

奥司他韦对成人急性重症病毒性肺炎患者IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及免疫功能的影响

陈永宏, 余海燕, 向江琳*, 陈瑞华, 肖江峰, 谢婷, 田冰

(重庆三峡中心医院御安分院 感染科, 重庆 万州 404100)

摘要:目的:探讨奥司他韦对成人急性重症病毒性肺炎病人IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及免疫功能的影响。方法:选取我院2017-12~2019-03收治的64例成人急性重症病毒性肺炎病人作为研究对象,分为对照组和观察组,每组各32例。对照组采取利巴韦林药物治疗,观察组采取奥司他韦药物治疗。比较两组临床疗效、临床症状体征及肺部影像学积分和病毒核酸转阴情况、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)炎症指标、CD3⁺T细胞、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞和自然杀伤细胞(NK细胞)免疫指标及不良反应发生情况。结果:对照组总治愈率56.25%明显低于观察组96.88%($P < 0.05$);对照组发热消退时间、乏力缓解时间、喘憋消失时间、气促消失时间、湿性啰音消失时间均明显多于观察组($P < 0.05$);对照组肺部影像学积分高于观察组,病毒核酸转阴天数多于观察组($P < 0.05$)。治疗前两组IL-1 β 、IL-6、TNF- α 炎症指标比较无差异($P > 0.05$);治疗前两组IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、hs-CRP炎症指标比较无差异($P > 0.05$);治疗后IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、hs-CRP炎症水平均较治疗前下降,且观察组炎症指标水平下降程度高于对照组($P < 0.05$)。观察组CD3⁺T细胞、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞和NK细胞免疫指标水平明显高于对照组($P < 0.05$)。两组恶心呕吐、皮疹和头晕等不良反应比较无差异($P > 0.05$)。结论:应用奥司他韦治疗成人急性重症病毒性肺炎病人,其疗效显著,可抑制IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和hs-CRP水平提高,明显改善其免疫功能,临床可进一步推广。

关键词:病毒性肺炎;奥司他韦;IL-1 β ;IL-6;TNF- α

中图分类号:R563

文献标识码:B

文章编号:2095-512X(2020)03-0307-04

病毒性肺炎是一种由上呼吸道病毒感染引起的肺部炎症,临床以头痛、发热、干咳和肺部浸润为主要表现,多发于冬春季节,其主要传播途径为飞沫传播,病人多伴气管-支气管炎,病毒感染途径、毒力、免疫功能状态和宿主的年龄等可导致病毒性肺炎。成人病毒性肺炎严重者可出现心力衰竭、氮质血症和休克等,威胁病人生命健康和安全。临床神经氨酸酶抑制剂奥司他韦对病毒性肺炎具有良好疗效,可呈现低耐药性^[1-3]。奥司他韦通过对神经氨酸酶的抑制作用,使成熟的流感病毒或其它病毒脱离宿主细胞受抑制,可缩短病人临床症状病程,控制病人病情发生和发展^[4]。本研究选取64例急性重症病毒性肺炎病人,旨在探讨奥司他韦对成人急性重症病毒性肺炎病人IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及免疫功能的影响。报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取我院2017-12~2019-03收治的64例成人急性重症病毒性肺炎病人作为研究对象,分为对照组和观察组,每组各32例。对照组男性17例,女性15例;年龄20~60岁,平均年龄 42.01 ± 2.56 岁;病程2~8d,平均病程 5.23 ± 0.21 d;体温 $38^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$,平均体温 $39.01^{\circ}\text{C} \pm 0.60^{\circ}\text{C}$ 。观察组男性20例,女性12例;年龄20~60岁,平均年龄 42.03 ± 2.49 岁;病程2~8d,平均病程 5.19 ± 0.18 d;体温 $38^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$,平均体温 $39.03^{\circ}\text{C} \pm 0.57^{\circ}\text{C}$ 。两组一般资料比较无差异($P > 0.05$)。纳入标准:(1)经相关临床表现和影像学检查等确诊为成人重症病毒性肺炎,且符合临床诊断标准;(2)不处于妊娠期或哺乳期者;(3)

收稿日期:2020-02-10;修回日期:2020-04-05

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81570069)

作者简介:陈永宏(1968-),男,重庆三峡中心医院御安分院感染科副主任医师。

通讯作者:向江琳,主任医师,E-mail:1448026879@qq.com 重庆三峡中心医院感染科,404100

无重要脏器严重功能不全或严重细菌感染者；(4)本研究经医学伦理委员会批准，病人或家属自愿签署知情同意书。排除标准：(1)存在免疫障碍性疾病或肿瘤者；(2)相关治疗药物近期使用者或对本研究药物过敏者；(3)存在沟通障碍或意识障碍者；(4)凝血功能障碍和认知功能障碍者。

1.2 治疗方法

两组根据病情予以对症治疗，其中包括吸烟、降温、平喘、止咳、隔离、雾化、纠正电解质紊乱等。对照组：利巴韦林(国药准字：H20003099；生产公司：山东声鲁制药有限公司；规格0.1g)静脉点滴，5mg/kg/次，2次/d，滴注时间20min/次，治疗疗程3~7d。观察组：磷酸奥司他韦颗粒(国药准字：H20093721；生产公司：宜昌东阳光长江药业股份有限公司；规格：25mg*10袋)口服，75mg/次，2次/d。治疗疗程5d。观察两组临床疗效。

1.3 观察指标与评价标准

比较两组临床疗效、临床症状体征及肺部影像学积分和病毒核酸转阴情况、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 炎症指标、CD3⁺T细胞、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞和NK细胞免疫指标及不良反应发生情况。临床疗效分未愈、好转和治愈。未愈：无改善或加重临床症

状体征；好转：缓解临床症状体征，未吸收病灶完全，肺啰音降低；治愈：完全改善临床症状和体征，吸收病灶，肺啰音消失。总有效率 = 治愈率 + 好转率。临床症状体征包括发热、乏力、气促、喘憋等。IL-1 β 、IL-6和TNF- α 炎症指标采取酶联免疫吸附法进行，病人需抽取清晨空腹肘静脉血3mL。CD3⁺T细胞、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞和NK细胞免疫指标采用流式细胞仪(由美国BD公司提供FACSCalibur流式细胞仪)检测，病人需抽取清晨空腹肘静脉血5mL于TBNK抗体试管中。不良反应包括恶心呕吐、头晕和皮疹等。

1.4 统计学方法

所有数据采用SPSS23.0统计软件包处理，计量资料以均数 \pm 标准差表示，采用*t*检验；计数资料通过率/构成比描述，采用 χ^2 检验，以*P*<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

对照组总治愈率56.25%明显低于观察组96.88% (*P*<0.05)(见表1)。

表1 两组临床疗效比较(*n*,%)

组别	<i>n</i>	治愈	好转	未愈	总治愈
对照组	32	10(31.25)	8(25.00)	10(31.25)	18(56.25)
观察组	32	21(65.63)	10(31.25)	1(3.13)	31(96.88)
χ^2 值	-	-	-	-	12.541
<i>P</i> 值	-	-	-	-	<0.001

2.2 两组临床症状体征及肺部影像学积分和病毒核酸转阴情况比较

对照组发热消退时间、乏力缓解时间、喘憋消失

时间、气促消失时间、湿性啰音消失时间均明显多于观察组 (*P*<0.05)；对照组肺部影像学积分高于观察组，病毒核酸转阴天数多于观察组 (*P*<0.05)(见表2)。

表2 两组临床症状体征及肺部影像学积分和病毒核酸转阴情况比较($\bar{x}\pm s, n$)

组别	<i>n</i>	发热消退时间(d)	乏力缓解时间(d)	喘憋消失时间(d)	气促消失时间(d)	湿性啰音消失时间(d)	肺部影像学积分(分)	病毒核酸转阴(d)
对照组	32	9.20 \pm 2.29	12.06 \pm 2.19	5.69 \pm 1.60	5.30 \pm 1.34	6.90 \pm 1.90	2.79 \pm 0.91	9.50 \pm 2.70
观察组	32	7.44 \pm 1.47	9.00 \pm 1.67	4.25 \pm 1.36	4.10 \pm 1.30	4.70 \pm 1.57	1.65 \pm 0.57	6.51 \pm 1.50
<i>t</i> 值	-	3.659	6.285	3.879	3.636	5.049	6.008	5.476
<i>P</i> 值	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、hs-CRP炎症指标比较

治疗前两组IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、hs-CRP炎症指标比较无差异 (*P*>0.05)；治疗后IL-1 β 、IL-6、

TNF- α 、hs-CRP炎症水平均较治疗前下降，且观察组炎症指标水平下降程度高于对照组 (*P*<0.05)(见表3)。

表3 两组IL-1β、IL-6、TNF-α炎症指标比较(̄x±s, n)

组别	n	IL-1β(pg/mL)		IL-6(ng/L)		TNF-α(ng/L)		hs-CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	32	100.42 ± 39.43	37.90 ± 3.30 ^a	64.89 ± 4.18	56.40 ± 3.00 ^a	86.00 ± 5.00	67.60 ± 4.20 ^a	22.70 ± 1.40	18.00 ± 1.20 ^a
观察组	32	99.60 ± 40.70	32.70 ± 3.29 ^a	64.89 ± 4.15	52.40 ± 3.00 ^a	85.30 ± 5.40	44.00 ± 3.70 ^a	23.00 ± 1.30	12.24 ± 1.00 ^a
t值	-	0.082	6.313	0.010	5.333	0.538	23.851	0.888	20.859
P值	-	0.935	<0.001	0.992	<0.001	0.593	<0.001	0.378	<0.001

注:与同组治疗前比较, aP<0.05。

2.4 两组治疗前后免疫功能情况比较

观察组 CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞和

NK 细胞免疫指标水平明显高于对照组 (P<0.05) (见表4)。

表4 两组免疫功能情况比较(̄x±s, n)

组别	n	CD3+T细胞(%)	CD4+T细胞(%)	CD8+T细胞(%)	NK细胞(%)
对照组	32	59.59 ± 5.50	31.50 ± 3.28	16.80 ± 3.73	9.09 ± 1.79
观察组	32	74.20 ± 3.49	39.17 ± 2.70	25.20 ± 4.50	16.52 ± 2.50
t	-	12.688	10.213	8.130	13.670
P	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 两组不良反应比较

两组恶心呕吐、皮疹和头晕等不良反应比较无差异 (P>0.05) (见表5)。

表5 两组不良反应比较(n, %)

组别	n	恶心呕吐	皮疹	头晕	总不良反应
对照组	32	1(3.13)	0(0.00)	2(6.25)	3(9.38)
观察组	32	0(0.00)	2(6.25)	0(0.00)	2(6.25)
χ ² 值	-	-	-	-	0.642
P值	-	-	-	-	0.423

3 讨论

合成的广谱核苷类抗病毒药物利巴韦林,因具有使DNA和RNA病毒复制及病毒mRNA合成抑制的作用,通过对肌苷酸5磷酸脱氢酶起阻碍作用,使鸟苷酸的合成阻断,可有效扼制甲乙型流感病毒等所致的呼吸道感染发生^[4-6],因此,利巴韦林对支气管炎和呼吸道合胞病毒肺炎等具有明显的治疗效果,可较好地改善病毒感染症状,减少病人痛苦和并发症发生。然神经氨酸酶抑制剂磷酸奥司他韦,其可选择性地使流感病毒表面神经氨酸酶的活性受到抑制,病毒入侵邻近细胞和感染细胞释放被阻止,人体受病毒侵扰受到限制,更有利于病人临床症状和体征的改善,提高其治疗疗效^[7-9]。本研究采用奥司他韦药物治疗,结果也发现其总治愈率达到

了96.88%,明显高于利巴韦林组,其发热消退时间、乏力缓解时间、喘憋消失时间、气促消失时间、湿性啰音消失时间均明显少于利巴韦林组,肺部影像学积分低于利巴韦林组,病毒核酸转阴天数少于利巴韦林组。提示奥司他韦治疗成人急性重症病毒性肺炎病人更具有效性。通过相关研究和试验发现,磷酸奥司他韦极具特异性,在人体抑制病毒发生扮演关键角色,该药物在起病后24h内服用后,可减轻病情,减短病程,也做作为预防用药,在临床应用广泛^[10]。

成人流感病毒感染其体内免疫炎症性细胞因子发挥重要作用,可使局部炎症反应扩大,其中IL-1β、IL-6、TNF-α和hs-CRP为重要炎症因子。IL-1β为一种促炎活性因子,可参与mRNA转录使其受影响。研究发现,IL-1β细胞因子与相应的受体结合,在转录水平调节和促炎发挥及受体的表达诱惑等方面发挥重要作用^[11]。IL-6为关键炎症因子,由单核巨噬细胞分泌,可使肝细胞分泌CRP刺激,B细胞增殖促进,发展为成熟细胞毒性T细胞后局部炎症反应加剧^[12]。而具备多种生物学功能的TNF-α炎症因子一般正常机体中可发挥机体免疫反应调节优势,可使杀灭病原体的免疫系统激活,如在病理机体中TNF-α可致IL-4和IL-6等分泌,炎症反应加剧^[13]。肝细胞分泌的急性时相反应蛋白CRP经单核巨噬细胞系统和补体途径被激活后可提高

白细胞吞噬功能并使载有配体的病原微生物被清除^[15]。成人急性重症病毒性肺炎病人因受病毒感染其炎症因子水平表达会明显升高,严重可产生病理损伤和免疫应答障碍。奥司他韦药物对成人急性重症病毒性肺炎病人干预后,减少病理损伤明显,对靶器官保护作用显著,可降低IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和hs-CRP因子高水平表达。本研究也证实了经奥司他韦治疗后的成人急性重症病毒性肺炎病人其IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、hs-CRP炎症水平均较治疗前下降,且炎症指标水平下降程度高于利巴韦林治疗组。

诸多资料显示,机体被病毒侵袭后,细胞免疫发挥更为关键的作用,其中T细胞在细胞免疫应答过程中占据中枢作用。CD3⁺T细胞、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞和NK细胞为关键免疫指标。其中CD3⁺T细胞是成熟T淋巴细胞表面标志。

CD4⁺T细胞为辅助性T淋巴细胞,可使B细胞介导的体液免疫应答和吞噬细胞介导的抗感染作用增强。CD8⁺T细胞为抑制/杀伤性T淋巴细胞,可直接杀伤靶细胞,具有明显的特异性。NK细胞为自然杀伤细胞,与病毒感染机体密切相关,可明显杀伤靶细胞和介导介质。T细胞亚群和NK细胞均在机体免疫反应中占据一定比例。成人急性重症病毒性肺炎病人因病毒感染,机体往往呈现免疫力低下水平,其CD3⁺T细胞、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞和NK细胞均呈低水平表达。而奥司他韦发挥其药理机制,在本研究中可明显使CD3⁺T细胞、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞和NK细胞水平表达提升。有效改善了病人机体免疫功能,其中剂量和用法尤为重要,值得重视。

综上所述,应用奥司他韦治疗成人急性重症病毒性肺炎病人,其疗效显著,可抑制IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和hs-CRP水平提高,明显改善其免疫功能,临床可进一步推广。

参考文献

- [1] 王文,刘玮,赖国祥. 神经氨酸酶抑制剂的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2016;36(14): 1109-1116
- [2] Anti-Influenza Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir Phosphate Induces Canine Mammary Cancer Cell Aggressiveness Joana T. de Oliveira, Ana L.Santos, Catarina Gomes, Rita Barros, Cláudia Ribeiro, Nuno Mendes, Augusto J. de Matos, M. Helena Vasconcelos, Maria Jos é Oliveira, Celso A.Reis, Fátima Gärtner PLoS One. 2015;10(4):e0121590
- [3] The mechanisms of sudden-onset type adverse reactions to oseltamivir R.Hama, C.L.Bennett Acta Neurol Scand. 2017; 135(2): 148-160
- [4] The mechanisms of delayed onset type adverse reactions to oseltamivir Rokuro Hama Infect Dis (Lond) 2016; 48(9): 651-660
- [5] 徐文方,谢元超. 流感病毒神经氨酸酶抑制剂的设计策略及研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2010;37(4): 241-248
- [6] 窦唱,李兴旺. 社区获得性病毒性肺炎病原学治疗研究进展[J]. 中国病毒病杂志, 2018;8(05): 81-86
- [7] 林秀慧,张根生,崔巍. 病毒性肺炎的诊治进展[J]. 中国现代医生, 2017;55(5): 163-168
- [8] Population pharmacokinetics of oseltamivir and oseltamivir carboxylate in obese and non-obese volunteers Kalayane Chairat, Podjane Jittamala, Warunee Hanpithakpong, Nicholas P.J.Day, Nicholas J.White, Sasithon Pukrittayakamee, Joel Tarning Br J Clin Pharmacol. 2016;81(6): 1103-1112
- [9] The novel carboxylesterase 1 variant c.662A>G may decrease the bioactivation of oseltamivir in humans Jaeseong Oh, SeungHwan Lee, Howard Lee, Joo-Youn Cho, Seo Hyun Yoon, In-Jin Jang, Kyung-Sang Yu, Kyoung Soo Lim PLoS One. 2017; 12(4): e0176320
- [10] Leiva- Juarez, Carson T. Combined aerosolized Toll-like receptor ligands are an effective therapeutic agent against influenza pneumonia when co-administered with oseltamivir Miguel M. Eur J Pharmacol[J]. 2018; 818: 191-197
- [11] Neuraminidase Mutations Conferring Resistance to Oseltamivir in Influenza A(H7N9) Viruses Henju Marjuki, Vasiliy P. Mishin, Anton P.Chesnokov, Juan A.De La Cruz, Charles T.Davis, Julie M. Villanueva, Alicia M.Fry, Larisa V.Gubareva J Virol. 2015; 89(10): 5419-5426
- [12] Role of the ABCB1 Drug Transporter Polymorphisms in the Pharmacokinetics of Oseltamivir in Humans; a Preliminary Report Yu-Jung Cha, Jong-Lyul Ghim J Korean Med Sci. 2017; 32(9): 1542-1547
- [13] Resistance to Mutant Group 2 Influenza Virus Neuraminidases of an Oseltamivir-Zanamivir Hybrid Inhibitor Yan Wu, Feng Gao, Jianxun Qi, Yuhai Bi, Lifeng Fu, Sankar Mohan, Yuhang Chen, Xuebing Li, B.Mario Pinto, Christopher J.Vavricka, Po Tien, George F.Gao J Virol. 2016; 90(23): 10693-10700
- [14] Delayed oseltamivir plus sirolimus treatment attenuates H1N1 virus-induced severe lung injury correlated with repressed NLRP3 inflammasome activation and inflammatory cell infiltration Xuehong Jia, Bo Liu, Linlin Bao, Qi Lv, Fengdi Li, Hui Li, Yunqing An, Xulong Zhang, Bin Cao, Chen Wang PLoS Pathog. 2018; 14(11): e1007428