维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2006)05-0739-03

严重创伤、脓毒症和 MODS 免疫调理治疗的临床研究

黄有成,代远斌

(重庆医科大学附属第一医院普外科,重庆 400016)

【摘 要】目的:研究对严重创伤、脓毒症和 MODS 进行免疫调理治疗的可行性。方法:24 例患者随机分成对照组(A)与治疗组(B),对照组常规治疗,治疗组常规治疗加胸腺肽 α(迈普欣)和乌司他丁,疗程为 7 天,观察期 28 天。结果:治疗组 CD_{14}^+ 单核细胞 HLA-DR 表达率治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$);并且 TNF-α、IL-6、APACHE Ⅱ 评分显著降低。结论:联用迈普新(胸腺肽 α)和乌司他丁治疗严重脓毒症、MODS 可显著降低 TNF-α 及 IL-6 的水平,可提高患者免疫力,改善患者的预后;对严重脓毒症、MODS 采用免疫调理治疗具有可行性。

【关键词】脓毒症;多器官功能不全综合征;CD_{14}^+ 单核细胞 HLA-DR;免疫调理

【中国图书分类法分类号】R631 【文献标识码】B 【收稿日期】2006-05-25

Clinical study of immunoregulation therapy in the patients with severe trauma, sepsis or mods

HUANG Youcheng, et al

(*Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】 *Objective*: To study the feasibility of immunomodulation on the patients with severe trauma, sepsis or MODS. *Methods*: 24 patients were divided into control group (A) and therapy group (B) randomly. The control group was given routine therapy while the therapy group was treated with Ulinastatin and thymosin-α 1 for 7 days additionally, and two groups were observed for 28 days. *Results*: Compared with the control group, the expression of CD_{14}^+ monocyte HLA-DR in the therapy group increased significantly, while the levels of TNF-α, IL-6 and APACHE Ⅱ score in the therapy group decreased significantly. *Conclusions*: Treating the patients with thymosin-α 1 and Ulinastatin could decrease the levels of TNF-α and IL-6, raise their immunity and improve their prognosis. Immunoregulation treatment is effective for patients with severe sepsis and MODS.

【Key words】 Sepsis; Multiple organ dysfunction syndrome (MODS); CD_{14}^+ monocyte HLA-DR; Immunomodulation

机体炎症反应和免疫功能紊乱目前仍被视为脓毒症和 MODS 发生和发展的中心环节,有效的免疫调理治疗始终被认为是最终对该综合征治疗取得突破的根本途径。无论免疫状态如何,高水平的促炎性介质(如 TNF-α 和 IL-6)在脓毒症病人中是普遍存在的,过高水平的促炎介质对全身(包括免疫系统)是有害的。对于伴有免疫抑制的病人仅进行抗炎治疗还不够,同时还应该进行免疫刺激治疗,以恢复病人的免疫功能。本研究基于这种理论,选用乌司他丁(Ulinastatin)和胸腺肽 α(迈普新)对创伤、严重脓毒症和 MODS 患者采取抗炎与免疫刺激相结合的新的治疗方法,以期获得使该类病人疗效比既往有更明显的提高的目标。从而研究对严重创伤、脓毒症和 MODS 进行免疫调理治疗的可行性,以从发病机理着手为 MODS 的治疗探寻更加适宜的治疗途径。

1 材料和方法

1.1 研究对象

进入本研究的对象具备以下条件:① 18 岁的成年病人。② 严重创伤或感染所诱发的脓毒症(脓毒症诊断标准采用 2001 年华盛顿"国际脓毒症定义会议"推荐标准),Marshall(1995)评分 5~20。除外预后恶劣,并可能成为病人死亡主因的病症,如特重型颅脑损伤、心肺复苏术后,恶性肿瘤晚期等;治疗未超过 24h 死亡或出院者或未能坚持系统治疗者(只能是因病人原因)。2004 年 8 月~2006 年 2 月间,从重医附一院普外科 ICU、中心 ICU 和第三军医大学大坪医院中

作者介绍:黄有成(1975-),男,主治医师,硕士,主要研究方向:普通外科,血管外科。

维普资讯 http://www.cqvip.com

心 ICU 共选定符合上述条件的病例 24 例，男 17 例，女 7 例，年龄 19~73 岁，平均 51.3 岁。

1.2 分组及治疗方法

按入院先后随机分成对照组（A）和治疗组（B），每组各 12 例。两组病人在性别、年龄构成、治疗前 APACHE Ⅱ（Acute phisiology and chronic health evaluation，急性生理与既往健康评估）评分之间的差别无统计学意义。两组患者均同样给予针对原发病的治疗以及充分的抗感染、营养、对症支持等经典 ICU 治疗。治疗组加用胸腺肽 α（迈普新）和乌司他丁治疗 7 天：迈普新肌肉注射 1.6mg/ 次，前 3 天 2 次 / 日；后 4 天 1 次 / 日；乌司他丁静脉滴注 3 次 / 日，前 3 天 20 万单位 / 次；后 4 天 10 万单位 / 次。

1.3 观察指标

治疗前，治疗后第 3、8、28 天或临终前 CD14+ 单核细胞 HLA-DR 的表达、血清肿瘤坏死因子 -α（TNF-α）、血清白介素 -6（IL-6）、APACHE Ⅱ 评分和第 28 天死亡率。

1.4 统计学方法

计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，两组均数比较采用 t 检验；第 28 天死亡率采用 χ^2 检验。采用 SPSS 10.0 统计软件分析，$P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前后指标比较（见表 1）

表 1 两组患者治疗前后指标比较

组别	时间	CD_{14}^+单核细胞 HLA-DR 表达(%)	TNF-α	IL-6	APACHE Ⅱ 评分
对照组	治疗前	33.7±3.7	79.04±25.98	85.56±27.14	15.23±4.16
	治疗后第 3 天	34.4±3.3	74.17±20.25	77.25±23.08	
	治疗后第 8 天	34.7±3.5	60.08±13.25*	62.49±16.25*	9.12±3.54
	治疗后第 28 天	34.3±3.2	58.23±12.16*	59.34±14.16*	6.15±2.11*
治疗组	治疗前	32.1±4.6	79.14±28.86	86.27±29.36	15.45±3.98
	治疗后第 3 天	40.0±6.1*▲	60.35±21.35▲	71.17±26.23	
	治疗后第 8 天	47.6±7.1*▲	46.75±14.56*▲	49.89±12.83*▲	5.37±3.76*▲
	治疗后第 28 天	48.1±7.3*▲	43.54±12.81*▲	45.71±12.38*▲	3.14±1.44*▲

*与同组治疗前比较 $P<0.05$；与对照组同期比较 $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后转归比较

以 28 天为界，治疗组死亡 1 例，存活 11 例，死亡率 8.33%（1/12）；而对照组死亡 3 例，存活 9 例，死亡率 25%（3/12），两组差异无显著意义（$P>0.05$）。

3 讨 论

近年来，人们逐渐认识到 MODS 是一个失控的全身自我破坏性炎症反应过程，免疫功能紊乱在脓毒症发生、发展过程中具有重要作用，而且更多的是由于“过度免疫抑制”参与其中[1-3]。炎症的本质是机体免疫系统对外来刺激反应的过程，感染、严重创伤、休克等都可以引起炎症反应，主要是刺激单核巨噬细胞等合成和释放多种促炎细胞因子，如 TNFα、IL-6，并触发促炎细胞因子的瀑布样分级反应，最终导致 MODS[4,5]。其中，单核巨噬细胞系统的活化发挥着至关重要的作用，其活化释放的 TNF-α、IL-6 是导致脓毒症和 MODS 的关键启动因子[6]。

因此机体炎症反应和免疫功能紊乱目前仍被视为脓毒症和 MODS 发生和发展的中心环节，有效的免疫调理治疗始终被认为是最终对该综合征治疗取得突破的根本途径，在抗炎治疗的基础上加用免疫刺激治疗，可望改善患者的预后。Volk 等[7]发现，对 HLA-DR<30% 的器官移植合并脓毒症的患者用免疫刺激剂 γ- 干扰素（INF-γ）治疗能改善免疫状态及提高生存率。Panacek 等[8]证实，对 IL-6 升高的脓毒血症患者用抗 TNF-α 单克隆抗体治疗可使相对死亡率降低 10%，绝对死亡率降低 3.6%。Abraham 等在证实抗 TNFα 单克隆抗体治疗高 IL-6 患者有效的同时，还发现 IL-6 较高的患者其死亡率明显高于 IL-6 较低的患者。

胸腺肽 α（迈普新）是人工合成的高纯度乙酰化的小分子多肽（28aa），是胸腺肽第 V 组分中最具有免疫活性的成分，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

维普资讯 http://www.cqvip.com

能力，它能促进 T 细胞成熟，可增强 NK 细胞、Th1 细胞的数量与功能，增加 T 细胞上淋巴因子受体的水平，促进淋巴细胞分化成熟和单核细胞抗原呈递，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。以及新近所发现的前胸腺肽－α有直接抑制 caspase 等作用[9~11]。因此，它能阻止特异性免疫细胞凋亡、逆转免疫抑制。乌司他丁（Ulinastatin）是从健康成年男性新鲜尿液中分离纯化出来的一种糖蛋白，不但能够抑制多种蛋白酶及糖和脂类的多种水解酶活性，另具有抑制心肌抑制因子（MDF）的产生、改善休克时的微循环状态、抑制炎症介质的过度释放(TNF 和 IL-6）以及清除氧自由基等多种特殊的药理作用[12~14]。因此，该药对于抑制全身过度的炎症反应，保护机体免受炎症自残具有重要意义。

CD_{14}^+ 单核细胞 HLA-DR 水平能够可靠地鉴别脓毒症免疫抑制状态。Volk 等[2]发现，在器官移植合并脓毒症病人，CD_{14}^+ 单核细胞 HLA-DR>30%的生存率为 100%；<30%，但能够被免疫刺激治疗迅速逆转的生存率为 90%，而不能被逆转的生存率则仅为 8%。在腹部外科病人，没有或仅短期 CD_{14}^+ 单核细胞 HLA-DR^+<30%的生存率为 88%，而 <30%持续超过 5 天的生存率则降至 12%。国内林洪远等[15]用胸 5 肽治疗 HLA-DR<30%的严重脓毒症患者，逆转了患者的免疫抑制。本组资料对 24 例严重创伤、脓毒症合并 MODS 患者的观察显示，治疗组在综合治疗基础上加用胸腺肽 α 和乌司他丁，在治疗后促炎细胞因子（TNF－α、IL－6）逐渐下降，CD_{14}^+ 单核细胞 HLA－DR 水平由（32.1±4.6）%上升至（48.1±7.3）%，与对照组比较，差异显著（$P<0.05$），其生存率为 91.66%（11/12），明显高于对照组的 75%（9/12），是由于乌司他丁强有力的抗炎作用和作为免疫调节剂的胸腺肽抑制了炎性细胞对机体各器官的进一步破坏，使枯否氏细胞对内毒素的胞饮能力提高，增加了机体抗菌能力。可见，胸腺肽 α 和乌司他丁联用能有效地减轻炎症反应、逆转严重脓毒症患者的免疫抑制。

APACHEⅡ评分与疾病的严重程度呈正相关，能很好地以量化形式反映患者的疾病状态，广泛用于监测患者病情变化及预后的估计。在本研究中，治疗前，两组患者的 APACHEⅡ评分及器官功能障碍的数量无显著差异，说明两组患者病情的严重程度相似。在给予加强监护与治疗后，患者的平均 APACHEⅡ评分及器官功能障碍的数量逐渐下降，反映出患者的总体的病情在好转，但治疗组下降幅度与对照组有显著差异，提示治疗组患者的病情改善较对照组快而明显，胸腺肽 α 和乌司他丁联用疗效确切。另外，从本次试验病人治疗后第 28 天死亡率统计的结果来看，虽然无显著性差异，但治疗组低于对照组，而且这可能和病例量不足有关系，增大研究数量应该能够得出有意义的结果。

综上所述，联用迈普新（胸腺肽 α）和乌司他丁治疗严重脓毒症、MODS 可提高患者免疫力，可显著降低 TNF-α 及 IL-6 的水平，改善患者的预后。因此对严重脓毒症、MODS 采用免疫调理治疗具有可行性。

参 考 文 献

[1] Oberholzer C, Oberholzer A, Clare-Salzler M, et al. Apoptosis in sepsis: a new target for therapeutic exploration[J]. FASEB J, 2001; 15(6): 879-892.

[2] Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity[J]. Shock, 2001; 16(2): 83-96.

[3] Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis[J]. N Engl J Med, 2003; 348(2): 138-150.

[4] Shapiro L, Gelfand JA. Cytokines and sepsis: pathophysiology and therapy[J]. New Horiz, 1993; 1(1): 13-22. Review.

[5] Ghosh S, Latimer RD, Gray BM, et al. Endotoxin-induced organ injury[J]. Crit Care Med, 1993; 21(2 Supply): S19-24. Review.

[6] 盛志勇，胡 森. 多器官功能障碍综合症[M]. 第 1 版. 北京：科学出版社，2000. 16-17.

[7] Volk HD, Reinke P, Krausch D. Monocyte deactivation-rationale for a new therapeutic strategy in sepsis [J]. Intensive Care Med, 1996; 22(4): S474-481.

[8] Cairns CB, Panacek EA, Harken AH, et al. Bench of bedside: tumor necrosis factor-alpha: from inflammation to resuscitation [J]. Aced Emegreed, 2000; 7: 930-941.

[9] Batumnn CA, Badamehian M, Goldstein Al. Thymosin-alphal antagonizes dexamethasoneand CD_3- induced apoptosis of CD_4^+ CD_8^+thymocytes through the activation of cAMP and protein kinase C dependent second messenger pathways[J]. Mech Ageing Dev, 1997; 94(1-3): 85-101.

[10] Giuliani C, Napolitano G, Mastino A, et al. Thymosin-alphal regulates MHC class I expression in FRTL-5 cells at transcriptional level [J]. Eur J Immunol, 2000; 30(3): 778-786.

[11] Jiang X, Kim HE, Shu H, et al. Distinctive roles of PHAP proteins and prothymosin-alpha in a death regulatory pathway [J]. Science, 2003; 299(5604): 223-226.

（下转第 765 页）

维普资讯 http://www.cqvip.com

the microcirculation of the cochlea [J].Ann Ny Acad Sci,1999;884:226-232.

[10] Quirk Ws,Shapiro BD,Miller JM,et al.Noise-incluced changes in ned blood cell velocity in lateral wall vessels of the rat cochlea[J].Hear Res,1991;52:217-223.

[11] Quirk WS,Avinash G,Nuttall Al,et al .The influence of loud sound on red blood cell,velocity and blood vessel diameter in the cochlea[J].Hear Res,1992;63:102-107.

[12] 杨卫平,胡博华,郭 维,等.两种神经营养因子对噪声性毛细胞损伤协同防护作用的观察[J].中华耳鼻咽喉科杂志,2001;36(5):342-345.

[13] 张欣欣,韩东一,杨伟炎,等.活性氧和耳聋[J].中华耳鼻喉咽喉科杂志,2002;37(1):69-70.

[14] KroscJ,Rusch A,Rich ardson GP.Mechano-electrical transducer currents in hair cell of the cultured neonatal mouse cochlea[J]. Drock Soc Lond B Biolsci ,1992;249:185-193.

[15] NenovAP,Norrisc,Bobbin RP.Outer wardy rectifying currents in guinea pig outer hai cells[J].Hear Res,1997;105:146-158.

[16] NuttallAL, LawrenceM. Intracelluarpotentialchanges of Corti/s organ with anoxia[J]. Arch otolaryngol,1979;105:574-578.

[17] Nuttall Al.Dynamic ospects of guina pig inner hair cell receptor potentials with transient asphyxia[J]. Hear Res,1984;16:1-16.

[18] Wei YH .Oxidative stress and mitochondrial DNA mutation in human aging proc[J]. Soc Exp Biol Med,1998;217:53-63.

（上接第 727 页）

2002;80-90.

[2] Stabler A,Baur A,Bartl R,et al . Contrast enhancement and quantitative signal analysis in MR imaging of multiple myeloma:assessment of focal and diffuse growth patterns in marrow correlated with biopsies and survival rates[J]. AJR,1996;167(4):1029-1036.

[3] 同志勤,陈银霞,刘振堂,等 . 脊柱多发骨髓瘤与转移瘤的 MRI 鉴别诊断[J] .中华放射学杂志,2004;38(2):175-177.

[4] 高志国,王长生,杨 月,等.脊柱转移瘤的 MRI 诊断（附 34 例分析）[J] .放射学实践,2003;18(9):672-673 .

[5] 黄源义,杜新华,刘四斌,等 .脊柱转移瘤的 MRI 诊断（附 42 例分析）[J]. 放射学实践,2003;19(2):90-91 .

[6] Schweitzer ME,Levine C,Mitchell DG,et al.Bull' s-eyes and halos: usefull MR discriminators of osseous metastases[J].Radiology,1993;188:249-252 .

（上接第 732 页）

有报道米达唑仑有剂量相关性低血压[5]并可致实验动物血压降低、心率增快，低血容量动物的血压、心输出量降低程度较血容量正常动物更明显[6]；低血压的发生率与 Choi YF 等报道基本一致[7]。用药前后心率无明显变化 $P>0.5$，与 Macnab AJ 等报道相一致[8]。

本研究结果表明米达唑仑对先天性心脏病心脏直视手术后患儿有良好的镇静效果。米达唑仑静脉推注，即使较小剂量亦可引起明显的血压降低，对血液动力学不稳定患儿应谨慎使用。

参 考 文 献

[1] 刘俊杰,赵 俊.现代麻醉学[M].第 2 版.北京:人民卫生出版社,2000.427.

[2] 江明性.新编实用药物学[M].第 1 版.北京:科学技术出版社,2000.98.

[3] Kinoshita K,Sakurai A,Mera K,et al.Midazolam for continuous sedation in Japanese critical care patients:phase II study[J].J Int Med Res,2001;29(4):342-348.

[4] Klockgether-Radke AP,Pawlowski P,Neumann P, et al. Mechanisms involved in the relaxing effect of midazolam on coronary arteries[J]. Eur J Anaesthesiol,2005;22(2):135-139.

[5] Davis DP,Kimbro TA,Vilke GM.The use of midazolam for prehospital rapid-sequence intubation may be associated with a dose-related increase in hypotension[J].Prehosp Emerg Care,2001;5:163-168.

[6] Adams P,Gelman S,Reves JG,et al. Midazolam pharmacodynamics and pharmacokinetics during acute hypovolemia[J].Anesthesiology,1985;63(2):140-146.

[7] Choi YF,Wong TW,Lau CC. Midazolam is more likely to cause hypotension than etomidate in emergency dapartment rapid sequence intubation[J].Emerg Med J,2004;21:700-702.

[8] Macnab AJ,Levine M,Glick N,et al.Midazolam following open heart surgery in children:haemodynamic effects of a loading dose[J].Paediatr Anaesth,1996;6(6):448.

（上接第 741 页）

[12] Atmani F,Khan SR.Role Of urinary bikunin in the inhibition of calcium oxalate crystallization[J].J Am Soc Nephrol,1999;10(Supply 14):S385-388.

[13] Fries E,Blom AM. Bikunin-not just a plasma proteinaseinhibitor [J].hat J Biochem CoIL Biol,2000;32(2):125-137.

[14] 曾主红,白国强.乌司他丁研究进展[J].中华肝胆外科杂志,2001;07(1):52-54.

[15] 林洪远,郭旭生,姚咏明,等.CD_{14}^{+}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[J].中国危重病急救医学,2003;15(3):135-138.