

论著 · 临床研究

全身炎症反应综合征患儿中性粒细胞 淋巴细胞 CD11b 表达意义

黄卫东,郭景涛,刘喜,洪先欧,许锦姬,黄少文,黄义双

(深圳市宝安区妇幼保健院儿科,广东 深圳 518133)

[摘要] **目的** 探讨全身炎症反应综合征(SIRS)患儿血液中性粒细胞、淋巴细胞 CD11b 表达对诊断和判断病情的意义。**方法** 用流式细胞术检测 36 例 SIRS 患儿血液中性粒细胞、淋巴细胞 CD11b 表达水平,28 例一般感染性疾病,不符合 SIRS 诊断标准的患儿作为对照组。比较各指标对诊断 SIRS 的灵敏度、特异度,评价它们对诊断 SIRS 和判断病情的价值。**结果** 急性期 SIRS 组中性粒细胞 CD11b 表达为 $(96.7 \pm 8.1)\%$,高于对照组的 $(85.1 \pm 5.1)\%$,差异有显著性($P < 0.05$)。中性粒细胞 CD11b $> 92.24\%$ 为阳性标准,诊断 SIRS 敏感性和特异性分别为 97.2%,92.9%。急性期 SIRS 组淋巴细胞 CD11b 表达为 $(13.4 \pm 8.6)\%$,对照组为 $(19.2 \pm 6.4)\%$,差异有显著性($P < 0.05$);其中严重脓毒症组淋巴细胞 CD11b 表达为 $(7.3 \pm 3.0)\%$,低于非感染 SIRS 组的 $(19.3 \pm 2.9)\%$ 和脓毒症组的 $(15.9 \pm 12.5)\%$ ($P < 0.01$)。恢复期 SIRS 组淋巴细胞 CD11b 表达为 $(13.35 \pm 4.89)\%$,对照组为 $(13.8 \pm 4.7)\%$,差异无显著性($P > 0.05$)。**结论** 中性粒细胞 CD11b 可作为诊断 SIRS 的可靠指标,淋巴细胞 CD11b 表达下调可能是 SIRS 患儿病情加重的信号。

[中国当代儿科杂志,2009,11(7):540-542]

[关键词] 全身炎症反应综合征;脓毒症;CD11b;中性粒细胞;淋巴细胞;流式细胞术;儿童

[中图分类号] R72 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2009)07-0540-03

CD11b expression in neutrophils and lymphocytes of children with systemic inflammatory response syndrome

HUANG Wei-Dong, GUO Jing-Tao, LIU Xi, HONG Xian-Ou, XU Jin-Ji, HUANG Shao-Wen, HUANG Yi-Shuang. Department of Pediatrics, Shenzhen Bao'an District Maternal and Child Health Care Hospital, Shenzhen, Guangdong 518133, China (Email: wdhuang126@163.com)

Abstract: Objective To investigate the significance of CD11b expression in neutrophils and lymphocytes in children with systemic inflammatory response syndrome (SIRS). **Methods** CD11b expression in neutrophils and lymphocytes was measured using flow cytometry in 36 children with SIRS (SIRS group) and 28 children with infectious disease but without SIRS (control group). The sensitivity and specificity of neutrophil CD11b for diagnosis of SIRS were evaluated. **Results** During the acute phase, an increased CD11b expression in neutrophils $(96.7 \pm 8.1\%)$ was observed in the SIRS group compared with the control group $(85.1 \pm 5.1\%)$ ($P < 0.05$). Using neutrophil CD11b expression $> 92.2\%$ as a cut-off value for diagnosis of SIRS, the sensitivity and the specificity were 97.2% and 92.9% respectively. Lymphocytic CD11b expression in the SIRS group $(13.4 \pm 8.6\%)$ was lower than that in the control group $(19.2 \pm 6.4\%)$ in the acute phase ($P < 0.05$). In the SIRS group, lymphocytic CD11b expression was remarkably suppressed in the severe sepsis subgroup $(7.27 \pm 3.04\%)$, showing significantly decreased expression compared with the non-infectious subgroup $(19.3 \pm 2.9\%)$ and the sepsis subgroup $(15.9 \pm 12.5\%)$ ($P < 0.01$). In the convalescence stage lymphocytic CD11b expression in the SIRS group was similar to that in the control group. **Conclusions** CD11b expression in neutrophils may serve as a reliable indicator for diagnosis of SIRS. The down-regulation of lymphocytic CD11b expression might be a signal of the condition aggravation in children with SIRS.

[Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (7):540-542]

Key words: Systemic inflammatory response syndrome; Sepsis; CD11b; Neutrophil; Lymphocyte; Flow cytometry; Child

全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome,SIRS)是危重症患儿常见的一种病理生理状态,在 SIRS 发病过程中,各种损害因素导致机体强烈的应激反应,产生大量的炎症介质和促炎因子,引起免疫细胞过度激活,出现免疫级联反应,导致多脏器功能不全综合征(multiple organ dys-

[收稿日期]2008-11-11;[修回日期]2008-12-28
[作者简介]黄卫东,男,大学,主任医师。主攻方向:儿童危重症。

function syndrome, MODS)。因此,早期诊断 SIRS,判断其病情的发展尤其关键。中性粒细胞过度激活,在 SIRS 发病过程中起重要作用。中性粒细胞与血管内皮细胞最初的接触和滚动,而随后发生的紧密黏附和穿越血管内皮细胞的过程中,CD11b/CD18 与其配体 ICAM-1 的相互作用都起到了关键作用^[1]。因此,黏附分子 CD11b 表达上调,可认为是中性粒细胞活化的标志。为此,我们应用流式细胞术对 SIRS 患儿中性粒细胞和淋巴细胞 CD11b 进行测定,并与 C-反应蛋白(C-reactive protein,CRP)进行比较分析,为临床诊断和判断病情提供依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

按照国际儿科脓毒症共识会议定义中的诊断标准^[2],SIRS:符合以下 4 项标准中至少 2 项,其中 1 项必须是体温或血白细胞计数异常。①中心体温 >38.5℃或 <36℃;②心动过速,平均心率大于同年龄组正常值 2 个标准差,或 <1 岁出现心动过缓,平均心率小于同年龄组正常值第 10 百分位;③平均呼吸频率大于同年龄组正常值 2 个标准差或需机械通气的急性疾病;④血白细胞计数升高或降低,或幼稚中性粒细胞 >0.10。感染:可疑存在或已证实感染。感染的证据包括临床体检、影像学或实验室的阳性结果(如正常无菌体液中出现白细胞,内脏穿孔,X 线胸片诊断肺炎,瘀斑或紫癜样皮疹、暴发性紫癜)。脓毒症:SIRS 出现在可疑或已证实的感染中或为感染结果。严重脓毒症:脓毒症并以下之一,心血管功能障碍、急性呼吸窘迫综合征、2 个或 2 个以上心、肺以外的器官功能障碍。脓毒症休克:脓毒症并心血管功能障碍。收集 2005 年 10 月至 2007 年 10 月在本院儿科住院患儿,SIRS 组 36 例,男 20 例,女 16 例,年龄 2 个月至 5 岁;符合 SIRS 诊断标准,其中有感染依据 25 例,符合脓毒症 9 例,符合严重脓毒症 16 例,无感染依据 11 例(无感染 SIRS)。随机收集对照组 28 例,男 16 例,女 12 例;年龄 2 个月至 6 岁。为一般感染性疾病,不符合诊断 SIRS 标准的患儿。SIRS 组的病种有上呼吸道感染、传染性单核细胞增多症、化脓性扁桃体炎、川崎病、心肌炎、肺炎、重症肺炎、脑炎、感染性腹泻,农药中毒、杀草剂中毒、窒息、脑出血并有脓毒性休克、MODS 等。对照组的病种有上呼吸道感染、扁桃体炎、肺炎、感染性腹泻病、尿路感染等。两组的年龄、性别差异无显著性。

1.2 方法

- 1.2.1 标本采取 急性期采血,SIRS 组患儿入院或疾病加重 24 h 内、对照组患儿入院 24 h 内静脉采血 2 mL。恢复期采血,两组患儿均于出院前 1 d 采静脉血 2 mL。
- 1.2.2 CD11b 检测 所有标本 4℃保存,12 h 内检测。1 mL 标本加入 CD11b 抗体(Coulter & Immunoteer 试剂)与细胞孵育 20 min,用红细胞裂解液溶解红细胞,洗涤 2 次,用流式细胞仪(FACS Vantage, BG 公司)检测中性粒细胞、淋巴细胞 CD11b 阳性率。

1.3 统计学分析方法

数据用 SPSS 12.0 统计软件处理,每组数据用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用双样本 *t* 检验,*P* < 0.05 有显著性意义。多重比较分析采用 LSD 法,*P* < 0.05 有显著性意义。以 ROC 曲线确定最佳截断值,计算敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和约登指数。

2 结果

2.1 两组中性粒细胞、淋巴细胞 CD11b 表达比较

SIRS 组急性期中性粒细胞 CD11b 表达高于对照组;SIRS 组淋巴细胞 CD11b 表达低于对照组。恢复期两组淋巴细胞 CD11b 的表达差异无显著性,见表 1。

表 1 SIRS 组及对照组中性粒细胞、淋巴细胞 CD11b 表达的比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	例数	急性期		恢复期淋巴细胞 CD11b
		中性粒细胞	淋巴细胞	
对照组	28	85.1 ± 5.1	19.2 ± 6.4	13.8 ± 4.7
SIRS 组	36	96.7 ± 8.1	13.4 ± 8.6	13.4 ± 4.9
<i>t</i> 值		6.65	-2.99	-0.370
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	>0.05

2.2 SIRS 组中非感染 SIRS、脓毒症、严重脓毒症 3 个亚组中性粒细胞 CD11b 比较

将 SIRS 组分非感染 SIRS(11 例)、脓毒症(9 例)、严重脓毒症(16 例)3 个亚组进行多重比较(LSD 法),在急性期,其中性粒细胞 CD11b 表达分别为 (97.9 ± 2.2)%、(97.9 ± 1.2)%、(98.0 ± 1.7)%,差异无显著性(*P* > 0.05),同样进行 LSD 多重比较,在急性期 3 个亚组淋巴细胞 CD11b 表达分别为 (19.3 ± 2.9)%、(15.9 ± 12.5)%、(7.3 ± 3.0)%,非感染 SIRS 组与脓毒症组比较,*P* > 0.05;非感染 SIRS 组与严重脓毒症组比较,差异有非常显著性(*P* < 0.01);严重脓毒症组与脓毒症组比较,

$P < 0.01$ 。恢复期各组淋巴细胞 CD11b 用 LSD 法多重比较, 各组间差异无显著性(均 $P > 0.05$)。

2.3 中性粒细胞 CD11b 检测在 SIRS 诊断中的评价
以 ROC 曲线确定中性粒细胞 CD11b 的最佳截断值为 92.2%, CRP 以 10.0 mg/L 为临界值。中性粒细胞 CD11b 和 CRP 的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和约登指数比较, 见表 2。

表 2 SIRS 患儿 CD11b 和 CRP 诊断意义比较 (%)						
指标	临界值	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	约登指数
CD11b (%)	≥92.2	97.2	92.9	94.6	96.3	90.1
CRP(mg/L)	≥10.0	55.6	60.7	64.5	51.5	16.3

3 讨论

CD11b 是黏附分子成员中 $\beta 2$ 整合素中的一种, 它主要存在于单核、巨噬细胞、粒细胞和自然杀伤细胞。在正常情况下, CD11b 在中性粒细胞表面低水平表达, 贮存在细胞的胞浆颗粒中, 当受到细菌脂多糖、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)等刺激时, 迅速易位至细胞膜, 在细胞表面大量表达^[3]。

本次应用流式细胞术发现 SIRS 患儿在急性期中性粒细胞 CD11b 呈高水平表达, 这种高水平表达在非感染 SIRS 组、脓毒症组、严重脓毒症组之间并无差别。另有报道脓毒症患者中性粒细胞 CD11b 有高水平表达^[4,5]。有研究发现, 在感染性休克急性肺损伤患儿, 其急性期和恢复期的中性粒细胞 CD11b 表达均明显上调^[6]。说明 SIRS 患儿中性粒细胞激活程度高, 激活后的中性粒细胞穿越血管内皮细胞到血管外, 向非感染组织移行或浸润于感染部位, 中性粒细胞释放炎症的介质和细胞因子等, 进而启动促炎细胞的级联反应, 导致组织损伤。

以中性粒细胞 CD11b 表达 > 92.24% 为阳性标准, 诊断 SIRS 的敏感度和特异度分别为 97.22% 和 92.86%, 阳性预测值和阴性预测值分别为 94.59% 和 96.30%, 约登指数 0.90。中性粒细胞 CD11b 比 CRP 有更高的敏感度和特异度, 诊断的准确性更好。国外应用 CD11b 表达对新生儿脓毒症诊断研究发现, CD11b 诊断脓毒症的敏感度和特异度分别为 75% 和 100%。对是否发生脓毒症的阳性和阴性预测价值分别为 100% 和 86%。中性白细胞 CD11b 对早期诊断脓毒症感染是有用的^[7]。国内的研究也发现, 中性粒细胞 CD11b 对诊断新生儿败血症的敏感度和特异度分别为 82.6% 和 79.2%^[8]。其差

异可能与研究对象以及样本量不同有关。而脓毒症及败血症都存有 SIRS 过程, 因此结合本实验及其他实验的结果, 我们认为中性粒细胞 CD11b 的表达上调, 可作为诊断 SIRS 的客观指标之一。

在淋巴细胞再循环中, CD11b/CD18 作为淋巴细胞的分子基础参与淋巴细胞同内皮细胞地址素的相互识别和渗出。本研究发现, 在急性期, SIRS 组患儿淋巴细胞 CD11b 表达低于对照组患儿。将 SIRS 组分非感染 SIRS、脓毒症、严重脓毒症进行分析, 发现严重脓毒症组患儿淋巴细胞 CD11b 表达均低于非感染 SIRS 和脓毒症组患儿。说明 SIRS 患儿随着病情的发展, 淋巴细胞 CD11b 表达下调。在恢复期, SIRS 组患儿淋巴细胞 CD11b 表达与对照组患儿差异无显著性, 随着病情的恢复其表达也上调。提示淋巴细胞 CD11b 表达下调可能是 SIRS 患儿病情加重的警示信号, 原因有待进一步探讨。

从机体受损伤到出现全身炎症反应是一个动态过程, 本研究发现, SIRS 患儿的中性粒细胞 CD11b 表达上调可作为诊断 SIRS 的客观指标, SIRS 患儿淋巴细胞 CD11b 表达下调预示病情可能加重。

[参 考 文 献]

[1] Simon SI, Cherapanov V, Nadra I, Waddell TK, Seo SM, Wang Q, et al. Signaling functions of L-selectin in neutrophils: alterations in the cytoskeleton and colocalization with CD18[J]. J Immunol, 1999, 163(5):2891-2900.

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

[3] Borjesson DL, Simon SI, Hodzic E, Ballantyne CM, Barthold SW. Kinetics of CD 11b/CD18 up-regulation during infection with the agent of human granulocytic ehrlichiosis in mice[J]. Lab Invest, 2002, 82(3):303-311.

[4] 黄卫东, 刘纯义, 郭景涛, 邹建话, 刘喜, 罗勇, 等. 脓毒症患者中性粒细胞、淋巴细胞 CD11b 表达的研究[J]. 中国小儿急救医学, 2006, 13(4):331-333.

[5] Russwurm S, Vickers J, Meier-Hellmann A, Spangenberg P, Bredle D, Reinhart K, et al. Platelet and leukocyte activation correlate with the severity of septic organ dysfunction[J]. Shock, 2002, 17(4):263-268.

[6] 郭景涛, 黄卫东, 黄义双, 刘纯义, 陆必森, 夏汉兵. 感染性休克急性肺损伤与 CD11b 表达相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2008, 16(9):8-9.

[7] Adib M, Ostadi V, Navaei F, Saheb Fousol F, Oreizi F, Shokouhi R, et al. Evaluation of CD11b expression on peripheral blood neutrophils for early detection of neonatal sepsis[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2007, 6(2):93-96.

[8] 郝玲, 杨恒伟, 李艳芝, 李月梅, 李彦敏, 刘桂玲, 等. 中性粒细胞 CD64、CD11b 表达在新生儿败血症诊断中的价值[J]. 中国实用儿科杂志, 2008, 23(1):15-17.

(本文编辑:徐福兰)