

· 胸部疾病 ·

免疫调节治疗对中重度慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者治疗效果的影响*

北京大学深圳医院呼吸内科 (广东 深圳 518035)

龙翔 曾超 莫建明 李延红 宋卫东

【摘要】目的 观察中重度慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者住院期间给予乌司他丁和胸腺肽免疫调节治疗,对患者肺功能的影响。方法 2015年1月-2016年1月抽取住院慢性阻塞性肺疾病患者68例,随机分为常规治疗组(n=36)及免疫调节组(n=32)。入院后两组患者均给予常规抗感染、平喘治疗等对症治疗,免疫调节组加用乌司他丁及胸腺肽免疫调节治疗,比较两组患者在治疗前后血气分析PCO₂、PO₂变化,肺功能FEV₁和TNF- α 、IL-8炎症因子水平变化,及出院2月后肺功能状态的比较。结果 免疫调节组治疗后肺功能FEV₁(0.96 $\pm$ 0.12)L较常规治疗组(1.47 $\pm$ 0.09)L/ml明显增加(P<0.05);免疫调节组PCO₂下降(46.47 $\pm$ 5.07)mmHg较常规治疗组(52.34 $\pm$ 4.21)mmHg明显下降;疗程结束后两组患者血清TNF- α 、IL-8、CRP炎症因子水平均较治疗前下降,免疫调节组血清TNF- α 、IL-8下降水平较常规治疗组更明显(P<0.05)。结论 免疫调节治疗可使显著改善AECOPD患者肺功能下降情况,可能通过抑制全身炎症水平机制达到。

【关键词】慢性阻塞性肺疾病急性加重期;乌司他丁;胸腺肽;免疫调节

【中图分类号】R563

【文献标识码】A

【基金项目】深圳市科技研发资金项目(JCYJ20130302115054517)

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2016.06.006

Effect of Immunomodulatory Strategy on Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

LONG Xiang, ZENG Chao, MO Jian-ming, et al., Department of Respiratory Disease, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

【Abstract】Objective To study the effect of thymosin α 1 and Ulinastatin in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). Methods 68 AECOPD patients were randomized divided into control group and treatment group. Control group received conventional treatment. Patients in the treatment group were treated with conventional treatment plus thymosin α 1 and Ulinastatin. Results In treatment group PaO₂, FEV₁ volum were increased than control group (P<0.05). Serum TNF- α and IL-8 level in treatment group were decreased significantly than control group (P<0.05). Conclusion Thymosin α 1 and Ulinastatin treatment enhances AECOPD curative effect.

【Key words】Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Ulinastatin; Thymosin α 1; Immunomodulatory

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种非特异性的慢性气道炎症性疾病,以进行性加重的不完全可逆性气流受限为主要特征。慢性阻塞性肺疾病急性加重期(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)指COPD患者在短期内咳、痰、喘加重,痰量增多,可伴发热等炎症明显加重的表现,是引起COPD患者急诊住院及死亡的主要原因^[1]。

COPD患者气道易被病毒、细菌等病原感染,短期内诱发咳、痰、喘症状明显加重进入AECOPD,气

道炎症严重,炎症介质持续高水平,病原微生物的廓清难度加大,气道狭窄进一步加重,患者通气功能急剧下降,直接导致呼吸衰竭,是导致COPD患者死亡的最直接原因。胸腺肽 α 1与乌司他丁组合是目前最新的针对全身炎症反应的免疫调节剂^[2],我们将其用于AECOPD患者,观察患者肺功能改善情况,并检测TNF- α 、IL-8等炎症因子水平及免疫功能状态变化。本研究的预期结果能可能对中重度AECOPD的治疗提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选择在本院住院治疗的COPD患者68例，随机分为两组，常规组36例，免疫调节组32例。常规组：男28例、女8例，年龄55~78岁，平均(66.71±9.30)岁；COPD病程10~33年，平均(18.54±6.72)年；病情分级：中度23例、重度13例。免疫调节组：男24例、女8例，年龄54~75岁，平均(66.65±9.27)岁；COPD病程9~31年。平均(18.37±6.59)年。病情分级：中度21例、重度11例。从两组患者的年龄、性别、COPD病情分级、病程等方面进行比较，两组之间差异无统计学意义(P>0.05)。两组患者均符合以下标准：①《COPD诊治指南(2007年修订版)》中的对COPD诊断和分级标准；②符合“美国胸科医师协会与危重症医学学会协作会议”上提出的临床诊断SIRS标准。入组患者的排除标准：①入选前1个月内未参加其他药物临床研究；②无结缔组织疾病；③近3个月内未应用激素及免疫调节剂；④对研究药品无过敏且能耐受；⑤无其他肺部疾病；⑥患者及家属同意参与本研究项目，签署知情同意书。排除标准合并肺癌、哮喘、支气管扩张、肺结核、间质性肺疾病或者严重心、脑、肾、血管疾病、肿瘤、血液系统及免疫系统疾病者。

1.2 治疗方法 对照组采用常规治疗方法，包括吸氧、抗感染、化痰、气道解痉、营养支持等，合并II型呼吸衰竭的患者加用无创通气辅助呼吸或使用呼吸兴奋剂。免疫调节组患者在给与对照组治疗相同治疗的基础上，加用乌司他丁针(广东天普生化医药股份有限公司，国药准字H20040506)10万单位溶于100ml 0.9%氯化钠溶液中，静滴50ml/h，每日2次；胸腺肽-α1(成都地奥九泓制药厂，国药准字H20020545)1.6mg，皮下注射，每日1次；疗程均7天。两组患者在疗程开始及结束时观察临床治疗效果。

1.3 疗效评价标准 记录患者在治疗前后的体温、咳嗽、咳痰、喘息、肺部罗音变化；入院当天及第8天清晨急查血气分析及肺功能。

1.4 血清炎症因子水平 标本检测分别留取各组患者入院当天及治疗第8天外周静脉血4mL。3000r/min离

心10min后留取上层血清液定量测定TNF-α和IL-8水平。均采用酶联免疫吸附(ELISA)检测，TNF-α和IL-8 ELISA检测试剂盒均由美国R&D公司提供。相同时间点抽取静脉血行生化室行超敏C反应蛋白(hs-CRP)检测。

1.5 统计学处理 采用SPSS 13.0统计软件进行统计学分析，计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用单因素方差分析和LSD-t检验，P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者通气功能改善的变化 常规组和免疫调节组患者在入院初FEV1(表1)均明显下降，两组间比较无显著差异；经过治疗后两组患者的FEV1均有增加，但免疫调节组FEV1改善程度明显高于常规组。两组患者入院初血气分析PaO2均下降，PaCO2均增高，两组治疗前无明显差异；治疗7天后复查血气分析，两组PaO2均较前明显改善，但免疫调节组改善更为明显；两组的PaCO2均较入院初下降，但免疫调节组下降更为明显。

2.2 两组患者通气功能改善的变化 常规组和免疫调节组患者在入院初血清炎症介质TNF-α及IL-8、CRP水平均处于高水平状态，两者间无明显差异(表2)；经治疗后二者均明显下降，但免疫调节组TNF-α及IL-8下降程度明显高于常规组。

表1 两组患者肺功能、PaO2、PaCO2指标的比较(%, $\bar{x} \pm s$)

组别		FEV1 (L)	PaO2 (mmHg)	PaCO2 (mmHg)
对照组	治疗前	0.73±0.08	61.25±6.066	0.25±8.15
	治疗后	0.92±0.07 ^a	70.69±5.67 ^a	53.11±6.27 ^a
免疫调节组	治疗前	0.75±0.086	2.66±6.535	7.56±11.49
	治疗后	1.46±0.13 ^{bc}	75.81±6.01 ^{bc}	45.19±7.36 ^{bc}
P值		<0.05	<0.05	<0.05

注：a与对照组治疗前组比较，P<0.05；b与免疫调节组治疗前比较，P<0.05；c与对照组治疗后组比较，P<0.05

表2 两组患者炎症指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别		TNF-α (mmol/L)	IL-8(mmol/L)	CRP(mg/L)
对照组	治疗前	0.92±0.09	1.93±0.114	8.02±6.72
	治疗后	0.81±0.07 ^a	1.66±0.09 ^a	23.69±3.23 ^a
免疫调节组	治疗前	0.88±0.09	1.99±0.154	9.53±6.78
	治疗后	0.49±0.07 ^{bc}	1.17±0.2 ^{bc}	22.9±2.62 ^b
P值		<0.05	<0.05	<0.05

注：a与对照组治疗前组比较，P<0.05；b与免疫调节组治疗前比较，P<0.05；c与对照组治疗后组比较，P<0.05

3 讨论

AECOPD是引起COPD患者急诊住院及死亡的主要原因。美国AECOPD住院患者的病死率高达11%^[3]。每一次AECOPD的发生都会对已经明显下降的肺功能再进行一次严重打击,随着通气功能进行性恶化,患者活动耐量明显下降,劳动及自理生活能力逐渐丧失、生活质量差。因此,预防AECOPD的发生及提高AECOPD的治疗效果,对于改善COPD患者预后和生活质量具有重要意义。

大量实验研究表明:COPD患者肺部炎症广泛存在,在气道、肺实质、肺间质乃至肺血管中都存在显著的炎症反应,以中性粒细胞、D8+T细胞等炎症细胞增高为特征^[4-5]。这些炎症细胞释放大量炎症介质、炎症因子,其趋化血液中炎症细胞在肺部聚集,扩大炎症反应并导致气道和肺部的结构性改变;而在AECOPD阶段,这些炎症反应被过于放大,导致气道狭窄更加严重,缺氧及CO₂潴留急剧加重。我们在研究中发现患者在入院早期,通常是疾病最重的时期,患者FEV₁可代表患者通气功能的参数指标,均明显下降,而通过治疗均可有改善,但两组患者在缓解速度及缓解程度上比较,免疫调节组显著优于对照组;血气分析中的PCO₂可反映患者通气功能状况,两组患者中有一半以上在入院初已经达到II型呼吸衰竭PCO₂>50mmHg的指标,均接受无创呼吸机辅助通气治疗。但免疫调节组患者的撤机时间往往较对照组更早,在1周后PCO₂指标下降水平更高。推测可能与免疫调节组在患者气道炎症水平、改善气道狭窄方面,较对照组更为明显。两组在治疗7天后复查血气分析,患者血氧水平均较入院初有改善,但两组整体水平无明显差异,可能与两组患者整体均为中重度慢阻肺患者,均为慢性气道结构性改变合并有肺气肿、肺大泡的病理状态,导致长期处于血氧偏低水平相关。

COPD的发生与肺部对有害气体或有害颗粒的异常反应有关,并表现出显著的肺外效应^[1]。肺部炎症反应在AECOPD阶段进一步加重,气道中的炎症细胞增多,炎症介质的泛滥。我们观察到:IL-8、TNF- α 作为两个最重要气道炎症因子在住院初明显增高^[6]。过高表达的炎症介质导致肺组织结构进一步破坏,表现为:气管痉挛、气道黏膜慢性充血水肿等。而这种肺组织结构的进一步破坏引起气道通气功能急转直下、呼吸衰竭进一步加重。AECOPD这种过度炎症反应亦可见于由脓毒症、烧伤等严重创伤引起的全身炎症反应综合征(Systemic Inflammatory Response

Syndrome, SIRS)当中^[7-8]。SIRS由机体的促炎-抗炎自稳失衡所致,伴有持续不受控制的炎症反应及免疫防御功能下降。在SIRS发病过程中,机体可产生大量炎症介质和细胞毒素,可通过激活中性粒细胞继发起内皮细胞损伤等多种途径,形成“瀑布效应”样链式放大反应,引起正常组织细胞损伤。另一方面体内炎症细胞大量释放的TNF- α 、Fas配体、氧自由基等介质可加速淋巴细胞、树突细胞凋亡,造成特异性免疫功能损害,引起免疫抑制。SIRS全身炎症反应亢进和免疫抑制同时存在,因此同时进行抗炎和免疫刺激治疗是目前SIRS治疗的主要策略^[9-10]。炎症程度的抑制不但能够减轻组织和器官的炎症损害,也能使免疫功能趋于正常;而免疫刺激则通过改善特异性免疫功能,使感染能被更有效的控制,进一步减轻炎症反应。乌司他丁和胸腺肽 α 1的联合使用是目前针对SIRS的最有效的治疗方案^[11]。乌司他丁是一种蛋白酶抑制剂,对丝氨酸蛋白酶、粒细胞弹性蛋白酶、透明质酸酶等多种酶有抑制作用,具有抑制炎症介质释放、抑制溶酶体酶的释放、稳定溶酶体膜等下调炎症反应程度的作用,对内脏器官与组织细胞的损伤有拮抗作用^[12]。胸腺肽 α 1是胸腺肽第V组分中最具活性的成分,能够增强T辅助细胞的数量和功能^[13],促进淋巴细胞分化成熟和单核细胞抗原递呈,抗淋巴细胞凋亡、抑制白细胞增殖、诱导白细胞凋亡作用,进而可促进特异性免疫反应的功能,有利于针对呼吸道特异性病原微生物的清除^[14]。我们观察到在免疫调节组,IL-8和TNF- α 水平均较入院初明显下降,另较对照组下降水平更显著,提示乌司他丁联合胸腺肽的免疫调节治疗对AECOPD阶段过激的炎症反应有明显的抑制作用。Hs-CRP是反映炎症反应的一项非特异性指标,在治疗后均有下降,两组间无明显变化。CRP蛋白为一种非特异性的肝脏细胞分泌蛋白,在感染、结缔组织疾病中均有升高,但特异性较差,不能准确反映机体炎症水平。

我们的临床观察提示在中重度AECOPD患者发病早期给予免疫调节治疗干预,可更快减低机体炎症水平,更迅速改善通气功能,可作为今后AECOPD治疗的一项优化选择。

参考文献

- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2010 Update. WWW.goldcopd.

- org.2010.
- [2] Zhong N, Wang C, Yao W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007,176(11):753-760.
 - [3] Chenna PR, Mannino DM. Outcomes of severe COPD exacerbations requiring hospitalization[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2010,31(3):286-294.
 - [4] Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001,163(6):1304-1309.
 - [5] Cosio MG, Majo J, Cosio MG. Inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD: role of T cells[J]. *Chest*, 2002,121(5):160S-165S.
 - [6] Karadag F, Karul AB, Cildag O, et al. Biomarkers of systemic inflammation in stable and exacerbation phases of COPD[J]. *Lung*, 2008,186(6):403-409.
 - [7] Garcia-Rio F, Miravittles M, Soriano JB, et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study[J]. *Respir Res*, 2010, 11(1):63.
 - [8] Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity[J]. *Shock*, 2001,16(2):83-96.
 - [9] 脓毒症调理治疗临床研究协作组. 乌司他丁、 α 1胸腺肽联合治疗炎症脓毒症—一种新的免疫调理治疗方法的临床研究[J]. *中华医学杂志*, 2007,87(7):451-457.
 - [10] Huang SW, Chen J, Ouyang B, et al. Immunotherapy improves immune homeostasis and increases survival rate of septic patients[J]. *Chin J Traumatol*, 2009,12(6):344-349.
 - [11] Chen H, He MY, Li YM. Treatment of patients with severe sepsis using ulinastatin and thymosin α 1: a prospective, randomized, controlled pilot study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2009,122(8):883-888.
 - [12] Inoue K, Takano H, Yanagisawa R, Yoshikawa T. Protective effects of urinary trypsin inhibitor on systemic inflammatory response induced by lipopolysaccharide[J]. *J Clin Biochem Nutr*. 2008,43(3):139-142.
 - [13] Pierluigi B, D'Angelo C, Fallarino F, et al. Thymosin α 1: the regulator of regulators[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010,1194(1):1-5.
 - [14] Yao Q, Doan LX, Zhang R, et al. Thymosin- α 1 modulates dendritic cell differentiation and functional maturation from human peripheral blood CD14⁺ monocytes[J]. *Immunol Lett*, 2007,110(2):110-120.

【收稿日期】2016-11-10

(上接第6页)

心、脑、肺、肾等脏器的严重并发症，对于缺损大、边缘不完整的病例可行术中留置安全线固定加强(出院前拆除)，避免了封堵器脱落移位造成严重并发症的风险，如有需要可随时更改手术方式。三、无副作用。完全在彩超引导下进行，超声对人体没有任何损害，避免了传统介入手术时长时间X射线暴露可能引起的各种放射性损害，也避免了造影剂肾病的发生。四、手术时间短，恢复快。ICU监护和住院时间等大大缩短；一般术后三天就可出院，大大节省了医疗资源。五、无明显年龄限制。符合适应症的三个月以上先心病患者都可以采用该方法。

综上所述，经颈内静脉微创封堵治疗先天性心脏病是一种操作简单，创伤轻微，易于推广，并发症更小的新的术式，该术式不同于经胸及常规体外循环心内直视修补手术，它要求主刀外科医生对心脏正常解剖和先天性心脏病病理解剖有很好地掌握，而且对经胸超声心动图及经食道超声心动图相关知识也要有所了解，同时手术操作过程中与有丰富经验的超声科医生、麻醉师、器械护士默契配合，共同保障该项技术的顺利开展。当然，由于此技术开展时间较短，对于中远期的治疗效果，仍需多中心、大样本的长期随访。

参考文献

- [1] 郭晓博,李红昕,郭文彬,等. 单纯超声引导下经皮与经胸房间隔缺损封堵术的疗效[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2014,30(8).
- [2] 郭清奎,吕志前,成少飞,等. 非体外循环经胸壁微创封堵术治疗简单先天性心脏病[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2012,28(3).
- [3] Wames CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52:e143-e263.
- [4] Sarris GE, Kirvaailis G, Zavaropoulos P, et al. Surgery for complications of trans-catheter closure of atrial septal defects: a multi-institutional study from the European Congenital Heart Surgeons Association[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 37(6): 1285-1290.
- [5] Sadeghian H, Hajizainali A, et al. Measurement of atrial septal defect size: A comparative study between transesophageal echocardiography and balloon occlusive diameter method[J]. *Journal of Tehran University Heart center*, 2010,5(2):74-77.

(本文图片见封二)

【收稿日期】2016-11-08