导临床及时改药,避免无效治疗。

肺炎克雷伯病原菌耐药性的产生与抗菌药物的使用不当有关,加强临床消毒、隔离工作,医院感染管理,防止产 ESBLs 肺炎克雷伯菌株引起医院感染的暴发流行,控制泛耐药肺炎克雷伯菌流行。

参考文献

- [1] 柯永坚,朱红军,肖亮生,等. 348 株肺炎克雷伯菌耐药性分析[J]. 海南医学,2010,21(10):92-93.
- [2] 符生苗. 做好细菌耐药监测,正确合理选择抗生素[J]. 海南医学,2011,22(23):1-4.
- [3] 刘亿藩. 糖尿病患者泌尿感染中主要病原菌检验及药敏分析[J]. 海南医学杂志,2009,20(8):112-113.
- [4] 胡庆丰,吕火祥,糜祖煌,等. 泛耐药肺炎克雷伯菌的耐药基因研究[J]. 中华医院感染学杂志,2009,19(13):1634-1637.
- [5] 林旭常,余小青,陈景连. 重症监护病房医院感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 海南医学,2010,21(9):107-109.
- [6] 王政,刘丁,陈萍,等. 2008 年重庆大坪医院细菌耐药性监测[J]. 重庆医学,2009,38(19):2400-2403.
- [7] 李家泰,李耘,齐慧敏. 2002-2003 年中国革兰阴性细菌耐药性监测研究[J]. 中华检验医学杂志,2005,28(1):19-29.
- [8] 贾明,周晔,邵涓涓,等. 心脏外科重症监护病房革兰阳性球菌医院感染状况及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(3):424-426.
- [9] 夏云,曹何,张晓恒,等. 革兰阴性杆菌对碳青霉烯类抗生素耐药率的变化及用量的关系[J]. 临床检验杂志,2010,28(3):237-238.
- [10] 陆春雨,张正. 鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗生素耐药机制研究[J]. 临床检验杂志,2006,24(4):295-298.

(收稿日期:2012-12-11 修回日期:2013-03-13)

(上接第 2210 页)

- signal transduction in synovocytes of rheumatoid arthritis[J]. Chin pharmacol Bull,2006,26(12):1424-1428.
- [4] Krišiukenienė A, Sitkauskienė B, Malakauskas K, et al. Peculiarities of induced sputum inflammatory cell counts in allergic versus non-allergic asthma[J]. Medicina (Kaunas),2005,41(3):196-202.
 - [5] Domagala A-Kulawik J, Maskey-Warzechowska M, Kraszewski I, et al. The cellular composition and macrophage phenotype in induced sputum in smokers and ex-smokers with COPD[J]. Chest,2003,123(4):1054-1059.
 - [6] Arcaroli J, Yum HK, Kupfner J, et al. Role of p38 MAP kinase in the development of acute lung injury[J]. Clin Immunol,2001,101(2):211-219.

(收稿日期:2013-02-21 修回日期:2013-04-18)