

## 胸腺肽 $\alpha 1$ 联合氢化可的松治疗脓毒症休克的临床研究

王雅芹

承德市中医院 重症医学科, 河北 承德 067000

**摘要:** **目的** 探讨胸腺肽  $\alpha 1$  联合氢化可的松注射液治疗脓毒症休克的临床疗效。**方法** 收集 2014 年 3 月—2017 年 3 月在承德市中医院治疗的脓毒症休克患者 72 例, 根据用药差别分为对照组 (36 例) 和治疗组 (36 例)。对照组静脉滴注氢化可的松注射液, 50 mg 加入生理盐水 100 mL, 1 次/6 h。治疗组在对照组基础上皮下注射注射用胸腺肽  $\alpha 1$ , 10 mg 加入生理盐水 1 mL, 1 次/d。两组均经过 10 d 治疗。评价两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者血清学指标和 APACHEII 评分改善情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率和病死率分别为 83.33%、8.82%, 均分别显著优于对照组的 61.11%、32.14%; 两组比较差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血清降钙素原 (PCT)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、TOLL 样受体 4 (TLR4) 和 Toll/IL-1 受体衔接蛋白 (TIRAP) 水平均明显降低, 同组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组比对照组降低更显著, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 APACHEII 评分均显著降低, 同组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组 APACHEII 评分显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 胸腺肽  $\alpha 1$  联合氢化可的松注射液治疗脓毒症休克可有效降低机体炎症反应和 APACHEII 评分, 临床疗效较好, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 注射用胸腺肽  $\alpha 1$ ; 氢化可的松注射液; 脓毒症; 休克; 临床疗效; 病死率; 降钙素原

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)10-1942-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.10.029

## Clinical study on thymosin $\alpha 1$ combined with hydrocortisone in treatment of septic shock

WANG Ya-qin

Department of Intensive Care Unit, Chengde Hospital of TCM, Chengde 067000, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of thymosin  $\alpha 1$  combined with hydrocortisone in treatment of septic shock. **Methods** Patients (72 cases) with septic shock in Chengde Hospital of TCM from March 2014 to March 2017 were divided into control (36 cases) and treatment (36 cases) groups according to different treatments. Patients in the control group were iv administered with Hydrocortisone Injection, 50 mg added into normal saline 100 mL, once every 6 h. Patients in the treatment group were subcutaneous injection administered with Thymosin  $\alpha 1$  for injection on the basis of the control group, 10 mg added into normal saline 1 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 10 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the 28 d mortality rates, serological indexes and APACHEII score in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, clinical efficacy and mortality rates in the treatment group were 83.33% and 8.82%, which were significantly better than 61.11% and 32.14% in the control group, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the PCT, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TLR4, and TIRAP level in two groups were obviously decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And these serological indexes in the treatment group decreased more significantly than that the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the APACHEII score in two groups was significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the APACHE II score in the treatment group was obviously lower than that in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Thymosin  $\alpha 1$  combined with hydrocortisone can effectively reduce inflammatory response and APACHE II score in treatment of septic shock with good clinical efficacy, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Thymosin  $\alpha 1$  for injection; septic; Hydrocortisone Injection; shock; clinical efficacy; mortality rates; PCT

收稿日期: 2017-04-28

作者简介: 王雅芹 (1969—), 女, 副主任医师, 研究方向为内科危重症的诊治。Tel: 15831431008 E-mail: wangyaqin1969@163.com

脓毒症休克是指脓毒症患者在接受足够量的液体进行复苏后血压依然较低,并仍处于低灌注状态或脏器功能障碍,是导致患者死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。因此,寻找积极有效治疗手段对提高患者生存率是极为重要的。胸腺肽  $\alpha 1$  为一种多分子活性肽,具有降低机体炎性因子,提高机体免疫力和减轻炎症介质等作用<sup>[2]</sup>。氢化可的松具有抗炎、抗过敏、抑制免疫及抗毒、抗休克等作用<sup>[3]</sup>。基于上述研究,本文采用注射用胸腺肽  $\alpha 1$  联合氢化可的松注射液治疗脓毒症休克,取得了满意的效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

回顾性分析 2014 年 3 月—2017 年 3 月在承德市中医院进行治疗的 72 例脓毒症休克患者临床资料,其中男 38 例,女 34 例;年龄 25~76 岁,平均年龄 (43.72±1.84) 岁;病程 1~9 d,平均病程 (3.76±1.05) d。

纳入标准:(1)入选患者均符合 SCCM、ESICM 提出的脓毒症诊断标准<sup>[4]</sup>,对于感染或可疑感染患者,SOFA $\geq 2$  分可诊断脓毒症,同时采用 qSOFA 评分,即收缩压 (SBP) $\leq 100$  mmHg (1 mmHg=133 Pa),呼吸频率 $\geq 22$  次/min,意识改变,评分出现两项或两项以上阳性时可诊断脓毒症;(2)符合 Sepsis 3.0 诊断标准;(3)两组患者均取得知情同意。

排除标准:(1)患有肿瘤者;(2)对本研究药物过敏者;(3)伴有自身免疫性疾病者;(4)伴有凝血功能异常者;(5)伴有严重肝肾功能不全者;(6)妊娠或哺乳期妇女;(7)伴有传染性疾病者;(8)近期应用过免疫调节剂、免疫抑制剂等对本研究效果有影响的药物者;(9)伴有精神疾病者;(10)未取得知情同意者。

### 1.2 药物

注射用胸腺肽  $\alpha 1$  由 Patheon Italia S.p.A 生产,规格 1.6 mg/瓶,产品批号 140205、160109;氢化可的松注射液由山东新华制药股份有限公司生产,规格 2 mL:10 mg,产品批号 140117、160215。

### 1.3 分组及治疗方法

根据用药差别分为对照组 (36 例) 和治疗组 (36 例),其中对照组男 20 例,女 16 例;年龄 25~75 岁,平均年龄 (43.63±1.75) 岁;病程 1~8 d,平均病程 (3.71±1.02) d。治疗组男 18 例,女 18 例;年龄 25~76 岁,平均年龄 (43.84±1.92) 岁;病程 1~9 d,平均病程 (3.84±1.09) d。两组患者一

般资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予抗感染,维持水、电解质、酸碱平衡,扩容及营养支持等常规治疗。对照组静脉滴注氢化可的松注射液,50 mg 加入生理盐水 100 mL,1 次/6 h。治疗组在对照组基础上皮下注射注射用胸腺肽  $\alpha 1$ ,10 mg 加入生理盐水 1 mL,1 次/d。两组均治疗 10 d。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[5]</sup>

显效:治疗后,患者意识恢复正常,病情稳定,SBP $> 90$  mmHg,脉压差 $> 30$  mmHg,尿量 $> 30$  mL/h;有效:治疗后,患者意识较前改善,SBP $> 90$  mmHg,尿量较前也增加,并需要药物维持血液;无效:经过治疗后,未达到上述标准;死亡:治疗过程中患者死亡。

$$\text{总有效率} = (\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

### 1.5 观察指标

比较两组患者 28 d 病死率;采用双抗体免疫夹心法检测降钙素原 (PCT) 水平,采用 ELISA 法测定肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、TOLL 样受体 4 (TLR4)、Toll/IL-1 受体衔接蛋白 (TIRAP) 水平;对两组治疗前后 APACHEII 评分进行比较<sup>[6]</sup>,评分表总计 71 分,分值越大预后越差。

### 1.6 不良反应

对治疗期间可能发生的皮疹、头晕、消化道反应等药物相关不良反应进行对比。

### 1.7 统计学分析

采用统计学软件 SPSS 17.0 分析所得数据,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间计量资料比较采用方差分析,等级变量应采用秩和检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效和 28 d 病死率比较

治疗后,对照组患者显效 12 例,有效 10 例,在 28 例患者中病死 9 例,总有效率和病死率分别为 61.11%、32.14%;治疗组患者显效 21 例,有效 9 例,在 34 例患者中病死 3 例,总有效率和病死率分别为 83.33%、8.82%,两组总有效率和病死率比较差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 1 和 2。

### 2.2 两组血清学指标比较

治疗后,两组血清 PCT、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、TLR4、TIRAP 水平均明显降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ );且治疗组比对照组降低更显著,两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),

见表 3。

### 2.3 两组 APACHEII 评分比较

治疗后, 两组 APACHEII 评分均显著降低, 同

组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组 APACHEII 评分显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	死亡/例	总有效率/%
对照	36	12	10	6	8	61.11
治疗	36	21	9	4	2	83.33*

与对照组比较: \* $P < 0.05$   
\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组 28 d 病死率比较

Table 2 Comparison on 28 d mortality rates between two groups

组别	n/例	存活/例	病死/例	病死率/%
对照	28	19	9	32.14
治疗	34	31	3	8.82*

与对照组比较: \* $P < 0.05$   
\* $P < 0.05$  vs control group

表 3 两组者血清学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	PCT/(ng·mL <sup>-1</sup> )	IL-1β/(pg·mL <sup>-1</sup> )	TNF-α/(ng·L <sup>-1</sup> )	TLR4/(ng·mL <sup>-1</sup> )	TIRAP/(ng·mL <sup>-1</sup> )
对照	36	治疗前	4.28 ± 1.19	24.39 ± 3.21	95.41 ± 12.49	4.54 ± 0.61	16.43 ± 2.39
	28	治疗后	1.47 ± 0.12*	9.38 ± 1.25*	68.83 ± 9.62*	2.26 ± 0.14*	8.74 ± 1.37*
治疗	36	治疗前	4.25 ± 1.16	24.37 ± 3.16	95.38 ± 12.47	4.52 ± 0.63	16.48 ± 2.35
	34	治疗后	0.23 ± 0.05*▲	6.73 ± 1.21*▲	51.32 ± 9.56*▲	0.86 ± 0.07*▲	5.57 ± 1.26*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$   
\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组 APACHEII 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on APACHEII score between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	APACHEII/分
对照	36	治疗前	22.66 ± 5.41
	28	治疗后	13.64 ± 1.83*
治疗	36	治疗前	22.63 ± 5.38
	34	治疗后	9.85 ± 1.72*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$   
\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.4 不良反应比较

两组治疗过程中均无皮疹、头晕、消化道反应等药物不良反应发生。

### 3 讨论

脓毒症休克多继发于其他疾病导致的严重感

染, 病情重、进展快、致死率高, 对患者危害非常大, 其发生与发展涉及多个方面, 与机体多系统、多器官病理生理改变密切相关, 若不及时治疗极易危及生命。胸腺肽 α1 为一种多分子活性肽, 通过刺激外周血液淋巴细胞丝裂原来促进 T 淋巴细胞的成熟, 增加 T 细胞分泌 IFN、IL-2 等淋巴因子水平, 还可激活 CD4 细胞, 并增加前 NK 细胞的聚集, 而干扰素可使其细胞毒性增强, 进而阻止特异性免疫细胞凋亡, 抑制免疫逆转<sup>[2]</sup>。氢化可的松具有抗炎、抗过敏、抑制免疫及抗毒、抗休克、扩张血管及改善微循环等作用<sup>[3]</sup>。因此, 本研究对脓毒症休克患者采用注射用胸腺肽 α1 联合氢化可的松注射液进行治疗, 获得了满意的效果。

PCT 是一种新型的炎症标记物, 对感染性疾病诊断及成度评估具有重要意义<sup>[7]</sup>。TNF-α 可促使炎性细胞聚集、活化, 使得炎症反应加重<sup>[8]</sup>。IL-1β 属

于致炎因子的一种,参与机体组织破坏及水肿等多个病理过程<sup>[9]</sup>。在介导革兰阴性菌菌所引起的脓毒症患者中 TLR4 起着重要作用,随着炎症的进展 TLR4 水平持续增高,并刺激 TIRAP 表达增多,进而激活免疫炎症反应<sup>[10]</sup>。本研究中,同治疗前相比,两组患者治疗后血清 PCT、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、TLR4、TIRAP 水平明显降低,但治疗组降低更显著 ( $P < 0.05$ )。说明注射用胸腺肽  $\alpha 1$  联合氢化可的松注射液可有效降低机体炎症反应。此外,治疗后,治疗组的总有效率为 83.33%,明显高于对照组的 61.11%;治疗后,治疗组的病死率为 8.82%,显著低于对照组的 32.14%。治疗后,两组 APACHEII 评分均降低,但治疗组降低更显著 ( $P < 0.05$ )。说明注射用胸腺肽  $\alpha 1$  联合氢化可的松注射液治疗脓毒症休克效果显著。

综上所述,注射用胸腺肽  $\alpha 1$  联合氢化可的松注射液治疗脓毒症休克可有效降低机体炎症反应,可明显降低 APACHEII 评分,临床疗效较好,具有较好的临床应用价值。

#### 参考文献

- [1] 姚咏明,柴家科,林洪远. 现代脓毒症理论与实践 [M]. 北京: 科学出版社, 2005: 245-248.
- [2] 童郁崑,黄阿农,郑苏芹. 胸腺肽  $\alpha 1$  的药理作用和临床应用 [J]. 安徽医药, 2003, 7(6): 422-423.
- [3] 陈文冲,阿不力米提. 甲泼尼龙治疗严重脓毒症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(2): 224-227.
- [4] 唐昊,刘冬,张画羽,等. 三版国际脓毒症诊断标准诊断效能分析 [J]. 解放军医学杂志, 2016, 41(4): 295-300.
- [5] 孙明,王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 102-103.
- [6] 冯仕彦. APACHE II 评分在 ICU 中的应用 [J]. 四川医学, 2003, 24(10): 1003-1004.
- [7] 卯建,赵滢,苏艳丹,等. PCT 定量检测在细菌感染中的临床应用 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(1): 37-38.
- [8] 王永芹,李治国. 血清脂联素、TNF- $\alpha$ 、CRP 在脓毒症患者中的临床应用价值分析 [J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30(4): 528-530.
- [9] 计鹏,胡大海,杨晨,等. 重度烧伤并发脓毒症 64 例血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平测定及其相关性分析 [J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(9): 1173-1174.
- [10] 齐明禄,杨敬平,银雪. 外周血中 TLR4、TIRAP 表达与脓毒症相关性研究 [J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(1): 19-22.