

论著·临床研究

不同胎龄新生儿细胞和体液免疫功能检测

李燕 韦秋芬 潘新年 蒙丹华 刘先知 许靖 韦玮

(广西壮族自治区妇幼保健院新生儿科, 广西南宁 530003)

[摘要] **目的** 了解不同胎龄新生儿的免疫功能特点。**方法** 2012年6月1日至2013年6月1日收治的115例无感染早产儿,根据出生时胎龄分为早期早产儿组(28~33⁺⁶周, $n=57$)和晚期早产儿组(34~36⁺⁶周, $n=58$);同期选取88例健康足月儿(37~41⁺⁶周)为对照。于出生后24 h内采集各组静脉血,采用流式细胞仪检测各组淋巴细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD19⁺和NK细胞,并根据血常规结果计算各淋巴细胞亚群含量;采用免疫比浊法检测各组血清IgG、IgA和IgM含量。**结果** 早期和晚期早产儿组CD3⁺、CD4⁺百分比及CD4⁺/CD8⁺比值均高于足月儿组($P<0.05$),而CD8⁺、CD19⁺和NK细胞百分比均低于足月儿组(均 $P<0.05$);早期和晚期早产儿组总淋巴细胞、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD19⁺和NK细胞含量均低于足月儿组($P<0.05$),且上述指标在晚期早产儿组的水平均高于早期早产儿组($P<0.05$);早期和晚期早产儿组血清IgG水平低于足月儿组($P<0.05$),而IgA、IgM含量在3组间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 新生儿胎龄影响其细胞免疫及体液免疫功能;随胎龄增长,新生儿免疫功能将逐渐完善。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(11): 1118-1121]

[关键词] 免疫功能;早期早产儿;晚期早产儿;足月儿

Cellular and humoral immunity in preterm infants of different gestational ages

LI Yan, WEI Qiu-Fen, PAN Xin-Nian, MENG Dan-Hua, LIU Xian-Zhi, XU Jing, WEI Wei. Department of Neonatology, Guangxi Women and Children's Health Hospital, Nanning 530003, China (Pan X-N, Email: pxn16892003@163.com)

Abstract: Objective To investigate the characteristics of immune function in newborn infants of different gestational ages. **Methods** A total of 115 premature infants free of infection between June 1, 2012 and June 1, 2013 were divided into two groups according to their gestational age at birth: early preterm infant group (28-33⁺⁶ weeks, $n=57$) and late preterm infant group (34-36⁺⁶ weeks, $n=58$). Meanwhile, 88 full-term infants (37-41⁺⁶ week) were recruited to the control group. Venous blood samples were collected within 24 hours after birth. The percentages of lymphocyte subsets, such as CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, and CD19⁺ T cells and natural killer (NK) cells were measured by flow cytometry, and the absolute count of each population was calculated using the results from routine blood work. Concentrations of serum IgG, IgA, and IgM were measured by immunoturbidimetry. **Results** Both preterm infant groups had significantly higher percentages of CD3⁺ and CD4⁺ T cells and CD4⁺/CD8⁺ ratio ($P<0.05$) and significantly lower percentages of CD8⁺ and CD19⁺ T cells and NK cells ($P<0.05$), as compared with the full-term infant group. The absolute counts of total lymphocytes, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, and CD19⁺ T cells, and NK cells in both preterm infant groups were significantly lower than those in the full-term infant group ($P<0.05$), and the above parameters in the late preterm infant group were significantly higher than those in the early preterm infant group ($P<0.05$). Both preterm infant groups showed significantly lower concentrations of serum IgG than the full-term infant group ($P<0.05$), while no significant differences in concentrations of serum IgA and IgM were observed between the three groups ($P>0.05$). **Conclusions** Neonatal gestational age has an effect on cellular and humoral immunity. The immune function gradually improves with increasing gestational age.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(11): 1118-1121]

Key words: Immune function; Early preterm infant; Late preterm infant; Full-term infant

[收稿日期] 2014-03-31; [接受日期] 2014-06-10

[基金项目] 广西壮族自治区卫生厅重点课题(重2012022);广西壮族自治区卫生厅自筹课题(Z2012214)。

[作者简介] 李燕,女,学士,副主任医师。

[通信作者] 潘新年,女,主任医师。

免疫系统的发育始于胎儿早期,出生时尚未发育成熟,因此,新生儿免疫系统功能与年长儿或成人比有显著差异,即使在不同胎龄新生儿中,相比足月儿,早产儿T、B淋巴细胞功能更不成熟,更易受病原体侵袭,且感染更严重,病程更长^[1]。胎儿在孕期的最后3个月可能是细胞免疫功能成熟的关键时期,胸腺发育增快、胸腺细胞迅速增加,T细胞总数和各亚群细胞数量增长迅速,功能逐渐完善。而早产儿,尤其是胎龄越小的早产儿,胸腺发育不成熟,胸腺内分泌功能不完善,导致T细胞总数和各亚群细胞数量减少及功能低下,引起细胞免疫功能低下;且早产儿亦因过早娩出,未能从母体摄入足够的IgG,故IgG水平低下。晚期早产儿又称近足月儿,是指胎龄在34~36⁺6周出生的婴儿,由于晚期早产儿比早期早产儿在体格大小和成熟度方面更接近足月儿,常被认为与足月儿无差异而被忽视,尽管晚期早产儿曾被称为“近足月儿”,但其免疫功能的发育不成熟,发生感染的几率高,导致疾病发生、疾病负担甚至死亡的风险增加,值得更多、更深入地关注。本研究采用横断面调查的研究方法,对我院2012年6月至2013年6月新生儿科收治的适于胎龄儿及产科出生的健康足月儿共203例的免疫功能进行检测,以探讨不同胎龄新生儿的免疫功能特点。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2012年6月1日至2013年6月1日于我院新生儿科住院的生后24 h内的早产儿115例及我院产科出生的健康足月儿88例为研究对象。根据胎龄将早产儿分为早期早产儿组($n=57$),其中男30例,女27例,胎龄28~33⁺6周,平均体重 1772 ± 288 g;晚期早产儿组($n=58$),其中男29例,女29例,胎龄34~36⁺6周,平均体重 2147 ± 317 g。足月儿组男46例,女42例,胎龄37~41⁺6周,平均体重 3154 ± 427 g。3组间孕母年

龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

剔除标准:(1)有窒息或抢救病史;(2)存在血常规明显异常的感染者($WBC \geq 20 \times 10^9$ 或 $WBC \leq 7 \times 10^9$; $PLT < 150 \times 10^9$; $CRP > 10$ mg/L);(3)母亲有自身免疫性疾病等影响免疫功能的病史或母亲服用免疫制剂;(4)母亲分娩前有感染史;(5)应用免疫调节剂的患儿;(6)患先天性免疫缺陷病的患儿。

1.2 方法

所有研究对象均于生后24 h内采集空腹静脉血4 mL,分两管,一管用肝素抗凝处理,于采血后30 min内采用美国BECKMAN公司生产的CDUCTER Epics XL流式细胞仪检测T细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD19⁺及NK细胞;另一管分离血清,采用美国BECKMAN公司生产的Au2700全自动生化仪进行IgG、IgA、IgM检测。

1.3 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件包对数据进行统计学分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较使用LSD- t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

早期和晚期早产儿组CD3⁺、CD4⁺百分比和CD4⁺/CD8⁺比值均高于足月儿组($P<0.05$),CD8⁺、CD19⁺和NK细胞百分比均低于足月儿组($P<0.05$);而CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD19⁺、NK细胞百分比和CD4⁺/CD8⁺比值在早期和晚期早产儿间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。早期和晚期早产儿组总淋巴细胞、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD19⁺和NK细胞含量均低于足月儿组($P<0.05$),且上述指标在晚期早产儿组的水平均高于早期早产儿组($P<0.05$)。早期和晚期早产儿组血清IgG水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),但均低于足月儿组($P<0.05$),3组间IgA、IgM含量差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1~3。

表 1 3 组新生儿淋巴细胞亚群分布比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD19 ⁺ (%)	NK(%)
足月儿组	88	71 ± 7	47 ± 6	23 ± 5	2.2 ± 0.8	16 ± 5	4.3 ± 2.0
早期早产儿组	57	75 ± 5 ^a	52 ± 5 ^a	20 ± 4 ^a	2.8 ± 0.7 ^a	13 ± 3 ^a	2.3 ± 0.5 ^a
晚期早产儿组	58	75 ± 7 ^a	51 ± 8 ^a	20 ± 4 ^a	2.7 ± 0.8 ^a	13 ± 3 ^a	2.6 ± 0.8 ^a
<i>F</i> 值		12.288	16.994	7.815	12.240	13.073	43.693
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: a 示与足月儿组比较, $P < 0.05$ 。

表 2 3 组新生儿淋巴细胞亚群含量比较 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)

组别	例数	总淋巴细胞	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD19 ⁺	NK
足月儿组	88	4.6 ± 0.9	3.3 ± 0.7	2.1 ± 0.5	1.03 ± 0.36	0.72 ± 0.27	0.20 ± 0.10
早期早产儿组	57	3.1 ± 0.8 ^a	2.3 ± 0.7 ^a	1.6 ± 0.5 ^a	0.60 ± 0.21 ^a	0.38 ± 0.13 ^a	0.07 ± 0.03 ^a
晚期早产儿组	58	3.8 ± 1.0 ^{a,b}	2.8 ± 0.8 ^{a,b}	2.0 ± 0.6 ^{a,b}	0.75 ± 0.25 ^{a,b}	0.50 ± 0.22 ^{a,b}	0.10 ± 0.04 ^{a,b}
<i>F</i> 值		43.370	27.489	16.558	41.299	42.830	59.375
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: a 示与足月儿组比较, $P < 0.05$; b 示与早期早产儿组比较, $P < 0.05$ 。

表 3 3 组新生儿血清免疫球蛋白含量比较 ($\bar{x} \pm s$, g/L)

组别	例数	IgG	IgA	IgM
足月儿组	88	9.6 ± 0.9	0.025 ± 0.011	0.082 ± 0.037
早期早产儿组	57	7.4 ± 1.2 ^a	0.021 ± 0.012	0.080 ± 0.025
晚期早产儿组	58	7.3 ± 1.2 ^a	0.022 ± 0.015	0.082 ± 0.039
<i>F</i> 值		88.951	1.796	0.061
<i>P</i> 值		<0.001	0.073	0.737

注: a 示与足月儿组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

人体免疫系统的发生发育开始于胚胎早期, 出生时尚未完全发育成熟。新生儿免疫系统的不成熟是把双刃剑: 一方面具有保护性作用, 某种程度上可以防止早产; 另一方面, 免疫系统的不成熟导致了微生物入侵的易感性, 造成了已发生败血症的新生儿临床症状不明^[2]。T 淋巴细胞是体内重要的免疫调节和效应细胞。根据其功能的差异可分为许多亚型, 其中与临床和基础关系较大的是辅助/诱导性 T 细胞 (CD4⁺) 及抑制/杀伤性 T 细胞 (CD8⁺)。在正常的机体内, 这两个淋巴细胞亚群之间相互作用, 保持一定的平衡并维持着机体的正常免疫功能, 如出现 T 淋巴细胞总数不足或亚群失衡, 往往导致广泛的免疫系统功能紊乱, 增加机体对病原体的易感性。CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞在免疫应答中起着十分重要的调节作用, 若 CD4⁺ T 细胞功能低下机体易发生感染, CD8⁺ T 细胞功能亢进则发生免疫抑制。CD19⁺ 是 B

淋巴细胞膜上的特征标志, B 细胞一方面可作为抗原提呈细胞 (antigen presenting cells, APC 细胞) 加工处理变应原而活化 T 细胞, 另一方面可接受其他 APC 细胞提呈的抗原的刺激而活化。新生儿 B 细胞多为不成熟 B 细胞, 活化后其 Ig 类别转换、抗体亲和力成熟、记忆性 B 细胞形成的能力较弱^[3]。由于新生儿体内缺乏特异性抗体, 故母体的特异性抗体对其抗感染免疫非常重要, 但母体的 Ig 中只有 IgG 能通过胎盘, 且是在孕期最后 3 个月才能大量由母体胎盘进入胎儿体内, 早产儿由于过早娩出未能从母体摄入足够 IgG。NK 细胞属非特异性免疫细胞, 它们无需抗原预先致敏, 就可以直接杀伤某些肿瘤和病毒感染的靶细胞, 因此在机体早期抗病毒或胞内寄生菌感染的免疫过程中起重要作用^[4]。早产儿由于自身固有免疫和获得免疫均不成熟, 使其比足月儿更容易受病原体侵害, 感染更严重, 病程更长^[5]。

在早产分娩中, 75% 为 34~36⁺ 周的早产儿, 这类早产儿被称为晚期早产儿又称“近足月儿”^[6], 由于其比早期早产儿在体格大小和成熟度方面更接近足月儿, 以往认为这部分新生儿器官发育相对成熟, 常被认为与足月儿无差异而被忽视^[7], 但相对于足月儿, 其患病率、新生儿期再入院率及病死率均较高^[8], 早产儿易发生败血症^[9], 晚期早产儿发生败血症的概率是足月儿的 3 倍 (36.7% vs 12.6%)^[10-11]。晚期早产儿感染后的症状和体征常很轻微或非特异性, 而其他疾病 (如: 喂养困难、

黄疸、低血糖、低体温和呼吸困难等)均可成为感染的表现,病情也更易迅速加重或恶化^[12]。在本组研究中,早期早产儿、晚期早产儿的淋巴细胞亚群、IgG结果比较均较足月新生儿低,提示晚期早产儿的T细胞、B细胞及NK细胞免疫功能均较足月儿低下。故在对晚期早产儿的护理治疗中预防感染,增强抵抗力亦非常重要,所以晚期早产儿也应同早期早产儿一样引起广大儿科医师的关注。

[参 考 文 献]

- [1] 邵晓梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].第4版.北京:人民卫生出版社,2011:841-846.
- [2] Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24(7): 635-639.
- [3] 张融,王琼瑾,徐金梅,等.新生儿外周血B淋巴细胞CD21表达的免疫学意义[J].中国当代儿科杂志,2007,6(9):546-548.
- [4] 金伯泉,曹雪涛,熊思东.医学免疫学[M].第6版.北京:人民卫生出版社,2013,128.
- [5] Melville JM, Moss TJ. The immune consequences of preterm birth[J]. *Front Neurosci*, 2013, 7(9): 79.
- [6] Raju TN, Higgins RD, Stark AR, et al. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(3): 1207-1214.
- [7] Spong CY, Mercer BM, D'Alton M, et al. Timing of indicated late-preterm and early-term birth[J]. *Obstet Gynecol*, 2011, 118(2): 323-333.
- [8] Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2006 period linked birth/infant death data set[J]. *Natl Vital Stat Rep*, 2010, 58(17): 1-31.
- [9] Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, et al. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 200(4): e371-e376.
- [10] Kalyoncu O, Aygun C, Cetinoglu E, et al. Neonatal morbidity and mortality of late-preterm babies[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2010, 23(7): 607-612.
- [11] Engle WA, Tomashek KM, Wallman C. "Late-preterm" infants: a population at risk[J]. *Pediatrics*, 2007, 120(6): 1390-1401.
- [12] Adams-Chapman I. Long-term impact of infection on the preterm neonate[J]. *Semin Perinatol*, 2012, 36(6): 462-470.

(本文编辑:万静)