

社区获得性肺炎患者细胞免疫功能变化及预后危险因素分析

丁婷婷 高磊 郑凌 叶静 赵卉

安徽医科大学第二附属医院呼吸与危重症医学科,安徽合肥 230601

通信作者:赵卉,Email:zhaohuichenxi@126.com

【摘要】 目的 分析社区获得性肺炎(CAP)患者细胞免疫功能变化特点及预后危险因素。方法 回顾性分析2018年6月至2019年2月入住安徽医科大学第二附属医院呼吸与危重症医学科CAP患者的病例资料。根据住院结局及出院28d随访情况将患者分为生存组和死亡组,此外,根据住院期间病原学结果将病原学阳性患者分为细菌组、真菌组及混合组,分析各组间一般资料、血气分析指标、血浆白蛋白、细胞免疫功能、炎性因子、总住院时间等的差异;采用Pearson或Spearman相关分析与预后相关指标间的相关性;并对患者死亡因素进行Logistic回归分析。结果 共纳入106例患者,其中生存69例,死亡37例;病原学阳性患者56例,其中细菌感染27例,真菌感染11例,混合感染18例。与生存组比较,死亡组血浆白蛋白、总T细胞计数、CD4⁺T细胞计数、CD8⁺T细胞计数明显降低,体温、pH值、急性生理学及慢性健康状况评分II(APACHE II)评分、降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)明显升高,总住院时间明显缩短,而两组间性别、年龄、平均动脉压、动脉血氧分压、CD4⁺/CD8⁺比值、调节性T细胞/效应T细胞比值(TREG/TEF)差异均无统计学意义。血浆白蛋白、总住院时间、APACHE II评分、CD4⁺T细胞计数、CD8⁺T细胞计数、CD4⁺/CD8⁺比值、PCT、IL-6、CRP与死亡结局相关(r 值分别为-0.480、-0.209、0.203、-0.279、-0.270、0.271、0.247、0.410、0.329,均 $P<0.05$)。Logistic二元回归分析显示,血浆白蛋白、CD4⁺T细胞计数、CD8⁺T细胞计数、CD4⁺/CD8⁺比值降低,APACHE II评分、PCT、IL-6、CRP升高及总住院时间延长为死亡结局的独立影响因素(均 $P<0.05$)。相关性分析显示,APACHE II评分与血浆白蛋白呈负相关($r=-0.375, P<0.05$),与CRP、IL-6呈正相关(r 值分别为0.363、0.333,均 $P<0.05$);血浆白蛋白与IL-6呈负相关($r=-0.372, P<0.05$);PCT与CD4⁺T细胞呈负相关($r=-0.354, P<0.05$);CRP与总住院时间呈负相关($r=-0.356, P<0.05$);其他与死亡相关指标间均无相关性。不同病原菌感染患者在细胞免疫功能及炎性因子表达上差异均无统计学意义。结论 细胞免疫功能紊乱、低蛋白血症、APACHE II评分及炎症指标升高为CAP患者死亡的影响因素;除常规抗感染治疗外,纠正患者低蛋白血症、监测细胞免疫功能对预测CAP患者病情严重程度和预后有重要意义。

【关键词】 社区获得性肺炎; 细胞免疫功能; 低蛋白血症; 降钙素原; 预后

基金项目:国家自然科学基金(81670060)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.005

Analysis of the characteristics of cellular immune function and its prognostic risk factors in patients with community-acquired pneumonia

Ding Tingting, Gao Lei, Zheng Ling, Ye Jing, Zhao Hui

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui, China

Corresponding author: Zhao Hui, Email: zhaohuichenxi@126.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the characteristics of cellular immune function and its prognostic risk factors in patients with community-acquired pneumonia (CAP). **Methods** The clinical data of patients diagnosed as CAP admitted to department of respiratory and critical care medicine of the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University from June 2018 to February 2019 were retrospectively analyzed. The patients were divided into survival group and death group according to the mortality at discharge and 28-day survival after hospital discharge; in addition, they were divided into bacterial group, fungi group and mixed infection group according to pathogen results at discharge. The differences of general clinical characteristics, arterial blood gas analysis indexes, plasma albumin, cellular immune function, inflammatory cytokines, the length of hospital stay among groups were analyzed. The correlation between the prognosis-related indicators in patients were analyzed by Pearson test or Spearman test, and Logistic regression model was used to analyze the risk factors of patients in non-survival group. **Results** 106 patients were finally enrolled, 69 of whom were survived, and 37 dead. Among 56 patients with pathogen results, 27 were diagnosed as bacterial infection, 11 as fungal infection, and 18 with mixed infection. Compared with the survival group, plasma albumin level, total T cell count, CD4⁺T cell count, CD8⁺T cell count were decreased in the death group, temperature, pH, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) were increased, and the length of hospital stay was significantly shortened. While

there was no significant difference in gender, age, mean arterial pressure, arterial oxygen pressure, CD4⁺/CD8⁺, regulation T cell/effect T cell (TREG/TEF) between the two groups. Correlation analysis showed that plasma albumin, the length of hospital stay, APACHE II score, CD4⁺T cell count, CD8⁺T cell count, CD4⁺/CD8⁺, PCT, IL-6, CRP were correlated with death (*r* value was -0.480, -0.209, 0.203, -0.279, -0.270, 0.271, 0.247, 0.410, 0.329, all *P* < 0.05). Logistic regression analysis showed that plasma albumin, CD4⁺T cell count, CD8⁺T cell count, CD4⁺/CD8⁺ decreased; APACHE II score, PCT, IL-6, and CRP increased; the length of hospital stay were correlated with death, and all were independent risk factors for death in CAP patients (all *P* < 0.05). Correlation analysis showed that the APACHE II score was negatively related to plasma albumin (*r* = -0.375, *P* < 0.05), positively related to CRP and IL-6 (*r* value was 0.363 and 0.333 respectively, both *P* < 0.05); negative correlation between plasma albumin and IL-6 (*r* = -0.372, *P* < 0.05), PCT and CD4⁺T cell count (*r* = -0.354, *P* < 0.05), CRP and the length of hospital stay (*r* = -0.356, *P* < 0.05). There were no significant correlations between the others. There was no significant difference in cellular immune function or inflammatory factor expression between different pathogenic infections. **Conclusions** Cellular immune dysfunction, hypoproteinemia, APACHE II score and elevated inflammatory index are all influential factors for the death of CAP patients. Apart from conventional anti-infective treatment, the symptoms of hypoproteinemia and cellular immune function can predict the severity and prognosis of CAP patients.

【Key words】 Community-acquired pneumonia; Cellular immune function; Hypoproteinemia; Procalcitonin; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81670060)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.005

社区获得性肺炎(CAP)是指在医院外罹患的感染性肺实质(含肺泡壁,即广义上的肺间质)炎症,包括具有明确潜伏期的病原体感染在入院后于潜伏期内发生的肺炎^[1]。虽然近年来抗菌药物研发及应用有很大进展,但CAP仍是导致呼吸科患者尤其是老年患者住院和死亡的主要原因。T细胞亚群失衡是免疫抑制和感染的重要原因,在参与细胞免疫和炎症反应中具有重要作用^[2-5]。本研究通过回顾性分析CAP住院患者的临床资料,探讨CAP患者细胞免疫功能、急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)、炎症指标等与死亡结局的相关性及各指标之间的相关性,以及预后危险因素,为评估CAP病情发展及预后提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选取2018年6月至2019年2月入住本院呼吸与危重症医学科病房的CAP患者。

1.1.1 入选标准:①经临床表现、体征、实验室及影像学检查证实符合2016年版《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南》诊断标准;②近3个月无其他感染性疾病。

1.1.2 排除标准:①住院24h内死亡或自动出院者;②恶性肿瘤、免疫缺陷或近期使用免疫抑制剂者。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会审批(审批号:YJ-YX2019-014),治疗及检测均获得过患者或家属的知情同意。

1.2 资料收集:①患者性别、年龄、入院体温、平均动脉压(MAP)、基础疾病[包括慢性阻塞性肺疾病(COPD)、脑血管疾病、慢性心功能不全、慢性肾功能不全、肝功能不全、糖尿病等]及总住院时

间;②患者动脉血气分析[动脉血氧分压(PaO₂)、pH值]、血浆白蛋白水平、细胞免疫功能[包括总T细胞计数、CD4⁺T细胞计数、CD8⁺T细胞计数、CD4⁺/CD8⁺比值、调节性T细胞/效应T细胞比值(TREG/TEF)]、降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)等实验室指数数值;③胸部X线或CT等影像学资料;④APACHE II评分;⑤住院结局及出院28d预后。

1.3 分组:①根据预后将患者分为生存组和死亡组;②根据住院期间病原学结果,将患者分为细菌组、真菌组和混合组。

1.4 统计学分析:采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。所有计量资料行正态性检验,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用*t*检验和方差分析;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,组间比较采用秩和检验。采用Pearson或Spearman相关分析筛选出与死亡相关的指标,并采用Logistic回归分析法分析预后危险因素。*P* < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入选患者一般情况:入选122例患者,排除资料不完整16例,最终106例纳入研究分析。其中,男性80例,女性26例;年龄27~92岁,中位年龄75.0(67.0, 81.0)岁;基础疾病:COPD 43例,慢性心功能不全31例,慢性肾功能不全16例,脑血管疾病27例,肝功能不全7例,糖尿病23例;死亡37例,其中住院期间死亡18例,放弃治疗后28d随访死亡19例;生存69例。住院期间病原学阳性患者

表 1 不同预后两组 CAP 患者一般资料比较

指标	生存组 (n=69)	死亡组 (n=37)	$\chi^2/U/t$ 值	P 值
性别 (例,男/女)	49/20	31/6	-0.746	0.151
年龄 [岁, $M(Q_L, Q_U)$]	75.0 (65.5, 81.2)	76.0 (68.5, 81.4)	0.677	0.499
入院体温 [°C, $M(Q_L, Q_U)$]	36.8 (36.5, 37.0)	37.0 (36.6, 37.6)	2.036	0.042
MAP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	94.60 ± 17.16	89.80 ± 17.89	1.356	0.178
PaO ₂ [mmHg, $M(Q_L, Q_U)$]	68.0 (52.0, 88.0)	57.0 (41.5, 84.5)	-1.561	0.118
pH 值 [$M(Q_L, Q_U)$]	7.36 (7.29, 7.45)	7.44 (7.34, 7.49)	2.051	0.040
血浆白蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	32.20 ± 5.34	26.10 ± 5.55	5.583	0.000
总住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	17.0 (12.0, 33.5)	12.0 (5.0, 22.5)	-2.464	0.014
APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	14.42 ± 5.22	16.46 ± 3.66	-2.343	0.021
总 T 细胞计数 [$\times 10^6/L, M(Q_L, Q_U)$]	508 (269, 708)	287 (178, 476)	-2.793	0.005
CD4 ⁺ T 细胞计数 [$\times 10^6/L, M(Q_L, Q_U)$]	277 (144, 453)	166 (128, 277)	-2.443	0.015
CD8 ⁺ T 细胞计数 [$\times 10^6/L, M(Q_L, Q_U)$]	200 (102, 293)	90.5 (48, 166)	-3.581	0.000
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值 [$M(Q_L, Q_U)$]	1.54 (0.88, 2.23)	1.88 (1.05, 3.15)	-1.739	0.082
TREG/TEF 比值 [$M(Q_L, Q_U)$]	1.69 (1.06, 2.52)	1.34 (0.78, 2.24)	-1.253	0.210
PCT [$\mu\text{g/L}, M(Q_L, Q_U)$]	0.19 (0.06, 1.12)	1.16 (0.42, 2.50)	-3.696	0.000
IL-6 [$\mu\text{g/L}, M(Q_L, Q_U)$]	15.35 (7.15, 57.70)	127.32 (56.92, 244.81)	-5.419	0.000
CRP [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	26.22 (11.92, 110.95)	149.91 (70.43, 233.75)	-3.944	0.000

注: CAP 为社区获得性肺炎, MAP 为平均动脉压, PaO₂ 为动脉血氧分压, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, TREG/TEF 为调节性 T 细胞 / 效应 T 细胞比值, PCT 为降钙素原, IL-6 为白细胞介素-6, CRP 为 C-反应蛋白; 1 mmHg=0.133 kPa

56 例, 其中细菌感染 27 例, 真菌感染 11 例, 混合感染 18 例。

2.2 生存组与死亡组患者一般资料比较 (表 1): 与生存组比较, 死亡组体温、pH 值、APACHE II 评分、PCT、IL-6、CRP 均明显升高, 血浆白蛋白、总 T 细胞计数、CD4⁺T 细胞计数、CD8⁺T 细胞计数明显降低, 总住院时间明显缩短 (均 $P < 0.05$), 而两组间性别、年龄、MAP、PaO₂、CD4⁺/CD8⁺ 比值、TREG/TEF 比值差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.3 各指标与死亡结局的相关性 (表 2): 血浆白蛋白、总住院时间、APACHE II 评分、CD4⁺T 细胞计数、CD8⁺T 细胞计数、CD4⁺/CD8⁺ 比值、PCT、IL-6、CRP 与死亡结局相关 (均 $P < 0.05$), 而年龄、体温、MAP、PaO₂、pH 值、总 T 细胞计数、TREG/TEF 比值则与死亡结局无关 (均 $P > 0.05$)。

表 2 CAP 患者临床各指标与死亡结局的相关性分析

指标	死亡		指标	死亡	
	r 值	P 值		r 值	P 值
年龄	0.066	0.501	总 T 细胞计数	-0.233	0.200
入院体温	0.176	0.072	CD4 ⁺ T 细胞计数	-0.247	0.014
MAP	-0.132	0.178	CD8 ⁺ T 细胞计数	-0.362	0.000
PaO ₂	-0.152	0.119	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值	0.257	0.011
pH 值	0.183	0.060	TREG/TEF 比值	-0.125	0.212
血浆白蛋白	-0.480	0.000	PCT	0.377	0.000
总住院时间	-0.240	0.013	IL-6	0.559	0.000
APACHE II 评分	0.203	0.037	CRP	0.385	0.000

注: CAP 为社区获得性肺炎, MAP 为平均动脉压, PaO₂ 为动脉血氧分压, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, TREG/TEF 为调节性 T 细胞 / 效应 T 细胞比值, PCT 为降钙素原, IL-6 为白细胞介素-6, CRP 为 C-反应蛋白

2.4 CAP 患者死亡相关因素的 Logistic 二元回归分析 (表 3): 血浆白蛋白、APACHE II 评分、总住院时间、CD4⁺T 细胞计数、CD8⁺T 细胞计数、CD4⁺/CD8⁺ 比值、PCT、IL-6、CRP 均为 CAP 患者死亡结局的独立影响因素 ($P < 0.05$)。

表 3 CAP 患者死亡相关因素的 Logistic 二元回归分析

指标	β 值	χ^2 值	P 值
血浆白蛋白	-0.203	6.551	0.000
APACHE II 评分	0.065	0.397	0.048
总住院时间	-0.057	3.554	0.019
CD4 ⁺ T 细胞计数	-0.009	3.541	0.014
CD8 ⁺ T 细胞计数	0.000	0.007	0.004
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值	1.094	2.678	0.007
PCT	-0.007	0.005	0.034
IL-6	0.015	1.611	0.001
CRP	0.007	3.122	0.000

注: CAP 为社区获得性肺炎, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, PCT 为降钙素原, IL-6 为白细胞介素-6, CRP 为 C-反应蛋白

2.5 死亡相关各指标间的相关性 (表 4): APACHE II 评分与血浆白蛋白呈负相关, 与 IL-6 及 CRP 呈正相关 (均 $P < 0.05$)。血浆白蛋白与 IL-6 呈负相关 ($P < 0.05$)。PCT 与 CD4⁺T 细胞计数呈负相关 ($P < 0.05$)。CRP 与总住院时间呈负相关 ($P < 0.05$)。

2.6 与死亡相关资料在病原学阳性患者间的差异分析 (表 5): 细菌组、真菌组、混合组患者间与死亡结局相关指标差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。提示不同病原菌感染在细胞免疫功能及炎性因子表达上可能没有差异。

表4 与CAP患者死亡相关各指标间的相关性

指标	APACHE II		血浆白蛋白		CD4 ⁺		CD8 ⁺		CD4 ⁺ /CD8 ⁺		PCT		IL-6		CRP		总住院时间	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值
APACHE II	1		-0.375	0.022	-0.231	0.189	-0.220	0.212	-0.030	0.867	0.269	0.112	0.333	0.044	0.363	0.027	0.035	0.838
血浆白蛋白	-0.375	0.022	1		-0.047	0.791	0.123	0.488	-0.207	0.239	0.065	0.708	-0.372	0.024	-0.002	0.992	0.045	0.789
CD4 ⁺	-0.231	0.189	-0.047	0.791	1		0.249	0.156	0.371	0.031	-0.354	0.043	-0.262	0.135	-0.272	0.120	0.076	0.669
CD8 ⁺	-0.220	0.212	0.123	0.488	0.249	0.156	1		-0.523	0.001	-0.161	0.370	-0.150	0.397	0.084	0.638	-0.113	0.523
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-0.030	0.867	-0.207	0.239	0.371	0.031	-0.523	0.001	1		-0.084	0.642	0.050	0.780	-0.239	0.174	0.001	0.997
PCT	0.269	0.112	0.065	0.708	-0.354	0.043	-0.161	0.370	-0.084	0.642	1		-0.041	0.813	0.296	0.080	-0.177	0.303
IL-6	0.333	0.044	-0.372	0.024	-0.262	0.135	-0.150	0.397	0.050	0.780	-0.041	0.813	1		0.247	0.140	-0.251	0.134
CRP	0.363	0.027	-0.002	0.992	-0.272	0.120	0.084	0.638	-0.239	0.174	0.296	0.080	0.247	0.140	1		-0.356	0.031
总住院时间	0.035	0.838	0.045	0.789	0.076	0.669	-0.113	0.523	0.001	0.997	-0.177	0.303	-0.251	0.134	-0.356	0.031	1	

注：CAP为社区获得性肺炎，APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分II，PCT为降钙素原，IL-6为白细胞介素-6，CRP为C-反应蛋白；空白代表无此项

表5 不同病原菌检测结果各组CAP患者各临床指标比较($\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_L, Q_U)$)

组别	例数(例)	APACHE II(分)	总T细胞计数($\times 10^6/L$)	CD4 ⁺ T细胞计数($\times 10^6/L$)
细菌组	27	15.67 ± 4.73	392(247, 612)	208(131, 396)
真菌组	11	14.91 ± 3.02	373(266, 585)	205(165, 415)
混合组	18	15.11 ± 4.28	232(179, 715)	146(123, 330)
F/H值		0.158	0.488	0.934
P值		0.854	0.784	0.627

组别	例数(例)	CD8 ⁺ T细胞计数($\times 10^6/L$)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值	TREG/TEF比值
细菌组	27	173(103, 283)	1.47(0.76, 2.28)	1.55(0.92, 2.11)
真菌组	11	162(58, 200)	1.34(1.02, 2.41)	1.27(0.98, 2.46)
混合组	18	90(44, 372)	1.68(1.16, 3.15)	1.32(0.75, 2.58)
H值		2.081	2.486	0.252
P值		0.353	0.289	0.882

组别	例数(例)	PCT($\mu g/L$)	IL-6($\mu g/L$)	CRP(mg/L)
细菌组	27	0.17(0.07, 1.17)	24.20(10.50, 66.02)	54.80(17.22, 109.91)
真菌组	11	0.16(0.03, 0.28)	9.20(3.81, 71.62)	22.00(8.40, 215.70)
混合组	18	0.58(0.15, 1.46)	36.55(8.93, 217.78)	124.57(36.35, 177.78)
H值		2.697	2.853	3.163
P值		0.260	0.240	0.206

注：CAP为社区获得性肺炎，APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分II，TREG/TEF为调节性T细胞/效应T细胞比值，PCT为降钙素原，IL-6为白细胞介素-6，CRP为C-反应蛋白

3 讨论

人体免疫系统分为特异性免疫和非特异性免疫，其中特异性免疫又分为体液免疫及细胞免疫，T细胞亚群主要执行细胞免疫应答。T细胞的免疫调节作用由CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞完成，CD4⁺T细胞主要发挥抗感染免疫作用，可产生多种重要的细胞因子；CD8⁺T细胞主要参与细胞毒性反应，可特异性杀伤靶细胞^[6]。正常情况下，体内T细胞亚群相互制约，使机体免疫功能达到动态平衡。

CAP的发生是机体与致病微生物相互作用的结果，对于部分严重CAP患者，常表现为免疫系统功能障碍、清除病原体能力低下，甚至发展为严重

的脓毒症^[7]。CAP发生时，刺激CD4⁺T细胞大量增殖及分化为辅助性T细胞(Th1、Th2)等淋巴细胞，开始产生免疫应答。人体内广泛存在一种Fas基因，属于肿瘤坏死因子，Fas及其配体在人体淋巴细胞发育、分化及介导细胞凋亡中有重要作用。机体感染时，体内Fas及其配体基因调节紊乱，可诱导免疫细胞凋亡信号改变，从而引发CD4⁺T细胞凋亡，导致机体免疫功能改变^[8-9]。重症感染时常表现为CD4⁺T细胞计数及CD4⁺/CD8⁺比值显著下降，CD8⁺T细胞计数上升。本研究显示，与生存组相比，死亡组患者CD4⁺T细胞计数、CD8⁺T计数细胞均有明显下降，考虑为：CD4⁺T细胞可提高吞噬细胞活性，加强B细胞反应，并促进CD8⁺T细胞扩增，对保持CD8⁺T细胞监控和杀伤功能有重要作用，机体感染时CD4⁺T细胞凋亡，致使这一作用减弱^[10-11]。CD4⁺/CD8⁺比值反映机体的综合免疫功能状态，比值降低常提示机体细胞免疫功能抑制。本研究中死亡组与生存组CD4⁺/CD8⁺比值差异无统计学意义，但CD4⁺/CD8⁺比值与死亡结局显著相关，提示CAP患者感染后免疫功能受到不同程度损害，死亡患者细胞亚群变化差异更大，是病情较重的表现，故两组患者结果虽无统计学意义，但CD4⁺/CD8⁺比值仍为预测死亡的独立危险因素。

PCT由甲状腺C细胞产生，当严重感染并伴有全身表现时，PCT水平可显著增高，特异度及敏感度可高达100%^[12]。IL-6是机体早期促炎细胞因子，能够促进自由基、缓激肽、组胺等物质产生，加重组织损伤。Pathan等^[13]研究显示，IL-6还可使心肌收缩功能减弱，可用于预测感染严重程度。CRP亦是一种重要的炎性因子。三者作为诊断全身感染性疾病的临床价值已得到广泛认同。APACHE II评分系统现已被广泛应用于危重病患者病情严重程度

和预后的评价,其分值越高,患者病死率越高。本研究中死亡组与生存组 APACHE II 评分、PCT、IL-6、CRP 及总住院时间差异均有统计学意义,且各指标与死亡结局密切相关。对上述指标进行相关分析发现, APACHE II 评分与 CRP、IL-6 呈正相关,提示病情严重时,相应炎症因子可同步性升高。同时,在对细胞免疫功能及上述指标之间进行相关性分析时发现, CD4⁺T 细胞与 PCT 呈负相关,提示机体严重感染时, T 细胞亚群失衡、CD4⁺T 细胞显著下降,机体细胞免疫功能紊乱。进一步提示其在评估 CAP 患者病情严重程度、预测结局中有重要作用。

本研究还显示, CAP 患者白蛋白水平、总住院时间与死亡结局有关,且白蛋白水平与 APACHE II 评分呈负相关,提示低蛋白血症患者机体感染风险加大,病情严重且预后不良。有研究显示,机体感染时,血清白蛋白分解速率增加,半衰期明显缩短,可能与白蛋白 mRNA 表达受抑有关^[14]。因此,积极控制肺部感染,同时给予营养支持有利于改善患者全身情况。但对于静脉输注白蛋白纠正低蛋白血症是否有利于感染的控制和减少并发症,目前国内外的研究意见尚未统一。

Bacher 等^[15]研究发现,霉菌反应型 CD4⁺T 细胞在真菌感染检测方面有高度特异性,甚至可以识别双重感染,从而有针对性地进行抗真菌治疗。也有研究表明,细菌感染患者体内存在淋巴细胞亚群失衡和细胞免疫功能紊乱^[16],但针对细菌及真菌感染患者免疫功能的对比研究国内外尚较少。本研究显示,在病原学阳性患者中,细菌组、真菌组及混合组间与死亡相关因素差异均无统计学意义,这可能与本研究样本量相对较小、细化分组不足有关,有待更大样本量及多中心研究进一步证实不同病原菌感染对细胞免疫功能的影响。

综上所述,细胞免疫功能紊乱、低蛋白血症、APACHE II 评分及炎症指标升高均为 CAP 患者死亡的影响因素;除常规抗感染治疗外,纠正患者低蛋白血症、调节细胞免疫功能亦十分重要。同时,对 CAP 患者进行细胞免疫功能监测,在预测 CAP 患者病情严重程度和预后方面可能具有更重要的价值,值得在临床中推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.

Chinese Thoracic Society Respiratory Diseases Branch. Guide to diagnosis and treatment of community-obtained pneumonia in Chinese adults (2016 Edition) [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2016, 39(4): 253-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.

[2] 孙成栋, 刘斯, 李真, 等. 医院获得性肺炎重症患者辅助性 T 细胞亚群和降钙素原变化及相关性分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24(2): 100-102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.02.013.

Sun CD, Liu S, Li Z, et al. The changes in subgroup of helper T lymphocyte and calcitonin and their correlation in patients with severe hospital acquired pneumonia [J]. Chin Crit Care Med, 2012, 24(2): 100-102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.02.013.

[3] Pommer P. Better control of severe community-acquired pneumonia through treatment with cortisone [J]. Dtsch Med Wochenschr, 2015, 140(8): 559. DOI: 10.1055/s-0041-101226.

[4] 游正铭. 淋巴细胞亚群检测在重症肺炎治疗及预后评估中的意义 [J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 20(12): 1768-1769, 1772.

You ZM. Significance of lymphocyte subgroup detection in severe pneumonia treatment and prognosis evaluation [J]. Chin J Health Lab Technol, 2017, 20(12): 1768-1769, 1772.

[5] Lu Y, An L, Liu Q, et al. Expression and clinical correlations of costimulatory molecules on peripheral T lymphocyte subsets of early-stage severe sepsis: a prospective observational study [J]. Shock, 2018, 49(6): 631-640. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001017.

[6] 金伯泉. 医学免疫学 [M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 103.

Jin BQ. Medical immunology [M]. 5th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 103.

[7] Cao Z, Yende S, Kellum JA, et al. Proteomics reveals age-related differences in the host immune response to sepsis [J]. J Proteome Res, 2014, 13(2): 422-432. DOI: 10.1021/pr400814s.

[8] Papatheanassoglou ED, Moynihan JA, McDermott MP, et al. Expression of Fas (CD95) and Fas ligand on peripheral blood mononuclear cells in critical illness and association with multiorgan dysfunction severity and survival [J]. Crit Care Med, 2001, 29(4): 709-718.

[9] Gehring S, Rottmann S, Menkel AR, et al. Inhibition of proliferation and apoptosis by the transcriptional repressor Mad1. Repression of Fas-induced caspase-8 activation [J]. J Biol Chem, 2000, 275(14): 10413-10420. DOI: 10.1074/jbc.275.14.10413.

[10] Zhang W, Brahmakshatriya V, Swain SL. CD4 T cell defects in the aged: causes, consequences and strategies to circumvent [J]. Exp Gerontol, 2014, 54: 67-70. DOI: 10.1016/j.exger.2014.01.002.

[11] Weinberger B, Herndler-Brandstetter D, Schwanninger A, et al. Biology of immune responses to vaccines in elderly persons [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(7): 1078-1084. DOI: 10.1086/529197.

[12] Charles PE, Kus E, Aho S, et al. Serum procalcitonin for the early recognition of nosocomial infection in the critically ill patients: a preliminary report [J]. BMC Infect Dis, 2009, 9: 49. DOI: 10.1186/1471-2334-9-49.

[13] Pathan N, Franklin JL, Eleftherohorinou H, et al. Myocardial depressant effects of interleukin 6 in meningococcal sepsis are regulated by p38 mitogen-activated protein kinase [J]. Crit Care Med, 2011, 39(7): 1692-1711. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182186d27.

[14] 李维勤, 王新颖, 朱虹, 等. 严重感染患者血清白蛋白分解和分布动力学研究 [J]. 中华外科杂志, 2003, 41(6): 423-426. DOI: 10.3760/j.issn:0529-5815.2003.06.008.

Li WQ, Wang XY, Zhu H, et al. Albumin kinetics in patients with severe sepsis [J]. Chin J Surg, 2003, 41(6): 423-426. DOI: 10.3760/j.issn:0529-5815.2003.06.008.

[15] Bacher P, Steinbach A, Kniemeyer O, et al. Fungus-specific CD4⁺ T cells for rapid identification of invasive pulmonary mold infection [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 191(3): 348-352. DOI: 10.1164/rccm.201407-1235LE.

[16] 邹自英, 朱冰, 吴丽娟, 等. 不同种属细菌感染患者机体免疫功能变化的实验研究 [J]. 实验与检验医学, 2011, 29(6): 605-608. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2011.06.009.

Zou ZY, Zhu B, Wu LJ, et al. Experimental study on the immune function in patients with different bacteria infection [J]. Exp Lab Med, 2011, 29(6): 605-608. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2011.06.009.

(收稿日期: 2019-04-10)