

T 细胞亚群水平可预测主动脉夹层患者入院 30 天生存状态

吴文飞 龙雄 赖智权

南方医科大学附属小榄人民医院急诊科, 广东中山 528415

摘要 目的:探究主动脉夹层患者 T 细胞亚群水平与 30 d 生存状态的关系。方法:收集 184 例接受手术治疗的主动脉夹层患者的临床资料,根据入院 30 d 生存状态分为生存组(149 例)和死亡组(35 例),比较 2 组 T 细胞亚群($CD3^+$ 、 $CD3^+CD4^+$ 、 $CD3^+CD8^+$)水平。采用多元 Logistic 回归分析患者入院 30 d 死亡的影响因素,受试者工作特征曲线分析 $CD3^+$ 、 $CD3^+CD4^+$ 、 $CD3^+CD8^+$ T 细胞的预测价值。结果:184 例主动脉夹层患者入院 30 d 内全因死亡 35 例(19.02%)。死亡组 Stanford A 型、低氧血症、高血压患者占比、入院收缩压及舒张压、 $CD3^+CD8^+$ T 细胞水平高于生存组, $CD3^+$ 与 $CD3^+CD4^+$ T 细胞水平低于生存组(P 均 <0.05)。Logistic 回归分析结果显示, $CD3^+CD8^+$ T 细胞、Stanford A 型、低氧血症、高血压是主动脉夹层患者入院 30 d 死亡的危险因素, $CD3^+$ 、 $CD3^+CD4^+$ T 细胞是其保护性因素(P 均 <0.05)。 $CD3^+$ 与 $CD3^+CD4^+$ 、 $CD3^+CD8^+$ T 细胞预测主动脉夹层患者入院 30 d 死亡的曲线下面积分别为 0.731(95% CI 0.644 ~ 0.819)、0.801(95% CI 0.726 ~ 0.875)、0.824(95% CI 0.731 ~ 0.918)。结论:主动脉夹层患者 T 细胞亚群 $CD3^+$ 、 $CD3^+CD4^+$ 、 $CD3^+CD8^+$ 水平与入院 30 d 生存状态相关,三者与 Stanford A 型、低氧血症、高血压共同影响患者入院 30 d 生存状态。

关键词 主动脉夹层; T 细胞亚群; 生存状态; 影响因素

中图分类号 R543.1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz.20240510

Level of T cell subsets in patients with aortic dissection can predict the 30-day survival status WU Wen-fei, LONG Xiong, LAI Zhi-quan. Emergency Department of Xiaolan People's Hospital Affiliated to Southern Medical University, Guangdong Zhongshan 528415, China

Corresponding author: LONG Xiong, E-mail: 294696807@qq.com

Abstract Objective: To investigate the relationship between T cell subsets and 30-day survival status in patients with aortic dissection. Methods: The clinical data of 184 patients with aortic dissection who underwent surgical treatment were collected. The patients were divided into survival group (149 cases) and death group (35 cases) according to their survival status 30 days after admission, and T cell subsets ($CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$) in the two groups were compared. Multiple Logistic regression was used to analyze the influencing factors of death at 30 days after admission. The predictive value of $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$ T cells was analyzed by the ROC curve. Results: Among 184 patients with aortic dissection, 35 (19.02%) died of all causes within 30 days after admission. The proportions of Stanford type A, hypoxemia, hypertension, systolic and diastolic blood pressure on admission, and $CD3^+CD8^+$ T cells in the death group were higher than those in the survival group, and the levels of $CD3^+$ and $CD3^+CD4^+$ T cells in the death group were lower than those in the survival group(all $P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that $CD3^+CD8^+$, Stanford A type, hypoxemia and hypertension were risk factors for 30-day mortality in patients with aortic dissection, and $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$ T cells were protective factors (all $P < 0.05$). The area under curve (AUC) of $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$ and $CD3^+CD8^+$ T cells were 0.731 (95% $CI = 0.644-0.819$), 0.801 (95% $CI = 0.726-0.875$) and 0.824 (95% $CI = 0.731-0.918$) respectively in predicting the death of patients with aortic dissection at 30th day. Conclusion: The levels of $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$ and $CD3^+CD8^+$ T cell subsets in patients with aortic dissection are correlated with the survival status 30 days after admission, and the three factors together with Stanford type A, hypoxemia and hypertension affect the 30-day survival status of patients.

Key words Aortic dissection; T cell subpopulation; Survival state; Influencing factors

主动脉夹层是以胸痛为典型表现的心血管疾病,目前认为动脉粥样硬化是主动脉夹层的主要病理基础,其相关炎症反应的起始和持续都有固有免疫及获得性免疫的参与^[1]。而 T 细胞亚群作为免疫调节活性细胞在炎症、免疫、微生物感染、肿瘤等多方面中发挥重要调节作用,在动脉粥样硬化调控中也起重要作用,T 细胞亚群水平异常可介导血管内皮细胞损伤^[2,3]。本研究探讨主动脉夹层患者 T 细胞亚群水平及与其 30 d 生存状态的关系。

资料与方法

1. 研究对象:为确保样本量充足以及满足统计学分析标准,研究前先根据 Kendall 估算法计算所需样本量,样本例数取自变量的至少 5 倍,本研究自变量预估 32 个,则样本量至少 160 例,考虑 15% 样本不合格,最终收集 2019 年 1 月至 2022 年 5 月在南方医科大学附属小榄人民医院接受手术治疗的主动脉夹层患者 184 例的临床资料。纳入标准:①主动脉夹层诊断符合《主动脉夹层诊断与治疗规范中国专家共识》^[4]标准;②年龄 > 18 岁;③发病至手术时间 < 14 d。排除标准:①先天主动脉畸形、主动脉动脉瘤、创伤性主动脉夹层、主动脉壁间血肿;②既往有主动脉夹层手术史;③肾功能障碍、急性肾损伤、终末期肝病、恶性肿瘤;④结缔组织疾病、感染性疾病;⑤既往免疫系统、血液系统疾病者;⑥妊娠、哺乳期女性。本研究符合《赫尔辛基宣言》要求,经医院医学伦理委员会审核通过(ZSXL-LL2019-052)。

2. 资料收集:收集患者入院后临床资料,包括年龄、性别、体重指数、入院时血压水平、合并症、吸烟史、饮酒史、既往病史、临床症状(胸痛、腰痛、腹痛、晕厥、大汗、呼吸困难)、Stanford 分型、心包积液、低氧血症、实验室指标(血肌酐、尿素氮、白蛋白、血红蛋白、血小板计数、白细胞计数、甘油三酯、总胆固醇、总胆红素、T 细胞亚群等)。

3. T 细胞亚群表达水平检测:入院时采集患者 2 mL 外周静脉血进行乙二胺四乙酸二钾抗凝处理,取样本加入荧光单克隆抗体 20 μ L 混匀,孵育 15 min(避光、室温条件);再进行裂解(美国 Becton Dickinson 公司 800 μ L 裂解液)、混匀后同条件孵育 10 min;300 g $\times$ 离心 5 min,去上清后加 400 μ L 磷酸盐缓冲液,重悬细胞,混匀;采用 FACSCalibur 流式细胞仪(美国 Becton Dickinson 公司)检测 T 细胞亚群(CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺)表达水平,检测试剂盒均为美国 Becton Dickinson 公司生产,操作遵

循试剂说明书完成。

4. 分组:以患者入院 30 d 全因死亡为终点事件,统计入院 30 d 生存情况,根据患者生存状态分为生存组(149 例)和死亡组(35 例),比较 2 组临床资料。

5. 统计学分析:采用 SPSS 25.0 统计学软件进行分析。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,比较行 t 检验;计数资料以例数(%)表示;采用多元 Logistic 回归分析影响主动脉夹层患者入院 30 d 生存状态的因素;预测价值采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 临床资料比较:184 例主动脉夹层患者入院 30 d 内全因死亡者 35 例(19.02%)。死亡组 Stanford A 型、低氧血症、高血压患者占比、入院收缩压及舒张压水平高于生存组(P 均 < 0.05)。见表 1。

2. 实验室指标比较:死亡组 CD3⁺ 及 CD3⁺CD4⁺T 细胞水平低于生存组,CD3⁺CD8⁺T 细胞水平高于生存组(P 均 < 0.05),见表 2。

3. 患者入院 30 d 生存状态的多因素 Logistic 回归分析:以主动脉夹层患者入院 30 d 生存状态为因变量(变量赋值:1 = 死亡,0 = 生存),以单因素分析中“ $P < 0.1$ ”的因素为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析结果显示:CD3⁺CD8⁺T 细胞、Stanford A 型、低氧血症、高血压是主动脉夹层患者入院 30 d 死亡的危险因素,CD3⁺、CD3⁺CD4⁺T 细胞是其保护性因素(P 均 < 0.05)。见表 3。

4. T 细胞亚群指标对主动脉夹层患者入院 30 d 生存状态的预测价值:ROC 曲线分析显示:CD3⁺与 CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺T 细胞预测主动脉夹层患者入院 30 d 生存状态的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为 0.731(95% CI 0.644 ~ 0.819)、0.801(95% CI 0.726 ~ 0.875)、0.824(95% CI 0.731 ~ 0.918),均有一定预测价值,见表 4。

讨论

目前认为动脉粥样硬化斑块形成主要是血管内皮细胞、免疫细胞间活性作用所致,两者相互作用对炎症循环形成干扰,从而造就了促动脉粥样硬化的炎症环境^[5]。而 T 细胞是最早进入到动脉粥样硬化斑块中的细胞之一,还可分化为辅助 T 细胞^[6]。Song 等^[7]报道辅助 T 细胞与血管炎症、内皮功能障碍和动脉粥样硬化密切相关,且 Stanford A 型主动

表1 2组患者临床资料比较

项目	死亡组(<i>n</i> = 35)	生存组(<i>n</i> = 149)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
男性[例(%)]	22(62.86)	97(65.10)	0.062	0.803
年龄≥65岁[例(%)]	19(54.29)	62(41.61)	1.848	0.174
体重指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.50 ± 2.97	22.58 ± 2.76	0.152	0.879
入院收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	146.11 ± 14.45	130.25 ± 12.57	6.527	<0.001
入院舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	91.43 ± 10.75	83.42 ± 11.52	3.749	<0.001
既往病史[例(%)]				
高血压	25(71.43)	67(44.97)	7.939	0.005
糖尿病	2(5.71)	6(4.03)	0.194	0.660
脑梗死	2(5.71)	4(2.68)	0.825	0.364
肺炎	1(2.86)	3(2.01)	0.095	0.758
吸烟史[例(%)]	9(25.71)	34(22.82)	0.133	0.716
饮酒史[例(%)]	8(22.86)	30(20.13)	0.128	0.720
症状[例(%)]				
胸痛	25(71.43)	93(62.42)	1.001	0.317
腰痛	3(8.57)	9(6.04)	0.298	0.585
腹痛	8(22.86)	23(15.44)	1.114	0.291
晕厥	4(11.43)	11(7.38)	0.620	0.431
大汗	12(34.29)	43(28.86)	0.398	0.528
呼吸困难	3(8.57)	6(4.03)	1.258	0.262
入院时心率(次/min, $\bar{x} \pm s$)	82.66 ± 14.45	80.68 ± 15.04	0.703	0.483
Stanford A型[例(%)]	27(77.14)	78(52.35)	7.111	0.008
低氧血症[例(%)]	15(42.86)	26(17.45)	10.565	0.001
心包积液[例(%)]	9(25.71)	29(19.46)	0.676	0.411

表2 2组患者实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	死亡组(<i>n</i> = 35)	生存组(<i>n</i> = 149)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
血肌酐(μmol/L)	112.34 ± 25.41	107.45 ± 23.98	1.074	0.284
尿素氮(mmol/L)	9.61 ± 2.28	9.04 ± 2.07	1.440	0.152
白蛋白(g/L)	34.26 ± 8.41	36.75 ± 8.63	1.547	0.124
血红蛋白(g/L)	128.49 ± 21.74	132.60 ± 22.17	0.992	0.322
血小板计数(×10 ⁹ /L)	195.51 ± 35.22	201.38 ± 38.49	0.824	0.411
白细胞计数(×10 ⁹ /L)	12.39 ± 3.14	12.19 ± 3.09	0.338	0.736
甘油三酯(mmol/L)	1.23 ± 0.27	1.18 ± 0.30	0.908	0.365
总胆固醇(mmol/L)	1.27 ± 0.32	1.23 ± 0.29	0.735	0.463
总胆红素(μmol/L)	12.29 ± 2.96	12.18 ± 2.63	0.219	0.827
CD3 ⁺ T细胞(%)	53.97 ± 9.29	62.62 ± 10.36	4.527	<0.001
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T细胞(%)	27.57 ± 5.64	35.50 ± 7.41	5.929	<0.001
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T细胞(%)	30.46 ± 6.20	23.95 ± 4.09	5.918	<0.001

表3 患者入院30 d生存状态的多因素 Logistic 回归分析结果

因素	β 值	<i>SE</i> 值	<i>Wald</i> 值	自由度	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
CD3 ⁺ T细胞	-0.105	0.034	9.506	1	0.002	0.901	0.843 ~ 0.963
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T细胞	-0.157	0.045	12.166	1	<0.001	0.855	0.782 ~ 0.933
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T细胞	0.299	0.073	16.714	1	<0.001	1.348	1.168 ~ 1.556
Stanford A型	1.304	0.662	3.872	1	0.049	3.683	1.005 ~ 13.491
低氧血症	1.888	0.690	7.485	1	0.006	6.608	1.708 ~ 25.563
高血压	1.884	0.655	8.278	1	0.004	6.577	1.823 ~ 23.729

表 4 T 细胞亚群指标预测主动脉夹层患者入院 30d 生存状态的 ROC 曲线结果

变量	AUC	标准误	P 值	95% CI	最佳临界值	敏感度(%)	特异性(%)	约登指数
CD3 ⁺ T 细胞	0.731	0.045	<0.001	0.644~0.819	58	77.1	65.1	0.422
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞	0.801	0.038	<0.001	0.726~0.875	28	65.7	85.2	0.509
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T 细胞	0.824	0.048	<0.001	0.731~0.918	29	74.3	91.3	0.656

脉夹层患者辅助 T 细胞存在失调,预测 30 d 死亡风险的 AUC 为 0.741 (95% CI: 0.614 ~ 0.867)。故推测 T 细胞在主动脉夹层患者病情及预后中可能发挥一定作用。

T 细胞是机体免疫的重要效应细胞,CD3⁺代表 T 细胞总体水平,可分为 CD4⁺、CD8⁺亚群。本研究显示:T 细胞亚群 CD3⁺CD8⁺是主动脉夹层患者入院 30d 死亡的危险因素 ($P < 0.05$),CD3⁺、CD3⁺CD4⁺是其保护性因素,且三者对入院 30 d 生存状态具有预测价值。分析在于:①免疫调节机制:一是细胞毒性 T 细胞相关抗原与 CD4⁺表面受体结合改变 T 细胞效应,或间接作用于树突状细胞调节共刺激分子抑制 T 细胞增殖;二是抑制靶细胞代谢;三是抑制性细胞因子依赖机制^[8]。②炎症反应机制:炎症通路参与了主动脉夹层 Stanford A 型、B 型主动脉破裂,既往解剖研究也表明炎症反应对动脉壁重塑、主动脉中层降解均存在影响,可造成动脉壁薄弱,且中膜内部巨噬细胞的活化在发病早期尤为关键^[9]。而 CD3⁺CD4⁺T 细胞可分泌细胞因子促进单核细胞活化,诱导巨噬细胞、单核细胞免疫应答以发挥抗炎作用,其还可分泌 IL-2 等因子介导参与对抗炎症反应^[10]。CD3⁺CD8⁺T 细胞主抑制性,可促使机体处于免疫抑制状态,同时可抑制 CD3⁺CD4⁺T 细胞分化,削弱其对细胞炎症的抑制作用。③动脉粥样硬化病理机制:在斑块进展中,CD8⁺T 细胞在内的细胞大量聚集,参与不稳定斑块形成,还可引起斑块破裂,诱发胸痛、晕厥等症状,造成心血管事件^[11]。在主动脉夹层应激条件下,CD3⁺CD8⁺T 细胞激活,可分化杀伤 T 细胞,引起动脉内皮损伤,从而影响短期预后^[12]。

参考文献

1 冯美干,万晓宁,覃雅婷,等. Stanford B 型急性主动脉夹层 947 例临床分析[J]. 内科急危重症杂志,2023,29(1):14-17.

2 Filatova A,Potekhina A,Radyukhina N, et al. Aging is accompanied by a decrease in the number of naive Tregs[J]. Eur J Prev Cardiol, 2021,28(1):277-284.

3 Truong R,Thankam FG,Agrawal DK. Immunological mechanisms underlying sterile inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis:potential sites for intervention[J]. Expert Rev Clin Immunol,2021,17(1):37-50.

4 中国医师协会心血管外科分会大血管外科专业委员会. 主动脉夹层诊断与治疗规范中国专家共识[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2017,33(11):641-654.

5 刘玉建,王洪杰,王涛,等. 高尿酸血症与急性主动脉夹层院内病死率的相关性分析[J]. 内科急危重症杂志,2020,26(6):476-478.

6 Chen J,Xiang X,Nie L,et al. The emerging role of Th1 cells in atherosclerosis and its implications for therapy[J]. Front Immunol,2023,13(1):1079668.

7 Song M,Deng L,Shen H,et al. Th1,Th2,and Th17 cells are dysregulated,but only Th17 cells relate to C-reactive protein,D-dimer and mortality risk in Stanford type A aortic dissection patients[J]. J Clin Lab Anal,2022,36(6): e24469.

8 Shin H,Kim D,Chung J,et al. Prognostic impact of peripheral blood T-cell subsets at the time of diagnosis on survival in patients with diffuse large B-Cell lymphoma[J]. Acta Haematol,2021,144(4):427-437.

9 王萌萌,王宝珠,迪拉热·阿迪,等. 急性主动脉夹层患者组织相关生物标志物的探讨[J]. 中华心血管病杂志,2021,49(11):1108-1116.

10 Li H,Yu H,Lan S,et al. Aberrant alteration of circulating lymphocyte subsets in small cell lung cancer patients treated with radiotherapy[J]. Technol Cancer Res Treat,2021,20(6):E928-E937.

11 黄玲,田赛宁,杨梦婷,等. T 细胞/PD-1/PD-L1 通路在动脉粥样硬化免疫调控中的作用[J]. 医学综述,2022,28(12):2338-2344.

12 郝欣然,房绍红,李呼伦,等. 动脉粥样硬化中的 T 细胞和 B 细胞的研究进展[J]. 国际免疫学杂志,2022,45(1):84-89.

(2023-03-20 收稿 2023-09-02 修回)