

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.01.007

论著·临床研究

## 宫内生长迟缓早产儿 T 淋巴细胞亚群水平变化

彭华保 侯彰华 龙伟 谭若昆 唐李维

(南华大学附属郴州市第一人民医院新生儿科, 湖南 郴州 423000)

**[摘要]** **目的** 了解宫内生长迟缓(IUGR)早产儿生后T淋巴细胞亚群水平及变化。**方法** 67例早产儿中IUGR早产儿29例,适于胎龄(AGA)早产儿38例;另取健康足月儿20例为对照组。采用流式细胞仪测定各组出生24h内及校正胎龄38周时外周静脉血T淋巴细胞亚群水平;同时测定各时间点外周血白细胞、淋巴细胞及T淋巴细胞绝对计数。**结果** 24h内IUGR早产儿CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>百分比低于AGA早产儿和对照组( $P<0.05$ ),IUGR早产儿CD8<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>低于对照组( $P<0.05$ ),AGA早产儿CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>低于对照组( $P<0.05$ );IUGR早产儿外周血淋巴细胞低于对照组( $P<0.05$ ),IUGR、AGA早产儿的T淋巴细胞低于对照组( $P<0.05$ ),IUGR早产儿T淋巴细胞低于AGA早产儿( $P<0.05$ )。校正胎龄38周时,IUGR、AGA早产儿CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>高于出生24h内( $P<0.05$ ),IUGR早产儿CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>低于AGA早产儿( $P<0.05$ );IUGR与AGA早产儿外周血白细胞、淋巴细胞、T淋巴细胞比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** IUGR早产儿T淋巴细胞亚群免疫功能低于AGA早产儿及健康足月儿,并且持续至生后一段时间。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(1): 31-34]

**[关键词]** 宫内生长迟缓; T淋巴细胞亚群; 免疫; 早产儿

### Changes in T lymphocyte subsets in preterm infants with intrauterine growth retardation

PENG Hua-Bao, HOU Zhang-Hua, LONG Wei, TAN Ruo-Kun, TANG Li-Wei. Department of Neonatology, First People's Hospital of Chenzhou Affiliated to The University of South China, Chenzhou, Hunan 423000, China (Email: by\_phb@sina.com)

**Abstract: Objective** To study changes in T lymphocyte subsets in preterm infants with intrauterine growth retardation (IUGR). **Methods** The study enrolled 29 IUGR preterm infants, 38 preterm infants born appropriate for gestational age (AGA), and 20 healthy full-term infants. Peripheral blood was sampled during the first 24 hours of life, and again at a corrected age of 38 weeks of the preterm infants. T lymphocyte subsets were analyzed by flow cytometry, and absolute counts of leukocytes, total lymphocytes, and T lymphocytes were determined with an automated hematology analyzer. **Results** Within the first 24 hours of life, percentages of CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> were lower in IUGR preterm infants than in AGA preterm infants and full-term infants ( $P<0.05$ ), percentages of CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio were lower in IUGR preterm infants than in full-term infants ( $P<0.05$ ), and percentages of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio were lower in AGA preterm infants than in full-term infants ( $P<0.05$ ). Moreover, the absolute counts of total lymphocytes were lower in IUGR preterm infants than in full-term infants ( $P<0.05$ ); the absolute counts of T lymphocytes were lower in preterm infants, regardless of IUGR, than in full-term infants ( $P<0.05$ ), and lower in IUGR infants than in AGA infants ( $P<0.05$ ). At the corrected age of 38 weeks, percentages of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio were increased in both IUGR and AGA infants as compared to the measurements within the first 24 hours of life ( $P<0.05$ ), and percentages of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio were lower in IUGR infants than in AGA infants ( $P<0.05$ ), whereas there were no significant differences in counts of leukocytes, total lymphocytes and T lymphocytes between IUGR and AGA infants ( $P>0.05$ ). **Conclusions** There may be a certain degree of compromise in cell-mediated immunity in preterm infants with IUGR and this compromise may last to 38 weeks after birth.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(1): 31-34]

**Key words:** Intrauterine growth retardation; T lymphocyte subset; Immune; Preterm infant

[收稿日期] 2013-06-27; [接受日期] 2013-07-09

[基金项目] 郴州市科技局科技计划项目(编号: 2012cj094)。

[作者简介] 彭华保,男,硕士,主任医师。

宫内生长迟缓 (intrauterine growth retardation, IUGR) 又称小于胎龄儿 (small for gestational age, SGA), 引起 IUGR 的病因很多, 包括胎儿、胎盘、母体等因素, 但目前仍有 40% 左右 IUGR 发生于临床未发现明显病因的正常妊娠中<sup>[1]</sup>。近年来, 相关资料显示在许多国家和地区 IUGR 早产儿的发生率有逐年上升趋势<sup>[2-3]</sup>。IUGR 早产儿出生后容易患各种感染性疾病, 甚至危及生命, 这与其免疫功能不完善存在相关性<sup>[4-5]</sup>。目前, 对 IUGR 早产儿的免疫功能的研究尚处于早期阶段, 有关于 IUGR 早产儿的 T 淋巴细胞免疫功能研究报道不多, 且结果不一。因此本研究拟通过测定 IUGR 早产儿出生时至校正胎龄 38 周时外周血 T 淋巴细胞亚群的水平变化来研究 IUGR 早产儿生后 T 淋巴细胞亚群的功能。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

**1.1.1 研究对象** 选取 2011 年 6 月至 2012 年 7 月间我院收治的 67 例早产儿为研究对象, 其中 IUGR 早产儿 29 例, 适于胎龄 (AGA) 早产儿 38 例; 另选取我院产科同期分娩的健康足月儿 20 例为对照组。IUGR 的诊断标准为出生体重低于同孕龄新生儿平均体重的 2 个标准差; 或低于同孕龄正常体重的第 10 个百分位数<sup>[6]</sup>。

**1.1.2 纳入标准** (1) 早产儿胎龄范围: 30 周 ≤ 胎龄 ≤ 34 周; (2) 生后一般情况良好, 生命体征平稳, 在自然条件下血氧饱和度正常; (3) 自然受孕和自然分娩的单胎妊娠。

**1.1.3 剔除标准** (1) 母亲既往有营养不良、反复流产、糖尿病、严重贫血、肝炎等病史; (2) 母孕期有妊娠高血压综合征, 有输血及使用免疫球蛋白史; (3) 新生儿出生时有重度窒息、宫内感染、溶血性黄疸、遗传代谢性疾病史; (4) 早产儿出生至校正胎龄 38 周期间有脑室内出血、慢性肺疾病等合并症; (5) 所有研究对象在观察期间有合并感染性疾病, 如坏死性小肠结肠炎 (NEC)、败血症等。

### 1.2 研究方法

出生 24 h 内及早产儿校正胎龄 38 周时抽取外

周静脉血 2 mL, 采用 FACSCalibur 流式细胞仪、Sysmex 全自动血液分析仪自动检测 T 淋巴细胞亚群百分值及白细胞、淋巴细胞、T 淋巴细胞绝对计数。本研究获得家长书面知情同意。

### 1.3 统计学分析

应用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行统计处理。计量资料采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

2011 年 6 月至 2012 年 7 月入住我院新生儿科早产儿共 1126 例, 其中符合 IUGR 早产儿 29 例 (2.58%), 男 18 例, 女 11 例, 出生体重为  $1296 \pm 328$  g, 胎龄  $32.4 \pm 3.3$  周; AGA 早产儿 38 例 (3.37%), 其中男 20 例, 女 18 例, 出生体重为  $1745 \pm 250$  g, 胎龄  $33.1 \pm 2.5$  周; 对照组 20 例, 其中男 9 例, 女 11 例, 出生体重  $3173 \pm 523$  g, 胎龄  $38.3 \pm 3.5$  周。IUGR 早产儿与 AGA 早产儿胎龄差异无统计学意义 ( $t=0.624, P>0.05$ )。

### 2.2 出生后 24 h 内白细胞及 T 淋巴细胞亚群水平比较

出生后 24 h 内 IUGR 早产儿 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 水平低于 AGA 组和对照组, 差异有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ), AGA 早产儿 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 明显低于对照组 (均  $P < 0.05$ )。IUGR 早产儿 CD8<sup>+</sup> 及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 低于对照组, 差异有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ); 三组间白细胞绝对计数差异无统计学意义; IUGR 早产儿淋巴细胞绝对计数低于对照组 ( $P < 0.05$ )。IUGR 早产儿、AGA 早产儿 T 淋巴细胞绝对计数低于对照组 (均  $P < 0.05$ ), 且 IUGR 早产儿 T 淋巴细胞绝对计数低于 AGA 组 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.3 IUGR 与 AGA 组早产儿校正胎龄 38 周时白细胞水平比较

校正胎龄 38 周时 IUGR 与 AGA 组早产儿外周血白细胞、淋巴细胞及 T 淋巴细胞绝对计数比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。

表1 3组出生后24h内白细胞及T淋巴细胞亚群水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CD3 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	WBC( $\times 10^9/L$ )	LYMP( $\times 10^9/L$ )	T-LYMP( $\times 10^9/L$ )
对照组	20	51 ± 5	40 ± 7	22.3 ± 5.2	2.7 ± 0.8	13.3 ± 5.2	5.4 ± 1.8	2.7 ± 0.9
AGA组	38	40 ± 7 <sup>a</sup>	32 ± 9 <sup>a</sup>	20.5 ± 4.7	2.2 ± 0.6 <sup>a</sup>	13.1 ± 6.3	4.3 ± 1.0	2.2 ± 0.5 <sup>a</sup>
IUGR组	29	35 ± 7 <sup>a,b</sup>	25 ± 7 <sup>a,b</sup>	18.8 ± 2.8 <sup>a</sup>	2.0 ± 0.6 <sup>a</sup>	14.4 ± 1.9	4.3 ± 1.9 <sup>a</sup>	1.6 ± 0.7 <sup>a,b</sup>
F值		27.778	15.609	2.881	4.345	1.487	3.012	13.782
P值		<0.001	<0.001	0.062	0.016	2.232	0.045	<0.001

注: LYMP为淋巴细胞。a: 与对照组比较,  $P < 0.05$ ; b: 与AGA组比较,  $P < 0.05$ 。

### 2.4 IUGR和AGA组早产儿出生24h内与校正胎龄38周时T淋巴细胞亚群水平比较

IUGR和AGA组早产儿校正胎龄38周时CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>高于出生后24h内, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); CD8<sup>+</sup>在两组早产儿出生24h内和校正胎龄38周时比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。校正胎龄38周时IUGR早产儿CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>低于AGA早产儿(分别 $t = -4.092$ 、 $-6.007$ 、 $-3.329$ 和 $-3.918$ , 均

$P < 0.01$ )。见表3。

表2 IUGR与AGA组早产儿校正胎龄38周时白细胞水平比较 ( $\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$ )

组别	例数	白细胞	淋巴细胞	T-淋巴细胞
AGA组	37	9.0 ± 1.7	4.8 ± 1.0	2.44 ± 0.50
IUGR组	28	8.8 ± 2.2	4.8 ± 0.6	2.17 ± 0.28
t值		0.336	-0.172	-0.213
P值		0.739	0.865	0.350

表3 IUGR和AGA组早产儿出生24h内与校正胎龄38周时T淋巴细胞亚群水平比较 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )

指标	AGA早产儿		t值	P值	IUGR早产儿		t值	P值
	出生24h内 (n=38)	校正胎龄38周 (n=37)			出生24h内 (n=29)	校正胎龄38周 (n=28)		
CD3 <sup>+</sup>	40.5 ± 7.2	51.1 ± 5.6	-7.101	<0.001	34.9 ± 7.4	45.1 ± 6.2	-5.662	<0.001
CD4 <sup>+</sup>	32.2 ± 8.9	36.6 ± 4.1	-2.745	0.008	25.0 ± 7.4	29.9 ± 4.9	-2.913	0.005
CD8 <sup>+</sup>	18.5 ± 4.7	19.1 ± 4.3	-0.488	0.627	16.8 ± 2.8	15.5 ± 4.2	1.327	0.190
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	2.2 ± 0.6	2.8 ± 0.4	-0.020	<0.001	2.0 ± 0.6	2.3 ± 0.5	-2.583	0.012

## 3 讨论

T淋巴细胞中与临床联系极为密切的是CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T细胞, 其水平变化及平衡状态反映机体细胞免疫功能。有研究报道, 早产儿IgA、IgG、IgM水平低于足月儿, 其中IgG水平更低, 可能的原因是由于早产儿过早娩出未能在母体内获得足够的IgG<sup>[7]</sup>; 有研究结果显示, 早产儿在出生早期(<7d)外周血CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>低于足月儿, 提示早产儿的免疫系统发育不完善<sup>[8-9]</sup>。本研究发现AGA早产儿出生后24h内CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>低于健康足月儿, 与上述报道相似。目前, 有关IUGR早产儿T淋巴细胞亚群功能的研究报道尚少, Thilaganathan等<sup>[10]</sup>报道19例24~37周IUGR的早产儿外周血T淋巴细胞亚群CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>低于同胎龄的AGA早产儿, 分析其原因可能由于IUGR

早产儿胎盘功能不全所致。杨明今等<sup>[11]</sup>报道, IUGR组(胎龄36.88 ± 2.29周)外周血CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>高于同胎龄AGA组, 认为其结果系IUGR早产儿宫内不良环境包括缺氧、潜在感染、微量元素缺乏等对胎儿的不良刺激所致, 机制不详。

本研究结果显示, IUGR早产儿生后24h内CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>低于足月儿, CD3<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>水平低于AGA早产儿, 与Thilaganatha等<sup>[10]</sup>研究结果相似, 提示IUGR早产儿存在T淋巴细胞免疫功能缺陷。导致IUGR的因素存在个体差异, 可能是营养不良、感染、缺氧、胎盘、胎儿本身, 这些因素致胎儿在胸腺等发育过程中出现异常情况, 国外有报道导致IUGR的主要原因为子宫胎盘功能不全<sup>[12]</sup>, 本研究对象排除了常见的或已明确可能导致IUGR的一些疾病(包括母亲、胎儿、胎盘方面), 属于原因不明的特

发性 IUGR 早产儿, 上述结果的差异不排除与研究对象的宫内、母亲、胎儿本身情况不同有关。

文献报道, 正常早产儿生后 3 个月 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 与足月儿比较已无差异<sup>[13]</sup>。亦有报道正常早产儿生后 1 个月时 T 淋巴细胞数量即能达到正常新生儿水平<sup>[14]</sup>。显示正常早产儿生后 T 淋巴细胞免疫功能在不断完善, 呈快速追赶趋势, 可能是因为早产儿生后数周内胸腺快速增长, 相对快于足月儿, 本研究未将早产儿与足月儿的后期对比纳入研究范畴。校正胎龄 38 周时, IUGR、AGA 早产儿 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 高于生后 24 h 内, 表明 IUGR、AGA 早产儿生后 T 淋巴细胞亚群数量都呈逐渐增加趋势。校正胎龄 38 周时 IUGR 早产儿 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均低于 AGA 早产儿, 提示 IUGR 早产儿免疫功能已受到损伤, 这种损伤将持续到生后一段时间。IUGR 患儿随访追踪的早期研究报道, IUGR 患儿 T 淋巴细胞出生时明显低于对照组, 这种情况可能持续到生后至少 1 年, 甚至青春期<sup>[15]</sup>。动物模型发现出生前和或出生后营养不良导致的这种损伤可持续至成年期, 甚至下一代<sup>[16]</sup>。目前有关 IUGR 的 T 淋巴细胞功能的相关实验尚不多, 需更多的基础研究, 包括动物模型的建立和相关机制的探讨。

IUGR 早产儿生后 24 h 内的外周血 T 淋巴细胞绝对计数低于 AGA 早产儿及足月儿。总体情况, IUGR 早产儿外周血 T 淋巴细胞亚群绝对计数变化与外周血 CD3<sup>+</sup> T 淋巴细胞变化相似。

综上, IUGR 早产儿 T 淋巴细胞亚群功能低于 AGA 早产儿及健康足月儿, 这种相对免疫低下状态将持续到生后一段时间, IUGR 早产儿早期易合并严重感染, 其感染不易控制, 与其 T 淋巴细胞功能低下有关。对 IUGR 早产儿应加强管理和监控, 必要时给予免疫支持。

#### [参 考 文 献]

[1] 魏克伦, 杨于嘉, 姚裕家, 等. 中国城市早产儿流行病学初

步调查报告 [J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(1): 25-28.

[2] Chauhan SP, Gupta LM, Hendrix NW, et al. Intrauterine growth restriction: comparison of American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin with other national guidelines[J]. Am J Obstet Gynecol, 2009, 200(4): 409.

[3] Sharma AA, Jen R, Butler A, et al. The developing human preterm neonatal immune system: a case for more research in this area[J]. Clin Immunol, 2012, 145(1): 61-68.

[4] Rees S, Harding R, Walker D. An adverse intrauterine environment: implications for injury and altered development of the brain[J]. Int J Dev Neurosci, 2008, 26(1): 3-11.

[5] Ojeda NB, Grigore D, Alexander BT. Intrauterine growth restriction: fetal programming of hypertension and kidney disease[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2008, 15(2): 101-106.

[6] 邵晓梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 第四版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 71-75.

[7] Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants[J]. J Nutr, 2005, 135(1): 1-4.

[8] Adkins B. T-cell function in newborn mice and humans[J]. Immunol Today, 1999, 20(7): 330-335.

[9] 张红珊, 苏浩彬, 魏菁, 等. 不同胎龄及出生体重早产儿 T 淋巴细胞亚群水平及影响因素 [J]. 广东医学, 2007, 28(3): 457-458.

[10] Thilaganathan B, Plachouras N, Makrydimas G, et al. Fetal immunodeficiency: a consequence of placental insufficiency[J]. BJOG, 1993, 100(11): 1000-1004.

[11] 杨明今, 沈月华, 刘志伟, 等. 新生儿 AGA 与 SGA 的 T 细胞亚群分布探讨 [C]// 中华医学会第五次全国围产医学学术会议论文汇编, 2005: 256-257.

[12] Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus[J]. Nat Immunol, 2004, 5(3): 266-271.

[13] Bo L, Wang F, Zhu J, et al. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for sepsis: a meta-analysis[J]. Critical Care, 2011, 15(1): R58.

[14] Kuhn P, Messer J, Paupe A, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of prophylactic recombinant granulocyte-colony stimulating factor in preterm neonates with neutropenia[J]. J Pediatr, 2009, 155(3): 324-330.

[15] McDade TW, Beck MA, Kuzawa C, et al. Prenatal undernutrition, postnatal environments, and antibody response to vaccination in adolescence[J]. Am J Clin Nutr, 2001, 74(4): 543-548.

[16] Neumann CG, Stiehm ER, Zahradnick J, et al. Immune function in intrauterine growth retardation[J]. Nutr Res, 1998, 18(2): 201-224.

(本文编辑: 王庆红)