

小儿脓毒症 T 细胞亚群变化分析及临床意义

袁远宏¹ 肖政辉¹ 张慧² 胥志跃¹ 罗海燕¹ 卢秀兰¹

(湖南省儿童医院 1.急救中心;2.肝病中心,湖南 长沙 410007)

[摘要] **目的** 通过观察脓毒症患儿 T 细胞亚群变化及预后,探讨其在脓毒症发生发展中的临床意义。**方法** 以 50 例严重脓毒症患儿和 150 例一般脓毒症患儿为研究对象,同时纳入 50 例非脓毒症儿童为对照组。采用流式细胞仪测定外周血 CD3⁺ 阳性淋巴细胞(CD3⁺T)、CD4⁺ 阳性淋巴细胞(CD4⁺T)和 CD8⁺ 阳性淋巴细胞(CD8⁺T)百分比及 CD4⁺T/CD8⁺T 比值,并于入院 24 h 内行小儿危重病例评分(PCIS)。**结果** 严重脓毒症组患儿 CD3⁺T、CD4⁺T 和 CD8⁺T 水平、CD4⁺T/CD8⁺T 比值及 PCIS 明显低于对照组及一般脓毒症组($P<0.01$)。200 例脓毒症患儿中,治愈组 CD3⁺T、CD4⁺T、CD8⁺T 水平、CD4⁺T/CD8⁺T 比值及 PCIS 较死亡组降低($P<0.05$)。**结论** 脓毒症患儿存在着不同程度的细胞免疫功能抑制,其程度与疾病的严重程度有明显的关联。脓毒症患儿外周血 T 淋巴细胞亚群的检测对评估脓毒症患儿的免疫功能状况和判断病情严重程度具有重要的临床意义。

[中国当代儿科杂志,2013,15(3):216-218]

[关键词] 脓毒症;T 淋巴细胞;小儿危重病例评分;儿童

Changes in T cell subsets in children with sepsis, and their clinical significance

YUAN Yuan-Hong, XIAO Zheng-Hui, ZHANG Hui, XU Zhi-Yue, LUO Hai-Yan, LU Xiu-Lan. Intensive Care Unit, Children's Hospital of Hunan Province, Changsha 410007, China (Xiao Z-H, Email: xzh2010@163.com)

Abstract: Objective To observe changes in T cell subsets in children with sepsis and their prognosis, and to investigate the clinical significance of these changes in the occurrence and development of sepsis. **Methods** Fifty children with severe sepsis and 150 children with general sepsis were enrolled as subjects, and 50 age-matched healthy children were included as controls. The percentages of CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ T cells in peripheral blood and CD4⁺/CD8⁺ ratio were measured by flow cytometry. The pediatric critical illness score (PCIS) was calculated within 24 hours of admission. **Results** The children with severe sepsis showed significantly lower percentages of CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ T cells CD4⁺/CD8⁺ ratio and PCIS than the controls and children with general sepsis ($P<0.01$). Among the 200 cases of sepsis, the percentages of CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ T cells, CD4⁺/CD8⁺ ratio and PCIS were significantly lower in the cured group than in the deceased group. **Conclusions** Children with sepsis have different degrees of cellular immunosuppression, and the degree of cellular immunosuppression is significantly correlated with the severity of the disease. Detection of T cell subsets in peripheral blood is of great significance for evaluating immune function and judging disease severity in children with sepsis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(3):216-218]

Key words: Sepsis; T cell; Pediatric critical illness score; Child

脓毒症是由感染源所引发的全身炎症反应综合征,是临床危重症患者的主要死亡原因之一,且目前抗感染等治疗效果不是很理想。目前认为脓毒症存在着不同程度的细胞免疫功能紊乱或损害,近年来对脓毒症免疫障碍机制的研究越来越受到关注,机体的免疫状态与脓毒症的发生、发展以及预后有着密切的关联。本研究通过对一般脓毒症及严重脓毒症患儿外周血 T 淋巴细胞亚群的变化及预后进行分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以 2010 年 1 月至 2011 年 1 月于湖南省儿童医院儿科重症监护病房住院的 150 例一般脓毒症及 50 例严重脓毒症患儿为研究对象。所有患儿均符合 2005 年国际脓毒症会议提出的脓毒症及严重脓毒症诊断标准^[1]。一般脓毒症组 150 例患儿中,男

[收稿日期]2012-08-24;[修回日期]2012-09-28
[基金项目]十二五“儿科应急救治相关技术的研究与推广应用”科技支撑项目(2012BAI04B00)。
[作者简介]袁远宏,男,本科,主治医师。
[通信作者]肖政辉,教授。

82 例,女 68 例,平均年龄 3.9 岁;严重脓毒症组 50 例患儿中,男 32 例,女 18 例,平均年龄 4.2 岁。同期以门诊健康体检的非脓毒症儿童 50 例为对照组,其中男 29 例,女 21 例,平均年龄 4.1 岁。3 组在性别和年龄构成方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。而存在自身免疫性疾病、免疫缺陷病、超敏反应性疾病、肿瘤、糖尿病、创伤和手术相关性疾病及近期接受免疫抑制剂治疗的患儿均排除本研究。

1.2 方法

全部患儿用肝素抗凝的真空采血管采集外周静脉血 2 mL,采用流式细胞仪 FACS Calibuv (BD 公司,美国)定量检测脓毒症患儿 CD3 阳性淋巴细胞($CD3^{+}T$)、CD4 阳性淋巴细胞($CD4^{+}T$)和 CD8 阳性淋巴细胞($CD8^{+}T$)百分比及 $CD4^{+}T/CD8^{+}T$ 比值,并于入院 24 h 内行小儿危重病例评分(PCIS)^[2]。 $CD3^{+}T$ 正常参考值为 55% ~ 82%, $CD4^{+}T$ 为 34% ~ 70%, $CD8^{+}T$ 为 25% ~ 54%, $CD4^{+}T/CD8^{+}T$ 比值为 0.68 ~ 2.47。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件对数据进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间均数比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用卡方检

验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

200 例脓毒症患者中,重症肺炎 97 例,颅内感染 61 例,肠道感染 29 例,败血症 20 例,感染性心内膜炎 2 例,胆囊炎 1 例。一般脓毒症组 150 例患儿中,治愈 145 例(96.7%),5 例因病情加重死亡,病死率为 3.3%。严重脓毒症组 50 例患儿中,治愈 38 例(76%),死亡 12 例,病死率(24%)明显高于一般脓毒症组($\chi^2=20.58, P<0.05$)。

2.2 3 组患儿 T 细胞亚群水平及 PCIS 比较

$CD3^{+}T$ 、 $CD4^{+}T$ 、 $CD8^{+}T$ 水平、 $CD4^{+}T/CD8^{+}T$ 比值及 PCIS 在 3 组患儿中比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),其中严重脓毒症组患儿 T 细胞亚群水平及 PCIS 明显低于对照组及一般脓毒症组(均 $P<0.01$),见表 1。

2.3 不同预后患儿 T 细胞亚群水平及 PCIS 比较

根据患儿 28 d 预后情况将 200 例脓毒症患者分为死亡组和治愈组,死亡组 $CD3^{+}T$ 、 $CD4^{+}T$ 、 $CD8^{+}T$ 、 $CD4^{+}T/CD8^{+}T$ 及 PCIS 均较治愈组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 3 组患儿 T 细胞亚群水平及 PCIS 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	$CD3^{+}T(\%)$	$CD4^{+}T(\%)$	$CD8^{+}T(\%)$	$CD4^{+}T/CD8^{+}T$	PCIS
对照组	50	71.4 ± 5.3	36.8 ± 3.3	26.8 ± 2.7	1.6 ± 0.7	87 ± 7
一般脓毒症组	150	63.6 ± 4.6	31.7 ± 2.8	22.8 ± 3.1	1.1 ± 0.5	73 ± 9
严重脓毒症组	50	41.7 ± 7.8^a	23.0 ± 5.1^a	16.6 ± 3.1^a	0.9 ± 0.7^a	63 ± 3^a
<i>F</i> 值		3.86	4.01	3.65	4.52	3.93
<i>P</i> 值		0.032	0.025	0.037	0.015	0.026

a: 与对照组及一般脓毒症组比较, $P<0.01$

表 2 不同预后患儿 T 细胞亚群水平及 PCIS 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	$CD3^{+}T(\%)$	$CD4^{+}T(\%)$	$CD8^{+}T(\%)$	$CD4^{+}T/CD8^{+}T$	PCIS
治愈组	183	52.2 ± 7.8	27.1 ± 4.9	18.5 ± 3.0	1.2 ± 0.7	75 ± 10
死亡组	17	31.7 ± 8.1	13.1 ± 6.1	10.2 ± 2.3	0.6 ± 0.8	52 ± 7
<i>t</i> 值		2.31	2.98	2.15	3.04	3.21
<i>P</i> 值		0.012	0.005	0.018	0.004	0.002

3 讨论

脓毒症是由感染源所引发的全身炎症反应综合征,是导致多脏器功能障碍综合征(MODS)、多脏器功能衰竭(MOF)以及急性肾损伤(AKI)的一种常见原因^[3]。脓毒症及相关的 MODS 是当前重症监护

病房内患儿死亡的主要原因。传统的治疗采用综合治疗包括抗感染、支持治疗、稳定内环境、保护脏器功能等,但其病死率依旧很高(50% ~ 70%)^[4]。近年来的研究提示,脓毒症的发生、发展与机体免疫功能密切相关,脓毒症免疫功能紊乱并不是以往所认为的“过度炎症反应”,更多的是由于“过度免疫抑制”的参与。

本研究结果显示,严重脓毒症组患儿 CD3⁺T、CD4⁺T、CD8⁺T 细胞水平、CD4⁺T/CD8⁺T 比值和 PCIS 明显低于对照组及一般脓毒症组($P < 0.01$);因脓毒症死亡的患儿 CD3⁺T、CD4⁺T、CD8⁺T 细胞水平、CD4⁺T/CD8⁺T 比值及 PCIS 亦明显低于治愈组($P < 0.05$),提示脓毒症患儿存在继发性细胞免疫功能低下,且降低程度与疾病程度相关。CD4⁺T 和 CD8⁺T 百分比降低,破坏 CD4⁺T、CD8⁺T 的动态平衡及相互反馈调节的状态,CD4⁺T/CD8⁺T 比值降低,说明细胞免疫功能抑制,提示病情严重和预后差。脓毒症的发生发展与免疫功能紊乱密切相关^[5]。失控的全身炎症反应(SIRS)导致机体免疫失调是其主要的病理生理基础^[6]。而免疫功能紊乱与大量淋巴细胞凋亡及免疫受抑状态密切相关^[7-8]。脓毒症的免疫调节异常导致特异性和非特异性免疫反应的改变,表现为以 T 淋巴细胞反应性降低或无反应状态为特征的免疫抑制^[9]。Burnner 等^[10]研究证实,在严重脓毒症的发展过程中出现了倾向于 Th2 型的免疫反应,即 T 细胞免疫有向 Th2 方向漂移的趋势,明显损害了机体的细胞免疫功能。曹清安等^[11]发现严重脓毒症患儿存在 T 细胞亚群数量紊乱和胸腺输出功能下降,通过调节炎症介质的产生,使机体促炎和抗炎两方面达到平衡,恢复免疫内稳态,可能为防治脓毒症、改善其预后提供新的方法和手段^[7,12]。近年来人们已经开始应用胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗调节 CD4⁺T 百分比,试图改善感染患者的预后,有望在今后的脓毒症免疫相关支持治疗中通过上调 CD4⁺T 百分比改善预后^[13]。因本研究为回顾性分析,缺乏对脓毒症起病过程中 T 细胞亚群的动态观察,同时受标本量的限制,结果并不能完全反映脓毒症免疫抑制的情况,希望今后能有多中心的前瞻性研究,以进一步明确其可能的机制及意义。

脓毒症患儿存在着不同程度的细胞免疫功能抑制,免疫抑制的程度与疾病的严重程度和预后都有着明显的关联。因此检测外周血 T 细胞亚群的表

达对评估脓毒症患儿的免疫功能状况和判断病情严重程度具有重要的临床意义。

[参 考 文 献]

[1] Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2005, 6(1): 2-8.

[2] 中华医学会儿科学会急救学组. 小儿危重病例评分法(草案)[J]. *中华儿科杂志*, 1995, 33(6): 370-373.

[3] 李家瑞, 刘洋, 尤丕聪, 曹书华. 血液净化治疗脓毒症致急性肾损伤的临床研究[J]. *中国实用医药*, 2007, 12(2): 1-3.

[4] 姚咏明, 盛忠勇. 重视对脓毒症本质的探讨[J]. *中华急诊医学杂志*, 2005, 14(3): 185-186.

[5] 姚咏明. 免疫功能紊乱在脓毒症发病中的作用及意义[J]. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(3): 138-141.

[6] Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2(3): 431-439.

[7] Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(2): 138-150.

[8] Efron PA, Tinsley K, Minnich DJ, Monterroso V, Wagner J, Lainee P, et al. Increased lymphoid tissue apoptosis in baboons with bacteremic shock[J]. *Shock*, 2004, 21(6): 566-571.

[9] Wang TS, Deng JC. Molecular and cellular aspects of sepsis-induced immunosuppression[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2008, 86(5): 495-506.

[10] Brunner M, Krenn C, Roth G, Moser B, Dworschak M, Jensen-Jarolim E, et al. Increased levels of soluble ST2 protein and IgG1 production in patients with sepsis and trauma[J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30(7): 1468-1473.

[11] 曹清, 安康, 张建, 李壁如. 脓毒症患儿 T 细胞亚群和 sTREC 基因水平的评估[J]. *中国小儿急救医学*, 2011, 8(4): 312-315.

[12] 林洪远, 盛志勇. 脓毒症免疫调理治疗新思路[J]. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(2): 67-69.

[13] Li CL, Zhang T, Saibara T, Nemoto Y, Ono M, Akisawa N, et al. Thymosin alpha 1 accelerates restoration of T cell-mediated neutralizing antibody response in immunocompromised hosts[J]. *Int Immunopharmacol*, 2002, 2(1): 39-46.

(本文编辑:万静)