

# 免疫调节剂在外科感染及大手术中的作用机制探讨

虞先浚 徐近 傅德良 张群华 倪泉兴

**【摘要】** 目的 了解免疫调节剂胸腺肽  $\alpha$ -1 在外科感染及大手术中的作用机制。方法 分别选择 60 例外科感染病人和 60 例胰腺癌根治手术病人,分用药组和对照组。用药组病人在手术后使用胸腺肽  $\alpha$ -1,对照组不使用免疫制剂。观察临床疗效、内毒素和细胞因子(IL-2、IL-6、IL-10 和 TNF- $\alpha$ )、T 淋巴细胞亚群 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 和 NK 细胞百分率的变化。结果 外科感染及胰腺癌病人无论用药组和对照组术后内毒素、IL-6 和 TNF- $\alpha$  均呈下降趋势,IL-2 和 IL-10 呈上升趋势,但用药组大部指标在术后 4 d 即达显著差异,术后 7 d 变化趋势更为明显。外科感染及胰腺癌病人用药组术后 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值和 CD4<sup>+</sup> 百分率上升;同类病人术后用药组和对照组比较 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 百分率和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值较高。用药组临床疗效略高于对照组。结论 胸腺肽  $\alpha$ -1 在外科感染及重大手术中可提高免疫功能,有利于病人恢复。

**【关键词】** 免疫疗法; 外科感染; 胰腺癌

**Role of immunotherapy in postoperative severe infection and great operation** YU Xianjun, XZU Jin, FU Deliang, et al. Department of Surgery, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, P. R. China

**【Abstract】 Objective** To verify the feasibility of thymosin  $\alpha$ -1 for the immunotherapy in patients of severe infection and undergoing great operation. **Methods** Sixty patients with severe infection and 60 patients with pancreatic cancer undergoing operation were divided into 2 groups of the thymosin  $\alpha$ -1 treated group and the control group. The levels of endotoxin, IL-2, IL-10 and TNF $\alpha$  and expression of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> and NK lymphocytes were determined. **Results** The levels of endotoxin, IL-6 and TNF $\alpha$  were decreased but those of IL-2 and IL-10 increased in both groups. However, there were significant differences in levels of most of the above indexes between 2 groups on the postoperative 4th d. On the 7th d after the operation, the differences became more significant. The percentage of CD4<sup>+</sup> lymphocytes and the ratio of CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 1 week after the operation were higher than those before the operation. After the operation, the percentages of CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> lymphocytes and the ratio of CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> were higher in the thymosin  $\alpha$ -1 treated group than in the control. **Conclusions** Thymosin  $\alpha$ -1 can improve the immunological function in patients of severe infection and undergoing great operation.

**【Key words】** Immunotherapy; Surgical infection; Pancreatic cancer

虽然外科技术和抗菌药物已取得重大进展,但外科感染和手术后感染仍严重威胁外科病人,预防和治理外科感染就成为外科实践的重要课题。免疫防御功能在宿主抗感染中起重要作用,故免疫治疗是一项重要的抗感染治疗方法。本研究拟通过对胸腺肽  $\alpha$ -1 在外科感染及重大手术中作用的研究以寻找实用、有效的免疫治疗方法。

## 资料与方法

1. 病例选择 (1)选择华山医院 2000 年 1~12 月间收治的需行手术治疗的 60 例严重外科感染病

人,实验室检查符合以下两项或以上:①T > 38℃ 或 < 36℃;②心率 > 90 次/min;③呼吸 > 20 次/min 或 PaCO<sub>2</sub> < 4.3 kPa;④WBC > 12 × 10<sup>9</sup>/L 或 < 4 × 10<sup>9</sup>/L 或幼稚细胞 > 10%,分胸腺肽用药组和对照组,每组各为 30 例病人,平均年龄分别为(51.2 ± 13.3)岁和(52.8 ± 13.8)岁。达到预定病例数就停止入组,具体病种见表 1。(2)大手术选择华山医院同期收治的胰腺癌根治性手术病人 60 例,分胸腺肽用药组和对照组各 30 例。其中男:女均为 12:18;年龄分别为(62.0 ± 8.6)岁和(63.1 ± 8.0)岁;胰头部分别为 24 和 22 例,胰体尾部分别为 6 和 8 例。

表 1 感染病人性别及病种分布

性别及病种	用药组		对照组	
	例数	比例 (%)	例数	比例 (%)
性别				
男	16	53.3	12	40.0
女	14	46.9	18	60.0
疾病种类				
急性化脓性胆囊炎	6	20.0	8	26.7
急性胆管炎	18	60.0	12	40.0
重症胰腺炎	2	6.7	4	13.3
其它急性腹膜炎	4	13.3	6	20.0

2. 方法:感染组以及胰腺癌组病人术后均予以三代头孢抗炎治疗。所有 60 例用药组病人手术后第 1 天开始皮下注射胸腺肽  $\alpha$ -1(美国赛生药品股份公司提供),每天 1 次,每次 1.6 mg, 4~6 d 为一个疗程,对照组不使用免疫制剂治疗。

3. 观察指标:感染病人分别于术前、术后第 4 天、术后 1 周抽外周静脉血检测内毒素、细胞因子(IL-2、IL-6、IL-10 和 TNF $\alpha$ )浓度的变化,另于术前、术后 1 周抽外周静脉血检测 T 淋巴细胞亚群 CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$  和 NK 细胞百分率的变化。胰腺癌病人分别于手术当天、术后第 4 天、术后 1 周抽外周静脉血检测内毒素、细胞因子(IL-2、IL-6、IL-10 和 TNF- $\alpha$ )浓度的变化,另于术前、术后 1 周抽外周静脉血检测 T 淋巴细胞亚群 CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$  和 NK 细胞百分率的变化。内毒素含量用偶氮显色法测定,试剂盒购自上海医化所;IL-2、IL-6、IL-10 和 TNF- $\alpha$  测定均用酶联免疫吸附法,试剂盒购自晶美公司;CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$  和 NK 细胞百分率测定采用直接免疫荧光技术,抗体购自晶美公司,操作均按试剂盒要求进行。

所有病人于手术后第 4 天和 1 周根据症状、体征、白细胞计数和分类、细菌学检查结果综合判定临

床疗效,分为以下四级:(1)痊愈:症状、体征、实验室检查、病原学检查均为阴性;(2)显效:症状、体征、实验室检查有一项未完全恢复,但病原学检查必需阴性;(3)进步:有好转;(4)无效:用药 72 h 后病情无明显进步或反应加重。

痊愈或显效认为是治疗有效,计算有效率。

4. 数据处理:数据以平均值  $\pm$  标准差表示,统计采用 SPSS 软件处理,其中表 2 中三个阶段比较用随机区组 F 检验,表 4 中手术前后用配对 t 检验,两组比较用成组 t 检验,  $P < 0.05$  为有显著性差异。

## 结 果

1. 内毒素和细胞因子变化:两大组病人无论用药组和对照组术后内毒素、IL-6 和 TNF- $\alpha$  均呈下降趋势,IL-2 和 IL-10 呈上升趋势,但用药组大部指标在术后 4 d 即达显著差异,术后 7 d 变化趋势更为明显(表 2)。

2. T 淋巴细胞表型和 NK 细胞百分率变化:两大组用药病人术后 CD4/CD8 上升( $P < 0.05$ ),CD4 亦有所上升,其中感染组  $P < 0.05$ ;同类病人术后用药组和对照组比较 CD3 和 CD4 较高( $P < 0.05$ ),CD4/CD8 亦较高,其中感染组  $P < 0.05$ (表 3)。

3. 临床疗效:两大组用药病人术后 4 d 及 1 周的有效率均略高于对照组,其中感染组术后 4 d 差别达显著意义( $P < 0.05$ ,表 4)。

## 讨 论

外科重大手术的术后感染问题和外科感染性疾病目前仍然常见于临床,病人自身免疫调节所起到的抗感染作用正日益受到重视。

手术创伤细胞因子反应由促炎性和抗炎性两部

表 2 感染及胰腺癌病人用药及相应对照组手术前后内毒素和细胞因子的变化( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 60$ )

组别	内毒素 (ng/L)		IL-6 (ng/L)		TNF- $\alpha$ (ng/L)		IL-2 (ng/L)		IL-10 (ng/L)	
	用药组	对照组	用药组	对照组	用药组	对照组	用药组	对照组	用药组	对照组
感染组										
术前	73.9 $\pm$ 32.9	74.3 $\pm$ 31.0	113.2 $\pm$ 87.2	117.1 $\pm$ 104.6	116.3 $\pm$ 75.2	110.3 $\pm$ 79.4	33.7 $\pm$ 11.4	34.0 $\pm$ 9.2	53.1 $\pm$ 12.2	53.9 $\pm$ 8.8
术后 4 d	43.9 $\pm$ 20.4 *	64.9 $\pm$ 39.0	74.3 $\pm$ 49.3 *	87.0 $\pm$ 58.5	76.5 $\pm$ 44.2 *	88.0 $\pm$ 48.0	44.3 $\pm$ 11.7 *	41.2 $\pm$ 11.4	65.7 $\pm$ 9.0 *	60.3 $\pm$ 8.9 *
术后 1 周	27.9 $\pm$ 9.0 *	38.7 $\pm$ 18.1 *	59.9 $\pm$ 36.8 *	72.7 $\pm$ 47.3	63.5 $\pm$ 20.7 *	76.1 $\pm$ 42.3	56.7 $\pm$ 15.7 *	50.7 $\pm$ 9.8 *	76.7 $\pm$ 8.7 *	66.8 $\pm$ 11.5 *
F	15.559	5.443	3.004	1.396	4.242	5.852	11.637	10.257	20.632	6.551
胰腺癌组										
手术当天	50.1 $\pm$ 27.2	56.9 $\pm$ 29.4	86.1 $\pm$ 44.8	83.6 $\pm$ 27.1	85.3 $\pm$ 39.3	80.0 $\pm$ 27.6	31.3 $\pm$ 10.0	35.3 $\pm$ 8.9	51.1 $\pm$ 8.1	52.1 $\pm$ 7.9
术后 4 d	35.9 $\pm$ 11.7	51.1 $\pm$ 21.6	73.1 $\pm$ 32.5	75.7 $\pm$ 23.2	65.9 $\pm$ 25.7 *	75.5 $\pm$ 20.7	39.5 $\pm$ 8.4 *	43.2 $\pm$ 9.4 *	60.3 $\pm$ 7.8 *	55.4 $\pm$ 8.8
术后 1 周	24.1 $\pm$ 8.3 *	42.1 $\pm$ 20.5	49.3 $\pm$ 16.0 *	60.1 $\pm$ 16.2 *	49.7 $\pm$ 15.2 *	61.4 $\pm$ 13.4 *	51.5 $\pm$ 9.5 *	54.6 $\pm$ 9.8 *	63.9 $\pm$ 8.1 *	61.0 $\pm$ 10.2 *
F	8.077	1.443	4.720	4.186	1.307	3.089	17.801	16.068	10.231	3.764

注:与本组术前比较 \*  $P < 0.05$

表 3 感染及胰腺癌病人用药及相应对照组手术前后 T 淋巴细胞表型和 NK 细胞百分率( $\bar{x} \pm s$   $n=60$ )

组别	CD3(%)		CD4(%)		CD8(%)		CD4/CD8(%)		NK(%)	
	术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后
<b>感染组</b>										
用药组	63.9 ± 6.7	67.0 ± 5.3	39.0 ± 5.1	41.5 ± 3.4*	28.7 ± 3.5	27.9 ± 3.8	1.4 ± 0.3	1.5 ± 0.3*	21.4 ± 3.2	22.0 ± 2.3
对照组	64.6 ± 6.3	63.9 ± 4.1#	37.5 ± 2.9	37.2 ± 2.1#	28.6 ± 3.0	28.6 ± 3.0	1.3 ± 0.1	1.3 ± 0.1#	21.8 ± 2.3	22.8 ± 2.4
<i>t</i>	0.263	1.803	0.997	4.160	0.150	0.588	0.775	2.568	0.408	0.929
<b>胰腺癌组</b>										
用药组	63.4 ± 3.9	64.9 ± 4.7	37.5 ± 2.8	38.7 ± 2.0	28.7 ± 2.8	28.2 ± 2.4	1.3 ± 0.1	1.4 ± 0.1*	21.7 ± 2.5	22.9 ± 3.0
对照组	63.1 ± 4.7	60.5 ± 3.5#	37.2 ± 3.3	36.1 ± 3.3#	27.7 ± 2.3	28.5 ± 3.1	1.4 ± 0.1	1.3 ± 0.2	22.2 ± 2.7	22.6 ± 3.0
<i>t</i>	0.176	2.870	0.225	2.599	1.804	0.296	0.789	1.582	0.482	0.305

注: \*与本组术前比较  $P < 0.05$ , #与用药组比较  $P < 0.05$

表 4 感染及胰腺癌病人用药及相应对照组术后 4 d 和 1 周的疗效( $n=60$ )

组别	术后 4 d 疗效(例数)				有效率(%)	<i>P</i> 值	术后 1 周疗效(例数)				有效率(%)	<i>P</i> 值
	痊愈	显效	进步	无效			痊愈	显效	进步	无效		
<b>感染组</b>												
用药组	0	19	11	0	63.3	0.001	16	13	1	0	96.7	1.000
对照组	0	6	24	0	20.0		13	15	2	0	93.7	
<b>胰腺癌组</b>												
用药组	0	9	21	0	30.0	1.000	10	18	2	0	93.7	0.254
对照组	0	8	22	0	26.7		7	17	6	0	80.0	

分组成, 创伤后由于肠道细菌、内毒素移位使得血浆内毒素、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平明显升高, Sheeran 等<sup>[1]</sup>发现大手术切皮 30 min 即能测及 IL-6 增高, 术后 2~4 h 显著增高, 张光金等<sup>[2]</sup>也发现手术创伤后 IL-6 水平升高, 且升高程度、维持时间与手术大小、时间长短呈正相关。同样严重感染时, 内毒素可刺激单核巨噬细胞等合成和释放多种细胞因子, 如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 等, 并触发细胞因子的瀑布样级联反应, 与此同时, 另一类抗炎细胞因子如 sTNFR、IL-1R $\alpha$  和 IL-10 等也增加, 它们在全身炎症反应综合征(SIRS)过程中起着与促炎细胞因子相反的作用<sup>[3]</sup>。我们在研究中观察到外科感染及胰腺癌病人在手术后随着内毒素的下降, 促炎细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6)逐渐下降, 而抗炎细胞因子(IL-2、IL-10)逐渐上升, 在加用胸腺肽  $\alpha 1$  治疗后, 细胞因子的变化趋势进一步加快, 减轻了炎症介质所致的损伤反应。

感染及胰腺癌病人手术后, CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>百分率和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值较术前有所下降, 提示免疫功能受到手术创伤打击的影响, 可能是因为儿茶酚胺、糖皮质激素等多种内源性激素释入全身血循环, 损害 T 细胞的增殖, 另外前列腺素 PGE<sub>2</sub>、血清抑制活性多肽等产生从而抑制病人的免疫功能<sup>[4]</sup>, 邢雪等<sup>[5]</sup>报道在术后可持续 4~10 d, 为一短暂过程。但胸腺肽用药组中这些指标无明显下降, 且手术后 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>百分率及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值高于对照组

术后水平, 细胞免疫功能较高, 这可能与胸腺肽能促进前 T 细胞表面抗原的表达<sup>[6]</sup>, 通过延迟自由基的产生和减少谷胱甘肽的消耗, 拮抗淋巴细胞成熟过程中的凋亡有关<sup>[7]</sup>。曾小澜等<sup>[8]</sup>也发现胸腺肽在体外试验中对 T 细胞亚群具有双向调节作用, 从而维持 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值的平衡。

另外我们在研究中发现, 感染及胰腺癌病人使用胸腺肽后临床疗效略优于对照组, 这可能与之所引起的细胞因子及细胞免疫功能的变化有关, 但具体的因果作用机制还需进一步研究。

### 参 考 文 献

- 1 Sheeran P, Hall GM. Cytokines in anaesthesia. Br J Anaesth, 1997, 78: 201-219.
- 2 张光金, 潘雷达, 陆青, 等. 手术前后检测 IL-6 的临床意义. 上海免疫学杂志, 1997, 17: 177-178.
- 3 吴肇汉. 严重外科感染的非抗生素治疗. 中国实用外科杂志, 2000, 20: 716-717.
- 4 李和忱. 伤口愈合和损伤后的淋巴细胞功能. 国外医学外科学分册, 1999, 26: 3-6.
- 5 邢雪, 吴在德, 陈孝平, 等. 肝癌患者免疫功能的临床研究. 中华实验外科杂志, 1996, 13: 333-334.
- 6 曹颖瑛, 郑钦岳. 胸腺素  $\alpha 1$  的研究进展. 国外医学免疫学分册, 1999, 22: 27-29.
- 7 Baumann CA, Badamchian M, Goldstein AL. Thymosin alpha 1 antagonizes dexamethasone and CD3-induced apoptosis of CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> thymocytes through the activation of cAMP and protein kinase C dependent second messenger pathways. Mech Ageing Dev, 1997, 94: 85-101.
- 8 曾小澜, 袁美霞, 李新爱, 等. 胸腺肽体外对癌症患者外周血淋巴细胞免疫功能的影响. 中国实验临床免疫学杂志, 1997, 9: 48-50.