

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-04-019

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

胸腺肽 $\alpha 1$ 联合乌司他丁免疫调节治疗脓毒症的效果

孙青松, 吴金海

(南阳市第一人民医院, 南阳 473000)

摘要 **目的** 观察胸腺肽 $\alpha 1$ 联合乌司他丁免疫调节治疗脓毒症(SS)的临床效果。**方法** 采用摸球法将 110 例 SS 患者分为两组, 每组 55 例。对照组采用拯救脓毒症战役(SSC)经典治疗, 观察组采用胸腺肽 $\alpha 1$ 联合乌司他丁免疫调节治疗, 比较两组患者的临床疗效、炎症因子、健康状况调查表(SF-36)评分、血气指标。**结果** 治疗后, 观察组的有效率 98.18%, 高于对照组的 81.82%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 10 d 后, 两组血气指标水平相比, 观察组 PaO_2 、 SaO_2 的水平均高于对照组, PaCO_2 水平低于对照组($P < 0.05$); 治疗 10 d 后, 观察组 hs-CRP、PCT、IL-6、TNF- α 的水平均低于对照组($P < 0.05$); 治疗 10 d 后, 观察组 CD3^+ 、 CD4^+ 、 CD8^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 的水平均低于对照组($P < 0.05$); 观察组 SF-36 评分高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 应用胸腺肽 $\alpha 1$ 联合乌司他丁治疗 SS 效果确切, 能快速改善患者血气指标与免疫功能, 控制炎症反应, 利于预后。

关键词: 胸腺肽 $\alpha 1$; 乌司他丁; 免疫调节治疗; 脓毒症

中图分类号: R631

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)04-0126-06

Effects of thymosin $\alpha 1$ combined with ulinastatin immunomodulatory therapy on sepsis

SUN Qingsong, WU Jinhai

(Nanyang First People's Hospital, Nanyang 473000, China)

Abstract **Objective** To analyze the clinical effects of thymosin $\alpha 1$ combined ulinastatin immunomodulatory therapy in the treatment of sepsis(SS). **Methods** 110 SS patients were divided into 2 groups using the touch ball method, with 55 cases in each group. The control group were received classic treatment in the Battle to Save Sepsis(SSC), while the observation group were received thymosin $\alpha 1$. The clinical efficacy, inflammatory factors, the mos item short from healthy survy (SF-36) score, and blood gas indicators were compared between two groups of patients. **Result** After treatment, the total effective rate of the observation group was 98.18%, which was higher than the control group's 81.82%, and the difference was statistically significant($P < 0.05$). After 10 d of treatment, the levels of blood gas indicators in the observation group were higher than those in the control group, and the levels of PaO_2 and SaO_2 were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After 10 d of treatment, the levels of hs-CRP, PCT,

基金项目: 河南省医学科技公关计划项目(LHGJ20210972)。

第一作者: 孙青松, 本科, 主治医师, 研究方向为脓毒症, qing15537707181@163.com。

IL-6 and TNF- α in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After 10 d of treatment, the levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The SF-36 score of the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The application of thymosin $\alpha 1$ combined with ulinastatin in the treatment of SS patients has a definite effect, which can quickly improve the patient's blood gas indicators and immune function, control inflammatory reactions, and facilitate prognosis.

Keywords: thymosin $\alpha 1$; ulinastatin; immunomodulatory therapy; sepsis

脓毒症(sepsis syndrome, SS)是炎症反应综合征,该病的发生与感染有关,且发病率较高,随着患者病情加重会出现多器官功能障碍^[1]。脓毒症发病机制复杂,虽然早期进行液体复苏、营养支持取得进展明显,但死亡率较高,这使脓毒症治疗受到阻碍,因此必须采取针对性治疗用以改善免疫功能紊乱^[2-3]。SS患者主要表现为全身的炎症反应,且合并严重的免疫抑制异常,由于脓毒症免疫功能紊乱十分复杂,所以联合治疗发展前景良好^[4]。胸腺肽 $\alpha 1$ 是一种免疫刺激剂,用于脓毒症治疗可发挥调节作用,药物进入人体后直接对天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶发挥作用,促进淋巴细胞分化的同时对特异性免疫细胞进行抑制,有效改善免疫麻痹^[5]。乌司他丁可有效抗击氧自由基与不同蛋白酶,主要针对炎症介质发挥作用,持续用药能强效抑制炎症介质释放,在降低人体炎症反应的同时保证用药安全性^[6-7]。本研究探讨胸腺肽 $\alpha 1$ 联合乌司他丁免疫调节治疗脓毒症的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月至2021年12月南阳市第一人民医院收治的110例SS患者作为研究对象,采用摸球法将患者分为两组,每组55例。对照组男29例,女26例;年龄19~66岁,平均(38.7 \pm 6.3)岁;发病时间5~25 d,平均(10.6 \pm 1.0) d;体质量45~89 kg,平均(68.1 \pm 2.1) kg;体质量指数(BMI)17~22 kg/m²,平均(18.8 \pm 1.2) kg/m²。观察组男31例,女24例;年龄20~64岁,平均(38.8 \pm 6.3)岁;发病时间5~28 d,平均(10.5 \pm 1.1) d;体质量46~87 kg,平均(68.2 \pm 2.2) kg; BMI 17~22 kg/m²,平均(18.7 \pm

1.2) kg/m²。两组一般资料无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。本研究经南阳市第一人民医院医学伦理委员会审核批准(NY20210115)。

纳入标准:①经诊断确诊为SS;②患者及家属对本研究知情,双方协商后签署入组同意书;③患者认知功能正常,无重大手术史。

排除标准:①合并重大疾病,包括肝衰竭、肾脏损伤等;②存在精神疾病症状;③对本次治疗药物过敏;④近期接受其他药物治疗。

1.2 方法

对照组采用经典SSC治疗。按照国际SSC会议制定的脓毒症治疗指南予以经典治疗,为患者早期予以液体复苏、机械通气、肾脏替代等治疗。观察组采用胸腺肽 $\alpha 1$ (海南双成药业股份有限公司,国药准字:H22026380)联合乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字:H20040476)免疫调节治疗。患者静脉滴注乌司他丁针,每次200 000 U,每日2次,持续滴注4 d后改为每次静脉滴入100 000 U,每日2次,持续6 d。胸腺肽 $\alpha 1$ 每次皮下注射1.6 mg,每日2次,持续4 d后改为每日1次,持续6 d。

1.3 观察指标

①监测SS患者治疗前后的血气指标,利用ABL-90血气分析仪对患者二氧化碳分压(PaCO₂)、氧分压(PaO₂)、血氧饱和度(SaO₂)的指标进行监测并记录。②采集患者空腹状态下静脉血3 mL,将其平均分为1号试管和2号试管,以3 200 r/min的速度离心3 min,取上清液,检测超敏C反应蛋白(hs-CRP)、降钙素原(PCT)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平。③采集患者空腹状态下静脉血3 mL,将其平均分为1号试管和2号试管,以3 200 r/min的速度离心3 min,取上清液,检测

CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺的水平,并计算 CD4⁺/CD8⁺的值。
④评估患者的治疗效果,分为显效、有效与无效。显效:患者炎症因子、T 细胞淋巴亚群、血气指标水平均恢复正常。有效:患者上述指标水平有所恢复,但尚未恢复到正常水平。无效:与治疗前相比,患者各项指标并未得到显著缓解。⑤健康状况调查表(SF-36)包含 8 个评估指标,综合评估患者生活状况,每个指标总分 100 分,评分与患者生活质量成正比。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件分析数据,计量资料以

($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以样本量 n 、样本量占比(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血气指标

治疗前,两组 PaCO₂、PaO₂、SaO₂ 的水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 10 d 后,与对照组相比,观察组的 PaO₂、SaO₂ 水平较高,PaCO₂ 水平较低($P<0.05$),结果如表 1 所示。

表 1 两组血气指标比较

组别	n/例	PaO ₂ /mmHg		SaO ₂ /%		PaCO ₂ /mmHg	
		治疗前	治疗 10 d 后	治疗前	治疗 10 d 后	治疗前	治疗 10 d 后
观察组	55	54.52±4.32	83.56±6.81*	79.26±7.41	91.82±6.41*	66.94±6.23	41.28±5.32*
对照组	55	55.72±6.50	69.28±8.11*	79.02±6.35	86.85±5.56*	66.47±5.32	54.21±6.52*
t		1.14	10.00	0.18	4.34	0.43	11.40
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.2 炎症因子指标

治疗前,两组 hs-CRP、PCT、IL-6、TNF- α 的水平比较,无统计学差异($P>0.05$);治疗 10 d 后,观察组

hs-CRP、PCT、IL-6、TNF- α 的水平均比对照组低($P<0.05$),结果如表 2 所示。

表 2 两组炎症因子指标比较

组别	n/例	hs-CRP/(mg/L)		PCT/(pg/L)		IL-6/(ng/L)		TNF- α /(ng/L)	
		治疗前	治疗 10 d 后	治疗前	治疗 10 d 后	治疗前	治疗 10 d 后	治疗前	治疗 10 d 后
观察组	55	76.11±6.15	28.32±5.71*	8.38±1.60	4.19±1.06*	96.93±7.42	38.27±5.77*	92.34±8.21	42.37±7.40*
对照组	55	76.72±7.81	42.47±6.40*	8.54±2.23	6.84±1.20*	97.75±9.41	51.89±6.55*	92.59±9.41	65.63±10.89*
t		0.46	12.24	0.43	12.27	0.51	11.57	0.15	13.10
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.3 免疫功能指标

两组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗 10 d 后,观察组

CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 的水平均比对照组低($P<0.05$),结果如表 3 所示。

表 3 两组免疫功能指标比较

组别	n/例	CD3 ⁺ /%		CD4 ⁺ /%		CD8 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗 10 d 后	治疗前	治疗 10 d 后	治疗前	治疗 10 d 后	治疗前	治疗 10 d 后
观察组	55	76.11±6.15	28.32±5.71 *	8.38±1.60	4.19±1.06 *	96.93±7.42	38.27±5.77 *	92.34±8.21	42.37±7.40 *
对照组	55	76.72±7.81	42.47±6.40 *	8.54±2.23	6.84±1.20 *	97.75±9.41	51.89±6.55 *	92.59±9.41	65.63±10.89 *
<i>t</i>		0.46	12.24	0.43	12.27	0.51	11.57	0.15	13.10
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.4 治疗效果

81.82% ($P<0.05$),结果如表 4 所示。

观察组总有效率为 98.18%,高于对照组的

表 4 两组治疗效果比较

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
观察组	55	26	28	1	98.18
对照组	55	25	20	10	81.82
χ^2					8.18
<i>P</i>					<0.05

2.5 SF-36 评分情况

异($P>0.05$);治疗后,观察组 SF-36 中的 8 个评估指

治疗前,两组 SF-36 评分情况比较,无统计学差

标评分均比对照组高($P<0.05$),结果如表 5 所示。

表 5 两组 SF-36 评分情况比较

组别	n/例	生理功能/分		躯体功能/分		机体疼痛/分		一般健康/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	55	64.23±2.24	88.61±9.59 *	65.36±7.71	88.55±9.51 *	66.31±10.29	89.66±9.64 *	68.58±5.62	88.95±5.60 *
对照组	55	64.35±4.20	72.55±8.51 *	65.42±8.29	73.51±8.60 *	66.31±10.30	71.66±8.32 *	68.58±6.29	72.58±10.23 *
<i>t</i>		0.187	9.289	0.039	8.699	0	10.483	0	10.41
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

组别	n/例	精力/分		社会功能/分		情感角色/分		心理健康/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	55	68.24±2.49	85.66±6.59 *	67.56±3.60	89.64±9.72 *	62.39±5.62	86.96±8.61 *	68.68±5.51	89.62±5.62 *
对照组	55	68.65±5.50	71.58±9.73 *	67.93±4.41	72.58±6.79 *	62.40±5.59	72.62±6.68 *	68.72±5.59	72.58±5.59 *
<i>t</i>		0.504	8.886	0.482	10.671	0.009	9.759	0.038	15.943
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

3 讨论

近年,SS 的发病率逐年上升,且以老年患者为

主,年龄越大死亡率越高。SS 患者病情的加重会危及重要器官,甚至引发患者死亡^[8]。早诊断、早治疗

是控制 SS 患者病情的关键,近年来临床医学技术不断提高,临床常采用大规模抗感染疗法对 SS 患者进行治疗,但此疗法只能短期缓解患者的不良症状,无法根治疾病。临床实践表明,胸腺肽 $\alpha 1$ 联合乌司他丁在治疗 SS 中具有良好的效果^[9-10]。

胸腺肽 $\alpha 1$ 是一种白色疏松的块状药物,临床将其制成溶液后以皮下注射的形式给药。胸腺肽 $\alpha 1$ 进入人体后直接对 T 淋巴细胞发挥作用,T 淋巴细胞成熟后可促使 IL-3、TNF- α 的水平升高,同时细胞表面的淋巴因子受体水平也不断提高^[11-12]。胸腺肽 $\alpha 1$ 激活 CD4 细胞后,能够增加前 NK 细胞的聚集,有效激发淋巴细胞对病原体的作用,进而增强机体的免疫功能。胸腺肽 $\alpha 1$ 在人体胸腺组织中大量分布,同时还在淋巴组织、非淋巴组织中存在,基于胸腺肽 $\alpha 1$ 的酸多肽结构,其分泌与释放并不受其他激素调节的影响^[13-14]。现阶段,有关胸腺肽 $\alpha 1$ 在人体发挥免疫作用的机制尚不明确,但多项研究^[15-16]均表明胸腺肽 $\alpha 1$ 的免疫调节作用显著,是一种公认的免疫增强调节剂,在人体免疫应答过程中极为重要。胸腺肽 $\alpha 1$ 用于 SS 治疗的免疫调节是通过 T 细胞实现的,持续用药能快速增加体内 T 细胞水平,实现对炎症因子释放的强效抑制。胸腺肽 $\alpha 1$ 对肿瘤有良好的抑制作用,是因为胸腺肽 $\alpha 1$ 能促使淋巴细胞的快速生成,T 淋巴细胞增多后可促进巨噬细胞、B 淋巴细胞分化,进而提高人体的免疫能力。胸腺肽 $\alpha 1$ 作为抗炎因子,可增强 T 细胞的数量、活性,增强吞噬功能,清除人体病毒与细菌,不仅能调节免疫功能,还能抑制炎症因子的释放,控制炎症反应,避免人体发生不必要的损伤。胸腺肽 $\alpha 1$ 在胸腺生成素中具有活性,通过刺激内源性 IFN- γ 分泌,有效作用于 T 淋巴细胞与免疫系统^[17-18]。胸腺肽 $\alpha 1$ 作为一种短肽分子,是由 28 种氨基酸构成,可采用化学工程固相方式合成,纯度高,用药前无须皮试,生物化学分子式明确,含量稳定,保质期长,具有免疫调节与抗炎作用,在脓毒症的治疗中,可有效改善患者免疫功能。

乌司他丁是一种蛋白酶抑制剂,能够有效抑制蛋白酶等诸多胰酶活性,可有效抑制溶酶体酶的释放,同时稳定溶酶体膜,还可有效抑制心肌因子的出

现^[19]。乌司他丁可有效预防器官损伤、功能衰竭,有效降低酵母多糖诱导的血清中 TNF- α 、sICAM-1 的上升,抑制多糖诱导的生化与组织学异常发展^[20]。虽然乌司他丁可有效改善脓毒症引起的各类症状,但是该药物无法发挥根本性的治疗,仅具有辅助作用,因此本研究将其与胸腺肽 $\alpha 1$ 联合应用^[21]。

贾明雅等^[22]研究结果表明,人体中免疫抑制与脓毒症病情进展有必然联系,SS 患者发病期间会不断释放炎症因子,进而诱导并刺激免疫细胞的凋亡,使患者机体受到免疫抑制;胸腺肽 $\alpha 1$ 能有效对机体的免疫功能进行调节,持续用药能有效加强机体抗感染的免疫能力。贾明雅等^[22]研究中,观察组脓毒症患者予以胸腺肽 $\alpha 1$ 联合乌司他丁治疗后,患者的血气指标、炎症因子及免疫功能均得到明显改善,这与本研究结果具有相似性。此外,本研究还对比治疗后两组患者的 SF-36 评分,观察组各项评分均高于对照组,说明两种药物联合能有效提升患者的生活质量。

4 结论

胸腺肽 $\alpha 1$ 与乌司他丁联合用于 SS 患者的治疗,可改善患者血气指标、炎症因子及免疫功能,优化患者预后,效果确切。

参考文献

- [1] 李文英,张锐,汪得喜,等.血必净注射液联合胸腺肽 $\alpha 1$ 对重症肺炎合并脓毒症患者血气指标、炎症因子及免疫功能的影响[J].现代生物医学进展,2021,21(8):1502-1506.
- [2] SU L X, LI Y S, LIU S J, et al. Establishment and implementation of potential fluid therapy balance strategies for ICU sepsis patients based on reinforcement learning [J]. Front Med, 2022, 9: 766447.
- [3] 王超,赵连彬.氢化可的松联合胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗脓毒症休克的临床效果及对患者免疫功能的影响[J].当代医学, 2023, 29(7): 86-88.
- [4] 田小溪,王伯良,付国强,等.胸腺肽 $\alpha 1$ 联合氢化可的松用于脓毒症休克的疗效评价及对免疫功能的影响[J].中国医刊, 2021, 56(2): 190-193.
- [5] 王伟.血必净联合乌司他丁治疗 ICU 脓毒症患者的临床

- 效果[J].中外医药研究,2023,2(18):99-101.
- [6] 张加乐,邓明汉,谢果晋.乌司他丁联合常规集束化干预治疗重症脓毒症的临床效果[J].临床合理用药杂志,2021,14(20):64-66.
- [7] FARFÁN J, GONZALEZ J M, VIVES M. The immunomodulatory potential of phage therapy to treat acne;a review on bacterial lysis and immunomodulation[J]. Peer J,2022,10:e13553.
- [8] 薛白艳,任芳芳.纤维支气管镜灌洗辅助抗感染治疗对重症肺部感染患者肺功能、血气指标及炎症因子水平的影响[J].海南医学,2020,31(2):171-174.
- [9] 郑金炉,林彬.等张液体在重症肺炎患儿中的治疗效果及对低钠血症发生情况、血气分析指标的影响[J].中外医学研究,2023,21(31):118-121.
- [10] 郭卫东.胸腺肽 $\alpha 1$ 联合乌司他丁治疗重症肺炎合并脓毒症患者疗效观察[J].长治医学院学报,2021,35(3):176-179.
- [11] JESSEN M K, ANDERSEN L W, THOMSEN M L H, et al. Restrictive Fluid Administration vs. Standard of Care in Emergency Department Sepsis Patients (REFACED Sepsis)-protocol for a multicenter, randomized, clinical, proof-of-concept trial [J]. Pilot Feasibility Stud, 2022, 8(1):75.
- [12] YAO L N, ZHANG L, ZHOU C J. Analysis of prognostic risk factors of sepsis patients in intensive care unit based on data analysis[J]. J Healthc Eng,2022,2022:3746640.
- [13] 曹倩.乌司他丁联合去甲肾上腺素治疗感染性休克的疗效观察及对患者血清炎性因子的影响[J].中国基层医药,2021,28(1):97-101.
- [14] 赵光金.急诊脓毒症患者采用谷氨酰胺联合乌司他丁规范化治疗对机体炎症反应的控制作用[J].中国标准化,2023(14):274-277.
- [15] 何汉文.乌司他丁辅助治疗严重脓毒症的效果[J].中外医学研究,2022,20(5):65-68.
- [16] 吴炜,李叶宁.胸腺肽 $\alpha 1$ 联合连续血液净化对重症脓毒症患者肾功能、微循环及预后的影响[J].中国实用医刊,2022,49(8):50-54.
- [17] 薛细松,朱义洪.持续静脉微量泵入氢化可的松联合胸腺肽 $\alpha 1$ 对脓毒症休克患者血清炎性因子水平的影响[J].中外医学研究,2022,20(4):118-121.
- [18] 李勇,余南丁,吴峰.玉屏风颗粒联合甲泼尼龙琥珀酸钠对急性呼吸窘迫综合征患者血气指标、炎性因子及免疫功能的影响[J].中国医学创新,2021,18(28):20-24.
- [19] 彭寅,邓丽萍,刘倩,等.乌司他丁联合胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗脓毒症休克的效果及对心功能的影响[J].吉林医学,2022,43(1):188-190.
- [20] 黄丽华.乌司他丁联合血液滤过治疗对脓毒症患者机体炎症反应及脏器功能的影响[J].药品评价,2022,19(14):880-882.
- [21] 方德祥,黄珊娇,杨淑贞.去甲肾上腺素联合乌司他丁对脓毒症患者血清内皮损伤指标及炎性因子水平的影响[J].九江学院学报(自然科学版),2023,38(3):106-109.
- [22] 贾明雅,郑喜胜,董照刚,等.胸腺肽 $\alpha 1$ 结合乌司他丁治疗重症肺炎合并脓毒症患者的临床效果[J].热带医学杂志,2021,21(3):330-334.

[收稿日期:2024-02-27]

[责任编辑:郭海婷 英文编辑:李佳睿]