维普资讯 http://www.cqvip.com

440-442 慢性阻塞性肺病 COPD 免疫调节治疗 (41)



文章编号：0253-3626(2000)04-0440-03

# 慢性阻塞性肺病的免疫调节治疗

黎友伦 综述：吴亚梅 审校
（重庆医科大学临床学院肺科 重庆 400016）

R563.05

中国图书分类法分类号：R562.2+1；R563.3 文献标识码：B 收稿日期：1999-04-19

慢性阻塞性肺病(COPD)是呼吸系统常见疾病，国内外均占较大比例。COPD是一组以最大呼气流量降低，肺用力排空速度减慢为特点且这些特点在几月内不发生显著变化的疾病。大部分气流受限进展缓慢且不可逆。部分患者进展为肺心病、呼吸衰竭。一般病人每年有1～4次的急性加重或急性气管炎发作。病毒和细菌是COPD急性发作的主要致病原因[1,2]。

作为COPD的免疫调节剂，主要是从一种或几种细菌中的提取物，一种或几种病毒制成的疫苗，或重组的细胞因子等。COPD免疫调节剂的临床应用已取得一定疗效，在COPD的应用中也具重要价值。

## 1 免疫调节剂的应用概况

免疫调节剂在本世纪初由Coley用于治疗人类疾病，此后许多免疫刺激剂用于治疗肿瘤、反复感染和自身免疫性疾病[3]。John Hadden[4]依据免疫刺激剂的结构活性关系及免疫药理学和免疫药代动力学将免疫刺激剂分为微生物来源的巨噬细胞激活剂，胸腺来源的T细胞刺激剂，化学结构定义的刺激剂。

微生物来源的免疫刺激剂有[4]：(1)真菌糖苷类物质，能激活巨噬细胞杀微生物和肿瘤并诱导单核细胞释放IL-1，TNF-α和CSFs。(2)细菌脂多糖对免疫系统有多种作用，特别是B细胞和巨噬细胞。(3)分支杆菌细胞壁如胞壁二肽（MDPs）辅以佐剂的应用已有研究。MDPs是最安全和最恒定的胞壁多肽制剂，且无发热等副反应[5]。(4)一些从微生物来源的细胞因子如干扰素等，可诱导非特异的自然杀伤细胞活性和激活巨噬细胞，产生一系列细胞因子而发挥作用。

胸腺肽不诱导胸腺依赖性T淋巴细胞，但可激活体内已存在的T细胞[6]。临床应用主要在慢性反复感染和肿瘤。在体外，它诱导T细胞的增殖分化，产生白细胞介素。胸腺来源的白细胞介素IL-1、IL-6、IL-7等激发T细胞增生，胸腺肽和白介素在动物应用显示出重建胸腺功能和促进T细胞的功能，降低新感染的发生[7]。对慢性细菌、病毒感染，老年、癌症化疗、营养不良和HIV感染病人，细胞免疫功能缺陷是普遍的，故临床适用胸腺肽制剂免疫治疗，胸腺刺激素在COPD的免疫治疗显示有潜在作用[8]。

## 2 细菌或提取物作为免疫调节剂

应用死卡介苗防治慢性支气管炎已取得一定疗效，对作用机理亦作了一些研究。由于死卡介苗皮上划痕法对患者有皮肤瘢痕及长期治疗可能产生溃疡继发感染。林恩尧等[9]用卡介苗提取物调节慢支免疫功能，314例的卡介苗提取物治疗组与170例死卡介苗皮上划痕对照组观察显示旧结核菌素皮试和植物血凝素皮试阳性率均显著提高，远期临床观察有效。提示有提高免疫功能，增强抗感染的能力。表现为感冒发作次数减少和感冒病情减轻，并可增强机体体力和耐寒能力。经卡介苗提取物治疗后的豚鼠肺泡巨噬细胞对葡萄球菌的吞噬功能明显增强，周围血T细胞明显增加，说明卡介苗提取物通过提高和调节机体的细胞免疫、体液免疫和单核－巨噬细胞系统来增强抗感染能力。用小白鼠作动物实验显示有抗过敏作用，其抗过敏作用通过稳定肥大细胞膜，减少脱颗粒所释放活性物质。鞠清尘等[10]用唯尔本肌注，每周3次，连续3个月治疗慢支46例与自身气管炎菌苗肌注3月治疗作对照，结果显示T淋巴细胞亚群功能明显增强，总有效率达93%，且治疗组优于对照组。唯尔本注射液作为新型免疫调节剂，通过卡介苗多糖核酸对T淋巴细胞致敏，产生细胞介导的免疫，而致敏的T淋巴细胞在

作者介绍：黎友伦（1965- ），男，主治医师，硕士

维普资讯 http://www.cqvip.com



抗原的特异性刺激下分化，增殖并合成释放一系列淋巴因子而发挥增强细胞免疫的功能。

Lauriello等[11]用多价细菌疫苗连续4年口服预防90例慢性支气管肺疾病患者呼吸道感染急性发作，4年后结果显示每年急性支气管炎发作次数减少46%，呼吸道急性感染住院减少50%，因发作居家不能外出的天数减少46%，抗生素应用天数减少52%。但此研究初发和严重期病例未选择，并有部分病例脱落。

必思添(Biostim)为肺炎克雷白杆菌提取的糖蛋白，作为免疫刺激剂预防呼吸道感染在欧洲已证实。Biostim含2个高纯度糖蛋白复合物是无抗原性生物免疫调节兴奋剂，它能提高细胞免疫、体液免疫功能，提高巨噬细胞的活性及其能诱发小鼠腹膜巨噬细胞和人粘连单核细胞产生IL-1，IL-1是引起巨噬细胞和T细胞之间的相互作用而发挥免疫调节活性，从而达到对机体的预防保护作用[1,2]。Biostim对COPD患者免疫功能影响研究中显示，经治疗后T淋巴细胞亚群$CD_3^+$，$CD_4^+$，$CD_4/CD_8$均较治疗前显著提高，血清 sIL-2R水平下降；IgG、IgA、外周血中性粒细胞吞噬率、G-CSF阳性率增高。显示能减少和减轻COPD患者下呼吸道感染的发作，缩短感染持续作用的时间，减少抗生素用量[13,14]。

Collet等[15]用双盲对照试验研究COPD患者191例用免疫刺激剂OM-85BV（为8种下呼吸道感染常见细菌提取物）预防COPD患者急性呼吸道感染发作与用安慰剂190例对照，研究结果OM-85BV组因呼吸问题住院 287天较安慰剂组642天少55%，即OM-85BV组平均住院1.5天较安慰剂组3.4天明显减少。因呼吸情况危急而住院OM-85BV组较安慰剂组少30%，观察期间用OM-85BV组呼吸困难有轻度改善而安慰剂组有轻度恶化[16]。OM-85BV预防呼吸道感染的机制有：1.增加IL-1、IL-2、TNF-α和PGE2的作用；2.呼吸道IgA水平显著升高；3.γ-IFN、巨噬细胞活性增加，使辅助T细胞和抑制T细胞的比例协调[17,18]。

肺炎球菌感染已成为人类疾病和死亡的主要原因之一。美国每年有4万人，全球每年有100万人死于肺炎球菌感染，尤以老年、婴幼儿和高危人群为多。随着肺炎球菌的耐药发生率耐青霉素和多重耐药菌株迅速增加使得肺炎球菌感染的治疗难度也逐年增加[19]。含肺炎球菌6种和13种荚膜多糖抗原疫苗应用已取得满意疗效，纽莫法-23(Pneumovax23)是一种预防肺炎球菌感染的无菌液体疫苗，从肺炎球菌的23种最常见类型中提取的高纯化的荚膜多糖大分子混合物，90%的肺炎球菌感染由这23种细菌类型引起的。其应用保护率达64-92%，且在慢性肾功能衰竭的保护功效为27%，对免疫缺陷者肺炎球菌菌血症的保护功效约11%～77%[20]

## 3 病毒疫苗和细胞因子作为免疫调节剂

Rothbarth等[21]报告流感是60岁以上的COPD和哮喘患者重要死亡原因，用流感病毒A疫苗可防治COPD和哮喘患者呼吸道感染严重发作，降低发病率和死亡率。Gorse等[22]用一价和三价减毒流感病毒A疫苗治疗COPD患者与应用安慰剂组比较，显示IgA水平上升，外周血单核细胞分泌IL-2、IL-4增多。陈章等[23]用法国生产的三价裂解型流感疫苗（防感灵）对慢性支气管炎缓解期患者和上呼吸道易感者30例进行预防接种，0.5ml一次性肌注并追踪观察7月，结果较对照组上呼吸道感染发生率明显减少，应用疫苗治疗后可使患者的流感抗体水平明显高于1:40临床水平，仅1例发生局部红肿和全身酸痛副反应。

李东复等[24]对慢性肺心病急性加重期患者在常规抗感染的同时辅以免疫因子IL-2和IFN-α治疗，检测结果表明，肺心病患者机体免疫功能调节异常表现为NK细胞活性降低，IL-2R表达阳性细胞比例减少，SIL-2R水平明显增高。经用IL-2、IFN-α免疫因子辅助治疗后，NK细胞活性上升，IL-2R表达阳性细胞增加，SIL-2R水平下降。静止状态下的T细胞表面并不表达IL-2R，只有当抗原或有丝分裂原刺激后，T细胞表面可表达IL-2R等一系列T细胞活化标志物，提示T细胞进入功能状态。肺心病患者机体免疫功能障碍，IL-2R脱落增加，SIL-2R作为封闭因子，同膜IL-2竞争与体液中的IL-2结合，封闭了IL-2与具有IL-2R的细胞结合，从而抑制了T细胞的增殖与功能[25]。IL-2和IFN-α是机体免疫效应细胞的重要调节因子，能促进T细胞，NK细胞增殖及杀伤活性增强，从而提高机体抗感染能力。故辅以IL-2和IFN-α治疗临床缓解平均时间缩短，疗效明显优于对照组。

## 4 结 语

维普资讯 http://www.cqvip.com



COPD患者机体免疫功能明显低下造成机体对外源性感染的易感性，从而使原有疾病进一步恶化和迁延不愈；及时的抗生素治疗虽可缓解急性发作，但不能有效控制复发。当COPD发展尚不十分严重或经治疗后机体免疫调节功能尚有一定潜力，应用免疫调节剂增强机体的免疫力，预防呼吸道感染发作对于COPD患者十分重要。气管炎细菌、病毒疫苗，胸腺多肽，转移因子等的应用已很多，新的免疫调节剂应用可望给COPD患者的预防发作开拓新的前景。

## 参 考 文 献


[1] Celli BR. Standard for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med.1995; 152:s77-s120.

[2] Robert MR,Nicholas RA. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998;157:s139-s14.

[3] Goldstein AL ,Garaci E. Combination theapies:Biological respones modifers in the treatment of cancer and infectious disease[R]. Plenum Press. 1992;1-16.

[4] Hadden JM. Immunostimulants[J]. Tips ,1993;14 (5):169-174.

[5] Francoise MA ,Lise LD.Adjuvants:Current status.clinical perspectives and future prospects[J]. Tips .1993;14 (5):174 -177.

[6] Hadden JW.Thymic endocrinology[J]. Int J. Immunopharmacol , 1992;14:345 -352.

[7] Hadden EM,Malec PH ,Hadden JW,et al.Mixed interleukins and thymosin fraction V synthetically induce T-lymphocyte development in hydrocortisone treated aged mice[J]. Cell Immunol . 1992;144:228-236.

[8] Tortorella C, Ottolenghi A.Morett AM, et al.Thymostimutin adminstration modulates polymorph metabolic pathway in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Immunopharmacol, Immunotoxical 1992;14(3):421-437.

[9] 林恩尧，王世珍，刘冰洁. 卡介苗提取物调节慢性支气管炎免疫功能效果的观察[J]. 中华结核和呼吸杂志，1987;1:41-43.

[10] 鞠清尘，赵聪，陈春娜. 唯尔本对喘息型慢性支气管炎T淋巴细胞亚群作用的观察[J]. 中华现代医学杂志，1996;6(5):30-31.

[11] Lauriello G. Berra A,Giella D , et al.Results of 7 years of prophylactic immunotheapy using a bacterial vaccine in chronic bronchopneumopathies[J]. Clin Ter. 1990;131 (1):25-29.

[12] Fietta A, Bersani C Rose VD, et al. Double blind trial Ru 41470 placebo:Tract infections in children with cystic fibrosis[J]. Respiration . 1988;54:145-152.

[13] Saclla M. Diatefano A.Maestrelli P. et al.Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis[J]. Am Rev Respir Dis . 1993;147(2):301-306.

[14] 张 宏. Biostim(必思添)对慢性阻塞性肺病患者免疫功能的影响及其防治作用的研究 [J]. 中国危重病急救医学，1998;10(2):73-75.

[15] Collet JP, Shapiro SEmst P,et al. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med . 1997;156:1719-1724.

[16] Xinogalos SD, Varonos D.Clinical effectiveness of Broncho-Vaxom in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Int J Immunother . 1993;9:135-142.

[17] Bottex CB.Cristan JL,Corazza B, et al.Effects of two bacterial extracts OM-89 and Broncho-Vaxom,on IL-1 release and metabolic activity of a murine macrophage cell-line[J]. Int J Immunother, 1988;4:203-212.

[18] Emmerich BH. Emslander HP.Pachmann K, et al.Local immunity in patients with chronic bronchitis and the effects of a bacterial extract. Broncho-Vaxom. onT-lymphocytes, macrophages. gamma-interferon and secretory immunoglobulin A in bronchoalveolar lavage fluid and other variables[J]. Respiration . 1990;57:90-99.

[19] Butler JC. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy: An evaluation of current recommendations[J]. JAMA. 1993;270 (15):1826-1831.

[20] Appelbaum PC.Epidemiology and in vitro susceptibility of drug-resistant stroptococcus pneumoniae[J]. Pediatr Infect Dis J . 1996;15(10suppl):932-939.

[21] Rothbarth PH. Kempen BM.Spenge MJ. Sense and nosense of influenza vaccination in asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med . 1995;151 (5):1682-1686.

[22] Gorse GJ , Otto EE Daughadag CC .Influenza virus vaccination of patients with chronic lung disease[J]. Chest , 1997;112 (5):1221-1233.

[23] 陈 卓，刘久山，段娥英. 防感灵免疫接种临床疗效观察[J]. 临床肺科杂志，1998;2:64.

[24] 李东复，葛焕琦，杨春荣. 慢性肺心病辅以免疫因子治疗前后免疫状态变化观察[J]. 中国免疫学杂志，1995;11 (5):310-311.

[25] 张伽夫，刘树芬，刘书益，等. 慢性肺心病急性发作期淋巴细胞IL-2R及转铁蛋白受体的变化[J]. 上海免疫学杂志，1993;13 (4):211-212.