

大剂量人免疫球蛋白冲击疗法对重症肺炎的疗效

中南大学湘雅医院 李千 潘频华* 李海涛 戴敏惠 李毅,长沙 410008

关键词 大剂量;人免疫球蛋白;重症肺炎

中图分类号 R563.1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20180502

重症肺炎(severe pneumonia, SP)是由肺组织(细支气管、肺泡、间质)炎症发展到一定疾病阶段,恶化加重形成,可引起器官功能障碍甚至危及生命。SP病死率高达30%~50%,可导致严重的并发症。有报道显示,大部分重症社区获得性肺炎(communitary acquired pneumococcal pneumonia, CAP)患者常于发生血行感染之后死亡^[1,2]。目前,SP的治疗方式主要为抗感染药治疗,糖皮质激素治疗,以及大剂量静脉免疫球蛋白(intravenous immunoglobulins, IVIG)治疗。

免疫球蛋白是指具有抗体化学或活性结构,与抗体分子类似的球蛋白。其分为IgG、IgA、IgM、IgD和IgE。目前在临床中用于治疗免疫球蛋白是从健康人血浆 cohn 组分 II 提取的,至少含90%完整IgG,无Ig碎片,各亚类比例正常。它能够阻断巨噬细胞上Fc受体,抑制活化的补体片段在靶细胞上沉积,调节细胞因子及其拮抗剂的分泌^[3]。因此,人免疫球蛋白治疗在SP临床应用中具有一定疗效。大剂量人免疫球蛋白冲击治疗指在短期内,连续、大剂量、静脉应用的治疗方法,临床一般应用200~600 mg/(kg·d),连续3~5 d。现就大剂量人免疫球蛋白(下述统称为免疫球蛋白)冲击疗法对SP的临床疗效加以综述,为临床治疗SP提供新的治疗思路。

肺炎的炎症反应

SP在发达国家是首要的感染致死原因,尽管抗生素治疗的进步,CAP患者住院病死率仍然很高。导致患者SP以及致死是与机体过度炎症反应应答有关^[4]。主要是因为病原菌激活中性粒细胞、巨噬细胞等细胞,促使细胞分泌大量细菌抗原相关物质,包括白介素-8,白介素-10,肿瘤坏死因子等。炎症因子与炎症反应之间关系复杂。有研究报道,SP患者血清中TNF- α 、IL-6、IL-10和IL-8都升高。但其升高程度及持续时间均不相同,故需对免疫反应进

行有效的调控,从而平衡炎症细胞因子,最佳干预是充分控制局部感染并降低炎症反应的全身并发症^[5],除外其他一些临床评分,美国传染病学会/美国胸科学会(IDSA / ATS)准则制定了定义CAP的严重程度主要和次要标准^[6]。而严重的CAP会导致SP的发生。SP的炎症反应过度会导致许多疾病发生,严重时可能会出现ARDS、脓毒症以及多脏器功能障碍综合征。在过去的实验中,IVIG已经显示可以通过阻止炎症应答减少小鼠肺损伤。同时,研究证明大剂量免疫球蛋白治疗会减少炎症表达以及支气管分泌物中TGF- β 1水平,改善患者临床症状。现从以下几个方面来阐述大剂量免疫球蛋白冲击疗法对SP的疗效。

免疫球蛋白对炎症反应作用

人免疫球蛋白是具有抗体活性,并能与相应抗原特异性结合的一类球蛋白。有报道IVIG对心脏病Churg-Strauss综合征、病毒感染、系统性红斑狼疮、风湿热和川崎病有效。在注射免疫球蛋白时,起主要作用的是IgG。而炎症反应,如上描述,是与细胞分泌大量细菌抗原相关物质有关的。有研究证明,抗体或免疫球蛋白的作用可以限制真菌增长及帮助机体清除^[7]。抗体或免疫球蛋白有多个保护机制,包括直接中和真菌及其抗原,抑制真菌的生长,修改基因表达、信号和脂质代谢,导致铁饥饿、抑制多糖释放和生物膜的形成^[7]。同时在严重脓毒症出现免疫抑制时,刺激免疫反应或改变关键免疫因素有可能是新的治疗策略^[8]。对于感染炎症来说,记忆B细胞的反应和免疫球蛋白对抗感染微生物,可能会影响感染控制。Figen等的实验显示,IVIG的老鼠病死率从34%下降到3%~15%,同时也首次发现了IVIG保护了脓毒症老鼠血脑屏障的完整性^[9]。IVIG如何控制炎症至今未能完全阐述清楚,但研究证明与以下几种原因可能存在关系:Fc受体蛋白抑制,自身抗体的中和,抑制炎症细胞因子的产生^[10]。研究指出,细胞的激活是通过激活和抑

* 通信作者:潘频华, E-mail: pinhuapan668@126.com

制 Fc 受体来平衡的。改变这些受体的表达或功能可能导致出现集体产生免疫和炎症。个体间 Fc 受体表达可因单核苷酸多态性或出现基因变异而产生不同。这种基因突变现在被认为在感染出现时会产生不同的应答,从而导致易患自身免疫性疾病^[11, 12]。对于免疫球蛋白清除补体对抗炎症这方面,有研究者使用一个能表达 C3a 和 C5a 受体的 HMC-1 细胞系证明大剂量免疫球蛋白能通过阻止 C3a 和 C5a 预处理过敏毒素调节的钙信号通路,随后释放的促炎介质,如组胺、凝血恶烷也被抑制^[13]。IgG 的免疫调节作用则可能与 IgG 上多糖结构有关,此方面在 Anthony RM 等^[14]研究中已详细描述。

重症肺炎中大剂量免疫球蛋白治疗的探讨

SP 的疾病进程与机体和病原体之间相互影响有关。目前暂较少文献叙述单纯 SP 与大剂量免疫球蛋白治疗之间的关系。但许多文献中曾报道,有 SP 并发许多其他基础疾病时,使用大剂量免疫球蛋白治疗后的疗效统计。

Katoh 等^[15]研究了在铜绿假单胞菌肺炎的小鼠模型中免疫球蛋白在减少炎症、肺损伤、小鼠病死率的效用。他们分为预防性免疫球蛋白组(实验前 1 h 给予 0.1 g/kg,静脉注射)和对照组进行实验,结果显示当使用预防性免疫球蛋白治疗时,实验动物的肺损伤下降,但仅对感染小鼠的病死率有好处,在急性肺损伤中却没有变化。这可能是与肺部大量的细菌存在和急性肺损伤的发病速度相关。

近年来一些研究评估了重症 CAP 患者的肺功能、全身炎症反应以及机体免疫球蛋白功能,如果从免疫球蛋白相对不足理论考虑,临床重症 CAP 患者用大剂量免疫球蛋白辅助治疗有其呼吸、生理免疫及血流动力学的益处。目前仅有研究证明在免疫球蛋白缺乏症患者中,使用 IVIG 可以减少肺炎的发生率。在 Aghamohammadi 等^[16]研究中纳入了 23 例免疫球蛋白缺乏症的男性患者,在给予免疫球蛋白治疗(每 3~4 周给予 IVIG 300~400 mg/kg)后,在随后的 6~8 年,11 例(47.8%)曾患肺炎,但结果需要进一步验证,因为在免疫球蛋白治疗前,82.6% 的患者既往曾患肺炎。

在 Welte 等^[17]多中心、随机、安慰剂对照、双盲研究中,患重症的患者在使用不同剂量的免疫球蛋白后(治疗组和安慰剂组,治疗组和安慰剂组患者将连续 5 d 分别接受 42 mg/kg 免疫球蛋白或等量 1% 的白蛋白),治疗组的病死率较安慰剂组患者下

降。但此研究是结合机械通气观察,故结果需进一步验证。

关于 SP 中使用免疫球蛋白剂量选择的问题, Durandy^[10]对不同浓度免疫球蛋白可以发挥抗炎活动,也可以发挥促炎反应进行综述。目前公认的是必须要选择大剂量免疫球蛋白才能发挥抗炎作用。研究表明,免疫球蛋白 IgG Fc 片段 N 链糖链的唾液酸化是发挥抗炎作用的主要原因^[18]。Kiyokawa 等^[19]进行的一项回顾性研究主要探讨了开始大剂量免疫球蛋白治疗的时间及其疗效。但目前,暂无可靠的数据支持使用 IVIG 对在 ICU 的 VAP(病原体未确定)患者有疗效。然而,越来越多的证据表明,免疫疗法可能是一个新方式来对付日益严重的多重耐药在 ICU 内的感染。

大剂量免疫球蛋白治疗重症肺炎的争议

目前有格林-巴利综合征、川崎病和慢性炎性脱髓鞘多神经病被证实使用免疫球蛋白疗法是有效的^[20]。近年来大剂量免疫球蛋白作为 SP 的辅助治疗虽在理论上得到证据支持,但在实践中仍具有争议。因为不同浓度的免疫球蛋白既可以抑制炎症反应,又可以促进炎症反应。作为细胞毒性分子或免疫复合物,免疫球蛋白自身抗体是许多自身免疫性疾病的主要介质:例如免疫性血小板减少症,自身免疫性溶血性贫血,和系统性红斑狼疮,和其他可能导致自身免疫性疾病,如类风湿性关节炎、I 型糖尿病和多发性硬化症等^[21]。低剂量免疫球蛋白的促炎活动是通过补体的激活或绑定的 IgG 的 Fc 片段和在先天免疫效应细胞上的特殊的 IgG 受体(FcγR)^[10]来进行的。免疫球蛋白在 SP 综合治疗中的作用已日渐突出,应用大剂量免疫球蛋白在许多实验中均被证明有利并被推荐,但是关于大剂量免疫球蛋白治疗时患者应用的标准、开始的时机、具体剂量范围、给药途径、持续时间及不良反应的预防等问题仍未解决。因此,我们需要更多前瞻性、随机双盲对照、多中心研究去解决这些问题,以利于了解大剂量免疫球蛋白在 SP 抗感染治疗中的作用。

参考文献

- 1 Musher DM, Montoya R, Wanahita A. Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(2):165-169.
- 2 Corrales-Medina VF, Musher DM. Immunomodulatory agents in the treatment of community-acquired pneumonia: a systematic review[J]. J Infect, 2011, 63(3):187-199.

- 3 Yang L, Wu EY, Tarrant TK. Immune gamma globulin therapeutic indications in immune deficiency and autoimmunity [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2016, 16(8):55.
- 4 Bi J, Yang J, Wang Y, et al. Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids therapy for severe community-acquired pneumonia in adults: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11):e165942.
- 5 Stern A, Skalsky K, Avni T, et al. Corticosteroids for pneumonia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 12:D7720.
- 6 De Pascale G, Bello G, Tumbarello M, et al. Severe pneumonia in intensive care: cause diagnosis treatment and management: a review of the literature [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2012, 18(3):213-221.
- 7 Elluru SR, Kaveri SV, Bayry J. The protective role of immunoglobulins in fungal infections and inflammation [J]. *Semin Immunopathol*, 2015, 37(2):187-197.
- 8 Bermejo-Martin JF, Giamarellos-Bourboulis EJ. Endogenous immunoglobulins and sepsis: New perspectives for guiding replacement therapies [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 46 Suppl 1:S25-S28.
- 9 Esen F, Senturk E, Ozcan PE, et al. Intravenous immunoglobulins prevent the breakdown of the blood-brain barrier in experimentally induced sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(4):1214-1220.
- 10 Durandy A, Kaveri SV, Kuijpers TW, et al. Intravenous immunoglobulins—understanding properties and mechanisms [J]. *Clin Exp Immunol*, 2009, 158 Suppl 1:2-13.
- 11 Hargreaves CE, Rose-Zerilli MJ, Machado LR, et al. Fcγ receptors: genetic variation, function, and disease [J]. *Immunol Rev*, 2015, 268(1):6-24.
- 12 Schaschl H, Aitman TJ, Vyse TJ. Copy number variation in the human genome and its implication in autoimmunity [J]. *Clin Exp Immunol*, 2009, 156(1):12-16.
- 13 Basta M, Van Goor F, Lucciolli S, et al. F(ab)₂-mediated neutralization of C3a and C5a anaphylatoxins: a novel effector function of immunoglobulins [J]. *Nat Med*, 2003, 9(4):431-438.
- 14 Anthony RM, Wermeling F, Ravetch JV. Novel roles for the IgG Fc glycan [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1253:170-180.
- 15 Katoh H, Yasumoto H, Shimizu M, et al. IV Immunoglobulin for acute lung injury and bacteremia in pseudomonas aeruginosa pneumonia [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(1):e12-e24.
- 16 Aghamohammadi A, Moin M, Farhoudi A, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin on the prevention of pneumonia in patients with agammaglobulinemia [J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2004, 40(2):113-118.
- 17 Welte T, Dellinger RP, Ebel H, et al. Concept for a study design in patients with severe community-acquired pneumonia: A randomised controlled trial with a novel IGM-enriched immunoglobulin preparation - The CIGMA study [J]. *Respir Med*, 2015, 109(6):758-767.
- 18 Anthony RM, Nimmerjahn F, Ashline DJ, et al. Recapitulation of IVIG anti-inflammatory activity with a recombinant IgG Fc [J]. *Science*, 2008, 320(5874):373-376.
- 19 Crowley JC, Gropper MA. IV Immunoglobulin; a useful tool for the severe pneumonia toolbox? [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(1):250-251.
- 20 Psarelis S, Hajineocli A, Hadjicosta E, et al. Is secukinumab a safe alternative treatment for ankylosing spondylitis with guillain barre syndrome after anti-TNF-α treatment Case report and literature review [J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(5):1197-1199.
- 21 Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fcγ receptors as regulators of immune responses [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(1):34-47.

(2018-09-16 收稿)

(上接第 355 页)

- 20 Tongyoo S, Permpikul C, Mongkolpun W, et al. Hydrocortisone treatment in early sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: results of a randomized controlled trial [J]. *Crit Care*, 2016, 20(1):329.
- 21 Meduri GU, Bridges L, Shih MC, et al. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(5):829-840.
- 22 Peter JV, John P, Graham PL, et al. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis [J]. *BMJ*, 2008, 336(7651):1006-1009.
- 23 Yang ZG, Lei XL, Li XL. Early application of low-dose glucocorticoid improves acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(4):1215-1224.
- 24 Tang BM, Craig JC, Eslick GD, et al. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(5):1594-1603.
- 25 Tasaka S, Tatsumi K. Clinical practice of acute respiratory distress syndrome in Japan: A nationwide survey and scientific evidences [J]. *Respir Investig*, 2017, 55(4):257-263.
- 26 Takashi Kido, Keiji Muramatsu, Takeshi Asakawa, et al. The relationship between high-dose corticosteroid treatment and mortality in acute respiratory distress syndrome: a retrospective and observational study using a nationwide administrative database in Japan [J]. *BMC Pulmonary Medicine* (2018) 18:28.
- 27 Takaki M, Ichikado K, Kawamura K, et al. The negative effect of initial high-dose methylprednisolone and tapering regimen for acute respiratory distress syndrome: a retrospective propensity matched cohort study [J]. *Crit Care*, 2017, 21(1):135.
- 28 Aublanc M, Perinel S, Guérin C. Acute respiratory distress syndrome mimics; the role of lung biopsy [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2017, 23(1):24-29.
- 29 Ortiz G, Garay M, Mendoza D, et al. Impact and safety of open lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) [J]. *Med Intensiva*, 2018.
- 30 Meduri GU, Eltorky MA. Understanding ARDS-associated fibroproliferation [J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(3):517-520.
- 31 Peter JV, John P, Graham PL, et al. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: Meta-analysis [J]. *BMJ*, 2008, 336:1006-1009.
- 32 Diana P, Money DT, Gelvin MG, et al. Effective and safe use of glucocorticosteroids for rescue of late ARDS [J]. *Case Rep Crit Care*, 2017, 2017:6740532.

(2018-09-15 收稿)