

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2014.08.017

· 综述 ·

免疫调理在呼吸机相关性肺炎防治中的应用

Application of immune regulation in the prevention and treatment of ventilator-associated pneumonia

张松松(ZHANG Song-song), 施贤清(SHI Xian-qing)

(贵州省人民医院, 贵州 贵阳 550002)

(People's Hospital of Guizhou Province, Guiyang 550002, China)

[关键词] 呼吸机相关性肺炎; 机械通气; 医院感染; 免疫调理; 治疗

[中图分类号] R563.1⁺9 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2014)08-0504-03

呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)是机械通气患者常见的并发症之一,也是引起重症监护室(ICU)住院患者感染的常见原因。目前临床上 VAP 的发生率及病死率仍居高不下,探寻更为有效的防治措施任重道远。众多研究表明,免疫调理在治疗重症感染、脓毒症等方面取得了良好效果,迄今其在 VAP 防治中的应用少有报道,本文就免疫调理在 VAP 防治中的应用作一简要综述。

1 VAP 概述

VAP 是指患者接受机械通气 48 h 后或停止机械通气及拔除气管导管后 48 h 内新发生的肺实质感染性炎症,是机械通气的常见并发症之一,也是 ICU 最常见的医院感染,占医院感染总数的三分之一^[1]。VAP 可分为早发性 VAP(通气时间 ≥ 48 h 而 ≤ 4 d)和晚发性 VAP(通气时间 > 4 d)^[2]。相关文献^[3]报道,VAP 的发病率约为 8.00%~28.00%,因 VAP 而导致的死亡率为 24.00%~76.00%。ICU 患者一旦发生 VAP,易造成脱机困难,从而延长住院时间,增加住院费用,严重者甚至威胁患者生命,导致患者死亡。采取有效的防治措施,以及抗菌药物的应用能降低 VAP 的发生率^[4]。抗感染治疗是 VAP 的主要措

施,但广谱抗菌药物应用后会导致严重的细菌耐药性出现^[5],使得临床疗效受限。

正常人体免疫细胞的新生与凋亡处于动态平衡状态,使免疫细胞保持一定的数量,维持正常的免疫功能。T 淋巴细胞(简称 T 细胞)和 B 淋巴细胞(简称 B 细胞)是抗原特异性淋巴细胞,此类免疫细胞不仅具有识别体内外多种“非己”抗原和排除抗原能力,且对免疫应答起重要调节作用,但在重症肺炎时,此种平衡可能被打乱,导致免疫功能低下^[6]。研究^[7]表明,免疫异常是呼吸系统疾病发病的重要因素。因此,给予免疫功能低下的机械通气患者免疫调理治疗,对 VAP 的防治应具有一定效益。

2 免疫调理

免疫调理是指免疫系统中的免疫细胞和免疫分子之间以及与其他系统如神经内分泌系统之间的相互作用,使得免疫应答维持在适当的水平。人们使用免疫调理治疗手段来干扰机体调节,使得机体的自稳调节朝人们预期的方向发展,有效的免疫调理被认为是最终取得治疗突破的根本途径。

对免疫调理的了解随着脓毒症治疗的进展逐步深入,人们发现脓毒症的发展及多器官功能衰竭综

[收稿日期] 2013-09-26

[基金项目] 贵州省科技发展社会公共基金(黔科合 SY 字[2011]3032 号)

[作者简介] 张松松(1987-),男(汉族),贵州省遵义市人,研究生,主要从事危重病医学研究。

[通信作者] 施贤清 E-mail: shixianqing@yahoo.com.cn

合征(MODS)的形成并非是细菌感染直接作用的结果,而是机体释放大量的促炎细胞因子导致异常的炎症反应所致,尤其是肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6 以及 γ -干扰素(INF)等,因此直接针对异常的免疫炎症反应,引起了人们的注意。但是基于“过度炎症反应”及其促炎细胞因子的认识,而采用的几种促炎细胞因子的单克隆抗体治疗,并没有达到人们所预期的结果,使人们对免疫调理治疗的前途产生疑问和忧虑。1996 年美国学者 Bone 提出著名的代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)假说,指出脓毒症的发生和发展是机体促炎与抗炎机制失衡所致,在两者交替制衡后,抗炎机制往往占优势,并导致免疫抑制。1999 年 Pugin^[8]指出,患者机体的“免疫麻痹”比单纯的全身炎症反应综合征(SIRS)和代偿性抗炎反应综合征(CARS)更常见,“免疫麻痹”主要表现为单核细胞人类白细胞抗原 DR(HLA-DR)表达下降,其诱导的抗原特异性 T 淋巴细胞活力降低,单核细胞释放多种细胞因子能力的改变及多核细胞无反应性;“免疫麻痹”的形成并不是特定病原菌直接作用所导致,在一些无菌性疾病或大剂量免疫抑制剂治疗的患者中,其单核细胞液可出现失活状态,因此“免疫麻痹”并不是细菌感染患者所特有的,对于大手术、烧伤、多发性损伤及脓毒症等危重患者而言,均有可能出现“免疫麻痹”状态。因此,如果能够逆转机体的“免疫麻痹”状态,可有望提高存活率;对此类患者实施“免疫调理”治疗,改善患者的免疫调节状态理论上是合理的。

2.1 免疫调理策略

2.1.1 抑制炎症反应 在 20 世纪 80 年代至 90 年代,人们针对严重感染发病机制中的“过度炎症反应”,采用抑制炎症反应来治疗感染性疾病,如应用糖皮质激素、内毒素抗体、TNF 拮抗剂、IL-10 等免疫疗法,但在临床上都未获得预期效果。肾上腺糖皮质激素用于治疗严重感染及感染性休克一直存在争议,早期认为大剂量肾上腺糖皮质激素能阻断机体炎症反应,但大范围多中心的随机对照研究^[9]表明,这种治疗手段对改善患者预后并无益处;而应用中、小剂量,较长疗程的肾上腺糖皮质激素治疗有利于感染性休克的逆转,改善器官的功能损害,降低病死率^[10]。

2.1.2 免疫刺激治疗 由于感染性疾病存在免疫抑制,人们尝试通过免疫刺激治疗的方法来改善患者的免疫抑制状态。用免疫刺激剂 INF- γ 治疗 CD14 +

单核细胞 HLA-DR $<30\%$ 的免疫麻痹患者,CD14 + 单核细胞 HLA-DR 被明显提升,能够有效逆转免疫抑制和改善预后^[11]。免疫刺激剂胸腺肽是正常人体内的物质,具有刺激淋巴细胞增殖、分化和成熟,促进内源性 INF- γ 的释放,抗淋巴细胞凋亡,抑制白细胞增殖,诱导白细胞凋亡以及激活树突状细胞等作用^[12]。林洪远等^[13]用胸腺 5 肽(TP-5)治疗严重感染患者,发现所有患者的 CD14 + 单核细胞 HLA-DR 均有不同程度提高,明显改善患者预后。

2.1.3 免疫平衡治疗 脓毒症免疫调理治疗临床研究协作组认为^[14],无论实施抗炎或者免疫刺激,单一治疗均不足以有效逆转免疫炎症反应紊乱。严重感染时同时存在特异性免疫抑制和非特异性炎症反应亢进,因此免疫治疗的策略应该是免疫刺激和抗炎治疗同时并举,前者针对特异性免疫抑制,后者针对非特异性炎症反应亢进;机体对感染发生过度及过低的免疫应答均能导致死亡,因此,良好的促炎与抗炎免疫平衡对控制严重感染非常重要。苏磊等^[15]发现,乌司他丁联合胸腺肽 $\alpha 1$ 能够均衡下降脓毒症炎症/抗炎介质的水平,调整脓毒症免疫状态。

3 免疫调理在 VAP 中的应用

研究^[6]表明,免疫异常是呼吸系统疾病发病的重要因素。重症肺炎的患者,内外环境多种刺激因素可激活 T 淋巴细胞,活化的 T 淋巴细胞高度表达 Fas 与 Fas L,两者结合通过 Caspase(含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶)级联反应,导致 T 淋巴细胞凋亡,使 T 淋巴细胞总数和活化 T 淋巴细胞数量下降,导致免疫功能低下。VAP 发生发展过程中,患者自身的免疫状态具有重要作用。免疫力低下的患者 VAP 发病率明显升高^[16],可能是由于机械通气患者多存在严重的基础疾病(如慢性阻塞性肺部疾病、神经系统及心肺复苏术后、颅脑损伤等),机体免疫功能原本低下^[17],当发生 VAP 后,免疫功能进一步受损,特别是老年人组织器官老化、脏器功能减退、胸腺萎缩、胸腺素明显减少,T、B 淋巴细胞功能受损,免疫功能下降^[18-19]。

临床上使用免疫球蛋白、核心脂多糖免疫球蛋白以及富含谷氨酰胺的肠营养液改善患者免疫状态,对防治 VAP 有一定疗效^[20-21]。研究^[22-23]发现,免疫增强剂胸腺肽在对 VAP 的预防及辅助治疗重症 VAP 患者中取得了良好效果。

综上所述,机械通气的患者容易发生 VAP。目前对 VAP 的防治仍然是临床的难题,在 VAP 防治过程中,早期积极地免疫干预应具有一定效果。

[参 考 文 献]

- [1] Rello J, Ollendorf D A, Oster G, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database[J]. Chest, 2002, 122(6):2115-2121.
- [2] Pingleton S K, Fagon T Y, Leeper K V. Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia. Criteria for evaluation diagnostic techniques[J]. Chest, 1992, 102(5):553-556.
- [3] Seligam R, Seligam B G, Teixeira P J, et al. Comparing the accuracy of predictors of mortality in ventilator-associated pneumonia[J]. J Bras Pneumol, 2011, 37(4):495-503.
- [4] Verdier R, Parer S, Jean-Pierre H, et al. Impact of an infection control program in an intensive care unit in France[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2006, 27(1):60-66.
- [5] Rupp M E, Lisco S J, Lipsett P A, et al. Effect of a second generation venous catheter impregnated with chlorhexidine and silver sulfadiazine on central catheter-related infections: a randomized, controlled trial[J]. Ann Intern Med, 2005, 143(8):570-580.
- [6] 高越, 何建如, 陈小青. 重症肺炎患者免疫功能的初步研究[J]. 科技通报, 2002, 18(4):281-283.
- [7] 许浦生. 九种呼吸系统疾病患者外周血 T 淋巴细胞亚群分布水平[J]. 中国现代医学杂志, 1999, 9(6):36-37.
- [8] Pugin J. Sepsis and immune response[J]. Intensive Care Med, 1999, 25(3):1027-1028.
- [9] 周国勇, 胡森, 盛志勇, 等. 脓毒症免疫调理治疗研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2010, 35(6):748-750.
- [10] Dellinger R P, Carlet J M, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock [J]. Intensive Care Med, 2004, 30(4):536-555.
- [11] Volk H D, Reinke P, Krausch D, et al. Monocyte deactivation rationale for a new therapeutic strategy in sepsis[J]. Intensive Care Med, 1996, 22(Suppl 4): S474-S481.
- [12] Romani L, Bistoni F, Gaziano R, et al. Thymosinal alpha 1 activates dendritic cells for antifungal Th1 resistance through toll-like receptor signaling [J]. Blood, 2004, 103(11):4232-4239.
- [13] 林洪远, 郭旭生, 姚咏明, 等. CD14+ 单核细胞人类白细胞抗原-DR 预测脓毒症预后及指导免疫调理治疗的初步临床研究[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(3):135-138.
- [14] 脓毒症免疫调理治疗临床研究协作组. 乌司他丁、 $\alpha 1$ 胸腺肽联合治疗严重脓毒症——一种新的免疫调理治疗方法的临床研究[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(7):451-457.
- [15] 苏磊, 周殿元, 唐柚青, 等. 乌司他丁联合胸腺肽 $\alpha 1$ 对脓毒症患者免疫调理的合理性分析[J]. 解放军医学杂志, 2007, 32(2):161-163.
- [16] 李学莉, 郭旻, 沙玉霞. 免疫状态与呼吸机相关性肺炎的相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(24):5171-5173.
- [17] 文细毛, 任南, 吴安华, 等. 全国医院感染监控网老年患者医院感染病原菌及其耐药特征分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2005, 15(12):1346-1348.
- [18] Japoin A, Vazin A, Davarpanah M A, et al. Ventilator-associated pneumonia in Iranian intensive care units[J]. J Infect Dev Ctries, 2011, 5(4):286-293.
- [19] Ramirez P, Garcia M A, Ferrer M, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia[J]. Eur Respir J, 2008, 31(2):356-362.
- [20] Cunha W D, Friecller G, Vaisberg M, et al. Immunosuppression in undernourished rats; the effect of glutamine supplementation[J]. Clin Nutr, 2003, 22(5):453-457.
- [21] 邢金燕, 王惠, 山峰, 等. 丙氨酰谷氨酰胺对危重病患者细胞免疫功能的影响[J]. 山东医药, 2004, 44(1):17-19.
- [22] 刘长庭, 谭效锋, 王德龙. 胸腺肽 $\alpha 1$ 在长期机械通气患者预防呼吸机相关肺炎的应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2003, 13(3):233-235.
- [23] 何群, 陈妮娜, 蔡继明, 等. 胸腺肽- $\alpha 1$ 对老年患者重症呼吸机相关性肺炎细胞免疫功能的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(19):2907-2909.

(本文编辑:任旭芝)