

# 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( $24.36 \pm 5.28$  vs  $15.49 \pm 4.57$ ,  $t = 6.413$ ,  $P < 0.05$ ),  $CD4^+$ 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<sup>[1,2]</sup>。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<sup>[3]</sup>。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( $52.1 \pm 7.5$ )岁;病程8~30 d,平均( $16.2 \pm 3.5$ )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<sup>[4]</sup>: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<sup>[5]</sup>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, $\leq 44$ 岁计0分,45~54岁计2分,55~64岁计3分,65~74岁计5分, $\geq 75$ 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  $\chi^2$  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<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、NK 细胞百分比均显著低于存活组( $P$  均  $< 0.05$ )。而 2 组 CD8<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 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 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	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<sup>+</sup>、NK)、体液免疫指标(IgA、IgG、IgM、C3、C4)与 APACHE II 的相关性,发现 CD4<sup>+</sup> 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 <sup>+</sup>	0.010	0.936
CD4 <sup>+</sup>	-0.265	0.029
CD8 <sup>+</sup>	0.179	0.083
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	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<sup>[6]</sup>。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<sup>[7]</sup>。其中 CD3<sup>+</sup> 细胞代表了全 T 淋巴细胞,CD3<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> 细胞具有促进免疫细胞的分化与增殖的作用,CD4<sup>+</sup> 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<sup>[8]</sup>。在本研究中,死亡组患者的 CD4<sup>+</sup> 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。

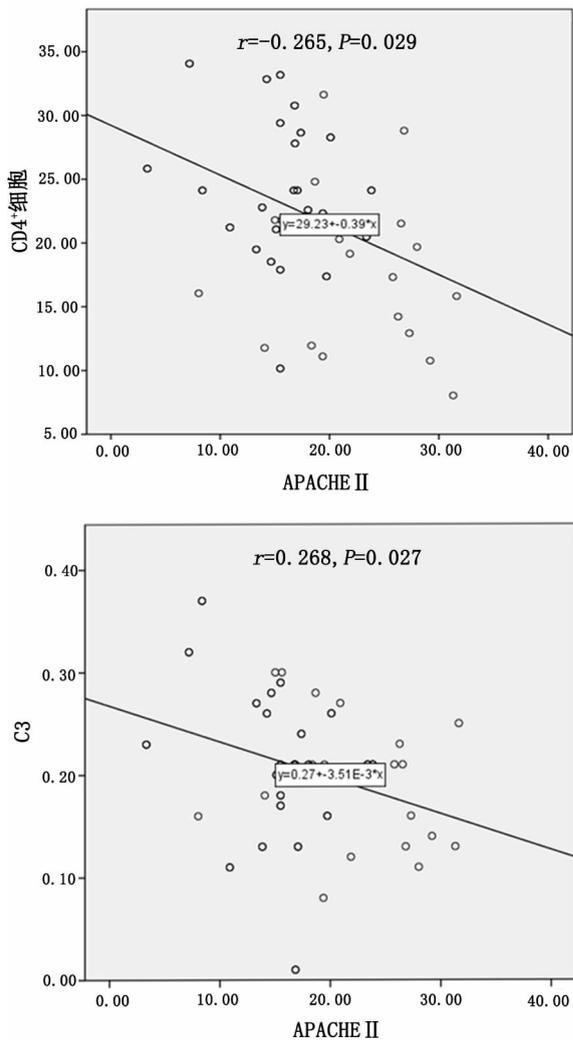


图1 2组患者CD4<sup>+</sup>、C3水平与APACHE II评分的相关性

相关性分析发现,CD4<sup>+</sup>细胞水平与APACHE II评分呈明显的负相关,CD4<sup>+</sup>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<sup>+</sup>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<sup>[9]</sup>。本研究中,死亡组患者和存活组患者的CD8<sup>+</sup>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<sup>+</sup>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<sup>[10,11]</sup>。同时,炎症因子水平、降钙素原异常也与脓毒血症密切相关<sup>[12,13]</sup>。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<sup>[12~15]</sup>。

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<sup>+</sup>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<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>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<sup>+</sup>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<sup>+</sup>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.