

乌司他丁联合抗生素治疗对老年重症肺炎患者 呼吸道纤毛清除功能的影响

张晓瑜¹, 郭昊睿¹, 王建晖²

(1. 开封市人民医院急诊医学科, 河南 开封 475000; 2. 南阳南石医院老年科, 河南 南阳 475223)

摘要:目的:探讨乌司他丁联合抗生素治疗对老年重症肺炎患者呼吸道纤毛清除功能的影响。方法:纳入2024年1月至2025年1月于开封市人民医院进行治疗的102例老年重症肺炎患者,按随机数字表法将102例患者分为对照组和观察组,各51例。对照组采用抗生素治疗,观察组采用乌司他丁联合抗生素治疗,2组疗程均为14 d。比较2组疗效,治疗前及治疗14 d后呼吸道纤毛清除功能[黏液纤毛清除速率(Mucociliary clearance rate, MCCR)、痰液黏稠度、纤毛摆动频率(Ciliary beat frequency, CBF)]、炎症因子[白细胞介素6(Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)]差异。结果:观察组临床总有效率高于对照组($P < 0.05$)。治疗14 d后,观察组MCCR及CBF均高于对照组($P < 0.05$),而痰液黏稠度则低于对照组($P < 0.05$);观察组血清IL-6、TNF- α 和CRP水平均低于对照组($P < 0.05$)。结论:乌司他丁联合抗生素治疗可有效改善老年重症肺炎患者呼吸道纤毛清除功能,减轻炎症反应,提高临床疗效。

关键词:乌司他丁;抗生素;老年;重症肺炎

中图分类号:R563.1 文献标志码:A 文章编号:2097-7174(2025)10-0961-05

DOI:10.3969/j.issn.2097-7174.2025.10.007

Effect of ulinastatin combined with antibiotics on respiratory cilia clearance in elderly patients with severe pneumonia

ZHANG Xiao-yu¹, GUO Hao-rui¹, WANG Jian-hui²

(1. Department of Emergency Medicine, Kaifeng Municipal People's Hospital, Kaifeng, Henan 475000;

2. Department of Geriatrics, Nanyang Nanshi Hospital, Nanyang, Henan 475223)

Abstract: **Objective:** To investigate the effect of ulinastatin combined with antibiotics on respiratory cilia clearance function in elderly patients with severe pneumonia. **Methods:** A total of 102 elderly patients with severe pneumonia who were treated in Kaifeng People's Hospital from January 2024 to January 2025 were included. According to the random number table method, the 102 patients were divided into the control group and the observation group, with 51 patients in each group. The control group was treated with antibiotics, while the observation group was treated with ulinastatin combined with antibiotics. The treatment courses for both groups were 14 days. The efficacy of the two groups was compared, including the differences in respiratory tract cilia clearance function [Mucociliary clearance rate (MCCR), Sputum viscosity, Cilia swing frequency (CBF)], inflammatory factors [Interleukin-6 (IL-6), Tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reactive protein (CRP)] before and 14 days after treatment. **Results:** The total effective rate in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After 14 days of treatment, MCCR and CBF in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), while sputum viscosity was lower than that in the control group ($P < 0.05$). At the same time, serum IL-6, TNF- α and CRP levels in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Ulinastatin combined with antibiotics can effectively improve the cilia clearance function of the respiratory tract in elderly patients with severe pneumonia, reduce inflammatory response, and improve clinical efficacy.

基金项目:南阳市科技计划项目(KJGG116)

作者简介:张晓瑜,女,硕士,主治医师,研究方向:老年相关疾病。E-mail:G12X12Y12@163.com

Key words: Ulinastatin; Antibiotics; Elderly; Severe pneumonia

重症肺炎是老年人群中常见危急病症,其病死率一直维持在较高水平^[1]。呼吸道纤毛清除功能作为关键的肺部防御机制,依赖纤毛的规律运动和黏液的定向输送,能够有效清除病原体及有害物质。然而,重症肺炎引起的持续炎症反应会对纤毛结构造成损伤,并削弱其功能,从而加重气道内黏液积聚并继发感染,构成一种难以逆转的恶性循环。因此,在老年重症肺炎患者的治疗中,增强呼吸道纤毛清除能力成为重要目标之一。当前,抗生素治疗仍是主要手段,虽可有效抑制病原微生物,但在控制过度炎症及修复纤毛功能方面作用有限。乌司他丁作为一种广谱的蛋白酶抑制剂,具有抗炎、抗氧化和改善微循环等多种药理效应,近年来已在脓毒症和急性肺损伤等危重病治疗中显示出潜在价值^[2]。但关于乌司他丁与抗生素联用是否能够协同改善老年重症肺炎患者的呼吸道纤毛功能,目前相关证据较为缺乏。本研究旨在探讨乌司他丁联合抗生素对老年重症肺炎患者呼吸道纤毛清除功能的影响,以期为临床治疗策略提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入2024年1月至2025年1月于开封市人民医院进行治疗的102例老年重症肺炎患者。按随机数字表法将102例患者分成对照组、观察组,各51例。纳入标准:①年龄 ≥ 65 岁;②符合《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南》重症肺炎标准^[3],需机械通气、脓毒症休克需血管活性药物;③经胸部CT/X线证实肺部浸润影且病原学检测阳性;④签署知情同意书。排除标准:①严重肝肾功能不全;②合并肺部器质性疾病;③免疫缺陷或近1月使用免疫抑制剂;④对乌司他丁过敏;⑤入院前48 h内已接受其他蛋白酶抑制剂治疗。

1.2 治疗方法 对照组患者接受标准化抗生素治疗。初始经验性用药遵循《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南》^[3],优先选择 β -内酰胺类抗生素(头孢曲松2 g静脉滴注,12 h/次)或 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂(哌拉西林他唑巴坦4.5 g静脉滴注,8 h/次);若疑似非典型病原体感染,则联合喹诺酮类药物(如莫西沙星400 mg静脉滴注,1 d/次)。

观察组在对照组基础上联合乌司他丁进行治疗,采用广东天普药业所生产的注射用乌司他丁

(国药准字H19990134)每次10万单位,溶于250 mL 0.9%生理盐水,独立静脉通路滴注(滴速控制 ≤ 40 滴 \cdot min⁻¹),12 h/次,连续治疗14 d。所有患者均统一接受基础支持治疗,包括氧疗支持、水电解质平衡维持、肠内营养支持及标准化物理排痰护理,且在研究期间禁止使用祛痰药物(如乙酰半胱氨酸)、非甾体抗炎药及其他免疫调节剂,以避免对呼吸道纤毛功能评估造成干扰。2组抗生素选择始终保持一致,疗程严格固定为14 d。

1.3 观察指标 本研究于治疗前及治疗14 d结束后统一评估。①临床疗效:根据《重症肺炎综合疗效评价标准》^[4]判定总有效率,分为显效(体温复常、肺部阴影吸收 $\geq 70\%$ 、呼吸衰竭纠正)、有效(症状部分缓解、阴影吸收30%~69%)及无效(未达上述标准或恶化),总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$;②呼吸道纤毛清除功能:黏液纤毛清除速率(Mucociliary clearance rate, MCCR):采用放射性气溶胶吸入示踪技术(^{99m}Tc标记人血清白蛋白),通过 γ 相机动态采集60 min内放射性物质在支气管树中的清除率,检测由同一影像科医师双盲操作。痰液黏稠度:参照《呼吸治疗学(第3版)》痰液性状分级标准^[5], I级(稀痰):痰液如水,吸痰后接水样无黏液滞留; II级(中度黏稠):吸痰管内壁可见黏液滞留,冲洗水清澈; III级(重度黏稠):吸痰管常堵塞,冲洗水浑浊伴黏液附着。由2名呼吸治疗师独立评估。纤毛摆动频率(Ciliary beat frequency, CBF):经纤维支气管镜刷取右肺中叶支气管上皮细胞,置于37 $^{\circ}$ C恒温生理盐水中,以高速显微摄像系统(200帧 \cdot s⁻¹)记录纤毛运动,计算每分钟摆动次数(次 \cdot min⁻¹);③炎症反应标志物:次日采集5 mL患者空腹晨起的静脉血样本,离心分离血清。血清白细胞介素6(Interleukin-6, IL-6)及肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平通过酶联免疫吸附法(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测,C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平采用免疫比浊法测定。所用检测试剂盒均由上海酶联生物科技有限公司提供。

1.4 统计学处理 采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析,计量资料(正态分布)以 $\bar{x}\pm s$ 描述,组间比较采用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。等级资料(痰液黏稠度)组间比较则通过Mann-Whitney U 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料比较 2组基线特征比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 2组临床疗效比较 治疗14 d后,观察组总体有效疗效显著优于对照组($P<0.05$),见表2。

2.3 2组呼吸道纤毛清除功能比较 治疗14 d后,2组MCCR与CBF均较治疗前显著提升($P<0.05$),

且观察组MCCR及CBF均高于对照组($P<0.05$)。观察组痰液黏稠度分级低于对照组($P<0.05$)。见表3。

2.4 2组血清炎症因子比较 治疗14 d后,2组血清IL-6、TNF- α 及CRP水平较治疗前均显著下降($P<0.05$),且观察组上述炎症因子水平均低于对照组($P<0.05$)。见表4。

表1 2组一般资料比较

一般资料	观察组($n=51$)	对照组($n=51$)	t/χ^2	P
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	72.15 \pm 5.68	71.23 \pm 5.24	0.850	0.397
性别/ n (%)			0.355	0.551
男	29(56.86)	26(50.98)		
女	22(43.14)	25(49.02)		
APACHEII评分/分, $\bar{x}\pm s$	22.06 \pm 2.41	21.55 \pm 2.17	1.123	0.264
基础疾病/ n (%)				
高血压	33(64.71)	31(60.78)	0.168	0.682
糖尿病	21(41.18)	19(37.25)	0.165	0.685
冠心病	16(31.37)	14(27.45)	0.189	0.664
病原学/ n (%)			0.259	0.879
细菌性	35(68.63)	33(64.71)		
非典型病原体	9(17.65)	11(21.57)		
混合感染	7(13.73)	7(13.73)		
PCT/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, $\bar{x}\pm s$	5.82 \pm 2.15	5.67 \pm 1.98	0.366	0.715
WBC/ $10^9\cdot\text{L}^{-1}$, $\bar{x}\pm s$	14.26 \pm 3.45	13.98 \pm 3.21	0.424	0.672
呼吸支持方式/ n (%)			0.354	0.838
有创机械通气	28(54.90)	25(49.02)		
无创通气	15(29.41)	17(33.33)		
经鼻高流量氧疗	8(15.69)	9(17.65)		

表2 2组临床疗效比较/ n (%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
观察组	51	20(39.22)	22(43.14)	9(17.65)	42(82.35)
对照组	51	14(27.45)	17(33.33)	20(39.22)	31(60.78)
χ^2					5.830
P					0.016

表3 2组呼吸道纤毛清除功能比较

组别	n	MCCR/%, $\bar{x}\pm s$		CBF/次 $\cdot\text{min}^{-1}$, $\bar{x}\pm s$		痰液黏稠度分级/ n (%)		
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	I级	II级	III级
观察组	51	45.13 \pm 6.32	63.24 \pm 5.42 ^①	5.56 \pm 1.05	8.42 \pm 1.18 ^①	24(47.06)	23(45.10)	4(7.84)
对照组	51	45.89 \pm 6.29	56.87 \pm 5.82 ^①	5.62 \pm 1.09	7.06 \pm 1.13 ^①	12(23.53)	24(47.06)	15(29.41)
t/Z		0.609	5.720	0.283	5.945		-2.912	
P		0.544	<0.001	0.778	<0.001		0.004	

注:与本组治疗前比较,^① $P<0.05$ 。

表4 2组血清炎症因子比较 $\bar{x}\pm s$

组别	n	IL-6/pg·mL ⁻¹		TNF-α/pg·mL ⁻¹		CRP/mg·L ⁻¹	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	51	61.59±7.11	29.56±4.11 ^①	34.26±4.19	19.31±3.07 ^①	91.65±9.67	42.34±6.19 ^①
对照组	51	62.03±6.89	37.95±4.26 ^①	34.31±4.23	25.87±3.39 ^①	92.34±9.31	54.61±6.21 ^①
t		0.317	10.122	0.060	10.243	0.367	9.994
P		0.752	<0.001	0.952	<0.001	0.714	<0.001

注:与本组治疗前比较,^①P<0.05。

3 讨论

老年重症肺炎因其高病死率构成临床严峻挑战。患者普遍存在年龄相关性免疫功能衰退及基础疾病共病状态,导致病情进展迅猛^[6]。作为肺部关键防御机制,呼吸道黏液纤毛清除系统功能障碍不仅是重症肺炎的病理机制,更是驱动炎症-纤毛损伤-感染恶化恶性循环的核心因素。尽管抗生素是基础治疗手段,但其对过度炎症反应和纤毛修复的作用有限。乌司他丁通过广谱蛋白酶抑制与抗炎特性,在脓毒症及急性肺损伤治疗中已证实具有降低炎症介质、改善微循环、保护血管内皮与肺泡上皮细胞等多重效应。本研究拟探讨乌司他丁联用抗生素是否可协同改善老年重症肺炎患者的呼吸道纤毛清除功能,为临床优化治疗策略提供新依据。

本研究结果表明,对于老年重症肺炎患者,在抗生素治疗基础上加用乌司他丁可显著提高临床疗效,提示联合治疗不仅能有效控制感染,还可能通过多靶点作用机制协同改善患者的整体预后。进一步分析显示,观察组患者治疗后MCCR和CBF较对照组明显提升,同时痰液黏稠度显著降低,这些结果证实乌司他丁能够改善气道黏液纤毛清除系统的功能,并优化痰液的物理特性。从机制上看,乌司他丁作为广谱蛋白酶抑制剂,可特异性抑制炎症反应中过度释放的多种蛋白水解酶(如弹性蛋白酶和胰蛋白酶)。有研究^[7-8]证实,这些酶类能够破坏纤毛结构中的关键功能蛋白,损伤气道上皮细胞连接,是造成纤毛功能障碍的重要原因。此外,乌司他丁还具有显著的抗炎作用,即抑制核因子κB(Nuclear factor κB, NF-κB)和MAPK等关键炎症信号通路的激活,降低高迁移率族蛋白B1等炎症介质的释放,这些作用可减轻炎症因子对纤毛细胞的直接损伤,改善细胞能量代谢,为纤毛功能的恢复创造有利条件。同时,该药物还可通过抑制蛋白

水解酶对黏蛋白的降解,并调节黏液腺的分泌功能,从而改善痰液的流变学特性,促进痰液排出。这些研究发现与既往关于抗炎药物在肺炎治疗中作用的研究结论相一致^[9-10]。

对比发现观察组患者血清中的IL-6、TNF-α和CRP水平均低于对照组,证实了乌司他丁具有显著的抗炎效应。其抗炎机制可能涉及多重作用靶点:抑制NF-κB等关键炎症通路的活化,下调促炎因子的基因表达;直接中和或抑制循环系统中炎症介质的生物活性;以及抑制中性粒细胞等炎症细胞的异常活化和聚集^[11-13]。这种对全身性炎症反应的有效抑制,从源头上减轻了炎症介质对气道上皮纤毛细胞的直接毒性作用,并减少了对黏液分泌调控的干扰,从而为前述气道黏液纤毛清除功能的恢复提供了重要基础。现有文献^[14-15]报道,在脓毒症、急性呼吸窘迫综合征及重症肺炎患者中,乌司他丁均能有效降低上述核心炎症标志物水平,与本研究结果相符。

综上所述,乌司他丁联合抗生素治疗老年重症肺炎可协同提高临床疗效,并显著改善患者的呼吸道纤毛清除功能,降低炎症因子水平。但本研究为单中心、样本量有限的随机对照试验,结果可能存在选择偏倚;患者常伴多器官并发症,其异质性影响结论外推性;较短的观察期未能评估长期预后及纤毛功能持续改善情况,且CBF检测的侵入性限制了应用;研究虽排除明确免疫缺陷者,但未监测免疫功能指标,无法阐明乌司他丁对免疫功能的影响。未来需开展多中心、大样本研究验证结果;延长随访评估长期生存、再入院及肺功能;纳入免疫功能监测;探索无创纤毛功能评估方法;优化乌司他丁给药方案(剂量、疗程)及与其他治疗的协同作用。

参考文献:

[1] 胡辉荣,苏娴,王月宾,等. 乌司他丁辅助治疗对老年

- 重症肺炎患者肺功能,炎症因子及血清 CD40L 表达的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2023,22(9):922-926.
- [2] 黎代强,陈琳,缪锦松,等. 乌司他丁联合美罗培南治疗老年重症肺炎的疗效及对患者肺氧合功能及血清 C 反应蛋白、降钙素原水平的影响[J]. 海南医学,2022,33(1):17-20.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会. 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.
- [4] 中国医师协会呼吸医师分会危重症医学专业委员会,中华医学会呼吸病学分会危重症医学学组. 重症肺炎综合疗效评价标准(2021版)[J]. 中华危重病急救医学,2021,33(10):1151-1157.
- [5] 王辰,詹庆元. 呼吸治疗学(第3版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2020.
- [6] 马兵. 乌司他丁联合替加环素对院内感染性重症肺炎患者的临床效果观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2022,25(4):440-444.
- [7] 杜侠,王伟,张延玲,等. 老年重症肺炎诊疗进展[J]. 中国医刊,2021,56(9):942-946.
- [8] 张华,李玉梅,张仕萍,等. 头孢曲松联合糖皮质激素对老年重症肺炎患者呼吸道纤毛清除功能及微炎症因素的影响[J]. 中国药物应用与监测,2024,21(5):514-518.
- [9] 张怡,李超,张烈,等. 不同剂量乌司他丁联合微量推注泵美罗培南对重症肺炎患者的疗效及血管生成素 2 的影响[J]. 现代生物医学进展,2022,22(23):4480-4483.
- [10] 吕菲菲,鲍琢. 乌司他丁联合注射用亚胺培南西司他丁钠对肺结核合并重症肺炎的治疗效果[J]. 中国防痨杂志,2024,46(1):200-202.
- [11] 叶慧琳,张理琴,许文强. 纤维支气管镜肺泡灌洗联合高流量氧疗治疗老年重症肺炎合并急性呼吸衰竭患者的临床观察[J]. 老年医学与保健,2025,31(3):735-738.
- [12] 于蕾,姜薇薇,李吉明. 老年急性缺血性脑卒中合并重症肺炎患者病原菌分布与 T 细胞亚群改变及预后[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2024,23(9):655-658.
- [13] 李永强,刘志峰,石志鹏,等. 纤维支气管镜肺泡灌洗术治疗老年重症肺炎的临床效果分析[J]. 联勤军事医学,2024,38(5):376-379.
- [14] 胡辉荣,苏娴,王月宾,等. 乌司他丁辅助治疗对老年重症肺炎患者肺功能、炎症因子及血清 CD40L 表达的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2023,22(9):922-926.
- [15] 王娅宏,王海妮. 亚胺培南西司他丁联合乌司他丁对重症肺炎并呼吸衰竭患者呼吸功能及血清炎症因子的影响评价[J]. 贵州医药,2023,47(3):428-430.
- (收稿:2025-06-26)(修回:2025-09-02)
(责任编辑:刘仰斌)

(上接第 951 页)

- [17] 吴萍. 基于中医体质辨识探讨中医调养对社区糖尿病前期人群的影响[J]. 医学理论与实践,2023,36(20):3574-3576.
- [18] 孔庆春. 养阴益气法联合耳穴治疗糖尿病前期临床效果的评价[J]. 青海医药杂志,2022,52(8):50-52.
- [19] 艾敏,孙伟蔚,丁青,等. 基于 APP 的饮食日记对糖尿病前期糖耐量受损患者饮食控制的影响[J]. 解放军护理杂志,2019,36(11):27-30.
- [20] 刘芳,董桦,李晓雯,等. 中医非药物疗法治疗糖尿病前期的应用进展[J]. 内蒙古中医药,2024,43(4):153-155.
- [21] 王亚男,段俊红. 中西医治疗糖尿病前期的研究进展[J]. 医学综述,2021,27(1):163-168.
- [22] 吴妮晓,莫彬彬,李苏蓝,等. 糖尿病前期人群生活方式管理的最佳证据总结[J]. 护理学杂志,2025,40(2):46-51.
- [23] 黄金,刘跃华,张艳,等. 2 型糖尿病患者自我管理现状与糖尿病知识、态度的相关性[J]. 中南大学学报(医学版),2013,38(2):176-181.
- [24] 中国代谢病防治协同创新平台制定,高彦彬,倪青,等. 糖尿病前期(脾瘕)中医诊疗优化方案(2023版)[J]. 世界中西医结合杂志,2023,18(5):1046-1050.
- [25] 王东江,黄鲁,强瑞英. 远程干预联合血糖监测对糖尿病前期人群综合管理的探讨[J]. 广州医药,2019,50(4):92-95.
- (收稿:2024-12-09)(修回:2025-07-09)
(责任编辑:睦荣燕)