

胸腺肽 1 对老年重症医院获得性肺炎患者免疫功能的影响

论著

胡坚 彭乐 邱元芝 黄小疆 魏群 (江西省人民医院 江西 南昌 330006)

【摘要】目的 探讨胸腺肽 1 治疗对老年重症医院获得性肺炎 (SHAP) 患者细胞免疫功能的影响及其临床意义。方法 36 例 SHAP 患者随机分为治疗组 (n=20) 和对照组 (n=16)。治疗组在对照组基础上给予胸腺肽 1 1.6 mg 皮下注射, 2 次/日, 持续 1 周, 之后改为 1.6 mg 皮下注射, 隔日一次, 共 2 周。结果 治疗组治疗后单核细胞人类白细胞抗原 (HLA) - DR、自然杀伤 (NK) 细胞、CD4⁺ 细胞及 CD4⁺/CD8⁺ 比值明显上升; 治疗组住院死亡率明显低于对照组, 其存活者抗生素应用时间亦比对照组明显缩短。结论 胸腺肽 1 能提高 SHAP 患者免疫功能, 有利于感染控制, 并降低住院死亡率。

【关键词】 胸腺肽 1 老年 重症医院获得性肺炎 免疫功能

Effects of thymosin alpha 1 on immune function in elderly patients with severe hospital acquired pneumonia. HU Jian, PENG Le, QIU Yuan-zhi, et al Jiangxi People's Hospital, Nanchang Jiangxi 330006, China

【Abstract】 Objective To investigate the effects of thymosin alpha 1 on immune function and the clinical significance in elderly patients with severe hospital acquired pneumonia (SHAP). **Methods** A total of 36 elderly patients with SHAP were randomly divided into 2 groups: the treatment group (n=20) and the control group (n=16). The treatment group received 1.6mg of thymosin alpha 1 through subcutaneous injection q12h for a week, then received 1.6mg of thymosin alpha 1 through subcutaneous injection every other day for two weeks; the other treatments is identical with the control group. **Results** The level of monocyte HLA - DR, CD4⁺ cell and CD4⁺/CD8⁺ ratio increased significantly after treatment in the treatment group compared with that of the control group (P<0.05 respectively). The hospitalization death ratio of the treatment group decreased significantly after treatment compared with that of the control group (P<0.05). The duration of use of antibiotic injection in survivors of the treatment group decreased significantly compared with that in survivors of control group (P<0.05). **Conclusion** Thymosin alpha 1 can improve the immune function of elderly patients with SHAP and is helpful to controlling infection and decrease the hospitalization death ratio.

【Key words】 Thymosin alpha 1; Elderly; Severe hospital acquired pneumonia; Immune function

心力衰竭、骨折、脑梗死等病是老年住院病人的常见疾病,重症医院获得性肺炎 (SHAP) 是这些疾病的常见并发症,严重影响老年病人的病情及预后。免疫功能下降是并发 SHAP 导致预后差的重要原因之一。胸腺肽 1 (商品名:日达仙) 是一种精制的、化学合成制剂,具有增强细胞免疫的功能,近年来在病毒性肝炎、免疫缺陷和某些肿瘤的治疗中取得了较好效果^[1],但在重症感染性疾病的研究较少。我们用胸腺肽 1 治疗老年 SHAP 患者,观察患者治疗前、后单核细胞 HLA - DR、T 细胞亚群和自然杀伤 (NK) 细胞活性的变化并对其临床意义进行探讨,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2005 年 1 月至 2006 年 12 月我院干部病房 36 例 SHAP 患者进入本实验,所有病例符合 1999 年中华医学会呼吸病学分会医院获得性肺炎诊断和治疗指南 (草案) 推荐的 SHAP 诊断标准,同时所有病例在入选时必须同时符合外周血单核细胞 HLA - DR < 30%。入选前 1 周内接受过免疫刺激剂治疗 (包括胸腺肽 1 和其他免疫刺激剂) 的病人除外,并除外肿瘤病人和接受了器官移植的病人。所有入选病例随机分为 2 组,治疗组 20 例,对照组 16 例。治疗组平均年龄为 (84.5 ± 8.2) 岁,其中心力衰竭病人 6 例、骨折 6 例、脑梗死 8 例;对照组平均年龄为 (85.2 ± 8.5) 岁,其中心力衰竭病人 4 例、骨折 4 例、脑梗死 8 例。入选病例中有 24 例下呼吸道分泌物细菌培养结果阳性,其中铜绿假单胞菌 4 例,肺炎克雷伯菌 8 例,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 4 例,大肠埃希氏菌 2 例,鲍曼不动杆菌 2 例,嗜麦芽窄食单胞菌 2 例,阴沟肠杆菌 2 例。

1.2 治疗方法 两组病人在治疗上述基础疾病的同时并根据 1999 年中华医学会呼吸病学分会医院获得性肺炎诊断和治疗指南

(草案) 推荐的治疗原则进行 SHAP 治疗,治疗组在对照组治疗的基础上另给予胸腺肽 1 (商品名:日达仙) 1.6 mg 皮下注射, 2 次/日,共 1 周,之后改为 1.6 mg 皮下注射,隔日一次,共 2 周。

1.3 观察指标 治疗前及治疗后检测外周血单核细胞 HLA - DR、T 细胞亚群和 NK 细胞活性。测定均采用流式细胞仪 (美国 Coulter 公司) 检测,测定由本院实验室独立进行。同时观察两组病人的住院死亡率、存活者的抗生素应用时间。观察和记录患者与试验药物可能有关的不良反应的发生、性质和持续时间。

1.4 疗效标准 有效:治疗后单核细胞 HLA - DR > 30%; 无效:治疗后单核细胞 HLA - DR < 30%。

1.5 统计学方法 数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 SPSS 12.0 统计软件包,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 Fisher 确切概率法, P < 0.05 为差异有显著意义。

2 结果

2.1 免疫指标疗效 两组治疗前后单核细胞 HLA - DR、T 细胞亚群和 NK 细胞活性的变化见表 1。治疗组 12 例有效,有效率 60%; 对照组 4 例有效,有效率 25%,两组比较差异有显著性 (P < 0.05)。

2.2 治疗组治疗后 16 例存活,4 例死亡,住院死亡率 20%; 对照组治疗后 8 例存活,8 例死亡,住院死亡率 50%; 两组住院死亡率差异有显著性 (P < 0.05)。

2.3 治疗组存活者的抗生素应用时间 为 (10.2 ± 4.3) d,对照组存活者的抗生素应用时间为 (15.1 ± 5.4) d,两组比较差异有显著性 (P < 0.05)。

表 1 胸腺肽 1 对两组单核细胞 HLA - DR、T 细胞亚群和 NK 细胞的影响 (%)

项目		HLA - DR	NK	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ / CD8 ⁺
治疗组 (n=20)	治疗前	14.8 ±9.4	23.2 ±11.4	34.83 ±8.27	36.75 ±11.48	1.01 ±0.51
	治疗后	33.8 ±14.3 *	22.8 ±10.7 *	48.79 ±11.01 *	28.17 ±8.04 *	1.91 ±0.98 *
对照组 (n=16)	治疗前	15.5 ±9.1	19.7 ±11.1	35.98 ±9.58	35.63 ±10.28	1.11 ±0.32
	治疗后	17.6 ±10.8	17.8 ±8.0	37.26 ±9.48	34.35 ±9.96	1.15 ±0.45

注: 与本组治疗前比较, P < 0.05; *与对照组治疗后比较, P < 0.05。

2.4 不良反应 治疗组患者用药后未出现与胸腺肽 1 有关的肝功能 (转氨酶、胆红素)、肾功能 (尿素氮、肌酐) 明显异常变化, 亦未出现明显的不良反应。

3 讨论

老年患者常常患有多种疾病, 免疫功能低下, 易反复呼吸道感染。反复频发或持续呼吸道感染可消耗大量抗体, 抑制机体的免疫功能。呼吸道感染反复发作对人体免疫系统也构成一种长期慢性刺激, 免疫系统可因此出现疲惫状态, 细菌或病毒感染还能直接损伤免疫系统。感染与免疫功能低下之间呈现恶性循环, 使病情继续恶化, 难以治愈。而 SHAP 是多脏器功能衰竭的启动因素, 严重危害老年人生命健康。机体炎症反应和免疫功能紊乱被视为多器官功能衰竭发生发展的中心环节, 而有效的免疫调节是取得对该综合征治疗突破的根本途径^[2]。本研究结果表明: 胸腺肽 - 1 可提高老年 SHAP 患者的细胞免疫功能, 打断感染与免疫功能低下之间的恶性循环, 从而有效提高老年 SHAP 患者的住院生存率, 改善老年 SHAP 患者的预后, 有重要的临床意义。T 细胞的免疫调节作用主要由 CD4⁺ 细胞和 CD8⁺ 细胞完成, CD4⁺ 反映辅助细胞, CD8⁺ 反映抑制细胞, CD4⁺ / CD8⁺ 被称之为免疫调节指数, 两者协调维持着机体的正常免疫应答, 在一定程度上反映机体的细胞免疫状态。NK 细胞则具有无需致敏可直接杀伤病毒感染细胞、富含免疫球蛋白碎片受体使其具有免疫监视功能, 可预防感染发生。

研究发现^[2]: 胸腺肽 1 能促进 T 细胞成熟, 增加 T 细胞上淋巴因子受体的水平, 激活 CD3⁺、CD4⁺ 和 NK 细胞产生, 提高机体免疫功能, 抑制有害炎症介质产生, 提高抗生素的疗效, 同时具有双向免疫调节作用, 可促进细胞因子分泌, 增加骨髓细胞集落形成能力。胸腺肽 1 还能改变多器官功能障碍综合征 (MODS) 患者的 T 细胞亚群比例, 降低内毒素水平。还有研究还发现胸腺肽 1 作用于人外周血淋巴细胞后, 细胞内与抗感染相关的 10 多种信号转导分子的基因发生表达改变^[3]。本研究结果表明老年患者的细胞免疫功能降低, 表现为 CD4⁺ 及 CD4⁺ / CD8⁺ 下降, CD8⁺ 升高。经胸腺肽 - 1 治疗后 CD4⁺ 及 CD4⁺ / CD8⁺ 明显回升, CD8⁺ 下降, 细胞免疫功能趋于正常, 说明胸腺肽 - 1 的免疫增强作用表现在增加辅助细胞 (CD4⁺) 的数量及功能, 降低抑制细胞 (CD8⁺) 的数量, 提高机体的细胞免疫状态 (CD4⁺ / CD8⁺), 从而能缩短抗生素的应用时间, 提高老年 SHAP 患者的住院生存率。

参考文献

- [1] 曹颖瑛, 郑钦岳. 胸腺素 1 的研究进展 [J]. 国外医学·免疫学分册, 1999, 22 (1): 27 - 29.
- [2] 李朝芝, 夏璠瑜, 李相友. 胸腺肽 1 对多器官功能衰竭合并严重感染患者细胞因子的影响 [J]. 临床内科杂志, 2005, 22 (7): 487 - 488.
- [3] 朱海红, 陈建忠, 陈智, 等. 胸腺肽 1 对人淋巴细胞抗感染相关的信号转导分子的表达 [J]. 中华传染病杂志, 2003, 21 (3): 221 - 224. (收稿日期: 2007 - 06 - 11)

(上接第 15 页)

的研究结果显示: 睡眠剥夺后只有海马部位的 MAO - A 活性增高, 中脑、下丘脑和额叶的 MAO - A 活性没有变化。本课题组以前的研究结果显示^[10]: REMSD 的抗抑郁机制可能与其升高海马部位的 5 - HT 含量有关。据此, 我们推测海马部位 5 - HT 代谢的活跃, 可能在睡眠剥夺的抗抑郁中起到更重要的作用。

总之, 本实验结果显示: 慢性、轻度、不可预见性刺激导致大鼠出现抑郁样行为, 睡眠剥夺能显著改善其抑郁样行为。睡眠剥夺的抗抑郁机理可能与海马、中脑、下丘脑和前额叶的 TPH 表达的增高和海马部位 MAO - A 活性升高有关。

参考文献

- [1] Pariante CM. Depression, stress and the adrenal axis [J]. J Neuroendocrinol, 2003, 15 (8): 811 - 812.
- [2] 许晶, 李晓秋. 慢性应激抑郁模型的建立及其评价 [J]. 中国行为医学科学, 2003, 12 (1)