

重症监护病房脓毒血症患者免疫功能与预后有关

王月* 徐岩

枣庄矿业集团中心医院重症医学科,山东枣庄 277100

摘要 目的:探讨ICU脓毒血症患者的免疫特征以及与患者预后的关系。方法:选取2017年3月-2019年6月入住枣庄矿业集团中心医院ICU的68例脓毒血症患者,以患者死亡或者患者病情减轻转入普通病房作为观察终点。在患者入ICU时取外周血检测T淋巴细胞亚群和NK细胞占比、免疫球蛋白、补体水平,并行APACHE II评分。分析不同预后患者的免疫特征及与病情的相关性。结果:68例患者中,15例患者死亡,53例患者存活,死亡与存活患者在性别、年龄、病程上没有显著性差异(P 均 >0.05)。死亡组患者 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、NK细胞百分数、补体C3均显著低于存活组($P < 0.05$)。死亡组APACHE II评分显著高于存活组(24.36 ± 5.28 vs 15.49 ± 4.57 , $t = 6.413$, $P < 0.05$), $CD4^+$ 细胞、补体C3水平与APACHE II评分负相关($r = -0.265$, -0.267 , $P = 0.029, 0.028$)。结论:在ICU重症脓毒血症患者中,死亡患者的免疫功能明显低于存活患者,且 $CD4^+$ 细胞和补体C3水平可以作为判断患者病情严重程度和预后的重要指标。

关键词 脓毒血症; ICU患者; 免疫球蛋白; T淋巴细胞亚群; NK细胞

中图分类号 R515.3

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20220115

ICU患者多器官障碍等并发症的发生与患者机体免疫功能密切相关,其免疫功能与抗感染能力相关^[1,2]。对患者免疫情况的掌握和及时治疗,对提高ICU危重患者生存质量至关重要^[3]。本研究分析68例ICU重症脓毒血症患者免疫球蛋白、补体、T淋巴细胞亚群和NK细胞活性情况,探讨ICU危重患者的免疫特征及预后的关系,报道如下。

资料与方法

一般资料 选取2017年3月-2019年6月入住枣庄矿业集团中心医院ICU的68例(男38,女30)重症脓毒血症患者,年龄30~74岁,平均(52.1 ± 7.5)岁;病程8~30 d,平均(16.2 ± 3.5)d。纳入标准:①ICU收治的脓毒血症患者,脓毒症诊断符合《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》中的相关诊断标准^[4]:有明确感染,发热($T > 38.3^\circ\text{C}$)或低体温($T < 36^\circ\text{C}$);心率增快(> 90 次/min)或 $>$ 年龄正常值之上2倍标准差;呼吸增快(> 30 次/min);意识改变;明显水肿或液体正平衡 > 20 mL/kg,持续时间超过24 h;高血糖症(血糖 > 7.7 mmol/L)而无糖尿病史,白细胞增多、血流动力学指标改变,合并出现器官功能障碍表现的脓毒症。年龄 > 18 岁;②入院前无免疫系统疾病。排除标准:①合并有精神神经类疾病、恶性肿瘤、心脑血管疾病、自身免疫性疾病等;②单纯病毒或真菌感染者;③合并严重心、肝、肾等脏器功能不全者;④进行

过免疫增强或免疫抑制治疗者。研究经过医院伦理委员会审核批准,患者或家属签署知情同意书。

方法 所有患者均于入组时取外周静脉血10 mL(EDTA抗凝),其中5 mL血样通过流式细胞技术(CytoFLEX流式细胞仪)分析患者PBMC中 $CD4^+$ T淋巴细胞、 $CD8^+$ T淋巴细胞、 $CD3^+$ T淋巴细胞、NK细胞的细胞占比。另取5 mL血样,经3 000转/min离心15 min后,取上清液,使用Roche Modular DPP全自动生化分析仪检测补体C3、C4及IgG、IgA、IgM表达水平。

所有患者入ICU时,进行急性生理与慢性健康状况评分II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分,APACHE II评分系统^[5]包括:①急性生理学评分,包括各生命体征指标和血清等13项指标,各种偏离程度分别计1~4分,正常值为0分。②年龄评分, ≤ 44 岁计0分,45~54岁计2分,55~64岁计3分,65~74岁计5分, ≥ 75 岁计6分。慢性健康状况评分:符合慢性器官功能不全或免疫功能抑制的患者才有慢性健康评分,其中择期手术后入ICU,为2分;急诊手术或非手术后入ICU,为5分。③glasgow昏迷评分:睁眼反应最低1分(不能睁眼),最高4分(自动睁眼);语言反应:不能言语1分,只能发音2分,答非所问3分,回答不切题4分,回答切题5分;运动反应:不能活动1分,刺疼肢体伸展2分,刺疼肢体屈曲3分,刺疼躲避4分,刺疼能定位5分,按吩咐动作6分。3项

*通信作者:王月, E-mail: sikangchiwoxing@163.com, 山东省枣庄市薛城区祁连山路枣庄矿业集团中心医院急诊科

评分之和为 APACHE II 评分结果,理论最高分为 71 分,评分与病情严重程度成正比。

统计学分析 应用 SPSS 19.0 统计学软件,计量资料均符合正态分布,用($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采取配对样本 t 检验,组间比较采取独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关性检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

基本情况 以患者死亡或者病情减轻转入普通病房作为观察终点,68 例患者中,有 15 例死亡,53 例存活。2 组临床基本特征比较,差异无统计学

意义(P 均 > 0.05),见表 1。

表 1 2 组患者的基本临床资料

组别	例	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (d, $\bar{x} \pm s$)
死亡组	15	10/5	51.74 \pm 6.38	16.78 \pm 3.52
存活组	53	28/25	52.54 \pm 6.67	15.46 \pm 3.37

细胞免疫指标 死亡组 CD3⁺、CD4⁺、NK 细胞百分比均显著低于存活组(P 均 < 0.05)。而 2 组 CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 没有统计学差异(P 均 > 0.05),见表 2。

体液免疫指标 死亡组 C3 显著低于存活组($P < 0.05$)。死亡组与存活组 IgG、IgA、IgM、C4 水平相当,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 3。

表 2 2 组患者免疫功能指标比较(% , $\bar{x} \pm s$)

组别	例	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK
死亡组	15	51.39 \pm 12.48	16.38 \pm 5.57	30.84 \pm 9.72	0.88 \pm 0.25	9.56 \pm 3.14
存活组	53	60.43 \pm 13.56	24.13 \pm 5.62	29.78 \pm 9.56	0.82 \pm 0.29	11.79 \pm 3.48
t	-	2.431	4.718	0.374	0.792	2.372
P	-	0.018	0.000	0.710	0.431	0.002

表 3 2 组患者体液免疫指标比较(g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	IgG	IgA	IgM	C3	C4
死亡组	15	11.49 \pm 3.25	3.02 \pm 0.95	0.92 \pm 0.28	0.85 \pm 0.26	0.18 \pm 0.06
存活组	53	13.26 \pm 4.13	3.18 \pm 0.84	0.86 \pm 0.26	1.02 \pm 0.23	0.21 \pm 0.07
t	-	1.528	0.633	0.776	2.456	1.508
P	-	0.131	0.529	0.441	0.017	0.136

免疫状态与 APACHE II 的相关性 死亡组 APACHE II 评分显著高于存活组(24.36 \pm 5.28 vs 15.49 \pm 4.57, $t = 6.413$, $P < 0.05$);进一步分析患者 T 淋巴细胞亚群(CD3、CD4⁺、NK)、体液免疫指标(IgA、IgG、IgM、C3、C4)与 APACHE II 的相关性,发现 CD4⁺ 细胞水平、补体 C3 水平与 APACHE II 评分呈负相关,见表 4、图 1。

表 4 患者免疫状态与 APACHE II 的相关性

因素	相关系数(r)	P
CD3 ⁺	0.010	0.936
CD4 ⁺	-0.265	0.029
CD8 ⁺	0.179	0.083
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0.128	0.308
NK	-0.119	0.333
IgG	-0.002	0.984
IgA	-0.151	0.228
IgM	-0.098	0.429
C3	-0.268	0.027
C4	-0.127	0.301

讨论

ICU 脓毒血症患者死亡的主要危险因素是休克或多器官功能障碍,其机体免疫功能抑制是主要的影响因素。免疫功能下降,逐渐损害机体各器官功能,从而影响患者预后^[6]。淋巴细胞的免疫反应是机体对感染防御的主要机制,T 细胞具有调节细胞免疫的作用^[7]。其中 CD3⁺ 细胞代表了全 T 淋巴细胞,CD3⁺ 细胞水平下降,说明患者 T 淋巴细胞功能下降。在本研究中,重症脓毒血症死亡的患者 CD3⁺ 细胞水平明显低于存活患者,说明患者死亡与免疫功能缺陷有关。但在相关性分析发现,CD3⁺ 细胞水平与评价患者病情严重程度的 APACHE II 评分没有显著相关性。CD4⁺ 细胞具有促进免疫细胞的分化与增殖的作用,CD4⁺ 细胞出现进行性或不规则性下降,标志着免疫系统受到严重损害^[8]。在本研究中,死亡组患者的 CD4⁺ 细胞水平明显低于存活组,说明死亡组患者免疫系统受到了更严重的损害。

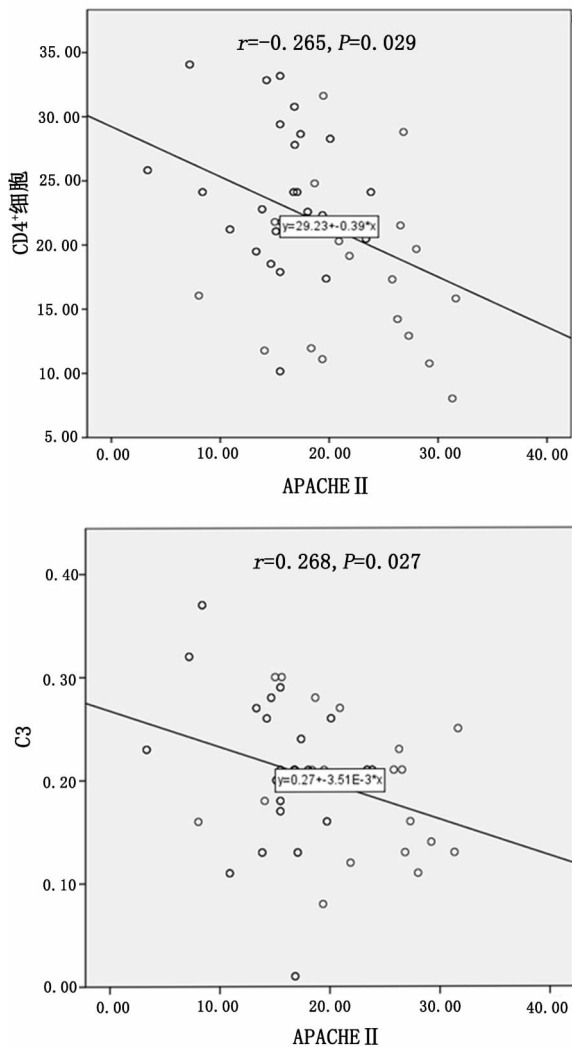


图1 2组患者CD4⁺、C3水平与APACHE II评分的相关性

相关性分析发现,CD4⁺细胞水平与APACHE II评分呈明显的负相关,CD4⁺水平越低,患者的APACHE II评分越高,患者的病情越严重,预后越差。CD8⁺T细胞作为重要的识别抗原的免疫细胞,在机体抗原识别和免疫中具有重要作用^[9]。本研究中,死亡组患者和存活组患者的CD8⁺T细胞水平并没有显著性差异,在相关性分析中,也未发现CD8⁺细胞与病情评分APACHE II的相关性。可能与本研究中的样本数量较小有关,需要进一步的临床验证。

在致病原的刺激下,T淋巴细胞等免疫细胞会分泌各类Ig到血液循环中,体液中的免疫球蛋白IgA、IgG、IgM也能反应机体对致病原的免疫反应^[10,11]。同时,炎症因子水平、降钙素原异常也与脓毒血症密切相关^[12,13]。在本研究中,脓毒血症患者死亡组和存活组的IgA、IgG、IgM水平并没有统计学差异,同时,相关性分析也未发现IgA、IgG、IgM与

APACHE II评分存在相关性。说明Ig水平无法反应患者的病情,也不能作为患者病情发展的判断标准。但是,死亡组C3水平降低,且明显低于存活组,C3水平与APACHE II评分呈负相关,可能是因为ICU脓毒血症患者的体液免疫抑制只在早期补体被激活时出现,当补体消耗后其水平会明显下降^[12~15]。

综上所述,在ICU重症脓毒血症患者中,死亡患者的免疫功能明显下降,并且CD4⁺细胞水平和补体C3的水平可以作为判断患者病情严重程度和预后的重要指标。

参考文献

- 1 Rello J, Valenzuela-Sánchez F, Ruiz-Rodríguez M, et al. Sepsis: a review of advances in management [J]. *Adv Ther*, 2017, 34(11): 2393-2411.
- 2 龙盼, 沈国峰, 李响, 等. 重症监护病房医院获得性感染患者免疫功能的临床特点[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2016, 15(1): 22-25.
- 3 Iwashyna TJ, Hodgson CL, Pilcher D, et al. Persistent critical illness characterised by Australian and New Zealand ICU clinicians [J]. *Crit Care Resusc*, 2015, 17(3): 153-158.
- 4 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014) [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27(6): 401-426.
- 5 odinjak A, Iglia A, Rama A, et al. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit [J]. *Acta Med Acad*, 2016, 45(2): 97-103.
- 6 赵鹏跃, 李宇轩, 朱圣宇, 等. 脓毒症患者死亡危险因素研究进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2020, 27(4): 505-509.
- 7 卫芳征. 外周血T细胞亚群和红细胞免疫功能与重症肺结核患者不良预后的相关性 [J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(9): 1561-1565.
- 8 戴新贵, 黄显金, 艾宇航, 等. CD4⁺CD25⁺调节性T细胞天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3/9活性改变及其与凋亡的关系 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16(3): 171-174.
- 9 章小山. 白介素10、降钙素原及CD8⁺T细胞水平判断危重症患者的不良预后及死亡风险应用价值 [J]. *中国全科医学*, 2017, 20(s1): 18-20.
- 10 Cho SH, Raybuck AL, Blagih J, et al. Hypoxia-inducible factors in CD4⁺T cells promote metabolism switch cytokine secretion and T cell help in humoral immunity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(18): 8975-8984.
- 11 Kane LP. T cell Ig and mucin domain proteins and immunity [J]. *J Immunol*, 2010, 184(6): 2743-2749.
- 12 李洲山, 程丹. 降钙素原异常升高预警早期脓毒血症的临床诊治分析 [J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(1): 86-88.
- 13 程靖, 张宝, 管石侠, 等. 重症监护室患者血脂与血清内毒素及炎症因子水平的关系 [J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(2): 131-134.
- 14 王小军, 王海晶. 可溶性CD14亚型、白介素-6和C反应蛋白对脓毒症休克预后的评估价值 [J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(1): 36-39.
- 15 郭磊, 沈华, 张铮. 脓毒症的新型生物标志物研究进展 [J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(2): 155-158.