

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.18.019

维拉帕米联合干扰素治疗对肾综合征出血热感染患者 细胞因子水平的影响

连红梅¹, 杨竹芳¹, 张 曦²

1. 陕西省渭南市澄城县医院感染科, 陕西渭南 715200; 2. 西安交通大学第一附属医院感染科, 陕西西安 710048

摘要:目的 探讨维拉帕米联合干扰素对肾综合征出血热感染患者细胞因子水平的影响。方法 选择 2016 年 1 月至 2018 年 12 月澄城县医院收治的肾综合征出血热感染患者 80 例为研究对象, 采用随机数字表法将患者分为对照组与研究组, 每组 40 例。对照组患者应用干扰素治疗, 研究组患者应用维拉帕米联合干扰素进行治疗。对比两组患者肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-10、IL-6 水平, 两组患者各临床检验指标恢复正常所需时间以及对比两组患者治疗不同时间点血清中尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)水平。**结果** 治疗前两组患者 TNF- α 、IL-10、IL-6 水平差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后研究组患者 TNF- α 水平高于对照组, IL-10 与 IL-6 水平均低于对照组($P < 0.05$); 两组患者血小板恢复正常时间差异无统计学意义($P > 0.05$), 研究组患者 BUN、Cr、尿蛋白恢复正常时间均短于对照组($P < 0.05$); 研究组患者在治疗第 1、3、5 天时 BUN 与 Cr 水平均低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 采用维拉帕米联合干扰素对肾综合征出血热感染患者进行治疗, 可以调节细胞因子水平, 调节免疫功能, 抑制炎症反应, 促进患者临床恢复, 安全有效, 值得应用。

关键词: 维拉帕米; 干扰素; 肾综合征出血热; 外周血; 单个核细胞; 细胞因子

中图分类号: R511

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)18-2653-04

Effect of Verapamil combined with interferon on cytokines of peripheral blood mononuclear cells in patients with HFRS infection

LIAN Hongmei¹, YANG Zhufang¹, ZHANG Xi²

1. Department of Infectious Disease, Hospital of Chengcheng County, Weinan, Shaanxi 715200, China; 2. Department of Infectious Disease, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710048, China

Abstract: Objective To investigate the effect of verapamil combined with interferon on the production of cytokines by peripheral blood mononuclear cells in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). **Methods** A total of 80 patients with HFRS admitted to our hospital from January 2016 to December 2018 were selected as the subjects of this study. The 80 patients were divided into control group and research group by random number table method. Patients in the control group were treated with interferon, and patients in the study group were treated with verapamil combined with interferon. The levels of tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-10, IL-6 in the two groups were compared, and the time of the recovery of indexes, the levels of urea nitrogen (BUN) and creatinine (Cr) of the two groups were also compared. **Results** Before treatment, there was no significant difference in cytokine production by peripheral blood mononuclear cells between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, TNF- α in the treatment group was significantly higher than that in the control group, IL-10 and IL-6 levels were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the recovery time of platelets between the two groups ($P > 0.05$), the recovery time of BUN, Cr and urinary protein in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of BUN and Cr in the experimental group were significantly lower than those in the control group on the first, third and fifth day of treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Verapamil combined with interferon in the treatment of patients with HFRS could regulate the level of cytokines produced by peripheral blood mononuclear cells, as well as regulate the immune function, inhibit the inflammatory response, and promote the clinical recovery of patients.

Key words: verapamil; interferon; hemorrhagic fever with renal syndrome; peripheral blood; mononuclear cells; cytokine

肾综合征出血热(HFRS)主要由汉坦病毒引起。HFRS 患者表现为全身广泛出血、肾脏损害,是一种鼠源性传染病,且具有发病急的特性^[1]。目前,该病流行于全世界 40 多个国家和地区,每年约有 20 万人发病,病死率可达 15%。我国是该病高发区,发病人数占全球总数的 70%^[2]。HFRS 的发病机制尚不明确,可能与病理学免疫损伤与病毒直接作用相关。免疫损伤机制为患者血清中抗体介导超敏反应造成病理性损伤,特别是免疫变态反应损伤肾脏后,免疫细胞出现增殖^[3]。相关研究表明,外周血单个核细胞产生的细胞因子如肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-10、IL-6 参与到 HFRS 的发病过程中,促使疾病发展。本研究对 HFRS 感染患者进行维拉帕米联合干扰素治疗,效果良好,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月至 2018 年 12 月渭南市澄城县医院(以下简称“本院”)收治的 HFRS 患者 80 例为研究对象,采用随机数字表法对患者分组。对照组患者 40 例,其中男 23 例,女 17 例;年龄 16~65 岁,平均(40.3 \pm 1.6)岁;轻度 12 例,中度 10 例,重度 13 例,危重度 5 例。研究组患者 40 例,其中男 21 例,女 19 例;年龄 17~64 岁,平均(39.8 \pm 1.7)岁;轻度 10 例,中度 13 例,重度 10 例,危重度 7 例。两组患者年龄、性别构成、病情轻重程度等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。患者或其家属悉知本研究内容,表示同意参与,并签署知情同意书。本研究通过了本院伦理委员会的审核批准。HFRS 的临床诊断标准:(1)患者发病前 2 个月曾到过疫区,接触过鼠类啃咬的食物或鼠类污染的食物。(2)临床有发热、肾损害、出血 3 大主要症状,肝损害者多见。实验室检查:(1)早期血象白细胞总数正常或偏低,发病后第 3~4 天多明显增高,有时呈类白血病样表现。杆状核白细胞和异常淋巴细胞增多。血小板多数明显下降。(2)尿常规显示尿中出现蛋白且迅速增多(+~++++),并可出现红细胞、白细胞、管型,尿中有膜状物排出。(3)血生化检查血尿素氮(BUN)、血肌酐(Cr)上升,血浆蛋白下降。(4)血清学检查发现,早期患者特异性 IgM 抗体阳性或双份血清(发病 4 d 以内和间隔 1 周以上)特异性 IgG 抗体增高 4 倍以上,可以确诊为现症或近期感染。发病后第 5

天单份血清特异性 IgG 抗体滴度高达 1:320 以上时,结合临床表现和流行病学史亦可诊断。(5)从血清、白细胞或尿沉渣细胞查到汉坦病毒抗原或病毒 RNA。

纳入标准:(1)患者均完善相关医学检查,确诊为 HFRS 感染;(2)发病至入院治疗时间不超过 5 d;(3)无肾病史;(4)精神正常,具备交流沟通能力^[4]。**排除标准:**(1)心、肝、肺等重要脏器存在病变者;(2)存在糖尿病、高血压等基础性疾病的患者;(3)治疗依从性差的患者;(4)免疫系统病变者^[5]。

1.2 方法 两组患者均进行常规入院治疗,包括抗病毒、扩容、止血、水电解质与酸碱平衡调节等综合治疗^[6]。

1.2.1 对照组 对照组患者应用干扰素(赛若金干扰素,深圳科兴生物制药,批号:国药 S10190071)进行治疗。方法:干扰素肌肉注射,用量为 300 万单位,每天注射 1 次,持续用药治疗 5 d^[7]。

1.2.2 研究组 研究组患者应用维拉帕米(江苏瑞年前进制药有限公司,批号:H32020680)联合干扰素进行治疗,方法:10 mg 维拉帕米与 250 mL 葡萄糖注射液混合,进行静脉滴注,每 12 h 用药 1 次,持续用药 5 d^[8]。干扰素用药方法同对照组。

1.2.3 指标的检测 采集患者治疗前后晨起空腹静脉血离心获取上清液,IL-10、IL-6 和 TNF- α 水平应用 ELISA 放射免疫分析法检测,试剂盒购自北京东亚免疫科技有限公司,操作均严格依据试剂盒说明进行。BUN 与 Cr 水平检测应用全自动生化仪。对比两组患者治疗第 1、3、5 天时,血清中 BUN 与 Cr 水平。记录对比两组患者 BUN、Cr、尿蛋白、血小板的临床恢复时间。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 进行数据分析。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 IL-10、IL-6 和 TNF- α 水平对比 治疗前两组患者 IL-10、IL-6 和 TNF- α 水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,研究组患者 TNF- α 水平高于对照组,IL-10 与 IL-6 水平均低于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者 IL-10、IL-6 和 TNF- α 水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α (pg/mL)		IL-10(pg/mL)		IL-6(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	1 203.2 \pm 185.3	1 324.6 \pm 155.9	255.6 \pm 21.7	241.5 \pm 25.8	216.3 \pm 11.5	56.4 \pm 9.6
研究组	40	1 210.5 \pm 184.7	1 562.3 \pm 164.7	257.6 \pm 20.8	211.6 \pm 22.7	218.5 \pm 11.8	17.6 \pm 2.21
t		1.115	16.584	1.247	16.995	1.225	17.248
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.2 两组患者各临床检验指标恢复正常所需时间对比 两组患者血小板恢复正常时间差异无统计学意义($P>0.05$), 研究组患者 BUN、Cr、尿蛋白恢复正常时间短于对照组($P<0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者各临床检验指标恢复正常所需时间对比(d, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	BUN	Cr	尿蛋白	血小板
对照组	40	8.25±2.21	9.34±3.58	7.22±2.13	6.33±1.67
研究组	40	6.31±1.74	7.42±3.36	6.36±2.18	6.80±1.95
t		16.321	15.924	18.021	1.224
P		<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

表 3 两组患者治疗不同时间点血清中 BUN 与 Cr 水平对比($\bar{x}\pm s$)

组别	n	BUN(mmol/L)			Cr(μ mol/L)		
		治疗 1 d	治疗 3 d	治疗 5 d	治疗 1 d	治疗 3 d	治疗 5 d
对照组	40	23.1±6.4	23.7±4.9	16.3±6.2	329.6±92.5	348.6±109.5	242.5±60.4
研究组	40	17.5±4.7	16.4±5.2	9.5±3.4	238.7±44.9	270.4±68.7	168.8±28.4
t		15.235	16.225	17.554	18.364	17.694	17.228
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨 论

已有研究证实, 汉坦病毒是导致 HFRS 的主要因素, 病毒感染会对细胞结构及功能造成破坏, 同时病毒会诱发机体产生免疫应答, 促进各类炎性因子的释放^[5-6]。干扰素主要作用为抗病毒, 可对机体免疫功能进行调节, 促进机体产生抗病毒蛋白, 从而对病毒的复制产生抑制, 提升细胞活性, 起到抗病毒作用^[9]。HFRS 患者血清中可产生炎性因子, 如 TNF- α 、血栓素、内皮素等。内皮素属于缩血管活性肽, 是导致肾脏急性缺血、衰竭的主要物质, 其会在患者发病发热期上升, 低血压休克期迅速升高, 在少尿期出现峰值, 达到高峰后, 才逐渐恢复正常。

维拉帕米为钙离子拮抗剂, 可抑制钙内流、避免钙超载, 对组织中超氧化物歧化酶水平起到维持作用, 组织的抗氧化能力得到增强, 同时对氧自由基的产生形成抑制, 抵抗血管收缩, 保证肾血流量, 减少肾损伤的同时改善肾功能。应用干扰素可减少不良反应, 同时维拉帕米在抗内毒素的同时还可以抑制细胞内流, 尤其对肾脏血管起到抗血管收缩作用^[10]。本研究中, 两组患者血小板恢复正常时间差异无统计学意义($P>0.05$), 研究组患者 BUN、Cr、尿蛋白恢复正常时间均短于对照组($P<0.05$); 研究组患者在治疗第 1、3、5 天时 BUN 与 Cr 水平均低于对照组($P<0.05$)。

TNF- α 、IL-6 主要由 T、B 淋巴细胞及巨噬细胞产生, IL-10 由 T 淋巴细胞产生。该类细胞因子能够促进 B 淋巴细胞进行增殖分化, 对抗体的生成起到促进作用, 同时还会参与到机体炎性反应以及免疫性疾病

2.3 两组患者治疗不同时间点内血清中 BUN 与 Cr 水平对比 研究组患者在治疗第 1、3、5 d 时 BUN 与 Cr 水平均低于对照组($P<0.05$), 见表 3。

的发作及转归过程中^[11]。细胞因子生物学效应广泛, 如人类免疫缺陷病毒(HIV)、单纯疱疹病毒(HSV)等病毒能够改变宿主细胞的合成与细胞因子的分泌, 对病毒性疾病的发生、发展产生影响^[12]。HFRS 病毒的主要靶细胞为内皮细胞与单核细胞, 然而 HFRS 感染并未出现该类细胞病变, 因此可能并非病毒毒性反应导致, 而是免疫损伤引起^[10-11]。IL-6 为炎性细胞因子, 可促进 T 淋巴细胞产生 IL-10, 还能促进 B 淋巴细胞进行分化, 分泌免疫球蛋白。相关研究发现, TNF- α 具有双重作用, 在 HFRS 发病过程中能够对病毒细胞进行选择性的杀伤、对病毒的复制起到抑制作用; 同时 TNF- α 还能使未感染细胞对病毒的抵抗力增强, 对 T、B 淋巴细胞的增殖分化产生促进作用、诱导核细胞分泌干扰素对抗病毒^[12-13]。本研究结果也显示, 治疗前两组患者 IL-10、IL-6 和 TNF- α 水平差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗后研究组患者 TNF- α 水平高于对照组, IL-10 与 IL-6 水平均低于对照组($P<0.05$)。

研究发现, 维拉帕米对肾脏的保护以及促进肾脏修复的机制主要包括以下几个方面: (1) 对缺氧以及去甲肾上腺素造成的血管收缩进行抑制, 使肾小球动脉扩张, 增加血流量, 增强肾小球的滤过功能。(2) 抑制钙离子外流, 避免肾小管上皮细胞出现缺血性损伤。(3) 对血栓素及血小板的聚集产生抑制, 防止血栓形成。由于 HFRS 主要损害患者肾脏, 该药可以保护、修复肾脏, 从而提升 HFRS 的治疗效果^[14-15]。由于维拉帕米不但能够扩张全身血管, 还可以产生轻度负性肌力作用, 因此在用药时要注意缓慢静脉滴注,

补足血容量。安全起见,在患者出现低血压休克症状时候,要减量应用或停用,休克发生时,在血容量充分补足的前提下,可将用量降至 5 mg 静脉滴注,每天 1 次^[16]。本研究中研究对象未出现上述严重不良反应。

综上所述,对 HFRS 感染患者应用维拉帕米联合干扰素进行治疗,可以调节细胞因子水平,调节免疫功能,抑制炎症反应,促进患者临床康复,安全有效,值得应用。

参考文献

[1] 南晓伟,郭卫东,韩松,等. 内蒙古自治区呼伦贝尔市鼠类感染肾综合征出血热的病原学研究[J]. 中华地方病学杂志, 2016, 35(5): 373-377.

[2] 王海颖,李永伟. 肾综合征出血热患者外周血循环内皮细胞、cd61、HSP70 的表达分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2016, 31(1): 95-96.

[3] 李巧玲. 肾综合征出血热患者预后影响因素分析及预警性干预对策[J]. 中国地方病防治杂志, 2016, 48(6): 690-691.

[4] LI J, DU H, BAI X F, et al. Study on expression of plasma sCD138 in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 100.

[5] 王涛,王玲,崔峰,等. 2013—2014 年淄博市肾综合征出血热监测分析[J]. 现代预防医学, 2016, 43(3): 552-554.

[6] 李雪,张松,曹焕焕,等. 肾综合征出血热患者发热期血象变化与病情及预后的关系[J]. 热带医学杂志, 2017, 54(6): 86-89.

[7] 袁鲁亮,孟祥飞,高燕. 肾综合征出血热临床特点和治疗方案分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2016, 31(6): 698-699.

[8] 刘瑜,朱丽影,于雷,等. 肾综合征出血热患者多种免疫促炎因子及抗炎因子变化及其作用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018, 15(4): 360-364.

[9] 代想成,周园红,周晓琳,等. 干扰素治疗早期肾综合征出血热疗效的 Meta 分析[J]. 巴楚医学, 2018, 1(3): 70-76.

[10] 郑煦暘,叶传涛,赵洁茹,等. 肾综合征出血热患者血浆外泌体固有免疫相关长链非编码 RNA 含量测定及临床意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 6(11): 1522-1526.

[11] 王世杰,张卫,张龙严,等. 维拉帕米通过下调硫氧还蛋白互作蛋白的表达抑制丙型肝炎病毒感染[J]. 第二军医大学学报, 2017, 8(5): 548-553.

[12] 黄金月,郭妍妍,赵芸. 蒙、汉族儿童原发性肾病综合征 TIM-3 基因及 IFN- γ 检测的意义[J]. 临床儿科杂志, 2017, 7(7): 503-507.

[13] 涂上卿,程娜. 肾综合征出血热患者实验室指标变化特点[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(5): 94-95.

[14] FAN X, LIU Z, FU S, et al. Platelet Distribution Width at First Day of Hospital Admission in Patients with Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Caused by Hantaan Virus May Predict Disease Severity and Critical Patients' Survival[J]. Dis Markers, 2018, 2018: 9701619.

[15] PAL E, KORVA M, RESMAN RUS K, et al. Sequential assessment of clinical and laboratory parameters in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome[J]. PLoS One, 2018, 13(5): e0197661.

[16] FAN X, DENG H, SANG J, et al. High Serum Procalcitonin Concentrations in Patients With Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome Caused by Hantaan Virus [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2018, 8: 129.

(收稿日期:2019-01-25 修回日期:2019-04-29)

(上接第 2652 页)

FARIAS B F, et al. Mesothelin as a biomarker for ovarian carcinoma: a meta-analysis [J]. An Acad Bras Cienc, 2016, 88(2): 923-932.

[2] AKCY T, YASAR O, KUSEYRI M A, et al. Significance of serum c-erbB-2 oncoprotein, insulin-like growth factor-1 and vascular endothelial growth factor levels in ovarian cancer[J]. Bratisl Let Listy, 2016, 117(3): 156-160.

[3] 秦惠萍. 血清 VEGF 和 MMP-2 检测在结直肠癌诊断中的临床意义[J]. 检验医学, 2016, 31(11): 967-968.

[4] 张杰,黄伯彦,门海涛. 慢性应激对内皮抑素重组腺病毒抗肿瘤疗效的影响[J]. 重庆医学, 2018, 47(30): 3845-3848.

[5] DE BAULNY H O, BENOIST J F, RIGAL O, et al. Methylmalonic and propionic acidaemias: management and outcome [J]. J Inher Metab Dis, 2005, 28(3): 415-423.

[6] 贾晓辉,郝丽丽. 血管内皮生长因子 VEGF 与肿瘤负荷相关性研究[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(6): 906-910.

[7] 黄芳. 血管内皮生长因子与肿瘤相关性的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(21): 2867-2869.

[8] 任卫华,全甲钊. 血管内皮生长因子及其受体系统与肿瘤生长相关性的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2015, 21(7): 611-614.

[9] 韩利强,索玉平,冯楠,等. G 蛋白偶联受体 4 与血管内皮生长因子相关性的研究进展[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(8): 880-882.

[10] 李静,桂琳,金强,等. 血管内皮生长因子与血液肿瘤的相关性研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2012, 37(3): 364-367.

[11] 张渊,江泉,陈剑,等. 乳腺肿瘤超声造影与微血管密度及血管内皮生长因子的相关性研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2012, 21(1): 52-55.

[12] 刘梅梅,丁慧,尹晓静,等. 多囊卵巢综合征患者血清血管内皮生长因子、内皮抑素水平及对卵巢间质血流的影响研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(4): 448-453.

(收稿日期:2019-01-10 修回日期:2019-04-12)