

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.17.022

甲泼尼龙联合乌司他丁治疗重症帕金森病合并重症肺炎患者的疗效观察

沙娟娟¹, 王丽娟^{2△}

1. 西北工业大学医院内科, 陕西西安 710072; 2. 陕西省正和医院呼吸内科, 陕西西安 710061

摘要:目的 研究甲泼尼龙联合乌司他丁治疗重症帕金森病合并重症肺炎患者的疗效。方法 选择 2016 年 1 月至 2019 年 1 月西北工业大学医院收治的 81 例重症帕金森病合并重症肺炎患者, 随机分为对照组 (41 例) 和观察组 (40 例), 均采用常规的帕金森病治疗。对照组给予甲泼尼龙, 观察组在对照组的基础上联合静脉滴注乌司他丁。比较两组患者的治疗效果、炎症因子及呼吸功能相关指标水平。结果 观察组的有效率明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清白细胞介素 (IL)-1 β 、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、IL-8、降钙素原 (PCT)、C-反应蛋白 (CRP) 水平明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组上述指标水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的呼吸频率和肺泡-动脉氧分压 [$P(A-a)O_2$] 明显降低, 氧分压 [$Pa(O_2)$]、肺适应性和氧合指数 [$Pa(O_2)/FiO_2$] 明显升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组的呼吸频率和 $P(A-a)O_2$ 明显低于对照组, 肺适应性和 $Pa(O_2)/FiO_2$ 明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 甲泼尼龙联合乌司他丁能有效抑制重症帕金森病合并重症肺炎患者的炎性应激反应, 改善呼吸功能, 提高疗效。

关键词: 甲泼尼龙; 乌司他丁; 重症帕金森病; 重症肺炎

中图法分类号: R563.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)17-2504-04

Efficacy of methylprednisolone combined with ulinastatin in the treatment of severe Parkinson's disease with severe pneumonia

SHA Juanjuan¹, WANG Lijuan^{2△}

1. Department of Internal Medicine, Hospital of Northwestern Polytechnical University, Xi'an, Shaanxi 710072, China; 2. Department of Respiratory Medicine, Zhenghe Hospital of Shaanxi Province, Xi'an, Shaanxi 710061, China

Abstract: **Objective** To study the effect of methylprednisolone combined with ulinastatin in the treatment of severe Parkinson's disease with severe pneumonia. **Methods** A total of 81 cases of severe Parkinson's disease and severe pneumonia who were treated in Hospital of Northwestern Polytechnical University from January 2016 to January 2019, were divided into two groups randomly. All patients were treated with conventional therapy of Parkinson's disease. The control group was given methylprednisolone, and the observation group was given ulinastatin on the basis of the control group. The therapeutic effect, inflammatory factors and respiratory function were compared between the two groups. **Results** The effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of interleukin (IL)-1 β , tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-8, procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) in the two groups decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of above indicators in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the respiratory frequency and $P(A-a)O_2$ of the two groups were significantly decreased, $Pa(O_2)$, lung adaptability and $Pa(O_2)/FiO_2$ were increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The respiratory frequency and $P(A-a)O_2$ in the observation group were significantly lower than those in the control group, lung adaptability and $Pa(O_2)/FiO_2$ were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Methylprednisolone combined with ulinastatin can effectively inhibit the inflammatory stress response of patients with severe Parkinson's disease and severe pneumonia, improve their respiratory function and improve the therapeutic efficacy.

Key words: methylprednisolone; ulinastatin; severe Parkinson's disease; severe pneumonia

帕金森病是一种比较常见的神经系统变性疾病,其发病位置主要为纹状体及黑质^[1]。有研究发现,年龄老化是帕金森病的一个主要发病原因。重症帕金森病患者由于气道肌肉张力障碍、呼吸中枢病变和运动不协调等原因,呼吸功能明显降低,尤其是咳痰无力,不能顺利咳出痰液,引流不畅会使肺部感染加重,从而容易合并重症肺炎。重症肺炎会产生极大的危害,且具有较高的病死率^[2]。乌司他丁具有稳定溶酶体膜、抗炎、抗凝和抗氧化等多种的生物学功能^[3]。但是临床上鲜见关于甲泼尼龙联合乌司他丁治疗重症帕金森病患者合并重症肺炎的报道。本研究对 40 例重症帕金森病合并重症肺炎患者给予甲泼尼龙联合乌司他丁治疗,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月至 2019 年 1 月西北工业大学医院收治的 81 例重症帕金森病合并重症肺炎患者,患者有多年的帕金森病史,因咳嗽、发热、气急、咳痰、呕吐来医院就诊。纳入标准:(1)符合重症帕金森病^[5]和重症肺炎^[6]的诊断标准;(2)帕金森病综合评分量表(UPDRS)评分为 101~199 分;(3)知情同意。排除标准:(1)近 3 个月内有激素或者免疫抑制剂用药史;(2)合并严重肝肾功能、心肺功能不全,脑出血,脑梗死;(3)有人类免疫缺陷病毒(HIV)等免疫功能受损;(4)合并其他精神障碍性疾病;(5)对甲泼尼龙和乌司他丁有禁忌证。用抽签法随机分为两组。观察组 40 例,其中男 24 例,女 16 例;年龄 49~85 岁,平均(67.31±14.33)岁;帕金森病病史 5~12 年,平均(7.13±1.29)年;重症肺炎病程 1~6 d,平均(3.44±1.17)d。对照组 41 例,其中男 25 例,女 16 例;年龄 49~85 岁,平均(68.24±15.83)岁;帕金森病病史 5~12 年,平均(7.25±1.34)年;重症肺炎病程 1~6 d,平均(3.52±1.14)d。两组的一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 两组均口服普拉克索(国药准字 J20150017,德国勃林格殷格翰公司),初始剂量为 0.25 mg/d,2 次/天,逐渐加大剂量,最大剂量为 1.5 毫克/次,3 次/天。且口服美多巴(国药准字 H10930198,上海罗氏制药),每次 0.25 g,每天 3 次。对照组:在入院的第 1~3 天静脉滴注甲泼尼龙(H20150245,意大利 Pfizer Italia S. r. l. 公司),每次

40 mg,每天 2 次;在第 4~7 天改成口服给药,每次 8 mg,每天 2 次;观察组:联合静脉滴注 100 000 U 的乌司他丁(国药准字 H19990133,广东天普生化医药公司),每天 1 次。两组均治疗 1 周。

1.3 观察指标 治疗 1 周后判断疗效,(1)显效:X 线检查患者的肺阴影基本吸收,咳嗽和咳痰等症状显著减轻,肺部啰音显著改善;(2)有效:X 线检查患者的肺阴影显著吸收,咳嗽和咳痰等症状部分好转,肺部啰音轻微改善;(3)无效:患者的咳嗽和咳痰症状没有缓解^[6]。有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

治疗前后分别空腹取 4 mL 静脉血,用 ELISA 法测定血清白细胞介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及 IL-8 水平;用免疫化学发光法检测血清降钙素原(PCT)水平,用免疫散射比浊法检测血清 C-反应蛋白(CRP)水平。试剂盒均购自杭州纽罗西敏生物公司。

治疗前后取动脉血检测两组的肺泡-动脉氧分压差[P(A-a)O₂]、氧分压[Pa(O₂)],检测氧合指数[Pa(O₂)/FiO₂]及呼吸频率;并且计算肺适应性,肺适应性=Vt/(气道峰压-呼气末正压通气-内源性呼气末正压)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 进行统计处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较用 t 检验,计数资料以频数或百分率表示,组间比较用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组的有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	有效率
对照组	41	16(39.02)	11(26.83)	14(34.15)	27(65.85)
观察组	40	21(52.50)	16(40.00)	3(7.50)	37(92.50) ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 两组炎症因子水平比较 治疗后两组的血清 IL-1 β 、TNF- α 、IL-8、PCT、CRP 水平明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组的血清 IL-1 β 、TNF- α 、IL-8、PCT、CRP 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	IL-1 β (ng/L)	TNF- α (ng/L)	IL-8(ng/L)	PCT(g/L)	CRP(mg/L)
对照组	41	治疗前	29.76±3.24	293.67±45.13	872.63±104.25	17.32±3.24	143.29±34.75
		治疗后	18.24±2.75 ^b	230.44±37.25 ^b	314.29±75.32 ^b	10.14±2.25 ^b	63.42±11.75 ^b
观察组	40	治疗前	30.48±2.97	291.34±46.27	870.45±102.71	17.29±3.28	144.36±32.48
		治疗后	10.13±1.64 ^{ab}	186.37±24.73 ^{ab}	219.64±53.76 ^{ab}	7.36±1.36 ^{ab}	42.65±10.36 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与同组治疗前比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 两组呼吸功能比较 治疗后,两组的呼吸频率和 $P(A-a)O_2$ 明显降低, $Pa(O_2)$ 、肺适应性和 $Pa(O_2)/FiO_2$ 明显升高,差异均有统计学意义($P <$

0.05),且观察组的呼吸频率和 $P(A-a)O_2$ 明显低于对照组, $Pa(O_2)$ 、肺适应性和 $Pa(O_2)/FiO_2$ 明显高于对照组,差异均有统计学意义($P <$ 0.05)。见表 3。

表 3 两组呼吸功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	$P(A-a)O_2$ (mm Hg)	$Pa(O_2)$ (mm Hg)	呼吸频率(次/分)	肺适应性(g/L)	$Pa(O_2)/FiO_2$ (P/kPa)
对照组	41	治疗前	46.29±11.38	75.39±10.42	30.16±4.27	172.36±13.48	20.34±2.75
		治疗后	20.34±5.71 ^b	89.34±12.67 ^b	23.41±3.19 ^b	192.36±15.93 ^b	28.34±3.29 ^b
观察组	40	治疗前	45.93±12.41	76.13±10.25	29.37±5.26	173.59±12.45	21.73±2.91
		治疗后	13.69±2.78 ^{ab}	101.42±14.36 ^{ab}	18.24±2.75 ^{ab}	212.45±19.34 ^{ab}	35.63±4.72 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P <$ 0.05;与同组治疗前比较,^b $P <$ 0.05。

3 讨 论

帕金森病的症状主要为运动迟缓、静止性震颤及姿势平衡障碍,好发于 50~60 岁的男性,具有慢性进行性发展的特点,患者一般无法自行缓解^[7]。帕金森病患者除了运动障碍外,常常会伴有感觉障碍、精神障碍和自主神经功能障碍等,严重威胁中老年患者的生活质量和生命安全^[8]。帕金森病患者口咽部的肌肉运动不协调,患者呕吐引起吸入性肺炎,会造成肺部感染。重症肺炎的发病机制与中毒、感染及免疫因素相关,持续高热的全身中毒症状不但会严重损伤肺组织,还会引起多脏器功能障碍,病情极为危重^[9]。近年来,抗菌药物及激素的广泛使用,使耐药菌株的数量不断增加,造成部分重症肺炎患者的病情加重和病程延长。当前,临床上对重症肺炎的治疗方法以保持呼吸道通畅、控制感染、防治并发症及纠正缺氧为主,常常忽略了重症肺炎导致的炎性反应性损伤^[10]。

如何合理选用有效的抗炎药物来阻止重症肺炎患者的全身性反应,是目前临床治疗重症肺炎的一大难题^[11]。乌司他丁具有稳定溶酶体膜,抑制各种蛋白酶的活性,减少炎症因子的释放,抑制溶酶体酶的释放,降低毛细血管通透性,清除氧自由基和改善组织水肿等多种作用;对于肝脏、小肠、肾脏、胰腺、脑组织及心脏等多种脏器的缺血再灌注损伤均有较好的保护效果^[12]。乌司他丁对重症肺炎患者的保护作用主要是通过减少炎症因子的释放,抑制白细胞与细胞炎症因子之间发生相互作用,避免白细胞被过度激活,减轻白细胞对组织造成的损伤程度,进而抑制炎症反应导致的肺功能损害^[13]。 $P(A-a)O_2$ 、 $Pa(O_2)$ 、呼吸频率、肺适应性和 $Pa(O_2)/FiO_2$ 都是判断机体肺功能的代表性指标。在炎性状态下,肺毛细血管的通透性升高,胸廓及肺泡的弹性明显降低,直接造成渗出增加,具体表现为 $P(A-a)O_2$ 升高、 $Pa(O_2)$ 降低、呼吸频率增大、肺顺应性变差及 $Pa(O_2)/FiO_2$ 减小等。本研究结果发现,治疗后观察组的呼吸频率和 $P(A-a)O_2$ 明显低于对照组, $Pa(O_2)$ 、肺适应性和 $Pa(O_2)/FiO_2$ 明显高于对照组,差异均有统计学意义($P <$ 0.05)。这表明甲泼尼龙联合乌司他丁能有效改善重症帕金森病合并重症肺炎患者的呼吸功能。

研究发现,重症肺炎不但与病原微生物感染和其生成的毒素相关,而且与炎症细胞因子的大量分泌及免疫防御机制的过度激活具有一定的相关性^[14]。IL-1 β 和 TNF- α 主要由微生物及其代谢产物受到刺激后而分泌,均属于前炎症细胞因子。IL-1 β 和 TNF- α 还可以介导机体外周循环内的炎症细胞因子迁移至肺泡及肺间质中,并且能进一步刺激巨噬细胞及淋巴细胞等,从而释放出大量的炎性反应介质,最终导致全身的炎性反应及多器官功能障碍综合征的发生。CRP 是由肝脏生成的具有特殊性质的一种急性时相蛋白,其对肺炎球菌的 C 多糖体可以发生反应。当患者机体中有细菌感染和急性炎性反应时,血清 CRP 水平会明显升高,经过治疗后又迅速降低,甚至消失。CRP 是一项反映炎症、判断预后和病情改变的敏感指标^[15]。IL-8 是一种能对趋化因子的活性产生最强抑制效果的炎症细胞因子,可以选择性地刺激中性粒细胞聚集于炎症组织或者受损组织,IL-8 是机体炎症应激反应的重要指标。血清 PCT 水平不仅可以反映患者全身炎性反应的活跃程度,还可以反映被感染器官的类型、大小、患者炎症的严重程度、感染细菌的种类及患者自身免疫反应情况等。本研究发现,治疗后两组的血清 IL-1 β 、TNF- α 、IL-8、PCT、CRP 水平明显降低,差异有统计学意义($P <$ 0.05),观察组的血清 IL-1 β 、TNF- α 、IL-8、PCT、CRP 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P <$ 0.05)。这表明甲泼尼龙联合乌司他丁能更有效地控制重症帕金森病合并重症肺炎患者的炎性应激反应。

综上所述,甲泼尼龙联合乌司他丁能有效抑制重症帕金森病合并重症肺炎患者的炎性应激反应,改善其呼吸功能,提高疗效。

参考文献

[1] 吴华,陈皓崑. 脑多巴胺转运蛋白 SPECT 显像在帕金森综合征诊断中的应用进展 [J]. 中华核医学与分子影像杂志,2018,38(3):218-225.
[2] 张建勋,高秀先,万和斌,等. 帕金森综合征患者非运动症状发生特点、影响因素及对生活质量的影响 [J]. 广东医学,2019,40(15):2179-2183.
[3] CLAUDIA D,FELIX B,MARIO M,et(下转第 2510 页)

男性还是女性,甲流阳性率大多高于乙流阳性率,提示近 3 年冬春季流感还是以甲流为主。2016—2019 年冬春季甲流阳性率、乙流阳性率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示甲流、乙流在每年冬春季各有不同的流行特点。但是乙流的局部暴发流行也应引起足够重视^[10-11],乙流在 2018—2019 年冬春季阳性率为 3.19%,2017—2018 年冬春季阳性率达 10.11%,而 2016—2017 年为 0.21%,提示 2017—2018 年冬春季在本地区为乙流流行高峰期。

综上所述,本地区冬春季流感仍以甲流感染为主,而乙流感染也可能在冬春季暴发流行,应引起重视。年龄、性别是影响冬春季甲流、乙流感染的因素。婴儿、幼儿及学龄儿童时期(即 4 个月至<13 岁)属流感高发人群,需重点防护。

参考文献

[1] 詹鑫婕,罗密芳,农皓,等. 2014—2017 年南宁市流感病原学监测结果分析[J]. 现代预防医学,2018,45(17):3191-3194.

[2] 初艳慧,孙小宇,任剑,等. 2011—2015 年北京市儿童流行性感 冒 流 行 特 征 分 析 [J]. 传 染 病 信 息,2017,30(4):223-226.

[3] FENG L. Influenza-associated mortality in temperate and sub-tropical Chinese cities, 2003—2008 [J]. Bull World

Health Organ,2012,90(4):279-288.

[4] 张静. 中国 2001—2003 年流行性感 冒 流 行 特 征 分 析 [J]. 中 华 流 行 病 学 杂 志,2004,25(6):461-465.

[5] Kliegman R M, Stanton B M, Gernsman J S, et al. Nelson text-book of pediatrics:17th edition[M]. Beijing: Peking University Medical Press,2007:1359-1365.

[6] 候少华,安锋涛,熊华豹,等. 湖北省咸宁市 2013—2017 年流感监测结果分析[J]. 实用预防医学,2019,26(6):686-688.

[7] 詹鑫婕,罗密芳,农皓,等. 2014—2017 年南宁市流感病原学监测结果分析[J]. 现代预防医学,2018,45(17):3191-3194.

[8] 李薇,刘蕊,许楠,等. 不同类型流行性感 冒 儿 童 的 临 床 特 征 及 流 行 病 学 分 析 [J]. 中 日 友 好 医 院 学 报,2018,32(4):195-198.

[9] 李艳宇,李姗姗,张瑶,等. 2015—2016 年北京市东城区流感病原学监测分析[J]. 中国生物制品学杂志,2018,31(7):748-750.

[10] 朱芮,甘雨茹,盛鄂湘,等. 武汉市某医院 2016—2017 年流行性感 冒 流 行 病 学 与 临 床 特 征 分 析 [J]. 武 汉 大 学 学 报 (医 学 版),2018,39(4):656-659.

[11] 郭倩,陈涛. 2018—2019 年冬春季全球流感流行情况[J]. 热带病与寄生虫学,2019,17(1):1-4.

(收稿日期:2020-01-05 修回日期:2020-04-12)

(上接第 2506 页)

al. Long-term sequelae of acute respiratory distress syndrome caused by severe community-acquired pneumonia: Delirium-associated cognitive impairment and post-traumatic stress disorder [J]. J Intern Med Res,2018,46(6):2265-2283.

[4] 曹学雷,黄欢,孙晓红,等. 乌司他丁联合血必净注射液治疗老年重症肺炎的临床效果[J]. 医学综述,2016,22(20):4136-4138.

[5] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业. 中国帕金森病的诊断标准(2016 版) [J]. 中华神经科杂志,2016,49(4):268-271.

[6] 陆再英,钟南山,谢毅,等. 内科学[M]. 7 版. 北京:人民出版社,2008:62-68.

[7] 孙逊,刘芳,阮伟伟,等. 帕金森综合征 PET/MR 同步采集 18F-FDG 显像与 ASL 脑血流灌注成像相关性及其鉴别诊断价值 [J]. 中华核医学与分子影像杂志,2019,39(6):337-343.

[8] 刘娜,刘屹,耿德勤,等. 帕金森病合并轻度认知障碍患者脑结构网络改变的弥散张量成像研究 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2019,28(3):193-199.

[9] OSHIMA S, OCHIAI Y, ARIGA M, et al. Safety and efficacy of surgical closure of the larynx for recurrent aspira-

tion pneumonia in persons with severe motor and intellectual disabilities: a comparative study with tracheoesophageal diversion [J]. No To Hattatsu,2016,48(1):20-24.

[10] 贾民勇,牛建伟,王少芳,等. 国产利奈唑胺治疗革兰氏阳性球菌感染重症肺炎患者疗效评价及其影响因素分析[J]. 中国现代应用药学,2019,36(3):87-92.

[11] 徐晨远,张旭峰,赵纯诚,等. 支气管镜肺泡灌洗氨溴索联合参芪扶正注射液对老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者氧化应激状态、血管内皮功能及肺泡氧合功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(32):3564-3567.

[12] 李新,崔巍,徐治波,等. 乌司他丁治疗急性呼吸窘迫综合征的效果及其对血清炎性因子、血气指标的影响[J]. 疑难病杂志,2017,16(12):1225-1228.

[13] 温珍亮,吴相伟,陈德昌,等. 乌司他丁通过稳定内皮连接蛋白改善基质金属蛋白酶-9 导致的血管内皮细胞通透性增高[J]. 中国中西医结合急救杂志,2019,26(1):16-20.

[14] 郁慧杰,尤曦,徐小琴,等. 102 例重症肺炎患者的临床资料及初始抗菌方案成本效益的分析[J]. 中华急诊医学杂志,2016,25(2):221-223.

[15] 董双霞,潘林艳,金海珍. 重症肺炎中超敏 C 反应蛋白及 D-二聚体早期诊疗价值及预后影响因素分析[J]. 中国药物与临床,2019,19(12):2035-2037.

(收稿日期:2020-01-06 修回日期:2020-04-19)