

乌司他丁联合胸腺肽 $\alpha 1$ 对脓毒症患者免疫调理的临床疗效观察

苏磊 孟繁魁 唐柚青 文强 刘云松 唐丽群 段鹏凯 罗锐军

【摘要】 目的 分析乌司他丁联合胸腺肽 $\alpha 1$ 对脓毒症患者免疫调理的临床疗效。方法 采用随机对照研究方法收集 2004 年 10 月—2008 年 6 月本院重症监护病房 (ICU) 符合入选标准的脓毒症患者 242 例。对照组 114 例, 采用 2004 年脓毒症诊治指南规范的经典治疗方案, 包括早期目标复苏、抗生素治疗、呼吸机支持及血液净化等。治疗组 128 例, 在经典治疗基础上加用乌司他丁 200 kU 静脉滴注, 每日 2 次、连用 4 d 后改为 100 kU 静脉泵入, 每日 2 次、连用 6 d; 同时胸腺肽 $\alpha 1$ (迈普新) 1.6 mg 皮下注射, 每日 2 次、连用 4 d 后改为每日 1 次、连用 6 d。疗程均为 10 d。观察两组患者一般情况, 记录急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分。取外周血, 用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清白细胞介素-6 (IL-6)、IL-10 含量, 流式细胞仪检测 CD14⁺ 单核细胞人白细胞 DR 抗原 (HLA-DR) 表达率及辅助性 T 细胞 Th1 型细胞因子 γ -干扰素 (CD4⁺IFN- γ) 与 Th2 型细胞因子 (CD4⁺IL-4⁺) 比值。终末观察指标为感染病程、机械通气时间、ICU 住院天数、多器官功能障碍综合征 (MODS) 发生率及 28 d 病死率。结果 两组患者治疗前各指标比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。治疗组治疗后外周血 CD14⁺ 单核细胞 HLA-DR 表达率、CD4⁺IFN- γ /CD4⁺IL-4⁺ 比值均明显升高 (P 均 < 0.05); 血清 IL-6、IL-10 含量及 APACHE I 评分均明显下降, 且与对照组比较差异亦有统计学意义 (P 均 < 0.05)。治疗组 MODS 发生率明显低于对照组 (21% 比 47%, $P < 0.05$), 机械通气时间明显缩短 [(6.08 $\pm$ 2.46)d 比 (8.23 $\pm$ 3.47)d, $P < 0.05$]; 而两组间感染病程及 ICU 住院天数比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。治疗组 28 d 病死率明显低于对照组 (20% 比 33%, $P < 0.05$)。结论 给予脓毒症患者乌司他丁和胸腺肽 $\alpha 1$ 联用的免疫调理方案后能明显改善患者的机械通气时间、MODS 发生率及 28 d 病死率, 这与改善脓毒症患者的免疫失衡状态有关; 但对病程及 ICU 住院天数无明显影响。

【关键词】 脓毒症; 乌司他丁; 胸腺肽 $\alpha 1$; 免疫调理; 辅助性 T 细胞; CD14⁺ 单核细胞; 人白细胞 DR 抗原

Clinical effects of ulinastatin and thymosin $\alpha 1$ on immune-modulation in septic patients SU Lei, MENG Fan-su, TANG You-qing, WEN Qiang, LIU Yun-song, TANG Li-qun, DUAN Peng-kai, LUO Rui-jun. Intensive Care Unit, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou 510010, Guangdong, China

【Abstract】 **Objective** To analyze clinical effect of immuno-modulatory therapy with ulinastatin and thymosin $\alpha 1$ on patients with sepsis. **Methods** Two hundred and forty-two septic patients admitted to Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command intensive care unit (ICU) during 2004. 10 - 2008. 6 were included, and they were randomly divided into treatment group (128 cases) and control group (114 cases). The patients in control group were given regular conventional treatment according to Surviving Sepsis Campaign (SSC) in 2004, including early fluid resuscitation, antibiotic therapy, mechanical ventilation (MV) and blood purification. The treatment group received conventional treatment plus immuno-modulation therapy including ulinastatin (first 200 kU injection intravenous twice a day for 4 days and 100 kU for another 6 days) and thymosin $\alpha 1$ (1.6 mg subcutaneous twice a day for 4 days, followed by 1.6 mg per day subcutaneous for another 6 days). The total treatment course was 10 days. General demographics were observed, and acute physiology and chronic health evaluation I (APACHE I) scores were recorded. Serum interleukin-6 (IL-6), IL-10 levels of peripheral blood were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Peripheral blood CD14⁺ monocyte human leucocyte antigen DR (HLA-DR) expression, and ratio of helper T lymphocyte 1 (Th1) cytokines interferon- γ (CD4⁺IFN- γ), and Th2 cytokines (CD4⁺IL-4⁺) were assessed with flow cytometer. Duration of infection and MV, length of ICU stay, rate of development of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and mortality rate on 28 days were observed as end-point. **Results** Before treatment, there was no difference in all biomarkers between two groups (all $P > 0.05$). After treatment, peripheral blood CD14⁺ monocyte HLA-DR expression and the ratio of CD4⁺IFN- γ /CD4⁺IL-4⁺ increased significantly in the treatment group (both $P < 0.05$), with serum IL-6, IL-10 levels and APACHE I scores all reduced remarkably (all $P < 0.05$). The values showed significant differences compared with those of control group (all $P < 0.05$). The MODS development rate in the treatment group was much lower than that of control group (21% vs. 47%, $P < 0.05$), and the length of use of MV was significantly reduced [(6.08 $\pm$ 2.46) days vs. (8.23 $\pm$ 3.47) days, $P < 0.05$]. There was no difference in the

infection duration and length of ICU stay (both $P > 0.05$). The mortality rate on 28 days in the treatment group was much lower than that in control group (20% vs. 33%, $P < 0.05$). **Conclusion** The immuno-modulation therapy of ulinastatin and thymosin $\alpha 1$ can remarkably improve the duration of MV and the development rate of MODS and mortality rate on 28 days in the patients with sepsis, probably due to its effect in ameliorating the immuno-imbalance state of the patients. However, the duration of infection and length of ICU stay are not effected.

【Key words】 sepsis; ulinastatin; thymosin $\alpha 1$; immuno-modulation; helper T lymphocyte; CD14⁺ monocyte; human leucocyte antigen DR

脓毒症早期机体释放促炎介质的同时也释放抗炎介质,有助于防止过高的非特异性炎症反应引起组织细胞损伤。但是任何一方的过度优势都会造成机体炎症失控,出现以促炎或抗炎为主的反应。后期往往因为继发性抗炎反应亢进引起延迟的特异性免疫抑制,导致病情进一步加重,甚至发生多器官功能衰竭^[1-2]。到 2008 年的脓毒症最新治疗指南中仍未提及免疫调理的具体方案^[3]。免疫支持和调理仍是脓毒症治疗的重要研究方向。本研究是在 1992 和 2004 年脓毒症诊治指南提出的“经典治疗方案”基础上^[4],加用乌司他丁和胸腺肽 $\alpha 1$ 干预脓毒症患者,检测其非特异性及特异性免疫指标和促炎/抗炎状态,分析干预前后患者的免疫状态及对机械通气时间、感染病程、重症监护病房(ICU)住院时间、器官功能障碍综合征(MODS)发生率、短期(28 d)生存率的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择 2004 年 10 月—2008 年 6 月本院 ICU 脓毒症患者 290 例。符合 2004 年脓毒症诊断标准,其中全身炎症反应综合征(SIRS)采用 1992 年美国胸科医师协会/危重病医学会(ACCP/SCCM)推荐的诊断标准^[5]。排除标准:①未使用过激素等免疫抑制药物者;②有肿瘤及器官移植者;③两药联合使用未满 10 d 者;④治疗过程中中途退出者;⑤年龄 < 18 岁。

1.2 研究方法:采用随机对照研究方法将患者分为治疗组和对照组。对照组采用 2004 年脓毒症治疗指南规范的经典治疗方案,包括抗生素治疗、呼吸机支持、早期目标复苏、血液净化等方法^[4]。治疗组在上述经典治疗基础上加用乌司他丁和胸腺肽 $\alpha 1$ 组成的免疫调理治疗方案^[6],具体使用方法:乌司他丁 200 kU 静脉滴注(静滴),每日 2 次、连用 4 d 后改为 100 kU 静脉泵入,每日 2 次、连用 6 d;胸腺肽 $\alpha 1$ (迈普新)1.6 mg 皮下注射,每日 2 次、连用 4 d 后

改为每日 1 次、连用 6 d。疗程均为 10 d。

1.3 指标检测及方法

1.3.1 一般情况及预后:记录患者的生命体征、外周血白细胞计数等指标;治疗前及治疗后急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I)评分;并记录患者短期(28 d)生存情况。

1.3.2 外周血 CD14⁺单核细胞人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)表达率检测:使用乙二胺四乙酸三钾(EDTA-K₃)抗凝管收集外周血 3 ml,送本院检验科免疫室采用流式细胞仪检测。

1.3.3 γ -干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-4(IL-4)检测:肝素钠抗凝管收集患者外周血 3 ml,用流式细胞仪检测辅助性 T 细胞 Th1 型细胞因子 IFN- γ 、Th2 型细胞因子 IL-4 水平。

1.3.4 外周血 IL-6 和 IL-10 含量检测:收集外周血,离心后取上清液,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测。IL-6 和 IL-10 试剂盒购自广州威佳生物公司。

1.4 统计学方法:采用 SPSS 15.0 软件,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组均数比较采用 t 检验;两组率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况分析:290 例患者中共 242 例入选,对照组 114 例,男 89 例,女 25 例,平均年龄(54.7 $\pm$ 16.3)岁;治疗组 128 例,男 85 例,女 43 例,平均年龄(56.9 $\pm$ 17.2)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05),有可比性。

2.2 两组患者外周血 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 表达率(表 1):两组治疗前 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 表达率比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗组治疗后表达率较治疗前明显升高,且明显高于对照组(P 均 < 0.05)。

2.3 两组患者 Th1/Th2 型淋巴细胞 CD4⁺IFN- γ ⁺/CD4⁺IL-4⁺比值(表 1):两组治疗前 CD4⁺IFN- γ ⁺/CD4⁺IL-4⁺比值差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组治疗后 CD4⁺IFN- γ ⁺/CD4⁺IL-4⁺比值明显升高,而对照组则明显减少(P 均 < 0.05),提示 Th1

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.03.006

基金项目:广东省自然科学基金项目(5000139)

作者单位:510010 广东,广州军区广州总医院 ICU

向 Th2 方向偏移。治疗后治疗组 CD4⁺IFN- γ ⁺/CD4⁺IL-4⁺比值较对照组明显升高($P<0.05$)。

2.4 两组患者外周血 IL-6 和 IL-10 含量(表 1):两组治疗前血清 IL-6 和 IL-10 含量差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。与治疗前比较,治疗组治疗后 IL-6 和 IL-10 含量均明显降低,且较对照组同期下降明显(P 均 <0.05)。

2.5 两组患者 APACHE II 评分及 28 d 病死率比较(表 2):两组治疗前 APACHE II 评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组治疗后 APACHE II 评分明显降低,且明显低于对照组(P 均 <0.05)。治疗组 28 d 病死率明显低于对照组($P<0.05$)。

2.6 临床效果比较(表 2):与对照组比较,治疗组 MODS 发生率明显降低,机械通气时间明显缩短(P 均 <0.05);感染病程及 ICU 住院天数虽有缩短,但差异无统计学意义(P 均 >0.05)。

3 讨 论

关于脓毒症的免疫功能障碍一直备受学术界的关注,Bone^[1-2]提出了脓毒症的代偿性抗炎反应综合征(CARS)假说,说明脓毒症患者可存在促炎及抗炎两种不同的免疫状态,病情轻重与促炎及抗炎反应程度不同。因此,对脓毒症患者进行免疫调理可能对改善脓毒症、增加抗病能力,对促进病情好转起到重要作用。CD14⁺单核细胞 HLA-DR 能够将抗原呈递给 T 淋巴细胞,激活多种免疫细胞,足够的 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 表达对机体免疫功能十分重要。研究发现,CD14⁺能够可靠地检测烧伤患者的免疫状态,并能分析免疫刺激疗法的作用^[7-8];CD14⁺还可动态监测外科手术患者的 28 d 预后^[9];在烧伤患者中同样发现持续降低的 CD14⁺单核细

胞 HLA-DR 表达率与病死率密切相关^[10]。

乌司他丁是由肝脏分泌的具有广谱蛋白酶抑制作用的酶蛋白,能抑制过度的炎症反应,减少组织损伤,改善微循环和组织灌注。研究表明,乌司他丁对危重患者肝、肾、肺功能有明显保护作用,可明显降低 MODS 患者的发生率和病死率^[11]。胸腺肽 $\alpha 1$ 是胸腺生成素具有活性的部分,可刺激内源性 IFN- γ 分泌,作用位点高,对 T 淋巴细胞和整个免疫系统均有较强作用。乌司他丁和胸腺肽 $\alpha 1$ 能够减轻对方药物的副作用,同时通过分析两种药物对脓毒症患者合理性证实乌司他丁和胸腺肽 $\alpha 1$ 联用能降低过高的炎症反应,改善机体的免疫抑制状态,应用于脓毒症和多器官功能衰竭患者的治疗具有合理性^[6]。

本研究中采用血清 IL-6、IL-10 含量反映机体的促炎及抗炎反应,结果显示,乌司他丁和胸腺肽 $\alpha 1$ 联合使用能明显降低脓毒症患者的促炎及抗炎反应,减轻炎症反应及降低免疫抑制状态。通过检测外周血 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 和 CD4⁺IFN- γ ⁺/CD4⁺IL-4⁺比值,以综合反映机体的整体免疫状态,结果显示,两药合用能够明显升高 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 的表达率,改善脓毒症时 Th1 向 Th2 的漂移,降低炎症反应,增加抗炎反应;治疗组患者的 APACHE II 评分、机械通气时间明显改善;但在缩短感染病程及 ICU 住院天数方面未得到统计学差异的结果。国内学者林洪远^[12]进行的大宗临床报道提示乌司他丁和胸腺肽 $\alpha 1$ (迈普新针)组成的免疫调理可以降低患者 28 d 病死率。本研究也发现,给予免疫调理的患者病死率下降至 20%。

综上所述,本研究中采用两药等比例使用的原则,以乌司他丁和胸腺肽 $\alpha 1$ 组成的免疫调理方案能

表 1 两组患者外周血 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 表达率、CD4⁺IFN- γ ⁺/CD4⁺IL-4⁺比值及血清 IL-6、IL-10 含量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	HLA-DR(%)		CD4 ⁺ IFN- γ ⁺ /CD4 ⁺ IL-4 ⁺ 比值		IL-6(ng/L)		IL-10(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	114	54.3 $\pm$ 18.6	53.2 $\pm$ 16.3	3.49 $\pm$ 0.57	2.24 $\pm$ 0.93 ^a	137.9 $\pm$ 43.5	120.6 $\pm$ 53.7	83.9 $\pm$ 30.1	79.6 $\pm$ 24.3
治疗组	128	52.2 $\pm$ 20.4	62.5 $\pm$ 14.2 ^{ab}	3.25 $\pm$ 0.98	5.54 $\pm$ 0.94 ^{ab}	146.6 $\pm$ 47.1	67.3 $\pm$ 17.4 ^{ab}	77.6 $\pm$ 40.4	55.2 $\pm$ 20.4 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$

表 2 两组患者 APACHE II 评分、28 d 病死率及临床效果比较

组别	例数	APACHE II 评分($\bar{x}\pm s$,分)		28 d 病死率 (%)	MODS 发生率 (%)	机械通气时间 ($\bar{x}\pm s$,d)	感染病程 ($\bar{x}\pm s$,d)	ICU 住院天数 ($\bar{x}\pm s$,d)
		治疗前	治疗后					
对照组	114	19.12 $\pm$ 6.47	17.09 $\pm$ 10.21	33	47	8.23 $\pm$ 3.47	10.52 $\pm$ 3.76	24.98 $\pm$ 18.41
治疗组	128	18.32 $\pm$ 7.71	12.11 $\pm$ 9.31 ^{ab}	20 ^b	21 ^b	6.08 $\pm$ 2.46 ^b	10.31 $\pm$ 5.19	23.75 $\pm$ 17.27

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$

够改善脓毒症患者的病情严重程度和临床预后,并部分改善特异性和非特异性免疫指标,临床取得了较好疗效。临床上扩大药物剂量及改变用药比例是否可以取得更好的效果,尚待进一步研究。

参考文献

- [1] Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit Care Med, 1996, 24(7):1125-1128.
- [2] Bone RC. Immunologic dissonance; a continuing evolution in our understanding of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Ann Intern Med, 1996, 125(8):680-687.
- [3] Hicks P, Cooper DJ, the Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Board and Clinical Trials Group Executive Committee. The Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Resusc, 2008, 10(1):8.
- [4] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med, 2004, 32(3):858-873.
- [5] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest, 1992, 101(6):1644-1655.
- [6] 苏磊,周殿元,唐柚青,等.乌司他丁联合胸腺肽 $\alpha 1$ 对脓毒症患者免疫调理的合理性分析.解放军医学杂志, 2007, 32(2):161-163.
- [7] 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.中国危重病急救医学, 2003, 15(3):135-138.
- [8] 苏磊,周殿元,唐柚青,等. CD14⁺ 单核细胞人白细胞 DR 抗原在脓毒症早期检测中的临床意义.中国危重病急救医学, 2006, 18(11):677-678.
- [9] 章云涛,方强. 外科术后危重患者单核细胞 HLA-DR 表达的临床研究.中华外科杂志, 2006, 44(21):1480-1482.
- [10] Venet F, Tissot S, Debard AL, et al. Decreased monocyte human leukocyte antigen-DR expression after severe burn injury: correlation with severity and secondary septic shock. Crit Care Med, 2007, 35(8):1910-1917.
- [11] 吴骅,余小云,雷涌,等.乌司他丁对危重患者器官功能保护作用的研究.中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(5):269-271.
- [12] 林洪远. 乌司他丁和迈普新联合治疗严重脓毒症患者的临床研究.中华外科杂志, 2007, 87(7):451-457.

(收稿日期:2008-12-31)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

公众对脓毒症的认知调查

脓毒症是导致患者死亡的常见原因之一。早期治疗能够改善其预后,但由于很多人缺乏对脓毒症的认识,常常延误治疗,有必要提高脓毒症复杂性的认识。媒体宣传和政府的科研投入影响人们对疾病认知程度。过去 50 年人们对急性心肌梗死的认识逐渐深入,使得其病死率显著降低。因此,提高公众对脓毒症的认知程度十分重要。意大利科研人员采用电话采访方式,调查了普通民众对脓毒症的认知情况。研究共涉及受访者 6 021 名,其中 5 021 名来自欧洲,1 000 名来自美国。结果发现 88% 的受访者从来没有听说过“脓毒症”这个术语。在听说过“脓毒症”的人群中,58% 的人不知道其有高病死率。调查的结果提示,公众对于“脓毒症”的认知水平很低,这也给脓毒症的早期治疗带来了困难。

白慧颖,编译自《Crit Care Med》,2009,37(1):167-170;胡森,审校

脓毒症小鼠肺泡巨噬细胞活化能促进中性粒细胞穿越内皮细胞

加拿大学者早先在鼠脓毒症模型的体内实验中发现,腹膜炎能增加肺泡巨噬细胞激活和中性粒细胞向肺泡聚集。为了研究其作用细胞机制,最近他们采用鼠肺泡巨噬细胞、肺上皮细胞和中心粒细胞构建肺血管-肺间质界面嵌合体。通过免疫抗体阻断和基因阻断发现,脓毒症模型鼠血浆中的 CXC 趋化因子激活了肺泡巨噬细胞,继而促进中性粒细胞穿越内皮;同时还发现还原型辅酶 II (NADPH) 氧化酶在其中发挥了重要作用。研究者认为,脓毒症时肺泡巨噬细胞导致的中性粒细胞跨内皮穿越,依赖内皮细胞通过 Src 激酶/NADPH 氧化酶信号途径产生了超氧化物。

王瑞晨,编译自《J Immunol》,2008,181(12):8735-8744;胡森,审校

升压药对脓毒症患者病死率的影响

关于升压药对脓毒症的影响一直存在争议,最近一项有关升压药对脓毒性休克病死率影响的研究结果表明,脓毒性休克患者应用去甲肾上腺素可能加重不良预后。研究者采用多中心研究共纳入 897 例脓毒症患者(平均年龄 63 岁,男 577 例,病死率 38%)。其中 458 例发生脓毒性休克,73.0% 的患者使用过去甲肾上腺素,50.5% 的患者使用多巴胺。结果显示:去甲肾上腺素组病死率高于多巴胺组(52.0% 比 38.5%, $P=0.002$)。Kaplan-Meier 存活曲线显示去甲肾上腺素组 28 d 生存率较低(log-rank=22.6, $P<0.001$);生存分析也显示,使用去甲肾上腺素与较高的病死率相关(相对危险度 2.501, 95% 可信区间 1.413~4.425, $P=0.002$);多元分析显示使用去甲肾上腺素是脓毒性休克患者死亡的独立危险因素。

白慧颖,编译自《Crit Care Med》,2008-12-26(电子版);胡森,审校