

表 2 云硒冲剂对免疫功能的影响

分组	例数(n)	CD ₃ (%)	CD ₄ (%)	CD ₈ (%)	CD ₄ /CD ₈	LBT(%)
正常人	10	65.6±5.56	45.0±3.4	30.5±1.9	1.58±0.61	71
单纯化疗组	8	52.6±6.21	32.3±3.4	34.0±3.5	1.05±0.20	52
云硒冲剂组	16	65.4±5.69*	44.1±2.9*	29.8±2.8**	1.48±0.60***	71
云芝多糖组	11	54.8±8.22	39.2±4.5	31.6±3.8	1.09±4.30	58.5

与单纯化疗组相比: * P < 0.01; ** P < 0.05; *** P < 0.001

CD₃、CD₄、CD₄/CD₈、LBT 与正常组比较差别无显著性。说明: 化疗药物既杀伤肿瘤细胞, 也杀伤正常 WBC、PLT, 抑制免疫系统, 使免疫调节功能紊乱, 而云硒冲剂可保护机体 WBC、PLT, 增强 T 淋巴细胞活性, 而降低 CD₈ 抑制细胞活性, 恢复免疫调节机能, 从而帮助患者增强抵抗力, 抵御疾病。

参考文献:

[1] Albelda SM. Role of integrins and other cell adhesion molecules in

tumor progression and metastasis[J]. Lab invest, 1993, 68(1): 4
 [2] 王 夔. 生命科学中的微量元素[M]. 北京: 中国计量出版社, 1991: 5.
 [3] 张军东, 韩广轩, 常 英, 等. DAN 荧光法测定云硒冲剂中硒的含量[J]. 药实践杂志, 2002, 20(4): 243.
 [4] 吴敏毓. 医学免疫学[M]. 第 2 版. 合肥: 中国科技大学出版社, 1995: 131.

收稿日期: 2004- 02- 24

国内胸腺肽的药理学研究及临床应用进展

蓝晓红, 王 莉(中国人民解放军第 81 医院, 江苏 南京 210002)

摘要 目的: 介绍国内对胸腺肽在临床应用疗效的研究。方法: 概述近十年来国内胸腺肽的药理学研究和临床应用状况。结果: 胸腺肽有较强免疫功能并在临床各科获得应用, 能明显改善临床症状。结论: 胸腺肽在临床值得推广, 但还有待于进一步扩大病例进行研究。

关键词 胸腺肽; 药理学研究; 临床应用

中图分类号: R967 文献标识码: B 文章编号: 1006- 0111(2004)04- 0157- 03

胸腺肽是从小牛或猪等动物胸腺中分离出来的、分子量为 1~ 1.5KD、由 108 个氨基酸残基组成的一种含有生物活性的多肽。近十几年来国内外不少专家投入了相当的精力对其研究, 取得显著成效。现将国内胸腺肽的研究概况综述。

1 药理学研究

胸腺肽作为一种从动物组织中提取出来的天然活性多肽物质, 它能促使 T 前体淋巴细胞分化为成熟的 T 淋巴细胞, 成熟的 T 淋巴细胞主要为 CD₄⁺ 和 CD₈⁺ 两大亚群。激活的 T 淋巴细胞亚群通过分泌细胞因子完成亚群间的免疫协调, 调控机体的免疫平衡。近十多年来国内外学者主要集中于免疫系

统的研究。大量研究表明, 胸腺素在免疫系统中占据着重要的地位。胸腺素对免疫系统的作用途径有两个: 一是通过形形色色的神经内分泌通路, 改变激素的水平, 其作用主要表现为调阶下丘脑- 垂体- 肾上腺(HPA)轴, 从而间接地作用于宿主的防御机制; 二是直接介入到免疫系统中发挥作用, 例如, 促进 T 细胞的成熟与分化, 刺激淋巴细胞分泌淋巴因子等。总之, 大量实验表明, 胸腺素在免疫系统中占据着重要地位, 在免疫抑制状况下, 可以改善重组免疫机能; 而且, 它还能调节糖皮质激素的分泌, 这说明它可能具有抗应激作用。研究还发现胸腺素具有抗衰老作用。王会艳^[1]等研究胸腺肽作为一种免疫增强剂是否参与调节应激免疫系统的作用, 心理应激采用可控/不可控电击的模型, 结果表明, 老年大鼠受到 6d、每天半小时的可控或不可控的足底电

作者简介: 蓝晓红, 女, 学士学位。

击后,与不受电击的对照组相比,不可控组老年大鼠的免疫功能明显下降,而可控组没有明显变化,肾上腺糖皮质激素的分泌在受到电击后显著升高。这两个事实说明长期应激对免疫系统造成了破坏作用。腹腔注射胸腺肽(共6次,隔日一次)能拮抗这种变化,改善应激情况下老年大鼠的体液免疫功能,并能抑制肾上腺糖皮质激素的上升趋势,说明胸腺肽不但具有增强免疫力的作用,而且有明显的抗应激抗衰老作用。

2 胸腺肽在临床的应用

2.1 肿瘤科的应用

机体的免疫状态与肿瘤的发生、发展的关系密切,免疫功能低下或受抑制,肿瘤发生率高。胸腺肽与环磷酰胺合用对小鼠的抑瘤率(54%)优于单用环磷酰胺(20%)且巨噬细胞毒素水平也较高,认为胸腺肽可能通过间接途径对小鼠巨噬细胞的抗癌效应有一定的调节作用。

朱捷^[2]等对在接受放、化疗的过程中恶性肿瘤患者给予胸腺肽治疗,随机分为试验和对照两组,试验组应用胸腺肽后 CD_4^+ 升高, CD_3^+ 下降, CD_4^+/CD_3^+ 比例失调改善,差异有显著性意义($P < 0.05$),而对照组则无差异($P > 0.05$),说明胸腺肽对细胞免疫功能有促进作用。研究表明胸腺肽可改善肿瘤化疗患者机体的免疫状态,缓解化疗后免疫功能的进一步抑制。

为了增强乳腺癌患者对化疗的耐受性,减轻化疗对免疫的抑制作用,提高患者的免疫功能,申郑堂^[3]等对96例乳腺癌化疗患者随机分为对照组和用药组。对照组单用化疗,用药组在化疗期间合并使用胸腺肽,化疗前后测定两组外周血T淋巴细胞亚群(CD_4 、 CD_8 、 CD_4/CD_8)、白细胞介素2受体(IL-2R)、NK细胞阳性率。研究结果表明胸腺肽能显著改善乳腺癌化疗患者的细胞免疫功能。

2.2 骨科的应用

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种尚未完全阐明其病因的顽固性疾病,严重危害着人民的健康。张志超^[4]等对57例RA患者,均按照国内外有关RA标准而确诊,分别进行红细胞 C_3b 受体(CR1)花环形成试验(RCR)和红细胞免疫复合物[RICR]花环形成试验。治疗前后RCR值分别为 13.54 ± 0.83 和 15.68 ± 1.01 ; RICR值分别为 9.03 ± 1.16 和 7.34 ± 0.81 。以上结果表明RA患者用胸腺肽治疗后RCR较治疗前有明显升高,与正常对照组(15.93 ± 0.56)相比较无显著性差异($P > 0.05$);而RICR值治疗后则较治疗前有明显下降,已接近于正常对照(6.42 ± 0.07),提示胸腺肽治疗确有提高RA患者红细胞免疫功能

的作用。

2.3 传染科的应用

2.3.1 治疗肺结核

近年来肺结核病人有增多的趋势,复治及耐药病人增多,免疫治疗是结核治疗的一个重要组成部分,特别是重症难治结核病患者因其免疫功能低下,常规的抗结核药难以奏效,而需用免疫制剂来调整提高患者免疫力达到增强治疗效果的目的。谢健^[5]等考虑到肺结核的发病机制与细胞免疫有关,研究了大剂量胸腺肽治疗继发性肺结核对外周血T淋巴细胞亚群的影响。分为观察组与对照组,两组均采用3HREP/6HR方案。观察组在此基础上加用胸腺肽,以间接免疫荧光法测观察组、对照组用药前后外周血T淋巴细胞亚群 CD_4^+ 增高, CD_8^+ 下降, CD_4^+/CD_8^+ 比值增高,与对照组比较有显著性差异($P < 0.01$),症状改善,痰菌阴转,病灶吸收等百分率均比对照组优。表明了大剂量胸腺肽治疗肺结核病人可增强免疫功能,促使症状改善及病变恢复。

2.3.2 治疗慢性乙型肝炎

据报道胸腺肽(thymosin)除增加机体免疫应答治疗免疫缺陷和肝病外,还可以缓解慢性乙型肝炎(CHB)患者病情,抑制HBV复制,而无明显副作用。目前,临床上胸腺肽主要用于治疗慢性乙型肝炎。特别是进口胸腺肽组分 α_1 (T α_1)已能人工合成,商品名日达仙,进入国内后,虽然疗效比较确切,但是价格昂贵不为大多数乙肝患者所接受。

张宜均^[6]等以国产胸腺肽多组份混合液经静脉大剂量滴注法治疗慢性乙型肝炎患者,每日一次200mg,疗程3个月,同时设单用干扰素及一般护肝降酶治疗为对照组。研究显示,大剂量胸腺肽组治疗患者70%谷丙转氨酶(ALT)恢复正常,HBsAg阴转者占55%,另18%~20%患者HBV-DNA含量降低, CD_4^+/CD_8^+ 细胞比值上升,疗程稍高于疗程6个月的干扰素治疗组,远优于2个月疗程的一般护肝降酶治疗组。患者对大剂量胸腺肽均有良好的耐受性,未见明显副作用。证实了大剂量多组份的胸腺肽注射液可用于治疗CHB,且价格较进口胸腺肽更易于被患者接受。

2.4 肾内科的应用

于文慧^[7]等应用胸腺肽治疗等观察维持性血液透析(MHD)患者治疗前后T淋巴细胞功能的变化。研究表明胸腺肽治疗前MHD患者的T淋巴细胞转化功能明显低于正常对照组($P < 0.05$),与大多数学者的研究一致,也证实了MHD患者经胸腺肽治疗后其TD淋巴细胞转化功能较治疗前明显提高($P < 0.05$),且用胸腺肽治疗后,其T淋巴细胞转化功能与正常对照组比较无明

显性差异($P > 0.05$),表明胸腺肽可明显改善 MHD 患者低下的 T 淋巴细胞转化功能。

2.5 儿科的应用 反复呼吸道感染(RRTI)是儿科常见病,其病因和发病机制较为复杂。原发或继发性 T 淋巴细胞功能低下是 RRTI 的重要因素,也有学者研究表明 RRTI 与红细胞免疫功能异常也有密切关系,为此国内不少学者进行了研究。RRTI 与患儿的免疫功能有关,刘树刚^[8]等随机选取 2 年内就诊的 RRTI 患者 14 例为观察组进行研究。其研究结果表明,少量多次应用胸腺肽能较好地提高患儿的细胞亚群及免疫球蛋白水平,增强患儿抗感染能力。

此外,RRTI 与患儿的原发性红细胞免疫低下有关。尉国昌^[9]等研究胸腺肽对反复呼吸道感染(RRTI)患儿红细胞粘附功能的影响。用酵母菌花环法检测胸腺肽治疗前后 RRTI 患儿红细胞免疫 C₃b 受体花环率(E-C₃bRR)和红细胞免疫复合物花环率(E-ICR)的变化。结果显示 RRTI 患儿感染急性期和间歇期 E-C₃bRR 皆明显低于对照组($F = 15.54, q = 7.87, P < 0.01$),而 E-ICR 组间比较无显著性差异($F = 2.11, P > 0.05$)。胸腺肽治疗后 RRTI 患儿 E-C₃bRR 显著增高,与治疗前比较有显著性差异($t = 6.58, P < 0.05$),而 E-ICR 治疗前后差异无显著性。从而表明胸腺肽对 RRTI 患儿红细胞免疫粘附功能有明显增强作用。

2.6 呼吸科的应用

2.6.1 用于支气管哮喘 支气管哮喘是一种以 T 细胞、嗜酸性细胞等多种细胞气管壁浸润的慢性气管炎症。而且反复发作,患者由于感染及炎性细胞的活化,导致患者的白细胞吞噬作用和细胞的免疫功能明显低下,造成了机体对外来易感物的易感性。而抗生素及激素的使用仅能控制发作。杨友湘^[10]对胸腺肽治疗哮喘 30 例进行研究,表明了胸腺肽对支气管哮喘的细胞免疫和体液免疫都有增强和调节作用,治疗前后有显著性差异。胸腺肽含有生物活性多肽激素,它具有增活 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的活性,提高自然杀伤细胞对细胞的内外抗原菌杀伤作用,B 淋巴细胞有直接诱导细胞分化及增强抗

体合成作用,提示胸腺肽能提高机体的细胞和体液免疫功能,适合支气管哮喘的免疫治疗。

2.6.2 用于 SARS 非典型性肺炎是一种急性的呼吸系统感染,自 2002 年 11 月以来已在 20 多个国家和地区小范围流行,被称为 SARS。SARS 是一种新病原引起的,临床上主要表现为肺炎。世界卫生组织已经确定 SARS 为一种轮状病毒,其与流感病毒有亲缘关系。SARS 病人的治疗主要是抗病毒,提高机体免疫力,胸腺肽能促进 T 淋巴细胞分化为成熟的具有免疫功能的 T 淋巴细胞,增强机体的细胞免疫功能,胸腺肽在非典型定点医院已用于增强机体免疫力,治疗和预防非典型肺炎临床疗效好,副作用少,目前尚未发现明显不良反应,有待于日后进一步研究。

参考文献:

- [1] 王会艳,肖健,耿晓峰,等.胸腺肽对心理应激引起老年大鼠免疫功能降低的改善作用[J].心理学报,1999,31(3):330.
- [2] 朱捷,王璐.胸腺肽对恶性肿瘤化疗病人免疫功能的影响[J].首都医药,1999,6(8):43.
- [3] 申郑堂,邬玉辉,刘少华.胸腺肽对乳癌化疗病人免疫的影响[J].中国现代医学杂志,1999,9(9):15.
- [4] 张志超,孙亚欣.胸腺肽对类风湿关节炎患者红细胞免疫功能的影响[J].细胞与分子免疫学杂志,1998,14(2):154.
- [5] 谢健,林喻峰,毛有蓉,等.大剂量胸腺肽治疗肺结核对外周血 T 淋巴细胞亚群的影响[J].泸州医学院学报,2001,24(3):223.
- [6] 张宜俊,李灼亮,刘树人,等.大剂量国产胸腺肽治疗慢性乙型肝炎的免疫指标和临床视察[J].上海免疫学杂志,1997,17(4):219.
- [7] 于文慧,姜建丽,马腾骧,等.胸腺肽对维持性血透患者免疫功能的影响[J].中华肾脏病杂志,1998,14(1):23.
- [8] 刘树刚,国献素,马艳书,等.胸腺肽对 24 例呼吸道感染患儿免疫功能的影响[J].北京军区医药,2000,12(5):352.
- [9] 尉国昌,董增义,张秋业,等.胸腺肽对反复呼吸道感染患儿红细胞 C₃b 受体活性影响[J].齐鲁医学杂志,1999,14(3):162.
- [10] 杨友湘.胸腺肽对支气管哮喘免疫功能的影响[J].黑龙江医药科学,2001,24(2):70.

收稿日期:2003-10-15