

· 论著 ·

脓毒症患者血中淋巴细胞水平的变化

刘慧琳 刘桂花 田兆兴

【摘要】 目的 探讨外周血淋巴细胞计数、淋巴细胞比例在非感染性全身炎症反应综合征(SIRS)、脓毒症及严重脓毒症患者中的变化及意义。方法 回顾分析 2011 年 1 月至 2013 年 9 月入住北京大学第三医院急诊科重症监护病房(ICU)423 例患者的临床资料,其中非感染性 SIRS 患者 54 例,脓毒症患者 177 例,严重脓毒症患者 192 例;死亡 150 例,存活 273 例。入院时检测外周血白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例(N)、淋巴细胞计数、淋巴细胞比例、乳酸、血清超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)和降钙素原(PCT)水平,并计算急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分。根据患者诊断和预后分组,比较各指标,并采用 Spearman 相关分析评价淋巴细胞与各指标的相关性。结果 年龄越大,病情越重。在 SIRS 组、脓毒症组及严重脓毒症组,随病情加重,APACHE II 评分(分:7.78 ± 3.72、13.85 ± 7.22、24.00 ± 9.79)、住院时间[d:6.0(1.0,9.0)、12.0(8.0,22.0)、19.5(7.0,29.0)]、病死率(0、10.2%、52.6%)、WBC($\times 10^9/L$:7.59 ± 3.27、8.94 ± 3.95、10.32 ± 5.50)、N(0.685 ± 0.132、0.778 ± 0.135、0.831 ± 0.086)、hs-CRP[mg/L:4.60(2.80,7.52)、23.58(13.49,49.22)、59.77(19.36,110.62)]和 PCT [$\mu g/L$:0.05(0.05,0.05)、0.09(0.05,0.61)、0.63(0.10,5.25)]呈升高趋势(均 $P=0.000$),淋巴细胞计数 [$\times 10^9/L$:1.53(0.89,1.88)、0.90(0.65,1.42)、0.80(0.50,1.12)]、淋巴细胞比例(0.225 ± 0.122、0.138 ± 0.097、0.106 ± 0.070)呈降低趋势($P<0.05$ 和 $P<0.01$);3 组乳酸水平比较差异有统计学意义[分别为 2.40(1.30,5.10)、1.10(0.80,2.00)、1.40(1.00,2.50)mmol/L, $P=0.000$]。与存活组比较,死亡组年龄(岁:76.71 ± 12.21 比 73.21 ± 14.49)、APACHE II 评分(分:24.69 ± 9.58 比 13.91 ± 8.41)、住院时间[d:12.0(4.0,28.0) 比 11.0(8.0,22.0)]、WBC($\times 10^9/L$:10.29 ± 5.82 比 8.89 ± 3.98)、N(0.809 ± 0.130 比 0.776 ± 0.120)、乳酸[mmol/L:1.80(1.10,2.90) 比 1.30(0.90,2.49)]、hs-CRP[mg/L:50.94(19.21,97.13) 比 21.71(6.39,54.40)]和 PCT [$\mu g/L$:0.74(0.13,5.83) 比 0.08(0.05,0.59)]明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),淋巴细胞计数 [$\times 10^9/L$:0.90(0.50,1.29) 比 1.05(0.70,1.54)]、淋巴细胞比例(0.123 ± 0.098 比 0.143 ± 0.097)明显降低($P<0.01$ 和 $P<0.05$)。淋巴细胞计数与 N($r=-0.597$, $P=0.000$)、hs-CRP($r=-0.298$, $P=0.000$)、PCT($r=-0.304$, $P=0.000$)和 APACHE II 评分($r=-0.214$, $P=0.000$)呈明显负相关,与淋巴细胞比例呈明显正相关($r=0.691$, $P=0.000$),与 WBC($r=0.082$, $P=0.0910$)、乳酸($r=0.073$, $P=0.132$)无相关性。结论 淋巴细胞水平与脓毒症的严重程度相关,监测其水平变化可作为脓毒症患者病情评估及治疗效果的辅助指标之一。

【关键词】 淋巴细胞; 凋亡; 脓毒症; 全身炎症反应综合征

Changes in blood lymphocytes in sepsis patients Liu Huilin, Liu Guihua, Tian Zhaoxing. Department of Emergency, Peking University Third Hospital, Beijing 100091, China
Corresponding author: Liu Guihua, Email: zhouwlin@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the change in blood lymphocyte levels and lymphocyte percentage in critical patients, including those with non-infectious systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and severe sepsis. **Methods** Clinical data of 423 patients admitted to intensive care unit (ICU) of Department of Emergency of Peking University Third Hospital from January 2011 to September 2013 were retrospectively analyzed. Among these patients, there were 54 with non-infectious SIRS, 177 with sepsis and 192 with severe sepsis. 150 of them died, and 273 survived. The white blood count (WBC), neutrophil (N), lymphocyte count, lymphocyte percentage, lactic acid, serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and procalcitonin (PCT) were determined at admission, and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) was estimated. The patients were divided into different groups according to diagnosis and prognosis to compare the value of the indexes, and the correlation between lymphocyte count and other markers were analyzed by Spearman relative analysis. **Results** The older the patients, the more severe the disease. In the non-infective SIRS, sepsis and severe sepsis groups, APACHE II scores (7.78 ± 3.72, 13.85 ± 7.22, 24.00 ± 9.79), time of stay in hospital [days: 6.0 (1.0, 9.0), 12.0 (8.0, 22.0), 19.5 (7.0, 29.0)], the mortality rate (0, 10.2%, 52.6%), WBC ($\times 10^9/L$: 7.59 ± 3.27, 8.94 ± 3.95, 10.32 ± 5.50), N (0.685 ± 0.132, 0.778 ± 0.135, 0.831 ± 0.086), hs-CRP [mg/L: 4.60 (2.80, 7.52), 23.58 (13.49, 49.22), 59.77 (19.36, 110.62)] and PCT [$\mu g/L$: 0.05 (0.05, 0.05), 0.09 (0.05, 0.61), 0.63 (0.10, 5.25)] showed gradually increasing tendency (all $P=0.000$). Serum lymphocyte count levels [$\times 10^9/L$: 1.53 (0.89, 1.88), 0.90 (0.65, 1.42) and 0.80 (0.50, 1.12)],

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.005

基金项目:国家自然科学基金(81172745)

作者单位:100191 北京大学第三医院急诊科 通信作者:刘桂花,Email: zhouwlin@163.com

lymphocyte percentage (0.225 ± 0.122 , 0.138 ± 0.097 , 0.106 ± 0.070) showed gradually decreasing tendency ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There was significant difference in blood lactic acid among three groups (blood lactic acid were 2.40 (1.30, 5.10), 1.10 (0.80, 2.00) and 1.40 (1.00, 2.50) mmol/L in the non-infective SIRS, sepsis and severe sepsis groups respectively, $P = 0.000$). Age (years old: 76.71 ± 12.21 vs. 73.21 ± 14.49), APACHE II score (24.69 ± 9.58 vs. 13.91 ± 8.41), time of stay in hospital [days: 12.0 (4.0, 28.0) vs. 11.0 (8.0, 22.0)], WBC ($\times 10^9/L$: 10.29 ± 5.82 vs. 8.89 ± 3.98), N (0.809 ± 0.130 vs. 0.776 ± 0.120), lactic acid [mmol/L: 1.80 (1.10, 2.90) vs. 1.30 (0.90, 2.49)], hs-CRP [mg/L: 50.94 (19.21, 97.13) vs. 21.71 (6.39, 54.40)] and PCT [$\mu g/L$: 0.74 (0.13, 5.83) vs. 0.08 (0.05, 0.59)] levels in the death group were higher than those in the survival group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), serum lymphocyte count levels [$\times 10^9/L$: 0.90 (0.50, 1.29) vs. 1.05 (0.70, 1.54)], lymphocyte percentage (0.123 ± 0.098 vs. 0.143 ± 0.097) level in the death group were obviously lower than those in the survival group ($P < 0.01$ and $P < 0.05$). Serum lymphocyte count levels were negative correlated with N ($r = -0.597$, $P = 0.000$), hs-CRP ($r = -0.298$, $P = 0.000$), PCT ($r = -0.304$, $P = 0.000$), APACHE II ($r = -0.124$, $P = 0.000$), and positively correlated with lymphocyte percentage ($r = 0.691$, $P = 0.000$), and non correlations was found with WBC ($r = 0.082$, $P = 0.091$) and lactic acid ($r = 0.073$, $P = 0.132$). **Conclusion** The serum lymphocyte levels in the critically ill patients are related with the severity of sepsis, and monitoring the change in lymphocyte may be an indicator for evaluating the illness and effect of treatment.

[Key words] Lymphocyte; Apoptosis; Sepsis; Systemic inflammatory response syndrome

脓毒症的重要发病机制之一为感染早期机体免疫系统被过度激活,引起“细胞因子风暴”和感染后期机体的细胞凋亡、免疫麻痹^[1-4]。细胞凋亡在脓毒症器官损伤、免疫失衡等方面发挥了重要作用,对脓毒症的预后具有重要影响^[5-8]。免疫细胞凋亡异常是导致免疫抑制、免疫麻痹的重要原因;非免疫细胞凋亡则是导致多器官功能衰竭(MOF)的重要原因^[7];其中,获得性免疫反应主要由淋巴细胞(B细胞和T细胞)介导^[9]。已有研究证实,严重脓毒症患者比非脓毒症患者、健康志愿者淋巴细胞凋亡增多、淋巴细胞计数减少^[10]。因此本研究观察了在非感染性全身炎症反应综合征(SIRS)、脓毒症和严重脓毒症患者中淋巴细胞水平的差异;以其临床结局作为终点事件,观察生存组和死亡组淋巴细胞水平的差异;并对淋巴细胞与急性生理学及慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分、血白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例(N)、血清超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、降钙素原(PCT)及乳酸进行相关性分析,以探讨淋巴细胞水平在脓毒症患者的诊断及预后评估中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料:采用回顾性观察性研究方法。以2011年1月至2013年9月入住北京大学第三医院急诊科重症监护病房(ICU)的非感染性SIRS、脓毒症及严重脓毒症患者作为研究对象。研究符合医学伦理学标准,并得到本院伦理委员会的批准。

诊断标准:按照2001年美国胸科医师学会和美国危重病医学会提出的SIRS、脓毒症及严重脓毒症诊断标准^[11]。

排除标准:①自身免疫系统疾病者;②使用糖类固醇类药物者;③肿瘤患者;④急性心肌梗死者。

共有423例患者入选,其中男性238例,女性

185例;年龄(74.2 ± 13.9)岁。SIRS组患者以心力衰竭(心衰)、消化道出血、气胸等为主要病因;脓毒症和严重脓毒症组患者以肺部感染、泌尿系感染、全身性感染等为主要病因。

1.2 检测指标及分析方法:记录患者入院后24h内病情最为严重时的APACHE II评分,并检测外周血中WBC、N、淋巴细胞比例、淋巴细胞计数、血清hs-CRP、乳酸和PCT。WBC、N、淋巴细胞计数和淋巴细胞比例、血乳酸水平由自动分析仪检测;hs-CRP采用免疫比浊法测定;PCT采用BRAHMS快速半定量法(放免法)测定。标本检测由本院检验科完成。根据患者诊断及预后分组进行比较分析。

1.3 统计学方法:采用SPSS 19.0软件进行数据分析,计量资料各组数据先进行正态性检验和方差齐性检验,符合正态分布和方差齐性的数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析或t检验;不符合正态分布及方差齐性的数据以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,采用非参数检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。两变量之间相关性分析采用Spearman相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者基本临床资料比较(表1):脓毒症组、严重脓毒症组较SIRS组年龄明显升高(均 $P < 0.05$);3组APACHE II评分、住院时间和病死率均随病情严重程度增加呈升高趋势,两两比较差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.2 3组患者检测指标比较(表2):SIRS、脓毒症和严重脓毒症组WBC、N、hs-CRP和PCT水平呈升高趋势;其中严重脓毒症WBC明显高于SIRS组($P < 0.05$),但与脓毒症比较无统计学差异;N、hs-CRP和PCT水平3组间两两比较差异均具有统计学意义

表 1 各组患者基本临床资料比较

组别	例数		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)	住院时间 [d, M(Q _L , Q _U)]	病死率 [% (例)]	
	男性	女性					
SIRS 组	54	24	30	65.6 ± 15.4	7.78 ± 3.72	6.0 (1.0, 9.0)	0 (0)
脓毒症组	177	96	81	74.3 ± 14.4 ^a	13.85 ± 7.22 ^a	12.0 (8.0, 22.0) ^a	10.2 (18) ^a
严重脓毒症组	192	118	74	76.5 ± 12.0 ^a	24.00 ± 9.79 ^{ab}	19.5 (7.0, 29.0) ^{ab}	52.6 (101) ^{ab}
检验值	$\chi^2=5.466$		$F=13.701$	$F=115.800$	$Z=14.911$	$\chi^2=106.257$	
P 值	0.065		0.000	0.000	0.000	0.000	

注: SIRS 为全身炎症反应综合征, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II; 与 SIRS 组比较, ^a $P < 0.05$; 与脓毒症组比较, ^b $P < 0.05$

(均 $P < 0.05$)。SIRS、脓毒症和严重脓毒症组淋巴细胞计数和比例呈降低趋势, 且两两比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。脓毒症、严重脓毒症组乳酸较 SIRS 组明显降低, 但严重脓毒症组乳酸明显高于脓毒症组(均 $P < 0.05$)。

2.3 不同预后两组患者基本临床资料和检测指标比较(表 3~4):死亡组年龄、APACHE II 评分明显高于存活组($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$), 住院时间明显延长($P < 0.05$)。与存活组比较, 死亡组 WBC、N、乳酸、hs-CRP、PCT 水平显著升高, 淋巴细胞计数和淋巴细胞比例显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 3 存活组和死亡组患者基本临床资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)	住院时间 [d, M(Q _L , Q _U)]
		男性	女性			
存活组	273	149	124	73.21 ± 14.49	13.91 ± 8.41	11.0 (8.0, 22.0)
死亡组	150	87	63	76.71 ± 12.21	24.69 ± 9.58	12.0 (4.0, 28.0)
检验值	$\chi^2=0.459$		$t=6.304$	$t=143.811$	$Z=5.509$	
P 值	0.498		0.012	0.000	0.019	

注: APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II

表 2 各组患者 WBC、N、淋巴细胞、乳酸、hs-CRP 和 PCT 的比较

组别	例数	WBC ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	N ($\bar{x} \pm s$)	淋巴细胞计数 [$\times 10^9/L$, M(Q _L , Q _U)]	淋巴细胞比例 ($\bar{x} \pm s$)	乳酸[mmol/L, M(Q _L , Q _U)]	hs-CRP[mg/L, M(Q _L , Q _U)]	PCT[$\mu g/L$, M(Q _L , Q _U)]
SIRS 组	54	7.59 ± 3.27	0.685 ± 0.132	1.53 (0.89, 1.88)	0.225 ± 0.122	2.40 (1.30, 5.10)	4.60 (2.80, 7.52)	0.05 (0.05, 0.05)
脓毒症组	177	8.94 ± 3.95	0.778 ± 0.135 ^a	0.90 (0.65, 1.42) ^a	0.138 ± 0.097 ^a	1.10 (0.80, 2.00) ^a	23.58 (13.49, 49.22) ^a	0.09 (0.05, 0.61) ^a
严重脓毒症组	192	10.32 ± 5.50 ^a	0.831 ± 0.086 ^{ab}	0.80 (0.50, 1.12) ^{ab}	0.106 ± 0.070 ^{ab}	1.40 (1.00, 2.50) ^{ab}	59.77 (19.36, 110.62) ^{ab}	0.63 (0.10, 5.25) ^{ab}
检验值		$F=8.701$	$F=35.611$	$Z=4.592$	$F=37.715$	$Z=12.606$	$Z=43.707$	$Z=15.757$
P 值		0.000	0.000	0.011	0.000	0.000	0.000	0.000

注: WBC 为白细胞计数, N 为中性粒细胞比例, hs-CRP 为超敏 C-反应蛋白, PCT 为降钙素原, SIRS 为全身炎症反应综合征; 与 SIRS 组比较, ^a $P < 0.05$; 与脓毒症组比较, ^b $P < 0.05$

表 4 存活组和死亡组患者 WBC、N、淋巴细胞、乳酸、hs-CRP 和 PCT 的比较

组别	例数	WBC ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	N ($\bar{x} \pm s$)	淋巴细胞计数 [$\times 10^9/L$, M(Q _L , Q _U)]	淋巴细胞比例 ($\bar{x} \pm s$)	乳酸[mmol/L, M(Q _L , Q _U)]	hs-CRP [mg/L, M(Q _L , Q _U)]	PCT [$\mu g/L$, M(Q _L , Q _U)]
存活组	273	8.89 ± 3.98	0.776 ± 0.120	1.05 (0.70, 1.54)	0.143 ± 0.097	1.30 (0.90, 2.49)	21.71 (6.39, 54.40)	0.08 (0.05, 0.59)
死亡组	150	10.29 ± 5.82	0.809 ± 0.130	0.90 (0.50, 1.29)	0.123 ± 0.098	1.80 (1.10, 2.90)	50.94 (19.21, 97.13)	0.74 (0.13, 5.83)
检验值		$t=8.507$	$t=6.919$	$Z=3.265$	$t=4.400$	$Z=3.017$	$Z=5.768$	$Z=6.515$
P 值		0.004	0.009	0.001	0.037	0.003	0.000	0.000

注: WBC 为白细胞计数, N 为中性粒细胞比例, hs-CRP 为超敏 C-反应蛋白, PCT 为降钙素原

2.4 相关分析(表 5):淋巴细胞计数与淋巴细胞比例呈显著正相关 ($P=0.000$); 与 N、hs-CRP、PCT 和 APACHE II 评分均呈显著负相关(均 $P=0.000$), 与 WBC、乳酸则均无相关性(均 $P > 0.05$)。

3 讨论

脓毒症被认为是失控的全身性炎症反应^[12], 然而目前临床上虽然使用了包括大剂量糖皮质激素、抗内毒素的多克隆和单克隆抗体, 以及各种炎症介质如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 (IL-1)、脂多糖、一氧化氮抑制剂(抗氧化剂)等特异性治疗方法, 均未获有效结论^[13-14]。因此, 基于过度炎症反应引起脓毒症患者发病、病程进展以及死亡的理论仍不明确, 目前倾向的观点是: ① 治疗时机、某种治疗药物或手段不合适。所有给药的患者可能已经经过了 SIRS 期, 进入了代偿性抗炎反应综合征(CARS)期, 此时

表 5 脓症患者淋巴细胞计数与各指标的相关性

指标	r 值	P 值
淋巴细胞计数与淋巴细胞比例	0.691	0.000
淋巴细胞计数与 WBC	0.082	0.091
淋巴细胞计数与 N	-0.597	0.000
淋巴细胞计数与乳酸	0.073	0.132
淋巴细胞计数与 hs-CRP	-0.298	0.000
淋巴细胞计数与 PCT	-0.304	0.000
淋巴细胞计数与 APACHE II	-0.214	0.000

注: WBC 为白细胞计数, N 为中性粒细胞比例, hs-CRP 为超敏 C-反应蛋白, PCT 为降钙素原, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II

给药时机不合适,导致治疗失败。②脓毒症的病理生理改变具有群体异质性、不同病原体导致的脓毒症状态的差异,与治疗结局的相关性未被认识。然而,目前缺少客观的指标区分脓毒症的不同阶段。而细胞凋亡、免疫麻痹在脓毒症中的相关作用机制日益受到关注^[15]。脓毒症时可引起细胞的大量凋亡^[16-17]。越来越多的证据表明细胞凋亡和脓毒症的预后密切相关,而基于凋亡理论的干预在动物模型中取得了进展,针对凋亡及凋亡通路的靶向治疗作为单独治疗和(或)辅助治疗措施有可能作为治疗脓毒症的新途径^[13,18]。脓毒症时大量淋巴细胞凋亡可促使机体处于免疫抑制状态,无法有效调控特异性免疫反应以抵抗病原体的感染,导致感染进展、多器官功能障碍综合征(MODS)甚至死亡。相关研究表明,在脓毒症患者中淋巴细胞凋亡增加,与病情的发展和预后有一定关系^[19]。但关于评估脓毒症患者外周血淋巴细胞计数、淋巴细胞比例的研究不多,因此本研究在非感染性 SIRS、脓毒症和严重脓毒症患者中比较了二者的差异,结果发现随着炎症反应程度的加重,淋巴细胞计数、淋巴细胞比例均呈显著降低趋势;相关炎症指标 WBC、N、乳酸、hs-CRP 和 PCT 随着炎症反应程度的加重呈显著升高趋势。死亡组 APACHE II 评分、WBC、N、乳酸、hs-CRP 和 PCT 水平明显高于存活组,而淋巴细胞水平则明显下降。Spearman 相关分析发现,淋巴细胞计数与淋巴细胞比例呈显著正相关,与 N、hs-CRP、PCT 和 APACHE II 评分则呈显著负相关。

机体获得性免疫反应主要由淋巴细胞介导,在细胞因子和特异性抗原刺激下淋巴细胞迅速扩增,产生特异性免疫反应。正常情况下的淋巴细胞凋亡具有自身清除或维持免疫细胞活化的作用;而在脓毒症时淋巴细胞凋亡显著增加^[9]。在对脓毒性休克患者外周血淋巴细胞凋亡的研究中发现,脓毒性休克比非脓毒症患者和健康志愿者淋巴细胞凋亡明显增多^[10]。在对脓毒症患儿的研究中发现,淋巴细胞绝对数低于 $1 \times 10^9/L$ 且持续超过 7 d 者几乎均发展为 MOF,是死亡的独立危险因素^[20-21]。Hotchkiss 等^[22]在脓毒症和非脓毒症患者的比较研究中亦有类似发现。国内林玲等^[23]在外科危重病患者的研究中亦观察到相同结论。

Fas/FasL 途径在脓毒症淋巴细胞凋亡过程中发挥重要作用。有研究发现,脓毒症动物模型 FasL 表达明显增加^[24];盲肠结扎穿孔术(CLP)造成的脓毒症模型动物,胸腺、脾脏或肠淋巴结处淋巴细胞表面

Fas 抗原表达增加,细胞凋亡明显,用抗 Fas 抗体阻断 Fas 抗原后其生存率显著增加^[25]。Ayala 等^[26]证实,CLP 脓毒症模型动物的胸腺、骨髓和脾脏中成熟及不成熟的淋巴细胞凋亡明显增加,而且脓毒症小鼠脾脏 CD4 T 细胞凋亡增加与其表面 Fas 和 FasL 表达显著增加密切相关,FasL 缺陷小鼠 CD4 T 细胞凋亡未发现表达增加现象^[27]。脓毒症时大量淋巴细胞凋亡可促使机体处于免疫抑制状态,无法有效调控特异性免疫反应以抵抗病原体的感染,导致感染加重、MODS 甚至死亡。以上与本研究的结果相一致,提示随着病情的加重,淋巴细胞计数、淋巴细胞比例呈下降趋势。Ertel 等^[28]和 Matute-Bello 等^[29]使用凋亡抑制剂抑制淋巴细胞凋亡可明显改善脓毒症预后,也就是说抑制淋巴细胞异常凋亡可以改善其预后,而过表达凋亡抑制蛋白 Bcl-2 也可提高脓毒症的生存率。

淋巴细胞计数、淋巴细胞比例减少是 ICU 患者最常见的异常指标之一。随着病情程度的加重,淋巴细胞计数、淋巴细胞比例呈降低趋势,因此,二者可能反映脓毒症的严重程度。Payen 等^[30]认为免疫治疗可能是脓毒症的潜在治疗手段和方法,动态监测其水平可能作为判断脓毒症患者治疗效果及预后的辅助评估指标。

本研究的缺陷:①仅为一项回顾性的临床研究,人群仅局限于 ICU 患者;②本研究为观察性研究;③入选患者基础合并症较多,观察指标受其影响。因此,有必要对适宜人群进行相关深入研究。

参考文献

- [1] Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(5):695-701.
- [2] Li J, Carr B, Goyal M, et al. Sepsis: the inflammatory foundation of pathophysiology and therapy[J]. *Hosp Pract (1995)*, 2011, 39(3): 99-112.
- [3] 胡晓光,刘恩贺,蔡常洁. 髓源性抑制细胞在脓毒症中的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(4):251-253.
- [4] Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(10):776-787.
- [5] Bantel H, Schulze-Osthoff K. Cell death in sepsis: a matter of how, when, and where[J]. *Crit Care*, 2009, 13(4):173.
- [6] Messaris E, Memos N, Chatzigianni E, et al. Time-dependent mitochondrial-mediated programmed neuronal cell death prolongs survival in sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(8):1764-1770.
- [7] Leslie M. Immunology. Stalling sepsis? [J]. *Science*, 2012, 337(6098): 1036.
- [8] Peter ME. Programmed cell death: Apoptosis meets necrosis [J]. *Nature*, 2011, 471(7338):310-312.
- [9] Wesche DE, Lomas-Neira JL, Perl M, et al. Leukocyte apoptosis and its significance in sepsis and shock[J]. *J Leukoc Biol*, 2005, 78(2):325-337.
- [10] Le Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, et al. Early circulating

lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome[J]. Shock, 2002, 18(6): 487-494.

[11] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATIS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250-1256.

[12] Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS [J]. Crit Care Med, 1996, 24(7): 1125-1128.

[13] Paunel-Görgülü A, Kirichevska T, Lögters T, et al. Molecular mechanisms underlying delayed apoptosis in neutrophils from multiple trauma patients with and without sepsis [J]. Mol Med, 2012, 18: 325-335.

[14] Hattori Y, Takano K, Teramae H, et al. Insights into sepsis therapeutic design based on the apoptotic death pathway[J]. J Pharmacol Sci, 2010, 114(4): 354-365.

[15] Shimaoka M, Park EJ. Advances in understanding sepsis[J]. Eur J Anaesthesiol Suppl, 2008, 42: 146-153.

[16] Giamarellos-Bourboulis EJ. What is the pathophysiology of the septic host upon admission?[J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 36 Suppl 2: S2-5.

[17] 李敏如, 汪根树, 张琪, 等. 肝移植术后早期合并脓毒症患者的免疫功能障碍[J]. 中华普通外科杂志, 2012, 27(6): 467-470.

[18] 汤超, 刘朝奇, 韩强. 脓毒症免疫干预措施的研究进展[J]. 中国全科医学, 2013, 16(9): 1020-1022.

[19] Heidecke CD, Hensler T, Weighardt H, et al. Selective defects of T lymphocyte function in patients with lethal intraabdominal infection[J]. Am J Surg, 1999, 178(4): 288-292.

[20] Faubel S, Edelstein CL. Caspases as drug targets in ischemic organ injury [J]. Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord, 2005, 5(3): 269-287.

[21] Felmet KA, Hall MW, Clark RS, et al. Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure [J]. J Immunol, 2005, 174(6): 3765-3772.

[22] Hotchkiss RS, Osmon SB, Chang KC, et al. Accelerated lymphocyte death in sepsis occurs by both the death receptor and mitochondrial pathways[J]. J Immunol, 2005, 174(8): 5110-5118.

[23] 林玲, 蔡秀军, 潘孔寒. 外科危重病患者外周血淋巴细胞凋亡与预后的关系[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(1): 25-27.

[24] Wesche-Soldato DE, Swan RZ, Chung CS, et al. The apoptotic pathway as a therapeutic target in sepsis [J]. Curr Drug Targets, 2007, 8(4): 493-500.

[25] Wesche-Soldato DE, Chung CS, Lomas-Neira J, et al. In vivo delivery of caspase-8 or Fas siRNA improves the survival of septic mice[J]. Blood, 2005, 106(7): 2295-2301.

[26] Ayala A, Herdon CD, Lehman DL, et al. Differential induction of apoptosis in lymphoid tissues during sepsis: variation in onset, frequency, and the nature of the mediators [J]. Blood, 1996, 87(10): 4261-4275.

[27] Ayala A, Chung CS, Xu YX, et al. Increased inducible apoptosis in CD4+ T lymphocytes during polymicrobial sepsis is mediated by Fas ligand and not endotoxin[J]. Immunology, 1999, 97(1): 45-55.

[28] Ertel W, Keel M, Stocker R, et al. Detectable concentrations of Fas ligand in cerebrospinal fluid after severe head injury[J]. J Neuroimmunol, 1997, 80(1-2): 93-96.

[29] Matute-Bello G, Liles WC, Steinberg KP, et al. Soluble Fas ligand induces epithelial cell apoptosis in humans with acute lung injury (ARDS)[J]. J Immunol, 1999, 163(4): 2217-2225.

[30] Payen D, Monneret G, Hotchkiss R. Immunotherapy—a potential new way forward in the treatment of sepsis [J]. Crit Care, 2013, 17(1): 118.

(收稿日期: 2013-10-29)
(本文编辑: 李银平)

·读者·作者·编者·

本刊常用的不需要标注中文的缩略语(一)

- 急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)
- 急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)
- 急性肺损伤(acute lung injury, ALI)
- 呼吸机相关性肺损伤(ventilator induced lung injury, VILI)
- 社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)
- 医院获得性肺炎(hospital acquired pneumonia, HAP)
- 慢性阻塞性肺疾病
(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)
- 急性呼吸窘迫综合征
(acute respiratory distress syndrome, ARDS)
- 全身炎症反应综合征
(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)
- 代偿性抗炎反应综合征
(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)
- 多器官功能障碍综合征
(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)
- 多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)
- 格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma score, GCS)
- 格拉斯哥预后评分(Glasgow outcome score, GOS)
- 简化急性生理学评分
(simplified acute physiology score, SAPS)
- 急性生理学及慢性健康状况评分系统
(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE)
- 序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)
- 急诊内科评分(emergency internal medicine score, REMS)
- 急诊脓毒症死亡风险评分
(the mortality in emergency department sepsis, MEDS 评分)
- 早期目标导向治疗(early goal-directed therapy, EGDT)
- 集束化治疗(Bundles)
- 随机对照临床试验(randomized controlled trial, RCT)
- 心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)
- 肠外营养(parenteral nutrition, PN)
- 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)
- 白细胞介素(interleukin, IL)
- 核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)
- 转化生长因子- β
(transforming growth factor- β , TGF- β)
- 降钙素原(procalcitonin, PCT)
- B型脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)
- C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)
- 超敏C-反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)
- 高迁移率族蛋白 B1(high mobility group protein B1, HMGB1)
- 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)
- Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)
- 人白细胞 DR 抗原(human leukocyte antigen-DR, HLA-DR)
- 肝素结合蛋白(heparin-binding protein, HBP)