

维生素D联合阿奇霉素对2型糖尿病患者肺炎的影响[△]

张永敬*, 么焕新, 柴颖, 王淑珍(唐山市协和医院老年病科, 河北唐山 063000)

中图分类号 R587.1;R563 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)32-4524-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.32.16

摘要 目的:探讨维生素D联合阿奇霉素治疗2型糖尿病患者肺炎的临床疗效和安全性,及其对血清炎症指标的影响。方法:选取我院2014年5月—2015年9月收治的2型糖尿病伴肺炎患者68例,按照随机数字表法将患者分为对照组和试验组,各34例。两组患者均给予胰岛素强化降糖。对照组患者给予注射用阿奇霉素10 mg/kg+0.9%氯化钠注射液500 mL, ivgtt, qd, 连续应用5 d后改用阿奇霉素干混悬剂10 mg/kg, po, qd, 连用3 d后停药4 d为1个疗程, 给药2个疗程;试验组患者在对照组基础上给予维生素D滴剂800单位, po, qd, 连续给药4周。观察两组患者的临床疗效、治疗前后的血清炎症指标[白细胞介素6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)和免疫球蛋白G(IgG)]水平,并记录不良反应发生情况。结果:试验组患者临床总有效率(91.18%)显著高于对照组(70.59%),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者IL-6、CRP和IgG等血清炎症指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者IL-6和CRP均显著降低,且试验组显著低于对照组;两组患者IgG显著升高,且试验组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:维生素D联合阿奇霉素治疗2型糖尿病患者肺炎的临床效果显著,有助于改善其血清IL-6、CRP和IgG等炎症因子水平,且安全性较高。

关键词 维生素D;阿奇霉素;2型糖尿病;肺炎;白细胞介素6;C反应蛋白;免疫球蛋白G

Effects of Vitamin D Combined with Azithromycin on Pneumonia in Patients with Type 2 Diabetes

ZHANG Yongjing, YAO Huanxin, CHAI Ying, WANG Shuzhen (Dept. of Geriatrics, Tangshan Union Medical College Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate clinical efficacy and safety of vitamin D combined with azithromycin in the treatment of pneumonia in patients with type 2 diabetes and its effects on serum inflammation indexes. METHODS: A total of 68 patients with type 2 diabetes complicated with pneumonia selected from our hospital during May 2014-Sept. 2015 were divided into control group and trial group according to random number table, with 34 cases in each group. Both groups received insulin intensive hypoglycemic therapy. Control group was given Azithromycin for injection 10 mg/kg+0.9% Sodium chloride injection 100 mL, ivgtt, qd, for consecutive 5 d, and then used Azithromycin dry suspension instead 10 mg/kg, po, qd, consecutive 3 d treatment and 4 d interval as a treatment course, for 2 cycles. Trial group was additionally given Vitamin D drops 800 U, po, qd, for consecutive 4 weeks, on the basis of control group. The clinical efficacies of 2 groups were observed, and serum inflammation indexes [interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), immunoglobulin G protein (IgG)] levels were also observed before and after treatment. The occurrence of ADR was recorded. RESULTS: Total response rate of trial group (91.18%) was significantly higher than that of control group (70.59%), with statistical significance ($P<0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in serum inflammation indexes as IL-6, CRP, IgG between 2 group ($P>0.05$). After treatment, IL-6 and CRP of 2 groups were decreased significantly, and the trial group was significantly lower than the control group; IgG of 2 groups were increased significantly, and the trial group was significantly higher than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Vitamin D combine with azithromycin in the treatment of pneumonia in patients with type 2 diabetes has a good clinical curative effect, helps to improve the levels of IL-6, CRP and IgG with good safety.

KEYWORDS Vitamin D; Azithromycin; Type 2 diabetes; Pneumonia; Interleukin-6; C reactive protein; Immunoglobulin G protein

糖尿病是一组由多病因引起的以慢性高血糖为特征的终身性代谢性疾病,其并发症高达100多种,是目前已知并发症最多的一种疾病^[1]。2型糖尿病并发症最常见肺炎,临床检查易出现误诊,部分患者常因误诊导致

乳酸中毒,严重时会出现低血糖昏迷或高渗性昏迷^[1]。肺炎患者的病程一般较短,但2型糖尿病患者的肺炎病程较难控制,故本研究选取该类患者作为研究对象。阿奇霉素属于大环内酯类抗菌药物,能在一定程度上减轻肺炎病情,但其远期疗效欠佳。阿奇霉素序贯疗法治疗2型糖尿病患者肺炎的报道较为常见^[2]。维生素D为固醇类衍生物,可平衡钙磷代谢,但维生素D联合

[△] 基金项目:唐山市科技计划项目(No.121302126a)

* 副主任医师。研究方向:呼吸、内分泌。电话:0315-3406330。

E-mail:sunyingmt@163.com

阿奇霉素的报道较为少见。鉴于此,本研究探讨了维生素D联合阿奇霉素治疗2型糖尿病伴肺炎患者的临床疗效和安全性,以及其对血清炎症指标的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》中2型糖尿病诊断标准^[3];(2)患者多汗、手足发热、口渴、偏瘦,餐后2 h血糖(2 hPG)≥11.1 mmol/L;(3)符合《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》中肺炎诊断标准^[4];(4)患者咳嗽,肺部听诊有湿啰音或呼吸加重,CT或X线检查显示肺叶影像存在密实阴影;(5)患者均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s, n=34$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups($\bar{x} \pm s, n=34$)

组别	性别(男/女),例	年龄,岁	体质量指数,kg/m ²	心率,次/min	收缩压,mmHg	舒张压,mmHg	糖化血红蛋白,%	高血脂,例(%)	高血压,例(%)
对照组	11/23	53.59±6.35	21.35±2.35	85.35±8.94	124.35±15.36	90.46±10.37	8.59±1.20	8(23.53)	11(32.35)
试验组	10/24	55.36±6.35	20.94±2.42	86.04±8.84	128.46±13.55	92.04±10.74	8.70±1.19	8(23.53)	10(29.41)

1.3 治疗方法

两组患者均参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]给予胰岛素强化降糖,经验性抗感染或根据病原菌培养和药敏试验结果给予病原学抗感染等常规治疗。对照组患者给予注射用阿奇霉素[辰欣药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20066776,规格:0.125 g(12.5万单位)]10 mg/kg+0.9%氯化钠注射液500 mL,ivgtt,qd,连续应用5 d后改用阿奇霉素干混悬剂[葵花药业集团(衡水)得菲尔有限公司,批准文号:国药准字H20063830,规格:0.1 g]10 mg/kg,po,qd,连用3 d后停药4 d为1个疗程,给药2个疗程。试验组患者在对照组基础上给予维生素D滴剂(青岛双鲸药业有限公司,批准文号:国药准字H20113033,规格:每粒含维生素D 400单位)800单位,po,qd,连续给药4周。

1.4 观察指标及疗效判定标准

(1)观察两组患者的临床疗效。疗效判定标准参照《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》^[3]和《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》^[4],显效:患者多汗、口渴、大便干燥、咳嗽、咳痰等症状均消失,空腹血糖和2 hPG分别为3.3~5.6 mmol/L和4.4~6.7 mmol/L,病原菌培养显示阴性;有效:患者多汗、口渴、大便干燥、咳嗽、咳痰等症状部分消失,空腹血糖和2 hPG分别为>5.6~6.5 mmol/L和>6.7~11.1 mmol/L,病原菌培养显示仍存在少量病原菌;无效:患者多汗、口渴、大便干燥、咳嗽、咳痰等症状仍存在或加重,空腹血糖和2 hPG分别为>6.5 mmol/L和>11.1 mmol/L,病原菌培养显示仍存在大量病原菌。总有效=显效+有效。(2)观察两组患者治疗前后的血清炎症指标[白细胞介素6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)和免疫球蛋白G(IgG)]水平。两组患者均于治疗

排除标准:(1)近1个月内服用抗癫痫药和糖皮质激素类药物者;(2)合并肺结核等肺部其他干扰疾病者;(3)合并严重的心力衰竭、肾衰竭、脑血管疾病,以及肝炎、艾滋病或其他传染性较强的疾病者;(4)合并癫痫等神经系统疾病者;(5)对本研究药物过敏者。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过后,选取我院2014年5月—2015年9月收治的2型糖尿病伴肺炎患者68例。本研究为前瞻性研究,采用单盲法,按照随机数字表法将患者分为对照组和试验组,各34例。两组患者性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1(表中,1 mmHg=0.133 kPa)。

前后抽取左肘静脉血5 mL,静置后以2 000 r/min(离心半径15 cm)离心15 min,分离血清置于-80℃液氮中保存,待测。采用化学发光免疫分析法检测IL-6(仪器购自上海信裕生物公司);采用免疫透射比浊法检测CRP(仪器购自上海广锐生物科技有限公司);采用生化检验仪进行免疫球蛋白G(IgG)水平检测[仪器购自美谷分子仪器(上海)有限公司]。(3)记录两组患者治疗过程中不良反应的发生情况。

1.5 统计学方法

应用SPSS 18.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料和等级资料均以例数或率表示,前者采用 χ^2 检验,后者采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

试验组患者临床总有效率(91.18%)显著高于对照组(70.59%),差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[$n=34$,例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups[$n=34$,case(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	9(26.47)	15(44.12)	10(29.41)	24(70.59)
试验组	12(35.29)	19(55.88)	3(8.82)	31(91.18)*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note:vs. control group,* $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后血清炎症指标比较

治疗前,两组患者IL-6、CRP和IgG等血清炎症指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者IL-6和CRP均显著降低,且试验组显著低于对照组;两组患者IgG显著升高,且试验组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后血清炎症指标比较($\bar{x} \pm s, n=34$)

Tab 3 Comparison of serum inflammatory indexes between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n=34$)

组别	时期	IL-6, ng/L	CRP, mg/L	IgG, mmol/L
对照组	治疗前	35.29 ± 4.47	106.50 ± 12.38	4.03 ± 0.52
	治疗后	15.35 ± 2.25*	85.36 ± 8.94*	7.47 ± 0.89*
试验组	治疗前	36.06 ± 4.04	109.46 ± 11.05	4.21 ± 0.43
	治疗后	9.57 ± 1.34**	53.26 ± 5.83**	8.29 ± 0.94**

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, ** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

2.3 不良反应

治疗过程中, 两组患者均有2例出现轻微胃肠道反应, 1例出现皮疹, 对照组(8.82%)与试验组患者(8.82%)的不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

高血糖是由于胰岛素分泌缺陷和/或其生物作用受损引起的疾病。糖尿病患者长期存在高血糖, 导致各种组织或脏器(特别是眼、肾、心、血管、神经等)的慢性损害和功能障碍。糖尿病患者细胞功能受到威胁的原因是胰岛B细胞对人体功能存在实质性损害, 导致胰岛素升高和人体血糖水平失衡, 容易造成患者免疫功能下降、低氧血症, 并发各种感染, 加剧肺部炎症。阿奇霉素属于大环内酯类抗菌药物, 是在红霉素结构上进行修饰后得到的一种抗菌药物, 具有高耐酸性和高生物利用度等特点, 但是其单药使用在临床上并不能有效消除机体的炎症因子。维生素D可参与机体的钙磷代谢, 还参与了机体的防御、炎症、免疫调节和修复等一系列的病理生理过程。维生素D在免疫系统中的作用复杂, 各种免疫细胞如活化T细胞和B细胞、单核巨噬细胞以及树突细胞均可表达维生素D受体(VDR), 骨、皮肤、前列腺、呼吸道、胃肠道等肾外组织细胞中也存在将维生素D前体转化为具有生物活性的维生素D(如1,25-二羟维生素D₃)所必需的1 α -羟化酶^[5]。研究显示, 维生素D缺乏可降低肺功能, 增加肺部炎症、感染和肿瘤的发生率, 许多肺部疾病如支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病和肺癌的发生与发展可能与维生素D有关, 但其具体机制尚未完全阐明^[6-7]。缺乏维生素D的患者, 其肺部炎性反应和氧化反应常引发病情进展。鉴于此, 本研究探讨了维生素D联合阿奇霉素治疗2型糖尿病伴肺炎的疗效及安全性, 并对机体的炎症因子水平进行了检测和比较。

IL-6由纤维母细胞、单核/巨噬细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞、上皮细胞、角质细胞和多种肿瘤细胞产生, 可刺激参与免疫反应的细胞增殖、分化和提高细胞功能, 能够诱发免疫球蛋白分泌, 是诊断肺炎的敏感指标之一, 肺炎患者IL-6水平较正常水平高^[8]。CRP是机体受到感染或组织损伤等外界刺激时, 血浆内急剧升高的急性蛋白, 可激活补体和加强吞噬细胞的吞噬作用, 清除入

侵机体的病原微生物和凋亡的组织细胞, 是机体炎症反应标志物之一, 与肺炎的发生亦存在明显的相关性^[9]。IgG是血清中免疫球蛋白的主要成分, 约占血清中免疫球蛋白总含量的75%, 具有抗感染的功能^[10]。因此, 本研究以IL-6、CRP和IgG等血清指标为肺炎的炎症考察指标是合理的。本研究结果显示, 采用维生素D联合阿奇霉素序贯疗法治疗的患者临床总有效率达91.18%, 显著高于仅使用阿奇霉素序贯疗法治疗的患者, 可见该联合治疗方案对2型糖尿病伴肺炎患者具有较好的临床疗效。本研究结果还显示, 两组患者IL-6和CRP均显著降低, IgG显著升高, 且试验组上述血清炎症指标改善程度均显著优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者的不良反应发生率比较差异无统计学意义($P < 0.05$), 可见维生素D并未增加阿奇霉素序贯疗法致不良反应发生的风险, 具有较高的安全性。

综上所述, 维生素D联合阿奇霉素治疗2型糖尿病患者肺炎的临床效果显著, 有助于改善其血清IL-6、CRP和IgG等炎症因子水平, 且安全性较高。但是, 本研究样本量较小, 且未能对其远期疗效进行深入探究, 可将其作为今后的研究方向。

参考文献

- [1] 金萍萍. 老年人不典型症状肺炎的临床表现及治疗[J/CD]. 世界最新医学信息文摘: 连续型电子期刊, 2015, 15(28): 86-87.
- [2] 古奕文, 张煜华, 马远平. 阿奇霉素序贯疗法治疗小儿支原体肺炎的效果[J]. 中国当代医药, 2015, 22(4): 66-68.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南: 2013年版[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 30(8): 447-498.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南: 草案[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2013, 20(2): 158-160.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 101-103.
- [6] 杨湘峰. 维生素D缺乏与婴幼儿肺炎的相关性探讨[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(28): 160-161.
- [7] 姚丛月, 石祥奎, 李华, 等. 血清维生素D水平与婴幼儿社区获得性肺炎严重程度及免疫功能的相关性研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(1): 26-28.
- [8] 高延秋, 张华, 刘敏, 等. 重症肺炎患者外周血IL-6和IL-18水平的检测[J]. 郑州大学学报(医学版), 2015, 50(4): 555-558.
- [9] 王霞, 田丽霞, 马宝红, 等. 血清sTREM-1、C反应蛋白水平与阿奇霉素治疗小儿肺炎临床效果的相关性分析[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(31): 74-75.
- [10] 郑敏华, 唐莉, 祝俭平. 肺炎支原体感染患儿免疫球蛋白IgM、IgG、IgA水平检测的临床意义[J]. 中国实用医药, 2015, 10(11): 49-50.

(收稿日期: 2016-11-24 修回日期: 2017-08-31)

(编辑: 陶婷婷)