

胸腺肽 α_1 对小儿重症肺炎肿瘤坏死因子及白细胞介素 -6 的影响

田海贞, 胡翠萍, 程劲松

(浙江省杭州余杭区妇幼保健院儿科 浙江 杭州 311100)

【摘要】目的: 探讨胸腺肽 α_1 对小儿重症肺炎肿瘤坏死因子及白细胞介素 -6 的影响。**方法:** 选择 2012 年 7 月—2014 年 10 月在妇幼保健院儿科接受治疗的重症肺炎患儿 86 例作为研究对象, 86 例重症肺炎患儿随机分成对照组和观察组两组, 各 43 例。对照组患者接受重症肺炎的常规药物治疗。观察组在对照组治疗的基础上同时皮下注射胸腺肽 α_1 。**结果:** 观察组重症肺炎患儿的总有效率为 95.35% 高于对照组重症肺炎患儿的总有效率 79.07%, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=5.108, P < 0.05$)。治疗后, 观察组患儿的 mHLA-DR 水平 (46.2 ± 8.5)% 高于对照组患儿的 mHLA-DR 水平 (33.1 ± 3.5 %, 且观察组患儿 IL-6 水平 (44.6 ± 11.3)ng·L⁻¹、TNF- α 水平 (42.4 ± 11.7)ng·L⁻¹ 低于对照组患儿的 IL-6 水平 (67.1 ± 22.5)ng·L⁻¹、TNF- α 水平 (63.2 ± 21.1)ng·L⁻¹, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后, 观察组患儿 CD₃⁺ 水平 (55.2 ± 9.6)%、CD₄⁺ 水平 (53.4 ± 9.9)%、CD₄⁺/CD₈⁺ 水平 (2.5 ± 1.2)% 高于对照组患儿的 CD₃⁺ 水平 (44.8 ± 9.1)%、CD₄⁺ 水平 (42.5 ± 9.5)%、CD₄⁺/CD₈⁺ 水平 (1.7 ± 0.8)%, 且观察组患儿 CD₈⁺ 水平 (24.6 ± 3.1)% 低于对照组患儿 CD₄⁺/CD₈⁺ 水平 (33.7 ± 4.2)%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后, 观察组患儿的 MMF 水平 (1.72 ± 0.29)L/s、PEF 水平 (2.14 ± 0.28)L/s、PI_{max} 水平 (83.41 ± 8.23)% 及 PE_{max} 水平 (47.81 ± 6.16)% 高于对照组患儿的 MMF 水平 (1.16 ± 0.24)L/s、PEF 水平 (1.48 ± 0.27)L/s、PI_{max} 水平 (73.93 ± 7.44)% 及 PE_{max} 水平 (39.23 ± 5.76)%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。**结论:** 胸腺肽 α_1 治疗小儿重症肺炎能够减轻患儿局部炎症反应、提高免疫功能、改善肺功能, 进而增强治疗效果。

【关键词】 重症肺炎; 胸腺肽 α_1 ; 炎症反应; 免疫功能; 肺功能

【中图分类号】 R563.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)06-0038-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.06.009

Effect of Thymosin α_1 on Tumor Necrosis Factor and Interleukin-6 in Children with Severe Pneumonia

TIAN Hai-zhen, HU Cui-ping, CHENG Jin-song

(Department of Pediatrics, maternal and Child Health Hospital of Yuhang District, Hangzhou 311100, China)

【Abstract】 Objective: To explore the effect of Thymosin α_1 on the tumor necrosis factor and interleukin-6 in children with severe pneumonia. **Methods:** 86 children with severe pneumonia who had received treatment in maternal and child health hospital between July 2012 and October 2014 were selected as the research object, which were randomly divided into control group and observation group, each with 43 cases. Patients in the control group were given conventional drug treatment, whereas those in the observation group were given subcutaneous injection of Thymosin α_1 based on the conventional treatment given to the control group. **Results:** The total effective rate in the observation group was 95.35%, higher than that in the control group, which was 79.07%, and the difference was statistically significant ($\chi^2=5.108, P < 0.05$). After treatment, the level of mHLA-DR in the observation group was (46.2 ± 8.5)%, significantly higher than that in the control group, which was (33.1 ± 3.5)%. Moreover, the levels of IL-6 and TNF- α in the observation group were respectively (44.6 ± 11.3) ng·L⁻¹ and (42.4 ± 11.7)ng·L⁻¹, both lower than those in the control group, which were respectively (67.1 ± 22.5)ng·L⁻¹ and (63.2 ± 21.1)ng·L⁻¹. All of the differences were statistically significant ($P < 0.01$). After treatment, the levels of CD₃⁺, CD₄⁺ and CD₄⁺/CD₈⁺ in the observation group were respectively (55.2 ± 9.6)%, (53.4 ± 9.9)% and (2.5 ± 1.2)%, all significantly higher than those in the control group, which were respectively (44.8 ± 9.1)%, (42.5 ± 9.5)% and (1.7 ± 0.8)%, and the differences were statistically significant ($P < 0.01$). After treatment, the levels of MMF, PEF, PI_{max} and PE_{max} in the observation group were respectively (1.72 ± 0.29)L/s, (2.14 ± 0.28)L/s, (83.41 ± 8.23)% and (47.81 ± 6.16)%, all higher than those in the control group, which were respectively (1.16 ± 0.24)L/s, (1.48 ± 0.27)L/s, (73.93 ± 7.44)% and (39.23 ± 5.76)%; all with statistically significant differences ($P < 0.01$). **Conclusion:** In the treatment of children severe pneumonia, Thymosin α_1 can reduce the incidence of local inflammation, and improve the immune and lung function, and the therapeutic effects.

【Keywords】 Severe Pneumonia; Thymosin α_1 ; Inflammatory Reaction; Immune Function; Pulmonary Function

【收稿日期】 2015-08-18

【作者简介】 田海贞, 女, 主治医师, 本科, 研究方向: 呼吸、内分泌, Tel:15686090375, E-mail:tianhaizhengt@163.com

重症肺炎属于临床急危重症,高发人群为低龄儿童^[1]。研究认为这与幼儿机体免疫抵抗力差、呼吸系统发育不成熟有关^[2]。重症肺炎的病情进展速度快,患者易并发症呼吸衰竭、意识障碍、休克等状况,对患儿的生命安全有极大的威胁^[3]。研究发现重症肺炎的发生发展与促炎因子和抗炎因子失衡、细胞免疫功能低下有关,因而积极改善患儿的免疫功能、减轻炎症反应是治疗重症肺炎的关键所在^[4]。研究^[5]发现,胸腺肽 α_1 治疗重症肺炎具有较佳疗效,但其相关机制仍少见报道。本试验中,我们采用胸腺肽 α_1 治疗重症肺炎,并观察了其对患者肿瘤坏死因子及白细胞介素-6的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2012年7月—2014年10月在该院接受治疗的重症肺炎患儿86例作为研究对象。86例重症肺炎患儿采用随机数字表法随机分成两组,各43例。对照组:男24例,女19例;年龄1~9岁,平均 (4.1 ± 2.2) 岁;病程1~7 d,平均 (3.0 ± 1.1) d; APACHE II评分11~21分,平均 (16.1 ± 5.9) 分。观察组:男23例,女20例;年龄1~8岁,平均 (4.4 ± 2.0) 岁;病程1~9 d,平均 (3.3 ± 1.4) d; APACHE II评分12~20分,平均 (16.3 ± 5.7) 分。排除其他部位感染、免疫系统疾病、肝肾功能衰竭患儿。两组患儿在性别、年龄、病程、APACHE II评分等一般资料上比较差异不显著($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

对照组患儿接受重症肺炎的常规药物治疗,包括氧疗、抗菌治疗、止咳化痰、纠正水电解质紊乱、营养支持等,并根据患儿的病情给予一系列对症治疗。观察组患儿在对照组治疗的基础上同时皮下注射胸腺肽 α_1 (由苏州天马医药集团天吉生物制药有限公司提供,批准文号:国药准字H20103207),药物用量为1.6 mg皮下注射,前3 d每天用药2次,后4 d每天用药1次,共用药7 d。

1.3 观察指标

①白细胞抗原-DR位点(mHLA-DR)及炎症反应指标^[6]:观察治疗前后两组患儿 CD_{14}^+ 单核细胞HLA-DR(mHLA-DR)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因

子- α (TNF- α)水平的变化,HLA-DR(mHLA-DR)应用流式细胞术检测,IL-6、TNF- α 则应用ELISA法测定。②免疫功能指标^[7]:观察治疗前后两组患儿总T细胞(CD_3^+)、辅助性T细胞(CD_4^+)、细胞毒性T细胞(CD_8^+)以及 CD_4^+/CD_8^+ 水平的变化,应用流式细胞仪测定。③肺功能指标^[8]:观察治疗前后两组患儿肺功能指标MMF(最大呼气中段流量)、PEF(峰流速)、 PI_{max} (最大吸气压)及 PE_{max} (最大呼气压)水平的变化,使用肺功能检测仪检测。

1.4 疗效观察

参考文献^[9]拟定疗效标准。治愈:患儿的临床症状、炎症反应消失,胸部X线检查正常。显效:患儿的临床症状显著改善,炎症反应明显减轻,胸部X线检查基本正常。有效:患儿的临床症状缓解,炎症反应有所减轻。无效:患儿未见明显的好转。

1.5 统计学分析

采用SPSS13.0统计学软件。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。配对 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

观察组重症肺炎患儿的总有效率为95.35%高于对照组重症肺炎患儿的总有效率79.07%,差异具有统计学意义($\chi^2=5.108$, $P < 0.05$)。见表1。

2.2 mHLA-DR及炎症反应指标

治疗后,观察组患儿的mHLA-DR水平 $(46.2 \pm 8.5)\%$ 高于对照组患儿的mHLA-DR水平 $(33.1 \pm 3.5)\%$,且观察组患儿IL-6水平 (44.6 ± 11.3) ng \cdot L⁻¹、TNF- α 水平 (42.4 ± 11.7) ng \cdot L⁻¹低于对照组患儿的IL-6水平 (67.1 ± 22.5) ng \cdot L⁻¹、TNF- α 水平 (63.2 ± 21.1) ng \cdot L⁻¹,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。见表2。

2.3 免疫功能指标

治疗后,观察组患儿 CD_3^+ 水平 $(55.2 \pm 9.6)\%$ 、

表1 两组疗效比较 .n=43, %

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	11(25.58)	13(30.23)	10(23.26)	9(20.93)	34(79.07)
观察组	22(51.16)	11(25.58)	8(18.60)	2(4.65)	41(95.35)
χ^2	5.950	0.231	0.281	5.108	5.108
P	< 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05

CD₄⁺水平(53.4±9.9)%、CD₄⁺/CD₈⁺水平(2.5±1.2)%高于对照组患儿的CD₃⁺水平(44.8±9.1)%、CD₄⁺水平(42.5±9.5)%、CD₄⁺/CD₈⁺水平(1.7±0.8)%，且观察组患儿CD₈⁺水平(24.6±3.1)%低于对照组患儿CD₈⁺水平(33.7±4.2)%，差异具有统计学意义(*P*<0.01)。见表3。

2.4 肺功能指标

治疗后，观察组患儿的MMF水平(1.72±0.29)L/s、PEF水平(2.14±0.28)L/s、PI_{max}水平(83.41±8.23)%及PE_{max}水平(47.81±6.16)%高于对照组患儿的MMF水平(1.16±0.24)L/s、PEF水平(1.48±0.27)L/s、PI_{max}水平(73.93±7.44)%及PE_{max}水平(39.23±5.76)%，差异具有统计学意义(*P*<0.01)。见表4。

3 讨论

据调查显示近些年我国小儿肺炎的发病率不断提高，是造成低龄儿童死亡的常见疾病之一^[10-11]。研究发现重症肺炎患者普遍存在免疫功能紊乱的状况，主要表现为CD₃⁺T淋巴细胞与CD₄⁺T淋巴细胞减少、CD₈⁺T淋巴细胞增加、CD₄⁺/CD₈⁺比值降低。

研究发现，同时机体免疫防御机制的异常会导致炎症细胞的大量激活^[12]，分泌多种炎症因子而诱发全身炎症反应综合征。因而针对重症肺炎的治疗需要纠正机体的免疫功能紊乱、减轻炎症反应^[13]。朱晓华等^[14]通过对普通和重症支气管肺炎患儿血清补体、免疫球蛋白、淋巴细胞亚群等免疫功能变化进行分析，结果发现普通和重症支气管肺炎患儿均存在免疫功能的紊乱，但重症患者免疫功能的紊乱更为明显，这表明免疫水平的变化与肺炎病情的严重程度相关。

胸腺肽α₁是一种免疫刺激剂，具有显著的细胞免疫调节作用^[15]。研究发现，胸腺肽α₁能够促进淋巴细胞的增殖、分化和成熟，提高CD₃⁺T淋巴细胞、CD₄⁺T淋巴细胞水平及CD₄⁺/CD₈⁺比值，同时能够抑制IL-6、TNF-α等炎症因子的释放，减轻局部炎症反应，有效减轻患者的症状体征，改善肺功能，从而促进患者的康复预后^[16-17]。本次研究结果显示观察组的总有效率为95.4%，高于对照组的总有效率79.1%，且治疗后观察组患儿的MMF、PEF、PI_{max}及PE_{max}水平高于对照组患儿

表2 两组患儿白细胞抗原-DR位点及炎症反应指标比较 .n=43, $\bar{x} \pm s$

组别	白细胞抗原-DR位点(%)		白介素-6 (ng·L ⁻¹)		肿瘤坏死因子-α (ng·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	27.6±4.5	33.1±3.5	84.5±26.0	67.1±22.5	78.5±24.8	63.2±21.1
观察组	27.9±4.2	46.2±8.5	85.2±28.3	44.6±11.3	78.2±27.8	42.4±11.7
<i>t</i>	0.320	9.345	0.119	5.860	0.053	5.653
<i>P</i>	> 0.05	< 0.01	> 0.05	< 0.01	> 0.05	< 0.01

表3 两组患儿免疫功能指标比较 .n=43, $\bar{x} \pm s$

组别	总T细胞(%)		辅助性T细胞(%)		细胞毒性T细胞(%)		T辅助细胞/T抑制细胞	
	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	41.3±7.5	44.8±9.1	39.8±7.1	42.5±9.5	36.8±4.9	33.7±4.2	1.5±1.0	1.7±0.8
观察组	41.6±7.7	55.2±9.6	39.2±8.8	53.4±9.9	37.0±5.2	24.6±3.1	1.5±1.1	2.5±1.2
<i>t</i>	0.183	5.156	0.348	5.209	0.184	11.431	0.000	3.637
<i>P</i>	> 0.05	< 0.01	> 0.05	< 0.01	> 0.05	< 0.01	> 0.05	< 0.01

表4 两组患儿肺功能指标比较 .n=43, $\bar{x} \pm s$

组别	最大呼气中段流量(L/s)		峰流速(L/s)		最大吸气压(%)		最大呼气气压(%)	
	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	0.78±0.23	1.16±0.24	1.13±0.25	1.48±0.27	61.46±6.46	73.93±7.44	31.19±0.24	39.23±5.76
观察组	0.76±0.24	1.72±0.29	1.18±0.26	2.14±0.28	61.34±6.32	83.41±8.23	31.23±3.75	47.81±6.16
<i>t</i>	0.395	9.755	0.909	11.127	0.087	5.603	0.070	6.671
<i>P</i>	> 0.05	< 0.01	> 0.05	< 0.01	> 0.05	< 0.01	> 0.05	< 0.01

的MMF、PEF、 PI_{max} 及 PE_{max} ,差异显著。提示胸腺肽 α_1 治疗小儿重症肺炎疗效确切,可有效缓解患儿的症状体征、改善肺功能。治疗后,观察组患儿 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 水平高于对照组患儿的 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ , CD_8^+ 水平则低于对照组患儿的 CD_8^+ ,且观察组患儿的IL-6、TNF- α 水平低于对照组患儿的IL-6、TNF- α ,差异显著。提示胸腺肽 α_1 治疗小儿重症肺炎可减轻局部炎症反应、提高免疫功能。

mHLA-DR的表达程度能够反映机体的免疫状态,有研究学者将mHLA-DR表达率 $< 30\%$ 定义为单核细胞免疫麻痹^[18],说明机体的免疫功能低下。研究发现重症肺炎患者的mHLA-DR表达率较低,密切监察患者的mHLA-DR表达率对于评估患者的病情和康复预后有着十分积极的意义^[19]。本次试验结果显示治疗后观察组患儿的mHLA-DR水平高于对照组患儿的mHLA-DR,差异显著。表明胸腺肽 α_1 治疗小儿重症肺炎可改善机体的免疫抑制状况,起到免疫调节的作用。

综上所述,胸腺肽 α_1 治疗小儿重症肺炎能够减轻患儿局部炎症反应、提高免疫功能、改善肺功能,进而增强治疗效果。

【参考文献】

- [1] 叶竹梅. 中药联合纳洛酮治疗小儿重症肺炎临床观察[J]. 中国中医急症, 2014, 23(2):267, 270.
- [2] 李政锦, 周文, 刘长军, 等. 免疫球蛋白静脉滴注治疗小儿重症肺炎的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(16):3554-3555.
- [3] 饶延华. 自由基清除剂在小儿肺炎治疗中的临床应用[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(7):1014-1016.
- [4] 陈日金. 小剂量多巴胺与多巴酚丁胺联合辅助治疗小儿重症肺炎的临床疗效及对血清细胞因子水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(1):71-72.
- [5] Jroundi I, Mahraoui C, Benmessaoud R, et al. The epidemiology and aetiology of infections in children admitted with clinical severe pneumonia to a university hospital in Rabat, Morocco[J]. J J Trop Pediatr, 2014, 60(4):270-278.
- [6] 杨树才, 赵卫东. 多巴胺、多巴酚丁胺辅助治疗婴幼儿重症肺炎的临床研究[J]. 现代预防医学, 2013, 40(1):38-39.
- [7] 万诚, 颜胜宇, 郑钢, 等. 小剂量多巴胺联合多巴酚丁胺辅助治疗小儿重症肺炎的临床效果分析[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 3(34):132-134.
- [8] 黄联飞. 多巴胺与酚妥拉明联合治疗小儿重症肺炎的临床研究[J]. 现代预防医学, 2012, 39(10):2438-2439.
- [9] 万容, 刘庆. 痰热清注射液治疗小儿重症肺炎的疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(7):1026-1027.
- [10] Martynenko T I, Momot A P, Balatskaia I V, et al. Peculiarities of thrombin generation and prognosis of unfavourable outcome in patients with severe pneumonia and pneumogenic sepsis[J]. Klin Med (Mosk), 2014, 92(6):41-46.
- [11] 黄学, 张笃飞. 中西医结合治疗小儿支气管肺炎50例临床分析[J]. 世界中医药, 2014, 9(8):1005-1007.
- [12] Oumerzouk J, Jouehari A E, Raggabi A, et al. Primary varicella infection in an immunocompetent patient resulting in severe pneumonia and meningoencephalitis[J]. Presse médicale, 2014, 43(5):611-615.
- [13] 杨英. 多巴胺联合多巴酚丁胺治疗小儿重症肺炎的疗效及对炎症因子的影响[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(35):5819-5821.
- [14] 朱晓华, 陈强, 柯江维, 等. 支气管肺炎患儿免疫功能变化的临床分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(3):175-178.
- [15] 马肖龙, 张齐, 倪丹, 等. 头孢哌酮/舒巴坦联合胸腺肽治疗耐药肺炎克雷伯菌肺炎疗效观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(13):3201-3202, 3210.
- [16] 魏莉, 白洁, 王丽, 等. 免疫治疗对重症肺炎患者免疫功能指标的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(12):2871-2873.
- [17] 赵晟珣, 王桦, 曾尔亢, 等. 胸腺肽 α_1 对高龄老年肺部感染患者的免疫调节作用[J]. 中国老年学杂志, 2014, 3(34):1461-1463.
- [18] Almeida-Oliveira A, Smith-Carvalho M, Porto L C, et al. Age-related changes in natural killer cell receptors from childhood through old age[J]. Hum Immunol, 2011, 72(4):319-329.
- [19] 周曙俊, 周军, 王大明. 单核细胞人白细胞抗原-DR监测在重症肺炎患者预后评估中的价值[J]. 江苏大学学报医学版, 2013, 23(1):30-33.