

胸腺五肽治疗老年扩张型心肌病的临床研究

熊伟平, 沈泽宁*

上海市同仁医院, 上海 200336

摘要: **目的** 探讨胸腺五肽治疗老年扩张型心肌病的临床疗效及可能机制。**方法** 上海市同仁医院 2013 年 8 月—2014 年 3 月收治的扩张型心肌病患者 96 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组 48 例。对照组患者给予常规治疗。治疗组在对照组基础上肌肉注射注射用胸腺五肽, 10 mg/次, 1 次/d。15 d 为 1 个疗程, 1 个疗程完成后停止胸腺五肽 15 d 后开始下个疗程。两组共治疗 3 个疗程。治疗后, 评价两组的临床疗效, 同时观察两组患者心功能相关指标、淋巴细胞亚群和 IgG 的变化。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的有效率分别为 68.75%、85.42%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后, 两组患者左心室射血分数 (LVEF)、左心室舒张末期容积 (LVEDV)、左心室收缩末期容积 (LVESV)、左心室质量 (LV)、左室内压最大上升速率 ($+dp/dt_{max}$)、左室内压最大下降速率 ($-dp/dt_{max}$)、舒张早期血流峰值速度 (EPFV)、舒张晚期血流峰值速度 (APFV)、充盈早期速率/晚期速率 (E/A) 均得到较好改善, 与治疗前比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。且治疗后, 治疗组 LVEF、LVEDV、 $+dp/dt_{max}$ 、 $-dp/dt_{max}$ 、EPFV、APFV、E/A 的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05, 0.01$)。治疗后两组 CD^{4+} 、 CD^{8+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 、NK、IgG 水平与治疗前差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 且治疗组与对照组 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 、IgG 差异具有统计学意义 ($P < 0.05, 0.01$)。**结论** 胸腺五肽治疗老年扩张型心肌病具有较好的临床疗效, 可以调节患者淋巴细胞亚群失衡, 改善体液免疫, 值得临床推广应用。

关键词: 注射用胸腺五肽; 扩张型心肌病; 免疫调节; 淋巴细胞亚群

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)01-0052-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.01.012

Clinical study on thymopentin in treatment of elderly dilated cardiomyopathy

XIONG Wei-ping, SHEN Ze-ning

Shanghai Tongren Hospital, Shanghai 200336, China

Abstract: Objective To investigate the curative efficiency and possible mechanism of thymopentin in treatment of elderly dilated cardiomyopathy. **Methods** The patients with dilated cardiomyopathy (96 cases) of Shanghai Tongren Hospital from August 2013 to March 2014 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 48 cases. The patients in the control group were given conventional therapy. The patients in the treatment group were administered with thymopentin for injection, 10 mg/time, once daily. After one course of treatment (15 d), thymopentin was stopped 15 d when one course completed, then the next course started. Two groups were treated for three courses. After treatment, the efficacy was evaluated, while the changes of cardiac function indexes, lymphocyte subsets and IgG were observed. **Results** The efficacies in the control and treatment groups were 68.75% and 85.42%, respectively, and there were differences between the two groups ($P < 0.05$). After treatment, LVEF, LVEDV, LVESV, LV, $+dp/dt_{max}$, $-dp/dt_{max}$, EPFV, APFV, and E/A were improved better, with statistically significant difference before treatment ($P < 0.01$). And after treatment, improvement degrees of LVEF, LVEDV, $+dp/dt_{max}$, $-dp/dt_{max}$, EPFV, APFV and E/A in the treatment group were better than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05, 0.01$). After treatment CD^{4+} , CD^{8+} , CD^{4+}/CD^{8+} , NK and IgG in the two groups were statistically significant difference before treatment ($P < 0.01$). And the differences of CD^{4+} , CD^{4+}/CD^{8+} , and IgG in the treatment group were statistically significant compared with the control group ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** Thymopentin has the good clinical effect in the treatment of elderly dilated cardiomyopathy, and can regulate the imbalance of lymphocyte subsets, while can improve the humoral immune, which is worth clinical promotion.

Key words: Thymopentin for injection; dilated cardiomyopathy; immune regulation; lymphocyte subsets

收稿日期: 2014-10-27

作者简介: 熊伟平, 男, 研究方向是心血管疾病的诊断和治疗。Tel: 18017065025 E-mail: xiong_wp@126.com

*通信作者 沈泽宁, 主任医师, 研究方向为冠心病介入治疗以及心脏瓣膜病、心衰、心肌病等心血管疾病的诊断和治疗。

扩张型心肌病是以左心室/右心室扩大、心肌收缩功能障碍为主要特征的心肌疾病,在导致心力衰竭的原因上仅次于冠心病和高血压,也是导致患者出现猝死的主要原因之一^[1]。目前,关于扩张型心肌病的病因和机制并不清楚,但许多学者^[2]认为,其发生与机体免疫应答异常密切相关,尤其是与自身免疫或免疫介导的病毒感染机制异常有关。

目前临床上对于扩张型心肌病并无针对性的治疗方法,仍以对症治疗及治疗并发症为主。为进一步探索免疫调节在扩张型心肌病中的作用,明确其发病机制,为临床治疗积累经验,上海市同仁医院以免疫调节剂胸腺五肽治疗扩张型心肌病,取得了较好的疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

研究对象来自上海市同仁医院 2013 年 8 月—2014 年 3 月收治的扩张型心肌病患者 96 例,患者年龄 18~74 岁,平均年龄 (62.43±10.52) 岁,病程 1~7 年,平均病程 (3.51±1.01) 年;NYHA 心功能分级 II 级 31 例,III 级 30 例,IV 级 35 例,心胸比 0.59~0.91,平均 0.68±0.12。所有患者均符合 1995 全国心肌炎、心肌病专题研讨会纪要关于扩张型心肌病的诊断标准^[3],符合临床表现为心脏扩大、心室收缩功能减低,伴有或不伴有心力衰竭和心律失常;X 线和超声心动图显示心脏扩大;心室收缩功能降低,左室射血分数低于正常。

排除标准:先天性心脏病;克山病、中毒性心肌病;缺血性心肌病、酒精性心肌病、甲状腺功能减退、甲亢、糖尿病等所致心肌病及其他继发性心肌病等;神经肌肉疾病;肝肾功能严重不全患者。

本研究经上海市同仁医院医学伦理委员会审批,符合伦理学要求,所有患者均表示知情同意并书面签署同意书。

1.2 药物

注射用胸腺五肽由北京双鹭药业股份有限公司生产,规格 10 mg/支,产品批号 20110315。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者严格按照就诊顺序排序,以 SPSS 软件包产生随机数字,按照随机数字法分为对照组和治疗组,每组 48 例。治疗组年龄 18~74 岁,平均年龄 (61.99±8.95) 岁,病程 1~7 年,平均病程 (3.48±1.21) 年, NYHA 心功能分级 II 级 16 例, III 级 15 例, IV 级 17 例,心胸比 0.60~0.91,平均

0.67±0.09;对照组患者年龄 18~72 岁,平均年龄为 (62.54±11.12) 岁,病程 1~7 年,平均病程为 (3.53±1.14) 年, NYHA 心功能分级 II 级 15 例, III 级 15 例, IV 级 18 例,心胸比 0.59~0.88,平均 0.69±0.14。两组患者年龄、性别组成、病程、心功能、心胸比等比较差异无统计学意义,具有良好的可比性。

对照组患者给予利尿剂、血管扩张剂、血管紧张素转换酶抑制剂、醛固酮受体拮抗剂等基础药物进行常规治疗。治疗组在对照组基础上加用注射用胸腺五肽,10 mg 注射用胸腺五肽加 1 mL 灭菌注射用水溶解,肌肉注射,10 mg/次,1 次/d。15 d 为 1 个疗程,1 个疗程完成后停止胸腺五肽 15 d 后开始下个疗程,共治疗 3 个疗程。

1.4 临床疗效评价标准

参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[4]将疗效分为 3 个等级,显效:心功能提高 II 级及以上或心力衰竭基本控制者;有效:心功能提高 I 级及以上但不足 II 级或心力衰竭基本控制;无效:心功能提高不足 I 级甚至出现恶化。

有效率=(显效+有效)/患者总数

1.5 观察指标

1.5.1 心脏超声检测 患者平卧,平静呼吸,以 Vivid-7 型超声诊断仪进行心脏超声检查,测得患者左心室射血分数 (LVEF)、左心室收缩末期容积 (LVESV)、左心室舒张末期容积 (LVEDV)、左心室质量 (LV)、左室最大上升速率 (+dp/dt_{max})、最大舒张速率 (-dp/dt_{max})、舒张早期血流峰值速度 (EPFV)、舒张晚期血流峰值速度 (APFV) 和充盈早期速率/晚期速率 (E/A),并测量心胸比 (CTR)。所有检查均由同一医师完成,以减少检查过程中的系统误差。

1.5.2 淋巴细胞亚群和 IgG 检测 以流式细胞仪进行淋巴细胞亚群 CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺、NK 细胞测定,并利用 ELISA 进行免疫球蛋白 (IgG) 水平测定。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无恶心、发热、头晕、胸闷、无力、电解质异常等不良反应发生。

1.7 统计学分析

数据以 SPSS 19.0 软件包进行分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较先进行方差齐性检验,满足齐性条件时行 *t* 检验,不满足时进行 *t'* 检验。计

数资料按实际发生数表示, Ridit 分析、 χ^2 检验进行比较。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 17 例, 有效 16 例, 有效率 68.75%, 治疗组显效 21 例, 有效 20 例, 有效率 85.42%, 两组有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.2 两组患者心功能比较

治疗后, 两组患者心功能相关指标 LVEF、LVEDV、LVESV、LV、+dp/dt_{max}、-dp/dt_{max}、EPFV、

APFV、E/A 均得到较好改善, 与治疗前差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。且治疗后, 治疗组 LVEF、LVEDV、+dp/dt_{max}、-dp/dt_{max}、EPFV、APFV、E/A 的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 、0.01), 见表 2。

2.3 两组患者淋巴细胞亚群和 IgG 比较

治疗前两组患者淋巴细胞亚群和 IgG 差异无统计学意义, 治疗后两组 CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺、NK、IgG 与治疗前差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 且治疗组与对照组 CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺、IgG 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$ 、0.01), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	48	17	16	15	68.75
治疗	48	21	20	7	85.42**

与对照组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group

表 2 两组患者心功能比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=48$)

Table 2 Comparison on cardiac function between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=48$)

组别	观察时间	LVEF/%	LVEDV/mL	LVESV/mL	LV/g	+dp/dt _{max} /%
对照	治疗前	41.6 ± 15.6	113.5 ± 25.6	63.9 ± 12.5	75.1 ± 16.8	57.6 ± 14.9
	治疗后	48.3 ± 21.5**	82.5 ± 24.1**	33.6 ± 18.5**	55.4 ± 12.9**	44.4 ± 23.7**
治疗	治疗前	42.7 ± 14.3	115.5 ± 24.6	67.1 ± 13.6	74.9 ± 31.2	59.7 ± 16.3
	治疗后	53.7 ± 12.7**▲▲	72.6 ± 12.1**▲▲	34.9 ± 21.4**	52.3 ± 18.3**	20.5 ± 12.7**▲▲

组别	观察时间	-dp/dt _{max} /%	EPFV/(cm·s ⁻¹)	APFV/(cm·s ⁻¹)	E/A	CTR
对照	治疗前	61.3 ± 43.6	58.3 ± 11.2	68.6 ± 3.8	0.7 ± 0.1	0.61 ± 0.02
	治疗后	41.8 ± 23.4**	63.2 ± 7.3**	62.1 ± 6.4**	0.9 ± 0.3**	0.58 ± 0.09
治疗	治疗前	60.9 ± 21.6	58.5 ± 3.1**	68.7 ± 8.4	0.7 ± 0.4	0.62 ± 0.01
	治疗后	25.8 ± 18.3**▲▲	68.2 ± 7.9**▲	60.0 ± 4.9**▲	1.3 ± 0.3**▲	0.56 ± 0.01

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组比较 ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$ vs control group

表 3 两组淋巴细胞亚群和 IgG 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=48$)

Table 3 Comparison on subsets of lymphocyte and IgG between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=48$)

组别	观察时间	CD ³⁺ /%	CD ⁴⁺ /%	CD ⁸⁺ /%	CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺ /%	NK/%	IgG/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	55.3 ± 12.8	22.1 ± 10.5	35.8 ± 7.2	0.6 ± 0.1	9.8 ± 1.1	9.5 ± 1.6
	治疗后	59.5 ± 7.95	30.5 ± 7.5**	28.6 ± 15.2**	1.0 ± 1.5**	13.1 ± 4.1**	4.6 ± 1.1**
治疗	治疗前	54.1 ± 11.3	24.1 ± 6.9	36.1 ± 7.1	0.7 ± 0.2	9.7 ± 0.6	9.6 ± 3.1
	治疗后	56.8 ± 9.5	36.7 ± 8.2**▲▲	30.4 ± 8.3**	1.2 ± 0.6**▲	15.4 ± 3.4**	3.1 ± 0.2**▲▲

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组比较 ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$ vs control group

2.4 两组不良反应比较

治疗过程中对照组出现1例电解质异常,经对症处理后消失,治疗组未出现与胸腺五肽治疗相关的不良反应。

3 讨论

目前,扩张型心肌病的病因尚未理清,临床治疗也主要处于对症综合治疗的阶段。许多专家认为,免疫状态异常与扩张型心肌病发病密切相关。Liu等^[5]认为,扩张型心肌病可能与免疫性心肌炎具有直接关系,扩张型心肌病的实质可能是机体促炎/抗炎反应免疫失调的结果。胸腺五肽是目前应用较多的小分子多肽类物质,具有胸腺生成素II的生物活性,能够对免疫系统起到双向调节作用,使过强或抑制的免疫反应趋向正常。目前,胸腺五肽已经用于多种自身免疫性疾病的治疗中,并取得较好的治疗效果。

本研究显示,胸腺五肽能够明显改善患者心功能,使LVEF、LVEDV、 $+dp/dt_{max}$ 、 $-dp/dt_{max}$ 明显提高,说明利用免疫调节治疗对扩张型心肌病患者心脏收缩功能具有明显帮助。李鹏等^[6]通过对扩张型心肌病模型大鼠的研究也认为,胸腺五肽能够帮助心肌重塑,使室壁厚度增加,射血分数提高,从而改善模型大鼠的心功能。贾志梅等^[7]通过对模型大鼠血流动力学研究也认为,胸腺五肽对模型大鼠血流动力学指标具有改善作用,可以在心肌重塑的同时提高心功能,与本研究结果一致。

淋巴细胞是人体免疫系统的主要组成部分。正常情况下,机体淋巴细胞亚群处于动态平衡状态,其变化直接影响免疫功能的平衡^[8]。目前实验室常用流式细胞仪进行淋巴细胞亚群 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{8+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 、NK等测定,以评价机体的免疫力和抵抗力。本研究显示,与对照组相比,胸腺五肽对 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 影响更为显著。 $CD^{4+}T$ 淋巴细胞具有辅助、诱导细胞免疫和体液免疫的功能,可以活化巨噬细胞,辅助B淋巴细胞向浆细胞转化剂辅助T淋巴细胞转变成效应细胞等;Haasken等^[9]认为, $CD^{4+}T$ 淋巴细胞是心肌炎的启动因子之一,在扩张型心肌病的发病中具有重要地位。 CD^{4+}/CD^{8+} 则是机体免疫功能状态的主要指标,其比值降低说明机体处于免疫抑制状态,临床许多疾病的发生均以免疫抑制或免疫逃逸有关。本研究显示,胸腺五肽治疗后对 CD^{4+}/CD^{8+} 提高非常明显,说明胸腺五肽能够改善机体细胞免疫,也进一步证明扩张型心

肌病的发生与免疫抑制有关。

许多学者^[10]研究时常对淋巴细胞亚群Th及相关细胞因子进行分析,认为Th1主要辅助细胞免疫而Th2辅助体液免疫,但对自身反应性T细胞抗体研究较少。在本研究中将IgG纳入分析,结果发现,治疗组治疗后,IgG降低更为显著。由于IgG是机体自身免疫反应的重要标记物,在扩张型心肌病的发病和发展中具有一定作用,IgG水平降低可以被认为是治疗有效的指标。也有学者^[11]认为,免疫调节治疗能够抑制炎症因子释放,调节白细胞和内皮细胞黏附功能,抑制心肌凋亡,使心衰患者心肌细胞因子网络功能恢复正常,从而减轻患者心室重塑,改善心功能。

本研究结果提示,免疫调节疗法能够改善患者淋巴细胞亚群,调节其IgG分泌,改善心功能。这也从另一个侧面证明了扩张型心肌病的发病可能与患者的自身免疫异常有关。目前也有学者^[12]的研究对扩张型心肌病的自身免疫学说并不完全支持,但多样化研究的碰撞更有利于对扩张型心肌病发病机制的了解,利用胸腺五肽对扩张型心肌病进行的免疫调节治疗证明了扩张型心肌病患者体内的免疫功能异常,这也为临床处理提供了更多的证据,积累了宝贵的经验。

参考文献

- [1] Fang W, Zhang J, He Z X. Myocardial ischemia in patients with dilated cardiomyopathy [J]. *Nucl Med Commun*, 2010, 31(11): 981-984.
- [2] Metzger T C, Anderson M S. Myocarditis: a defect in central immunetolerance? [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(4): 1251-1253.
- [3] 全国心肌炎心脏病专题研讨会组委会. 全国心肌炎心脏病专题研讨会纪要 [J]. *临床心血管病杂志*, 1995, 11(6): 324-326.
- [4] 郑筱萸. 《中药新药临床研究指导原则(试行)》 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 332-336.
- [5] Liu W, Li W M, Gao C, et al. Effects of atorvastatin on the Th1/Th2 Polarization of ongoing experimental autoimmune myocarditis in Lewis rats [J]. *J Autoimmun*, 2008, 25(4): 258-263.
- [6] 李鹏, 贾志梅, 马春燕, 等. 胸腺五肽联合比索洛尔对免疫介导大鼠扩张型心肌病的干预研究 [J]. *中国循环杂志*, 2013, 28(3): 230-232.
- [7] 贾志梅, 李鹏, 马春燕, 等. 胸腺五肽治疗大鼠扩张型心肌病的实验研究 [J]. *中国医科大学学报*, 2012, 41(7): 607-609.

- [8] 陆玉良, 杨向军. 新近发生扩张型心肌病患者外周血淋巴细胞 CD⁴⁺/CD⁸⁺比值的测定及其与左室射血分数的相关性 [J]. 浙江医学, 2009, 34(8): 312-324.
- [9] Haasken S, Auger J L, Binstadt B A. Absence of β 2 integrins impairs regulatory T cells and exacerbates CD⁴⁺ T cell-dependent autoimmune carditis [J]. *J Immunol*, 2011, 187(5): 2702-2710.
- [10] Suzuki J, Ogawa M, Futamatsu H, *et al.* A cyclooxygenase-2 inhibitor alters Th1/Th2 cytokine balance and suppresses autoimmune myocarditis in rats [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 40(5): 688-695.
- [11] Futamatsu H, Suzuki J, Mizuno S, *et al.* Hepatocyte growth factors ameliorates the progression of experimental autoimmune myocarditis: a potential role for induction of T helper cytokines [J]. *Circ Res*, 2013, 96(8): 823-832.
- [12] 黄广勇, 高航, 孟宪刚, 等. 扩张型心肌病的相关危险因素研究 [J]. 中国地方病学杂志, 2010, 29(40): 371-374.