doi:10.11659/jjssx.04E020080

·临床研究·

胸腺肽 α1 对经口寰枢椎复位内固定术后医院获得性肺炎患者 CRP、PCT 及免疫细胞亚群的影响

张亮达,戴建强,陈 坤,蔡学究,尹庆水,夏 虹 (南部战区总医院骨科重症监护病房,广东 广州 510010)

[摘 要] **目的** 探讨胸腺肽 α1 对经口寰枢椎复位内固定术(TARP)后医院获得性肺炎患者血清 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)及免疫细胞亚群的影响。**方法** 选择 TARP 后出现医院获得性肺炎患者 72 例,根据治疗方案不同将其分为观察组(35 例)和对照组(37 例)。患者在确诊为医院获得性肺炎的早期均给予广谱抗生素、雾化祛痰、肠内营养、纠正水电解质紊乱等治疗,其中观察组在上述治疗方案的基础上加用皮下注射胸腺肽 α1。观察 2 组患者治疗前后血清 CRP、PCT 水平的变化及免疫细胞亚群 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$ 水平的变化。**结果** 治疗后 2 组患者血清 CRP 及 PCT 水平较治疗前均有所降低($P<0.05$),且观察组较对照组下降更为明显($P<0.05$)。2 组患者免疫细胞亚群中的 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 较治疗前均有所升高($P<0.05$),且观察组较对照组升高更为明显($P<0.05$);对照组 $CD8^+$ 水平与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$),观察组 $CD8^+$ 水平较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 加入胸腺肽 α1 治疗 TARP 后医院获得性肺炎,可有效降低患者血清 CRP 及 PCT 水平,并调节免疫细胞亚群中的 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$ 等水平,改善免疫应答水平。

[关键词] 经口寰枢椎复位内固定术;医院获得性肺炎;CRP;PCT;免疫细胞亚群

[中图分类号] R453.9 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-04-15

Effect of thymosin α1 on CRP, PCT and immune cell subsets in patients with hospital-acquired pneumonia after transoral atlantoaxial surgery

ZHANG Liang-da, DAI Jian-qiang, CHEN Kun, CAI Xue-jiu, YIN Qing-shui, XIA Hong (Orthopedies Intensive Care Unit, General Hospital of Southern Theatre Command, Guangzhou Guangdong 510010, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of thymosin α1 on C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and immune cell subsets in patients with hospital-acquired pneumonia after transoral atlantoaxial reduction plate (TARP). **Methods** Seventy-two patients with hospital-acquired pneumonia after TARP were selected and divided into the observation group (35 cases) and the control group (37 cases) according to different treatment plans. At the early stage of hospital-acquired pneumonia, both two groups were given broad-spectrum antibiotics, atomized expectoration, enteral nutrition, correction of water and electrolyte disorders, etc. And thymosin α1 was added to the observation group. Changes of serum CRP and PCT levels and $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$ levels of immune cell subsets before and after therapy were recorded in both two groups. **Results** After treatment, serum CRP and PCT levels in both two groups were decreased compared with those before treatment ($P<0.05$), and the decrease was more significant in the observation group than that in the control group ($P<0.05$). The levels of $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ of the two groups were all higher than those before treatment ($P<0.05$), and the increase in the observation group was more significant than that in the control group ($P<0.05$). The level of $CD8^+$ in the control group was not different from that before treatment ($P>0.05$), while it was lower than that before treatment in the observation group ($P<0.05$).

[基金项目] 广东省医学科学技术研究基金项目(A2018446)

[通信作者] 戴建强,E-mail:djqsh@163.com

[19] Batash R, Debi R, Grinberg D, et al. Mechanical failure of plate breakage after open reduction and plate fixation of displaced midshaft clavicle fracture-a possible new risk factor: a case report[J]. J Med Case Rep, 2019, 13(1): 127. doi: 10.1186/s13256-019-2046-3.

[20] Xu J, He Z, Zhang G, et al. An experimental study on the digital precision of internal fixation via the sinus tarsi approach for calcaneal fractures[J]. J Orthop Surg (Hong Kong), 2019, 27(1): 2309499019834072. doi: 10.1177/2309499019834072.

[21] 郑 勇,史法见,赵晓龙,等. PFNA 与 DHS+空心钉内固定治疗老年股骨粗隆间骨折的疗效观察[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2019, 15(5): 345-348. doi: 10.3969/j.issn.1673-0364.2019.05.009.

[22] Sumiyoshi N, Torigoe T, Maezawa K, et al. Femoral neck fracture and central migration of the artificial femoral head after carbon ion radiotherapy for chondrosarcoma in the pelvis[J]. J Orthop Sci, 2018, 23(2): 424-429. doi: 10.1016/j.jos.2016.07.014.

(编辑:杨 颖)

Conclusion In the therapy of hospital-acquired pneumonia after TARP, thymosin α1 can effectively reduce patient's serum CRP and PCT levels, and regulate $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$ levels of immune cell subsets, and improve the level of immune response.

Keywords: transoral atlantoaxial reduction plate; hospital-acquired pneumonia; CRP; PCT; immune cell subsets

经口寰枢椎复位内固定术(transoral atlantoaxial reduction plate,TARP)是指经口腔暴露后在颅脊交界区及上颈椎进行寰枢椎复位内固定的一种手术方式[1]。由于其依据解剖学的巧妙设计,只需通过一次手术入路即可完成减压、复位、固定等步骤,可简单、方便、有效地治疗多种寰枢椎疾病,尤其对于不可复性寰枢椎脱位具有独特的优势。与传统的后路手术方式相比,TARP 能使不可复性寰枢椎脱位获得即时解剖复位的良好效果,而且不会影响寰枕关节的运动功能,具有创伤小、手术时间短、效果佳等优势[2]。TARP 需在经鼻气管插管下进行全身麻醉,且术后仍需留置一段时间的经鼻气管导管,因此,患者术后容易并发医院获得性肺炎。一旦发生医院获得性肺炎,势必会延长住院时间,增加住院费用,加重患者的负担,甚至危及患者的生命安全,给医疗工作造成极大的困扰。患者在遭受创伤、重大手术之后,免疫功能普遍会存在不同程度的受损[3-5];加之部分患者存在基础疾病或多种高危因素,使其罹患医院获得性肺炎的风险大幅增高。有研究显示,TARP 后医院获得性肺炎的发生率为 6.7% ~22.1%[6-7]。同时,随着抗生素耐药率的不断上升,医院获得性肺炎的临床疗效出现了不同程度的下降。对于存在广泛耐药的重症医院获得性肺炎患者而言,治疗路径越来越窄,故在治疗上突破瓶颈具有重要意义。为研究此类患者免疫受损的特点,本研究在治疗 TARP 后出现医院获得性肺炎患者的过程中加入胸腺肽 α1,观察其是否能降低患者 CRP 及 PCT 水平,以及能否改善患者免疫细胞的功能,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2008 年 1 月至 2019 年 12 月在我院行 TARP 后出现医院获得性肺炎的 72 例患者的临床资料。根据不同的治疗方法分为观察组(35 例)和对照组(37 例)。2 组患者性别、年龄、身高、体质量等资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。纳入标准:①入住脊柱外科监护病房并进行了 TARP 治疗;②术前未服用免疫抑制或增强类药物;③术前 6 个月内未实施过其他外科手术;④行全身麻醉;⑤病历资料完善;⑥符合《医院获得性肺炎诊断标准》[8]的要求。排除标准:①术前已确诊为肺炎;②有恶性肿瘤;③术前已确诊有原发性免疫系统疾病及血液系统相关疾病;④术前已确诊有急性传染病;⑤对本研究治疗方案所用药物存在明确过敏。所有患者治疗前均签署知情同意书,本研究已获得医院伦理委员会的批准。

表 1 患者一般资料比较

组别	n	性别(例)		年龄(岁)	身高(cm)	体质量(kg)	APACHE Ⅱ评分(分)
		男	女				
对照组	37	16	21	51.85 ±15.33	162.83 ±6.12	63.64 ±10.61	16.65 ±2.34
观察组	35	15	20	52.38 ±16.17	162.23 ±5.95	62.43 ±10.26	17.12 ±2.41
P		0.886		0.734	0.623	0.798	0.611

1.2 方法

所有参与研究的患者早期均给予广谱抗生素治疗,然后根据药敏结果选用敏感抗生素,静脉给予小剂量激素缓解脊髓水肿,常规雾化祛痰治疗,密切监测患者血糖及血压水平,出现应激性高血糖则给予胰岛素微量泵泵入,保持血糖为 3.9 ~10 mmol/L,同时及时纠正水电解质紊乱,维持机体的酸碱平衡。观察组患者在此治疗方案基础上加用皮下注射胸腺肽 α1,每日 2 次,每次 1.6 mg,连续使用 5 d。

1.3 观察指标

治疗前后均抽取患者空腹状态下静脉血 3 mL,采用免疫比浊法检测 2 组患者血清 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)水平,采用酶联免疫吸附法检测 2 组患者降钙素原(procalcitonin,PCT)水平。治疗前后均抽取清晨时刻患者静脉血 5 mL,通过流式细胞仪观察 2 组患者免疫细胞亚群 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 水平的变化。

1.4 统计学方法

数据采用 SPSS 20.0 统计学软件进行处理。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,2 组间比较采用方差分析及配对 t 检验。非正态分布的计量资料采用中位数[$M(P_{25},P_{75})$]表示,2 组间采用 *Mann Whitney U-Wilcoxon* 非参数检验。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者治疗前后血清 CRP、PCT 水平比较

2 组治疗后 CRP、PCT 水平较治疗前均下降,差异均有统计学意义($P<0.05$);且观察组治疗后 CRP、PCT 水平较对照组下降更为明显,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 患者治疗前后血清 CRP、PCT 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CRP(mg/L)			PCT(μg/L)		
		治疗前	治疗后	P	治疗前	治疗后	P
对照组	37	121.88±16.63	74.15±10.34	0.015	3.57±1.36	1.63±0.39	0.013
观察组	35	120.75±17.14	63.76±11.64	0.008	3.49±1.41	1.13±0.29	0.006
P		0.803	0.011		0.898	0.015	

2.2 患者治疗前后 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 水平比较

治疗后 2 组患者免疫细胞亚群 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 水平较治疗前均有所升高,差异有统计学意义($P<0.05$),其中观察组较对照组升高更为显著,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组治疗后 $CD8^+$ 水平与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗后 $CD8^+$ 水平较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 患者治疗前后 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	$CD3^+$(%)			$CD4^+$(%)			$CD8^+$(%)			$CD4^+/CD8^+$		
		治疗前	治疗后	P	治疗前	治疗后	P	治疗前	治疗后	P	治疗前	治疗后	P
对照组	37	30.32±3.19	40.55±3.67	0.024	11.15±2.09	13.23±2.35	0.026	12.78±1.33	12.31±1.09	0.069	0.87±0.15	1.08±0.13	0.033
观察组	35	31.11±3.22	60.13±3.26	0.005	11.13±2.15	17.88±2.39	0.007	12.65±1.23	11.09±1.26	0.033	0.92±0.17	1.61±0.57	0.016
P		0.775	0.013		0.881	0.015		0.779	0.025		0.697	0.000	

3 讨论

一直以来,肺炎都是严重威胁人类健康的一大疾病,且其病死率在人类所有感染性疾病中位居第一,我国每年因肺部感染死亡的人数高达 12.5 万[8-10]。医院获得性肺炎长期占据 TARP 围术期并发症的首位,致死率及致残率均较高[6-7]。近年来,尽管临床上在围术期采取多种措施预防医院获得性肺炎,其中包括广谱抗生素的经验性早期足量使用、雾化化痰、高频次口腔护理、尽早拔除气管导管等各项措施,但围术期医院获得性肺炎的发生率一直居高不下。有多项研究表明,当患者出现医院获得性肺炎时,机体免疫功能普遍存在不同程度受损[11-14]。而且,在医院获得性肺炎发生与发展的不同阶段,免疫麻痹与免疫过度激活两种状态会在机体免疫系统中交替出现,呈现出紊乱的免疫状态[15-16]。

本研究中所有 TARP 后出现医院获得性肺炎的患者在启动治疗前都存在免疫麻痹的表现。既往研究证实,大手术的打击及术后的炎症反应均是免疫麻痹产生的主要因素[17-18],本研究所得结果与之一致。有研究表明,炎症反应与免疫麻痹是导致机体感染的中心环节,而机体感染的致病机理是人体主要脏器受到了来自机体外界病原微生物及其产生的毒素的侵袭,发展到严重状态时人体主要脏器会发生功能障碍[19]。基础研究的不断深入发现,当机体遭受病原微生物的侵袭时,单核巨噬细胞的激活为始动环节,炎性递质随之被大量地释放出来,与此同时,为了加强自身防御,机体发动大量的炎症因子参与[20-21];另一方面,机体的其他细胞也会因炎症因子的不断刺激而产生大量的炎症介质,炎症因子之间的相互作用也起到了推动效应,最终导致机体的炎症反应处于持续升级的状态,一旦超出了机体所能承受的范围,就会出现过度的炎症反应,机体出现大量的组织细胞损伤,最终发展为全身炎症反应综合征。相关研究显示,此时的机体免疫状态也出现变化,即处于特异性免疫功能障碍及非特异性免疫过度活化的状态之中,如果要从指标上进行判断,T 细胞的无反应或反应低下为该状态的主要特征[22]。本研究中,患者在手术创伤及术后感染的双重影响下,出现了 T 细胞反应低下的情况,与目前的研究理论基本相符。针对 TARP 后医院获得性肺炎患者出现免疫力低下的情况,本研究对观察组患者采取术后早期加入胸腺肽 α1 的干预措施,旨在发挥胸腺肽 α1 的免疫调节功能。

胸腺肽 α1 是一种多肽类物质,是具有小分子生物活性的激素,属于生物反应调节剂[23]。其主要成分可以从胸腺素组分 5(TF-5)中分离出来,结构由 28 种氨基酸排列而成,分子量为 3 108.37,由于其含量占 TF-5 的 0.6%,因此具备增强免疫力的功能。在 TARP 后医院获得性肺炎患者出现 T 细胞反应低下时,胸腺肽 α1 恰好可以刺激机体 T 细胞增殖,随后患者

$CD3^+$、$CD4^+$及NK细胞增多,从而使$CD4^+/CD8^+$的比值增高。另外,在Th1细胞因子生成过程中,胸腺肽α1也起到了一定的促进作用,从而让细胞因子变得更多。IFN-γ作为细胞因子家族中重要成员之一,主要对机体的B淋巴细胞产生作用,促使其分泌IgG抗体及激活巨噬细胞,增强后者的杀菌能力。本研究显示,观察组使用胸腺肽α1后患者的$CD3^+$、$CD4^+$明显增高,同时$CD4^+/CD8^+$的比值得到改善,印证了胸腺肽α1能逆转机体免疫麻痹状态,从而提高TARP后医院获得性肺炎患者的免疫功能;随着患者免疫状态的改变,机体的抑菌及杀菌能力都在不同程度地增强,促使患者的PCT及CRP水平也较治疗前有所降低,提示胸腺肽α1对治疗TARP后出现的医院获得性肺炎有一定的临床价值。但是,本次研究也存在不足之处,首先观察的病例数有限,其次对患者的观察周期较短,未能收集更多资料以体现该治疗方案对患者病死率方面的长远影响。

综上,胸腺肽α1作为一种免疫增强剂,在治疗TARP后医院获得性肺炎时能有效逆转患者所处的免疫抑制状态,从而增强患者的免疫功能,降低机体炎症反应,提高临床治疗效果,具有一定的推广价值。

[参考文献]

[1] 尹庆水,夏 虹,吴增晖. 经口寰枢椎复位内固定手术:TARP相关理论与手术技巧[M]. 北京:人民军医出版社,2010:1-5.

[2] 艾福志. 寰枢椎脱位前路手术治疗——TARP内固定手术寰枢椎脱位系列讲座(四)[J]. 中国骨科临床与基础研究杂志,2015(4):243-251. doi:10.3969/j.issn.1674-666X.2015.04.009.

[3] Rodriguez-Lopez M, Tejero-Pintor FJ, Bailon-Cuadrado M, et al. Impaired immune reaction and increased lactate and C-reactive protein for early prediction of severe morbidity and pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2020, 19(1): 58-67. doi:10.1016/j.hbpd.2019.05.003.

[4] Velásquez JF, Ramírez MF, Ai DI, et al. Impaired immune function in patients undergoing surgery for bone cancer[J]. Anticancer Res, 2015, 35(10):5461-5466. doi:10.1016/j.jss.2015.10.030.

[5] Cahill LA, Guo F N, guyen J, et al. Circulating factors in trauma plasma activate specific human immune cell subsets[J]. Injury, 2020, 51(4): 819-829. doi:10.1016/j.injury.2020.03.009.

[6] 罗爱武,白朝晖,王 艳,等. 经口寰枢椎复位内固定患者术后医院感染危险因素分析及对策[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(6):1313-1316. doi:10.118116/cn.ci.2016-163095.

[7] 古正涛,戴建强,吴增辉,等. 经口寰枢椎手术围手术期肺部感染的防治[J]. 临床骨科杂志,2010,13(6):601-602. doi:10.3969/j.issn.1008-0287.2010.06.001.

[8] 刘 超,曹 彬. 国内外医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎指南解析[J]. 华西医学,2019,34(1):7-11. doi:10.7507/1002-0179.201711017.

[9] Jiao J, Yang XY, Li Z, et al. Incidence and related factors for hospital-acquired pneumonia among older bedridden patients in China: a hospital-based multicenter registry data based study[J]. Front Public Health, 2019, 7(221):1-10. doi:10.3389/fpubh.2019.00221.

[10] Sangmuang P, Lucksiri A, Katip W. Factors associated with mortality in immunocompetent patients with hospital-acquired pneumonia[J]. J Glob Infect Dis, 2019, 11(1):11-18. doi:10.4103/jgid.jgid_33_18.

[11] Hörster R, Rupp J. Das neue Verständnis pulmonaler Infektionen The new comprehension of pulmonary infections[J]. Pneumologe(Berl), 2020, 17(2):105-112. doi:10.1007/s10405-019-00291-8.

[12] Galeas-Pena M, McLaughlin N, Pociask D. The role of the innate immune system on pulmonary infections[J]. Biol Chem, 2019, 400(4): 443-456. doi:10.1515/hsz-2018-0304.

[13] Rao M, Dodoo E, Zumla A, et al. Immunometabolism and pulmonary infections: implications for protective immune responses and host-directed therapies[J]. Front Microbiol, 2019, 10:962. doi:10.3389/fmicb.2019.00962.

[14] Hofmeyer KA, Scandiuzzi L, Ghosh K, et al. Tissue-expressed B7x affects the immune response to and outcome of lethal pulmonary infection [J]. J Immunol, 2012, 189(6):3054-3063. doi:10.4049/jimmunol.1200701.

[15] Rajarajan J, Chellappa D. The clinical profile and severity of community acquired pneumonia in special reference with pneumonia severity index[J]. J Evol Med Dent Sci, 2017, 6(91):6480-6485. doi:10.14260/Jemds/2017/1408.

[16] Yatera K, Noguchi S, Yamasaki K, et al. Determining the possible etiology of hospital-acquired pneumonia using a clone library analysis in Japan[J]. Tohoku J Exp Med, 2017, 242(1):9-17. doi:10.1620/tjem.242.9.

[17] 王白波,黄 健,张 敏,等. NOSE完全腹腔镜根治性手术对结直肠癌患者免疫功能的影响及疗效[J]. 局解手术学杂志,2019,28(11):925-928. doi:10.11659/jjssx.04E019054.

[18] 熊世龙. 腹腔镜与开腹胆囊切除术对患者术后肝功能及免疫功能的影响[J]. 局解手术学杂志,2014,23(4):388-390. doi:10.11659/jjssx.1672-5042.201404022.

[19] 韩 林,熊 滨. 乌司他丁联合胸腺肽对脓毒血症患者血清炎症因子、黏附因子及免疫细胞亚群的影响[J]. 山东医药,2017,57(41):91-93. doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2017.41.031.

[20] Chalmers JD. The modern diagnostic approach to community-acquired pneumonia in adults[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2016, 37(6): 876-885. doi:10.1055/s-0036-1592125.

[21] Weber A, Zimmermann C, Mausberg AK, et al. Pseudomonas aeruginosa and its bacterial components influence the cytokine response in thymocytes and splenocytes[J]. Infect Immun, 2016, 84(5):1413-1423. doi:10.1128/IAI.00905-15.

[22] Pugin J. How tissue injury alarms the immune system and causes a systemic inflammatory response syndrome[J]. Ann Intensive Care, 2012, 2(1):1-6. doi:10.1186/2110-5820-2-27.

[23] 陈智峰,黄绍华,刘志勇. 头孢哌酮/舒巴坦联合胸腺肽α1治疗鲍曼不动杆菌重症肺炎的临床应用研究[J]. 中国感染控制杂志,2017,16(11):1048-1052. doi:10.3969/j.issn.1671-9638.2017.11.013.

(编辑:魏 源)