

胸腺肽类药物在新型冠状病毒肺炎应用中的思考

孙露, 张昭*

(首都医科大学附属北京同仁医院 药学部, 北京 100730)

【摘要】 新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)治疗方案的临床疗效尚待谨慎评估。严重急性呼吸综合征、中东呼吸综合征期间胸腺肽类药物曾在部分案例中应用,但新型冠状病毒肺炎诊疗方案中并未提及该类药物。胸腺肽类药物国内上市品种主要包括胸腺五肽注射剂、胸腺法新注射剂、胸腺肽注射剂和胸腺肽肠溶片/胶囊。本文拟对国内主要胸腺肽类药物的抗炎和免疫调节机制进行综述,对比冠状病毒发病过程中的免疫炎症机制,总结胸腺肽类药物相关临床应用,为该类药物在COVID-19中的应用提供参考。

【关键词】 冠状病毒;胸腺五肽;胸腺法新

【中图分类号】 R979.5;R563.1

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)03-0063-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.03.013

Thoughts on the application of thymosin drugs in corona virus disease 2019

SUN Lu, ZHANG Chao*

(Department of Pharmacy, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China)

2020年2月11日国际病毒分类委员会把新型冠状病毒正式更名为严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2),世界卫生组织将其所致的疾病正式命名为2019冠状病毒病(corona virus disease 2019, COVID-19)。由于SARS-CoV-2与严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)有40%~70%的相似,参考SARS、MERS既往有效的药物使治疗方案逐渐明朗。SARS期间部分医院的治疗方案在氧疗、血滤、利巴韦林、抗菌药物(阿奇霉素、头孢呋辛、甲硝唑)的基础上使用了胸腺肽注射液进行免疫调节^[1]。部分医护人员在SARS期间也使用了胸腺五肽预防SARS^[2]。虽然目前有研究采用胸腺肽类药物用于COVID-19高危人群的预防,但其在COVID-19的预防和治疗中的获益亟待明确。本文拟对目前国

内主要胸腺肽类药物的抗炎和免疫调节机制进行综述,对比SARS-CoV-2发病过程中免疫炎症机制,从而对该类药物在COVID-19中应用进行深入思考。

1 胸腺肽类药物的抗炎和免疫调节机制

最早的胸腺肽类药物于20世纪60~70年代上市,是从牛胸腺提取的胸腺素组分5和胸腺刺激素2种混合多肽。随后,人们从胸腺素组分5中分离提取得到胸腺法新,也称为胸腺肽 α -1。其是一种28肽,结构与人体内胸腺肽 α -1相同^[3]。胸腺五肽是依据49个氨基酸的胸腺生成素32~36位合成的小分子活性成分,和胸腺法新是两类不同的胸腺激素类物质。

国内上市的胸腺肽类药物制剂分别为胸腺五肽注射剂、胸腺法新注射剂、胸腺肽注射剂和胸腺肽肠溶片/胶囊。其中胸腺肽为动物胸腺提取的多肽混合物。胸腺法新和胸腺五肽具体免疫和抗炎机制不完全相同,详见表1。

作者简介:孙露,女,硕士,临床药师;研究方向:临床药学;E-mail: seeyarevival@aliyun.com

*通信作者:张昭,女,博士,主任药师,硕士生导师;研究方向:临床药学、临床药理学;E-mail: laural.zhang@yahoo.com

表1 胸腺法新和胸腺五肽的免疫和抗炎机制对比

类别	胸腺法新	胸腺五肽
来源	胸腺素组分5中提取	胸腺生成素的32~36位合成
细胞分化	促进T细胞分化,促进B细胞分化为浆细胞	促进T细胞分化,抑制B细胞分化
对CD ₄ ⁺ T、CD ₈ ⁺ T、NK细胞的作用	增强作用,促进Th细胞向Th1细胞转化	增强作用,促进Th细胞向Th1细胞转化
抗炎作用	活化浆细胞样树突细胞的吡啶胺-2,3-双加氧酶抑制前炎症因子	胸腺五肽的浓度、抗原刺激强度不同,可能增加或减少IgG、PGE ₂ 等免疫、炎症因子的分泌
预防性使用	对于健康的动物,并不能显著增强免疫 ^[4]	预防性给药,降低烧伤导致的PGE ₂ 水平 ^[5]

注:NK细胞表示自然杀伤细胞;Th细胞表示辅助性T细胞;PGE₂表示前列腺素E₂

1.1 胸腺法新^[6-7]

胸腺法新的免疫调节作用广泛,特异性免疫方面,主要通过Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)的相互作用,特别是与树突细胞、前体T细胞的TLR9和TLR2作用,活化一系列细胞内信号转导途径,如NF- κ B、p38 MAPK和MyD88依赖的途径。上述相互作用可以导致自然杀伤(natural killer, NK)细胞活性增强,CD₄⁺T细胞、CD₈⁺T细胞水平增加,增加树突细胞的活化,促进辅助性T(helper T, Th)细胞向Th1细胞转化,从而产生Th1的细胞因子白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、干扰素(interferon, IFN)。活化的树突细胞和Th1细胞共同发挥杀灭细菌、真菌、病毒、肿瘤细胞的作用,并促进B细胞分化为浆细胞,产生抗体。非特异性免疫方面,胸腺法新可以刺激NK细胞和巨噬细胞增强其活性。胸腺法新也可直接促进主要组织相容性复合体I(major histocompatibility complex Class I, MHC Class I)、MHC Class II和 β_2 微球蛋白的表达,利于抗原呈递和识别。

胸腺法新通过活化浆细胞样树突细胞的吡啶胺-2,3-双加氧酶,抑制前炎症因子风暴和可能发生的自身免疫反应,从而使调节T细胞发挥作用,最终抑制细胞因子生成。同时胸腺法新可以减少胸腺内免疫细胞的凋亡,增加细胞内谷胱甘肽浓度。在体外,胸腺法新可以直接抑制病毒细胞的生长和癌症细胞的生长。

在免疫抑制人群中,胸腺法新可以提高T细胞对病原体(包括曲霉菌、念珠菌、巨细胞病毒、水痘带状疱疹病毒、单纯疱疹病毒和弓形虫)的响应能力,促进

免疫状态恢复正常,但继续使用则不再进一步增加T细胞玫瑰花环的数量^[8]。动物实验也证实,对于健康的动物,胸腺法新并不能显著增强免疫^[4]。

1.2 胸腺五肽^[9]

与胸腺法新不同,体外实验表明,胸腺五肽免疫调节的最终效果由胸腺五肽的浓度、抗原刺激强度决定。胸腺五肽对T、B细胞的作用也与胸腺法新不同。其可以促进T细胞分化而抑制B细胞分化,从而调节T、B细胞的比例。通过体外实验评估胸腺五肽对T、B细胞分化的影响,进行无胸腺小鼠脾脏自体玫瑰花环体内实验评估,研究者们发现胸腺五肽对外周T细胞的免疫调节作用是由细胞内cGMP介导、cAMP抑制的,而前体T细胞中诱导与之相反。对B细胞分化实验中分析了proCR⁺B(complement receptors, CR)细胞分化为CR⁺B细胞和PC⁺B(plasma-cell surface antigen, PC)细胞转化为PC⁺B细胞两步骤。胸腺五肽对proCR⁺B细胞分化为CR⁺B细胞没有作用,但可以抑制PC⁺B细胞转化为PC⁺B细胞。胸腺五肽也可以诱导、调节CD₄⁺T淋巴细胞2个亚群——Th1和Th2的活性。胸腺五肽的免疫调节作用是恢复失衡的免疫系统。炎症反应方面,体内动物实验证明,预防性给予胸腺五肽,可降低烧伤导致的PGE₂水平^[5]。

2 冠状病毒感染发生和发展过程中的免疫和炎症反应

导致COVID-19的SARS-CoV-2是人类迄今为止发现的第7个可以感染人类的冠状病毒。与SARS-CoV和MERS-CoV一样,SARS-CoV-2属于高

致病性的冠状病毒,重症患者会出现呼吸困难,严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克和多器官功能衰竭。COVID-19发病机制至今尚不完全明确。然而,研究者们根据 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的病理、动物学模型等,将人冠状病毒的发病机制共性进行了分析总结^[10-11]:第1步,病毒进入机体快速复制,引发细胞损伤反应,大量炎症因子放入肺组织,病毒复制后出现的前炎症因子,如 IFN α 、 β 、 γ 和肿瘤坏死因子等,导致肺上皮和内皮细胞凋亡、炎症细胞浸润。第2步,人冠状病毒可能选择感染气道和(或)肺泡上皮细胞(I、II型肺泡壁细胞),后者是肺炎发生直接因素。第3步,病毒产生大量因子抑制人体 IFN 的反应,推迟早期的人体免疫反应。一方面,为病毒进一步复制争取了时间;另一方面,延迟作用的 IFN 导致炎症性单核巨噬细胞、活化的 T 细胞凋亡,炎症反应失调,血管渗漏、肺泡水肿。第4步,血管渗漏导致管周弥漫性出现替代活化的巨噬细胞、中性粒细胞和纤维母细胞,它们在肺部大量聚集,继续释放出大量细胞因子和趋化因子,发生细胞因子风暴。血管渗漏也诱发出凝血过程,进而形成了肺泡塌陷和纤维化,导致器官损伤和死亡^[10]。病毒对细胞的直接损伤作用和机体细胞因子风暴等免疫反应是疾病发生的两个关键环节。如何适时适度地调节宿主的免疫反应、防止脏器免疫损伤非常重要。

3 临床应用

3.1 胸腺肽类药物与 SARS

SARS 期间胸腺肽类用量明显增长^[12],但其对 SARS 的有效性尚待确证和进一步探索。多数研究均未将胸腺肽类药物作为对照考察变量^[13],仅一项小样本对照研究对比 22 例重症 SARS 患者使用或不使用胸腺肽 α -1(1.6 mg 皮下注射,隔日 1 次,共 14 d)的疗效,胸腺肽组可明显减少肺纤维化的发生^[14]。多因素回归分析发现,广东省 SARS 期间 760 名应用免疫调节剂(包括丙种球蛋白、胸腺肽和干扰素等)的患者住院时间显著低于未使用的患者,中等剂量激素与免疫调节剂合用有协同作用。但研究者并没有单独研究胸腺肽类药物因素的效果^[15]。部分医院经验性使

用胸腺肽类药物治疗,回顾性研究发现,其使用和住院天数明显相关,但文中并未确证两者因果关系^[16]。SARS 发病期间外周血 CD₃⁺和 CD₄⁺不同程度下降,恢复期 CD₃⁺和 CD₄⁺大部分恢复正常。SARS-CoV 侵犯肺泡上皮细胞、血管内皮细胞、淋巴结的淋巴细胞,考虑免疫功能低下与淋巴结受累有关。因此专家对可增强细胞免疫的胸腺肽类药物的使用进行了推荐^[17]。

部分使用胸腺肽的病例未报道用药剂量和疗程^[18]。陈学福等^[19]人对广东省 65 名病例的用药情况进行分析,免疫损伤患者胸腺肽用量为 1.6 mg/d,或使用胸腺五肽 1 mg/d,疗程为 7~14 d,也有研究推荐疗程为 7~10 d^[20]。唐桂兰等^[21]人参考广东经验推荐胸腺肽 160~200 mg/d 静脉滴注(超说明书剂量使用,疗程未说明)。有案例报道与之剂量类似,同时使用了胸腺肽和胸腺五肽,疗程共 20 d^[22]。

虽然部分研究者反对激素和胸腺肽联合使用^[23],但有研究者探索了甲泼尼龙与胸腺肽联合用药方法:依患者的病情予甲泼尼龙 80~240 mg/d,病情好转后递减,开始可减半,以后每次减量 40 mg,约 5 d 减一次,渐次停药;胸腺肽用量,22% 病例每次使用 10 mg,每日 1 次或隔日 1 次;11% 病例曾短期用到 10~20 mg/d,后增至 50~100 mg/d;其余 67% 病例用量均在 40~100 mg/d。多数为先用胸腺肽后联合甲泼尼龙^[24]。有研究者将 SARS 自然病程进行分析,推荐 SARS 起病初期和极期(起病后 1~15 d)使用胸腺肽类药物^[25]。

综上,SARS 治疗期间胸腺肽治疗方案差异大,加之特殊疫情情况下伦理学考虑,也导致了胸腺肽类药物治疗 SARS 的疗效难以评估。仅有小样本研究支持胸腺肽类药物的使用可以降低重症患者肺纤维化。从药物机理分析,胸腺肽类在 SARS 治疗中可能具有调节免疫的作用。但尚需进一步评估药物对 SARS 预后的作用,明确用药起始时间和疗程。

3.2 胸腺肽类药物与 MERS

MERS 治疗中使用胸腺肽类的研究较少,经验性联合胸腺肽 α -1,有患者治愈的案例。一篇文章对胸腺肽类药物在 MERS 治疗方面的使用进行了报道^[26]。患者入院第 8 天加用胸腺肽 α -1 治疗,2 周后停用,剂

量未知。

3.3 胸腺肽类药物与脓毒血症

COVID-19重症患者可最终发展为脓毒血症。在脓毒血症诱发的系统炎症反应中,系统的炎症相比病原体本身对患者生存有着更深远的作用^[27],多中心、随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)考察胸腺法新对感染性休克的治疗作用(胸腺法新组 $n = 181$, 对照组 $n = 180$),患者28 d全因死亡率略有降低,但差异无统计学意义($P = 0.06$)^[28]。但随后纳入10篇RCT的Meta分析得到了阳性结果:胸腺法新组相比对照组死亡事件显著减少($RR = 0.59$, 95% $CI: 0.45 \sim 0.77$, $P = 0.0001$)^[29]。胸腺法新的常用剂量为1.6 mg,每日1~2次^[30]。评估胸腺五肽辅助脓毒血症治疗的文章较少,质量较低。研究并未将患者生存作为主要考察指标,小样本随机对照研究提示胸腺五肽具有改善免疫功能、减轻炎症的作用。研究使用不同剂量的胸腺五肽,分别为10 mg/d和1 mg/d^[31-32]。综上,依据文献结果,当患者进展到脓毒血症阶段,选择胸腺法新治疗可能是更好的选择。

3.4 预防性应用

在上世纪70年代中,人们将胸腺肽用于免疫缺陷和病毒感染人群起到挽救生命的显著效果。但目前细胞免疫正常人群预防性使用胸腺法新、胸腺五肽预防冠状病毒感染存在争议^[8]。SARS期间预防用药花费中胸腺肽类仅次于中药排在第2位,占用了大量的医疗资源^[33],北京市药品不良反应监测中心收到的胸腺肽类相关不良反应例数明显增加^[34]。

SARS期间对使用胸腺五肽预防SARS的3485例医护患者进行队列研究发现,54%的人可见IgG、IgA、IgD、IgM、IgE、补体C3、C4及血常规明显改善。不良反应方面,共有6例发生恶心、3例发热、3例胸闷、3例无力、3例嗜睡。但研究质量较低,并未设立空白对照组。由于所有人员均未感染SARS,无法排除隔离措施等混杂因素对结果的影响^[2]。有研究发现,13例预防性使用免疫增强剂(3例为使用胸腺肽)的患者,出现了风湿病或原有风湿病加重^[35]。体内、体外研究结果提示:健康人群使用胸腺法新可能并不会进一步

提高免疫功能。胸腺五肽预防COVID-19同样缺乏有效证据支持。

综上,现有证据并不支持该类药物对于COVID-19的预防作用。必要时应权衡有效性、安全性、经济性合理使用。

4 总结

胸腺法新、胸腺五肽等胸腺肽类药物在SARS、MERS等冠状病毒治疗中存在一定的作用,但研究质量较低,不能够作为有效性支持证据。胸腺肽类药物用于治疗COVID-19前,需要进一步明确用法用量和疾病自然病程的相互关系,以及胸腺肽类药物与激素类药物联合使用的模式。

【参考文献】

- [1] Li S, Wang R, Zhang Y, et al. Symptom combinations associated with outcome and therapeutic effects in a cohort of cases with SARS[J]. Am J Chin Med, 2006, 34(6):937-947.
- [2] 卢岳青, 贡联兵, 佟东宁. 3485例应用胸腺五肽预防SARS的疗效分析[J]. 中华临床医药杂志, 2004, 5(3):109-110.
- [3] Wolf E, Milazzo S, Boehm K, et al. Thymic peptides for treatment of cancer patients[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, (2):CD003993.
- [4] Favalli C, Jezzi T, Mastino A, et al. Modulation of natural killer activity by thymosin alpha 1 and interferon[J]. Cancer Immunol Immunother, 1985, 20(3):189-192.
- [5] Braga M, Di Francesco A, Gianotti L, et al. Thymopentin increases the survival of mice after allogeneic blood transfusion, bacterial gavage, and burn injury[J]. Eur J Surg, 1994; 160(6/7):345-350.
- [6] Francesca P, Roberta G, Ida Antonia C, et al. Serum thymosin alpha 1 levels in normal and pathological conditions[J]. Expert Opin Biol Ther, 2018, 18(Suppl):S13-S21.
- [7] King R, Tuthill C. Immune modulation with thymosin alpha 1 treatment[J]. Thymosins, 2016, 102:151-178.
- [8] Wara D W, Goldstein A L, Doyle N E, et al. Thymosin activity in patients with cellular immunodeficiency [J]. N Engl J Med, 1975, 292(2):70-74.
- [9] Singh V K, Biswas S, Mathur K B, et al. Thymopentin and splenopentin as immunomodulators. Current status [J]. Immunol Res, 1998, 17(3):345-368.
- [10] Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology[J]. Semin Immunopathol, 2017, 39(5):529-539.
- [11] Nelemans T, Kikkert M. Viral innate immune evasion and the pathogenesis of emerging RNA virus infections [J]. Viruses,

- 2019,11(10):e961.
- [12] 郑志华,曾英彤. SARS流行期间珠三角地区39家医院用药变化分析[J]. 药物流行病学杂志,2004,13(3):147-149.
- [13] Goldstein A L, Goldstein A L. From lab to bedside: emerging clinical applications of thymosin alpha 1[J]. Expert Opin Biol Ther,2009,9(5):593-608.
- [14] 袁静,骆子义,胡毅文,等. 46例严重急性呼吸综合征患者的临床特征与药物治疗[J]. 医药导报,2003,22(12):832-834.
- [15] 徐远达,江梅,陈荣昌,等. 对广东省重症严重急性呼吸综合征应用免疫调节剂的多因素回归分析[J]. 中国危重病急救医学,2008,20(2):84-87.
- [16] 李莉,陈盛新,董军. SARS治疗药物中主要注射剂的临床利用分析[J]. 解放军药学报,2004,20(3):231-233.
- [17] 李太生,邱志峰,韩扬,等. 严重急性呼吸综合征的发病机制初探[C]. 中华医学会第八次全国感染病暨首届SARS专题学术会议论文汇编,2003:21-23.
- [18] 张红超,付怡,于鲁峰,等. 无防护下处理早期SARS病例及其单传染链的调查分析[C]. 2003全国SARS防治学术交流会,2003:108-111.
- [19] 陈学福,陈小苹,杨海龙,等. 严重急性呼吸综合征65例临床分析[J]. 广东医学,2003,24(Suppl):S113-S114.
- [20] 李俊萍,赵连红. SARS期间我院临床用药情况分析[J]. 天津药学,2004,16(5):36-40.
- [21] 唐桂兰,唐中权. 完善严重急性呼吸综合征治疗的几点举措[J]. 中国中西医结合急救杂志,2004,11(1):61.
- [22] 聂春根,彭德禄,刘小青. 江西省首例传染性非典型肺炎的临床诊断与治疗[J]. 井冈山医学专报,2004,11(1):43-45.
- [23] 缪晓辉,周先志. 对严重急性呼吸综合征药物治疗的几点看法[J]. 中华传染病杂志,2004,22(1):66-68.
- [24] 赵爱斌,王利花,郑哲,等. 甲泼尼龙联合胸腺肽治疗SARS的合理性及机制探讨[J]. 山西医药杂志,2004,33(5):421-422.
- [25] 徐小元,王广发,陆海英,等. SARS临床分期及各期治疗要点的经验总结[J]. 北京大学学报:医学版,2003,35(Suppl):S5-S6.
- [26] 凌云,瞿嵘,罗裕锋. 中国首例输入性中东呼吸综合征患者临床救治分析[J]. 中华危重病急救医学,2015,27(8):630-634.
- [27] Hotchkiss R S, Karl I E. The pathophysiology and treatment of sepsis[J]. N Engl J Med, 2003,348(2):138-150.
- [28] Wu J, Zhou L, Liu J, et al. The efficacy of thymosin alpha 1 for severe sepsis (ETASS): a multicenter, single-blind, randomized and controlled trial[J]. Crit Care,2013,17(1):R8.
- [29] Liu F, Wang H M, Wang T, et al. The efficacy of thymosin α 1 as immunomodulatory treatment for sepsis: a systematic review of randomized controlled trials[J]. BMC Infect Dis,2016,16:488.
- [30] Fei P, Guan X, Wu J. Thymosin alpha 1 treatment for patients with sepsis [J]. Expert Opin Biol Ther, 2018, 18 (Suppl) : S71-S76.
- [31] 谭雪婷,林彩战. 胸腺五肽联合肠内营养治疗重症脓毒症对患者免疫功能和炎症反映水平的影响[J]. 中国医药科学,2019,9(18):90-92.
- [32] 阮战伟,李利,苏群. 胸腺五肽对脓毒症患者免疫功能的影响[J]. 浙江预防医学,2006(4):67-68.
- [33] 王梅,刘洋,陈延,等. SARS期间北京市预防药品投入状况及其问题[J]. 中国卫生经济,2004,23(7):21-24.
- [34] 翟伟,张俊,李群娜,等. SARS流行期间预防用药不良反应分析与比较[J]. 中国药物警戒,2004,1(1):31-36.
- [35] 李军霞,王晓霞,李雪飞,等. 免疫增强剂诱发或加重风湿病13例临床分析[J]. 中国药物与临床,2004,4(6):470-471.

收稿日期:2020-02-24 本文编辑:李丹丹