

肝脏的清除能力降低,血浆以及脑脊液中的酪氨酸、色氨酸和苯丙氨酸的水平会相应增加,从而也可损害神经传导物质的合成<sup>[13]</sup>。总之,SAE 可能与脑脊液蛋白含量、脑电图、神经元特异性烯醇化酶、氨基酸代谢等多种因素有关。故针对 SAE 尚无特别有效的治疗方法,目前用于治疗脓毒症相关性脑病的方法中,胰岛素的强化治疗、活化蛋白 C 的治疗以及类固醇治疗可能会起到一定的作用,但是仍然没有充足的证据表明这些治疗可以减少 SAE 的发生率或改善其临床症状。所以早期积极控制 SAE 发生的危险因素是防止 SAE 发生的有效途径。

参考文献

- 1 Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, et al. Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients [J]. Intensive Care Med, 2007, 33: 1726 - 1731
- 2 Young GB. Hematin and neuroglobin: contenders for prevention and treatment of sepsis - associated encephalopathy? [J]. Critical Care Medicine, 2014, 42(1): 218 - 219
- 3 张旭,余桂芳,朱科明. 脓毒性脑病[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2012, 33(7): 480 - 483
- 4 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference [J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250 - 1256
- 5 Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, et al. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review [J]. Critical Care Medicine, 2000, 28

- (8): 3019 - 3024
- 6 Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock [J]. American Journal of Neuroradiology, 2006, 27(11): 2179 - 2190
- 7 Young GB. Encephalopathy of infection and systemic inflammation [J]. Clin Neurophysiol, 2013, 30(5): 454 - 461
- 8 Zhang LN, Wang XT, Ai YH, et al. Epidemiological features and risk factors of sepsis - associated encephalopathy in intensive care unit patients: 2008 - 2011. Original article [J]. 2012, 125(5): 828 - 831
- 9 Rhee JY, Kwon KT, Ki HK, et al. Scoring systems for prediction of mortality in patients with intensive care unit - acquired sepsis: a comparison of the Pitt bacteremia score and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring systems [J]. Shock, 2009, 31(2): 146 - 150
- 10 孙羽飞,徐文举. 烧伤后脓毒症相关性脑病的研究进展 [J]. 中外医学研究, 2013, 11(33): 152 - 153
- 11 Young GB, Bolton CF, Archibald YM, et al. The electroencephalogram in sepsis - associated encephalopathy [J]. J Clin Neurophysiol, 1992, 9(1): 145 - 152
- 12 占凌辉,蔡秋雅,叶剑鸿. 血清神经元特异性烯醇化酶水平与脓毒症相关性脑病的关系 [J]. 内科急危重症杂志, 2013, 9(2): 106 - 109
- 13 孔令杰,周荣斌. 脓毒症相关性脑病研究现状 [J]. 中国急救医学, 2011, 31(8): 752 - 755

(收稿日期:2014 - 01 - 17)

(修回日期:2014 - 03 - 01)

# 匹多莫德联合沙美特罗替卡松对咳嗽变异性哮喘的临床疗效研究

夏海峰 王金花 陈 锋

**摘要** 目的 观察匹多莫德联合沙美特罗替卡松对咳嗽变异性哮喘(CVA)的临床疗效,探讨其对患者免疫功能的调节作用。**方法** 选取 2010 年 8 月~2013 年 2 月于笔者医院进行治疗的 CVA 患者 112 例,分为沙美特罗替卡松治疗对照组和匹多莫德联合沙美特罗替卡松治疗观察组,每组 56 例。一氧化氮分析仪检测呼出气一氧化氮(FeNO),白介素-17(IL-17)表达水平的测定使用 ELISA 法,比较两组的临床疗效和不良反应发生率。**结果** 治疗前对照组和观察组日间和夜间咳嗽积分差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后对照组日间和夜间咳嗽积分较治疗前出现显著减低( $P < 0.05$ ),治疗后观察组日间和夜间咳嗽积分也较治疗前出现显著减低( $P < 0.01$ ),但治疗后观察组的日间和夜间咳嗽积分均低于对照组( $P < 0.05$ )。观察组治疗有效率为 92.9% 显著优于对照组的 80.4% ( $P < 0.05$ )。治疗前对照组和观察组 FeNO 和 IL-17 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后对照组 FeNO 和 IL-17 较治疗前显著减低( $P < 0.05$ ),治疗后观察组 FeNO 和 IL-17 也较治疗前显著减低( $P < 0.01$ ),但治疗后观察组 FeNO 和 IL-17 均低于对照组( $P < 0.05$ )。观察组和对对照组不良反应发生率分别为 8.93% 和 7.14%,两组之间比较差异无统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 匹多莫德联合沙美特罗替卡松可以显著减低咳嗽变异性哮喘患者 IL-17 的表达水平,临床安全、疗效显著,具有一定的临床应用价值。

作者单位:318000 浙江省台州市中医院(夏海峰、王金花);浙江省台州市立医院(陈锋)

**关键词** 匹多莫德 沙美特罗替卡松 咳嗽变异性哮喘 白介素-17

[中图分类号] R562 [文献标识码] A

**Effect of Pidotimod and Salmeterol Fluticasone in Patients with Cough Variant Asthma.** Xia Haifeng, Wang Jinhua, Chen Feng. Taizhou City Traditional Chinese Hospital of Zhejiang, Zhejiang 318000, China

**Abstract Objective** To observe the effect of pidotimod and salmeterol fluticasone in patients with cough variant asthma (CVA) and its regulation of immune function. **Methods** A total of 112 cases of CVA patients were enrolled in this study from August 2010 to February 2013. The patients were divided into; salmeterol fluticasone treatment control group ( $n = 56$ ) and pidotimod and salmeterol fluticasone treatment observation group ( $n = 56$ ). The FeNO was detected by NO analyzer. IL-17 was by ELISA analysis. The clinic effects and side effects were compared between the two groups. **Results** Before treatment, the daytime and nighttime cough score was of no significant difference between control and observation group ( $P > 0.05$ ). After treatment, the daytime and nighttime cough score was significantly reduced in control group ( $P < 0.05$ ) and also in observation group ( $P < 0.01$ ), but, which was significantly lower in observation group than that in control group ( $P < 0.05$ ). The clinic effective rate in observation was 92.9%, which was higher than that of 80.4% in control group ( $P < 0.05$ ). Before treatment, the FeNO and IL-17 was of no significant difference between control and observation group ( $P > 0.05$ ). After treatment, the the FeNO and IL-17 was significantly reduced in control group ( $P < 0.05$ ) and also in observation group ( $P < 0.01$ ), but, which was significantly lower in observation group than that in control group ( $P < 0.05$ ). The rate of clinical adverse reactions in observation and control group was 8.93% and 7.14%. The rate of clinical adverse reactions was not significantly different between the two group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Pidotimod and salmeterol fluticasone can reduce the expression of IL-17, with effectively clinical efficacy and safty to treat CVA patients.

**Key words** Pidotimod; Salmeterol fluticasone; Cough variant asthma; IL-17

咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)是仅表现为咳嗽而没有呼吸困难或喘息症状的一种特殊类型的支气管哮喘,近年来才为人们所认识,CVA 约占了慢性咳嗽患者的30%以上<sup>[1,2]</sup>。随着对CVA 广泛并深入的了解,研究者们发现CVA与典型哮喘的基本病理改变相一致,也主要表现为气道的慢性炎症和气道高反应,因此抗炎、解痉、扩张气道也是CVA的一线治疗方案<sup>[3]</sup>。全身用药往往会对机体造成很大的不良反应,局部的吸入给药临床应用安全、不良反应小,而且方便、快速,便于长期给药,受到临床工作者们的喜爱。沙美特罗替卡松(salmeterol fluticasone)是由长效 $\beta_2$ 受体激动剂沙美特罗和吸入性糖皮质激素丙酸氟替卡松两种成分组成的联合制剂,为新一代吸入药物的代表,在CVA的临床治疗中取得了一定的疗效<sup>[4,5]</sup>。CVA的发病机制目前仍不清楚,但有资料提示机体免疫稳态平衡的破坏参与了CVA的发生、发展过程,匹多莫德(pidotimod)是一种人工合成的免疫刺激调节剂,可以增强机体免疫力,调节T细胞亚群的比例失调<sup>[6]</sup>。本研究观察了匹多莫德联合沙美特罗替卡松对咳嗽变异性哮喘的临床治疗效果,探讨了其对患者免疫功能的调节作用。

### 资料与方法

1. 临床资料:选取2010年8月~2013年2月于笔者医院

进行治疗的CVA患者112例,CVA诊断符合中华医学会呼吸病学分会哮喘学组2009年修订的《咳嗽的诊断与治疗指南》<sup>[7]</sup>。排除标准:严重心、肝、肾功能障碍者,有吸烟史,伴发其他慢性呼吸系统疾病以及自身免疫性疾病,妊娠和哺乳期妇女。112例患者分为沙美特罗替卡松治疗对照组和匹多莫德联合沙美特罗替卡松治疗观察组,每组56例。对照组男性35例,女性21例,年龄21~55岁,平均年龄 $38.4 \pm 11.5$ 岁;观察组男性34例,女性22例,年龄22~58岁,平均年龄 $37.9 \pm 12.3$ 岁,两组患者在性别、年龄临床资料方面比较无统计学差异( $P > 0.05$ ),具有可比性。

2. 治疗方法:对照组:给予沙美特罗替卡松吸入治疗,沙美特罗替卡松为英国Glaxo Wellcome Operations公司产品(进口药品注册证号:H20040311),吸入剂量为沙美特罗50 $\mu$ g和丙酸氟替卡松250 $\mu$ g,每天吸入2次,连续吸入4周。观察组:在对照组基础上加用匹多莫德进行治疗,匹多莫德(天津金世制药有限公司,国药准字:H20030225),400毫克/次,2次/天,连续应用4周。4周后比较两组的咳嗽评分改变、临床治疗有效率及药物不良反应的差异。

3. 咳嗽症状评分的方法:日间咳嗽症状积分:0分为无咳嗽,1分为偶有短暂咳嗽,2分为频繁咳嗽,轻度影响日常生活,3分为严重影响日常生活。夜间咳嗽症状积分:0分为无咳嗽,1分为偶有夜间咳嗽或入睡时短暂咳嗽,2分为轻度影响夜间睡眠,3分为严重影响夜间睡眠。

4. 临床疗效判断:参照张业清等<sup>[8]</sup>的方法,咳嗽症状积分0分为痊愈,咳嗽症状显著改善,咳嗽症状积分减少大于1分为显效,咳嗽症状有改善,咳嗽症状积分减少1分为有效,咳

嗽症状无改善,咳嗽症状积分无减少为无效。有效率(%) = [(痊愈 + 显效)/总人数] × 100%。

5. FeNO 检测:使用 SV-02E 型纳库企一氧化氮分析仪(无锡尚沃生物科技有限公司生产),严格按照仪器说明书进行操作,呼气流速控制为 50ml/s。

6. 外周血白介素-17(IL-17)表达水平的检测:采集所有受试者治疗前以及治疗后外周抗凝静脉血,1500g 离心 10min,分离上清血浆待测。IL-17 表达水平的测定使用 ELISA 法,检测试剂盒购自上海西唐生物有限公司,严格按照试剂盒说明书操作,使用日立 HICTHI-7080 全自动生化分析仪检测 IL-17 表达水平的改变。

7. 统计学方法:应用 SPSS 12.0 统计软件处理数据,实验数据连续性资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两样本均数比较采用 *t* 检验,计数资料以卡方检验处理, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 两组治疗前后咳嗽症状积分的比较:治疗前对照组和观察组日间和夜间咳嗽积分均无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后对照组日间和夜间咳嗽积分较治疗前出现显著减低( $P < 0.05$ ),治疗后观察组日间和夜间咳嗽积分也较治疗前出现显著减低( $P < 0.01$ ),但治疗后观察组的日间和夜间咳嗽积分均低于对照组( $P < 0.05$ ,表 1)。

表 1 两组治疗前后咳嗽症状积分的比较

组别	<i>n</i>		日间咳嗽积分	夜间咳嗽积分
对照组	56	治疗前	2.21 ± 0.52	2.04 ± 0.44
		治疗后	1.48 ± 0.36*	1.31 ± 0.32*
观察组	56	治疗前	2.18 ± 0.54	2.08 ± 0.47
		治疗后	1.08 ± 0.22**▲	0.93 ± 0.18**▲

与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较,▲ $P < 0.05$

2. 两组临床疗效的比较:从表 2 可见对照组和观察组的临床治疗有效率分别为 80.4% 和 92.9%,统计分析显示观察组的临床治疗有效率显著优于对照组( $P < 0.05$ )。

表 2 两组临床疗效的比较[*n*(%) ]

组别	<i>n</i>	痊愈	显效	有效	无效	有效率
对照组	56	21(37.5)	24(42.9)	6(10.7)	5(8.9)	45(80.4)
观察组	56	30(53.6)*	22(39.3)	2(3.6)*	2(3.6)*	52(92.9)*

与对照组比较,\* $P < 0.05$

3. 两组治疗前后 FeNO 和 IL-17 的比较:治疗前对照组和观察组 FeNO 和 IL-17 比较差异均无统

计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后对照组 FeNO 和 IL-17 较治疗前显著减低( $P < 0.05$ ),治疗后观察组 FeNO 和 IL-17 也较治疗前显著减低( $P < 0.01$ ),但治疗后观察组 FeNO 和 IL-17 均低于对照组( $P < 0.05$ ,表 3)。

表 3 两组治疗前后 FeNO 和 IL-17 的比较

组别	<i>n</i>		FeNO(ppb)	IL-17 (ng/ml)
对照组	56	治疗前	43.68 ± 11.56	34.54 ± 6.87
		治疗后	30.24 ± 7.15*	23.26 ± 5.65*
观察组	56	治疗前	42.79 ± 11.27	34.48 ± 6.53
		治疗后	18.53 ± 5.31**▲	14.24 ± 3.52**▲

与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较,▲ $P < 0.05$ ;1ppb =  $1 \times 10^{-9}$  mol/L

4. 两组临床不良反应发生率的比较:对照组出现 1 例皮疹,1 例恶性,1 例口腔霉菌感染,1 例口腔溃疡,临床不良反应发生率为 7.14%,观察组出现 2 例皮疹,1 例呕吐,1 例腹泻,1 例口腔溃疡,临床不良反应发生率为 8.93%,两组之间临床不良反应发生率差异无统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 讨 论

沙美特罗替卡松的主要成分是沙美特罗和丙酸氟替卡松组成的吸入剂,沙美特罗借助于其分子长链与  $\beta_2$  肾上腺素受体选择性的结合,长效(12h)激活受体,扩张气道,解除呼吸道平滑肌的痉挛,吸入丙酸氟替卡松在肺内可产生强效的糖皮质激素抗炎作用,减轻气道炎症,降低气道高反应,起到协同沙美特罗的作用,另外已有研究显示丙酸氟替卡松可以促进  $\beta_2$  肾上腺素受体蛋白合成增加,提高受体对沙美特罗的敏感度,因此二药联用在临床取得了一定的疗效<sup>[4,9]</sup>。匹多莫德化学结构为 3-L-焦谷氨酸四氢噻唑啉羧酸,是人工合成的免疫刺激调节剂,可以改善机体的免疫状态<sup>[10]</sup>。病理观察显示咳嗽变异性哮喘(CVA)是以气管炎性细胞浸润为特征的一种细胞免疫性疾病,因此本研究在沙美特罗替卡松局部吸入治疗的基础上加用了免疫调节剂匹多莫德,结果显示加用匹多莫德后,患者的日间和夜间咳嗽积分的改善显著优于单独的沙美特罗替卡松局部吸入治疗组,临床疗效的统计分析也显示了联合用药的有效率也显著高于单药吸入治疗。在用药其间本研究未见严重不良事件的发生,统计显示两组治疗方法的临床不良反应发生率无统计学意义,上述结果说明了匹多莫德联合沙美特罗替卡松治疗咳嗽变异性哮喘是一种安

全、高效的方法。

近年来的研究发现 T 细胞免疫功能异常在 CVA 中发挥着一定的作用,IL-17 是由 Th17 T 细胞分泌的效应蛋白,在体内起到炎症促进作用<sup>[11]</sup>。龚臣等<sup>[12]</sup>的研究显示沙美特罗替卡松可以减低支气管哮喘患者血清 IL-17 的表达水平,改善患者的肺功能,本研究也观察到了沙美特罗替卡松治疗后 CVA 患者 IL-17 表达水平也出现减低,但是加用匹多莫德后这种减低效应得到了增强。这一发现提示了匹多莫德联合沙美特罗替卡松治疗 CVA 取得显著的疗效可能与其可以显著减低 IL-17 表达相关。FeNO 主要由肺泡巨噬细胞、支气管上皮细胞以及 T 淋巴细胞产生,是近年来发现的可以监测气道炎症反应的一个标志物,本研究的结果也显示了观察组对 FeNO 减低效应显著高于对照组,从另一方面也证实了加用匹多莫德可以显著降低 CVA 患者的炎症状态。

总之,本研究显示匹多莫德联合沙美特罗替卡松可以显著减低咳嗽变异性哮喘患者 IL-17 的表达水平,临床安全、疗效显著,具有一定的临床应用价值。

参考文献

1 Tajiri T, Niimi A, Matsumoto H, et al. Prevalence and clinical relevance of allergic rhinitis in patients with classic asthma and cough variant asthma[J]. *Respiration*, 2014, 87(3):211-218  
 2 唐琳. 98 例成人慢性咳嗽病因分析及疗效观察[J]. *实用药物与*

临床, 2013, 16(1):65-66  
 3 刘军艳, 刘晓娟. 咳嗽变异性哮喘与支气管哮喘的关系[J]. *吉林医学*, 2014, 35(2):255-256  
 4 Hagiwara M, Delea TE, Stanford RH. Health-care utilization and costs with fluticasone propionate and fluticasone propionate/salmeterol in asthma patients at risk for exacerbations[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2014, 35(1):54-62  
 5 郑坤, 姚欣. 氨茶碱联合沙美特罗替卡松吸入剂在咳嗽变异性哮喘中的临床分析[J]. *重庆医学*, 2012, 41(35):3751-3752  
 6 Zuccotti GV, Mameli C. Pidotimod: the past and the present[J]. *Ital J Pediatr*, 2013, 39(1):75-89  
 7 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2009 版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2009, 32(2):407-413  
 8 张业清, 朱启勇, 黄雅菊, 等. 宣肺平喘方治疗咳嗽变异性哮喘的有效性和对 FeNO 影响临床研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2013, 40(12):2504-2506  
 9 晏远智, 唐恒, 卿晨. 沙美特罗替卡松治疗支气管哮喘的系统评价[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(14):1208-1214  
 10 翟凤馨, 刘馨. 匹多莫德对小儿支气管哮喘的临床疗效观察[J]. *中国生化药物杂志*, 2011, 32(2):151-153  
 11 Wang LL, Tang HP, Shi GC, et al. CD39/CD73 and the imbalance of Th17 cells and regulatory T cells in allergic asthma[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(5):1432-1438  
 12 龚臣, 邓静敏, 韦旋, 等. 支气管哮喘患者血清白介素 17 水平及吸入沙美特罗替卡松对其影响的研究[J]. *中华哮喘杂志: 电子版*, 2013, 7(4):1-4 (收稿日期:2014-03-22)  
 (修回日期:2014-04-04)

# 足背内侧神经营养血管皮瓣的临床应用研究

王换新 程学锋 李锦永 李俊明

**摘要** 目的 探讨足背内侧神经营养血管皮瓣修复前足皮肤缺损的手术技巧及临床效果。**方法** 2008 年 7 月~2013 年 9 月,收治 28 例足部软组织缺损创面患者。男性 23 例,女性 5 例。患者年龄 21~53 岁,平均年龄 37 岁。致伤原因:挤压伤 10 例,挤压撕脱伤 7 例,轧伤 6 例,砸伤 5 例。应用足背内侧神经营养血管皮瓣逆行转位修复 24 例,顺行转位修复 4 例。皮肤缺损面积(8.5cm×5.0cm)~(4.0cm×2.5cm)。急诊手术 16 例,二期手术 12 例。**结果** 1 例皮瓣远端小部分浅表坏死,经换药治疗而愈,其余 27 例皮瓣完全存活,创口及植皮一期愈合。术后随访时间最长 29 个月,最短 6 个月,平均 19 个月。末次随访时,转位皮瓣色泽正常,外观不臃肿,弹性良好,均恢复了保护性感觉,无破溃发生。**结论** 应用足背内侧神经营养血管皮瓣修复足部软组织缺损可获得较好的临床效果。

**关键词** 前足 皮肤缺损 外科皮瓣 显微外科

[中图分类号] R658 [文献标识码] A

**Clinical Application of Repairing Forefoot Skin Defects with Medial Dorsal Pedis Neurovascular Flap.** Wang Huanxin, Cheng Xuefeng, Li

基金项目:郑州市 2012 年科技发展计划资助项目(20120812)

作者单位:450000 郑州市第二人民医院骨科(王换新、程学锋、李锦永);462000 河南省漯河市骨科医院(李俊明)

通讯作者:李锦永,主任医师,电子信箱:dakangqwer@163.com