

# 胸腺法新的临床应用进展

司继刚\*, 曹原, 赵群(淄博市中心医院药学部, 山东淄博 255036)

中图分类号 R967 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)23-3304-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.23.48

**摘要** 目的:为临床合理使用胸腺法新提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对胸腺法新的临床应用进展进行归纳和总结。结果:胸腺法新在病毒性肝炎、感染性疾病、免疫缺陷性疾病、脓毒血症和肿瘤等疾病治疗方面均显示出良好的免疫调节作用和应用前景。结论:胸腺法新在药品说明书规定的适应症外应用于多种疾病,尚属超说明书用药,其治疗价值和安全性还有待进一步研究探讨。

**关键词** 胸腺法新;临床应用;进展

胸腺法新(Thymalfasin)临床应用广泛,在病毒性肝炎、感染性疾病、免疫缺陷性疾病、脓毒血症和肿瘤等疾病治疗方面均显示出良好的免疫调节作用和应用前景,但胸腺法新药品说明书仅批准适用于18岁以上慢性乙型肝炎患者和作为免疫损害患者的疫苗免疫应答增强剂。笔者拟对胸腺法新的药理作用、临床应用进展进行归纳和总结,以期临床合理用药提供参考。

## 1 药理作用

胸腺法新又称胸腺肽 $\alpha_1$ (Thymosin  $\alpha_1$ ),是由28个氨基酸组成的注射用小分子多肽类免疫制剂,最早由胸腺提取,现已化学合成。药理试验表明,胸腺法新可促进T细胞在胸腺内增生、分化及成熟,调节T淋巴细胞亚群比例,具有免疫调节功能<sup>[1]</sup>。胸腺法新还可诱导巨噬细胞、白细胞介素、干扰素等因子产生,使机体受抑制的免疫功能得到改善<sup>[2]</sup>。胸腺法新临床应用时不应作肌内注射或静脉滴注,应使用1 ml注射用水溶解后立即进行皮下注射。

## 2 临床应用

### 2.1 用于乙肝患者

王治<sup>[3]</sup>的临床数据表明,胸腺法新联合重组人干扰素 $\alpha$ -2b治疗慢性乙型肝炎患者40例,取得良好效果。对照组为单用重组人干扰素 $\alpha$ -2b,治疗组为胸腺法新联合重组人干扰素 $\alpha$ -2b,结果,治疗组与对照组相比,患者HBV DNA病毒学转换率、乙型肝炎e抗原(HBeAg)血清学转换率差异均有统计学意义。具体用药方法为,第1月给予重组人干扰素 $\alpha$ -2b 300万IU, qd, im;第2~3月改为隔日300万IU, im;胸腺法新用法为每次1.6 mg, 2次/周, sc, 连续用药6个月。胸腺法新可促进重组人干扰素 $\alpha$ -2b效应的增强,当两种药物需要同日使用时,一般早上给予胸腺法新,晚上注射重组人干扰素 $\alpha$ -2b。白雪松等<sup>[4]</sup>应用恩替卡韦联合胸腺法新治疗HBeAg阳性乙肝患者的研究显示,其可提高HBeAg转阴率和HBeAg/乙肝e抗体(抗-HBe)转换率,改善乙肝患者肝纤维化指标。

### 2.2 用作疫苗增强剂

Panatto D等<sup>[5]</sup>研究发现,胸腺法新作为免疫增强剂可增强流感疫苗的免疫应答,特别是对于老年患者及免疫应答弱的患者效果较好。胸腺法新能增强T细胞、树突细胞和抗体的免疫应答反应,可作为免疫缺陷患者的疫苗增强剂使用,推荐剂量为1.6 mg, 2次/周, sc, 每次相隔3~4 d, 疗程持续4周(共8

针),第1针应在接种疫苗后马上给予。Tuthill C等<sup>[6]</sup>的研究显示,每次使用2倍常规剂量的胸腺法新可使接种流感H1N1疫苗的患者获得更快、更有效的免疫应答反应。

### 2.3 用于感染性疾病

社区获得性重症肺炎是呼吸科和重症监护室(ICU)中常见的危重病症。侯立朝等<sup>[7]</sup>的研究表明,老年重症肺炎急性期患者细胞免疫功能低下,使用免疫调节剂胸腺法新可改善机体细胞免疫功能,有益于临床预后及转归。方喜斌等<sup>[8]</sup>观察了胸腺法新对社区获得性重症肺炎老年患者T淋巴细胞亚群及体液免疫球蛋白的影响。对照组患者入院后经口-气管插管接呼吸机辅助通气,并先按经验予抗感染等对症支持治疗,然后根据细菌培养结果调整抗菌药物使用;观察组患者在对照组治疗的基础上加用胸腺法新1.6 mg, bid, sc, 治疗1周。两组患者治疗1周后显示,胸腺法新可提高社区获得性重症肺炎老年患者体内CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞亚群比例,有效提高其免疫力。李凡等<sup>[9]</sup>将胸腺法新用于治疗老年慢性支气管炎急性发作期患者的治疗,与加用胸腺法新的对照组相比,对照组取得更好的临床效果,且疗效显著。Dalm VA等<sup>[10]</sup>的研究认为,免疫缺陷是难治性慢性化脓性鼻窦炎的重要发病原因,应用胸腺法新同样可使该类患者获得益处。

### 2.4 用于脓毒血症

脓毒血症(Sepsis)是指由感染引起的全身炎症反应综合征(Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS),致死率高,免疫功能紊乱是脓毒血症患者死亡的主要原因。Payen D等<sup>[11]</sup>认为,胸腺法新是应用前景广阔的免疫增强剂,脓毒血症患者使用可获得益处。Xiang XS等<sup>[12]</sup>的临床对照试验表明,脓毒血症患者治疗组早期使用胸腺法新,28 d死亡率为26%,未使用胸腺法新的对照组死亡率为36%,二者差异有统计学意义。其动物实验表明,胸腺法新联合地塞米松可有效提高患脓毒血症小鼠的生存率。

### 2.5 用于肿瘤患者

宋继勇等<sup>[13]</sup>研究胸腺法新应用于肿瘤复发的预防,超“杭州标准”的肝脏恶性肿瘤肝移植术后共13例患者应用胸腺法新,与未应用该药物患者比较,急性排异反应发生率无显著差异,所有患者均未出现其他不良反应。肝脏移植术后联合应用免疫抑制剂,胸腺法新虽有提高机体免疫功能的作用,但免疫抑制剂足以拮抗其引起急性排异反应;胸腺法新同时还是免疫调节剂,具有双向调节机体免疫功能的作用,在提高免疫功能的同时,对处于免疫激活状态的机体还会下调某种免疫

\* 副主任药师, 硕士。研究方向:医院药事管理和临床药学。电话:0533-2360358。E-mail: sjg1019@163.com

功能,甚至可能诱导免疫耐受。胸腺法新未能增加急性排异反应发生率,在肝脏移植患者中应用是安全的。

蔡鹏等<sup>[14]</sup>探讨了胸腺法新对非小细胞肺癌(NSCLC)化疗患者免疫功能的影响。结果显示,采用长春瑞滨+顺铂(NP方案)化疗方案的患者分为两组,对照组38例,试验组40例,试验组是在对照组基础上加用胸腺法新每次1.6 mg,2次/周,直至化疗疗程结束。比较治疗前后两组患者免疫功能的变化,试验组患者治疗后血清CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>和NK细胞明显升高,CD8<sup>+</sup>明显下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ );对照组患者治疗后血清CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>和NK细胞明显降低,CD8<sup>+</sup>明显升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。因此,对NSCLC患者进行化疗的同时,应用胸腺法新可显著增强机体的免疫功能。林峰等<sup>[15]</sup>观察胸腺法新对晚期食管癌化疗患者免疫功能的影响,也得出相似的结论。Li J等<sup>[16]</sup>的研究发现,胸腺法新与TOLL样受体(TLR2受体)具有高亲和力,可激发人体的免疫反应,其与环磷酰胺联合使用对肿瘤组织生长的抑制效应较环磷酰胺单用好。

恶性肿瘤的发生、发展与机体的免疫功能关系密切,患者普遍存在T淋巴细胞介导的细胞免疫功能下降所致的免疫功能紊乱。这可能与癌细胞产生大量免疫抑制因子造成患者T淋巴细胞数量减少、T淋巴细胞亚群比例失调和T淋巴细胞功能改变有关。而无论手术、放射治疗和化疗等都会进一步降低机体的免疫功能。胸腺法新主要作用于T细胞,对T细胞的分化和成熟都具有明显的加速作用,它能有效地增加T细胞的前体数量,加速其他淋巴细胞的分化成熟。在恶性肿瘤合并肺部感染的患者中,T细胞的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>亚群比例都会低于正常值。胸腺法新可使患者体内的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>所占的比例上升,重建免疫机制、增强患者的细胞免疫功能,再加上抗菌药物的配合治疗,更有利于患者的治疗<sup>[17]</sup>。

## 2.6 其他

带状疱疹(Herpes zoster)的病原体为水痘-疱疹病毒,带状疱疹的发生和发展与T细胞群及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>失衡有关。李达等<sup>[18]</sup>对42例带状疱疹患者经加用胸腺法新治疗后,较未加用胸腺法新的40例患者的皮疹结痂、疼痛缓解及疼痛消失时间均有明显差异,取得满意疗效,可供临床借鉴。

## 3 结语

近年来,胸腺法新作为免疫增强剂用于临床治疗各种免疫缺陷病、自身免疫性疾病、肿瘤及严重的难治性感染等疾病。胸腺法新可提高树突细胞的活性,诱导抗体生成,还可调节细胞因子和化学因子的产生<sup>[19]</sup>。Garaci E等<sup>[20]</sup>报道,重症肺炎、严重脓毒症等危重疾病患者在积极控制感染的情况下,使用胸腺法新可以缓解病情及改善预后。基础研究和临床研究提示,胸腺法新可以治疗类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征等自身免疫性疾病,但目前由于缺乏胸腺法新针对自身免疫性疾病的对照临床试验,还不能肯定其治疗作用。许冬梅等<sup>[21]</sup>的研究证实,胸腺法新对感染性休克、急性呼吸窘迫综合征、腹膜炎、巨细胞病毒感染、结核病、肺感染、败血症、胃肠及全身感染、肝硬化自发性腹膜炎等具有临床应用价值,但至今还未被批准认可这些适应证,为超说明书用药。药品说明书是具有法律效力的文书,如果超说明书用药,应遵循循证医学,有临床试验和科学证据,且对患者有利,结合患者知情权可不限医师应用。但是,医师应有临床用药风险

的防范措施,以免出现不必要的医疗纠纷<sup>[22]</sup>。胸腺法新的治疗价值和安全性还有待临床进一步研究。

## 参考文献

- [1] Xue XC, Yan Z, Li WN, *et al.* Construction, expression, and characterization of thymosin alpha-1 tandem repeats in *Escherichia coli*[J]. *Biomed Res Int*, 2013, doi: 10.1155/2013/720285.
- [2] Serafino A, Pica F, Andreola F, *et al.* Thymosin  $\alpha$ 1 activates complement receptor-mediated phagocytosis in human monocyte-derived macrophages[J]. *J Innate Immun*, 2014, 6(1): 72.
- [3] 王治. 重组人干扰素 $\alpha$ -2b联合胸腺法新治疗慢性乙型肝炎分析[J]. 中国医药导刊, 2013, 15(6): 995.
- [4] 白雪松, 张丰晓, 卢锋, 等. 恩替卡韦联合胸腺肽 $\alpha$ 1治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎疗效[J]. 江苏医药, 2014, 40(5): 576.
- [5] Panatto D, Amicizia D, Lai PL, *et al.* Utility of thymosin alpha-1 (Zadaxin) as a co-adjuvant in influenza vaccines: a review[J]. *J Prev Med Hyg*, 2011, 52(3): 111.
- [6] Tuthill C, Rios I, De Rosa A, *et al.* Thymosin  $\alpha$ 1 continues to show promise as an enhancer for vaccine response[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1 270: 21.
- [7] 侯立朝, 熊利泽, 尚磊, 等. 胸腺肽 $\alpha$ 1对重症肺部感染患者T淋巴细胞亚群比例的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2006, 26(11): 1 005.
- [8] 方喜斌, 吴令杰, 李淑娴, 等. 注射用胸腺法新对社区获得性重症肺炎老年患者体内T淋巴细胞亚群及血清免疫蛋白的影响[J]. 广东医学, 2014, 35(3): 451.
- [9] 李凡, 谢滨萱, 李亚新, 等. 注射用胸腺法新治疗老年慢性支气管炎急性发作期的临床疗效分析[J]. 实用老年医学, 2012, 26(2): 173.
- [10] Dalm VA, de Wit H, Drexhage HA. Thymosin  $\alpha$ 1: a novel therapeutic option for patients with refractory chronic purulent rhinosinusitis[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1 270: 1.
- [11] Payen D, Monneret G, Hotchkiss R. Mmunotherapy-a potential new way forward in the treatment of sepsis[J]. *Crit Care*, 2013, 17(1): 118.
- [12] Xiang XS, Li N, Zhao YZ, *et al.* Combination therapy with thymosin alpha-1 and dexamethasone helps mice survive sepsis[J]. *Inflammation*, 2014, 37(2): 402.
- [13] 宋继勇, 杜国盛, 朱志东, 等. 胸腺法新在肿瘤患者肝移植术后应用的安全性研究[J]. 中华损伤与修复杂志: 电子版, 2014, 9(2): 166.
- [14] 蔡鹏, 陈桂明, 杨先国, 等. 胸腺肽 $\alpha$ 1对非小细胞肺癌化疗患者免疫功能的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2014, 21(3): 261.
- [15] 林峰, 吕叶, 刘涛, 等. 胸腺肽 $\alpha$ 1对晚期食管癌化疗患者免疫功能的影响[J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(7): 69.
- [16] Li J, Cheng Y, Zhang X, *et al.* The in vivo immunomodulatory and synergistic anti-tumor activity of thymosin  $\alpha$ 1-thymopentin fusion peptide and its binding to TLR2[J].

# 糖皮质激素治疗急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的抗炎机制研究进展

周 绚<sup>1\*</sup>, 杨文贤<sup>2</sup>(1.重庆市中山医院药剂科, 重庆 400020; 2.第三军医大学全军免疫学研究所, 重庆 400038)

中图分类号 R967 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)23-3306-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.23.49

**摘要** 目的:为糖皮质激素(GC)治疗急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)提供实践和理论依据。方法:查阅近5年来国内外相关文献,对GC治疗ALI/ARDS的基础研究、临床应用、抗炎机制等方面的进展进行归纳和总结。结果:共查阅到相关文献129篇,其中有效文献84篇。GC抗炎机制众多,药理作用广泛,对于治疗ALI/ARDS的效果褒贬不一,剂量-时间-效应关系尚不明确。结论:GC治疗ALI/ARDS的抗炎效果理论上是可行的,临床疗效可能更依赖的是医师针对患者的个体化治疗。

**关键词** 糖皮质激素;急性肺损伤;急性呼吸窘迫综合征;抗炎

临床应用糖皮质激素(Glucocorticoid, GC)治疗急性肺损伤(Acute lung injury, ALI)/急性呼吸窘迫综合征(Acute respiratory distress syndrome, ARDS)已有近50年历史。随着对GC的深入研究及广泛应用,国内外学者发现GC预防及治疗ALI/ARDS的主要作用机制是抗炎和抗纤维化。在ALI/ARDS的病理发展过程中,失控的炎症反应是伴随始终的,这使得GC的抗炎作用尤显重要。笔者查阅近5年来国内外相关文献,共查阅到相关文献129篇,其中有效文献84篇,对GC治疗ALI/ARDS抗炎机制的研究进展进行归纳和总结。

## 1 理论基础

ALI是指由心源性以外的直接和间接致伤因素导致的肺泡上皮细胞及肺血管内皮细胞损伤,造成弥散性肺间质及肺泡内水肿、肺不张,导致急性进行性呼吸困难和低氧血症,其发展至严重阶段(氧合指数 $<200$ )被称为ARDS。

当ALI/ARDS发生时,机体会分泌大量细胞因子,从而激活下丘脑-腺垂体-肾上腺皮质轴,导致肾上腺皮质激素分泌失调,昼夜节律紊乱。同时,炎性细胞释放多种促炎介质,使局部或全身出现特异性皮质激素拮抗。这两者都会导致过度免疫调节,使机体难以控制炎症反应,进一步出现重症相关性肾上腺皮质功能不全(Critical illness-related corticosteroid insufficiency, CIRCI),使肾上腺皮质激素不能被及时、充分利用<sup>[1]</sup>。因此,及时给予外源性替代剂量的GC治疗ALI/ARDS患者,

理论上是合理、可行的。

## 2 临床用药

长期以来,国内外学者对GC治疗ALI/ARDS的效果、时机、剂量、疗程及并发症都存有争议,至今尚未达成一致意见。

Weigelt JA等<sup>[2]</sup>、Spurg CL等<sup>[3]</sup>、Luce JM等<sup>[4]</sup>和Bone Rc等<sup>[5]</sup>的研究不支持早期应用大剂量GC预防ARDS,认为GC治疗并不能改善患者的肺功能,且会增加感染的发生率,不能减少ARDS患者的病死率。Meduri GU等<sup>[6]</sup>和Marik PE等<sup>[7]</sup>的研究认为,ARDS早期用甲基泼尼松龙治疗,可以减轻肺组织损伤,减少肺组织液渗出和中性粒细胞聚集,显著改善肺功能及机械通气时间,显著降低死亡风险。

Schell-Chaple HM等<sup>[8]</sup>发现,尽管甲基泼尼松龙对患者的病情有所改善,但研究结果并不支持将甲基泼尼松龙作为ARDS晚期患者的常规用药。Steinberg KP等<sup>[9]</sup>指出,在ARDS发生2周后使用甲基泼尼松龙,可能导致患者病死率升高。Meduri GU等<sup>[6]</sup>、Tang BM等<sup>[10]</sup>表示,在脓毒症、感染性休克或ARDS早期,不推荐短时间应用大剂量GC治疗,但可在1周以内应用小剂量GC的补充方法;在ARDS晚期,推荐应用中等量的GC治疗,如果初始有效,即可应用较长时间,如果无明显效果,则停用。

GC作为广谱抗炎药物用于治疗ALI/ARDS理论上有效,但临床应用仍然存在争议,笔者认为这与经治医师对患者的

*Cancer Lett*, 2013, 337(2):237.

- [17] 吕光宇, 王晓源, 蒋文芳, 等. 胸腺法新联合抗生素用于恶性肿瘤并发肺部感染疗效观察[J]. 中国基层医药, 2014, 21(1):93.
- [18] 李达, 王洁. 胸腺法新治疗带状疱疹的疗效观察[J]. 西部医学, 2012, 24(12):2397.
- [19] Romani L, Moretti S, Fallarino F, *et al.* Jack of all trades: thymosin  $\alpha 1$  and its pleiotropy[J]. *Ann N Y Acad Sci*,

2012, 1269:1.

- [20] Garaci E, Pica F, Serafino A, *et al.* Thymosin  $\alpha 1$  and cancer: action on immune effector and tumor target cells[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1269:26.
- [21] 许冬梅, 邸秀珍. 胸腺肽 $\alpha_1$ 的作用机制及研究进展[J]. 中国民康医学, 2014, 26(2):79.
- [22] 郑淑娇, 王启跃. 超说明书用药问题分析及探讨[J]. 临床合理用药, 2011, 4(11B):79.

\* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:023-67756064。E-mail:375638242@qq.com

(收稿日期:2014-10-08 修回日期:2014-12-14)

(编辑:陶婷婷)