



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105338996 A

(43) 申请公布日 2016. 02. 17

(21) 申请号 201380028974. 4

代理人 封新琴

(22) 申请日 2013. 03. 28

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

61/618, 563 2012. 03. 30 US

61/643, 824 2012. 05. 07 US

13/835, 107 2013. 03. 15 US

A61K 38/22(2006. 01)

A61P 31/04(2006. 01)

A61P 31/00(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 12. 01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/034394 2013. 03. 28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/149030 EN 2013. 10. 03

(71) 申请人 赛生制药有限公司

地址 美国加利福尼亚州

申请人 中山大学附属第一医院

(72) 发明人 管向东 吴健锋 C·塔特希尔

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

权利要求书2页 说明书31页 附图3页

(54) 发明名称

α 胸腺肽用于脓毒症治疗的用途

(57) 摘要

本发明提供了预防、治疗败血症、重度败血症或败血性休克,包括细菌感染、病毒感染、真菌感染,并包括更多复杂病原的感染,或降低其严重程度的方法。本发明涉及 α 胸腺肽疗法的施用。在一些实施方案中, α 胸腺肽疗法是相对于潜在、预期的和 / 或诊断的败血症、重度败血症或败血性休克确定或安排时间。在一些实施方案中,患者是免疫缺陷或免疫受损的,和 / 或患者已经住院或计划住院,因而 α 胸腺肽疗法帮助保护患者免于败血症、重度败血症或败血性休克,或降低其严重程度。

1. 一种在受试者内治疗败血症的方法,包括对受试者施用 α 胸腺肽疗法,其中所述的施用对于败血症的治疗提供统计学上显著的治疗效果。
2. 权利要求 1 的方法,其中所述受试者是人。
3. 权利要求 1 的方法,其中所述受试者为免疫缺陷的。
4. 权利要求 1 的方法,其中所述败血症为医院获得的。
5. 权利要求 1 的方法,其中所述败血症是由于细菌、真菌或病毒感染。
6. 权利要求 1 的方法,其中所述 α 胸腺肽以至少约 0.5 毫克每日的剂量施用。
7. 权利要求 1 的方法,其中所述 α 胸腺肽以约 1.6 毫克至 6.4 毫克每日的剂量施用。
8. 权利要求 1 的方法,其中所述 α 胸腺肽以至少约 1.6 毫克至 3.2 毫克每日的剂量施用。
9. 权利要求 1 的方法,其中所述 α 胸腺肽是静脉内施用的。
10. 权利要求 1 的方法,其中所述 α 胸腺肽是通过连续输注施用的。
11. 权利要求 1 的方法,其中所述 α 胸腺肽是通过皮下注射施用的。
12. 权利要求 1 的方法,其中所述疗法包括施用 α 胸腺肽每日 1 至 4 次。
13. 权利要求 1 的方法,其中所述 α 胸腺肽施用每日给予约 2 次。
14. 权利要求 1 的方法,其中所述 α 胸腺肽每日施用约 1 次。
15. 权利要求 1 的方法,其中所述 α 胸腺肽每日 2 次施用至少 5 日。
16. 权利要求 1 的方法,其中所述 α 胸腺肽每日 2 次施用约 5 到 14 日。
17. 权利要求 1 的方法,其中所述 α 胸腺肽每日 2 次施用至少 5 日,然后每日 1 次施用至少 2 日。
18. 权利要求 1 的方法,其中所述 α 胸腺肽每日 2 次施用约 5 到 14 日,然后每日 1 次施用约 2 到 7 日。
19. 权利要求 1 的方法,其中所述受试者显示一个或多个感染的迹象或症状。
20. 权利要求 1 的方法,其中所述受试者显示一个或多个败血症的迹象或症状。
21. 权利要求 1 的方法,其中所述 α 胸腺肽在出现一个或多个感染或败血症的迹象或症状至少最初 24 小时、48 小时、72 小时或 96 小时之内施用。
22. 权利要求 1 的方法,其中所述败血症通过诊断测试而确认。
23. 权利要求 1 的方法,其中所述 α 胸腺肽的疗法与抗细菌、抗病毒或抗真菌治疗同时施用。
24. 权利要求 1 的方法,其中所述败血症与选自下组的感染性微生物相关:单核细胞增生利斯特氏菌 (*Listeria monocytogenes*),假单胞菌属菌种 (*Pseudomonas* sp.) (例如铜绿假单胞菌 (*P. aeruginosa*)),粘质沙雷氏菌 (*Serratia marcescens*),艰难梭菌 (*Clostridium difficile*),金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*),葡萄球菌属菌种 (*Staphylococcus* sp.),不动杆菌属菌种 (*Acinetobacter* spp.),肠球菌属菌种 (*Enterococcus* sp.),大肠杆菌 (*E. coli*),克雷伯氏菌属菌种 (*Klebsiella* sp.),链球菌属 (*Streptococcus*) (例如肺炎链球菌 (*S. pneumoniae*)),流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*) 和脑膜炎奈瑟氏菌 (*Neisseria meningitidis*)。
25. 权利要求 1 的方法,其中所述败血症与抗性或多重抗性的金黄色葡萄球菌,葡萄球菌属菌种,肠球菌属菌种,假单胞菌属菌种 (*Pseudomonas* sp.),克雷伯氏菌属菌种,大肠杆

菌或艰难梭菌相关。

26. 权利要求 1 的方法, 其中所述败血症与甲氧西林抗性或万古霉素抗性的金黄色葡萄球菌相关。

α 胸腺肽用于脓毒症治疗的用途

[0001] 对相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2013 年 3 月 15 日提交的美国正式申请号 13/835,107、2012 年 3 月 30 日提交的美国临时申请号 61/618,563,以及 2012 年 5 月 7 日提交的美国临时申请号 US 61/643,824 的优先权及利益,所述申请通过提述以其整体并入本文。

发明领域

[0003] 本发明涉及脓毒症领域,包括通过施用 α 胸腺肽疗法来预防、治疗脓毒症或降低其严重程度。

[0004] 背景

[0005] 脓毒性休克是一种感染广泛散播到身体各个区域的病情,感染主要通过血液从一个组织扩散到另一个组织,并造成大范围的损害。脓毒性休克可以与许多身体状况同时出现,包括 (1) 因来自子宫和输卵管的感染扩散而引起的腹膜炎;(2) 内脏破裂所导致的腹膜炎,有时是因肠道疾病或创伤引起;(3) 单个感染扩散所导致的普遍性感染;(4) 气性坏疽菌特异性导致的普遍性坏疽感染;和 (5) 从肾脏、泌尿道或腹部扩散到血液里的感染。

[0006] 脓毒症常常作为医院获得的感染出现,造成显著的患者死亡率和发病率,并显著增加了医疗的总成本 [Michael Klompas, Prevention of ventilator-associated pneumonia, Expert Rev. Anti Infect. Ther. 8(7), 791-800 (2010); Wheeler DS 等, Novel Pharmacologic Approaches to the Management of Sepsis: Targeting the Host Inflammatory Responses, Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov. 3(2):96-112 (2009)]。实际上,坏血症在 2004 年曾被报道为第十位的主要死亡原因 (参见例如, Wheeler 等 (2009))。实际上,在美国每年有 75 万人被诊断出严重的坏血症,在这之中有 21.5 万人会因严重的坏血症死亡 (参见 Angus DC 等, Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med., 29:1303-1310 (2001))。

[0007] 强劲且快速的对病原体的免疫应答,对于预防和 / 或治疗由病毒、细菌和真菌感染引起的坏血病,和 / 或降低其严重程度来说非常重要。一种用于降低感染的影响并帮助避免、降低或治疗坏血症的手段是非常需要的。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明提供治疗坏血症的方法。所述发明涉及一种 α 胸腺肽疗法的施用,其中所述的施用对于坏血症的治疗提供统计学上显著的治疗效果。

[0010] 在一些实施方案中,所述受试者是人。在一些实施方案中,所述受试者是免疫缺陷的。

[0011] 在一些实施方案中,所述坏血症是医院获得的。在一些实施方案中,所述坏血症是由于细菌、真菌或病毒感染。

[0012] 在一些实施方案中,所述受试者显示一个或多个感染的迹象或症状。在一些实施方案中,所述受试者显示一个或多个脓毒症的迹象或症状。

[0013] 在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽以至少约 0.5mg 每日的剂量施用,或以约 0.5mg 到约 3mg 每日的剂量施用,或以约 1.6mg 到 3.2mg 每日的剂量施用,或以至少约 1.6mg 的剂量施用。

[0014] 在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽是静脉内施用的。在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽是通过连续输注或皮下注射施用的。

[0015] 在一些实施方案中, α 胸腺肽每日施用约 1 次至 4 次。在一些实施方案中, α 胸腺肽每日施用约 2 次。在一些实施方案中, α 胸腺肽每日施用约 1 次。在一些实施方案中, α 胸腺肽每日约 2 次施用至少 5 日(例如从 5 天至 14 日)。在一些实施方案中, α 胸腺肽每日约 2 次施用约 5 至 10 日(或约 5 日),然后每日约 1 次施用至少 2 日,或约 2 至 7 日,或约 2 日。

[0016] 另一方面,所述发明提供了一个通过施用 α 胸腺肽疗法治疗脓毒症的方法。在这方面,所述患者已被诊断为患有脓毒症。所述脓毒症可能具有细菌、病毒、真菌或混合或未知的病原/病因(etiology)。

[0017] 在一些实施方案中,所述脓毒症与选自下组的感染性生物有关:单核细胞增生利斯特氏菌(*Lysteria monocytogenes*),假单胞菌属菌种(*Pseudomonas sp.*)(例如铜绿假单胞菌(*P.aeruginosa*)),粘质沙雷氏菌(*Serratia marcescens*),艰难梭菌(*Clostridium difficile*),金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*),葡萄球菌属菌种(*Staphylococcus sp.*),不动杆菌属菌种(*Acinetobacter spp.*),肠球菌属菌种(*Enterococcus sp.*),肠杆菌属菌种(*Enterobacter sp.*),大肠杆菌(*E.coli*),克雷伯氏菌属菌种(*Klebsiella sp.*),链球菌属(*Streptococcus*)(例如肺炎链球菌(*S.pneumoniae*)),流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)和脑膜炎奈瑟氏菌(*Neisseria meningitidis*)。

[0018] 在一些实施方案中,所述脓毒症与一种或多种抗性微生物相关,如金黄色葡萄球菌,葡萄球菌属菌种,肠球菌属菌种,假单胞菌属菌种,克雷伯氏菌属菌种,大肠杆菌,和/或艰难梭菌。在一些实施方案中,所述脓毒症与甲氧西林抗性或万古霉素抗性的金黄色葡萄球菌相关,包括中等抗性的隔离种(isolates),和/或碳青霉烯(carbapenem)抗性的大肠杆菌、克雷伯氏菌属、或假单胞菌属,包括中等抗性的隔离种。

[0019] 所述 α 胸腺肽疗法可能与标准护理,如抗生治疗或抗病毒治疗同时施用。根据所述发明的这个方面,所述 α 胸腺肽疗法减少脓毒症的持续时间,和/或减少必需的抗细菌、抗病毒或抗真菌疗法的持续时间。

[0020] 所述发明的其他对象和方面将会从以下具体描述来公开。

[0021] 附图简述

[0022] 图 1 提供了实例 1 中所描述的研究的研究概貌图解。(T α 1, 胸腺肽 α 1)

[0023] 图 2 描述了对存在和缺乏胸腺肽 α 1 的 28 日生存概率的 Kaplan-Meier 估计(Kaplan-Meier estimates)。(T α 1, 胸腺肽 α 1)

[0024] 图 3 描述了预设的亚组中由任何原因引起的 28 日内死亡率和死亡风险的分析。APACHE,急性生理学与慢性健康状况评估;CI:置信区间;HLA-DR:人白细胞 DR 抗原;SOFA:序贯器官衰竭评估。(T α 1, 胸腺肽 α 1)

[0025] 发明详述

[0026] 本发明部分基于如下发现：某 α 胸腺肽疗法能用于治疗坏血症，尤其是某一低剂量的 α 胸腺肽施用对于脓毒症的治疗能提供统计学上显著的治疗效果。因此本发明提供通过对受试者施用 α 胸腺肽疗法来治疗坏血症的方法，其中所述施用对于脓毒症的治疗提供统计学上显著的治疗效果。

[0027] 根据本发明，坏血症包括任何公认形式的坏血症，例如医院获得的坏血症，医疗程序相关的坏血症，医疗设备相关的坏血症，重症坏血症，或者坏血性休克。坏血症还包括任何公认与坏血症相关的病情或症状。通常坏血症的症状包括但不限于发热超过 101.3 °F (38.5 °C) 或低于 95 °F (35 °C)，心率高于 90 次每分，呼吸率高于 20 次每分，以及可能或确认的感染（即存在一个或多个的感染源，如细菌、真菌或病毒）。通常，对脓毒症的临床诊断包括存在至少两个选自脓毒症症状中的症状。重症脓毒症症状包括但不限于尿排出量显著降低，精神状态陡变，血小板数降低，呼吸困难，心泵功能异常和腹痛。通常，对重症脓毒症的临床诊断包括存在至少一个选自重症脓毒症症状的附加症状，其存在指示器官衰竭。感染性休克的症状包括但不限于对简单的补液 (fluid replacement) 无反应的血压极低。通常，对脓毒性休克的临床诊断包括存在至少一个选自脓毒性休克症状的附加症状。

[0028] 通常，脓毒症可以由包括细菌、真菌、病毒和寄生生物在内的各种感染性病原引起，并能够从仅是感染进展到多器官功能障碍综合征 (MODS) 以及未治疗的最终死亡。在一些实施方案中，脓毒症可能涉及例如细菌或真菌感染，如念珠菌血症或曲霉感染。在一些实施方案中，脓毒症可能由严重伤害，严重创口或烧伤引起，并可为术后感染。

[0029] 根据本发明，脓毒症的治疗包括了任何形式治疗或预防脓毒症，例如减少任何脓毒症症状，降低任何脓毒症症状的严重程度，延迟脓毒症的发作，缩短一个或多个脓毒症症状的持续时间，减少脓毒症的机会或发生，治疗或抑制任何与脓毒症相关的成因或条件，降低任何脓毒症程度或条件的临床标准或测量值，例如重症监护病房 (ICU) 频率，ICU 住院，非 ICU 天数，通气时间，无通气天数，死亡率（例如 28 日死亡率，ICU 中 (in-ICU) 死亡率，住院死亡率等），序贯器官衰竭评估 (SOFA) 的动态变化，HLA-DR 表达等。

[0030] 在一些实施方案中，所述发明涉及施用 α 胸腺肽疗法以增强对病原体接触或潜在病原体接触的免疫应答，从而治疗脓毒症。

[0031] α 胸腺肽最初是从牛胸腺中分离出的，并在此处显示其在切除胸腺的动物模型中重建“免疫功能”。胸腺肽被认为在炎症性和固有免疫应答中起作用，并在哺乳动物中促进对自身和非自身的辨别。通过胸腺肽对 Toll 样受体 (TLR；也称为 PAMP 或病原体相关分子模式) 的激活，导致细胞内信号转导途径受到刺激，致使协同刺激分子、促炎症性细胞因子、一氧化氮，以及类花生酸类物质的表达。胸腺肽可影响例如前体细胞、树突细胞、T 细胞、B 细胞和 NK 细胞。

[0032] 不意欲受理论限制，据信 α 胸腺肽（例如 TA1）除了其他方面之外，激活了 Toll 样受体 9 (TLR)，致使 Th1 细胞、B 细胞和 NK 细胞增加，由此引发免疫系统的增强的免疫应答。例如，TA1 可增加或增强淋巴细胞性浸润，趋化性细胞因子的分泌，树突细胞的分化与成熟，促胸腺生成细胞因子 (thymopoietic cytokines) 包括 IFN- α ，IL-7，和 IL-15 的分泌，以及 B 细胞产生抗体。

[0033] 根据本发明，用于本专利方法的 α 胸腺肽包括胸腺肽 $\alpha 1$ (“TA1”；“T $\alpha 1$ ”)，以及含有与 TA1 相同结构的多肽。TA1 是含有氨基酸序列 (N-乙酰基)-Ser-Asp-Ala-Ala-Val-

Asp-Thr-Ser-Ser-Glu-Ile-Thr-Thr-Lys-Asp-Leu-Lys-Glu-Lys-Lys-Glu-Val-Val-Glu-Glu-Ala-Glu-Asn-OH(SEQ ID NO:1) 的多肽。所述的 TA1 氨基酸序列在美国专利 4,079,127 中公开,其公开内容在此通过提述并入。TA1 是非糖基化的具有 28 个氨基酸的多肽,有一个乙酰化的 N-末端,分子量约为 3108。TA1 的人工合成产品在一些国家已经可以在市场上购买,商品名为 ZADAXIN(日达仙)。

[0034] 在一些实施方案中,适用于本发明方法的 α 胸腺肽包括天然存在的 TA1(例如,从组织中纯化或分离的 TA1),合成的 TA1,重组的 TA1 以及任何具有与 TA1 基本上相同或更佳功能的合适的 TA1 类似物。在一些其他的实施方案中,所述胸腺肽包含 SEQ ID NO:1 的氨基酸序列(这里酰基化的,例如乙酰化的 N-末端是任选的)。在一些实施方案中,所述胸腺肽包含与 TA1 基本上相似的氨基酸序列,并维持着 TA1 的免疫调节活性。所述基本上相似的序列相对于 TA1 可能具有例如从约 1 个到约 10 个氨基酸的缺失、插入和/或取代(全体地)。例如,所述胸腺肽可能相对于 TA1 具有约 1 个到约 5 个(例如 1 个、2 个或 3 个)氨基酸插入、缺失和/或取代(全体地)。

[0035] 在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽可含有缩短的 TA1 序列,例如相对于 TA1 缺失了 1 个到约 10 个氨基酸,或约 1 个到 5 个氨基酸,或 1 个、2 个或 3 个氨基酸。所述的缺失可能位于 N-末端或 C-末端,和/或位于内部,只要基本上维持所述多肽的免疫调节活性。或者,或此外,所述基本上相似的序列相对于 TA1 可具有约 1 个到约 5 个氨基酸插入(例如 1 个、2 个或 3 个氨基酸插入),而基本上维持 TA1 的免疫调节活性。或者,或此外,所述基本上相似的序列可具有 1 个到约 10 个氨基酸取代,而基本上维持所述免疫调节活性。例如,所述基本上相似的序列可具有 1 个到约 5 个,或 1 个、2 个或 3 个氨基酸取代,其可包括保守和非保守取代。在一些实施方案中,所述取代是保守的。一般而言,保守取代包括化学上相似的氨基酸(例如极性、非极性 or 荷电)的取代。

[0036] 被取代的氨基酸可能选自 20 个标准氨基酸或可能是非标准氨基酸(例如保守的非标准氨基酸)。

[0037] 在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽包括用一个或多个非天然的或修饰的氨基酸取代的 TA1 序列。在一些其他实施方案中,所述 α 胸腺肽包括与一个或多个实体缀合的 TA1 序列。在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽是聚乙二醇化的以增加其循环中的半寿期。这些用于增加治疗性蛋白的半寿期的策略是熟知的。

[0038] 在一些实施方案中,所述胸腺肽包含与 SEQ ID NO:1 具有至少 70% 的序列同一性的氨基酸序列,同时维持着 TA1 的免疫调节活性。例如,所述胸腺肽可包含与 SEQ ID NO:1 具有至少 80%,85%,90%,91%,92%,93%,94%,95%,96%或 97% 的序列同一性的氨基酸序列。所述胸腺肽包含与 SEQ ID NO:1 具有 100% 序列同一性的氨基酸序列。在所有情况下,所述的 N-末端都可任选地酰基化(例如乙酰化)或烷基化,例如用 C1-C10 或 C1-C7 酰基或烷基进行。

[0039] 在一些实施方案中,上文所描述的基本上相似且同源的多肽可以相对于 TA1(SEQ ID NO:1) 至少约 50%,60%,70%,75%,80%,85%,90%,91%,92%,93%,94%,95%,96%或 97% 的水平发挥功能。

[0040] 一般而言,所述 α 胸腺肽可为合成(例如,通过固相合成)制备的,或可通过已知技术重组地制成和纯化。

[0041] 在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽可以冻干形式提供,并且在施用之前用无菌的(例如水溶液的)稀释液复原(reconstitute)。

[0042] 根据本发明,本发明的 α 胸腺肽是在治疗脓毒症的疗法中施用。这种疗法包括每次施用的剂量,每日剂量,以及每个治疗周期的天数,或其组合。

[0043] 一般而言,所述 α 胸腺肽可以约 0.2 至 20mg,0.2 至 15mg,0.4 至 10mg,0.5 至 8mg,0.5 至 6mg,0.5 至 3mg 的剂量施用。在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽以 0.2mg,0.5mg,0.4mg,0.8mg,1mg,1.6mg,3mg,3.2mg,6.4mg 或约 8mg 施用。在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽是以与至少约 0.5mg(例如至少约 0.8mg 或至少约 1.6mg),至少约 3mg(例如至少约 3.2mg),或至少约 5mg(例如至少约 6.4mg) 的 TA1 对应的剂量施用于人类患者。在一些实施方案中,所述胸腺肽是在与约 0.1 至 20mg 的 TA1,或约 1 至 10mg 的 TA1,或约 2 至 10mg 的 TA1,或约 2 至 8mg 的 TA1,或约 2mg 至 7mg 的 TA1 对应的范围内施用的。在一些实施方案中,所述剂量单位在约 3mg 至 6.5mg,如约 3.2mg 或 6.4mg 的 TA1 的范围内。在一些实施方案中,将 TA1 的剂量调整以适应患者的大小(size),并可以 10 至 100 μ g/kg(例如约 20, 40, 60 或 80 μ g/kg) 提供。剂量也可能因每个患者的情况以及患者服用的其他药物来进行调整。此外,剂量可能根据受试者的物种进行调整,但在各情况下大约对应于 TA1 的人类等同物(mg/kg)。

[0044] 在一些实施方案中,这种剂量是按小时、日、周或月来施用的。

[0045] 在一些实施方案中, α 胸腺肽是按小时施用的,约每 1 至 24 小时,1 至 20 小时,1 至 16 小时,1 至 12 小时,1 至 8 小时,1 至 6 小时,1 至 4 小时,1 至 2 小时或每小时。在一些实施方案中, α 胸腺肽是约每 2, 3, 5, 5 或 6 小时施用的,或是约每 10 分钟,15 分钟,30 分钟,45 分钟或 60 分钟施用的。

[0046] 另外,所述胸腺肽可以通过在一个治疗日里多次注射(胸腺肽亚剂量)来施用,从而使所述胸腺肽在患者循环系统中的免疫刺激有效量基本上连续地维持更长时间。合适的注射疗法可能包括在施用日里每 2, 3, 4, 6 等小时一次注射(例如 2 至 5 次注射),从而在胸腺肽治疗日使所述胸腺肽在患者循环系统中的免疫刺激有效量基本上连续地维持。

[0047] 在一些实施方案中,所述 TA1 可能是通过连续输注来施用的。TA1 的连续输注在 US 2005/0049191 号专利中有详细描述,对其的整体公开在此通过提述并入。简略来说,胸腺肽的连续输注使胸腺肽在患者循环系统中的免疫刺激有效量维持了更长时间。在一些实施方案中,所述胸腺肽可能以至少 2, 4, 6, 10, 12 小时或更长的治疗期施用于患者,这可能在一些实施方案中提高效力。所述输注可以任何任何合适的方式实行,如通过微型真空泵。

[0048] 在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽是通过连续输注约 1 至 168 小时,1 至 144 小时,1 至 120 小时,1 至 96 小时,1 至 72 小时,1 至 48 小时,1 至 24 小时,1 至 20 小时,1 至 16 小时,1 至 12 小时,1 至 10 小时,1 至 8 小时,1 至 6 小时,1 至 4 小时,1 至 2 小时来施用的。在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽是通过连续输注约 10 分钟,15 分钟,30 分钟,45 分钟或 60 分钟来施用的。在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽是通过连续输注约 1 小时,2 小时,3 小时,4 小时,5 小时,6 小时,7 小时,8 小时,10 小时,12 小时,24 小时或更多来施用的。在一些实施方案中,所述连续输注期被非输注期所隔开(即没有施用 α 胸腺肽的时期)。在一些实施方案中,所述非输注期范围从 1 至 168 小时,1 至 144 小时,1 至 120 小时,1 至 96 小时,1 至 72 小时,1 至 48 小时,1 至 24 小时,1 至 20 小时,1 至 16 小时,1 至 12 小时,1 至

10 小时,1 至 8 小时,1 至 6 小时,1 至 5 小时,1 至 4 小时,1 至 3 小时,1 至 2 小时。在一些实施方案中,所述非输注期约为 1 小时,2 小时,3 小时,4 小时,5 小时,6 小时,7 小时,8 小时,10 小时,12 小时,24 小时或更多。

[0049] 在一些实施方案中,一个 α 胸腺肽的预定量,例如胸腺肽(例如 TA1)的免疫刺激有效量,通过以范围约 0.0001-0.1mg/hr/kg 患者体重的速率将 TA1 多肽施用于患者,可能在患者的循环系统内基本上连续地维持着。典型的施用速率在 0.0003-0.03mg/hr/kg 患者体重的范围内。在一些实施方案中,所述 TA1 肽存在于药学上可行的液态载体中,比如注射用水,或生理浓度的盐水。

[0050] 在一些实施方案中,所述胸腺肽是按约每 1 至 20 日,1 至 15 日,1 至 10 日,1 至 7 日,1 至 5 日,1 至 3 日或每日施用的。在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽施用约 1 至 100 日,1 至 90 日,1 至 80 日,1 至 70 日,1 至 50 日,1 至 40 日,1 至 30 日,1 至 20 日,1 至 15 日,1 至 10 日,1 至 7 日,1 至 5 日,1 至 3 日,1 至 14 日,5 至 14 日或 1 至 2 日。在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽施用约 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30 日或更多日。在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽每日约 2 次施用至少 5 日(例如从 5 至 14 日)。在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽每日约 2 次施用约 5 至 10 日(或约 5 日),然后每日约 1 次施用至少 2 日,或约 2 至 7 日,或约 2 日。

[0051] 在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽施用约 1 至 8 周,约 1 至 6 周,约 1 至 5 周,约 1 至 4 周,约 2 至 4 周,或约 1 至 2 周。在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽施用约 1 周,2 周,3 周,4 周,5 周,6 周,7 周,8 周或更多。在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽施用约 1 个月,2 个月,3 个月或 4 个月或更多。在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽施用约 1 至 4 个月,1 至 3 个月,1 至 2 个月,或约 1 个月。

[0052] 在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽每日约 1 至 8 次施用约 1 至 8 周。在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽每日约 1 至 7 次,1 至 6 次,1 至 5 次,1 至 4 次,1 至 3 次,1 至 2 次,或约 1 次施用约 1 至 7 周,1 至 6 周,1 至 5 周,1 至 4 周,1 至 3 周,1 至 2 周,或约 1 周。在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽每日约 1 至 8 次,每日 1 至 7 次,每日 1 至 6 次,每日 1 至 5 次,每日 1 至 4 次,每日 1 至 3 次,每日 1 至 2 次,或约每日 1 次施用约 1 至 30 日,1 至 25 日,1 至 20 日,1 至 15 日,1 至 7 日或 1 至 5 日。在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽每日约 1 至 4 次施用 1 至 30 日。在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽每日约 1 至 2 次施用 1 至 15 日或 1 至 7 日或 1 至 5 日。在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽每日约 1 至 2 次施用 5 日,然后每日 1 次施用 2 日。在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽每日约 2 次施用 5 日,然后每日 1 次施用 2 日。在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽每日约 4 次施用 5 日或 7 日。

[0053] 在一些实施方案中,所述疗法使用的 α 胸腺肽剂量为至少 0.2mg, 0.5mg, 0.8mg, 1.6mg, 3.2mg, 或 6.4mg, 用 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 或 8 个或更多。在一些实施方案中,可以使用 3 个或更少的剂量。在一些实施方案中,可能施用更多的剂量,如 5, 6, 7, 8, 9 或 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 个或更多。在一些实施方案中,胸腺肽的剂量相对较低,至少 0.2mg, 0.4mg, 0.5mg, 0.8mg 或 1.6mg。所述 α 胸腺肽的施用可能隔开约 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 20 或 24 小时或约 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10 日,并可能在一些实施方案中每周给予,按照此处更为详细的描述。在一些实施方案中,所述胸腺肽(例如 TA1)是以约 0.5mg 至 3mg 范围内的剂量施用的。在一些实施方案中,所述胸腺

肽（例如 TA1）是以约 1mg 至 2mg 范围内的剂量施用的。

[0054] 在一些实施方案中，所述胸腺肽是以约 0.5mg，约 0.8mg，约 1.6mg，约 3mg，约 3.2mg，约 5mg，或约 6.4mg 或更多胸腺肽的剂量施用的，并可选地与本段所描述的一个或多个治疗计划组合。在一些实施方案中，所述 α 胸腺肽以每日 1, 2, 3, 4 或更多次施用 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25 或 30 日或更多。在一些实施方案中，所述 α 胸腺肽施用 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 或 8 周或更多。在一些实施方案中，所述 α 胸腺肽施用 1 或 2 个月或更多。在一些实施方案中，所述胸腺肽以每日 1, 2, 3, 4 或更多次施用 2, 3, 4, 5, 6, 7 或 8 日。在一些实施方案中，所述胸腺肽以每日 1, 2, 3, 4 或更多次施用 4, 5, 6 或 7 日。在一些实施方案中，所述胸腺肽以每日 1, 2, 3, 4 或更多次施用 5, 6 或 7 日。在一些实施方案中，所述胸腺肽以每日 1, 2, 3, 4 或更多次施用 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10 日或更多，然后以每日 1, 2, 3, 4 或更多次施用 1, 2, 3 或 4 天或更多。在一些实施方案中，所述胸腺肽以每日 1, 2, 3, 4 或更多次施用 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 或 8 日，然后以每日 1, 2, 3, 4 或更多次施用 1, 2, 3 或 4 天或更多。在一些实施方案中，所述胸腺肽以每日 1, 2, 3, 4 或更多次施用 4, 5, 6 或 7 日，然后以每日 1, 2, 3, 4 或更多次施用 1, 2, 3 或 4 天。在一些实施方案中，所述胸腺肽以每日 1, 2 或 3 次施用 4, 5, 6 或 7 日，然后以每日 1, 2 或 3 次施用 1, 2, 3 或 4 日。在一些实施方案中，所述胸腺肽以每日 2 次施用 7 日。在一些实施方案中，所述胸腺肽以每日 2 次施用 5 日。在一些实施方案中，所述胸腺肽以每日 1 次施用 5 日。在一些实施方案中，所述胸腺肽以每日 2 次施用 5 日，然后每日 1 次施用 2 日。在一些实施方案中，将约 1.6mg 的胸腺肽每日 2 次施用 5 日，然后每日 1 次施用 2 日。

[0055] 可能对施用胸腺肽的时机进行选择，以增强免疫应答包括抗体滴度（例如抗体滴度进展或水平）以覆盖一段脓毒症风险上升的时间。例如，在一些实施方案中，所述胸腺肽的施用分别给予约 5 日至约 9 日，并且在各种实施方案中分开施用约 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 或 8 日。所述胸腺肽的施用可能分开给予约 7 日（例如约每周施用）。在其他实施方案中，所述胸腺肽的施用是分开给予 1, 2, 3 或 4 日的。

[0056] 在其他实施方案中，所述疗法可以在一个预计（或有重大风险）导致脓毒症的事件之前约 1 至 10 日（在一些实施方案中 5-9 日）时启用以便提供脓毒症的治疗 / 预防。在此描述了示例的事件。在一些这类实施方案中，高效的疗法涉及约 1 至 5 次的 α 胸腺肽施用，如 3 次或更少。所述 α 胸腺肽施用可间隔约 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10 日，并可能在一些实施方案中每周给予。

[0057] 在一些实施方案中，所述 α 胸腺肽最早是在事件（如所述的），如进入医疗机构、计划手术、或安置介入性医疗设备之前施用，并且在事件当天再次施用，并且在事件后选择性施用。例如，胸腺肽可能在事件之前 1 至 10 日施用，如事件前约 5 至约 9 日，并且在事件当天再次施用。所述胸腺肽可能在事件前约 7 日施用，并且在事件当天再次施用，并且在事件后 2 至 10 日内选择性施用（例如事件后从 4 至 8 日）。例如，依照本发明的一些实施方案接受 2 个剂量 TA1 的患者有可能获得对脓毒症更快 / 更大的反应，并且这可能保护至少 21 日、至少 42 日或更久。

[0058] 在一些实施方案中，所述 α 胸腺肽先于，同步于，和 / 或晚于预计会导致病原体接触或引入机会性环境的事件来施用，如本申请所描述。例如，所述事件可能是进入医院或医疗机构一段时间（例如至少 3 日，至少 1 周，或至少 10 日，或至少 1 个月）。在其他实施方

案中,所述事件是计划的手术或介入性的医疗程序,如所述的。在其他实施方案中,所述事件为如述的介入性医疗设备的安置。在更其他的实施方案中,所述事件为肾透析或化疗起始或放射治疗用于癌症治疗(如所述的)。

[0059] 在一些实施方案中,胸腺肽在脓毒症确定的最初约 1 小时,2 小时,4 小时,6 小时,8 小时,10 小时,12 小时,24 小时,72 小时,96 小时,120 小时,144 小时,或 168 小时内施用。在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽在脓毒症确定的最初约 10 分钟,15 分钟,30 分钟,45 分钟或 60 分钟内施用。

[0060] 在更其他的实施方案中,所述疗法涉及 α 胸腺肽 1 至 4 次的施用,如 3 次或更少,并且所述疗法时间安排在预计导致脓毒症的事件之前开始。例如,所述疗法可能在所述事件之前 2 至 10 日时启用,如之前 5 至 10 日,并可能在事件当天施用第二剂量。所述 α 胸腺肽施用可间隔约 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10 日,并且可能在一些实施方案中每周给予。在其他的实施方案中,所述疗法涉及 α 胸腺肽的剂量,约每周(例如每 5 至 9 日)提供 2, 3, 4 周或更多周。

[0061] 在更其他的实施方案中,所述患者接受 2 个剂量的 α 胸腺肽(如每个剂量 2mg 至 8mg),并且这种剂量按约 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 20 或 24 小时隔开,或按约 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10 日隔开,或每周隔开。这种疗法可能约每月重复,或每隔一月重复,并可能特别有益于长期保护病态和免疫缺陷的患者免于脓毒症。在一些实施方案中,所述胸腺肽(例如 TA1)是以约 0.5mg 至 3mg 范围内的剂量施用。在一些实施方案中,所述胸腺肽(例如 TA1)是以约 1mg 至 2mg 范围内的剂量施用。

[0062] 在本发明的一些方面,所述 α 胸腺肽疗法属于致力于减少脓毒症,例如医院获得的脓毒症的比例或发生率的机构项目的一部分。

[0063] 在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽疗法涉及对受试者施用介质,剂量足以增强抗体的滴度,和/或足以加速抗体对病原的滴度进展的速度。在一些其他的实施方案中,所述 α 胸腺肽疗法涉及在治疗期间提供约 0.01 至 10.0ng/ml,0.1 至 1.0ng/ml,或 0.05 至 5ng/ml 的血清 α 胸腺肽水平的疗法。在一些实施方案中, α 胸腺肽的峰值血浆水平为至少约 10ng/ml, 20ng/ml, 30ng/ml, 40ng/ml, 50ng/ml, 60ng/ml, 70ng/ml, 80ng/ml, 90ng/ml, 或 100ng/ml。在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽疗法涉及在一个疗法内对受试者施用药剂以使受试者的药代动力学(pK)概貌与每日两次 1.6mg α 胸腺肽使用 5 日然后每日 1 次使用 2 日的治疗的受试者的至少 60%, 70%, 80%, 90% 之内的药代动力学(pK)概貌基本上相同。在另一个实施方案中,药代动力学概貌升至超过每日两次 1.6mg α 胸腺肽使用 5 日然后每日 1 次使用 2 日治疗的受试者的 100% 的药代动力学概貌。

[0064] 所述胸腺肽可能以冻干形式提供,并且在施用之前用无菌的(例如水溶液的)稀释液复原。所述胸腺肽(例如 TA1)可能通过任何有效途径施用,包括通过皮下注射,肌肉注射,静脉内注射或输注,以及口服。在一些实施方案中,所述胸腺肽通过皮下注射或通过静脉内输注施用。一般来讲,所述安排的胸腺肽剂量可能作为单剂量(例如注射)来施用,或可能在 24 小时或更短的过程中间隔施用,例如通过连续输注或反复的亚剂量注射等,或按此处大量描述所述。在一个实施方案中,安排的胸腺肽剂量可作为单次注射或多次注射来施用。

[0065] 在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽以一种剂量每日两次施用一段时间,然后以同

样剂量每日一次施用一段时间。例如,根据本发明, α 胸腺肽以约 1.6mg 每日 2 次施用 5 日,然后以 1.6mg 每日 1 次施用 2 日。在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽以约 1.6mg 每日 3 或 4 次施用 5 至 7 日,然后每日 1 或 2 次施用 2 或 4 日。

[0066] 在一些实施方案中,所述患者接受 2 至 8mg 剂量(例如每个剂量 0.8, 1.6, 3.2 或 6.4mg)的 TA1 每日 1 至 2 次,或每隔一日 1 次,持续 3 至 14 日(例如 3, 5, 7, 10 或 14 日)。这种疗法的时控可能相对于将患者置于进一步感染恶化或并发症风险的事件而定,比如此处描述的事件(例如外科手术、血液透析、癌症治疗开始、医疗设备的安置)。例如,所述事件可能安排时间在疗法的第 2 日至第 10 日,包括第 3 日,第 5 日,第 7 日或第 10 日。所述疗法可并行抗细菌,抗病毒或抗真菌的治疗,包括与本申请所述的活性剂一起。在一些实施方案中,所述胸腺肽在最初 24 小时,48 小时,72 小时,96 小时,120 小时或 144 小时内施用。

[0067] 在一个实施方案中,所述患者约每周以 0.5-8mg(例如约 0.8, 1.6, 3.2 或 6.4mg)的剂量接受 TA1 来保护或降低脓毒症的严重程度。所述疗法可能在一些实施方案中持续 2 至 4 周。当所述患者是医疗机构的 TA1 项目中的一部分,所述发明导致脓毒症发生率降低、ICU 住院天数减少,和 / 或抗生素治疗减少。

[0068] 按照本发明,本发明所述 α 胸腺肽以足够治疗脓毒症的疗法施用于受试者。所述 α 胸腺肽疗法在一些实施方案中是“高效的”疗法。即所述疗法以相对低的 α 胸腺肽施用量和 / 或通过以预期导致坏血症的事件来控制 α 胸腺肽的施用时机从而实现了其目标。所述“事件”不是疫苗接种,而是对导致脓毒症、重症脓毒症或脓毒性休克或具有其潜能的潜在感染源的接触或敏感度升高。所述的高效 α 胸腺肽疗法对于患者来说相对方便和舒适,而且更加实惠和有效。

[0069] 根据本发明,本发明的方法中使用的所述 α 胸腺肽可以单独施用,也可以与脓毒症治疗标准组合施用,或作为涉及所述脓毒症治疗标准的治疗疗法的一部分施用。在一些实施方案中,所述治疗标准是蛋白酶抑制剂,活化蛋白 C,皮质类固醇,胰岛素强化治疗的合成液替代物(戊淀粉(pentastarch)), drotrecognin alfa/drotrecogin alfa(活化的; DrotAA), 液量复苏,皮质醇和氟氢可的松(参见例如 Hotchkiss, R. S. 和 Karl, I. E., The Pathophysiology and treatment of Sepsis, NEJM, 348:2(2008))。

[0070] 本发明提供的所述方法可应用于人类和兽类两者的医疗。这样,所述受试者通常是哺乳动物,比如人,牲畜(例如牛、马、猪、羊等),或驯养的哺乳动物(例如猫或狗)。术语“受试者”和“患者”及派生词由此能够可互换地用于本发明的方法。

[0071] 在一些实施方案中,所述受试者是免疫缺陷的。免疫缺陷的受试者(例如人类受试者)呈现出对感染性疾病抵抗能力下降和 / 或对病原体接触的反应能力下降。这种免疫缺陷的受试者例子包括老年患者,新生的,白血病的或中性粒细胞减少患者,血液透析中的患者(例如用于慢性肾病治疗),接受免疫抑制剂治疗的患者,艾滋病患者,糖尿病患者,正接受化疗或放射性癌症治疗的患者,遗传缺陷导致的免疫缺陷,营养不良,药物滥用,酒精中毒,或其他免疫受损病或病况。

[0072] 在一些实施方案中,所述免疫受损的受试者是老年人。当人类或动物变老,其免疫应答降低,而且其免疫应答的健全度由于抗体应答亲和性普遍低下而被削弱。于是,在这些实施方案中,所述受试者可能是超过 45 岁或超过 50 岁的人类患者。在一些实施方案中,所述受试者是 60 岁或更老,65 岁或更老,或 70 岁或更老的人类患者。

[0073] 在一些实施方案中,所述受试者处于医院获得脓毒症、重症脓毒症或脓毒性休克的风险。医院获得脓毒症、重症脓毒症或脓毒性休克是住院时患上的脓毒症、重症脓毒症或脓毒性休克。因为抗生素在医院内频繁地使用,所以与脓毒症、重症脓毒症或脓毒性休克相关的微生物,以及他们对抗生素的耐受性,可以与医院外的隔离种不同。

[0074] 在所述发明的一个方面,所述胸腺肽疗法在由脓毒症风险的患者体内施用来治疗/预防脓毒症。根据本发明,所述 α 胸腺肽疗法用于引发患者的免疫系统来对病原体接触提供更快速的应答,这在一些实施方案中可能基于计划事件而为患者预期到,并可以预防脓毒症。

[0075] 例如,所述受试者可能被安排了介入性手术程序,而且在这些实施方案中,所述 α 胸腺肽疗法降低了术后脓毒症的风险和/或严重程度。通常,介入性医疗程序带来感染风险,而且例示性程序包括关节置换,组织或器官移植或移接,假体引进,组织切除包括肿瘤或癌组织,扁桃体切除,阑尾切除,脾脏切除,胸腺切除,肾脏切除,截肢,骨髓抽除,或其他介入性医疗程序。在这些实施方案中,所述 TA1 疗法可能减少脓毒症的风险。

[0076] 在一些实施方案中,患者可能需要来自介入性医疗设备的帮助,这导致身体暴露于微生物,而且引入了使脓毒症有机会发生的环境。这样,所述设备可能导致对潜在机会致病菌和病原体的暴露增多。这种设备包括但不限于,呼吸机/通气设备,导尿管,动脉导管,饲管,静脉内注射(i.v.),支架,肾透析,或人造器官。在这些实施方案中,所述 α 胸腺肽疗法有助于引发患者的免疫系统来预防脓毒症、重症脓毒症或脓毒性休克或降低其严重程度。

[0077] 在一些实施方案中,所述患者需要或是正处于肺部呼吸机的协助,而所述 TA1 疗法有助于引发患者的免疫系统,并保持免疫系统处于引发状态,以降低呼吸机相关性肺炎的风险或严重程度。呼吸机相关性肺炎(VAP)通过气管内或气管造口插管在机械通气时发生于患者,并由肺泡内的感染造成。铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)是最常见的造成 VAP 的革兰氏阴性细菌,而且假单胞菌属对很多抗生素具有天然耐受性。其他 VAP 诱发种包括了肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*),其对一些 β -内酰胺抗生素如氨苄青霉素和/或碳青霉烯(carbapenem),以及头孢菌素和氨曲南有天然耐受性。粘质沙雷氏菌、肠杆菌属菌种、以及不动杆菌属菌种也可能与 VAP 相关,并且也能耐受抗生素。此外,金黄色葡萄球菌(包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA))与 VAP 之间的关联也在增加。

[0078] 在一些实施方案中,所述患者在进行血液透析(例如由于慢性肾病),或计划经受血液透析。因为血液透析需要进入循环系统,经受血液透析的患者可能将他们的循环系统暴露于微生物,这能够导致脓毒症。由此,在一些实施方案中按此处所述,启用所述 TA1 疗法来使患者为血液透析做准备。

[0079] 在一些实施方案中,所述患者是癌症患者,并在经受或计划启用化疗和/或放射性治疗,这经常对患者的免疫系统有负面影响。当所述患者在经受或计划启用化疗,所述化疗通常是那种对免疫细胞具有有害作用的,而且其中可包括一种或更多的烷化剂(例如顺铂、卡铂和异环磷酰胺),抗代谢物(5-氟尿嘧啶或抗叶酸剂),拓扑异构酶抑制剂(例如喜树碱,依托泊苷),或紫杉烷类(例如紫杉醇)及其他。在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽疗法在癌症治疗之前施用来引发患者的免疫系统,从而预防或减少脓毒症。

[0080] 在一个例示的实施方案中, α 胸腺肽疗法如本申请所述被用于白血病和/或中性

粒细胞减少的患者,从而预防导管相关的、可以由耐药金黄色葡萄球菌(例如MRSA或VRSA)引起的脓毒症、重症脓毒症或脓毒性休克,或降低其严重程度。在另一个例示的实施方案中,胸腺肽疗法如本申请所述被用于骨髓移植的患者,从而预防脓毒症或降低其严重程度,比如一般由曲霉属(*Aspergillus*),念珠菌属(*Candida*)或巨细胞病毒(CMV)造成的脓毒症。在又一个实施方案中, α 胸腺肽疗法如本申请所述提供给器官(例如肾脏)移植的接受者从而预防器官排斥,此处的器官排斥有时是基于CMV的脓毒症的结果。

[0081] 在一些实施方案中,脓毒症的症状在启用TA1疗法的时候并未出现或是较小的,但通过培养、酶联免疫吸附测定(ELISA)或是诊断检测确定了其微生物或疾病的存在。在这种实施方案中,所述 α 胸腺肽疗法有助于引发免疫系统来更快速地形成能够解决感染的抗体应答。在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽疗法是与所述标准抗菌、抗病毒或抗真菌治疗同时提供的高效疗法。

[0082] 脓毒症或相关病情的各种诊断性检测在本领域中已知,且可以与本发明的方法一起使用,而这类检测将会被本领域的技术人员所熟知。这类检测可包括但不限于血液测试,其他实验室测试,和影像扫描。血液检测可包括但不限于测试感染证据(即细菌、真菌或病毒的存在),凝血问题,肝或肾功能异常,氧可用性受损,电解质紊乱,免疫功能低下(如单核白细胞HLA-DR水平降低),其他实验室测试。其他实验室测试可包括但不限于尿液测试(例如测试尿中的感染物),伤口分泌物测试(例如检测伤口分泌物中的感染物),和呼吸分泌物测试(例如测试呼吸分泌物如痰粘液中的感染物)。影像测试可包括但不限于X-射线(例如用来观察肺中的感染),电子计算机断层扫描(CT;例如用来观察阑尾、胰腺或肠道中的感染),超声(例如用来观察胆囊或卵巢中的感染)和核磁共振(MRI;例如用来识别软组织感染,包括脊柱内脓肿)。

[0083] 在一些实施方案中,所述患者(或患者样品,脓毒症易感位置,或直接周围环境)对革兰氏阳性或革兰氏阴性细菌检测呈阳性,包括一个或多个感染性生物,包括但不限于:单核细胞增生利斯特氏菌,假单胞菌属菌种(例如铜绿假单胞菌),粘质沙雷氏菌,艰难梭菌,金黄色葡萄球菌,葡萄球菌属菌种,不动杆菌属菌种,肠球菌属菌种,肠杆菌属菌种(*Enterobacteria* sp.),大肠杆菌,克雷伯氏菌属菌种,链球菌属(例如肺炎链球菌),流感嗜血杆菌,和脑膜炎奈瑟氏菌。在一些实施方案中,所述感染涉及,或隔离种被鉴定为,药物抗性的或多重药物抗性的微生物,如金黄色葡萄球菌,肠球菌属菌种,假单胞菌属菌种,克雷伯氏菌属菌种,大肠杆菌,和/或艰难梭菌。在一些实施方案中,所述感染原是耐药的肺炎链球菌,包括耐青霉素,耐甲氧西林,和/或耐喹诺酮(例如氟喹诺酮(fluoroquinilone))的。在一些实施方案中,所述耐药微生物是耐甲氧西林或耐万古霉素的金黄色葡萄球菌(MRSA或VRSA),包括中等抗性的隔离种;或是耐碳青霉烯(carbapenum-resistant)的大肠杆菌,克雷伯氏菌属,或假单胞菌属,包括中等抗性的隔离种。这些微生物的存在可使用本领域已知的诊断测试确定或确证的,或通过医疗机构里这种感染的发病率高确定。

[0084] 在特定的例示性实施方案中,所述患者是中性粒细胞减少的,遭受假单胞菌属,不动杆菌属,或大肠杆菌感染的患者,而且结果的脓毒症、重症脓毒症或脓毒性休克可能是缘于耐药微生物,或者所述患者遭受呼吸机相关性肺炎,这可能涉及假单胞菌属或沙雷氏菌属,这可能同样导致抗性的脓毒症、重症脓毒症或脓毒性休克。

[0085] 所述 α 胸腺肽疗法可能与抗生素治疗同时施用,包括与 β -内酰胺类抗生素(例如甲氧西林、氨苄青霉素、碳青霉烯、哌拉西林);头孢菌素;氟喹诺酮(例如环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星),和/或大环内酯(例如阿奇霉素、克拉霉素、地红霉素、红霉素)。所述抗生素治疗可能与附加的疗法一起使用,比如 β -内酰胺酶抑制剂(他唑巴坦)。在一些实施方案中, α 胸腺肽减少了脓毒症的持续时间,并减少了所需抗生素治疗的持续时间。在一些实施方案中,所述感染是在开始 α 胸腺肽治疗之前确定耐受这种制剂的。在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽疗法是在脓毒症明显解决之后才启用,或继续,或重复的,以帮助预防抗生素治疗完成后的复发。一个高效的 α 胸腺肽疗法(例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个剂量)可能持续在整个抗生素治疗疗程中,并为整个周期提供了免疫应答的提高。

[0086] 在一些实施方案中,所述患者的脓毒症由选自巨细胞病毒(CMV),呼吸道合胞病毒(RSV),流感病毒,1 型单纯疱疹病毒,和副流感病毒所导致。此处所述的 α 胸腺肽疗法可能降低基于病毒的脓毒症、重症脓毒症或脓毒性休克的严重程度或持续时间,并可能与适当的抗病毒治疗一同提供,其可为中和病毒的抗体或小分子抑制剂,比如达菲(Tamiflu)。在一些实施方案中,所述疗法是在基于病毒脓毒症、重症脓毒症或脓毒性休克明显解决之后才启用,或继续,或重复的,以帮助预防其他治疗完成后的复发。

[0087] 在更其他的实施方案中,所述患者的脓毒症是由曲霉属(例如烟曲霉(*A. fumigatus*))或念珠菌属(例如白念珠菌(*Candida albicans*)),并且这些可能同样对抗生素治疗显示出耐受性。在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽疗法是与抗真菌治疗一起施用的。抗真菌治疗包括唑类药物如咪唑(例如酮康唑)或三唑(例如氟康唑)。在一些实施方案中,所述 α 胸腺肽疗法是在感染明显解决之后才启用,或继续,或重复的,以帮助预防抗真菌后的复发。

[0088] 根据本发明的一些实施方案,根据本发明的方法施用 α 胸腺肽提供统计学上显著的治疗效果。在一个实施方案中,所述统计学上显著的治疗效果是基于一个或多个的标准或规格来确定的。所述标准或规格来是由一个或多个的美国或其他国家的监管机构,例如食品及药物管理局(FDA)提供的。在另一些实施方案中,所述统计学上显著的治疗效果是基于从监管机构批准的临床试验设置和/或步骤中获得的结果来确定的。

[0089] 在一些实施方案中,所述统计学上显著的治疗效果是基于至少 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 或 2000 的患者群体来确定的。在一些实施方案中,所述统计学上显著的治疗效果是基于从随机双盲临床试验设置中获得的数据来确定的。在一些实施方案中,所述统计学上显著的治疗效果是基于 p 值小于或等于约 0.05, 0.04, 0.03, 0.02 或 0.01 的数据来确定的。在一些实施方案中,所述统计学上显著的治疗效果是基于置信区间大于或等于 95%, 96%, 97%, 98% 或 99% 的数据来确定的。在一些实施方案中,所述统计学上显著的治疗效果是基于例如美国 FDA 批准的三期临床试验所确定的。所述三期临床试验采用本发明所提供的方法。

[0090] 在一些实施方案中,所述统计学上显著的治疗效果是由至少 300 或 350 人的患者群体的随机双盲临床试验来确定的,所述患者用 α 胸腺肽(与标准护理组合但不与任何蛋白酶抑制剂组合)来治疗。在一些实施方案中,所述统计学上显著的治疗效果是由患者群体为至少 300 或 350 人的随机双盲临床试验并使用了 28 日死亡率、住院死亡率、ICU 住院死亡率、ICU 持续时间、非 ICU 天数、序贯器官衰竭评估分数(SOFA)、相对死亡风险、ICU 频

率、通气时间、通气频率、无通气天数、HLA-DR 表达量或其中的任何组合或其他普遍接受的脓毒症评估标准来确定的。

[0091] 总的来说,统计学分析可以包括任何由美国或中国或其他国家的监管机构(例如 FDA)所许可的合适的方法。在一些实施方案中,统计学分析包括非分级分析(non-stratified analysis),Log Rank 分析(log-rank analysis),例如来自 Kaplan-Meier, Jacobson-Truax, Gulliken-Lord-Novick, Edwards-Nunnally, Hageman-Arrindel 和多层线性分析(HLM)和 Cox 回归分析。

[0092] 在一些实施方案中,脓毒症、重症脓毒症或脓毒性休克的生物标志物可以用来预测治疗反应和/或确定疗效。在一些实施方案中,单核细胞人白血病 DR 抗原(mHLA-DR)可以进行测量,并且 mHLA-DR 水平的提高可以用作阳性的治疗反应指标。在一些实施方案中,mHLA-DR 生物标志物水平(包括蛋白表达水平、mRNA 转录水平、mHLA-DR 阳性单核细胞数量的减少)减少或降低,其在 α 胸腺肽施用后上升,所述 mHLA-DR 生物标志物水平对于治疗反应具有预测性。在一些实施方案中,这个信息可以用于确定根据本发明采用 α 胸腺肽治疗脓毒症、重症脓毒症或脓毒性休克的治疗方法(如本申请所述)。由此,本发明提供确定治疗疗法的方法,包括在 α 胸腺肽受试者的生物样本中检测脓毒症、重症脓毒症或脓毒性休克的生物标志物水平的增长或减少。本发明还提供确定 α 胸腺肽治疗的方法,所述方法基于生物样本中一个或多个脓毒症、重症脓毒症或脓毒性休克生物标志物水平的增长或减少。在一些实施方案中,所述脓毒症、重症脓毒症或脓毒性休克的生物标志物是 mHLA-DR。在一些实施方案中,mHLA-DR 水平的下降或减少表明了用 α 胸腺肽治疗脓毒症、重症脓毒症或脓毒性休克的治疗反应和/或疗效。在一些实施方案中,降低或减少的 mHLA-DR 水平响应于 α 胸腺肽治疗而增强或提高,从而表明了用 α 胸腺肽治疗脓毒症、重症脓毒症或脓毒性休克的治疗反应和/或疗效。在一些实施方案中,mHLA-DR 恢复到预定的标准水平,表明了用 α 胸腺肽治疗中更好的治疗预后(例如更好的生存率)。在一些实施方案中,mHLA-DR 水平的更大增长表明了用 α 胸腺肽治疗中更好的治疗预后。

[0093] 如本申请所用,所述短语“确定其疗效”及其变体可以包括任何用来确定治疗为受试者提供了获益的方法。所述用词“疗效”及其变体是通过一个或多个与疾病相关的症状或迹象缓和来表明的,并且可以被一个本领域的技术人员容易地确定为正在治疗的适应症或疾病的一个或多个的症状或迹象得到缓和。“疗效”可能也涉及对毒性迹象或症状的预防或改善,所述毒性典型地与疾病的标准治疗,也就是为治疗癌症的化疗或放射性治疗相关。这些方法是适应症和疾病特效的,并且可以包括任何在本领域众所周知的,用于确定治疗为受试者提供了获益的方法。例如,预防、治疗或减少脓毒症、重症脓毒症或脓毒性休克的证据以及确定治疗反应的证据,可以包括脓毒症、重症脓毒症或脓毒性休克发生率的减少,以及住院死亡率降低,ICU 死亡率降低,非 ICU 天数增加,ICU 住院天数减少,ICU 持续时间减少,ICU 频率减少,序贯器官衰竭评估分数(SOFA)获益或提高,通气时间减少,通气频率降低。疗效可以包括但不限于脓毒症、重症脓毒症或脓毒性休克的缓解,包括例如潜在引发脓毒症、重症脓毒症或脓毒性休克的感染降低或减少。进一步地,疗效也可以包括受试者整体健康的全面改善,比如但不限于患者生活质量的提高,受试者预期生存率提升,抑郁减少或所述适应症复发率降低(缓解期增加)。(参见例如 Physicians' Desk Reference(2010) 及 Dellinger R.P. 等, Surviving Sepsis Campaign:international

guidelines for management of severe sepsis and septic shock:2008 ;Intensive Care Med. 34(4):783-785, (2008))。

[0094] 预设的脓毒症、重症脓毒症或脓毒性休克生物标志物的标准水平,可以用各种本领域技术人员已知的方法来定义。通常,生物标志物的标准水平是通过确定充分大量的样品中生物标志物的水平来确定的。所述样品是从正常、健康的对照受试者(例如未表现出脓毒症、重症脓毒症或脓毒性休克的受试者)中获取的。进一步地,标准水平的信息可以从公开可获取的数据库以及其他来源中得到(参见例如 Bunk, D. M., "Reference Materials and Reference Measurement Procedures:An Overview from a National Metrology Institute,"Clin. Biochem. Rev., 28(4):131-137(2007);Suraj Peril 等, "Development of Human Protein Reference Database as an Initial Platform for Approaching Systems Biology in Humans"Genome Res. 13:2363-2371(2003);Remington:The Science and Practice of Pharmacy, Twenty First Edition(2005))。在一些实施方案中,在从用 α 胸腺肽治疗的受试者获得的样品中一个或多个脓毒症、重症脓毒症或脓毒性休克标志物水平的增加或减少通过将是一个或多个脓毒症、重症脓毒症或脓毒性休克的生物标志物的水平与预定的标准水平相比较来确定的。

[0095] 关于一个或多个脓毒症、重症脓毒症或脓毒性休克标志物水平的增加或减少的信息,可以用来确定 α 胸腺肽治疗的疗效,以及为 α 胸腺肽治疗定制治疗方案。在一些实施方案中,所述疗效可用来确定是否继续 α 胸腺肽治疗。在一些实施方案中,所述疗效可用来确定是否中止 α 胸腺肽治疗。在其他的实施方案中,所述疗效可用来确定是否修改 α 胸腺肽治疗。在其他的实施方案中,所述疗效可用来确定是否增加或减少 α 胸腺肽施用的剂量。在其他的实施方案中,所述疗效可用来确定是否改变剂量频率。在进一步的实施方案中,所述疗效可用来确定是否改变每日、每周剂量数及每日次数。在更进一步的实施方案中,所述疗效可用来确定是否改变剂量的量。

[0096] 获取生物样品的方法在本领域内众所周知,并且任何用于获取生物样品的标准方法都可以采用。采用本发明的方法的生物样品包括但不限于血清、血液、血浆、全血及其衍生物、皮肤、毛发、毛囊、唾液、口腔黏膜、阴道粘液、汗液、泪液、上皮组织、尿液、精子、精液、精浆、前列腺液、预射精液(考珀液(Cowper's fluid))、排泄物、活组织检查、腹水、脑脊液、淋巴液、和组织提取样品或活检(参见例如 Clinical Proteomics:Methods and Protocols, Vol. 428 in Methods in Molecular Biology, Ed. Antonia Vlahou(2008).)。

[0097] 所有在此讨论和引用的出版物在此通过提述以其整体并入。可以理解的是,所公开的发明不限于所描述的特定方法、程序和材料,因为其可以变化。同样可以理解的是,此处所用术语仅仅是为了描述特定的实施方案的目的,并且不是意欲限制本发明的范围。所属范围只通过所附权利要求来限制。

[0098] 仅仅采用例行的试验,本领域的技术人员将会识别,或能够探知出很多此处所述本发明的具体实施方案的等效方案(equivalents)。这些等效方案意欲由所附权利要求所涵盖。

实施例

[0099] 实施例 1:

[0100] 胸腺肽 $\alpha 1$ 对重症脓毒症的疗效 (ETASS) :多中心、单盲、随机和对照试验**[0101] 摘要**

[0102] 引言 :尽管实施了指南的推荐,但重症脓毒症仍与高死亡率联系在一起。附加的治疗可能是高效的,并需要进一步调查研究。鉴于免疫紊乱在重症脓毒症中的关键角色,胸腺肽 $\alpha 1$ (T $\alpha 1$) 被认为是有前途的有益的免疫调节药物。所述试验是为了评估 T $\alpha 1$ 是否改善重症脓毒症患者的 28 日全因死亡率及免疫功能。方法 :我们于 2008 年 5 月 12 日至 2010 年 12 月 22 日之间,在中国 6 所医学院附属的三级医院进行了多中心随机对照试验。被 ICU 收治的合格的重症脓毒症患者,通过一个中央随机化中心被随机地分配到对照组或 T $\alpha 1$ 组 (1:1 比例)。其主要结局是任何原因引起的死亡,并在入组 (enrollment) 28 日后评估。次要结局包括两个组在第 0, 3, 7 日时序器官衰竭评估 (SOFA) 和 mHLA-DR (单核细胞人白细胞 DR 抗原) 的动态变化。所有的分析都是建立在意向性治疗原则 (intention-to-treat) 基础上的。结果 :361 例患者被随机分配到对照组 (n = 180) 或 T $\alpha 1$ 组 (n = 181)。T $\alpha 1$ 组和对照组的 28 日全因死亡率分别为 26.0% 和 35.0%, 边缘 p 值 (marginal p-value) (非分级分析, p = 0.062 ;Log-Rank, p = 0.049) ;T $\alpha 1$ 组的相对死亡风险与对照组相比为 0.74 (95% 置信区间 (CI) 0.54-1.02)。T $\alpha 1$ 组在第 3 日 (两组之间 mHLA-DR 变化的平均差为 3.9%, 95% CI 0.2-7.6%, p = 0.037) 和第 7 日 (两组之间 mHLA-DR 变化的平均差为 5.8%, 95% CI 1.0-10.5%, p = 0.017) 观察到了比对照组更大的 mHLA-DR 提高。没有严重的药物相关不良事件记录。

[0103] 结论 :T $\alpha 1$ 治疗与常规药物治疗结合可能对于改善重症脓毒症目标人群的临床结果是有效的。

[0104] 试验注册 :ClinicalTrials.gov NCT00711620。

[0105] 引言

[0106] 重症脓毒症在全世界是造成重症监护病房 (ICUs) 收治的重要原因,并以成人中高死亡率为特征 [1-3]。在美国每年有超过 750,000 人被诊断出重症脓毒症,其中 215,000 人会死亡 [3]。报道的重症脓毒症死亡率从 28% 到 35.5% [3-7]。尽管采用了基于拯救脓毒症运动 (SSC) 指南的治疗集,但报道的死亡率约为 30% [4]。免疫紊乱在疗程中所扮演的关键角色以及欠佳的结果导致对免疫疗法的关注上升 [8, 9]。胸腺肽 $\alpha 1$ (T $\alpha 1$) 是天然产生的胸腺多肽,由 Goldstein 等首次描述和表征 [10]。它对于先天和后天的免疫系统都充当着内源性的调节因子 [11]。它在全世界被用于治疗免疫紊乱相关的疾病,包括病毒感染如乙型和丙型肝炎,一些癌症,以及用于疫苗强化 [12, 13]。尤其在近期免疫调节研究的发展表明了 T $\alpha 1$ 治疗在脓毒性患者中的有益效果。然而,由于这些研究的样本量小并且用了多于一种药物作治疗干预,其结果应当慎重看待 [14-16]。执行这个多中心随机对照试验以确定 T $\alpha 1$ 在治疗重症脓毒症中的效力。

[0107] 材料与方法

[0108] 我们进行了预期的、对照、单盲、多中心随机临床试验,这是在 6 家医学院附属的三级医院的重症监护病房里进行的。中山大学附属第一医院医学伦理委员会批准了协议 (200815)。书面知情同意书是从患者或无同意能力患者的最近亲属处获得。所述试验在 ClinicalTrials.gov 注册,编号 NCT00711620。

[0109] 患者

[0110] 从 2008 年 5 月 12 日起,重症监护病房收治的 2010 例诊断有重症脓毒症患者参加了试验。重症脓毒症的标准是 Bernard 等(参见附加文件 1)所定义的标准之修改版 [7]。基于筛选时的临床数据,已知患有感染或有感染嫌疑的,且在至少一个器官或系统有 2 个或更多系统性炎症迹象和脓毒症诱导的功能紊乱迹象的患者符合研究的入选资格。

[0111] 随机化及盲化 (Masking)

[0112] 为了尽可能减少患者来源里重症脓毒症和住院变化的异质性对实验结果的影响,根据招入顺序的研究中心分级组合区组随机化(区组大小=8)被应用在注册流程里。招入受试者的临床医师不涉及数据收集。合格的患者按照 1:1 的比例被随机地分配到每个医院,在电话核实后,通过随机化中心,每个区组中有 4 人被指定接受研究药物,而另外 4 人进入对照组。其分配顺序是对研究者隐瞒的。为了预防治疗安排被知晓和分配顺序被破坏,在唯一的参与号码和分配的组公开之前,填写了试验参与名单和病例报告表(CRF)并获取了知情同意书。生成的所述唯一的号码此后不能更改或删除。我们使用生理盐水作为安慰剂。患者对治疗安排不知情。所有统计学分析维持在盲化状态下完成。

[0113] 研究药物施用与脓毒症治疗

[0114] 在 Tα1 组中,患者连续 5 日每日 2 次接受 1.6mg Tα1(ZADAXIN™, SciClone Pharmaceuticals, Foster City, CA, USA) 皮下注射,然后每日 1 次持续 2 日。在施用之前,用 1ml 提供的稀释液(注射用无菌水)来复原冻干粉。复原之后,Tα1 的终浓度为 1.6mg/ml。在对照组中,患者连续 5 日每日 2 次接受 1ml 生理盐水皮下注射,然后每日 1 次持续 2 日。根据试验方案,治疗必须在入组后 4 小时内开始。

[0115] 所述治疗医师将患者护理口授给当前的国际指南 [17],包括基于当前推荐的足量的经验性抗生素治疗,通气疗法(压力控制模式),血糖控制,复苏及血液动力学支持,器官支持,按需镇静或镇痛和适量的营养。当 ICU 收入的最初 24 小时内的经验性抗生素治疗至少包括了一种有效药物,并且最佳剂量和正确的施用途径被用于在血流或焦点中未在微生物学上检测到微生物的 ICU 存活者,且所述最佳剂量和正确的施用途径医学标准一致时,经验性抗生素治疗被认为是足量的。当所述经验性抗生素治疗在对微生物的微生物学检测后必须更改时,其被认为是不足量的,而在在微生物学上检测到微生物的 ICU 非存活者中,其被认为是不可评估的 [18-20]。

[0116] 结局与数据收集

[0117] 主要疗效终点为来自任何原因的死亡,并在治疗分配起始 28 日后进行评估。次要结局包括两组中序贯器官衰竭评估(SOFA)的动态变化,CD4+/CD8+ 和第 0(入组日)、3、7 天测量的单核细胞人白细胞 DR 抗原(mHLA-DR)表达。所有的 mHLA-DR 测量在中山大学第一附属医院为中心实验室完成。1ml 未处理的 EDTA 全血在尽可能快地采取并转移至中心实验室后,立即储存于冰上储存,以保证测量在采血后 3 小时内进行。测量 mHLA-DR 的方法在我们此前的文章中提及 [21]。当患者入组后,在可获取时收集数据,包括个人背景特征、微生物学发现(主要感染源和识别出的微生物)和并存病。下列临床参数记录于入组后的特定日:在第 0 天,通过急性生理学与慢性健康状况评估 II(APACHE II)评估的严重程度;在第 0, 3, 7 天, SOFA, 血液学和生物化学发现, mHLA-DR、CD4+/CD8+ 测试的结果。根据客观数据(objective data)如血气分析,回顾性地估计了患者入组时第一次器官功能障碍的时间。

[0118] 统计学分析及样本量

[0119] 基于在此前研究 [22], 需要一个 334 例患者的样本量来显示通过 Tα1 治疗, 28 日死亡率从 50% 降到了 35%, 所述研究采用双侧检验 (α 误差 (α error) = 5%; 检验效力 (power) = 80%)。考虑到可能的脱失率 (drop-out rate) 为 10%, 所述试验总共需要招入 368 例患者。通过分类变量 (categorical variables) 的频率和平均值 $\pm$ 标准差 (SD) 或连续变量的中位数 (median) 和四分间距 (interquartile range (IQR)) 来总结出口数据、结局数据和其他实验室参数。将比例值与卡方检验或 Fisher 确切概率法 (Fisher's exact test) 的结果进行比较。通过正态分布的 t 检验或非正态分布的 Wilcoxon 秩-和检验 (Wilcoxon rank-sum test) 的方法来检验连续变量。两组之间的主要结局的对比通过 Cochran-Mantel-Haenszel 检验 (Cochran-Mantel-Haenszel test) 的方法来进行, 其中患者按照一些基线协变量 (baseline covariates) 如 mHLA-DR, APACHE 和 SOFA 分数, 手术和癌症史, 性别和年龄来分级。相应的 95% 置信区间 (CIs) 的相对危险度 (RRs) 通过 Logit 调校法 (logit-adjusted method) 来计算。未调校基线协变量的 Kaplan-Meier 估计被用于生存时间分析, 和用 Log-rank 检验比较。为了从实验室参数的基线来估计平均值的变化, 考虑到在患者里参与中心和重复测量的聚类, 使用了用于重复测量的线性混合模型 (linear mixed model)。所述模型包含了基线测量、治疗组、随访、以及治疗 $\times$ 随访相互作用的项。报告了 95% CIs 的最小二乘均值。我们还分析了所述研究药物在预先设定的不同亚组中的效力参数。用相互作用检验来评估了各亚组中治疗效果的异质性。与意向性治疗原则一致, 所有分析基于所有可用的群体, 包括在基线的人群, 以及至少一个基线后的效力测量, 所述分析既不作任何假设也不输入缺失的数据。所有的统计学分析采用 SAS 软件 (SAS 9.1.3; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) 完成。报告双侧 P 值, 且低于 0.05 的 P 值被认为是统计学上显著的。

[0120] 结果

[0121] 研究概貌

[0122] 2008 年 5 月 12 日至 2010 年 12 月 22 日之间, 367 例合格的患者被随机分组 (图 1)。在 Tα1 组中, 2 例患者被排除: 一位患者在诊断为斑疹伤寒症后撤回了同意书并立即转移至感染病院, 另一例中, 同意书在输注前被撤回。在对照组中, 有 4 例在入组后撤回了同意书。总数为 361 例的随机的患者被跟进完成了整个 28 天的研究期而未脱失。Tα1 组的 181 例患者中, 有 162 例患者坚持按照关于用药的方案来完成了试验, 而另 19 例患者接受了至少 1.6mg 的 Tα1, 但因为转出了 ICU, 他们的治疗没有完全坚持按照方案。

[0123] 基线数据

[0124] 虽然 Tα1 组中的患者在第一次出现器官功能障碍时和入组时之间的时间更长 (42 小时对比 28 小时, $P = 0.03$), 但两个组在大多数人口统计学变量和基线变量上的特征都相似 (表 1)。近 80% 的患者在入组时至少有 2 项功能障碍的器官。肺和心血管系统是通常受到影响的器官, 发生率分别为 94.7% 和 65.7%。最常见的感染部位是肺和腹部, 发生率为 74.5% 和 27.4%, 大多数例是混合病原体或革兰氏阴性生物导致的。在足量的抗生素治疗中没有差异 (参考表 2)。两组之间的基线实验室数据相当, 示于表 3。Tα1 组中的患者 mHLA-DR 水平更低 (47.1% 对比对照组中的 58.0%, $P = 0.02$), 但两组中每一级的分布是相似的。

[0125] 表 1: 两个研究组的基线特征

[0126]

	对照组	Ta1组	P 值
n	180	181	
年龄 (岁(yr))	66.4 ± 12.6	64.7 ± 14.5	0.46
年龄组			
< 50 yr	21 (11.7%)	24 (13.3%)	
50-60 yr	39 (21.7%)	45 (24.9%)	
61-70 yr	39 (21.7%)	39 (21.6%)	
71-yr	81 (45.0%)	73 (40.3%)	
男性	131 (72.8%)	141 (77.9%)	0.26
女性	49 (27.2%)	40 (22.1%)	
身体质量指数(BMI)	22.0 ± 3.0	22.2 ± 3.1	0.48
既往或先存情况			
充血性心力衰竭	8 (4.4%)	5 (2.8%)	0.39
高血压	79 (43.9%)	80 (44.2%)	0.95
冠心病	19 (10.6%)	22 (12.2%)	0.63

[0127]

	对照组	Tα1组	P 值
肝病	10 (5.6%)	9 (5.0%)	0.80
慢性阻塞性肺病	28 (15.6%)	29 (16.0%)	0.90
神经系统疾病	33 (18.3%)	32 (17.7%)	0.87
糖尿病	34(18.9%)	40 (22.1%)	0.45
近期创伤	8(4.4%)	8 (4.4%)	0.99
癌症	55 (30.6%)	60 (33.2%)	0.60
近期手术史			0.47
无手术史	103 (57.2%)	92 (50.8%)	
选择性手术	41 (22.8%)	46 (25.4%)	
急诊手术	36 (20.0%)	43 (23.8%)	
其他疾病严重度指标			
机械通气	143 (79.4%)	146 (80.7%)	0.77
休克	74(41.1%)	64 (35.4%)	0.26
任何血管加压药或多巴酚丁胺的使用	72 (40.0%)	71 (39.2%)	0.88
低剂量肾上腺皮质类脂醇	18 (10.0%)	20 (11.1%)	0.75
输血	54 (30.0%)	64 (35.4%)	0.28
基线急性器官功能障碍			
肺	170 (94.4%)	172 (95.0%)	0.80
肾脏	48 (26.7%)	53 (29.3%)	0.58
心血管	113 (62.8%)	124 (68.5%)	0.25
血液	69 (38.3%)	67 (37.0%)	0.80
肝脏	39 (21.7%)	27 (14.9%)	0.10
急性器官功能障碍数			0.97
1	32 (17.8%)	29 (16.0%)	
2	75 (41.7%)	77 (42.5%)	
3	45 (25.0%)	48 (26.5%)	
4	18 (10.0%)	19 (10.5%)	
5	10 (5.6%)	8 (4.4%)	
APACHE II 分数	21.6 ± 7.7	22.3 ± 6.7	0.35
SOFA 分数	7.7 ± 3.9	7.9 ± 3.6	0.65
呼吸系统	2.6 ± 1.0	2.7 ± 0.9	0.22
凝固作用	0.8 ± 1.1	1.0 ± 1.2	0.17
心血管系统	1.4 ± 1.6	1.2 ± 1.5	0.40
肝脏	0.6 ± 0.9	0.5 ± 0.8	0.38
神经系统	1.3 ± 1.4	1.4 ± 1.4	0.69
肾脏系统	1.0 ± 1.3	1.0 ± 1.4	0.85
自第一次器官功能障碍至入组的时间(小时	28.0	42.0	
(hr))中位数(四分位距(IQR))	(15.0-48.0)	(24.0-72.0)	0.003

[0128] Apache II, 急性生理学与慢性健康状况评估 II ;BMI, 身体质量指数 ;COPD, 慢性阻塞性肺病 ;IQR, 四分位距 ;SOFA, 序贯器官衰竭评估 ;Tα I 胸腺肽 α 1 ;yr, 岁。

[0129] 表 2: 重症脓毒症患者的感染部位、感染源和足量抗生素治疗

[0130]

	对照组 (n = 180)	Ta1组 (n = 181)	P值
感染部位*			
肺部	133 (73.9%)	136 (75.1%)	0.79
腹部	48 (26.7%)	51 (28.2%)	0.75
泌尿道	5 (2.8%)	2 (1.1%)	0.28
血液培养阳性	10 (5.6%)	11 (6.1%)	0.83
其他 [†]	18 (10.0%)	16 (8.8%)	0.71
病原体结果			0.99
纯革兰氏阴性	47 (26.1%)	51 (28.2%)	
纯革兰氏阳性	15 (8.3%)	14 (7.7%)	
纯真菌	22 (12.2%)	21 (11.6%)	
混合	57 (31.7%)	56 (30.9%)	
培养阴性	39 (21.7%)	39 (21.6%)	
生物体类型[‡]			
革兰氏阳性			
金黄色葡萄球菌	7 (3.9%)	9 (5.0%)	0.62
其他葡萄球菌属菌种	9 (5.0%)	12 (6.6%)	0.51
肠球菌属菌种	22 (12.2%)	23 (12.7%)	0.89
其他革兰氏阳性	18 (10.0%)	14 (7.7%)	0.45
革兰氏阴性			
克雷伯氏菌属菌种	18 (10.0%)	22 (12.2%)	0.51
大肠杆菌	25 (13.9%)	23 (12.7%)	0.74
假单胞菌属菌种	32 (17.8%)	32 (17.7%)	0.98
不动杆菌属	8 (4.4%)	15 (8.3%)	0.14
肠杆菌属菌种	4 (2.2%)	4 (2.2%)	1.00
其他革兰氏阴性	14 (7.8%)	16 (8.8%)	0.71
真菌			
白念珠菌	43 (23.9%)	38 (21.0%)	0.51
其他念珠菌属菌种	20 (11.1%)	15 (8.3%)	0.36
霉菌	1 (0.6%)	4 (2.2%)	0.37
其他真菌	6 (3.3%)	6 (3.3%)	0.99
经验性抗生素治疗			0.903
足量的	136 (75.6%)	133	

[0131]

	对照组 (n = 180)	Tα1组 (n = 181)	P值
		(73.5%)	
不足量的	34 (18.9%)	37 (20.4%)	
不可评估的	10 (5.6%)	11 (6.1%)	

[0132] * 患者可能有一个以上的感染部位 ; † 其他感染部位包括皮肤、中枢神经系统、骨骼与关节 ; ‡ 患者可能有一个以上的培养的生物体 ; T α 1, 胸腺肽 α 1。

[0133] 表 3 : 实验室值的基线水平

[0134]

	对照组	Tα1组	P组
mHLA-DR (%)			
中位数 (IQR)	58.0 (33.9-83.0)	47.1 (26.4-71.1)	0.02
mHLA-DR组			0.16
< 30% (n, %)	36 (20.3%)	50 (27.6%)	
≥ 30- < 45% (n, %)	29 (16.4%)	32 (17.7%)	
≥ 45- < 85% (n, %)	70 (39.6%)	71 (39.2%)	
≥ 85% (n, %)	42 (23.7%)	28 (15.5%)	
CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺			
中位数(IQR)	1.95 (1.18-3.30)	1.87 (1.16-3.22)	0.64
WBC (*10 ⁹)			
中位水平	14.3 (10.1-17.9)	14.4 (9.4-19.3)	0.78
中性粒细胞(%WBC)			
中位数(IQR)	85.1 (80.2-90.7)	86.5 (80.8-91.0)	0.48
淋巴细胞(%WBC)			
中位数(IQR)	9.5 (6.0-15.3)	8.9 (5.0-14.1)	0.23
单核细胞(%)			
中位数(IQR)	4.80 (3.30-7.30)	4.95 (2.80-7.30)	0.66
乳酸盐(mmol/L)			
中位数(IQR)	2.1 (1.4-3.4)	2.1 (1.3-3.1)	0.86

[0135] CD, 分化抗原簇 ; CI, 置信区间 ; mHLA-DR, 单核细胞人白细胞 DR 抗原 ; SOFA, 序贯器官衰竭评估 ; T α 1, 胸腺肽 α 1。

[0136] 研究结局

[0137] 主要结局

[0138] 入组后 28 日内, T α 1 组的 181 例患者中的 47 例 (26.0%) 以及对照组 180 例患者中的 63 例 (35.0%) 死亡。未分级分析中, T α 1 组与对照组相比的相对死亡风险为 0.74 (95% CI 0.54 至 1.02), P 值为 0.062。T α 1 组的死亡率有 9.0% (95% CI-0.5 至 18.5%) 的绝对减少。两组的生存时间对事件曲线 (Survival time-to-event curves) 在

图 2 中。Tα1 组的患者在入组后生存得比对照组更久 (log rank, $P = 0.049$)。总共有 Tα1 组的 181 例患者中的 52 例 (28.7%) 和对照组的 180 例患者中的 71 例 (39.4%) 在医院内死亡。与对照组相比, Tα1 组的住院相对死亡风险为 0.73 (95% CI 0.54 至 0.98), P 值为 0.032。两组之间的 ICU 死亡率、非通气天数、非 ICU 天数、ICU 住院期时长和机械通气持续时间没有显著差异 (表 4)。

[0139] 表 4 主要结局和预后

[0140]

	对照组 ($n = 180$)	Tα1组 ($n = 181$)	P 值
28日死亡率	63 (35.0%)	47 (26.0%)	0.062
住院死亡率	71 (39.4%)	52 (28.7%)	0.032
ICU住院死亡率	48 (26.7%)	35 (19.3%)	0.098
通气持续时间			
中位数(IQR)	6.0 (2.0-14.0)	7.0 (3.0-13.0)	0.742
ICU住院			
中位数(IQR)	10.5 (5.0-20.5)	11.0 (7.0-20.0)	0.254
非通气天数*			
中位数(95% CI)	13.0 (7.0-18.0)	18.0 (15.0-21.)	0.077
非ICU天数*			
中位数(95% CI)	5.0 (0.3-10.7)	10.0 (6.8-15.0)	0.235

[0141] “非……天数”计算的是患者在 28 日研究期间活着且未给予措施 (呼吸机和 ICU 住院) 的天数。CI, 置信区间; IQR, 四分位距; Tα1, 胸腺肽 α1。

[0142] 次要结局

[0143] SOFA 和实验室测量的动态变化总结在表 5 中。两组中均观察到持续的 mHLA-DR 值 (阳性单核细胞的%) 上升。对照组中, 第 3 天和第 7 天平均值与基线相比的变化为 4.1% 和 11.2%, 而在 Tα1 中为 8.0% 和 17.0%。在第 0 天, Tα1 组中的患者的基线 mHLA-DR 比对照组中患者低。在 Tα1 组的患者中, 在第 3 天 (两组之间 mHLA-DR 变化的平均差为 3.9%, 95% CI 0.2 至 7.6%, $P = 0.037$) 和第 7 天 (两组之间 mHLA-DR 变化的平均差为 5.8%, 95% CI 1.0 至 10.5%, $P = 0.017$) 观察到了更大的 mHLA-DR 改善。对照组在第 3 天和第 7 天的 SOFA 平均分数变化为 -1.3 (95% CI -1.7 至 -0.8, $P < 0.001$) 和 -1.8 (95% CI -2.4 至 -1.3, $P < 0.001$), 而 Tα1 组为 -1.8 (95% CI -2.3 至 -1.4, $P < 0.001$) 和 -2.5 (95% CI -3.1 至 -2.0, $P < 0.001$)。SOFA 分数在 7 天内的降低趋势似乎有利于 Tα1 组。7 天中两组的 CD4+/CD8+ 的比值保持不变。

[0144] 表 5 SOFA 和实验室测量的动态变化

[0145]

测量	对照组	Tα1组	组间差异
	平均值 (95% CI)	平均值(95% CI)	
SOFA分数			
第0天	7.7 (6.8-8.5)	7.9 (7.0-8.7)	
第3天	6.4 (5.6-7.2)	6.1 (5.2-6.9)	
第7天	5.9 (5.0-6.7)	5.3 (4.5-6.2)	
Δ第3天*	-1.3 (-1.7-0.8) ^a	-1.8 (-2.3-1.4) ^a	-0.5 (-1.2-0.1)
Δ第7天*	-1.8 (-2.4-1.3) ^a	-2.5 (-3.1-2.0) ^a	-0.7 (-1.5-0)
mHLA-DR (%)			
第0天	58.2 (38.8-77.6)	51.8 (32.5-71.2)	
第3天	62.2 (42.8-81.6)	59.8 (40.4-79.2)	
第7天	69.4 (50.0-88.8)	68.9 (49.5-88.2)	
Δ第3天*	4.1 (1.4-6.7) ^b	8.0 (5.4-10.5) ^b	3.9 (0.2-7.6) ^a
Δ第7天*	11.2 (7.8-14.7) ^b	17.0 (13.7-20.3) ^b	5.8 (1.0-10.5) ^a
CD ⁴⁺ /DC ⁸⁺			
第0天	2.4 (2.0-2.9)	2.5 (2.0-2.9)	
第3天	2.7 (2.2-3.1)	2.7 (2.3-3.2)	
第7天	2.4 (2.0-2.9)	2.5 (2.1-3.0)	
Δ第3天*	0.2 (0-0.5)	0.3 (0-0.5) ^a	0 (-0.3-0.4)
Δ第7天*	0 (-0.3-0.3)	0.1 (-0.2-0.4)	0.1 (-0.3-0.5)

[0146] *Δ 第3天和 Δ 第7天定义为第3和第7天相比第0天的值的变化。^aP<0.05;
^bP<0.01. CD, 分化抗原簇; CI, 置信区间; mHLA-DR, 单核细胞人白细胞 DR 抗原; SOFA, 序贯器官衰竭评估; Tα1, 胸腺肽 α1。

[0147] 亚组分析

[0148] 预设亚组中患者的死亡率在图3中显示。对主要终点的预设分析中, 患者根据 APACHE II 分数、SOFA 分数、mHLA-DR 水平、手术或癌症史、性别和年龄来进行分级。所述预设分析显示 Tα1 趋向于改善结局但不具有统计学显著性。在对癌症患者的亚组分析中, Tα1 组与对照组相比的相对死亡风险为 0.46 (95% CI 0.25 至 0.86, P = 0.01); 另一方面, 在非癌症患者中, Tα1 组的相对死亡风险为 0.91 (通过相互作用检验 P = 0.07)。

[0149] 不良事件

[0150] Tα1 的安全性和耐受性评估 (参见附加文件 3) 是在对比从两组获取的所有可利用信息的基础上进行的。所述信息是关于实验室安全性数据中检测到的离群值, 药物相关的严重不良事件 (由研究者评估), 和器官和系统功能的衰退 (通过治疗中出现的呼吸、心血管、肝、凝固作用、肾脏和神经系统的独立 SOFA 组分评分来评估)。

[0151] 在这个研究中, 未报告 Tα1 相关的严重不良事件 (SAE), 并且没有治疗因不耐受或不良事件而中断。对于异常的实验室值 (outlying laboratory values) 频率及全因器官或系统损伤, 对照组与 Tα1 组之间没有统计学上显著的差异 (参考表 6)。

[0152] 表 6: 实验室安全性测定异常值的患者频率和全因器官或系统损伤

[0153]

	对照组 (n = 180)	Tα1组 (n = 181)	P值
实验室安全性测定			
ALT (U/L)	43 (23.9)	38 (21.0)	0.51
AST (U/L)	44 (24.4)	43 (23.8)	0.88
低血糖症	9 (5.0)	8 (4.4)	0.79
血红蛋白(g/L)	23 (12.8)	27 (14.9)	0.56
血小板($10^3/\text{mm}^3$)	77 (42.8)	67 (37.0)	0.26
肌酸酐(mmol/L)	12 (6.7)	18 (9.9)	0.26
SOFA组分分数*			
呼吸系统	27 (15.0)	24 (13.3)	0.64
凝血系统	52 (28.9)	48 (26.5)	0.62
心血管系统	21 (11.7)	28 (15.5)	0.29
肝脏系统	25 (13.9)	21 (11.6)	0.51
神经系统	22 (12.2)	14 (7.7)	0.15
肾脏系统	19 (10.6)	26 (14.4)	0.27

[0154] * 器官和系统损伤是基于治疗期间 SOFA 组分分数的衰退的。ALT, 丙氨酸转氨酶; AST, 天冬氨酸转氨酶; SOFA, 序贯器官衰竭评估; Tα1, 胸腺肽 α1。

[0155] 讨论

[0156] 免疫系统失调在脓毒症的过程中扮演着重要角色。以前, 人们认为扩大的促炎症反应及其相关的炎症诱导的器官损伤是导致脓毒症中死亡的主要因素。然而, 近期的研究表明, 脓毒症患者的免疫应答中存在异质性, 一些患者表现为受免疫刺激, 然而其他人表现为受抑制 [23]。虽然促炎症和抗炎症药物都被评估过, 但仍然只发现了很少的药物能显著降低死亡率 [24-26]。Tα1 被认为具有免疫调节效果, 主要影响到 T 细胞功能的增大 [27, 28]。Tα1 还显示了其作用于 T 淋巴细胞之外的活动, 充当了先天和后天免疫系统的内源性调节因子 [11, 29]。Tα1 通过参与独特的 Toll 样受体 (TLRs) 作用于不同的树突细胞 (DC) 亚群 (subsets) 并涉及 MyD88 依赖性的信号传导途径, 在促 - 和抗 - 炎症细胞因子产物的平衡中起着独特的作用。Tα1 能够增加 IL-12, IL-2, IFN-α 和 IFN-γ 的分泌以呈现抗菌效果, 并增加调节性 T 细胞 (Tregs) 的 IL-10 和百分比以控制炎症 [11, 30-32]。因此, Tα1 是合适的治疗重症脓毒症的免疫调节剂, 所述重症脓毒症特点为大量的免疫功能异质性。

[0157] 我们的数据显示, 施用 Tα1 将临床诊断为重症脓毒症的患者的 28 日全因死亡率降低了 9%, 边缘 P 值 (非分级分析中 $P = 0.062$; Log rank, $P = 0.049$), 并且降低了住院死亡率 ($P = 0.032$)。相对我们此前的试验及中国另一个关于重症脓毒症的流行病学研究所示的预期 50% 死亡率, 我们建立的研究期望检测到 15% 的死亡率绝对降低 [22, 33]。死亡率和药物效应量 (effect size) 与我们的预期不一致, 这可能导致了比较两组间 28 日生存率中所述的边缘 P 值。与我们的结果相对比, 以前在成人中的试验表明, 与对照组相比

Tα1 将死亡率显著降低了 13.1% 到 18% [14-16]。以下的原因可解释不同试验中的矛盾。首先,患者人群中的异质性和不同的治疗手段可以影响其结果;第二,以前的试验没有报告分配隐藏 (allocation concealment),这可对结果有预期之外的影响。Schulz 等指示了隐藏不足的试验的比值比被夸大了 41%,而隐藏不清楚的试验被夸大 30% [34]。第三,那些研究使用了多于一种药物作为治疗干预,而使其很难将观测到的有益效果归于各药剂。

[0158] 最常被评估的用于评价免疫功能的重症脓毒症生物标志物是 mHLA-DR。似乎有普遍共识认为 mHLA-DR 削弱是重症脓毒症患者中免疫功能障碍进展的可靠标志 [35, 36]。近期的研究表明 mHLA-DR 随时间的动态变化是更好死亡率预测物,并且 mHLA-DR 恢复与更好的预后有关 [21, 37, 38]。在本试验中,在 Tα1 组中第 3 天和第 7 天观察到了相比对照组更大的 mHLA-DR 改善,这显示 Tα1 可能在重症脓毒症中改善免疫功能。CD4+/CD8+ 的比值是另一个在脓毒症中评估免疫学状态的参数。CD4+/CD8+ 比值的降低与创伤患者中重症脓毒症进展和多器官功能衰竭 (MOF) 相关 [39]。一些研究显示胸腺肽 α1 能够提高 CD4+/CD8+ 的比值 [40, 41]。另一方面,一项研究课题显示,mHLA-DR 能够预测重症脓毒症的预后,而非 CD4+, CD8+ 或者 CD4+/CD8+ 的比值 [42]。在我们的研究中,我们在两组之间 CD4+/CD8+ 比值中没有发现统计学上的显著差异。SOFA 分数在 7 天内的降低趋势可有利于 Tα1 组,但两组之间的变化不具有显著差异。然而,鉴于我们在仅仅 7 天内观察到这些指标的变化的事实,如果观察延长至 14 或 28 的话,可能两组之间会有变化。

[0159] 两个组中从第一次检测到器官功能障碍到入组的中位时间都超过了 24 小时,但在 Tα1 组中更长。我们采用了回顾法,根据客观数据 (例如血气分析) 来确定了第一次检测到器官功能障碍起始和研究入组之间的时窗,很多所述客观数据是在重症脓毒症患者转移到 ICU 之前获得的 [7]。然而那些没有指示性客观数据的患者也可能患过重症败血症,并且实验室测试的延迟可能基本上低估了起始后时间。换句话说,在非 ICU 部门通过实验室测试所确定的起始后时间是不受我们控制且有错误倾向的,尤其当该估计是基于小时而非天数时。第一次检测到器官功能障碍起始与入组之间的准确时窗可以超过所记录的时间,并可能在两组之间平衡。在免疫治疗研究中,入组重症脓毒症患者的更好方法可能是通过 mHLA-DR 值,这已被证明是一个评估患者免疫状态的好的预测物,和一个用于个体化目标导向治疗的好的参数 [43]。

[0160] 在所有亚组中,包括根据年龄、性别、APACHE II 分数、SOFA 分数和 mHLA-DR 水平分级的亚组中均观察到相对死亡风险的降低,但没有统计学显著性。我们的研究中,分析不同预设亚组的目标是为我们将来的研究做准备,所述将来的研究是在特定目标的、可能从 Tα1 治疗中获益的重症脓毒症患者群中。我们研究中亚组分析的结果是不确定的,并且 Tα1 在特定的重症脓毒症患者群中是否更有效也是不确定的,这应在更大的样本量中进行探索。

[0161] 多种病原体和经验性抗生素治疗是影响重症脓毒症结局的重要因素。有人指出,微生物的来源基本上在不同区域甚至是同一区域不同医院里都是多种多样的。经验性治疗也是如此。在本研究中,与一些其他的 ICU 住院感染的流行病学研究相比,革兰氏阴性菌 (假单胞菌属,不动杆菌属) 的隔离率高 [44]。实际上,假单胞菌属和不动杆菌属感染相对更高的发生率在这个并不常见 [33],所以所述足量的经验性治疗也相应地调整。

[0162] 胸腺肽 α1 在其他研究中已显示为一种安全且耐受良好的药剂 [12, 13]。在我们

的试验中未观测到严重不良事件。两组中异常的实验室值和全因器官和系统损伤均相似。然而,主观感觉如刺激性或灼烧感普遍或胃肠紊乱是难以通过重症脓毒症患者中疾病的严重程度、镇静或止痛来评估的。

[0163] 在我们的研究中,一些因素限制了结果所能推广的程度。首先所述的研究人群关于临床特征是异质性的。虽然两组间有超过 80 个基线特征是相当的,但 mHLA-DR 表达量的不同是存在的,并且可能是由于患者的异质性和相对小的样本容量。实际上,两组之间不平衡的基线特征即使在更大样本量的重症脓毒症试验中也并不少见 [45, 46]。在我们的研究中,为了评估不同治疗组中的结局是否有差异,用于纵向数据的线性混合模型适应于基线值的调整。这种方法在多中心研究中广泛使用 [47, 48]。第二,鉴于重症脓毒症的异质性,一些患者群可以比其他脓毒症患者从干预中获益更多。未来对重症脓毒症的个体化和目标导向的 T α 1 治疗应该在特定目标的患者群中实施。可用于根据患者免疫状态来将患者分级的生物标志物之一就是 mHLA-DR。Meisel 等报道, mHLA-DR 水平与从巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 治疗中获益的脓毒症患者的免疫抑制状态有关 [43]。我们在将来的研究中会尝试收治 mHLA-DR 靶向免疫抑制的患者。第三,因为相当大比例的患者在一周内被转移出 ICU,这使得保证完成实验室及跟进数据收集变得困难,我们只收集到 7 天内的实验室数据,并且跟进了 28 天的生存状态。更广泛的实验室数据收集和延伸的跟进期可能提供更多的重要信息。第四,用于评估免疫紊乱的生物标志物很少。在本试验中,我们采用了被广泛使用的 mHLA-DR。第五,从我们的试验看,治疗延伸至超过 7 天或增加剂量可能在重症脓毒症患者的结局中产生显著的改善。第六,我们没有采用双盲法,因为没有表现完全相同的安慰剂可用,而只有患者和统计员是不知情的。为了将可能的偏倚最小化,随机化和适当的分配隐藏在试验中均是一丝不苟的 [34],并且所述主要及次要终点都是客观的而非主观的。

[0164] 考虑到这些限制,本研究是对胸腺肽 α 1 在重症脓毒症中效力的一项初步探索,并且需要进一步的双盲试验。

[0165] 结论

[0166] 这项随机对照试验 (RCT) 说明,胸腺肽 α 1 治疗与常规医药治疗相结合可能对改善目标重症脓毒症人群的治疗结局是有效的。预示有更大的多中心研究来证实这些发现。

[0167] 鉴于免疫紊乱在重症脓毒症中的关键角色,免疫治疗可为重要的附属治疗。

[0168] 这项研究说明,胸腺肽 α 1 的免疫调节 (immunodulation) 可能有效地改善重症脓毒症患者的结局。同样观察到了在重症脓毒症患者的免疫调节上的有益影响。需要进一步的研究来证实这些发现。

[0169] 参考文件

[0170] 1. Heron M, Hoyert DL, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD, Tejada-Vera B: Deaths: final data for 2006. Natl Vital Stat Rep 2009, 57:1-134.

[0171] 2. Martin CM, Priestap F, Fisher H, Fowler RA, Heyland DK, Keenan SP, Longo CJ, Morrison T, Bentley D, Antman N, STAR Registry Investigators: A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. Crit Care Med 2009, 37:81-88.

[0172] 3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo

J,Pinsky MR:Epidemiology of severe sepsis in the United States:analysis of incidence,outcome,and associated costs of care.Crit Care Med 2001, 29:1303-1310.

[0173] 4. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, Schorr C, Artigas A, Ramsay G, Beale R, Parker MM, Gerlach H, Reinhart K, Silva E, Harvey M, Regan S, Angus DC:The Surviving Sepsis Campaign:results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. Intensive Care Med 2010, 36:222-231.

[0174] 5. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J:Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. Intensive Care Med 2004, 30:589-596.

[0175] 6. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B, EPISEPSIS Study Group:EPISEPSIS:a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. Intensive Care Med 2004, 30:580-588.

[0176] 7. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr, Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group:Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001, 344:699-709.

[0177] 8. Hotchkiss RS, Karl IE:The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 2003, 348:138-150.

[0178] 9. Hotchkiss RS, Opal S:Immunotherapy for sepsis-a new approach against an ancient foe. N Engl J Med 2010, 363:87-89.

[0179] 10. Goldstein AL, Guha A, Zatz MM, Hardy MA, White A:Purification and biological activity of thymosin, a hormone of the thymus gland. Proc Natl Acad Sci USA 1972, 69:1800-1803.

[0180] 11. Romani L, Bistoni F, Montagnoli C, Gaziano R, Bozza S, Bonifazi P, Zelante T, Moretti S, Rasi G, Garaci E, Puccetti P:Thymosin alpha1:an endogenous regulator of inflammation, immunity, and tolerance. Ann N Y Acad Sci 2007, 1112:326-338.

[0181] 12. Goldstein AL:From lab to bedside:emerging clinical applications of thymosin alpha 1. Expert Opin Biol Ther 2009, 9:593-608.

[0182] 13. Tuthill C, Rios I, McBeath R:Thymosin alpha 1:past clinical experience and future promise. Ann N Y Acad Sci 2010, 1194:130-135.

[0183] 14. Chen H, He MY, Li YM:Treatment of patients with severe sepsis using ulinastatin and thymosin alpha1:a prospective, randomized, controlled pilot study. Chin Med J (Engl) 2009, 122:883-888.

[0184] 15. Li Y, Chen H, Li X, Zhou W, He M, Chiriva-Internati M, Wachtel MS, Frezza EE:A new immunomodulatory therapy for severe sepsis:Ulinastatin Plus

Thymosin{alpha}1. J Intensive Care Med 2009, 24:47-53.

[0185] 16. Lin HY:[Clinical trial with a new immunomodulatory strategy:treatment of severe sepsis with Ulinastatin and Maipuxin]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2007, 87:451-457.

[0186] 17. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL, International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, et al: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med 2008, 34:17-60.

[0187] 18. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005, 171:388-416.

[0188] 19. Degoricija V, Sharma M, Legac A, Gradiser M, Sefer S, Vucicevic Z: Survival analysis of 314 episodes of sepsis in medical intensive care unit in university hospital: impact of intensive care unit performance and antimicrobial therapy. Croat Med J 2006, 47:385-397.

[0189] 20. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C: Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. Crit Care Med 2003, 31:2742-2751.

[0190] 21. Wu JF, Ma J, Chen J, Ou-Yang B, Chen MY, Li LF, Liu YJ, Lin AH, Guan XD: Changes of monocyte human leukocyte antigen-DR expression as a reliable predictor of mortality in severe sepsis. Crit Care 2011, 15:R220.

[0191] 22. Huang SW, Guan XD, Chen J, OuYang B: [Clinical study and long-term evaluation of immunomodulation therapy on trauma, severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome patients]. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue 2006, 18:653-656.

[0192] 23. Remick DG: Pathophysiology of sepsis. Am J Pathol 2007, 170:1435-1444.

[0193] 24. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, Perl TM, Nasraway S, Levy H, Bone R, Wenzel RP, Balk R, Pennington JE, Wherry JC, TNF-alpha MAb Sepsis Study Group: Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. JAMA 1995, 273:934-941.

[0194] 25. Panacek EA, Marshall JC, Albertson TE, Johnson DH, Johnson S, MacArthur

RD, Miller M, Barchuk WT, Fischkoff S, Kaul M, Teoh L, Van Meter L, Daum L, Lemeshow S, Hicklin G, Doig C, Monoclonal Anti-TNF: a Randomized Controlled Sepsis Study Investigators: Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. *Crit Care Med* 2004, 32:2173-2182.

[0195] 26. Docke WD, Randow F, Syrbe U, Krausch D, Asadullah K, Reinke P, Volk HD, Kox W: Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN- γ treatment. *Nat Med* 1997, 3:678-681.

[0196] 27. Serrate SA, Schuloof RS, Leondaridis L, Goldstein AL, Sztein MB: Modulation of human natural killer cell cytotoxic activity, lymphokine production, and interleukin 2 receptor expression by thymic hormones. *J Immunol* 1987, 139:2338-2343.

[0197] 28. Sztein MB, Serrate SA: Characterization of the immunoregulatory properties of thymosin α 1 on interleukin-2 production and interleukin-2 receptor expression in normal human lymphocytes. *Int J Immunopharmacol* 1989, 11:789-800.

[0198] 29. Pierluigi B, D' Angelo C, Fallarino F, Moretti S, Zelante T, Bozza S, De Luca A, Bistoni F, Garaci E, Romani L: Thymosin α 1: the regulator of regulators? *Ann N Y Acad Sci* 2010, 1194:1-5.

[0199] 30. Romani L, Bistoni F, Gaziano R, Bozza S, Montagnoli C, Perruccio K, Pitzurra L, Bellocchio S, Velardi A, Rasi G, Di Francesco P, Garaci E: Thymosin α 1 activates dendritic cells for antifungal Th1 resistance through toll-like receptor signaling. *Blood* 2004, 103:4232-4239.

[0200] 31. Bozza S, Gaziano R, Bonifazi P, Zelante T, Pitzurra L, Montagnoli C, Moretti S, Castronari R, Sinibaldi P, Rasi G, Garaci E, Bistoni F, Romani L: Thymosin α 1 activates the TLR9/MyD88/IRF7-dependent murine cytomegalovirus sensing for induction of anti-viral responses in vivo. *Int Immunol* 2007, 19:1261-1270.

[0201] 32. Yang X, Qian F, He HY, Liu KJ, Lan YZ, Ni B, Tian Y, Fu XL, Zhang J, Shen ZG, Li J, Yin Y, Li JT, Wu YZ: Effect of thymosin α 1 on subpopulations of Th1, Th2, Th17, and regulatory T cells (Tregs) in vitro. *Braz J Med Biol Res* 2012, 45:25-32.

[0202] 33. Cheng B, Xie G, Yao S, Wu X, Guo Q, Gu M, Fang Q, Xu Q, Wang D, Jin Y, Yuan S, Wang J, Du Z, Sun Y, Fang X: Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China. *Crit Care Med* 2007, 35:2538-2546.

[0203] 34. Schulz KF, Grimes DA: Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering. *Lancet* 2002, 359:614-618.

[0204] 35. Monneret G, Venet F, Pachot A, Lepape A: Monitoring immune dysfunctions

in the septic patient:a new skin for the old ceremony.Mol Med 2008,14:64-78.

[0205] 36.Schefold JC:Measurement of monocytic HLA-DR(mHLA-DR)expression in patients with severe sepsis and septic shock:assessment of immune organ failure.Intensive Care Med 2010,36:1810-1812.

[0206] 37.Lukaszewicz AC GM,Resche-Rigon M,Pirracchio R,Faivre V,Boval B,Payen D:Monocytic HLA-DR expression in intensive care patients:interest for prognosis and secondary infection prediction.Crit Care Med 2009,37:2746-2752.

[0207] 38.Monneret G,Lepape A,Voirin N,Bohe J,Venet F,Debard AL,Thizy H,Bienvenu J,Gueyffier F,Vanhems P:Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock.Intensive Care Med2006,32:1175-1183.

[0208] 39.Menges T,Engel J,Welters I,Wagner RM,Little S,Ruwoldt R,Wollbrueck M,Hempelmann G:Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma:association with posttraumatic complications.Crit Care Med1999,27:733-740.

[0209] 40.Zhang Y,Chen H,Li YM,Zheng SS,Chen YG,Li LJ,Zhou L,Xie HY,Praseedom RK:Thymosin alpha1-and ulinastatin-based immunomodulatory strategy for sepsis arising from intra-abdominal infection due to carbapenem-resistant bacteria.J Infect Dis 2008,198:723-730.

[0210] 41.Wang X,Li W,Niu C,Pan L,Li N,Li J:Thymosin alpha 1is associated with improved cellular immunity and reduced infection rate in severe acute pancreatitis patients in a double-blind randomized control study.Inflammation2011,34:198-202.

[0211] 42.Saenz JJ,Izura JJ,Manrique A,Sala F,Gaminde I:Early prognosis in severe sepsis via analyzing the monocyte immunophenotype.Intensive Care Med2001,27:970-977.

[0212] 43.Meisel C,Schefold JC,Pschowski R,Baumann T,Hetzger K,Gregor J,Weber-Carstens S,Hasper D,Keh D,Zuckermann H,Reinke P,Volk HD:Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression:a double-blind,randomized,placebo-controlled multicenter trial.Am J Respir Crit Care Med 2009,180:640-648.

[0213] 44.Alberti C,Brun-Buisson C,Burchardi H,Martin C,Goodman S,Artigas A,Sicignano A,Palazzo M,Moreno R,Boulme R,Lepage E,Le Gall R:Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study.Intensive Care Med 2002,28:108-121.

[0214] 45.Ranieri VM,Thompson BT,Barie PS,Dhainaut JF,Douglas IS,Finfer S,Gardlund B,Marshall JC,Rhodes A,Artigas A,Payen D,Tenhunen J,Al-Khalidi HR,Thompson V,Janes J,Macias WL,Vangerow B,Williams MD,PROWESS-SHOCK Study Group:Drotrecogin alfa(activated)in adults with septic shock.N Engl J Med

2012, 366:2055-2064.

[0215] 46. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K, German Competence Network Sepsis(SepNet): Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008, 358:125-139.

[0216] 47. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, Clement SC, Henry RR, Hodis HN, Kitabchi AE, Mack WJ, Mudaliar S, Ratner RE, Williams K, Stentz FB, Musi N, Reaven PD, ACT NOW Study: Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011, 364:1104-1115.

[0217] 48. TODAY Study Group, Zeitler P, Hirst K, Pyle L, Linder B, Copeland K, Arslanian S, Cuttler L, Nathan DM, Tollefsen S, Wilfley D, Kaufman F: A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012, 366:2247-2256.

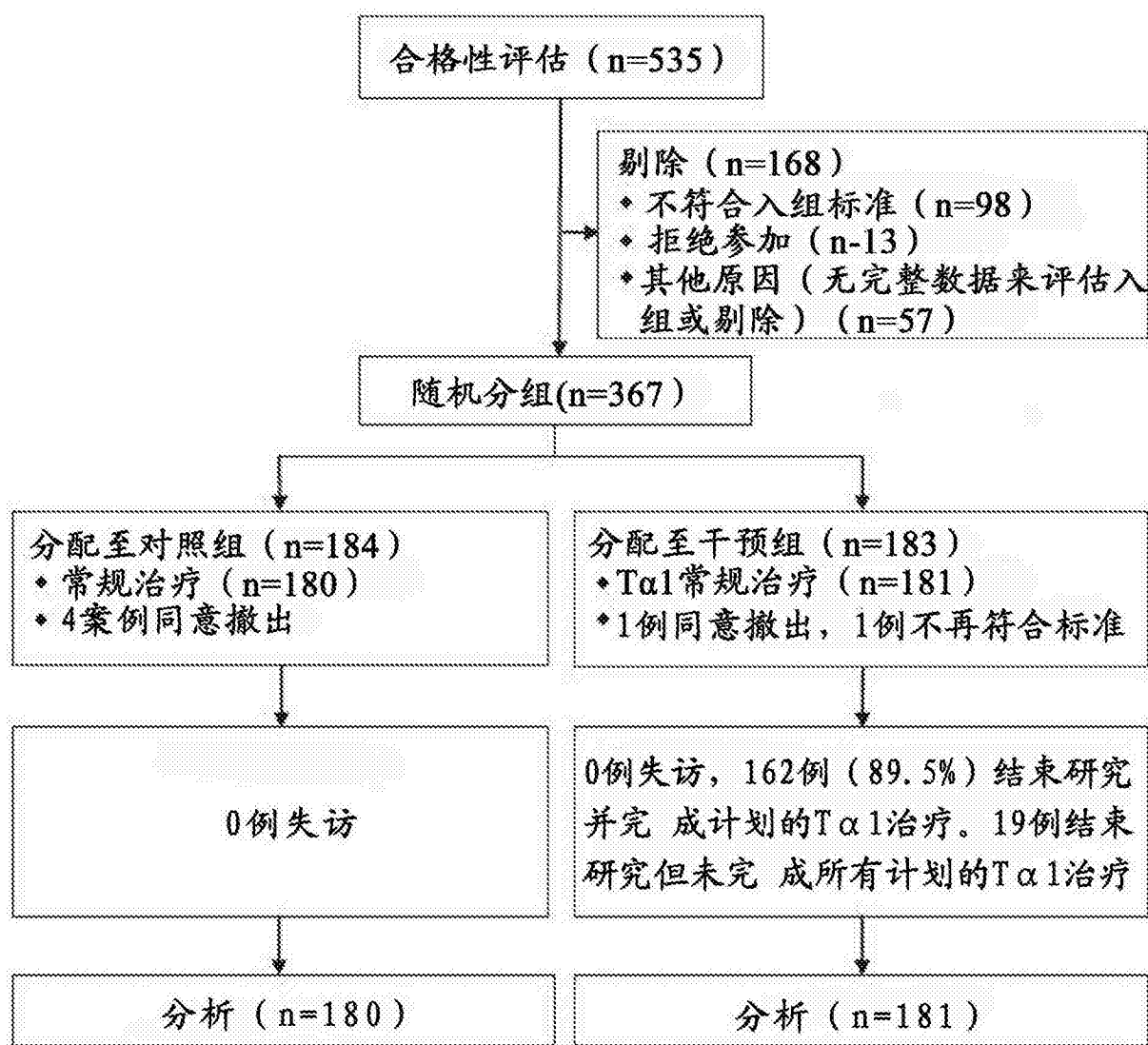


图 1

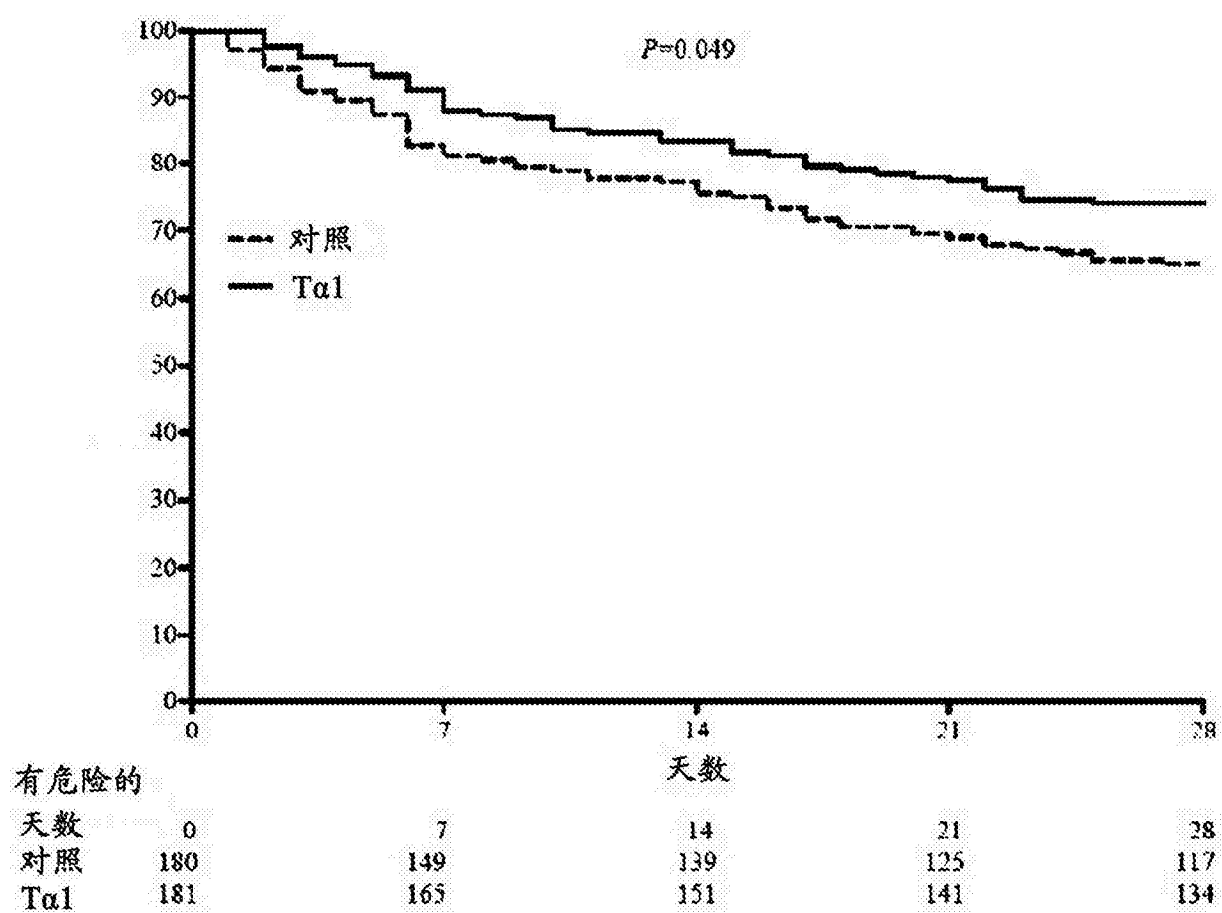


图 2

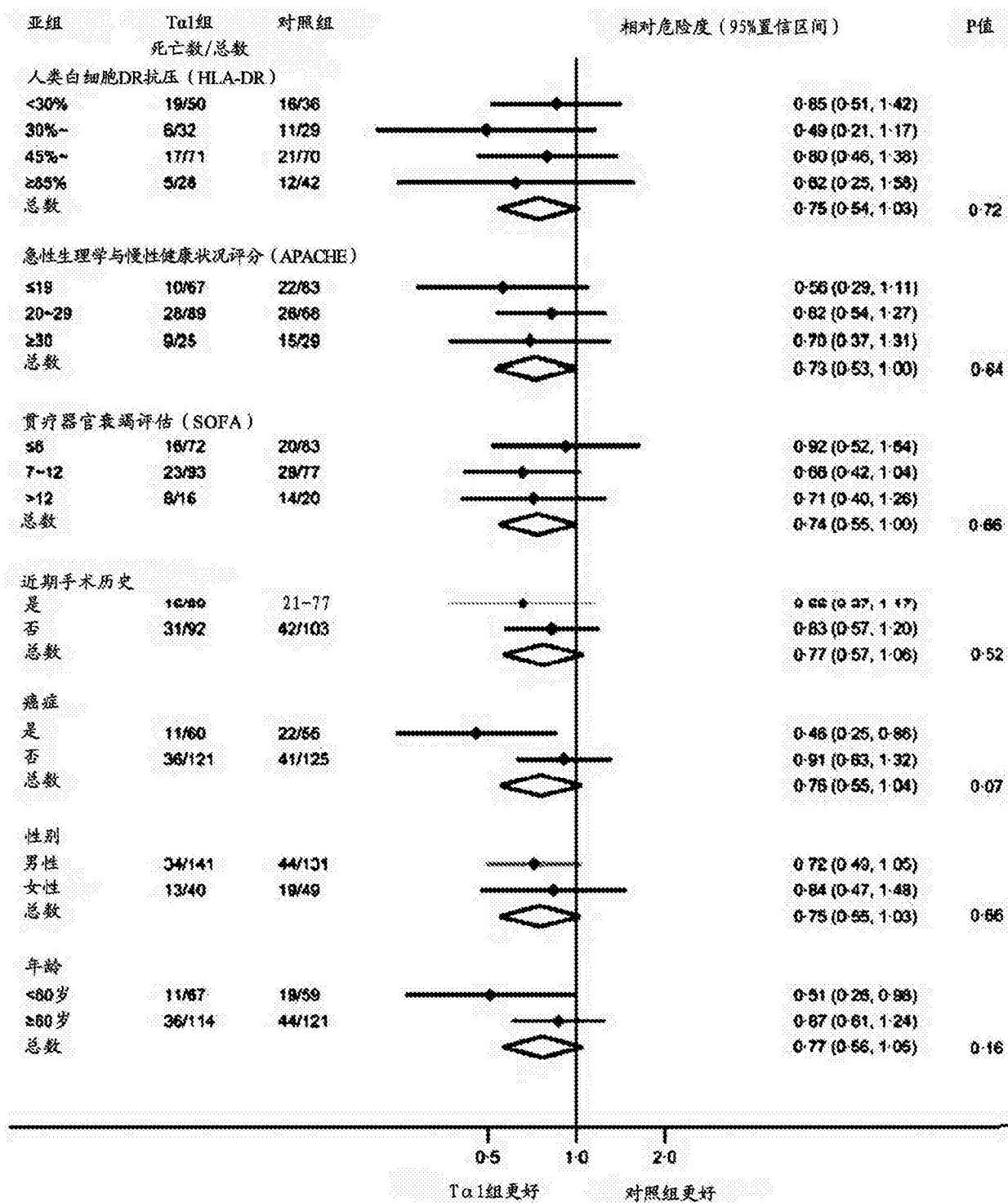


图 3