·论著·

胸腺肽治疗骨结核 T 淋巴细胞亚群变化的临床研究

李运海[1], 郑爱萍[2], 梁冶矢[1], 王秀达[3]
(1. 北京大学人民医院神经外科, 北京 100044; 2. 河北邯郸市第一医院药剂科; 3. 河北邯郸市丘县中医院)

摘要 目的: 观察胸腺肽在骨结核治疗过程中 T 淋巴细胞亚群的变化, 以期了解胸腺肽对于结核患者免疫功能的影响。方法: 将 74 例骨结核患者在正规抗结核治疗的基础上随机分为治疗组(加用胸腺肽组)、对照组, 同时进行两组患者的 T 淋巴细胞亚群的动态检测。将所得数据进行统计分析, 采用 SPSS11.5 统计软件进行数据处理。结果: 经 3 个月的治疗后, 对照组 T 淋巴细胞亚群的改变与治疗前差异无显著性。而治疗组 $CD3^+$ 及 $CD4^+$ 升高、$CD8^+$ 降低、$CD4^+/CD8^+$ 比值增高, 均具有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论: 胸腺肽对于骨结核患者免疫功能有一定的调节功能。

关键词 胸腺肽; 骨结核; T 淋巴细胞亚群

Clinical study of the changes of T-lymphocyte sub-populations with the application of thymus peptide in the treatment of bone tuberculosis

LI Yun-hai, LIANG Ye-shi, ZHENG Ai-ping, WANG Xiu-da. Department of Neurosurgery, People's Hospital of Peking University (Beijing, 100044, China)

Abstract Objective: To observe the change of T-lymphocyte sub-populations with the application of thymus peptide in the treatment of the patients with bone tuberculosis and to evaluate the effect of thymus peptide on immunity function of the patients. **Methods:** 74 patients were divided into therapy group (addition of thymus peptide group) and control group. Every patient was received the normal anti-TB treatment. In the initiation and end of the therapy, the variation data about T-lymphocyte sub-populations were checked and recorded. All data were analyzed with the statistical software of SPSS11.5. **Results:** After three months, the changes of T-lymphocyte subsets in control group had no significant difference compared with pre-treatment. However, in therapy group $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ increased and $CD8^+$ decreased compared to the pre-treatment ($P < 0.01$). **Conclusion:** The application of thymus peptide can adjust immunity function effectively in bone tuberculosis patient.

Key words Thymus peptide; Tuberculosis of bone; T-lymphocyte sub-populations

结核菌为细胞内寄生菌, 它对于入侵肌体后的免疫反应已经被证明是一个复杂的与淋巴细胞、巨噬细胞密切相关的细胞免疫学事件[1]。结核病的免疫主要是细胞免疫, 结核杆菌侵入机体后人体是否发病及病情的轻重, 不仅取决于结核菌的数量和毒力, 更主要的是有赖于机体的免疫状态, 尤其是细胞免疫功能的强弱。我们采用抗结核药物与胸腺肽联合治疗骨结核 39 例, 并设立同期骨结核患者 35 例作对照, 观察治疗前后 T 淋巴细胞亚群的变化及近期疗效, 以期了解胸腺肽对于结核患者细胞免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集住院活动期骨结核患者74 例, 均为脊柱结核。其中腰椎结核 34 例, 胸腰段结核 40 例。根据其病史、X 线片及 CT 做出明确诊断。按平行随机化原则随机分为对照组(常规治疗组)和治疗组(加用胸腺肽治疗组)。经均衡性检验, 两组病人在年龄结构及发病部位上无显著性差异。对照组 35 例: 男 19 例, 女 16 例, 年龄 17~63 岁, 平均 (32.40 ±7.26) 岁; 治疗组 39 例: 男 22 例, 女 17 例, 年龄 16~60 岁, 平均(31.09 ±9.53) 岁。所有患者均经手术治疗, 行病灶清除术, 术中均未植骨, 未行内固定。

通讯作者: 李运海 Tel: 010-82329619 E-mail: 10199253@sohu.com

术后病理证实为结核病。在本实验中所有病人均未用其他免疫增强剂或免疫抑制剂。

1.2　治疗方法　所有病人均采用术前化疗 2 周, 术后继续化疗的方法。对照组均采用统一抗痨化疗方案 SHRZ(S-链霉素、H-异烟肼、R-利福平、Z-吡嗪酰胺)。治疗组在上述治疗方案的基础上加用胸腺肽(须皮试阴性), 每次使用 20 mg 加入 5% 葡萄糖溶液中静脉滴注, 第 1 个月隔日 1 次、第 2 个月每周 2 次、第 3 个月每周 1 次。两组患者均于治疗前及治疗 3 个月后检测外周血 T 淋巴细胞亚群 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$。检测试剂采用军科院基础所生产的单抗, 采用 APAAP 桥联酶标技术操作检测, 记录数据并制表。

1.3　统计学处理　采用 SPSS11.5 统计软件进行数据处理, 所有数据均以均数 ± 标准差($\bar{x}\pm s$) 表示, 采用配对资料的 t 检验进行统计学分析。

2　结果

两组治疗 3 个月前后 T 淋巴细胞亚群变化比较: 对照组经治疗后 $CD3^+$、$CD8^+$ 升高, $CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 比值降低, 其差异与治疗前无显著性($P>0.05$); 治疗组经治疗后 $CD3^+$、$CD4^+$ 升高, $CD8^+$ 降低, $CD4^+/CD8^+$ 比值增高, 差异与治疗前比较具有高度显著性(表 1)。

表 1　治疗前与治疗 3 个月后 T 淋巴细胞亚群变化($\bar{x}\pm s$)

Tab. 1　Changes of T-lymphocyte sub-populations in the initiation and end of the therapy($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
$CD3^+$(%)	64.33±6.09	66.67±5.84*	61.53±5.13	74.94±6.07**
$CD4^+$(%)	48.36±4.07	46.10±3.68*	47.36±4.82	49.69±5.70**
$CD8^+$(%)	25.90±4.31	29.10±5.52*	28.47±4.64	22.82±5.79**
$CD4^+/CD8^+$	3.67±0.45	3.04±0.81*	2.32±0.81	2.89±0.52**

注: * $P>0.05$ 治疗前后差异无显著性; ** $P<0.01$ 治疗前后差异有高度显著性

不良反应: 大多数患者在胸腺肽治疗期间无不良反应。个别患者最初使用胸腺肽几日内有轻微眩晕症状, 后渐消失。仅一例患者有轻微皮肤搔痒症状, 经对症治疗 2 日后症状消失。

3　讨论

近几年来关于活动期结核患者免疫功能低下已被逐渐认识, 并且对于结核患者的局部免疫及全身免疫的重要性亦日益受到关注[2]。结核患者由于 $CD8^+$ 细胞占优势借以释放可溶性抑制因子使 $CD4^+$ 细胞的产生减少, 从而削弱其作用。而 $CD4^+$ 能选择性攻击感染了分支杆菌的巨噬细胞, 在控制结核菌感染中起着重要的作用[3]。另外大量的结核菌抗原可使 T 细胞的克隆数目减少, 同时抗原抗体复合物封闭了 T 细胞的特异性受体部位, 加剧了结核患者已经存在的免疫功能缺陷。常规的抗结核药物治疗, 仅为杀灭或抑制结核菌, 对于患者免疫功能低下的改善却收效甚微, 我们的观察结果亦表明了这一点: T 淋巴细胞亚群在常规抗结核治疗前后差异无显著性($P>0.05$)。另外, 在 Yildiz 等[4] 的研究中证实: 多药耐药结核(MDRTB) 患者中 $CD3^+$ 及 $CD4^+$ 在 T 淋巴细胞亚群中的比率是明显降低的。因此此种情况可造成患者的病情延长及复发。

针对上述情况我们在常规抗结核的基础上加用胸腺肽治疗。胸腺肽是由小牛胸腺中提取的具有生物活性多肽, 它具有很强的免疫刺激和免疫调节作用[5]。主要作用是促使 T 细胞分化及成熟, 增加 T 细胞前体数量, 使白细胞介素-2 生成及白细胞介素-2 高亲和力受体表达增加, 增强 T_h 细胞的功能, 使机体能够有效地发挥免疫保护功能。在本实验的研究中也证实了这一点: 在应用胸腺肽治疗后 T 淋巴细胞亚群中 $CD3^+$ 及 $CD4^+$ 升高、$CD8^+$ 降低、$CD4^+/CD8^+$ 比值增高, 差异具有高度的显著性。即说明胸腺肽能够有效地改善骨结核患者的免疫状态。

胸腺肽用于治疗肺结核国内已有较成熟的经验。其对于骨结核治疗的作用目前尚无报道。近来研究发现, 骨结核病的治疗是一个复杂生化及免疫的过程[6], 由于局部血运较差, 加之负重、运动等因素, 骨结核病的治疗往往难以达到预期目的, 而且局部固定时间较长, 引起的并发症也较多。结核患者 $CD4^+$ 细胞数减少、$CD4^+/CD8^+$ 比例失调, 有抑制 B 淋巴细胞分化、抗体合成、细胞毒性 T 细胞的作用, 造成患者免疫平衡失调, 致使结核菌侵入机体而不易被杀灭造成疾病的迁延。所以我们治疗活动性骨结核时在应用常规抗结核药物的基础上辅以胸腺肽

治疗。结果显示, 胸腺肽能够积极纠正和改善机体细胞免疫功能的失调, 将有利于缓解患者的病情和改善预后。

参考文献

1 Gonzalez Juarrero M, Turner OC, Turner J, et al. Temporal and spatial arrangement of lymphocytes within lung granulomas induced by aerosol infection with mycobacterium tuberculosis. Infect Immun, 2001, 69 (3): 1722-1728.

2 Tsao TC, Tsao KC, Lin MC, et al. Increased absolute number but not proportion of gamma/delta T-lymphocytes in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with active pulmonary tuberculosis. Tuber Lung Dis, 1999, 79(4): 215-220.

3 Horsburgh JR. Tuberculosis without tubercles. Tubercle and Lung Disease, 1996, 77(2): 197.

4 Yildiz P, Kadakal F, Tutuncu Y, et al. Natural killer cell activity in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. Respiration, 2001, 68(6): 590-594.

5 Mayer G, Pohlmeyer K, Caliebe A, et al. Low molecular thymic peptides stimulate human blood dendritic cells. Anticancer Res, 2000, 20 (5): 2873-2883.

6 Wright KM, Friedland JS. Complex patterns of regulation of chemokine secretion by T_h2-cytokines, dexamethasone, and PGE_2 in tuberculors osteomyelitis. J Clin Immun, 2003, 3(23): 184-193.

(收稿日期: 2003-11-19　本文编辑: 王宏)

·病例报告·

趾长屈肌低位肌腹致踝管综合征 1 例

Tarsal tunnel syndrome cause by compression of muscle belly of flexor digitorum longus: A case report

周风金, 胡万华, 周建兴

ZHOU Feng-jin, HU Wan-hua, ZHOU Jian-xing

关键词　趾长屈肌;　踝管综合征　　**Key words**　Flexor digitorum longus;　Tarsal tunnel syndrome

患者, 男, 34 岁, 因左内踝下包块伴局部酸困 3 个月就诊。患者 3 个月前无明显诱因出现行走时左踝内侧疼痛、酸困, 发现左内踝下一突起包块, 不伴有发热、寒战及盗汗, 自己局部涂用活血化瘀药物, 效果不佳, 既往无外伤史。查体: 左内踝下 1cm 处见一略突起包块, 局部皮肤无发红及色素沉着, 浅表未见静脉怒张, 皮温不高, 未触及明显搏动, 质地较软, 边界不清, 大小约 4 cm × 2.5 cm, 无明显压痛, 基底部宽, 不易推动, 踝关节活动不受限, 左足感觉无异常, 肌力正常, Tinel 征阴性。左踝关节 X 线检查未见明显骨与关节异常改变, B 超未见异常回声。术前诊断: 左踝管综合征。原因考虑可能为: ①腱鞘囊肿; ②血管瘤。在硬膜外麻醉下行包块探查松解术, 术中见软组织突起位于屈肌支持带深面, "Z" 形切开屈肌支持带打开踝管, 可见屈肌支持带稍增厚, 踝管内可见近 2/3 趾长屈肌为肌性组织, 伴行胫后动脉的 2 条胫后静脉在踝管远端 1/2 呈轻度曲张, 胫神经有一段约 2 cm 长变细, 表面无光泽, 质硬, 两端轻度水肿, 管壁光滑无突起。分离结扎切除踝管内的胫后静脉, 显微镜下作胫神经外膜松解, 伤口冲洗后, 彻底止血, 错位缝合屈肌支持带以增大踝管容积, 逐层关闭伤口, 术后酸困感消失, 随访 1 年无明显不适。

讨论

踝管位于内踝部, 由屈肌支持带、内踝及跟骨结节构成, 其内容物主要有　长屈肌、趾长屈肌、胫后动脉、胫后静脉及胫神经。各种原因引起的踝管容积变小或踝管内容物增多都可产生对胫神经的压迫而出现临床症状, 常见原因有: 软组织感染、足外翻、扁平足及踝关节炎症[1]。而局部腱鞘囊肿、脂肪瘤、距跟融合、外生骨疣, 骨折愈合期间骨痂压迫或骨折畸形愈合压迫的病例也时有报道。临床表现主要有: 足底麻木、疼痛, 足弓低平或消失, 足跖侧痛、温觉及触觉减退, 内踝区肿块, 局部 Tinel 征阳性。由趾长屈肌低位肌腹导致踝管综合征临床上少有报道, 虽然本病例出现胫后静脉轻度曲张, 仍考虑可能因踝关节内肥大的趾长屈肌同时压迫胫后静脉使之回流障碍所致, 故以为单纯轻度曲张静脉不足以成为本病例压迫胫神经的主要因素。同时本例的临床表现也不典型, 仅出现局部的包块, 活动时出现酸困感, 而足底部的表现均未出现, Tinel 征阴性。对踝管综合征的胫神经处理有报道认为行神经外膜显微松解术效果较好[2,3], 本例行外膜松解, 同时结扎切除曲张静脉并行错位减张扩容缝合, 术后恢复良好。

参考文献

1 陆裕朴, 胥少汀, 葛宝丰, 等. 实用骨科学. 北京: 人民军医出版社, 1991. 928.

2 王廷安. 神经松解术治疗踝管综合征. 滨州医学院学报, 1997, 20 (2): 139.

3 宫旭, 路来金, 丰波, 等. 踝管综合征的诊断和治疗. 中国修复重建外科杂志, 2002, 16(6): 418-419.

(收稿日期: 2003-07-23　本文编辑: 王宏)

解放军第四五一医院骨科, 陕西　西安　710054