

文章编号: 1001-6325(2021)08-1174-03

纤连蛋白(FN)雾化吸入治疗 COVID-19 的临床效果观察

刘旭之¹, 武立刚², 张世阳³, 赵炜明^{4*}, 王斌^{5*}, 王皓晴⁵

(1. 齐齐哈尔医学院附属第三医院, 黑龙江 齐齐哈尔 161000; 2. 齐齐哈尔医学院附属第二医院, 黑龙江 齐齐哈尔 161000; 3. 郑州弗博瑞生物技术有限公司, 河南 郑州 450001; 4. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150000; 5. 上海纤连生物技术有限公司, 上海 200120)

摘要:目的 观察纤连蛋白(FN)雾化吸入治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的临床效果。方法 对武汉华中科技大学同济医学院附属协和医院西院神经内科病房48例COVID-19患者分别给予纤连蛋白皮肤抑菌液雾化吸入治疗。雾化吸入纤连蛋白7~14 d,每日给予两次雾化,每次雾化液约15 mL,雾化给药时长为10~15 min。结果 经雾化吸入纤连蛋白7~14 d后,患者呼吸困难减轻、咳嗽减轻、咳痰减轻、肺部渗出液减少、排痰顺畅,肺部CT影像病灶减少。结论 纤连蛋白雾化吸入治疗新型冠状病毒肺炎有一定效果。

关键词: 纤连蛋白;雾化吸入;新型冠状病毒肺炎

中图分类号:R453 文献标志码:A

Clinical observation of COVID-19 treated with fibronectin(FN) inhalation

LIU Xu-zhi¹, WU Li-gang², ZHANG Shi-yang³, ZHAO Wei-ming^{4*}, WANG Bin^{5*}, WANG Hao-qing⁵

(1. the Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical College, Qiqihar 161000; 2. the Second Affiliated Hospital of Qiqihar Medical College, Qiqihar 161000; 3. Zhengzhou Fuborui Biotechnology Co. Ltd, Zhengzhou 450001; 4. Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150000; 5. Shanghai FN Biotechnology Co. Ltd, Shanghai 200120, China)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of COVID-19 treated with fibronectin inhalation. **Methods** Forty-eight COVID-19 patients in Department of Neurology, Xiehe Hospital, Tongji Medical College, Wuhan Huazhong University of Science and Technology, were treated with aerosol inhalation of fibronectin skin antibacterial liquid, respectively. Aerosol inhalation of fibronectin for 7–14 days was given twice a day, about 15 mL of aerosol solution each time. The duration of aerosol administration was 10–15 minutes. **Results** After inhalation of fibronectin for 7–14 days, the patients were given atomization twice a day, and each time the atomization liquid was about 15 mL, the clinical manifestations of patients showed that dyspnea improved, cough reduction, sputum reduction, pulmonary exudate reduction, sputum smooth and CT imaging lesions decreased. **Conclusions** Inhalation of fibronectin is effective for the treatment of COVID-19 infection.

Key words: fibronectin; atomization inhalation; COVID-19

2019年底,新型冠状病毒肺炎(Coronavirus disease 2019, COVID-19,以下简称新冠肺炎)疫情突发

并很快席卷全球。疫情不仅给人们的工作与生活带来影响,还给人们的安全带来极大威胁。对于

收稿日期:2021-02-02 修回日期:2021-04-27

*通信作者(corresponding author): zhaowm1969@126.com; wangbin@fnfnfn.com.cn

新冠肺炎的治疗与预防,除了已经上市的新冠疫苗外,还有文献表明清肺排毒汤^[1]等可治疗新冠肺炎。基于纤连蛋白(fibronectin, FN)是一种广泛存在于血液、体液及各种组织中的高分子糖蛋白,广泛参与细胞迁移、黏附、增殖、止血及组织修复等过程,调动单核吞噬细胞系统清除损伤组织处有害物质,具有生长因子作用^[2]。本研究观察了纤连蛋白对新冠肺炎患者的临床治疗效果。

1 对象及方法

1.1 对象

本次临床观察于2020年2月10日至3月10日在武汉华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科病房由黑龙江省第二批援鄂医疗队(齐齐哈尔医学院附属第二医院)进行,观察对象为48例该病区收治的新冠肺炎患者。年龄16~76岁,男性29例,女性19例。按照新冠肺炎诊疗指南第七版标准分类,48例患者中,轻症患者30例(62.5%),重症患者18例(37.5%)。患者基础疾病情况:高血压8例,糖尿病6例,脑血管疾病3例,冠心病4例,慢阻肺4例,其余患者无基础疾病。

1.2 方法

1.2.1 临床表现:48例患者的新冠病毒核酸检测均为阳性,病情相对稳定,并处于疾病的恢复期。患者胸部CT显示双肺散在磨玻璃影(以胸膜下病灶为主)。

1.2.2 治疗方法:对48例患者分别给予纤连蛋白皮肤抑菌液(fibronectin skin antibacterial liquid)(郑州弗博瑞生物技术有限公司生产,批准文号:印度生物新药IMP/FF/NZ/068/2019,生产批号:FN201909, FN浓度为0.5 mg/mL)治疗。治疗方式为行氧气雾化,疗程为7~14 d。每日给予两次雾化,雾化给药时长为10~15 min,每次时长不超过20 min。纤连蛋白皮肤抑菌液雾化配比方案为每支纤连蛋白皮肤抑菌液(10 mL/支)用100 mL 0.9%氯化钠溶液稀释,每次雾化液约15 mL。首次雾化给药时间为5 min,随时观察患者反应,若出现不良反应须立即停止雾化给药。

1.2.3 观察指标:纤连蛋白皮肤抑菌液雾化吸入治疗新冠肺炎患者疗效的结果判定主要以胸部CT影像病灶面积吸收为观察指标。依据患者胸部CT病

灶影像吸收面积,将患者受药后的有效性分为4类:A类:病灶CT影像吸收面积>50%;B类:病灶CT影像吸收面积25%~50%;C类:病灶CT影像吸收面积<25%;D类:病灶CT影像吸收面积无变化。发生不良反应退出观察列为E类。

1.3 统计学分析

符合正态分布的连续变量以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)或范围表示,分类变量以百分率(%)表示。

2 结果

2.1 纤连蛋白雾化吸入治疗新冠肺炎患者临床症状观察

纤连蛋白皮肤抑菌液雾化吸入治疗新冠肺炎患者临床症状表现为:呼吸困难减轻、咳嗽减轻、咳痰减轻、肺部渗出液减少、排痰顺畅、肺部CT影像病灶减少。

2.2 纤连蛋白雾化吸入治疗新冠肺炎患者不良反应

纤连蛋白皮肤抑菌液雾化吸入治疗新冠肺炎患者临床观察中,有4例自诉雾化吸入后呼吸困难加重,停止雾化吸入20 min后症状缓解。此4例患者停止雾化吸入治疗,退出观察。其他44例患者无明显不良反应。

2.3 纤连蛋白雾化吸入治疗新冠肺炎患者有效性

病灶CT影像吸收面积>50%者22例,占总人数45.83%;病灶CT影像吸收面积25%~50%者8例,占总人数16.67%;病灶CT影像吸收面积<25%者6例,占总人数12.50%;病灶CT影像吸收面积无变化者8例,占总人数16.67%。由于发生不良反应退出观察者为4例,占总人数8.33%。

3 讨论

新冠肺炎是新冠病毒与机体免疫系统相互作用的结果^[3],因此通过调节免疫反应来治疗与预防新冠肺炎成为人们关注的重点。有研究发现纤连蛋白具有免疫调节作用, FN片段促进人单核细胞产生TNF- α ,并对巨噬细胞具有趋化作用^[4-5],还可促进抗CD3抗体诱导的人T淋巴细胞增殖^[6]。这些研究提示FN可能通过提供T细胞活化的协同刺激信号,调控T细胞的功能。

新冠肺炎患者肺部纤维化是阻碍患者痊愈的重

要障碍。纤维化反应是由异常激活的肺泡上皮细胞驱动的,这些细胞产生介质,通过驻留的间充质细胞增殖,吸引循环中的纤维细胞以及刺激上皮向间充质转化,诱导成纤维细胞和成肌纤维细胞灶的形成。成纤维细胞和成肌纤维细胞灶分泌过量的细胞外基质,主要是胶原蛋白,导致瘢痕形成和肺结构破坏。纤连蛋白是人体中重要的细胞外介质,其通过影响成纤维细胞的功能,包括它们的合成、分布、重建和与细胞外介质的相互作用而调节这些细胞的活动,限制成纤维细胞过度分泌胶原蛋白。另外,纤连蛋白也参与了胶原蛋白酶的表达过程,对降解过量胶原蛋白发挥一定作用。

损伤肺部组织再生修复是新冠肺炎患者痊愈的重要保障,而细胞增生又是组织再生的关键环节。纤连蛋白是细胞增生、组织再生修复的关键因素之一。研究证实^[7],纤连蛋白可以直接刺激成纤维细

胞、内皮细胞的增生, FN 和细胞表面 FN 受体的表达是肉芽组织重要的“限速步骤”,从而引导或促进损伤组织有序性的再生,避免瘢痕增生。FN 还可吸收外周血中的单核细胞移行运动到损伤组织,成为活跃的巨噬细胞并释放更多的血管生长因子,保证毛细血管不断生长延伸,为患者损伤肺部组织的愈合提供充分保证。

本研究通过对 48 例新冠肺炎患者雾化吸入纤连蛋白皮肤抑菌液的治疗效果进行观察,发现 FN 可以促进患者肺部渗出病灶吸收;改善呼吸困难、咳嗽、咳痰等症状,并促使排痰顺畅;阻止肺部纤维化;减少治疗周期、缩短住院时间;不良反应小,安全性高,临床效果明显。然而由于时间、研究环境及技术手段等因素的限制,导致本研究的观察患者数量、观察检测手段与项目以及观察指标分析等都较少,若有可能有待大样本的深入研究和验证。

参考文献:

- [1] 孙易娜,吕文亮,李昊,等. 清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎 295 例多中心临床研究[J/OL]. 中医杂志; 1-6 [2021-03-17]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.r.20201228.1707.002.html>.
- [2] 王斌,吴学军,张世阳,等. 纤连蛋白(FN)国内研究开发及临床应用新进展[J]. 基础医学与临床, 2012, 32: 964-967.
- [3] Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395: 497-506.
- [4] Beezhold DH, Personius C. Fibronectin fragments stimulate tumor necrosis factor secretion by human monocytes[J]. J Leukoc Biol, 1992, 51: 59-64.
- [5] Vaday GG, Hershkoviz R, Rahat MA, *et al.* Fibronectin-bound TNF-alpha stimulates monocyte matrix metalloproteinase-9 expression and regulates chemotaxis[J]. Leukocyte Biol, 2000, 68: 737-747.
- [6] Shimizu Y, van Seventer GA, Horgan KJ, *et al.* Costimulation of proliferative responses of resting CD4⁺ T cells by the interaction of VLA-4 and VLA-5 with fibronectin or VLA-6 with laminin[J]. J Immunol, 1990, 145: 59-67.
- [7] 胡敏,李劭伟,赵钢,等. 人体组织工程学[M]. 北京:人民军医出版社, 2006: 15-17.