

脾多肽对 ICU 呼吸机相关性肺炎患者细胞免疫功能和治疗效果的影响^{*}

邓春荣,姜 静,任 秀,张 凯,于代华,范洪伟[△]

(西安市第三医院重症医学科 710018)

[摘要] **目的** 探讨脾多肽治疗对 ICU 呼吸机相关性肺炎(VAP)患者细胞免疫功能及临床效果的作用。

方法 回顾性分析 2018 年 2 月至 2019 年 6 月该院 ICU 收治的并发 VAP 患者的临床资料。患者分为常规治疗组和常规治疗加用脾多肽的脾多肽组。比较两组患者的一般资料和免疫细胞、免疫蛋白和血清中白细胞介素(IL)在治疗 10 d 中的变化情况。**结果** 治疗前两组患者一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,脾多肽治疗组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞百分率、IgA、IgM、IgG 及 IL-35 均高于治疗前,IL-18 显著低于治疗前($P<0.05$)。两组的 CD3⁺ 和 CD4⁺ 在 10 d 中都呈上升趋势($P<0.05$)。脾多肽组治疗后的 CD3⁺ 和 CD4⁺ 值显著高于常规治疗组($P<0.05$)。脾多肽组较常规治疗组患者的体温下降时间更短、有效例数更多、ICU 住院时间更短、机械通气时间更短、抗菌药物使用时间更短($P<0.05$)。**结论** 应用脾多肽辅助治疗可以调节患者免疫功能,具有提高重症呼吸机相关性肺炎患者的细胞免疫作用和治疗效果。

[关键词] 脾多肽;呼吸机相关性肺炎;免疫细胞;免疫蛋白;治疗效果

[中图法分类号] R563

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)08-1274-05

Impact of splenic polypeptide on cellular immune function and therapeutic effect in patients with VAP in ICU^{*}

DENG Chunrong,JIANG Jing,REN Xiu,ZHANG Kai,YU Daihua,FAN Hongwei[△]

(Department of Critical Care Medicine,Xi'an Municipal Third Hospital,Xi'an,Shaanxi 710018,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of splenic polypeptide(SPP) therapy on the cellular immune function and therapeutic effect in the patients with ventilator-associated pneumonia(VAP) in ICU.

Methods The clinical data of the patients with VAP admitted to ICU of this hospital from February 2018 to February 2019 were retrospectively analyzed. The patients were divided into the routine treatment group and routine treatment plus SPP group(SPP group). The general data and the changes of immune cells,immune proteins and serum interleukins during 10 d treatment were compared between the two groups. **Results** There was no statistical difference in general data before treatment between the two groups. After treatment,the percentages of CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺,CD4⁺/CD8⁺,NK cells,and the levels of IgA,IgM,IgG and IL-35 in the SPP group were higher than those before treatment,and the IL-18 level was significantly lower than that before treatment ($P<0.05$). The levels of CD3⁺ and CD4⁺ during 10 d in the two groups showed the increasing trend($P<0.05$). The values of CD3⁺ and CD4⁺ after treatment in the SPP groups were significantly higher than those in the routine treatment group($P<0.05$). The SPP group had shorter body temperature decrease time compared with the routine treatment group,had more effective cases,shorter hospitalization duration,shorter ventilation time and shorter time of antibacterial drugs ($P<0.05$). **Conclusion** Using the SPP adjuvant therapy can regulate the immune function of the patients,and improve the cellular immunity and therapeutic effect in the patients with severe VAP.

[Key words] spleen polypeptide;ventilator-associated pneumonia;immune cells;immune protein;therapeutic effect

* 基金项目:陕西省西安市科技局计划项目(SF1419-2)。 作者简介:邓春荣(1974—),副主任医师,本科,主要从事重症肺炎等危重疾病

治疗。 △ 通信作者,E-mail:fhw5369@163.com。

临床上机械通气患者大多病情危重,易发生院内感染,而呼吸机相关性肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP)是机械通气治疗过程中常见而又严重的并发症。而在临床工作中,ICU 患者一旦出现 VAP,则可能会导致患者脱机困难,住院时间增长,医疗费用增加,甚至最终引起患者死亡^[1]。根据文献^[2]报道,VAP 相关患者病死率高达 76%。抗感染治疗是治疗 VAP 的最直接且有效的方法^[3]。但近年来由于细菌谱的变化,以及抗菌药物不合理使用,导致了越来越多的多重耐药菌株,抗感染治疗的临床治疗效果受到限制^[4]。因此,近年来,对于抗感染基础上加用免疫调节剂的治疗研究不断增加,免疫调节已经成为一项重要的抗感染辅助治疗方法。已经明确,免疫调节可通过动员、激活更多免疫细胞,调节机体免疫力,在抗感染中可以起到重要作用^[5]。脾多肽可有效提高淋巴细胞活性和细胞免疫功能的同时,进一步增强体液的免疫功能,使免疫应答活力得到提升,从而提高患者的抗感染能力。然而对于 VAP 这部分特殊人群,应用脾多肽辅助治疗后对患者的细胞免疫功能影响情况仍少见报道。基于此本文回顾了脾多肽辅助治疗重症 VAP 的临床效果,以期为今后重症 VAP 治疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2018 年 2 月至 2019 年 2 月本院 ICU 收治的 274 例机械通气并发 VAP 患者的临床资料。纳入标准:(1)患者使用机械通气大于 48 h;(2)VAP 诊断满足《呼吸机相关性肺炎预防、诊断及治疗指南(2013)》临床诊断标准^[3]。排除标准:(1)治疗期间存在药物过敏;(2)1 个月内使用过免疫抑制剂及糖皮质激素者;(3)存在免疫系统疾病者;(4)肝肾功能存在异常者;(5)肿瘤患者;(6)接受了器官移植的患者。根据患者的治疗方法不同,将患者分为两组:采取常规治疗方案或者依据微生物培养药敏结果予以抗菌药物治疗、对症处理、营养支持等方法治疗其原发疾病的患者为常规治疗组(78 例)。在常规治疗基础上加用脾多肽治疗的患者定义脾多肽组(196 例)。其中脾多肽用法为 10 mL,每天 1 次,持续 10 d。两组患者的年龄、性别、基础疾病,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。所有患者本人或其家属签署知情同意书,本研究符合医院伦理委员会要求并通过审批。

1.2 方法

1.2.1 患者资料收集

收集患者、开始治疗后体温变化,并记录患者体温下降时间(治疗期间患者体温的峰值后首次下降且

之后持续下降的时间),住院期间的患者症状、体征变化、实验室检查、细菌学培养结果。抗菌药物使用总时间和 ICU 住院时间,以及用药期间存在的不良反应。

表 1 两组患者治疗前一般资料比较

项目	脾多肽组 (n=78)	常规治疗组 (n=196)	t/ χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	49.01±6.52	49.52±3.51	0.631	0.529
男[n(%)]	57(73.77)	127(64.80)	2.363	0.124
原发性高血压[n(%)]	18(23.08)	30(15.31)	2.232	0.127
心脑血管疾病[n(%)]	24(30.77)	39(19.90)	3.724	0.054
重症肌无力[n(%)]	2(2.56)	3(1.53)	0.333	0.564
骨折[n(%)]	11(14.10)	29(14.80)	0.022	0.883
急性心梗/心源性休克[n(%)]	15(19.23)	44(20.92)	0.342	0.559
糖尿病[n(%)]	3(3.85)	22(20.92)	3.663	0.056
COPD 合并 II 型呼吸衰[n(%)]	5(6.41)	29(11.73)	3.610	0.057

1.2.2 细胞免疫功能检测方法

两组患者分别于入 ICU 后(开始治疗前)、治疗第 7 天和第 10 天检查患者静脉血中 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺百分率的变化,NK 细胞百分率)和免疫球蛋白水平(IgA、IgM、IgG)。其中 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺使用流式细胞仪进行分析检测。IgA、IgM 和 IgG 由全自动生化免疫分析仪测定。

1.2.3 IL-18、IL-35 的检测方法

两组患者分别于入 ICU 后 24 h 内(脾多肽用药前)、治疗第 7 天和第 10 天抽取空腹静脉血 10 mL,分离血清后均采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 IL-18 和 IL-35 的表达。

1.2.4 患者治疗效果比较

根据《抗菌药物临床研究指导标准》判断两组患者治疗后效果分为:(1)痊愈,患者感染的症状、体征、实验室检查、细菌学均达到正常。(2)显效,患者感染的症状、体征、实验室检查、细菌学仅 1 项未正常,且病情明显好转。(3)进步,症状、体征、实验室检查、细菌学 2 项或以上未正常,病情好转。(4)无效,治疗后病情未见好转或有加重,需使用其他抗菌药物。评价两组患者治疗 10 d 后的总有效例数=(痊愈例数+显效例数)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件对本实验数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验。使用重复测量方差分析对两组中差异较大指标进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 两组患者免疫细胞、免疫蛋白和血清 IL 水平变化情况($\bar{x} \pm s$)

项目	脾多肽组($n=78$)			常规治疗组($n=196$)			F	P
	治疗前	治疗后 7 d	治疗后 10 d	治疗前	治疗后 7 d	治疗后 10 d		
CD3 ⁺ (%)	59.45±4.55	67.33±5.43	66.97±5.22	58.91±4.37	61.66±5.24	60.11±5.03	79.838	0.000
CD4 ⁺ (%)	37.11±12.01	42.85±6.32	41.97±7.66	36.93±12.33	37.85±4.48	38.01±4.78	69.274	0.000
CD8 ⁺ (%)	27.31±9.11	29.79±4.32	28.11±4.14	28.12±7.29	30.02±4.77	28.94±3.76	32.934	0.000
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.35±1.32	1.79±1.03	1.71±1.19	1.39±1.21	1.44±1.31	1.51±1.50	33.675	0.000
NK 细胞(%)	16.11±7.49	23.48±10.46	22.97±11.73	16.23±8.31	16.44±5.78	16.97±5.99	45.652	0.000
IgA(g/L)	0.76±0.14	1.09±0.31	1.27±0.27	0.75±0.15	0.76±0.21	0.76±0.17	59.233	0.000
IgM(g/L)	1.09±0.15	1.26±0.19	1.35±0.22	1.08±0.17	1.09±0.21	1.10±0.19	31.279	0.000
IgG(g/L)	7.32±2.41	8.93±2.37	10.01±2.45	7.41±2.46	7.50±2.31	7.53±2.16	32.866	0.000
IL-18(mg/L)	93.78±12.33	53.97±12.39	43.99±11.30	92.19±12.17	71.43±11.52	64.75±10.71	41.788	0.000
IL-35(mg/L)	150.72±29.55	197.65±29.74	221.79±41.62	147.39±21.56	169.38±27.43	182.33±28.36	31.545	0.000

2 结 果

2.1 两组患者免疫细胞、免疫蛋白和血清中 IL 变化情况

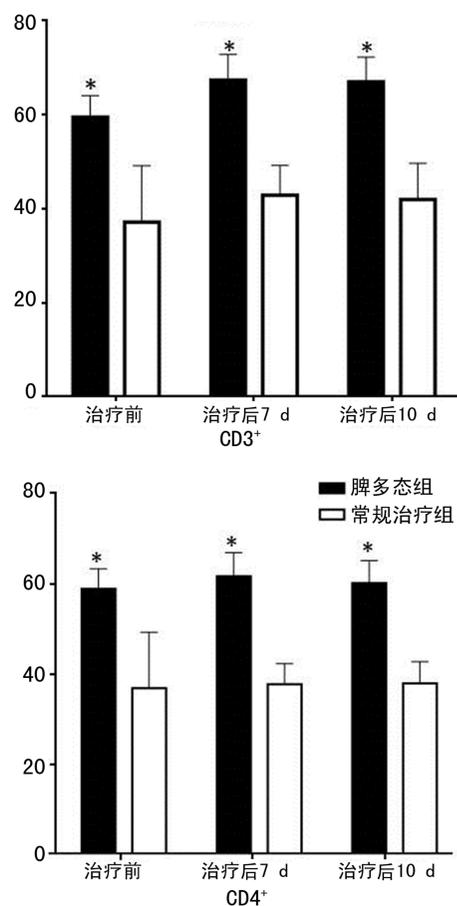
治疗前,两组患者各项指标均差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 7、10 d 后,脾多肽组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞百分率、IgA、IgM、IgG 及 IL-35 均高于治疗前,IL-18 显著低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后相同时点脾多肽组患者的各项免疫指标均显著优于常规治疗组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 两组 CD3⁺ 和 CD4⁺ 数量变化的比较

组内比较发现,脾多肽组和常规治疗组的 CD3⁺ 和 CD4⁺ 在 10 d 中都呈上升趋势。在同组内,CD3⁺ 在不同时间段变化差异有统计学意义($F_{\text{组内}}=217.471$, $P_{\text{组内}}=0.000$),CD4⁺ 在不同时间段的变化差异有统计学意义($F_{\text{组内}}=197.462$, $P_{\text{组内}}=0.000$)。组间比较发现,脾多肽组治疗后的 CD3⁺ 和 CD4⁺ 值均显著高于常规治疗组,差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=33.681$, $P_{\text{组间}}=0.000$ 和 $F_{\text{组间}}=41.542$, $P_{\text{组间}}=0.000$);分别分析 CD3⁺ 和 CD4⁺ 的两组交互作用可见,治疗方案的不同与治疗时间存在交互作用,差异有统计学意义($F_{\text{交互}}=28.477$, $P_{\text{交互}}=0.000$ 和 $F_{\text{交互}}=31.466$, $P_{\text{交互}}=0.000$),见图 1。

2.3 两组患者临床治疗效果比较

经过治疗后脾多肽组较常规治疗组患者的体温下降时间更短、有效例数更多、ICU 住院时间更短、机械通气时间更短、抗菌药物使用时间更短($P<0.05$),见表 3。两组患者治疗过程中均未出现药物不良反应。



*: $P<0.05$, 与常规治疗组比较。

图 1 两组患者 CD3⁺ 及 CD4⁺ 细胞变化比较

表 3 两组患者临床治疗效果比较

项目	脾多肽组 ($n=78$)	常规治疗组 ($n=196$)	t/χ^2	P
体温下降时间($\bar{x} \pm s, d$)	1.46±0.53	2.25±0.73	8.686	0.000
有效例数[$n(\%)$]	41(52.56)	76(38.77)	4.012	0.037
ICU 住院时间($\bar{x} \pm s, d$)	6.87±1.61	8.09±3.71	4.657	0.000
机械通气时间($\bar{x} \pm s, d$)	5.29±1.78	7.62±3.23	6.394	0.000
抗菌药物使用时间($\bar{x} \pm s, d$)	9.29±3.22	13.41±4.25	8.323	0.000

3 讨 论

在 ICU 病房中,患者机体多已接受多种打击,其免疫功能较低,因此 VAP 发生率明显高于普通病房患者^[6]。当患者出现 VAP 后,机体的免疫功能会进一步受损,导致大量 T 细胞凋亡及 T 细胞亚群紊乱^[7]。由此可见,机体感染与免疫功能低下之间呈现恶性循环,这也加剧了患者病情持续,最终导致多脏器功能衰竭影响预后。对于 VAP 治疗在常规抗菌治疗基础上可通过免疫调节提高患者机体免疫力,阻断上述恶性循环,从而提高治疗效果。脾多肽是一种具有双向调节机体免疫功能的药物,提取自健康的小牛脾脏。目前,已有报道脾多肽在辅助治疗呼吸道及肺部感染、原发性和继发性细胞免疫缺陷等病中发挥了良好效果^[8]。但对于 VAP 患者这一特殊群体,研究相对较少。

本文通过回顾研究,比较脾多肽辅助治疗和常规治疗对 VAP 患者细胞免疫功能的影响。通过比较两组患者血清免疫球蛋白(IgA、IgM、IgG)水平变化是反映体液免疫功能,T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞百分率)水平变化反映细胞免疫改善情况^[9-10]。同时 IL-18、IL-35 反映 VAP 炎症控制情况。其中 IL-18 可刺激炎症和自身免疫病相关基因,在炎症进程中发挥重要作用,并达到免疫调节的目的^[11]。IL-35 则主要由调节性 T 细胞(Treg)专一分泌,具有很强的负向调控免疫因子活性和炎症反应的作用^[12-13]。此外,IL-35 还可抑制外周血中 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞反应,可以控制过敏性病变进展^[14]。本研究结果显示,治疗前,两组患者的免疫细胞、免疫蛋白和血清中 IL 的各项指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞百分率、IgA、IgM、IgG 及 IL-35 均出现不同程度的改善,IL-18 均出现不同程度的下降。其中,脾多肽组同期的各项指标改善明显,且均优于常规治疗组,差异有统计学意义($P<0.05$)。而常规治疗组各项指标变化均小于脾多肽组,且与治疗前的指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。这可能是因为脾多肽通过加速成熟 T 淋巴细胞和加强 NK 细胞的细胞毒活性,使巨噬细胞和淋巴细胞的功能得到增强,从而提高了机体的细胞免疫功能和体液免疫功能^[15]。通过对 IL-18 和 IL-35 诱发级联反应的良性调节,优化了机体炎性因子的内部环境,进而减少免疫系统功能修复的时间,从而使机体的免疫力得到明显提高。此外,脾多肽可以有效加强机体的抗感染能力,使患者避免陷入感染与免疫功能低下之间的恶性循环,防止病情的持续恶化。

CD3⁺ 分子通过盐桥与 T 细胞抗原受体(TCR)相

连,参与 T 细胞的信号转导,主要用于标记 T 淋巴细胞、胸腺细胞和 T 细胞淋巴瘤和辅助表达 T 细胞^[16]。CD4⁺ T 细胞在初始状态下,在经过抗原刺激后,可以依据不同的条件分化成为不同亚型的 T 细胞,其功能也相应发生变化^[17-18]。本研究结果显示,重点分析了上述两组细胞在治疗前后的变化,脾多肽组和常规治疗组的 CD3⁺ 和 CD4⁺ 在治疗后 10 d 中都呈上升趋势,在不同时间段的变化差异有统计学意义($P<0.05$)。组间比较发现,脾多肽组的 CD3⁺ 和 CD4⁺ 值显著高于常规治疗组,而治疗方案的不同与治疗时间存在交互作用。这可能是因为重症机械通气的患者通常 T 淋巴细胞亚群比例存在严重失衡,CD3⁺ 和 CD4⁺ 明显下降,CD8⁺ 明显升高,CD4⁺ 与 CD8⁺ 的比值明显下降,导致细胞的免疫功能出现问题,这说明机体细胞的免疫功能出现紊乱^[19]。而脾多肽注射液可以双向调节机体的免疫机能,从而可以有效纠正机体免疫功能紊乱的情况,使机体的非特异性免疫功能得到加强和激活,进一步加强淋巴细胞的免疫功能,使机体的抗感染能力得到激活和增强;其诱生的干扰素,也具有调节淋巴细胞的功能。同时,经过治疗后脾多肽组患者的体温下降时间更短、有效例数更多、ICU 住院时间更短、机械通气时间更短、抗菌药物使用时间更短也进一步证实了脾多肽在调节免疫的基础上可以提高常规治疗的临床效果。

当然本研究也存在一定不足和局限性:(1)本研究患者来自于单中心的回顾性研究,可能导致一定的选择偏倚。(2)脾多肽对血清中 IL 的具体调节通路需要更多基础实验来证实。因此今后仍要开展多中心大样本的观察,以进一步证实脾多肽在临床上的应用价值。

综上所述,脾多肽注射液可以调节 ICU 患者 VAP 患者的机体免疫功能,增强其细胞免疫功能,提高 VAP 患者常规治疗的临床效果。因此今后对免疫调节剂的应用仍值得进一步进行大样本、多中心的研究。

参考文献

- [1] 陈少霖,张卫星,张声,等.可溶性髓样细胞触发受体-1 在呼吸机相关性肺炎的早期诊断及预后评估中的临床应用[J].中华医院感染学杂志,2017,27(13):2968-2971.
- [2] 中国医师协会急诊医师分会.中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J].中国急救医学,2016,36(2):97-107.
- [3] 中华医学会重症医学分会.呼吸机相关性肺炎诊

- 断、预防和治疗指南(2013)[J]. 中华内科杂志, 2013,52(6):524-543.
- [4] 廖雪莲,康焰. 再议降钙素原与临床肺部感染评分在呼吸机相关性肺炎诊治中的应用[J]. 中华内科杂志,2018,157(5):368-369.
- [5] 姚江华. 营养支持及免疫调节治疗老年慢阻肺急性发作的效果分析[J]. 世界中医药,2016,11(6):2001-2002.
- [6] SAFDAR N,DEZFULIAN C,COLLARD H R, et al. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. [J]. *Critical Care Med*,2005,33(33):2184-2193.
- [7] 高岩,李宁,赵庆华,等. 重症监护室发生呼吸机相关性肺炎的因素与对策[J]. 中华医院感染学杂志,2005,15(10):1198-1200.
- [8] 秦华均,李长金,王启义. 脾多肽联合常规治疗对反复小儿呼吸道感染的疗效及对免疫功能的影响[J]. 实用临床医药杂志,2017,21(1):97-99.
- [9] ARNETH B. Activated CD4⁺ and CD8⁺ T cell proportions in multiple sclerosis patients[J]. *Inflammation*,2016,39(6):1-5.
- [10] 郭飞波,韩利蓉,余卉,等. 血清补体、免疫球蛋白及炎性细胞因子动态检测在儿童肺炎支原体感染中的应用价值[J]. 中国免疫学杂志,2017,33(6):910-913.
- [11] WAWROCKI S,DRUSZCZYNSKA M,KOWA LEWICZ-KULBAT M, et al. Interleukin 18 (IL-18) as a target for immune intervention [J]. *Acta Biochim Pol*,2016,63(1):59-63.
- [12] TEYMOURI M,PIRRO M,FALLARINO F, et al. IL-35, a hallmark of immune-regulation in cancer progression, chronic infections and inflammatory diseases[J]. *Int J Cancer*,2018,143(9):2105-2115.
- [13] MIRLEKAR B,MICHAUD D,SEARCY R, et al. IL-35 hinders endogenous anti-tumor T cell immunity and responsiveness to immunotherapy in pancreatic cancer. [J]. *Cancer Immunol Res*,2018,6(9):1014-1024.
- [14] OKADA K,FUJIMURA T,KIKUCHI T, et al. Effect of interleukin (IL)-35 on IL-17 expression and production by human CD4⁺ T cells. [J]. *Peerj*,2017,5(11):e2999.
- [15] 谢小卫,李卫玲,赵金,等. 脾多肽联合放疗治疗中晚期食管癌近期疗效观察及其对免疫功能的影响[J]. 现代肿瘤医学,2015,23(3):326-328.
- [16] TIAN T,ZHANG J L,QIAN X, et al. Heterogeneity within medullary-type TCR α beta(+)CD3(+)CD4(-)CD8(+) thymocytes in normal mouse thymus. [J]. *Int Immunol*,2001,13(3):313-320.
- [17] BEDOUI S,HEATH W R,MUELLER S N. CD4(+) T-cell help amplifies innate signals for primary CD8(+) T-cell immunity[J]. *Immunol Rev*,2016,272(1):52-64
- [18] HIRAHARA K,NAKAYAMA T. CD4⁺ T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm [J]. *Int Immunol*,2016,28(4):163-171.
- [19] LAIDLAW B J,CRAFT J E,KAECH S M. The multifaceted role of CD4⁺ T cells in CD8⁺ T cell memory[J]. *Nat Rev Immunol*,2016,16(2):102-111.

(收稿日期:2019-06-17 修回日期:2019-11-09)