

胸腺肽- $\alpha 1$ 对脓毒性休克患者细胞免疫功能的影响

陈江

【摘要】 目的 探讨胸腺肽- $\alpha 1$ 对脓毒性休克患者细胞免疫功能的影响及其对病情转归的干预作用。**方法** 将重症加强治疗病房(ICU)治疗的 42 例脓毒性休克、且急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分在 15~25 分之间的患者纳入本研究,同时排除近 3 个月使用过免疫制剂、激素及肿瘤、器官移植和伴有慢性疾病终末期患者。随机分为治疗组($n=21$)和对照组($n=21$),两组患者入院后均给予广谱抗生素治疗,治疗组在上述基础上皮下注射 1.6 mg 胸腺肽- $\alpha 1$,每日 2 次,持续 1 周。抽取全部患者治疗 1、3 和 7 d 时的静脉血,采用微量全血直标法分别检测 T 细胞亚群和自然杀伤(NK)细胞水平,并观察患者的体温、ICU 住院时间、机械通气时间、28 d 病死率及总住院费用。**结果** 治疗组经治疗后,CD3⁺、CD4⁺、NK 细胞及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均明显上升(P 均 <0.01)。体温下降时间、ICU 住院时间、机械通气时间、总住院费用和 28 d 病死率均较对照组明显下降($P<0.01$)。**结论** 胸腺肽- $\alpha 1$ 能提高脓毒性休克患者的细胞免疫功能,从而改善症状,缩短 ICU 住院时间和机械通气时间,降低 28 d 病死率。细胞免疫功能是脓毒性休克患者抢救成功与否的重要因素之一。

【关键词】 胸腺肽- $\alpha 1$; 脓毒性休克; T 细胞亚群; 自然杀伤细胞

Effects of thymosin - $\alpha 1$ on cell immunity function in patients with septic shock CHEN Jiang. Changshan People's Hospital, Changshan 324200, Zhejiang, China

【Abstract】 Objective To investigate the effects of thymosin - $\alpha 1$ on cell immunity function and outcome in the patients with septic shock. **Methods** Forty-two patients with septic shock in the department of intensive care unit (ICU) and acute physiology and chronic health evaluation I (APACHE I) scores between 15 and 25. Patients with tumor, organ transplantation, chronic end-stage diseases and those who had used immunity inhibitor in recent 3 months or hormones were excluded. The patients were randomized into two groups: thymosin group ($n=21$) and control group ($n=21$). Patients in thymosin group were treated with thymosin - $\alpha 1$ 1.6 mg by subcutaneous injection twice daily for 1 week in addition to the administration of broad-spectrum antibiotics to all patients. The levels of T lymphocyte subtype and natural killer (NK) cell were determined on the day 1, 3 and 7. At the same time, temperature, ICU stay days and duration of artificial ventilation, 28-day mortality and the expenses of hospitalization were recorded. **Results** In the thymosin group, the levels of CD3⁺, CD4⁺, NK cells and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ were increased obviously (all $P<0.01$). The mean afebrile period, stay days in ICU, duration of mechanical ventilation and hospital expenses as well as 28-day mortality were decreased obviously compared with those of control group (all $P<0.01$). **Conclusion** Thymosin - $\alpha 1$ can improve cell immunity function in the patients with septic shock. The cell immunity function is one of the main factors in influencing the prognosis of septic shock.

【Key words】 thymosin - $\alpha 1$; septic shock; T lymphocyte subtype; natural killer cell

脓毒性休克(septic shock)及其所导致的多器官功能障碍综合征(MODS)是重症加强治疗病房(ICU)的主要死亡原因。尽管广谱抗生素和有效的外科引流在一定程度上改善了预后,但病死率仍然居高不下。胸腺肽- $\alpha 1$ (thymosin - $\alpha 1$)是一种免疫调节因子,具有增强细胞免疫的功能,近年来在感染性疾病的治疗中取得了较好效果^[1]。本研究拟应用胸腺肽- $\alpha 1$ 治疗脓毒性休克患者,观察患者治疗前后 T 细胞亚群和自然杀伤(NK)细胞等细胞免疫功能

的变化,以及对病情转归的干预作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择 2000 年 5 月—2006 年 5 月在本院 ICU 治疗的 42 例严重脓毒症患者,所有病例均满足 2001 年国际脓毒症定义会议制定的脓毒性休克诊断标准^[2],且急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分为 15~25 分,同时排除近 3 个月使用过免疫制剂、激素以及肿瘤、器官移植和伴有慢性疾病终末期患者。将入选患者按随机原则分为治疗组和对照组。治疗组 21 例中男 13 例,女 8 例;年龄 19~75 岁,平均 42 岁。对照组 21 例中男 14 例,女 7 例;年龄 22~78 岁,平均 45 岁。两组患者入院时一般情况经统计学处理差异均无显著性

作者单位:324200 浙江省常山县人民医院

作者简介:陈江(1976-),男(汉族),浙江省人,主治医师
(Email:chenjiang0913@163.com)。

(P 均 > 0.05), 有可比性(见表 1)。

1.2 治疗方法: 患者入院后均给予广谱抗生素治疗, 明确病原菌后及时按药敏结果更换抗生素。同时参照 2004 年的《脓毒性休克治疗指南》给予规范的液体复苏、营养支持、机械通气、强化胰岛素控制和血管活性药物使用等^[3-5]。治疗组在入院 1 d 时开始皮下注射胸腺肽- $\alpha 1$ (商品名为日达仙) 1.6 mg, 每日 2 次, 持续 1 周; 对照组不使用免疫制剂治疗。

1.3 检测指标及方法: 抽取患者治疗 1、3 和 7 d 时的静脉血, 采用微量全血直标法在流式细胞仪上分别检测 T 细胞亚群和 NK 细胞水平, 评价其细胞免疫功能; 记录每日体温高峰、ICU 住院时间、机械通气时间、28 d 病死率和总住院费用。

1.4 统计学分析: 采用 SPSS10.0 软件包对数据进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者每日体温高峰均值情况变化(图 1): 治疗组治疗 4 d 时体温高峰均值即降至正常, 部分患者的体温从 $> 39^\circ\text{C}$ 降至 37°C 左右仅需 30 h; 对照组治疗 6 d 时体温才能恢复正常。

2.2 两组患者临床转归的各项指标比较(表 2): 治

疗组抗生素使用时间、机械通气时间、ICU 住院时间和总住院时间均明显短于对照组, 28 d 病死率明显低于对照组(P 均 < 0.01)。虽然患者因为胸腺肽- $\alpha 1$ 的使用致 ICU 总费用高于对照组, 但由于其抗生素使用时间及总住院时间短于对照组, 故治疗组住院总费用仍明显低于对照组($P < 0.01$)。治疗组 28 d 病死率明显低于对照组($P < 0.01$)。治疗过程中所有患者未见明显不良反应发生。

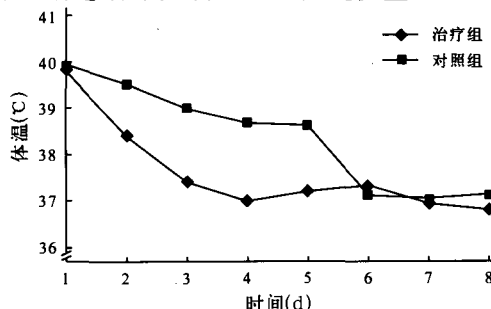


图 1 两组患者每日体温高峰均值情况变化
Figure 1 Change of everyday mean value of peak temperature of patients in two groups

2.3 两组患者治疗过程中细胞免疫功能指标的变化(表 3): 所有患者入院时均有不同程度的细胞免疫功能下降, 表现为 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 比值和 NK 细胞均降低。随着病情的改善, 治疗组治疗 1 d 与 7 d 比较, $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 比值和

表 1 两组患者入院时一般情况比较

Table 1 Comparison of general condition of patients at admission in two groups

组别	例数 (例)	感染部位(例)				白细胞计数 ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/\text{L}$)	体温 ($\bar{x} \pm s, ^\circ\text{C}$)	心率 ($\bar{x} \pm s, \text{次}/\text{min}$)	呼吸频率 ($\bar{x} \pm s, \text{次}/\text{min}$)	收缩压 ($\bar{x} \pm s, \text{mm Hg}$)	舒张压 ($\bar{x} \pm s, \text{mm Hg}$)	APACHE I 评分 ($\bar{x} \pm s, \text{分}$)
		肺	胰腺	胆管	尿路							
治疗组	21	7	5	6	3	14.82 \pm 5.68	38.8 \pm 2.2	106 \pm 16	28 \pm 7	93 \pm 27	45 \pm 19	20.3 \pm 5.7
对照组	21	6	6	7	2	12.18 \pm 6.88	38.7 \pm 1.9	102 \pm 15	28 \pm 7	97 \pm 25	42 \pm 16	21.8 \pm 4.1

注: 1 mm Hg = 0.133 kPa

表 2 两组患者临床治疗结果及住院费用各项指标比较

Table 2 Comparison of outcome data of patients and various expressions in hospital between two groups

组别	例数(例)	抗生素使用时间 ($\bar{x} \pm s, \text{d}$)	机械通气时间 ($\bar{x} \pm s, \text{d}$)	ICU 总费用 ($\bar{x} \pm s, \text{元}$)	住院总费用 ($\bar{x} \pm s, \text{元}$)	ICU 住院时间 ($\bar{x} \pm s, \text{d}$)	总住院时间 ($\bar{x} \pm s, \text{d}$)	28 d 病死率 (% (例/例))
治疗组	21	10 \pm 3 [#]	5.2 \pm 3.7 [#]	6 175 \pm 872 [#]	10 354 \pm 3 265 [#]	9 \pm 4 [#]	21 \pm 6 [#]	14.29 (3/21) [#]
对照组	21	16 \pm 4	7.5 \pm 4.2	3 460 \pm 1 052	16 058 \pm 3 520	13 \pm 3	33 \pm 9	42.86 (9/21)

注: 与对照组比较: [#] $P < 0.01$

表 3 两组患者治疗过程中细胞免疫功能指标的变化($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Change of cell immune function indexes of patients at different time points in two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	$\text{CD}3^+$ (%)	$\text{CD}4^+$ (%)	$\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$	NK 细胞(个/ μl)
治疗组	治疗 1 d	21	41.53 \pm 8.26	31.37 \pm 5.97	1.06 \pm 0.17	4.01 \pm 1.37
	治疗 3 d	21	52.31 \pm 7.21 [#]	38.99 \pm 8.36 [#]	1.21 \pm 0.23 [#]	5.22 \pm 2.31 [#]
	治疗 7 d	21	67.42 \pm 8.65 Δ [#]	46.49 \pm 6.57 Δ [#]	1.57 \pm 0.36 Δ [#]	8.28 \pm 2.76 Δ [#]
对照组	治疗 1 d	21	42.37 \pm 7.95	30.11 \pm 4.39	1.10 \pm 0.38	4.21 \pm 1.08
	治疗 3 d	21	45.71 \pm 8.26	32.46 \pm 4.73	1.19 \pm 0.42	4.08 \pm 2.32
	治疗 7 d	21	48.22 \pm 9.24	36.62 \pm 7.23	1.25 \pm 0.21	4.77 \pm 3.19

注: 与本组治疗 1 d 比较: $\Delta P < 0.01$; 与对照组相应时间点比较: [#] $P < 0.05$, [#] $P < 0.01$

表 4 存活组和死亡组治疗前细胞免疫功能指标和 APACHE II 评分($\bar{x}\pm s$)Table 4 Indexes of cell immune function and APACHE II scores before treatment in survival and dead groups($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(例)	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK 细胞(个/ μ l)	APACHE II 评分(分)
死亡组	30	34.50 \pm 8.14	29.56 \pm 6.69	0.95 \pm 0.27	4.64 \pm 3.35	27.2 \pm 6.1
存活组	12	42.30 \pm 3.39*	36.90 \pm 4.30*	1.61 \pm 0.32*	8.03 \pm 2.20*	15.8 \pm 5.7*

注:与死亡组比较;* $P<0.01$

NK 细胞明显升高,差异均有显著性(P 均 <0.01)。治疗组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值和 NK 细胞均较对照组明显升高,差异均有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

2.4 存活组和死亡组治疗前细胞免疫功能的比较(表 4):存活组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值和 NK 细胞均高于死亡组,APACHE II 评分明显低于死亡组,差异均有显著性(P 均 <0.01)。

3 讨论

42 例脓毒性休克患者入院时检测细胞免疫功能水平,结果表明,两组患者治疗前 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值和 NK 细胞均较正常参考值显著下降,而 CD8⁺ 显著上升。表明脓毒性休克患者存在细胞免疫功能低下。其原因可能与发生重症感染的患者存在营养不良、慢性疾病(如糖尿病)等有关;同时由于严重感染,诱发大量炎症细胞因子产生,从而导致体内免疫功能紊乱^[6]。

本研究发现,胸腺肽- $\alpha 1$ 能有效减轻炎症反应,降低和缓解高热的发生。因为脓毒性休克时高浓度的肿瘤坏死因子直接刺激下丘脑体温调节中枢,并且在使用中高度安全,所有病例未见明显不良反应发生^[7]。本研究发现,死亡组治疗前细胞免疫功能指标均明显低于存活组,说明免疫功能抑制是导致脓毒性休克患者死亡的重要原因,是脓毒性休克发生发展的重要环节,也表明机体的细胞免疫功能是影响预后的重要因素之一。重度脓毒症患者中枢淋巴器官和外周淋巴细胞的凋亡均明显增加,T 细胞亚群间的比例不平衡,最终导致了免疫功能低下^[8]。

T 细胞主要由 CD4⁺ 辅助性 T 细胞(Th)、CD8⁺ 抑制性 T 细胞(Ts)、杀伤性 T 细胞(Tc)组成,共同参与免疫应答过程,CD4⁺/CD8⁺ 比值表示 Th 和 Ts 之间的功能平衡状态,比值下降,说明细胞免疫功能受到抑制,提示病情严重和预后不良。CD3⁺ 则代表外周血成熟 T 细胞总数。NK 细胞为有天然细胞毒性的淋巴细胞,在机体中发挥重要的免疫监视作用。胸腺肽- $\alpha 1$ 是由动物(小牛或猪)胸腺组织提取的多肽物质,参与机体免疫反应,诱导 T 细胞分化成熟,放大 T 细胞对抗原的反应,调节 T 细胞各亚群

平衡,增强细胞免疫功能^[9]。此外,还对白细胞介素、干扰素、集落刺激因子等生物合成起调节作用。

文献报道,用胸腺肽- $\alpha 1$ 治疗乙型肝炎、丙型肝炎、肿瘤等均取得较好的疗效^[10-12],但治疗脓毒性休克较少报道。本研究结果显示,用胸腺肽- $\alpha 1$ 治疗脓毒性休克疗效显著,患者的 T 细胞亚群免疫指标明显改善,体温下降时间、抗生素使用时间、机械通气时间、28 d 病死率等均明显低于对照组,表明胸腺肽- $\alpha 1$ 能通过改善机体免疫功能,提高抗生素疗效,有效控制感染,降低病死率,减少总住院费用,从而为脓毒性休克的抢救提供了一种有效的治疗方法。

参考文献:

- 曹颖瑛,郑钦岳.胸腺素- $\alpha 1$ 的研究进展[J].国外医学·免疫学分册,1999,22(1):27-29.
- Levy M M, Fink M P, Marshall J C, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference[J]. Crit Care Med, 2003, 31(4):1250-1256.
- 邱海波,杨毅,刘松桥.《2004 严重感染和感染性休克治疗指南》系列讲座(2)严重感染和感染性休克的容量复苏和血管活性药物应用[J].中国危重病急救医学,2004,16(8):451-453.
- 郭凤梅,邱海波.《2004 严重感染和感染性休克治疗指南》系列讲座(6)严重感染和感染性休克所致急性呼吸窘迫综合征的机械通气治疗[J].中国危重病急救医学,2004,16(12):708-711.
- 郑瑞强,刘玲,邱海波.《2004 严重感染和感染性休克治疗指南》系列讲座(7)严重感染的镇静和血糖控制等治疗[J].中国危重病急救医学,2005,17(1):4-6.
- Adrie C, Pinsky M R. The inflammatory balance in human sepsis[J]. Intensive Care Med, 2000, 26(4):364-375.
- Martin C, Boisson C, Haccoun M, et al. Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor- α and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma[J]. Crit Care Med, 1997, 25(11):1813-1819.
- Hotchkiss R S, Tinsley K W, Karl I E. Role of apoptotic cell death in sepsis[J]. Scand J Infect Dis, 2003, 35(9):585-592.
- 陆晓和.实用临床用药监护[M].北京:人民卫生出版社,2003:535.
- Chien R N, Liaw Y F, Chen T C, et al. Efficacy of thymosin $\alpha 1$ in patients with chronic hepatitis B: a randomized, controlled trial[J]. Hepatology, 1998, 27(5):1383-1387.
- Moscarella S, Buzzelli G, Romanelli R G, et al. Interferon and thymosin combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C, preliminary results[J]. Liver, 1998, 18(5):366-369.
- Garaci E, Pica F, Rasi G, et al. Combination therapy with BRMs in cancer and infectious diseases[J]. Mech Ageing Dev, 1997, 96(1-3):103-116.

(收稿日期:2006-12-31)

(本文编辑:李银平)