

重症肺部感染患者外周血调节性 T 淋巴细胞、白介素 10 水平与甲泼尼龙疗效的关系

枣庄矿业集团中心医院 黄青*, 枣庄 277000

摘要 目的:探讨重症肺部感染(SPI)患者外周血 CD4 + CD25 + 调节性 T 淋巴细胞(Treg)、白介素 10(IL-10)水平与甲泼尼龙疗效的关系。方法:选取 SPI 患者 100 例作为 SPI 组,均给予对症治疗和甲泼尼龙治疗,同期选取体检中心健康人员 30 例作为健康组。结果:SPI 组外周血 Treg、IL-10 水平明显低于健康组(均 $P < 0.05$);治疗后,SPI 组显效 72 例(72.0%)、有效 20 例(20.0%)、无效 8 例(8.0%);治疗后,显效和有效患者外周血 Treg、IL-10 水平较治疗前上升(均 $P < 0.05$),且显效患者外周血 Treg、IL-10 水平上升值明显高于有效患者($P < 0.05$)。结论:外周血 Treg、IL-10 水平与 SPI 的发生和转归有关,其水平变化可作为评估甲泼尼龙治疗 SPI 疗效的重要指标。

关键词 CD4 + CD25 + 调节性 T 淋巴细胞;白介素 10;甲泼尼龙;重症肺部感染;疗效

中图分类号 R563.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20190115

Relationship between peripheral blood Treg and IL-10 levels with efficacy of methylprednisolone in patients with severe pulmonary infection HUANG Qing*. Central Hospital of Zaozhuang Mineral Group, Zaozhuang 277000, China

Abstract Objective: To discuss the relationship between the peripheral blood CD4 + CD25 + regulatory T lymphocytes (Treg) and interleukin-10 (IL-10) level with efficacy of methylprednisolone in patients with severe pulmonary infection (SPI). Methods: 100 patients with SPI were selected as SPI group, and 30 health persons were selected as healthy group at the same time from the Medical Examination Center. Results: The peripheral blood Treg and IL-10 levels in SPI group were significantly lower than those in healthy group ($P < 0.05$). After the treatment, 72 cases were excellent (72.00%), 20 cases were valid (20.00%) and 8 cases were invalid (8.00%) in SPI group, and the peripheral blood Treg and IL-10 levels in the patients with excellent and valid efficacy were significantly increased as compared with those before treatment ($P < 0.05$). The peripheral blood Treg and IL-10 levels in the invalid patients before and after treatment showed no statistically significant difference ($P > 0.05$). The increased values of peripheral blood Treg and IL-10 levels in the excellent patients were significantly higher than those in the valid patients, and those in the valid patients were significantly higher than those in the invalid patients (all $P < 0.05$). Conclusions: The peripheral blood Treg and IL-10 levels are related to the occurrence and outcome of SPI. The changes in peripheral blood Treg and IL-10 levels can be used as an important index to evaluate the efficacy of methylprednisolone in the treatment of SPI.

Key words CD4 + CD25 + regulatory T lymphocytes; Interleukin-10; Methylprednisolone; Severe pulmonary infection; Efficacy

重症肺部感染(severe pulmonary infection, SPI)是病原体感染肺部引起局部免疫炎症反应所致,其主要的治疗为抗生素、对症治疗、适当的抗炎治疗。本研究检测健康人员和 SPI 患者甲泼尼龙治疗前、后血清 Treg、IL-10 水平,探讨其在评估甲泼尼龙治疗 SPI 疗效中的价值。

资料与方法

一般资料 选取 2014 年 6 月 ~ 2017 年 6 月枣庄矿业集团中心医院收治的 SPI 患者 100 例作为 SPI 组(男 60,女 40),年龄 28 ~ 74 岁,平均($52.2 \pm$

10.7)岁,体质指数 $19.21 \sim 30.97 \text{ kg/m}^2$ 、平均(25.75 ± 4.51) kg/m^2 ,病程 3 ~ 7d、平均(5.21 ± 0.42)d。同期选取体检中心健康者 30 例作为健康组(男 19,女 11),年龄 26 ~ 73 岁、平均(51.57 ± 10.57)岁,体质指数 $19.18 \sim 31.24 \text{ kg/m}^2$ 、平均(25.88 ± 4.58) kg/m^2 。2 组性别、年龄、体质指数等资料比较差异无显著意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:①经临床症状、影像学、纤维支气管镜检查、血液学、病原学等检查确诊为 SPI;②无不可控制的糖尿病和高血压、无免疫缺陷疾病;③年龄 18 ~ 75 岁、无精神病史。排除标准:①妊娠期、哺乳期女性、儿童,合并有恶性肿瘤者;②有严重出血倾向、凝血功能障碍等疾病。本次研究已经我院伦

* 通信作者:黄青, E-mail: 1173930514@qq.com

理委员会审批且通过,所有研究对象签署知情同意书。

SPI 诊断标准^[1] ①经临床症状、影像学、纤维支气管镜检查、血液学、病原学等检查为肺部感染;②至少具备以下 2 条特征:有全身炎症反应综合征、病情进展迅速,大环内酯类抗生素治疗无效,肺部病变迁延不愈,有肺外并发症,如肝、心、脑、肾、血液系统等受累,影像学表现为双侧或单侧大叶高密度肺实变,合并中、大量胸腔积液,甚至出现坏死性肺炎改变,或表现为双侧弥漫性间质性肺浸润,C 反应蛋白(CRP) >40 mg/L、中性粒细胞百分数超过年龄组正常高限。

样本采集 所有研究对象于早晨空腹下,SPI 患者于就诊后 2 h 内和治疗结束后早晨空腹下,抽取外周静脉血 6 mL 置入无菌抗凝试管中,并送至冷冻库于 -30℃ 下保存备用。

外周血 IL-10 水平检测 取 3 mL 解冻后样本行血清分离(3 000 r/min, 10 min)后,取上清液,通过酶联免疫吸附法检测 IL-10,试剂盒购自上海康朗生物科技有限公司,在 450 nm 处测吸光度值,所有测得值减去空白值后,通过绘制标准曲线计算 IL-10 水平,以上操作均严格依据试剂盒相关说明书的规定进行。

外周血 Treg 水平检测 取 3 mL 解冻后样本与适当比例的荧光标记的相应抗体混匀后在室温避光孵育 20 min,加 2 mL 红细胞裂解液混匀后室温避光孵育 10 min,12 000 r/min 离心 5 min,弃上清,加 2 mL 磷酸盐缓冲液混匀后,洗涤,加 500 μ L 磷酸盐缓冲液重悬后,立即通过流式细胞仪检测,测定时以前向散色光、侧向散色光设定淋巴细胞门 R1,配套的 Cell Quest Pro 软件测定 Treg 细胞水平,试剂购自美国 BD 公司,操作均严格依据试剂盒相关说明书的规定进行。

治疗 SPI 患者均给予抗生素(依据病原体培养及药敏试验选择敏感抗生素治疗)、吸痰、吸氧、平喘、止咳、水电解质平衡、退热等对症治疗,持续 14 d,并给予 1~2 mg/(kg·d)的甲泼尼龙(普强苏州制药有限公司,国药准字 H20130303,500 mg/瓶)静脉滴注,2 次/d,持续 7~14 d,病情稳定后停用。

SPI 疗效判断标准^[2] 治疗结束 5 d 后,临床症状、体征、纤维支气管镜检查、血液学、病原学、胸部 X 线片等检查基本恢复正常为显效,以上 4 项检查有 2~3 项基本恢复正常为有效,以上 4 项检查仅有 1 项基本恢复正常或病情加重为无效。

统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计学软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以百分数(%)表示,比较采用 χ^2 检验;对 SPI 患者治疗前、后外周血 Treg、IL-10 水平比较采用重复测量方差分析的 F 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

治疗前外周血 Treg、IL-10 水平 SPI 组外周血 Treg、IL-10 水平明显低于健康组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 2 组外周血 Treg、IL-10 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	Treg(%)	IL-10(ng/L)
健康组	30	5.97 $\pm$ 0.66	62.36 $\pm$ 3.42
SPI 组	100	2.87 $\pm$ 0.48*	44.36 $\pm$ 7.96*

注:与健康组比较,* $P < 0.05$

不同疗效 SPI 患者外周血 Treg、IL-10 水平比较 治疗后,SPI 组显效 72 例(72.00%)、有效 20 例(20.00%)、无效 8 例(8.00%),3 例出现电解质紊乱,2 例头痛,1 例肺水肿,1 例呕吐,所有不良反应均为轻度,可自行缓解。治疗后显效和有效患者外周血 Treg、IL-10 水平较治疗前上升($P < 0.05$),无效患者治疗前、后外周血 Treg、IL-10 水平基本相同($P > 0.05$),在外周血 Treg、IL-10 水平上升值方面,显效患者明显高于有效患者,有效患者明显高于无效患者(均 $P < 0.05$),见表 2、3。

表 2 不同疗效 SPI 患者外周血 Treg 水平比较(%, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	治疗前	治疗后	上升值
显效	72	3.05 $\pm$ 0.62	4.89 $\pm$ 0.71 [▲]	1.86 $\pm$ 0.32 ^{*#}
有效	20	2.83 $\pm$ 0.58	3.76 $\pm$ 0.66 [▲]	1.05 $\pm$ 0.28*
无效	8	2.79 $\pm$ 0.66	3.02 $\pm$ 0.35	0.31 $\pm$ 0.08

注:与本组治疗前比较,[▲] $P < 0.05$;与无效组比较,* $P < 0.05$;与有效组比较,[#] $P < 0.05$

表 3 不同疗效 SPI 患者外周血 IL-10 水平比较(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	治疗前	治疗后	上升值
显效	72	46.35 $\pm$ 8.21	57.45 $\pm$ 6.75 ^{▲*}	11.36 $\pm$ 2.32 ^{*#}
有效	20	44.01 $\pm$ 8.45	50.14 $\pm$ 5.63 ^{▲*}	6.09 $\pm$ 1.01*
无效	8	42.36 $\pm$ 8.22	44.68 $\pm$ 5.02	2.38 $\pm$ 0.41

注:与本组治疗前比较,[▲] $P < 0.05$;与无效组比较,* $P < 0.05$;与有效组比较,[#] $P < 0.05$

讨 论

肺部感染是由病原体感染而引起包括终末气道、肺泡腔及肺间质在内的肺实质炎症,感染后可引起机体一系列的免疫应答和炎症反应。若未受到及时有效治疗,局部的炎症反应会加剧对肺部细胞的

(下转第 68 页)

- 代疗法治疗脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者中的临床价值[J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(6): 486-489.
- 4 柳书芬, 朱静娟, 周承明, 等. 俯卧位通气对急性呼吸窘迫综合征患者血液动力学的影响[J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24(2): 125-128.
 - 5 黄琴红, 潘红, 许正红, 等. 氧疗策略在人感染 H7N9 禽流感患者中的应用[J]. 中华护理杂志, 2017, 52(1): 72-75.
 - 6 王云徽, 陈朝明, 刘荣, 等. 俯卧位机械通气对急性肺损伤患者血氧及血流动力学的影响[J]. 昆明医学院学报, 2010, 31(10): 68-70.
 - 7 席修明. 急性呼吸窘迫综合征病人俯卧位通气[J]. 中华医学杂志, 2001(18): 56-57.
 - 8 Trejo-Gabriel-Galan J. M. Lower cranial nerves paralysis following prone-position mechanical ventilation[J]. Crit Care Med, 2017, 45(8): e865-e866.
 - 9 唐昊, 梁泽平, 蒋东坡, 等. 俯卧位通气在重症急性呼吸窘迫综合征临床救治中的价值[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2016, 9(4): 377-380.
 - 10 韩惠芳, 徐宇红, 岳静燕, 等. 俯卧位不同翻身时间对急性呼吸窘迫综合征机械通气患者的影响[J]. 中华护理杂志, 2013, 48(10): 923-925.
 - 11 李玉凤. 急性呼吸窘迫综合征患者实施俯卧位通气的护理难点及对策[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2010, 3(6): 467-469.
 - 12 Guerin C. Prone positioning acute respiratory distress syndrome patients[J]. Ann Transl Med, 2017, 5(14): 289.
 - 13 潘侠, 罗爱林. 俯卧位对全麻机械通气患者呼吸力学参数的影响[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2010, 4(5): 666-669.
 - 14 Epelbaum O WS. Aronow mechanical ventilation in the acute respiratory distress syndrome[J]. Hosp Pract (1995). 2017, 45(3): 88-98.
 - 15 刘玲, 邱海波, 黄英姿, 等. 俯卧位通气下急性呼吸窘迫综合征患者氧合的变化[J]. 中华麻醉学杂志, 2005(9): 20-22.
 - 16 Munshi L. Prone position for acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis[J]. Ann Am Thorac Soc, 2017, 14(Supplement_4): S280-S288.
 - 17 解立新, 刘又宁, 赵晓巍, 等. 俯卧位通气对肺内和肺外不同源性急性呼吸窘迫综合征犬外周血和支气管肺泡灌洗液中炎性介质的影响[J]. 中华医学杂志, 2004(14): 60-64.
 - 18 Liu Y. Experience of pressure controlled lung recruitment combined with prone position ventilation for the treatment of severe acute respiratory distress syndrome[J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2017, 29(2): 177-178.

(2017-11-03 收稿 2018-05-17 修回)

(上接第 49 页)

损害,从而导致 SPI 的发生^[3]。目前, SPI 经对症治疗可促使病情的转归, 其中甲泼尼龙是临床上常用的一种具有强烈抗炎、抗过敏作用的糖皮质激素, 可有效缓解机体炎症及免疫系统过敏反应等对肺部细胞的损害^[4]。但在实际治疗中, 有部分患者由于个体差异或其他不明因素影响, 导致治疗无效, 因此早期评估患者的疗效具有重要的临床价值^[5]。

SPI 在发生发展阶段, 患者体内的多种细胞及炎症因子引起机体的免疫反应而导致严重的肺部炎症损伤^[6]。Treg 是具有调节功能的成熟 T 淋巴细胞亚群, 可抑制机体内自身反应 T 细胞的活化、增殖和促进抗炎因子分泌, 有利于调节免疫稳态的平衡^[7]。同时, IL-10 是一种具有多功能的细胞因子, 其可调节促炎因子与抗炎因子之间的平衡, 提示其在炎症反应中具有重要的调控作用^[8]。

本研究发现 SPI 组外周血 Treg、IL-10 水平明显低于健康组, 经甲泼尼龙治疗后, 显效和有效患者外周血 Treg、IL-10 水平较治疗前上升, 无效患者治疗前、后外周血 Treg、IL-10 水平基本相同。这可能是由于显效和有效患者治疗后, 有效抑制了肺部过度的免疫炎症反应, 有利于促使免疫动态演变平衡的恢复, 使免疫稳态逐渐恢复, 进而可使 Treg 等免疫

细胞逐渐恢复增殖和活化, 有利于再次刺激 IL-10 等抗炎因子。

参考文献

- 1 Mondal S, Ghosh S, Bhattacharya S, et al. Comparison between dexmedetomidine and fentanyl on intubation conditions during awake fiberoptic bronchoscopy: a randomized double-blind prospective study[J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2015, 31(2): 212-216.
- 2 刘会彩, 曹珂, 付志景, 等. 肺炎支原体耐药性检测中的 CLSI 指南应用[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(2): 137-138.
- 3 Ajay S, Singhanian A, Akkara AG, et al. A study of flexible fiberoptic bronchoscopy aided tracheal intubation for patients undergoing elective surgery under general anesthesia[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2013, 65(2): 116-119.
- 4 Wan Q, Kozhaya L, Imberg K, et al. Probing the effector and suppressive functions of human T cell subsets using antigen-specific engineered T cell receptors[J]. PLoS One, 2013, 8(2): 287-293.
- 5 王志国, 周磊, 赵娟. 甲基强的松龙佐治肺炎支原体肺炎临床疗效观察[J]. 中国社区医师, 2016, 32(31): 43-43.
- 6 Trimarchi H, Dicugno M, Muryan A, et al. Pro-calcitonin and inflammation in chronic hemodialysis[J]. Medicina (B Aires), 2013, 73(5): 411-416.
- 7 Crook KR, Jin M, Weeks MF, et al. Myeloid-derived suppressor cells regulate T cell and B cell responses during autoimmune disease[J]. J Leukoc Biol, 2015, 97(3): 573-582.
- 8 Yildiz B, Poyraz H, Cetin N, et al. High sensitive C-reactive protein: a new marker for urinary tract infection, VUR and renal scar[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sei, 2013, 17(19): 2598-2604.

(2017-08-03 收稿 2018-06-11 修回)