

创伤性严重脓毒症和多器官功能障碍综合征 免疫调理治疗的临床研究和远期评价

黄顺伟 管向东 陈娟 欧阳彬

【摘要】 目的 研究免疫调理治疗对创伤性严重脓毒症和多器官功能障碍综合征(MODS)的作用机制和远期疗效。方法 采用前瞻、随机、单盲和对照的临床研究分析 70 例符合创伤性严重脓毒症和 MODS 标准的患者,按随机原则分为对照组(34 例)和治疗组(36 例)。对照组常规治疗;治疗组常规治疗联合使用蛋白酶抑制剂和胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗(常规治疗+免疫调理),免疫调理疗程为 7 d。分别观察治疗前及治疗后 1、3、7、14 和 28 d 淋巴细胞计数和 CD14⁺单核细胞人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)水平等相关免疫学指标动态变化,并收集临床资料和远期随访。结果 住重症监护室(ICU)期间,对照组死亡 20 例,治疗组死亡 13 例,病死率比较差异有显著性($P < 0.05$);治疗组淋巴细胞计数及 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 水平在 7 d 较对照组显著升高,并持续至治疗后 28 d(P 均 < 0.05);治疗组患者机械通气和和使用升压药的时间均较对照组明显缩短(P 均 < 0.01);但治疗组患者的住 ICU 时间和费用没有显著性增加(P 均 > 0.05);治疗组远期生存时间较对照组明显延长($P < 0.05$)。结论 免疫调理治疗可以改善创伤性严重脓毒症和 MODS 患者住院 28 d 内的预后,可以升高淋巴细胞计数和 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 水平,从而改善免疫麻痹。免疫调理治疗可以缩短患者机械通气和和使用升压药的时间,而不增加 ICU 的住院时间和费用,有良好的效价比,可以延长期生存时间,充分显示免疫调理治疗是危重病抢救中成功的治疗策略之一。

【关键词】 创伤; 严重脓毒症; 多器官功能障碍综合征; 免疫调理治疗

Clinical study and long-term evaluation of immunomodulation therapy on trauma, severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome patients HUANG Shun-wei, GUAN Xiang-dong, CHEN Juan, OU YANG Bin. Surgery Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Sun-Yat Sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

【Abstract】 **Objective** To study the clinical effect and long-term evaluation of immunomodulation therapy on trauma, severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) patients. **Methods** Prospective, randomized, blind and controlled clinical analysis of 70 patients conforming to the enrolled standard was carried out. They were divided into two groups at random. One was control group ($n = 34$) with regular therapy, and the treatment group ($n = 36$) with ulinastatin plus thymosin- $\alpha 1$ on the base of regular therapy for 1 week. The immunological indexes were determined before and after therapy on the 1st, 3rd, 7th, 14th and 28th day, including the changes in lymphocyte count, CD14⁺ monocytes human leukocyte antigen (locus) DR (HLA-DR), clinical data and long-term follow-up. **Results** During hospitalization, 20 patients died in the control group and 13 patients died in the treatment group. There was significant difference between two groups ($P < 0.05$). After 7 up to 28 days of therapy, the counts of lymphocyte and CD14⁺ monocytes HLA-DR were significantly higher than those in control group (all $P < 0.05$). The duration of using mechanical ventilation and pressor agent in the treatment group were shorter than those in the control group (both $P < 0.01$). The length of stay and the cost in the intensive care unit (ICU) were not significantly increased in the treatment group (both $P > 0.05$). The long-term survival time in the treatment group was much longer than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Immunomodulation therapy can improve the prognosis of trauma, severe sepsis and MODS patients in a period of 28 days of observation, and lymphocyte counts and CD14⁺ monocytes HLA-DR were increased significantly, showing that immunosuppression can be ameliorated. Immunomodulation therapy can shorten the time of mechanical ventilation and the use of pressor agent, and it does not increase the length of stay and the cost in ICU, and therefore the cost-effectiveness is high. It also can prolong the long-term survival time. The results show that immunomodulation therapy is one of successful therapeutic strategies in the care of critical illness.

【Key words】 trauma; severe sepsis; multiple organ dysfunction syndrome; immunomodulation therapy

基金项目:广东省广州市科技攻关计划项目(2003Z3-E0301)

作者单位:510080 广东广州,中山大学附属第一医院外科重症监护中心

作者简介:黄顺伟(1972-),男(汉族),广东广州人,主治医师,博士研究生(Email:huangshunwei@163.com)。

创伤性严重脓毒症和多器官功能障碍综合征 (MODS) 的治疗问题是近年来危重病医学一直关注的研究热点^[1]。机体炎症反应和免疫功能紊乱被视为创伤性严重脓毒症和 MODS 发生、发展的中心环节。有效的免疫调理治疗 (抗炎治疗联合免疫刺激治疗) 被认为是最终取得治疗突破的根本途径^[2]。通过对创伤性严重脓毒症和 MODS 患者进行免疫调理治疗的观察和初步研究,旨在揭示危重病患者免疫学指标的动态变化和远期疗效,为危重患者的免疫学监测和免疫调理治疗提供理论依据,亦为日后制定更实用、更有效的免疫治疗方法和疗程奠定基础。

1 资料与方法

1.1 研究对象:将 2004 年 1 月—2005 年 6 月本院收治的 70 例创伤性严重脓毒症和 MODS 患者纳入本研究中。其中男 58 例,女 12 例;平均年龄 (55±17) 岁。所有病例均满足 1990 年 Shoemaker 等^[3] 制定的腹部外科高危患者指标和 1991 年美国胸科医师协会/危重病医学会 (ACCP/SCCM) 推荐的诊断标准^[4]。

1.2 治疗方法:采用前瞻、随机、单盲和对照的临床研究。凡符合入选标准的患者随机分为两组:①对照组 34 例,按经典重症监护室 (ICU) 治疗方案,参照 2003 年“拯救脓毒症战役” (surviving sepsis campaign, SSC) 会议制定的“脓毒症治疗指南”^[5],不具备相应治疗条件 (如人体活化蛋白 C 治疗) 者除外。②治疗组 36 例,除经典 ICU 治疗方案外,同时接受抗炎治疗药物蛋白酶抑制剂 (乌司他丁) 200 kU 静脉滴注,每日 3 次,连续 3 d,然后改用 10 kU,每日 3 次,连续 4 d。同时增加免疫刺激治疗药物胸腺肽 α1,每次皮下或肌肉注射 1.6 mg,每日 2 次,连续 3 d,继而改为 1.6 mg,每日 1 次,连续 4 d。

1.3 观察指标:观察治疗前及治疗后 1、3、7、14 和 28 d 淋巴细胞计数和 CD14⁺ 单核细胞人白细胞 DR 抗原 (HLA-DR) 水平的动态变化。以 28 d 为观察时间,判断患者预后转归情况。以 2005 年 9 月为随访观察终点,“+”表示仍然生存。

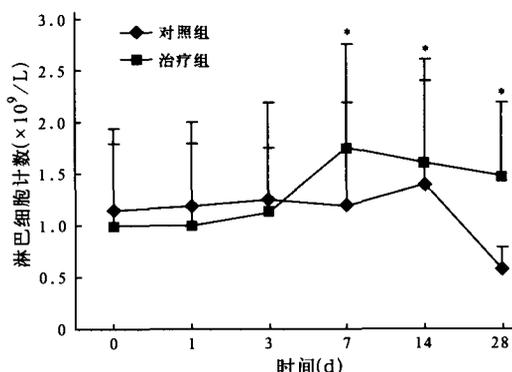
1.4 统计学方法:采用 SPSS 10.0 软件进行统计学处理。两组免疫学指标结果以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示;两组临床资料以中位数 (M) 表示;用 Kaplan-Meier 方法作生存分析,结果以 M 、标准误和 95% 可信区间表示。两组差异显著性检验用两独立样本均数 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况:70 例患者中共死亡 33 例,均死于

MODS;其中对照组死亡 20 例,治疗组死亡 13 例,两组比较差异有显著性 ($P < 0.05$)。手术构成:移植科占 51%,胃肠外科占 19%,肝胆外科占 13%,血管外科占 9%,其他占 8%。

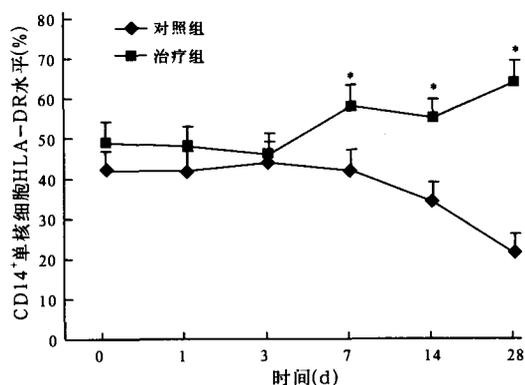
2.2 免疫学指标比较 (图 1, 图 2):在治疗组,7 d 淋巴细胞计数及 CD14⁺ 单核细胞 HLA-DR 水平均较对照组显著升高,并持续至治疗后 28 d,差异均有显著性 (P 均 < 0.05)。



注:与对照组比较,* $P < 0.05$

图 1 两组淋巴细胞计数的比较

Figure 1 Comparison of lymphocyte count between two groups



注:与对照组比较,* $P < 0.05$

图 2 两组 CD14⁺ 单核细胞 HLA-DR 水平的比较

Figure 2 Comparison of CD14⁺ monocytes HLA-DR between two groups

2.3 两组临床资料和生存分析的比较 (表 1, 图 3):在 ICU 治疗期间,治疗组患者机械通气和使用升压药的时间均较对照组明显缩短 (P 均 < 0.01);治疗组患者 ICU 住院时间和费用无显著增加 (P 均 > 0.05)。随访期间的观察结果显示:治疗组存活率为 63.9%,平均生存时间为 342 d,标准误为 47 d,95% 的可信区间为 250~434 d;而对照组存活率为 41.1%,平均生存时间为 245 d,标准误为 50 d,95% 的可信区间为 147~343 d;治疗组远期生存时间较对照组明显延长 ($P < 0.05$)。

表 1 两组患者临床资料的比较(M)

Table 1 Comparison of clinical database in patients between two groups(M)

组别	例数 (例)	机械通气 时间(d)	升压药使用 时间(d)	住 ICU 时 间(d)	ICU 费用 (%)
对照组	34	7.0	6.0	13.0	68.4
治疗组	36	5.5*	5.5*	13.5	76.5

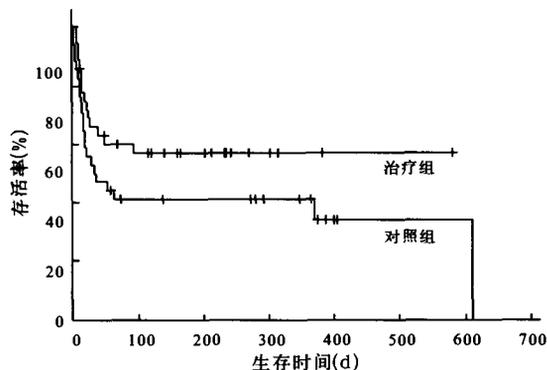
注:与对照组比较;* $P < 0.05$ 注:两组存活率比较; $P < 0.05$;生存时间比较; $P < 0.05$

图 3 两组生存分析

Figure 3 Survival analysis of two groups

3 讨论

从 20 世纪 80 年代中期至 90 年代中期,对脓毒症的大规模临床抗炎治疗研究由于未取得预期结果而被宣布失败,反思其原因在于不能把握疾病发生、发展规律,于是 Bone 等^[4]提出代偿性抗炎反应综合征(CARS)假说。但基础研究表明,机体的“免疫麻痹”比单纯的全身炎症反应综合征(SIRS)和 CARS 更常见^[6,7],逆转“免疫麻痹”有望提高生存率,如果对此类患者同时实施免疫调理治疗,理论上合理。国内对此问题的认识和研究刚开始,还缺乏临床研究资料,而本研究力图弥补这方面的不足。

当前监测危重患者免疫学指标的方法有很多,但能够定量地被使用的方法只有淋巴细胞计数和 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 水平的检测^[8,9]。本研究采用动态观察患者淋巴细胞计数和 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 水平变化来推测免疫调理治疗的效果。与既往同类研究的不同之处在于:①治疗药物的选择为免疫调理治疗,不单一用药;②治疗时间窗的动态观察由治疗前延续至治疗后 28 d,有远期随访。

乌司他丁是从人尿液中提取精制而成的糖蛋白,存在多种酶的结合位点,能独立抑制多种酶的活性。近来研究表明,它不仅仅影响危重症患者的细胞因子水平,而且还具有抑制氧自由基生成,稳定溶酶体膜,改善微循环和组织灌注及减少再灌注损伤等

作用,从而降低重症患者的病死率^[10]。国内不乏对其的研究,但往往只是探讨高危患者单独使用乌司他丁进行抗炎治疗对炎症因子的影响,而对免疫系统的影响知之甚少。

胸腺肽 $\alpha 1$ 作为免疫增强剂具有作用点高和作用范围广的优点,且安全和便宜。国内林洪远等^[9]亦有类似的研究表明,胸腺 5-肽(TP5)可能对逆转免疫抑制有效,但需要严格的对照治疗研究确认,故暂时还不能完全确认胸腺肽治疗的有效性。

有鉴于此,本研究采用前瞻、随机、单盲和对照方法,对创伤性严重脓毒症和 MODS 患者同时实施免疫调理治疗。结果发现,对照组病死率明显高于治疗组,提示免疫调理治疗确实可以改善创伤性严重脓毒症和 MODS 患者住院 28 d 内的预后。同时,本研究还发现,免疫调理治疗可以明显升高淋巴细胞计数和 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 水平,维持时间为 7~28 d,值得推荐作为临床所关注的免疫学指标。近年研究表明,创伤性严重脓毒症和 MODS 免疫抑制是由于淋巴细胞及树突状细胞凋亡加速的结果^[11]。创伤性严重脓毒症和 MODS 中某些促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是引发细胞凋亡加速的主要诱导物^[12,13]。Aosasa 等^[14,15]的研究观察到,乌司他丁能抑制内毒素活化的单核细胞 TNF- α 产生,可改善免疫抑制。前胸腺肽亦有直接抑制天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase)等的的作用^[16],从而减少淋巴细胞凋亡。减少淋巴细胞凋亡的方法可以提高患者生存率^[17]。本研究中免疫调理作用可能同样通过改善危重患者的免疫抑制和减少淋巴细胞凋亡起作用。临床上已证明联合使用乌司他丁和胸腺肽的安全性和合理性,免疫调理治疗确实能明显降低住院病死率,值得推荐临床使用。

本研究还发现,治疗组患者机械通气和和使用升压药的时间较对照组明显缩短;治疗组患者的 ICU 住院时间和 ICU 费用并没有增加,说明使用免疫调理治疗有良好的效价比。治疗组存活率远高于对照组存活率,且治疗组远期生存时间较对照组明显延长,这有别于其他研究。既往的类似研究尤其危重症的研究往往只是着眼于住院期间的临床资料,忽视远期随访;本研究观察 1 年的远期疗效,无论治疗组还是对照组,总病死率仍较高,与文献报道的 ICU 内脓毒症总病死率(40%~50%)相似^[18];国外研究提示,即便 1 年内存活的严重脓症患者仍有高达 26% 的病死率^[19]。故我们仍需要开展大量工作才能实现 2002 年欧洲危重症医学学会提出的《巴塞罗那

宣言》，即“力图在 5~10 年内将脓毒症的病死率减少 25%”^[20]。本研究的所有结果充分显示，无论是近期还是远期疗效，免疫调理治疗是危重病抢救中的成功治疗策略之一。

创伤性严重脓毒症和 MODS 患者机体免疫状态形成机制的复杂性尚未被充分认识到，临床研究只是许多研究中的一环，其确切机制仍需要动物实验甚至蛋白组学、分子、基因等多学科共同进行深入探讨。远期疗效的评价同样涉及许多因素，如原发病的根治程度以及院外随诊广度，免疫调理治疗亦只是许多治疗中的一部分。故 2003 年 SCCM 制定的脓毒症治疗指南几乎没有涉及脓毒症免疫调理治疗的问题^[5]，可见国内外学者还有许多悬而未决的工作有待积极开展。本研究对免疫调理的近期和远期临床作用的了解无疑为探索更合理的免疫调理治疗策略提供了新的佐证。

参考文献：

- O'Brien J M Jr, Ali N A, Abraham E. Year in review in critical care, 2001; sepsis and multi-organ failure[J]. Crit Care, 2005, 9: 409 - 413.
- Hotchkiss R S, Karl I E. The pathophysiology and treatment of sepsis[J]. N Engl J Med, 2003, 348: 138 - 150.
- Shoemaker W C, Appel P L, Kram H B. Measurement of tissue perfusion by oxygen transport patterns in experimental shock and in high-risk surgical patients[J]. Intensive Care Med, 1990, 16(Suppl 2): S135 - 144.
- Bone R C, Balk R A, Cerra F B, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. Chest, 1992, 101: 1644 - 1655.
- Dellinger R P, Carlet J M, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign(SSC) guidelines for management of severe sepsis and septic shock[J]. Crit Care Med, 2004, 32: 858 - 873.
- Pugin J. Sepsis and immune response[J]. Intensive Care Med, 1999, 25: 1027 - 1028.
- Perl M, Chung C S, Garber M, et al. Contribution of anti-inflammatory/immune suppressive processes to the pathology of sepsis[J]. Front Biosci, 2006, 11: 272 - 299.
- Kox W J, Volk T, Kox S N, et al. Immunomodulatory therapies in sepsis[J]. Intensive Care Med, 2000, 26(Suppl 1): S124 - 128.
- 林洪远, 郭旭生, 姚咏明, 等. CD14⁺ 单核细胞人类白细胞抗原-DR 预测脓毒症预后及指导免疫调理治疗的初步临床研究[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15: 135 - 138.
- Yamaguchi Y, Ohshiro H, Nagao Y, et al. Urinary trypsin inhibitor reduces C - X - C chemokine production in rat liver ischemia/reperfusion[J]. J Surg Res, 2000, 94: 107 - 115.
- 董月青, 姚咏明. 脓毒症中细胞免疫紊乱的机制[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 636 - 638.
- Oberholzer C, Oberholzer C, Moldawer L L. Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity[J]. Shock, 2001, 16: 83 - 96.
- Weber S U, Schewe J C, Putensen C, et al. Apoptosis as a pathomechanism in sepsis[J]. Anaesthesist, 2004, 53: 59 - 65.
- Aosasa S, Ono S, Mochizuki H, et al. Mechanism of the inhibitory effect of protease inhibitor on tumor necrosis factor-alpha production of monocytes[J]. Shock, 2001, 15: 101 - 105.
- Kobayashi H, Suzuki M, Tanaka Y, et al. Suppression of urokinase expression and invasiveness by urinary trypsin inhibitor is mediated through inhibition of protein kinase C - and MEK/ERK/c - Jun - dependent signaling pathways [J]. J Biol Chem, 2001, 276: 2015 - 2022.
- Oberholzer A, Oberholzer C, Minter R M, et al. Considering immunomodulatory therapies in the septic patient: should apoptosis be a potential therapeutic target [J]? Immunol Lett, 2001, 75: 221 - 224.
- Jiang X, Kim H E, Shu H, et al. Distinctive roles of PHAP proteins and prothymosin-alpha in a death regulatory pathway [J]. Science, 2003, 299: 223 - 226.
- 代静泓, 邱海波, 杨毅, 等. 1991 - 2001 年 ICU 严重感染的流行病学调查分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2003, 2: 114 - 118.
- Benjamin C F, Hogaboam C M, Kunkel S L. The chronic consequences of severe sepsis [J]. J Leukoc Biol, 2004, 75: 408 - 412.
- Slade E, Tamber P S, Vincent J L. The surviving sepsis campaign: raising awareness to reduce mortality[J]. Crit Care, 2003, 7: 1 - 2.

(收稿日期: 2006 - 04 - 03 修回日期: 2006 - 10 - 20)

(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国危重病急救医学》杂志投稿须知

为缩短稿件修改时间, 提高效率, 加快文稿刊发速度, 请作者在投稿时注意以下问题: ①来稿须实事求是、数据可靠, 具有科学性、逻辑性和时效性, 文字精练, 引用资料应给出文献依据。②论著类文章在正文前应有内容、格式完全相同的中英文摘要〔按目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)、结论(Conclusion)4 个部分分别说明〕及关键词(3~8 个), 全部作者的中、英文姓名及单位, 中、英文摘要均应一式 2 份。③文稿作者顺序排名(不排并列作者), 作者单位及邮政编码在作者姓名后注明。英文的作者顺序及单位写法与中文完全相同。④在文稿首页下脚注明第一作者姓名(出生年), 性别(民族), 籍贯, 硕士以上学位, 职称, 主要研究方向、研究成果及业绩, 发表论文数, 国外进修情况及学术地位等。⑤如文稿属科研基金资助项目或重点攻关、研究课题, 请在文稿首页的脚注中一并注明, 出示课题号, 并务必同时寄上述证明复印件(A4 复印纸)。⑥投稿需提供电子版(需邮寄软盘), 并交文字稿 2 份, 并同时交纳审稿费。

(本刊编辑部)