

免疫干预治疗对老年肺结核细胞免疫及低蛋白血症影响

谭守勇 吴碧彤 林兆原 黎燕琼

(广州市胸科医院 广州 510095)

据 2000 年全国结核病流行病学抽样调查报告显示,75 岁年龄组已达到结核病患病高峰,老年结核病患病率是普通人群患病率 3 倍多^[1]。

母牛分枝杆菌菌苗是一种免疫调节剂。它通过提高细胞免疫功能,改善患者免疫状态,以提高结核病治愈率。早期研究提示,大多数肺结核并低蛋白血症患者伴有 T 淋巴细胞亚群异常,以老年患者居多^[2]。为了进一步探讨免疫干预治疗对老年肺结核患者的细胞免疫功能和低蛋白血症影响,我们对在我科住院初治老年肺结核患者联合母牛分枝杆菌菌苗治疗观察其细胞免疫功能、血清白蛋白状况及治疗效果。

1 对象和方法

1.1 对象 选例标准:选择 2006 年 1 月—2008 年 12 月期间住院初治老年菌阳肺结核患者 80 例,随机分为治疗组和对照组各 40 例。所有患者均符合中华医学会结核病分科学会制定的结核病临床诊疗指南的标准^[3],并符合以下标准:(1)无严重心、肝、肾、脾病变及糖尿病、艾滋病、肿瘤、精神病、超敏反应性疾病、严重肺部其他细菌或真菌感染;(2)近 3 月内未使用过其他免疫制剂,近一年内未接种卡介苗。

1.2 治疗方法 2 组均采用 2HRZE/4HR 化疗方案治疗(INH 0.3/d,PZA 1.0/d,EMB 0.75/d,RFP 体质量<50 kg 0.3/d,体质量≥50 kg 0.45/d)。治

疗组联合应用母牛分枝杆菌菌苗治疗。所有患者在治疗过程中,若治疗 2 个月末痰菌检查仍为阳性,则延长 1 个月强化期,相应缩短 1 个月巩固期的治疗。治疗组于化疗第 2 周末开始加用母牛分枝杆菌菌苗注射液,每次 22.5 μg 深部肌肉注射,每周 1 次,共注射 8 周。注射后至少观察 30 min 有无过敏性休克等不良反应,3 d 后观察注射局部有无红肿、硬结、溃疡形成。所有患者强化期住院治疗,巩固期门诊全程督导治疗。

1.3 观察项目

1.3.1 实验室检查 所有患者治疗及治疗后第 2、4、6 个月末各 1 次血常规、肝功能及肾功能检查;治疗及治疗后第 2、6 个月末各 1 次 T 淋巴细胞亚群测定。

1.3.2 痰结核分枝杆菌检查 治疗前痰涂片连续 3 次、培养 1 次,治疗中第 2、6 月末各痰涂片连续 3 次,培养 1 次,若培养阳性者均作药敏 1 次。

1.4 统计学方法 计数资料采用 χ^2 检验计算。计量资料采用 2 组随机化资料 t 检验计算。2 个率的比较采用 χ^2 检验。全部数据运用 SPSS.12.0 统计软件完成, $P<0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组病人治疗前人口资料 2 组病人治疗前年龄、性别、血清白蛋白、PPD 皮试及 CD 淋巴细胞亚群差异均无统计学意义(表 1)。

表 1 2 组病人治疗前人口资料

项目	治疗组	对照组	t	P
年龄(岁)	71.8±6.4	73.0±6.8	0.750	0.458
性别(F/M)	24/16	30/10	2.051	0.152
CD3	59.6±9.0	60.2±10.6	0.327	0.746
CD4	33.3±10.8	33.3±9.2	0.034	0.973
CD8	23.9±5.2	23.8±7.8	1.341	0.188
CD4/CD8	1.50±0.66	1.63±0.96	0.592	0.493
ALB	32.2±4.3	33.1±4.2	1.053	0.299
PPD	3.8±2.3	4.1±2.6	0.633	0.530

表2 2组治疗后 CD3 淋巴细胞亚群变化(%)

分组	治疗前	2月末	6月末
治疗组	59.6±9.0	66.3±7.8	69.2±7.5
对照组	60.2±10.6	61.9±7.2	61.4±7.8

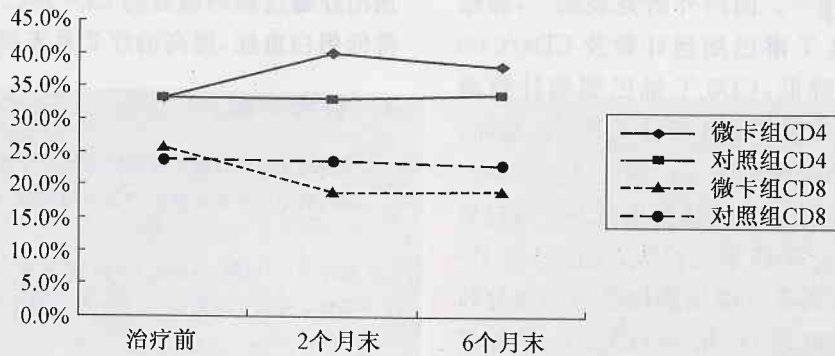


图1 2组肺结核病人治疗前后 CD4 和 CD8 T 淋巴细胞变化情况

表3 2组治疗后血清白蛋白变化(g/L)

分组	治疗前	2个月末	6个月末
治疗组	32.2±4.3	37.0±3.8	37.1±4.4
对照组	33.1±4.2	35.1±4.3	35.3±4.4

表3 2组病人治疗2月末及6月末痰菌阴转情况

组别	例数	痰涂片阴转	
		2月末 例数(%)	6月末 例数(%)
治疗组	40	27 67.5	35 87.5
对照组	40	17 42.5	31 77.5

2.2 2组治疗后 CD 淋巴细胞亚群情况 2组治疗后 CD3 淋巴细胞变化见表2。治疗组治疗后 CD3 淋巴细胞有所增加,有统计学意义($t=3.580, P=0.001$)。

2组 CD4 和 CD8 淋巴细胞变化情况见图1。治疗组2月末 CD4 T 淋巴细胞显著升高,有明显统计学意义($t=6.980, P=0.001$);对照组治疗前、治疗2月末及治疗6月末 CD4 T 淋巴细胞组间内变化不大($F=0.025, P=0.975$)。治疗组治疗2月末后 CD8 T 淋巴细胞显著下降,有明显统计学意义($t=7.0125, P=0.000$);对照组治疗前、治疗2月末及治疗6月末 CD8 T 淋巴细胞组间内变化不大($F=0.217, P=0.806$)。治疗组治疗前、治疗2月末及治疗6月末 CD4/CD8 T 淋巴细胞比值分别为1.60、2.34和2.08。治疗2月末与治疗前相比,其比值明显升高,有统计学意义($t=7.477, P=0.001$);对照组治疗前、治疗2月末及治疗6月末

CD4/CD8 T 淋巴细胞比值分别为1.50、1.63和1.63;其组间内变化不大($F=0.308, P=0.735$)。

2.3 2组治疗后血清白蛋白变化情况 2组治疗后血清白蛋白变化见表3。治疗组和对照组治疗2月末其血清白蛋白均得到提高($t=8.392, P<0.000$ 和 $t=2.271, P<0.029$),有统计学意义。其次,治疗组治疗前低蛋白血症($<35\text{ g/L}$)27例(67.5%),而对照组为24例(60.0%);治疗2月末治疗组和对照组其低蛋白血症分别为11例(27.5%)和20例(50.0%)($\chi^2=4.266, P<0.039$)。治疗2月末治疗组低蛋白血症改善率为40.0%远高于对照组10.0%。

2.4 2组病人治疗后痰菌阴转情况 2组病人治疗2月末及6月末痰菌阴转情况(表3)。治疗组治疗2月末痰菌阴转率明显较对照组高,有明显统计学意义($\chi^2=5.0505, P=0.025$);治疗组治疗6月末其痰菌阴转率与对照组均相似。

3 讨论

CD4 及 CD8 细胞是抗结核保护性免疫的重要记忆和功能细胞。CD4 细胞在结核分枝杆菌感染的早期起保护作用^[4], CD8 细胞在结核分枝杆菌感染的后期起保护作用^[5]。国内外研究表明^[6], 肺结核患者的 CD3、CD4 T 淋巴细胞计数及 CD4/CD8 比值较健康人明显降低, CD8 T 淋巴细胞计数增高, 老年患者上述改变较非老年患者尤甚^[7]。然而, 母牛分枝杆菌 (*Mycobacterium vaccae*, *M. vaccae*) 是一种快速生长的非致病性环境腐生菌。它通过启动 Th1 型细胞因子介导的免疫反应, 促使分泌 IL-2、IFN- γ 和 TNF- α , 激活巨噬细胞增强对结核分枝杆菌的吞噬作用; 增加 H₂O₂ 和 NO 的水平, 消除氧自由基及通过细胞毒作用达到杀灭结核分枝杆菌的目的。同时可下调 Th2 反应水平而发挥其双相调节作用^[8]; 调节机体的体液免疫应答^[9]。它是结核病治疗的一种免疫干预剂。本研究结果显示, 治疗组采用母牛分枝杆菌菌苗辅助治疗可明显提高其 CD4 T 淋巴细胞水平和 CD4/CD8 比值, 下调 CD8 T 淋巴细胞水平。进一步论证了母牛分枝杆菌具有作为 Th1 佐剂的功能, 能系统地下调 Th2 活性^[10]; 具有较强转换 Th2 到 Th1 反应的能力, 可以作为结核免疫辅助治疗的依据。

结核病是一种与细胞免疫功能相关的疾病。营养不良是获得性细胞免疫缺陷主要原因。在低蛋白血症患者中, 治疗前相当一部分并有 CD4 细胞低下^[3]。同时, 由于 CD4 细胞在结核病免疫中发挥主导作用, 活动性结核患者机体 CD4 细胞明显减少, 对结核分枝杆菌的杀伤作用显著下降, 导致结核分枝杆菌大量繁殖而发生结核病^[10]。本研究结果显示, 经抗结核治疗后 2 组肺结核病患者均有不同程度好转, 但治疗组治疗 2 月末痰菌阴转率明显较对照组高 ($P=0.025$)。同时, 治疗组和对照组治疗 2 月末其血清白蛋白均得到提高 ($P<0.000$ 和 $P<0.029$)。这可能在有效抗结核治疗下, 结核分枝杆菌杀灭, 痰菌阴转; 同时, 随着结核病情好转, 使患者结核中毒症状得到改善, 机体消耗减少、食欲增加, 低蛋白血症得到明显改善。治疗组治疗前低蛋白血症 ($<35\text{ g/L}$) 27 例 (67.5%), 而对照组为 24

例 (60.0%); 治疗 2 月末治疗组和对照组其低蛋白血症分别为 11 例 (27.5%) 和 20 例 (50.0%) ($P<0.05$)。治疗 2 月末治疗组低蛋白血症改善率为 40.0% 远高于对照组 10.0% ($OR=3.28$)。

综上所述, 初治老年肺结核病患者采用免疫干预治疗通过提高患者的 CD4 淋巴细胞免疫功能, 改善低蛋白血症, 提高治疗 2 月末痰菌阴转率。

4 参考文献

- [1] 全国结核病流行病学抽样调查技术指导组. 2000 年全国结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中国防痨杂志, 2002, 24(2): 72-75.
- [2] 谭守勇, 谭耀驹, 邝浩斌, 李艳, 黎燕琼. 肺结核并低蛋白血症对细胞免疫功能的影响[J]. 中国自然医学杂志, 2010, 12(2): 88-89.
- [3] 中华医学会结核病分科学会. 临床诊疗指南. 结核病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 35-45.
- [4] Mogue T, Goodrich ME, Ryan L, La Coruse R, North RJ. The relative importance of T cell subsets in immunity and immunopathology of airborne *Mycobacterium tuberculosis* in infection in mice[J]. J Exp Med, 2001, 193(3): 271-280.
- [5] 唐神结, 吴福蓉, 范以虎, 李红, 扬妍, 何山. 肺结核患者支气管肺泡灌洗液中 T 淋巴细胞亚群的检测及临床意义[J]. 中国防痨杂志, 2002, 24(5): 254-257.
- [6] Majid FM, Abba AA. Immunophenotypic characterization of peripheral T lymphocytes in pulmonary tuberculosis [J]. J Postgrad Med, 2008, 54(1): 7-11.
- [7] 马秀玲. 老年肺结核患者免疫状态的研究[J]. 中国临床保健杂志, 2004, 7(1): 40-41.
- [8] Dlugovitzky D, Fiorenza G, Farroni M, Bogue C, Stanford C, Stanford J. Immunological consequences of three doses of heat-killed *Mycobacterium vaccae* in the immunotherapy of tuberculosis [J]. Respir Med, 2006, 100(6): 1079-1087.
- [9] Jassen R, Kruisselbrink A, Hooqteijling L, Lamb JR, Young DB, Thole JE. Analysis of recombinant mycobacteria as T helper type 1 vaccines in an allergy challenge model[J]. Immunology, 2001, 102(4): 441-449.
- [10] Roach D, Bean A, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection[J]. J Immunol, 2002, 168(9): 4620-4627.

(收稿日期: 2010-08-30)

(本文编辑: 张晓进)