

论著·临床研究      doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.02.016

脓毒症休克患者临床免疫功能分析\*

龙 盼,李 响<sup>△</sup>,姜丽静,夏祝叶,王 慧

(上海市闵行区中心医院暨复旦大学附属闵行医院重症医学科 201100)

**[摘要]** **目的** 观察不同严重程度的脓毒症患者和脓毒症休克患者免疫功能的变化,探讨脓毒症患者免疫功能紊乱的发展过程。**方法** 选择脓毒症休克的患者共 60 例(观察组)和脓毒症患者 64 例(对照组)。通过观察两组患者之间免疫功能的不同,了解脓毒症对患者免疫功能的影响。**结果** 和对照组相比,观察组 T 淋巴细胞计数减少( $P<0.05$ ), $CD3^+CD8^+$  细胞下降( $P<0.05$ )。两组患者的  $CD4^+/CD8^+$  比值差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组 B 淋巴细胞计数较对照组增多( $P<0.05$ )。两组患者  $C_4$  及免疫球蛋白 M(IgM)比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者白细胞、降钙素原、C 反应蛋白的差异有统计学意义( $P<0.05$ )。脓毒症休克患者降钙素原浓度与补体、抗体相关性分析,补体  $C_3$  与降钙素原呈相关( $P<0.05$ )。**结论** 脓毒症休克存在严重的免疫紊乱,不仅有免疫抑制,而且存在自身免疫倾向。同时, $C_3$  和脓毒症休克严重程度具有相关性,对判断脓毒症休克严重程度具有潜在价值。

**[关键词]** 脓毒症休克;免疫功能;免疫抑制;自身免疫  
**[中图分类号]** R459.7      **[文献标识码]** A      **[文章编号]** 1671-8348(2017)02-0198-03

Analysis on clinical immune function in patients with septic shock\*

Long Pan, Li Xiang<sup>△</sup>, Jiang Lijing, Xia Zhuoye, Wang Hui

(Department of ICU, Minhang District Central Hospital/ Affiliated Minhang Hospital, Fudan University, Shanghai 201100, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the changes of immune function in the patients with different severity degrees of sepsis and septic shock. **Methods** Sixty patients with septic shock(observation group) and 64 patients with sepsis(control group) were selected. The influence of sepsis on immune function was understood by observing the differences of the immune function between the two groups. **Results** Compared with the control group, T lymphocytes count in the observation group was decreased( $P<0.05$ ).  $CD3^+CD8^+$  T lymphocytes in the observation group were decreased compared with the control group( $P<0.05$ ). The difference of  $CD4^+/CD8^+$  ratio had statistical difference between the two groups( $P<0.05$ ). The B lymphocytes count in the observation group was increased compared with the control group ( $P<0.05$ ).  $C_4$  and IgM had statistical difference between the two groups( $P<0.05$ ). The WBC count, C reactive protein had statistical difference between the two groups( $P<0.05$ ). The correlation analysis of procalcitonin concentration, complements and antibodies showed that complement 3 had a correlation with procalcitonin( $P<0.05$ ). **Conclusion** The severe immune function disorder exists in septic shock, including immune inhibition and autoimmunity trend. Meanwhile complement 3 is correlated with the severity degree of septic shock, which has a potential value to judge the severity degree of septic shock.

**[Key words]** septic shock; immune function; immune inhibition; autoimmunity.

脓毒症是重症监护病房常见疾病,病死率达到 11.0%,当进展为严重脓毒症时,病死率达到 28.0%~50.0%<sup>[1]</sup>。目前严重脓毒症休克患者的治疗以液体复苏<sup>[2]</sup>、抗感染治疗等措施为主。然而,脓毒症休克患者的病死率仍偏高,约为 67.7%<sup>[3]</sup>。感染和严重免疫功能障碍,共同推动脓毒症的进程。免疫调理较早地应用于脓毒症休克患者。然而,研究表明,脓毒症患者给予精氨酸等免疫增强治疗后,病死率却存在上升趋势<sup>[4]</sup>。目前研究发现,脓毒症休克患者存在复杂的免疫功能紊乱,至今原因仍不明<sup>[5]</sup>。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2014 年 4 月至 2016 年 2 月在本院重症监护病房确诊脓毒症休克的患者 60 例和普通病房脓毒症患者 64 例。重症监护病房确诊脓毒症休克的患者 60 例为观察组,

其中男 43 例,女 17 例,年龄(71.40±14.56)岁;腹腔感染 27 例,肺部感染 25 例,尿路感染 8 例。对照组包括 64 例社区获得性感染患者,其中男 41 例,女 23 例,年龄(57.64±23.68)岁,其中肺部感染 33 例,腹腔感染 27 例,尿路感染 4 例。纳入标准:(1)所有患者均为社区获得性感染;(2)所有患者都符合全身炎症反应综合征诊断标准;(3)对照组患者存在明确的感染病灶,不存在血液动力学异常及脏器功能衰竭;(4)观察组患者是指给予适当的液体复苏,仍然存在脓毒症引发的低血压,患者符合脓毒症休克诊断标准;(5)患者临床资料全面,评估病情后,入院后次日进行流式细胞仪检查 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及  $CD3^+CD4^+$ 、 $CD3^+CD8^+$ 、NK 细胞、免疫球蛋白、补体等。排除标准:(1)免疫缺陷及自身免疫病者;(2)服用免疫抑制剂者;(3)HIV 感染者;(4)恶性肿瘤者。

\* 基金项目:上海市闵行区自然科学研究课题(2016MHZ21)。 作者简介:龙盼(1980—),主治医师,硕士,主要从事重症及急诊医学方面研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail:18918169826@163.com。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 患者入重症监护病房后,次日抽血进行流式细胞仪检测 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、NK 细胞、免疫球蛋白、补体等。入住普通病房患者,入院次日抽血进行流式细胞仪再次检测上述细胞等。

1.2.2 观察指标 所有患者入院后即刻进行血常规、血气分析检查。即刻记录患者体温、呼吸、心率、血压等生命体征。

1.2.3 胸片拍摄时间 观察组患者入院后进行胸部卧位 X 射线检查。脓毒症患者入院 24 h 内进行肺部 X 射线检查。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 11.0 统计分析软件分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料用率表示,组间采用  $\chi^2$  检验,检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 两组患者性别、年龄的比较均差异无统计学意义( $P>0.05$ ),两组间急性生理及慢性健康评分 II (APACHE-II)评分比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者性别、年龄、APACHE-II 评分资料比较

指标	观察组( $n=60$ )	对照组( $n=64$ )	$P$
性别(男/女)	43/17	41/23	0.443
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	71.40 $\pm$ 14.56	57.64 $\pm$ 23.68	0.041
APACHE-II 评分( $\bar{x} \pm s$ ,分)	25.86 $\pm$ 8.42	12.53 $\pm$ 3.69	0.024

2.2 两组患者细胞免疫功能比较 两组患者 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> 细胞及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者淋巴细胞百分比的比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	观察组( $n=60$ )	对照组( $n=64$ )	$P$
T 淋巴细胞(%)	61.21 $\pm$ 19.35	78.45 $\pm$ 11.32	0.004
B 淋巴细胞(%)	24.47 $\pm$ 16.35	13.67 $\pm$ 7.51	0.007
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> 细胞(%)	36.83 $\pm$ 15.46	44.29 $\pm$ 10.26	0.201
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> 细胞(%)	21.20 $\pm$ 17.53	31.42 $\pm$ 8.64	0.006
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	2.47 $\pm$ 0.69	1.79 $\pm$ 0.74	0.037
NK 细胞(%)	19.67 $\pm$ 12.45	13.47 $\pm$ 11.63	0.082

2.3 两组患者体液免疫功能比较 两组患者 C<sub>4</sub> 及免疫球蛋白 M(IgM)比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 两组患者体液免疫功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	观察组( $n=60$ )	对照组( $n=64$ )	$P$
C <sub>3</sub> (g/L)	1.34 $\pm$ 0.52	1.25 $\pm$ 0.36	0.863
C <sub>4</sub> (g/L)	0.19 $\pm$ 0.04	0.27 $\pm$ 0.04	0.007
IgG(g/L)	11.16 $\pm$ 4.54	13.79 $\pm$ 5.01	0.147
IgM(g/L)	0.81 $\pm$ 0.42	1.24 $\pm$ 0.71	0.039
IgA(g/L)	2.56 $\pm$ 1.41	2.79 $\pm$ 1.27	0.407
IgE(IU/L)	243.73 $\pm$ 109.42	250.39 $\pm$ 147.85	0.652

IgG:免疫球蛋白 G;IgA:免疫球蛋白 A;IgE:免疫球蛋白 E。

2.4 两组患者炎症反应程度的比较 两组患者白细胞、降钙

素原、C 反应蛋白比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 4。

表 4 两组患者炎症指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	观察组( $n=60$ )	对照组( $n=64$ )	$P$
白细胞计数( $\times 10^9$ )	19.73 $\pm$ 8.62	14.52 $\pm$ 6.73	0.039
中性粒细胞(%)	87.68 $\pm$ 7.69	86.57 $\pm$ 7.72	0.079
降钙素原(ng/mL)	13.64 $\pm$ 6.35	8.73 $\pm$ 4.01	0.027
C 反应蛋白( $\mu$ g/mL)	126.19 $\pm$ 26.61	71.56 $\pm$ 13.82	0.031

2.5 脓毒症休克患者炎症反应和体液免疫相关性分析 脓毒症休克患者降钙素原浓度与补体、抗体相关性分析,补体 C3 与降钙素原呈正相关( $P<0.05$ ),见表 5。

表 5 补体、抗体和脓毒症休克患者降钙素原浓度相关性分析

指标	相关系数( $r$ )	$P$
C <sub>3</sub> (g/L)	0.544	0.003
C <sub>4</sub> (g/L)	0.315	0.110
IgG(g/L)	0.006	0.997
IgM(g/L)	0.158	0.430
IgA(g/L)	0.023	0.910
IgE(IU/L)	0.030	0.884

3 讨论

伴随对脓毒症认识的深入,治疗手段的改进,脓毒症的病死率较前下降 7%~16%<sup>[6]</sup>。但是脓毒症休克仍然具有较高的病死率,是医学面临的重大挑战之一。寻找新的治疗靶点,进一步降低病死率,具有较大的现实意义,免疫治疗是目前研究的热点<sup>[7]</sup>。在机体免疫应答时,存在着特异性免疫和非特异性免疫,细胞免疫和体液免疫共同作用,不可分割<sup>[8]</sup>。淋巴细胞在患者免疫过程中发挥重要作用,它主要包括 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞及 NK 细胞。既往使用精氨酸作为免疫调制剂治疗脓毒症休克患者,脓毒症患者病死率升高。可能和精氨酸加重了免疫功能紊乱,导致患者死亡,但具体机制不甚明了。患者免疫功能在脓毒症发生、发展过程中起着重要作用,免疫调理治疗为脓毒症的治疗带来新的希望<sup>[9]</sup>。

之前的研究提示脓毒症患者 T 淋巴细胞总数较正常人低,提示脓毒症患者存在免疫功能低下<sup>[10]</sup>。本观察中,和脓毒症患者相比,脓毒症休克患者 T 淋巴细胞计数减少,证明脓毒症休克患者比脓毒症患者存在更严重的免疫抑制。T 淋巴细胞表面表达 CD3 分子,所以又称为 CD3<sup>+</sup> 淋巴细胞。T 淋巴细胞可分为辅助 T 细胞和杀伤 T 细胞,其表面分别表达 CD4 分子和 CD8 分子。故辅助 T 细胞又称为 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞,杀伤 T 细胞又称为 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞。辅助 T 细胞可分为 Th1 细胞和 Th2 细胞,Th1 细胞可促进巨噬细胞、NK 细胞活性。Th2 细胞辅助 B 细胞活化,抑制 Th1 增殖,促进 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> 活化。有研究表明,在脓毒症患者存在 Th1 细胞与 Th2 细胞比值异常,这一结果可能和脓毒症患者的预后相关,但是改善 Th1 细胞与 Th2 细胞比值,并不能使脓毒症患者预后得到改善<sup>[11]</sup>。本研究发现,脓毒症休克患者 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞较脓毒症患者下降。CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞下降无统计学意义( $P>0.05$ ),而

CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞的下降具差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞和 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞的比值升高,提示自身免疫<sup>[12]</sup>;若下降,提示免疫功能低下。进一步研究发现,两组患者的 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞比值差异有统计学意义。脓毒症休克患者 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞比值增大,表明脓毒症休克患者可能存在自身免疫。这提示脓毒症休克患者存在免疫抑制的同时,又存在自身免疫的过度激活。

脓毒症休克患者 B 淋巴细胞计数较脓毒症患者增多,差异有统计学意义。B 淋巴细胞分泌抗体,主导特异性体液免疫<sup>[13]</sup>。通过分析两组患者体液免疫发现,虽然脓毒症休克具有较高的 B 淋巴细胞,但是脓毒症休克患者免疫球蛋白数量仍然较脓毒症患者少。脓毒症休克患者免疫球蛋白消耗较多或者分泌抗体能力下降,导致免疫球蛋白数量减少。脓毒症休克患者的 C<sub>4</sub> 低于脓毒症患者,表明脓毒症休克患者存在更多的补体消耗<sup>[14]</sup>。NK 细胞百分比在两组患者中差异无统计学意义,提示 NK 细胞主导的免疫不存在明显差异。

本研究表明两组患者降钙素原、白细胞及中性粒细胞计数、C 反应蛋白存在差异,这些指标存在明显的相关性,而降钙素原是判断细菌感染导致的脓毒症的严重程度的指标<sup>[15]</sup>。在讨论了细胞免疫对脓毒症休克的影响后,通过降钙素原和体液免疫指标的相关性分析,进一步研究了脓毒症休克患者的体液免疫。本研究发现,C<sub>3</sub> 的浓度和脓毒症严重程度正相关。在非脓毒症休克的脓毒症患者中 C<sub>3</sub> 较低,随着脓毒症严重程度的加重,C<sub>3</sub> 也进一步升高。总之,脓毒症休克存在严重的免疫紊乱,不仅有免疫抑制,而且存在自身免疫倾向。

参考文献

[1] 肖为. 脓毒症治疗的现状与新进展[J]. 医学综述,2014,20(8):1425-1429.

[2] 鹿兴,李彤,李军,等. 早期目标导向治疗对严重脓毒症或脓毒性休克患者病死率影响的 Meta 分析[J]. 中华危重病急救医学,2015,127(9):735-738.

[3] 刘旭,吕隽,李文强. 急诊脓毒症病死率评分在急诊脓毒症休克患者中的应用研究[J]. 医学临床研究,2016,33(2):216-219.

[4] Dounousi E,Torino C,Pizzini P,et al. Effect of inflammation by acute sepsis on intact fibroblast growth factor 23 (iFGF23) and asymmetric dimethyl arginine (ADMA) in CKD patients[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2016, 26

(1):80-83.

[5] Ketter P,Yu JJ,Cap AP,et al. Pentraxin 3; an immune modulator of infection and useful marker for disease severity assessment in sepsis[J]. Expert Rev Clin Immunol,2016,12(5):501-507.

[6] 谈定玉,夏仲芳,郑爱东,等. 急诊脓毒症死亡风险评分联合血乳酸对急诊严重脓毒症患者危险分层的价值研究[J]. 中华危重病急救医学,2014,26(3):159-164.

[7] Patil NK,Bohannon JK,Sherwood ER. Immunotherapy; a promising approach to reverse sepsis-induced immunosuppression[J]. Pharmacol Res,2016,7(111):688-702.

[8] Ishii M. Intravital imaging technology reveals immune system dynamics in vivo[J]. Allergol Int,2016,65(3):225-227.

[9] 宋方强,丁士芳,周永勤,等. 免疫调理治疗对脓毒症患者血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 细胞的影响[J]. 中华急诊医学杂志,2011,20(3):249-252.

[10] Lu CX,Qiu T,Tong HS,et al. Peripheral T-lymphocyte and natural killer cell population imbalance is associated with septic encephalopathy in patients with severe sepsis[J]. Exp Ther Med,2016,11(3):1077-1084.

[11] Li J,Li M,Su L,et al. Alterations of T helper lymphocyte subpopulations in sepsis,severe sepsis,and septic shock;a prospective observational study[J]. Inflammation, 2015, 38(3):995-1002.

[12] Yin Y,Qin J,Dai Y,et al. The CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio in pulmonary tuberculosis; systematic and meta-analysis article[J]. Iran J Public Health,2015,44(2):185-193.

[13] Ichii M,Oritani K,Kanakura Y. Early B lymphocyte development; similarities and differences in human and mouse[J]. World J Stem Cells,2014,6(4):421-431.

[14] Lupu F,Keshari RS,Lambris JD,et al. Crosstalk between the coagulation and complement systems in sepsis[J]. Thromb Res,2014,133(1):528-531.

[15] Egea-Guerrero JJ,Martínez-Fernández C,Rodríguez-Rodríguez A,et al. The utility of C-reactive protein and procalcitonin for sepsis diagnosis in critically burned patients;a preliminary study[J]. Plast Surg(Oakville,Ontr),2015,23(4):239-243.

(收稿日期:2016-07-22 修回日期:2016-09-08)

医学统计工作的基本内容

按工作性质及其先后顺序,可将医学统计工作分为实验设计、收集资料、整理资料、分析资料。实验设计是开展某项医学研究工作的关键,包括医学专业设计和统计学设计,医学专业设计的内容包括研究对象纳入和排除标准、样本含量、获取样本的方法、分组原则、观察(检测)指标、统计方法等。收集资料的方法包括各种试验、检测或调查,要求资料完整、准确、及时、有足够数量、具有代表性和可比性等。整理资料包括原始资料的检查与核对、对资料进行分组与汇总等。分析资料即对资料进行统计学分析,包括进行统计描述和统计推断。