

小牛胸腺素治疗流行性出血热

35例疗效观察

邢光辉* 吴仲君* 倪仲文* 唐恩洁* 熊建国*

罗华堂# 王文琦# 罗费嘉# 向毅#

流行性出血热(EHF), 是一种急性病毒性感染的自然疫源性疾 病, 其发病机理至今尚未完全阐明, 近年来国内对其免疫机理及免疫治疗, 已有不少研究。但小牛胸腺素作为免疫增强剂和调节剂用于本病, 尚未见到报道。为了探讨小牛胸腺素对本病的疗效, 我们于1981年10月~1982年2月用小牛胸腺素共治疗35例患者, 现将结果报告如下:

材料与方 法

一、一般资料:

根据1981年全国流行性出血热防治科研工作座谈会的诊断标准, 按随机分组原则, 对南充地区医院1981年10月~1982年2月收治的61例EHF患者, 分为小牛胸腺素治疗组(35例)和对照组(26例)。治疗组男性22例, 女性13例; 年龄14~66岁, 平均34.4岁; 轻型7例, 中型12例, 重型7例, 危重型9例。对照组男性15例、女性11例; 年龄12~55岁, 平均33.6岁; 轻型8例, 中型8例, 重型6例, 危重型4例。两组病例多在4~6病日入院(占67.2%); 发热期和低血压期入院者占68.8%, 病日与病期分布, 两组基本相同(P均>0.05)。

二、检查项目:

两组患者除按计划逐日观察、记录临床表现及治疗反应外, 均按时(第1、3、6、9、13、18住院日)进行三大常规、异常淋巴细胞、血液生化和下列几项免疫检测。部分病例作了追踪观察和小牛胸腺素体外生物活性

测定。

1. 体液免疫: IgM、IgA、IgG采用单向琼脂免疫扩散法, 抗血清及标准参考血清系由卫生部生物制品研究所供给。批号IgM80-7、IgA80-11、IgG80-1。

2. 血清补体: C₁ (C_{1r}: C_{1s}率) 根据Cooper和Ziccard原理及方法^[1], 采用单向琼脂免疫扩散法, 抗人补体C_{1r}、C_{1s}血清系美国缅因州ATAB Atlantic Antibodies公司产品。C₃亦采用单向琼脂免疫扩散法, 抗血清标准参考血清系上海市免疫学研究所供应。批号80-10。

3. 细胞免疫: 绵羊红细胞总E花结试验(Et)和绵羊红细胞活性E花结试验(Ea), 采用1980年全国细胞免疫小型工作座谈会建议《淋巴细胞E玫瑰花试验统一流程》法。小牛血清由成都生物制品研究所供给。淋巴细胞分离液系上海试剂二厂生产, 批号810121, 801223。

以上各项检查, 均固定专人负责操作, 条件一致, 并在不了解临床资料的情况下, 进行实验和结果的测定。为了避免近似昼夜节律(CIRCADIAN)的影响^[2], 除个别新入院患者外, 所有患者抽血时间均在上午7~8时, 胸腺素注射时间均在上午9~10时。

三、治疗方法:

小牛胸腺素为成都生物制品研究所产品

*四川省南充地区医院

#南充医学专科学校

(批号810801, 811211), 每支2毫升, 每毫升含胸腺素1毫克或1.25毫克。用法为每天10毫克肌肉注射, 连用7天, 以后每隔5天1次, 共2次, 9次为一疗程, 总量90毫克。除治疗组加用小牛胸腺素外, 两组均按1981年西安全国会议防治方案进行常规治疗, 均不使用免疫抑制剂。

结 果

一、临床表现:

两组患者治疗后主要临床表现见表1, 治疗组在退热、休克、少尿持续时间等方面, 与对照组相比无明显差异($P > 0.05$)。入院时仍发热

的50例患者中, 治疗组29例中有27例越期(占93%); 对照组21例有16例越期(占76%)。治疗组越期率明显高于对照组($P < 0.05$)。

表 1 两组患者治疗后的主要临床表现

	体温恢复 正常时间 (天)	休克持 续时间 (天)	少尿持 续时间 (天)	尿蛋白消 失时间 (天)	越期率 (%)
治疗组	3.0	1.2	2.5	4.6	93
对照组	3.5	1.2	2.3	5.1	76

二、常规化验:

两组患者治疗前后异淋、血小板、尿素氮、肌酐、总蛋白、白蛋白等化验检查结果见表2。经统计学处理均无显著差异。

表 2 治疗前后两组患者几种常规检验比较

	异淋占 白细胞的 (%)	异淋占 淋巴细 胞的 (%)	血 小 板 (万/毫米 ³)	尿 素 氮 (毫克%)	肌 酐 (毫克%)	总 蛋 白 (克%)	白 蛋 白 (克%)
治疗前	*10.3	28.5	5.1	32.1	4.0	5.8	3.1
	*12.4	29.0	5.6	29.9	3.3	5.9	3.1
治疗后	* 4.6	14.5	15.6	22.5	3.4	6.7	3.6
	* 5.4	17.0	19.2	18.0	2.6	6.9	3.8

* 治疗组

* 对照组

三、免疫功能检测:

两组患者免疫球蛋白、补体C₁、C₃检测结果见表3, 在治疗前后无差异。Et、Ea在恢

复期, 治疗组较对照组明显升高, 呈显著差异($P < 0.01$), 多尿期前无明显差异。

表 3 两组患者治疗前后免疫功能的变化

组 别	项 目	Et (%)	Ea (%)	IgG (毫克%)	IgM (毫克%)	IgA (毫克%)	C ₁ (%)	C ₃ (%)
治 疗 组	治疗前	35.6	19.0	833.0	114.4	218.0	91.9	80.1
	少尿期	38.6	21.8	866.7	141.0	245.6	92.1	90.9
	多尿期	48.0	30.5	1175.8	141.6	270.7	93.0	138.2
	恢复期	55.5*	37.0*	1155.0	90.0	140.0	/	122.2
对 照 组	治疗前	36.0	17.8	789.0	121.5	184.0	94.0	80.6
	少尿期	42.8	21.5	807.7	187.0	227.8	92.8	96.4
	多尿期	47.0	29.0	1249.3	149.5	248.5	93.1	138.6
	恢复期	48.4*	25.7*	994.0	111.0	126.0	/	122.5
正常均值		53.4	36.3	1051.5	103.0	133.0	99.2	124.1

* 表示两组相比有非常显著的差异 ($P < 0.01$)。

四、小牛胸腺素体外生物活性测定:

部分患者体外花结形成率结果(表4)表

明,无论是Et还是Ea,加小牛胸腺素实验管较空白对照管都呈显著增加,Et增加19.5%,Ea增加45.9%。

表4 小牛胸腺素体外生物活性测定结果

	Et			Ea		
	例数	均值	增加率(%)	例数	均值	增加率(%)
实验管	10	46.6	19.5	13	28.6	45.9
对照管	10	39.0		13	19.6	

五、毒副作用

本文患者有36例作了皮试,仅1例阳性(纳入对照组);小牛胸腺素治疗过程中,未见皮疹、发热及局部红肿等过敏反应,肝肾功能情况两组未见显著差异。

讨 论

流行性出血热临床表现复杂多变,发病机理尚不清楚。近年来国内学者从免疫病理方面对本病的发病机理进行了大量的研究。不少作者[3~5]相继报道了EHF患者的免疫功能变化,并指出它的主要改变为细胞免疫功能抑制、补体下降、体液免疫功能亢进,同时尚有使用环磷酰胺、转移因子[6]等免疫抑制剂或增强剂治疗该病取得不同程度疗效的报道。

胸腺是机体执行免疫功能的重要器官,胸腺分泌的胸腺素是一簇多肽蛋白质激素[7,8],它不仅能使骨髓干细胞分化为成熟的、具有免疫活性的T淋巴细胞,而且能诱导不同功能的T淋巴细胞亚群成熟,并通过这些功能不同的T淋巴细胞亚群调控机体的免疫反应,使之处于平衡状态,因而它既是免疫增强剂[9],又是免疫调节剂。

自1974年Wara等将胸腺素首次用于临床,治疗一例先天胸腺发育不良及高丙种球蛋白血症的患儿获得成功以来[10],用胸腺素治疗某些免疫缺陷病、自身免疫性疾病、肿瘤及病毒性疾病,都分别取得了一定的疗效[7~9]。

为了探讨胸腺素能否增强EHF患者低下的细胞免疫功能,调节异常的体液免疫,促进

疾病恢复,我们应用成都生物制品研究所研制的小牛胸腺素治疗本病35例。该制剂相当于胸腺素组分5(Thymosin F5),分子量小于12,000,含主要蛋白质不少于12种,系热稳定的可溶性物质。由于药物供应有限,我们仅采用一种剂量和疗程作为初步观察。

胸腺素体外活性试验观察结果表明,该制剂在体外能显著提高本病患者Et和Ea的花结形成率(>15%)。证明本制剂具有明显的生物活性[7],提示本组患者的淋巴细胞对胸腺素有良好反应[11],具有应用胸腺素的指征[12]。

通过对61例EHF患者的对比观察,结果表明两组患者的临床表现无明显差异。对治疗组越期患者的百分率(93%)较对照组(76%)为高,可能是由于使用了多巴胺治疗(三例在休克期、一例在发热后期),对越期有一定的有利作用[14],4例患者均越过少尿期,故不能肯定越期是小牛胸腺素的作用。

小牛胸腺素治疗组的免疫球蛋白,补体及恢复期前的Et、Ea的测定值与对照组比较无明显差异,分析可能是由于细胞免疫增强剂不能在短期内阻止病情发展,对病程短、发展快的疾病难以发挥作用之故[13]。然而,在本病恢复期,胸腺素治疗组Et和Ea形成率明显高于对照组,它提示采用该剂量和疗程的小牛胸腺素虽然显效较迟(平均在用药15天左右),但确有增强细胞免疫、使低下的免疫功能较快的恢复正常的作用。鉴于本病有恢复期较长的特点(一般在三个月左右),使用小牛胸腺素有可能促进和加速本病的恢复,作为辅助治疗仍有其使用价值。至于增加剂量,改变疗程或其它免疫增强剂合理联用,是否会提高疗效,有待进一步探讨。

在阿根廷出血热的研究中,Maiztegui等报告在发病9天内使用恢复期血清治疗该病,在降低死亡率,减少出血发生率方面取得了显著效果[15]。目前流行性出血热尚无特效治疗方法,对免疫治疗疗效的评价还不一致。试用小牛胸腺素结果,表明它作用缓慢,对抢救危

重患者未能及时奏效。因此，我们认为除了继续探索特效抗病毒药物外，尽快分离病毒，制备特异免疫血清及疫苗可能是今后防治该病的发展方向。

摘 要

本文试用细胞免疫增强剂——小牛胸腺素对 35 例 EHF 患者进行治疗，同时进行了连续观察。结果表明两组的临床病程和免疫指标在恢复期前无显著差异，但总 E 花结 (Et) 和活性 E 花结 (Ea) 水平于用药后 15 天左右差异非常显著。

上述结果提示用小牛胸腺素作为辅助治疗 EHF 可能有促进缩短恢复期的作用。治疗过程中未发现有毒副作用。

ABSTRACT

This Paper reported that 35 Patients suffered from epidemic hemorrhagic fever (EHF) were treated with an immuno-potentiating agent-calf thymosin F 5 and were sequentially observed. Results showed that no marked difference had been observed in clinical course and immunological parameters between the two groups (thymosin group and control group) except that the level of the total E-rosette and activated E-rosette parameters

were markedly raised in thymosin group from about the 15th day after the administration of thymosin. Results presented here indicated that calf thymosin F 5 administrated as a supplement therapeutic agent may promote the immunological state of the patients and may shorten the convalescent stage. No side effect was observed during the course of thymosin therapy.

参 考 文 献

1. Ziccardi R J et al: J Exp Med 147: 385, 1978.
2. Tavadia H B et al: Chronobiology in Allergy and Immunology, (1977) 187-203.
3. 金再望等: 中华内科杂志, 1: 33, 1980.
4. 王文余等: 哈医大学报, 4: 15, 1980.
5. 王嘉瑞等: 上海医学, 2: 5, 1981.
6. 唐季和等: 中华内科杂志, 1: 36, 1980.
7. 陈竺: 上海免疫学杂志, 1: 45, 1981.
8. 张天民等: 胸腺素研究进展, 内部资料, 1979.
9. Goldstein et al: Med. Clin Nor Amer 60: 591, 1976.
10. Wara D W et al: Ann New York Acad Sci 299: 308, 1975.
11. Harlly M A et al: Cancer, 1: 98, 1976.
12. 中华医学会肿瘤免疫考查团: 国外医学参考资料肿瘤学分册, 6: 243, 1976.
13. 上海市传染病院等: 中华内科杂志, 4: 224, 1982.
14. Graziani G et al: Lancet, 2: 1301, 1980.
15. Maiztegui J L et al: Lancet, 11: 1216, 1979.

第三次全国流脑防治交流会议在浙江省肖山县召开

继1974年山东德州会议、1977年湖南湘潭会议之后，第三次全国流行性脑脊髓膜炎（以下简称流脑）防治交流会议，在卫生部卫生防疫司直接领导下，于1983年5月31日至6月5日在浙江省肖山县召开。参加会议的有全国27个省、市、区卫生防疫站（青海、西藏因故未到会）及研究所、生物制品所、医院、医学院校、医学情报所、卫生出版社等单位的正式代表69名、列席代表68名。中国医学科学院流研所阎秀三所长，卫生部卫生防疫司曹庆副司长到会，并分别致开幕词和闭幕词。

会议共收到学术论文或总结报告119篇，涉及流行病学、病原学、临床诊断与治疗、生物制品四个专题，通过大会发言、分组讨论、小字报、幻灯和电影等形式，对近5年来研究成果及防治经验，进行了充分的交流，学术气氛浓厚，开得生动活泼。

代表们经过反复认真地讨论修改，先后通过了“流脑防治方案”、“1983~1985年重点项目研究计划”、“1986~1990年科研规划”及“会议纪要”。与此同时，有关专家学者汇聚一堂，成立了以胡真（医科院流研所）为主任委员，丁绍卿（卫生部检定所）为副主任委员的全国呼吸道传染病咨询委员会，并讨论通过了“全国呼吸道传染病咨询委员会章程”。会议拟出版论文资料汇编，明年初出版发行。

代表们表示：一定要把有关科研成果学到手，把成功的防治经验带回去，加快防治科研工作步伐，把流脑的发病率和病死率降下来，为防止可能发生的下次大流行，保障广大儿童健康，不断做出新贡献。