

CD3⁺ 和 CD4⁺ T 水平可预测老年脓毒症患者病情危重及不良预后

张强¹ 王海波¹ 丁宏胜¹ 阙海涛² 张伟¹

¹海安市人民医院重症医学科,江苏海安 226600;²海安市人民医院病理科,江苏海安 226600

摘要 目的:探讨外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 细胞数目及细胞因子水平与老年脓毒症患者免疫功能和预后的关系。方法:收集住院治疗的 60 例老年脓毒症患者临床资料,根据病情严重程度分为脓毒症组(34 例)、严重脓毒症组(15 例)和脓毒症休克组(11 例),并根据 28d 后临床结局分为存活组(39 例)和死亡组(21 例)。另选取同期健康体检者 30 例为对照组。通过流式细胞仪检测各组外周血中 CD3⁺、CD4⁺及 CD8⁺T 的细胞数目,通过酶联免疫吸附法测定各组血清白介素(IL)-1、IL-6、IL-10 及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。结果:与对照组比较,3 组老年脓毒症患者外周血 CD3⁺、CD4⁺及 CD8⁺T 细胞的绝对数目降低,且病情越重降低幅度越大;血清中 IL-1、IL-6、IL-10 及 TNF-α 水平显著升高,其中 IL-1 及 IL-10 水平随病情加剧变化幅度越大(*P* 均 < 0.05)。与存活组比较,死亡组患者外周血 CD3⁺、CD4⁺T 细胞显著降低,而血清 IL-1 及 TNF-α 水平显著增加(*P* 均 < 0.05)。受试者工作特征(ROC)曲线提示 IL-1 判断预后所对应的曲线下面积最大,CD3⁺T 细胞绝对数目的敏感度高达 100%。结论:老年脓毒症患者外周血 CD3⁺、CD4⁺T 细胞数目及 IL-1 及 TNF-α 水平可作为判断患者免疫功能和预后的指标。

关键词 老年;脓毒症;T 细胞;免疫功能;最终结局

中图分类号 R631 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20250312

CD3⁺ and CD4⁺ T Cell levels predict critical illness and poor prognosis in elderly patients with sepsis ZHANG Qiang¹, WANG Hai-bo¹, DING Hong-sheng¹, QUE Hai-tao², ZHANG Wei¹. ¹Department of Critical Care Medicine, Haian People's Hospital, Jiangsu Hai'an 226600, China; ²Department of Pathology, Haian People's Hospital, Jiangsu Hai'an 226600, China

Corresponding author: DING Hong-sheng, E-mail: 18962782891@189.cn

Abstract Objective: To investigate the relationship between peripheral blood CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ T cell counts, cytokine levels, immune function, and prognosis in elderly sepsis patients. Methods: The clinical data from 60 hospitalized elderly sepsis patients were collected. Based on disease severity, patients were divided into sepsis (34 cases), severe sepsis (15 cases), and septic shock (11 cases) groups, and further classified into survival (39 cases) and death (21 cases) groups according to 28-day outcomes. A total of 30 healthy individuals were included as controls. Flow cytometry was used to measure peripheral blood CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ T cell counts, and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was employed to determine serum levels of interleukin (IL)-1, IL-6, IL-10, and tumor necrosis factor-α (TNF-α). Results: Compared with the control group, all sepsis groups showed reduced absolute counts of CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ T cells, with more pronounced reductions in severe cases. Serum IL-1, IL-6, IL-10, and TNF-α levels were significantly elevated, particularly IL-1 and IL-10, which increased progressively with disease severity (all *P* < 0.05). Compared with survivors, non-survivors exhibited significantly lower CD3⁺ and CD4⁺ T cell counts and higher IL-1 and TNF-α levels (all *P* < 0.05). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis revealed that IL-1 had the largest area under the curve (AUC) for prognosis prediction, while CD3⁺ T cell counts demonstrated 100% sensitivity. Conclusion: Peripheral blood CD3⁺ and CD4⁺ T cell counts, along with IL-1 and TNF-α levels, may serve as indicators of immune status and prognosis in elderly sepsis patients.

Key words Aged; Sepsis; T lymphocytes; Immune function; Prognosis

脓毒症是由感染引发机体全身炎症反应所致的临床综合征,具有高病死率和致残率^[1~3]。炎症因子释放引发炎症风暴是脓毒症发生、进展的关键病理生理学机制。T 细胞是主要的免疫细胞,可主动

调控或抑制其他免疫活性细胞的功能^[4,5]。炎症因子水平变化可辅助临床早期进行预后判定,以期提高患者的生存率。本研究拟探讨老年脓毒症患者外周血内T细胞及炎症因子水平变化与患者预后关

系,为病情评估和预后评判提供理论基础。

资料与方法

1. 一般资料:回顾性选取 2018 年 6 月-2020 年 6 月海安市人民医院重症医学科收治的 60 例老年脓毒症患者为研究对象,其中男 35 例,女 25 例,年龄 60 ~ 84 岁,平均(73.1 ± 7.7)岁。纳入标准:①年龄 ≥ 60 岁;②依据《中国脓毒症/脓毒性休克急诊诊疗指南》^[6] 确诊脓毒症。排除标准:①合并活动性(正在接受治疗)恶性肿瘤或重度颅脑损伤;②入院后 48 h 内出院或放弃治疗或预期生存时间 < 48 h;③合并自身免疫性疾病;④近期内使用激素或免疫抑制剂。另选取同期在本院进行体检的 30 例健康者为对照组,其中男 18 例,女 12 例,年龄 60 ~ 82 岁,平均(72.5 ± 6.3)岁。受试者年龄及性别比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(批号: HKL2019050)。

2. 方法:所有受试者均取空腹静脉血 3 mL 备用。取 50 μ L 的抗凝全血置入样品测定管,加入 PerCP-Cy5.5 标记的 CD3 抗体、PerCP-Cy5.5 标记的 CD8 抗体和别藻蓝蛋白(allophycocyanin, APC)标记的 CD4 抗体各 10 μ L,振荡混匀后避光孵育 15 min,采用流式细胞仪(美国 BD 公司)检测外周血中 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD8⁺ T 细胞数目。取剩余血样,在低温条件下以 3 500 转/min 离心 5 min 分离血清。严格按照试剂盒说明书采用酶联免疫吸附法测定血清白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-10 及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor - α , TNF- α)水平,所有检测试剂盒均购自北京索莱宝科技有限公司。根据《中国脓毒症/脓毒性休克急诊诊疗指南》^[6] 中脓毒症病情的划分标准,将 60 例脓毒症患者分为脓毒症组(34 例)、严重脓毒症组(15 例)和脓毒症休克组(11 例)。其中,脓毒症组 34 例(男 19,女 15),年龄

62 ~ 76 岁,平均(68.7 ± 4.8)岁;严重脓毒症组 15 例(男 10,女 5),年龄 60 ~ 84 岁,平均(74.0 ± 5.2)岁;脓毒症休克组 11 例(男 6,女 5),年龄 64 ~ 84 岁,平均(72.2 ± 4.3)岁。再根据患者治疗 28 d 后临床结局将脓毒症患者分为死亡组(21 例)和存活组(39 例)。

2. 统计学分析:采用 SPSS 24.0 统计学软件,计量资料符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验,3 组或以上组间采用单因素方差分析;计数资料以频数和百分数(%)表示,组间采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析各炎症因子鉴别患者预后结局的最佳截断值、曲线下面积、敏感度和特异性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 老年脓毒症患者外周血 T 细胞亚群绝对细胞数目:与对照组比较,3 组脓毒症患者外周血 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD8⁺ T 细胞的绝对数目降低(P 均 < 0.05),且脓毒症病情越重,患者外周血 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD8⁺ T 细胞的绝对数目减少越多(P 均 < 0.05),见表 1。

2. 老年脓毒症患者血清细胞因子水平:与对照组比较,3 组脓毒症患者血清中 IL-1、IL-6、IL-10 及 TNF- α 水平显著升高(P 均 < 0.05)。其中 IL-1 及 IL-10 水平随病情严重程度变化幅度越大(P 均 < 0.05)。严重脓毒症组及脓毒症休克组 IL-6 高于脓毒症组;脓毒症休克组 TNF- α 高于脓毒症组与严重脓毒症组,见表 2。

3. 死亡组与存活组患者外周血 T 细胞亚群绝对数目及炎症因子:与存活组比较,死亡组患者外周血 CD3⁺ 及 CD4⁺ T 细胞显著降低,而 IL-1 及 TNF- α 水平升高(P 均 < 0.05),见表 3。

4. 外周血 T 细胞亚群绝对数目及炎症因子判

表 1 老年脓毒症患者外周血 T 细胞亚群绝对细胞数目比较(个/ μ L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺
对照组	30	1194.26 ± 184.79	684.34 ± 127.49	504.26 ± 122.19
脓毒症组	34	939.71 ± 191.21 [*]	569.21 ± 103.46 [*]	412.82 ± 127.78 [*]
严重脓毒症组	15	652.53 ± 129.27 ^{**}	449.60 ± 129.42 ^{**}	331.33 ± 119.32 ^{**}
脓毒症休克组	11	463.36 ± 64.44 ^{**△}	272.09 ± 21.85 ^{**△}	234.64 ± 94.84 ^{**△}
F 值		65.355	41.890	15.856
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与脓毒症组比较,[#] $P < 0.05$;与严重脓毒症组比较,[△] $P < 0.05$

断老年脓毒症患者预后的价值:老年脓毒症患者外周血 CD3⁺、CD4⁺ T 细胞绝对数目及血清 IL-1 及 TNF-α 水平可判断老年脓毒症患者的预后 (*P*均 <

0.05)。其中以 IL-1 所对应的曲线下面积最大,而 CD3⁺ T 细胞绝对数目判断的敏感度高达 100%, IL-1 及 TNF-α 判断的特异性最大,见表 4、图 1。

表 2 老年脓毒症患者血清细胞因子水平比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	IL-1	IL-6	IL-10	TNF-α
对照组	30	19.90 ± 1.35	87.47 ± 18.01	99.24 ± 13.62	417.73 ± 51.56
脓毒症组	34	21.87 ± 1.18 *	120.26 ± 19.27 *	143.79 ± 17.10 *	446.26 ± 35.59 *
严重脓毒症组	15	24.81 ± 0.87 *#	137.80 ± 25.86 *#	158.57 ± 25.99 *#	469.06 ± 49.14 *
脓毒症休克组	11	28.65 ± 1.00 **△	147.65 ± 15.57 *#	177.82 ± 14.24 **△	538.36 ± 31.08 **△
<i>F</i> 值		171.016	36.999	75.105	21.674
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较, **P* < 0.05;与脓毒症组比较, #*P* < 0.05;与严重脓毒症组比较, △*P* < 0.05

表 3 存活组与死亡组患者 T 细胞及炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	CD3 ⁺ (个/μL)	CD4 ⁺ (个/μL)	CD8 ⁺ (个/μL)	IL-1 (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	TNF-α (pg/mL)
存活组	39	883.12 ± 232.67	536.00 ± 130.48	383.15 ± 142.71	22.28 ± 1.55	126.80 ± 25.14	149.88 ± 22.83	456.11 ± 42.26
死亡组	21	590.14 ± 152.79	389.81 ± 143.58	316.38 ± 116.90	26.76 ± 2.26	134.99 ± 18.26	160.86 ± 22.11	492.54 ± 59.13
<i>t</i> 值		5.86	4.00	1.84	-8.14	-1.32	-1.80	-2.76
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.07	<0.001	0.19	0.08	0.008

表 4 外周血 T 细胞亚群绝对数目及炎症因子鉴别老年脓毒症患者结局的 ROC 曲线结果

指标	最佳截断值	曲线下面积	敏感度 (%)	95% <i>CI</i>	特异性 (%)	95% <i>CI</i>
CD3 ⁺	815 个/μL	0.84 (0.72 ~ 0.92)	100	83.9 ~ 100	66.7	49.8 ~ 80.9
CD4 ⁺	516 个/μL	0.81 (0.68 ~ 0.90)	95.2	76.2 ~ 99.9	64.1	47.2 ~ 78.8
IL-1	23.82pg/mL	0.94 (0.85 ~ 0.99)	95.2	76.2~99.9	84.6	69.5 ~ 94.1
TNF-α	492.5pg/mL	0.69 (0.56 ~ 0.80)	61.9	38.4 ~ 81.9	84.6	69.5 ~ 94.1

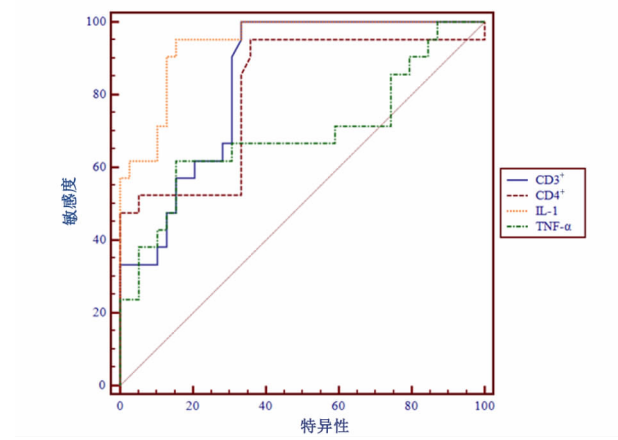


图 1 外周血 T 淋巴细胞亚群绝对数目及炎症因子判断老年脓毒症患者预后的 ROC 曲线

讨论

脓毒症患者的免疫状态常表现为免疫激活与抑制并存,且动态失衡的紊乱状态。在脓毒症患者的

早期阶段,体内的免疫系统处于激活状态,参与细胞因子的释放且及时修复受损组织,随着脓毒症发展,机体进入免疫抑制状态,老年患者在脓毒症早期会出现严重的免疫抑制,与老年脓毒症患者的预后密切相关^[7~9]。及时掌握脓毒症患者的免疫状态对临床指定治疗策略,降低患者病死率至关重要。

脓症患者外周血 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD8⁺ T 细胞的绝对数量和百分比均显著降低,且病情越重各项指标的变化幅度增大^[10,11],提示 T 细胞亚群的数量和比例与患者病情程度密切相关。有报道发现, T 细胞亚群数量不仅可以反映脓症患者机体的免疫状态,还可以用于预测脓毒症患者的死亡风险, CD3⁺、CD3⁺/CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比例较低的患者其死亡风险更高^[12]。CD3⁺、CD4⁺ 及 CD8⁺ T 细胞在不同细胞因子的诱导下分化为不同的 T 效应细胞,分泌促炎细胞因子和抗炎介质^[13~15]。过度活

(下转第 265 页)

immunometabolism in atherosclerosis [J]. *Semin Immunopathol*, 2018, 40 (2) : 203-214.

14 Murphy AJ, Westertep M, Yvan-Charvet L, et al. Anti-atherogenic mechanisms of high density lipoprotein: effects on myeloid cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1821 (3) : 513-521.

15 Cockerill GW, Rye KA, Gamble JR, et al. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, 15 (11) : 1987-1994.

16 Kanbay M, Solak Y, Unal HU, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease

[J]. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46 (8) : 1619-1625.

17 Acikgoz SK, Acikgoz E, Sensoy B, et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio is predictive of in-hospital and five-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Cardiol J*, 2016, 23 (5) : 505-512.

18 Kiris T, Çelik A, Varış E, et al. Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with the mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention [J]. *Angiology*, 2017, 68 (8) : 707-715.

(2023-07-24 收稿 2025-05-18 修回)

(上接第 254 页)

化机体的凝血系统,导致患者出现高凝状态,造成促凝和抗凝因子的大量消耗,致使患者全身出血引起死亡^[16]。探讨脓毒症患者 T 淋巴细胞的变化情况具有重要的临床意义。

本研究发现,与对照组比较,脓毒症患者外周血中 CD3⁺、CD4⁺T 细胞的绝对数目明显减少,且随病情加重变化幅度更明显。脓毒症死亡组患者外周血中 CD3⁺、CD4⁺T 细胞数目相较存活组显著降低。老年脓毒症患者血清内 IL-1、IL-6、IL-10 及 TNF-α 水平显著升高,在严重脓毒症患者和脓毒症休克患者血清内 IL-1 及 IL-10 的升高幅度更为明显。本研究推测可能与 T 淋巴细胞在脓毒症患者中释放多种炎细胞介质促发多器官功能障碍有关。Matsumoto 等^[17]认为,血清 IL-6、IL-8 和 IL-10 在脓毒症的急性期可能发挥关键作用。本研究提示 CD3⁺T 细胞绝对数目判断患者预后的敏感度高达 100%,具有辅助临床预测患者预后并指导早期干预的潜力,值得临床关注。

参 考 文 献

1 Martin GS. Sepsis severe sepsis and septic shock: changes in incidence pathogens and outcomes [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2012, 10 (6) : 701-706.

2 Gohil SK, Cao C, Phelan M, et al. Impact of policies on the rise in sepsis incidence 2000-2010 [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62 (6) : 695-703.

3 梅凯,唐兰,于佳,等.脓毒症急性肺损伤患者血清 CircAKRD36 表达与炎症因子水平及预后相关 [J]. *内科急危重症杂志*, 2024, 30 (5) : 412-417.

4 Chapman NM, Boothby MR, Chi H. Metabolic coordination of T cell quiescence and activation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20 (1) : 55-70.

5 Kumar V. T cells and their immunometabolism: A novel way to understanding sepsis immunopathogenesis and future therapeutics [J]. *Eur J*

Cell Biol, 2018, 97 (6) : 379-392.

6 中国医师协会急诊医师分会,中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会,于学忠,等.中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南 (2018) [J]. *中国急救医学*, 2018, 38 (9) : 741-756.

7 Yoshikawa TT, Reyes BJ, Ouslander JG. Sepsis in older adults in long-term care facilities: challenges in diagnosis and management [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2019, 67 (11) : 2234-2239.

8 叶文,付斌,郑永先,等.60 岁以上脓毒症患者单核细胞活化标志物 sCD14、sCD163 与新发心功能障碍和短期预后相关 [J]. *内科急危重症杂志*, 2023, 29 (4) : 304-309.

9 Pei F, Zhang GR, Zhou LX, et al. Early immunoparalysis was associated with poor prognosis in elderly patients with sepsis: secondary analysis of the ETASS study [J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13 : 2053-2061.

10 Inoue S, Suzuki-Utsunomiya K, Okada Y, et al. Reduction of immunocompetent T cells followed by prolonged lymphopenia in severe sepsis in the elderly [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41 (3) : 810-819.

11 苏畅,范小萍,夏建萍,等.真菌感染性败血症新生儿凝血纤溶系统变化及对预后的影响观察 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29 (7) : 1095-1098.

12 潘东峰,李富荣,梁诗颂,等.淋巴细胞亚群联合检测对脓毒症患者不良预后的评估价值 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24 (5) : 524-529.

13 Jain A, Irizarry-Caro RA, McDaniel MM, et al. T cells instruct myeloid cells to produce inflammasome-independent IL-1β and cause autoimmunity [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21 (1) : 65-74.

14 Raeber ME, Zurbuchen Y, Impellizzeri D, et al. The role of cytokines in T-cell memory in health and disease [J]. *Immunol Rev*, 2018, 283 (1) : 176-193.

15 胡浪涛,魏佳莉.抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎的治疗新进展 [J]. *内科急危重症杂志*, 2023, 29 (2) : 151-155.

16 Göbel K, Eichler S, Wiendl H, et al. The coagulation factors fibrinogen thrombin and factor XII in inflammatory disorders-A systematic review [J]. *Front Immunol*, 2018, 9 : 1731.

17 Matsumoto H, Ogura H, Shimizu K, et al. The clinical importance of a cytokine network in the acute phase of sepsis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1) : 13995.

(2022-06-14 收稿 2025-05-18 修回)