

# 淋巴细胞亚群水平变化与脓毒症的相关性研究

## The Relationship between Changes in Lymphocyte Subsets Levels and Sepsis

曹京京<sup>1</sup> 敬小青<sup>2\*</sup>

Jingjing Cao<sup>1</sup> Xiaoqing Jing<sup>2\*</sup>

1. 承德医学院 中国·河北 承德 067000

2. 承德医学院附属医院小儿内科 中国·河北 承德 067000

1. Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

2. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

**摘要:** 脓毒症是感染引起的全身炎症反应综合征, 虽医疗技术不断进展, 仍旧严重威胁儿童健康。早期脓毒症阶段, 及时和充分地识别患者的风险仍存在巨大挑战。目前淋巴细胞亚群检测在儿童脓毒症中应用仍有限。本课题通过研究淋巴细胞亚群水平变化与炎症因子及免疫球蛋白水平之间的相关性来评估脓症患者病情严重程度。

**Abstract:** Sepsis is a systemic inflammatory reaction syndrome caused by infection. Although the medical technology is constantly progressing, it is still a serious threat to the health of children. In the early sepsis stage, timely and adequate identification of patient risk remains great challenges. The current use of lymphocyte subset detection in pediatric sepsis is still limited. This topic evaluates the disease severity of the patients with sepsis by studying the correlation between the changes in the lymphocyte subset levels and the levels of inflammatory factors and immunoglobulin.

**关键词:** 淋巴细胞亚群; 脓毒症; 危重程度; 免疫紊乱

**Keywords:** lymphocyte subsets; sepsis; criticality; immune disorders

**DOI:** 10.12346/pmr.v4i3.6671

### 1 引言

通过监测淋巴细胞亚群水平变化, 分析儿童外周血 T 淋巴细胞亚群水平的变化与脓毒症病情程度的相关性, 从而为早期识别、评估病情严重程度及指导治疗提供依据。

方法: 回顾性分析 2019 年 9 月至 2021 年 12 月于承德医学院附属医院小儿内科住院脓症患者 117 例及同期住院的非脓症患者 50 例的临床资料。检测患者入院 24 小时血清淋巴细胞亚群水平、PCT、CRP、WBC 计数、中性粒细胞比例、PLT 计数、免疫球蛋白水平; 记录抗生素应用级别、抗生素应用时间、住院时间、转归情况; 评价患者治疗前序贯器官衰竭评分 (pSOFA) 及儿童危重症评分 (PCIS), 分析不同病情患者上述指标差异情况。

结果: 167 例患者进行分析, 其中脓症患者 99 例 (脓毒症组)、脓毒症休克患者 18 例 (休克组)、非感染患者

50 例 (非感染组)。

①三组中位数比较: CD3+T、CD4<sup>+</sup>T、CD 8+T 细胞绝对值非感染组>脓毒症组>休克组, CD4+/CD8+ 比值比较脓毒症组>非感染组>休克组, P 值均小于 0.05; IgG、IgM、Ig A 比较脓毒症组最低, C3、C4 比较休克组最低, P 值均小于 0.05; PCT、CRP、WBC、NEU 休克组最高, P 值均小于 0.05; 脓毒症组与休克组 pSOFA、PCIS 评分及住院时间比较, 休克组住院时间更长、pSOFA 评分更高、PCIS 评分更低, P 值均小于 0.05;

②三组免疫水平和炎性指标间相关性比较: 脓毒症组、非感染组存在显著相关性, P < 0.05, 正相关; 休克组无明显相关性;

③脓毒症组和休克组淋巴细胞亚群水平与炎性指标及 pSOFA、PCIS 评分相关性比较: 脓毒症组 CD3<sup>+</sup>T、

【作者简介】曹京京 (1995-), 女, 中国北京人, 在读硕士, 从事儿童危重症研究。

【通讯作者】敬小青 (1969-), 女, 中国河北承德人, 硕士, 主任医师, 从事儿童危重症医学研究。

CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T与CRP、WBC、NEU、PCIS评分存在相关性,  $P < 0.05$ ; CD19+B与WBC存在相关性,  $P < 0.05$ ; NK细胞和NEU存在相关性,  $P < 0.05$ 。非脓毒症组NK细胞与WBC存在相关性,  $P < 0.05$ 。

结论: 外周血T淋巴细胞亚群在脓毒症患儿中存在异常表达的状态, 且与病情严重程度有密切的关系, 因此在早期诊断、评估病情严重程度以及指导抗生素治疗方面均具有重要价值, 值得临床关注。

脓毒症是指感染导致的宿主异常反应引起的危及生命的器官功能障碍<sup>[1]</sup>; 脓毒性休克是指脓毒症基础上出现的心血管功能障碍(包括低血压、需要用血管活性药物治疗, 或灌注受损)。脓毒症占全球所有死亡人数的19%, 其中5岁以下儿童发病率最高<sup>[2]</sup>。临床研究发现, 在所有儿童重症监护病房中, 脓毒症的发病率高达8%<sup>[3]</sup>。诊断脓毒症的金标准是血培养<sup>[4]</sup>, 但此检验用时较长且阳性率低<sup>[5]</sup>。因此, 在早期及时和充分的识别脓症患者仍存在巨大挑战。诊断及评估脓毒症病情的检查指标很多<sup>[6]</sup>, 包括乳酸、C-反应蛋白、降钙素原、白介素-6等, 但淋巴细胞亚群检测在儿童脓毒症中的研究仍有限。

基于此, 本课题采用回顾性研究, 分析患者一般资料, 以评估外周血T淋巴细胞亚群水平、免疫球蛋白水平、pSOFA评分、PCIS评分在脓症患者、脓毒症休克患者及无感染患者中的临床特征, 分析淋巴细胞亚群检测在脓症患者中的意义。

## 2 对象与方法

### 2.1 研究对象

回顾性分析2019年9月至2021年12月于承德医学院附属医院小儿内科住院117例脓症患者, 分为脓毒症组(99例)、休克组(18例)的临床资料。并选取同期于本院住院的非感染组(50例)。

### 2.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①年龄28天~14岁。②符合2016年《脓毒症和脓毒性休克的第三版国际共识定义(Sepsis-3)》<sup>[1]</sup>, 并结合临床表现及实验室检查: ①临床表现: 生命体征改变, 烦躁、淡漠、嗜睡等精神状态改变。②实验室检查: 病原学培养、分子生物学、免疫学检查检测阳性, 炎症指标改变(白细胞计数显著增高或降低, CRP、PCT计数明显升高)。脓毒症休克诊断标准: 血压低于同年龄同性别2个标准差, 并需要液体复苏或应用血管活性药物维持血压正常。排除标准: ①临床资料不完整。②伴有自身免疫性疾病。③近期服用过免疫抑制剂、糖皮质激素或输注过人丙种球蛋白。

### 2.3 方法

分组: 脓毒症组(99例); 休克组(18例); 非感染组(50例)。3组患儿均于入院24小时内采集外周静脉血, 检测外周血CD3<sup>+</sup>T、CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值、

CD19<sup>+</sup>B、CIK、NK细胞表达水平、CRP、NEU%、PCT。并采用免疫比浊法对外周血IgG、IgA、IgM、C3、C4值进行测定, 比较3组检测结果。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。所有患者均给予对症治疗。

### 2.4 统计分析

采用SPSS26.0软件进行统计学分析。计量资料以中位数表示。组间比较采用多个独立样本非参数检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义; 线性相关性检验采用Spearman相关分析。

## 3 结果

### 3.1 三组数据比较

外周血CD3<sup>+</sup>T、CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比较,  $P < 0.05$ , 差异有统计学意义; IgG、IgM、IgA、C3、C4比较,  $P < 0.05$ , 差异有统计学意义; PCT、CRP、WBC、NEU比较,  $P < 0.05$ , 差异有统计学意义; 脓毒症组与休克组pSOFA、PCIS评分及住院时间比较,  $P < 0.05$ , 差异有统计学意义, 见表1。

表1 三组数据中位数比较

	非感染组 (50例)	脓毒症组 (99例)	休克组 (18例)	P值
CD3 <sup>+</sup> T (/μL)	2132.50	1727.00	889.50	0.001
CD4 <sup>+</sup> T (/μL)	1101.00	985.00	391.50	0.008
CD8 <sup>+</sup> T (/μL)	736.50	534.00	298.00	0.000
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1.49	1.91	1.41	0.000
CD19 <sup>+</sup> B (/μL)	603.00	642.00	381.00	0.128
NK (/μL)	171.00	170.00	91.50	0.298
CIK (/μL)	0.71	0.62	1.20	0.154
IgG	9.83	6.82	9.97	0.000
IgA	1.36	0.66	1.36	0.000
IgM	1.08	0.77	0.85	0.022
C3	1.07	1.31	0.99	0.000
C4	0.23	0.29	0.23	0.002
PCT	0.05	0.52	20.16	0.000
CRP	0.80	81.89	129.66	0.000
WBC	7.94	12.27	15.02	0.000
NEU (%)	46.35	68.20	74.00	0.000
PLT	293.00	294.00	115.00	0.061
pSOFA		3.00	4.00	0.007
PCIS		88.00	85.00	0.013
住院时间(天)	6.00	10.00	16.00	0.002

### 3.2 三组免疫水平与炎症指标间相关性比较

免疫水平包括(淋巴细胞亚群水平及免疫球蛋白水平); 炎症指标包括(PCT、CRP、WBC、NEU)。脓毒症组存

在显著相关性,  $P < 0.05$ , 正相关; 休克组无明显相关性; 非感染组存在显著相关性,  $P < 0.05$ 。

### 3.3 脓毒症组和休克组淋巴细胞亚群水平与炎症指标及 pSOFA、PCIS 评分相关性比较

脓毒症组  $CD3^+T$ 、 $CD4^+T$ 、 $CD8^+T$  与 CRP、WBC、NEU、PCIS;  $CD19^+B$  与 WBC; NK 细胞和 NEU 存在相关性,  $P < 0.05$ , 见表 2。休克组无明显相关性。

表 2 脓毒症组淋巴细胞亚群水平与炎症指标及 pSOFA、PCIS 评分相关性比较

	$CD3^+T$	$CD4^+T$	$CD8^+T$	$CD3^+/CD4^+$	$CD19^+B$	NK	CIK
PCT	0.17	0.348	0.287	0.072	0.435	0.35	0.14
CRP	0.004	0.028	0.003	0.155	0.757	0.161	0.414
WBC	0.002	0.011	0.001	0.233	0.044	0.468	0.116
NEU	0.004	0	0.038	0.516	0.067	0.006	0.225
PCIS	0.005	0.01	0.048	0.906	0.531	0.985	0.553
Psofa	0.21	0.433	0.338	0.788	0.508	0.721	0.269

## 4 讨论

T 淋巴细胞是人体免疫的主要效应和调节细胞, 其数量变化可反映机体免疫功能。脓毒症时大量淋巴细胞凋亡导致免疫抑制, 进而引起器官损害及高病死率<sup>[7]</sup>。目前, 有研究表明严重脓毒症患者  $CD3^+$ 、 $CD4^+$  和  $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  和 PCIS 显著低于对照组和普通脓毒症患者<sup>[8]</sup>。本研究同样的出休克组明显低于脓毒症组 ( $P < 0.05$ ), 提示病情越重淋巴细胞亚群数目越少; 且与非感染患者比较, 脓毒症组明显低于非感染组 ( $P < 0.05$ ), 说明脓毒症患者存在免疫抑制。正常状态下,  $CD4^+T$  和  $CD8^+T$  细胞处于动态平衡, 它们在一定程度上反映机体细胞免疫状态。表 1 中三组  $CD4^+/CD8^+$  结果说明休克组处于免疫抑制状态。

研究表明 T 淋巴细胞亚群数目减少和减少程度与病情的愈后有密切相关性<sup>[9]</sup>。本研究得出休克组住院时间、pSOFA 显著高于脓毒症组、PCIS 显著低于脓毒症组 ( $P < 0.05$ )。IgG、IgM、Ig A 水平示休克组低于脓毒症组 ( $P < 0.05$ ), 可得出病情越重体液免疫水平越低。脓毒症组免疫水平与炎症指标存在相关性, 且炎症指标越高, 免疫水平越高, 提示脓毒症早期存在免疫亢进。

患者的免疫状态影响脓毒症的发生发展。因此, 提高对脓毒症的认识可能会在疾病进展中更早地进行识别, 从而提高表观存活率、改善患者预后<sup>[10]</sup>。

## 5 结语

脓毒症时, 淋巴细胞亚群的异常能够提示病情变化。因此, 对免疫功能失衡患者及早进行干预或提出预警可能对早期识别脓毒症、评估疾病严重程度和指导治疗提供帮助, 值得在临床推广应用。

## 参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J]. *Jama*,2016,315(8):801-810.
- [2] Rudd, K.E., Sarah Charlotte Johnson S.C., et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J].*The Lancet*, 2020,395(10219):200-211.
- [3] Weiss, S.L., Balamuth F, Chilutti M, et al. Identification of Pediatric Sepsis for Epidemiologic Surveillance Using Electronic Clinical Data[J]. *Pediatr Crit Care Med*,2020,21(2):113-121.
- [4] Blevins, S.M., M.S. Bronze. Robert Koch and the “golden age” of bacteriology[J]. *Int J Infect Dis*,2010,14(9):744-751.
- [5] Riedel, S., K.C. Carroll, Early Identification and Treatment of Pathogens in Sepsis: Molecular Diagnostics and Antibiotic Choice[J]. *Clin Chest Med*,2016,37(2):191-207.
- [6] Faix, J.D. Biomarkers of sepsis[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2013,50(1):23-36.
- [7] Spec, A., Shindo Y, Burnham CA, et al. T cells from patients with Candida sepsis display a suppressive immunophenotype[J]. *Crit Care*, 2016(20):15.
- [8] 袁远宏,肖政辉,张慧,等.小儿脓毒症T细胞亚群变化分析及临床意义[J].*中国当代儿科杂志*,2013,15(3):216-218.
- [9] Martin, M.D., V.P. Badovinac, T.S. Griffith,  $CD4^+T$  Cell Responses and the Sepsis-Induced Immunoparalysis State[J]. *Front Immunol*, 2020(11):1364.
- [10] Rudd, K.E., A. Delaney, S. Finfer, Counting Sepsis, an Imprecise but Improving Science[J]. *JAMA*,2017,318(13):1228-1229.