

脓毒症患儿 T 淋巴细胞亚群变化与病情严重程度的关系

王志远,刘 雪,展效文,麻赫锴,沈 鹏,李树军

(新乡医学院第一附属医院儿科学部,河南 卫辉 453100)

[摘要]目的 探讨脓毒症患儿外周血 T 淋巴细胞亚群及炎症反应与病情严重程度的关系。方法 回顾性收集 2018 年 12 月至 2021 年 4 月新乡医学院第一附属医院收治的 91 例脓毒症患儿的临床资料。根据脓毒症患儿的病情严重程度将其分为脓毒症组(62 例)、严重脓毒症组(16 例)、脓毒症休克组(13 例),分析各组间 T 淋巴细胞亚群、炎症指标的差异,并采用逐步多元无序 Logistic 回归分析脓毒症病情严重程度的影响因素。结果 三组患儿的住院天数和热峰比较,差异均有统计学意义(H 值分别为 13.839、15.681, $P < 0.05$);电解质水平:三组间的钙水平比较差异有统计学意义($H = 10.557$, $P < 0.05$);炎症指标及代谢产物:三组间的降钙素原(PCT)、白介素 6(IL-6)、超敏 C 反应蛋白(CRP)和乳酸水平比较差异均有统计学意义(H 值分别为 42.554、28.947、25.456、20.769, $P < 0.05$);肝功能:三组间的白蛋白、白球比、总胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、谷氨酰胺转氨酶比较差异均有统计学意义(H 值分别为 15.438、13.105、13.192、6.261、6.396、10.867, $P < 0.05$);免疫五项:三组间的免疫球蛋白 G 比较差异有统计学意义($H = 6.595$, $P < 0.05$);凝血功能:三组间的国际化标准比值、纤维蛋白降解产物和 D-二聚体比较差异均有统计学意义(H 值分别为 14.335、22.992、22.766, $P < 0.05$);淋巴细胞亚群:三组间 $CD3^+$ T 淋巴细胞、 $CD8^+$ T 淋巴细胞、 $CD4^+/CD8^+$ T 淋巴细胞比值、 $CD19^+$ B 淋巴细胞比较差异均有统计学意义(H 值分别为 37.020、13.162、7.758、13.227, $P < 0.05$)。逐步多元无序 Logistic 回归分析显示:相对于脓毒症组,严重脓毒症组的 $CD3^+$ T 淋巴细胞降低、CRP 水平升高为严重脓毒症发生的危险因素[OR(95%CI)分别为 0.843(0.729~0.975)、1.027(1.004~1.050), $P < 0.05$];相对于脓毒症组,脓毒症休克组的 $CD3^+$ T 淋巴细胞降低、 $CD4^+/CD8^+$ T 淋巴细胞比值和 CRP 水平升高为脓毒症休克发生的危险因素[OR(95%CI)值分别为 0.719(0.583~0.886)、6.854(1.071~43.873)、1.031(1.005~1.058), $P < 0.05$]。结论 外周血 T 淋巴细胞亚群中的 $CD3^+$ T 淋巴细胞水平、 $CD4^+/CD8^+$ T 淋巴细胞比值联合超敏 C 反应蛋白水平变化可以反映脓毒症患儿的病情严重程度。

[关键词]儿童;脓毒症;T 淋巴细胞亚群;炎症指标;病情严重程度

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.12.005

[中图分类号]R179

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2025)12-0026-09

Correlations between changes in T lymphocyte subsets and disease severity in children with sepsis: a retrospective study

WANG Zhiyuan, LIU Xue, ZHAN Xiaowen, MA Hekai, SHEN Peng, LI Shujun

(Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Henan Weihui 453100, China)

[Abstract] **Objective** To explore correlations of peripheral blood T-lymphocyte subsets and inflammatory response with disease severity of sepsis in children. **Methods** Clinical data of 91 children with sepsis who admitted to The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College from December 2018 to April 2021 were retrospectively analyzed. The children were divided into three groups: sepsis group (62 cases), severe sepsis group (16 cases) and septic shock group (13 cases). T-lymphocyte subsets and inflammatory indexes were tested and compared among the three groups. Multivariate stepwise unordered Logistic regression was used to identify factors influencing sepsis severity. **Results** There were statistically significant differences in hospitalization length and peak temperature among the three groups ($H = 13.839$ and 15.681 respectively, both $P < 0.05$). For electrolyte levels, there was a statistically significant difference in calcium level among the three groups ($H = 10.557$, $P < 0.05$). For inflammatory indexes and metabolic products, there were statistically significant differences in serum procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) and lactate levels among the three groups ($H = 42.554$, 28.947 , 25.456 and 20.769 respectively, all $P < 0.05$). For

[收稿日期]2024-04-04

[基金项目]河南省高等教育教学改革研究与实践立项项目(2021SJGLX455);河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20210519);新乡医学院第一附属医院青年培育基金项目(QN-2022-A17)

[作者简介]王志远(1989—),男,主治医师,主要从事儿科急危重症的临床与基础研究。

[通讯作者]李树军,主任医师。

liver function, there were statistically significant differences in albumin, albumin to globulin ratio (A/G) ratio, total bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and gamma-glutamyl transferase among the three groups ($H = 15.438, 13.105, 13.192, 6.261, 6.396$ and 10.867 respectively, all $P < 0.05$). For immune parameters, there was a statistically significant difference in immunoglobulin G among the three groups ($H = 6.595, P < 0.05$). For coagulation function, there were statistically significant differences in international normalized ratio, fibrin degradation products, and D-dimer among the three groups ($H = 14.335, 22.992$ and 22.766 respectively, all $P < 0.05$). For lymphocyte subsets, there were statistically significant differences in T lymphocytes $CD3^+$ and $CD8^+$ levels, $CD4^+/CD8^+$ ratio, and B lymphocytes $CD19^+$ level among the three groups ($H = 37.020, 13.162, 7.758$ and 13.227 respectively, all $P < 0.05$). Multivariate stepwise unordered Logistic regression analysis showed that compared with the sepsis group, decreased T lymphocyte $CD3^+$ level and elevated CRP level in the severe sepsis group were risk factors for severe sepsis [$OR(95\%CI): 0.843(0.729-0.975)$ and $1.027(1.004-1.050)$ respectively, both $P < 0.05$], and compared with the sepsis group, decreased T lymphocytes $CD3^+$ level, elevated $CD4^+/CD8^+$ ratio, and elevated CRP level in the septic shock group were risk factors for septic shock [$OR(95\%CI): 0.719(0.583-0.886), 6.854(1.071-43.873)$ and $1.031(1.005-1.058)$ respectively, all $P < 0.05$]. **Conclusion** The changes in T lymphocyte subsets in peripheral blood, including T lymphocyte $CD3^+$ level and $CD4^+/CD8^+$ ratio combined with CRP level can reflect severity of the sepsis in children.

[Key words] children; sepsis; T lymphocyte subset; inflammation index; severity of disease

脓毒症(sepsis)是一种严重的全身性感染性疾病,可导致多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)和死亡^[1]。儿童脓毒症的发病率和病死率较高,从诊断脓毒症到严重脓毒症再到脓毒症休克是疾病进展的一个过程,不同的阶段具有不同的临床特征,在临床治疗和预后判断中仍然存在巨大的挑战。T 淋巴细胞是机体免疫系统的重要组成部分,其亚群的比例和功能在脓毒症中发生显著改变,且与脓毒症患儿的病情严重程度和预后密切相关^[2]。因此,分析不同病情严重程度下 T 淋巴细胞亚群的变化、探讨 T 淋巴细胞亚群联合炎症指标评估脓毒症患儿病情进展的价值对于脓毒症儿童的诊治具有重要的意义^[3]。因此,本研究选择脓毒症患儿为研究对象,探讨 T 淋巴细胞亚群及炎症指标在不同病情严重程度中的变化,为评估脓毒症患儿的免疫功能和炎症反应提供临床参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析自 2018 年 12 月至 2021 年 4 月新乡医学院第一附属医院收治的 91 例脓毒症患儿的临床资料。虽然最新的《2024 年国际共识标准:儿童脓毒症和脓毒性休克》不再将脓毒症按照严重程度分为脓毒症组、严重脓毒症组、脓毒症休克组^[4],但本资料为回顾性研究,为了便于理解脓毒症的疾病进

展延续过程,仍采用《儿童脓毒症休克诊治专家共识 2015 版》^[5]中的分类标准,以期获得切合当时临床实际的真实特征。因此根据患儿的病情严重程度将其分为脓毒症组(62 例)、严重脓毒症组(16 例)、脓毒症休克组(13 例)。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①年龄 >28 天 $\sim \leq 18$ 岁;②符合《儿童脓毒症休克诊治专家共识 2015 版》^[5]中关于脓毒症、严重脓毒症、脓毒症休克的诊断标准,且临床表现相符合;③临床资料完整。

排除标准:①年龄 ≤ 28 天或 >18 岁;②入院时间 <24 小时自动离院或临床资料不完整;③存在自身免疫性疾病、免疫缺陷病、近期使用免疫抑制剂治疗、糖尿病、慢性肾功能衰竭、肿瘤;④发病前明确有 2 个或 2 个以上器官功能障碍。

本研究已经通过新乡医学院第一附属医院伦理委员会审批(No.EC-024-377)。

1.3 收集临床资料

①一般情况:患儿的性别、年龄、体重;②临床指标:院前病程、感染部位、病原体类型;③实验室检查:入院时血清电解质水平、血常规、肝功能、凝血功能、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、白介素 6(interleukin-6, IL-6)、凝血功能、T 淋巴细胞亚群指标等;④预后及住院天数等。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据。偏态分布计量资料采用中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]描述,三组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,统计量用 H 值表示;两组间事后比较采用 Mann-Whitney U 检验,使用 Bonferroni 方法调整事后比较的 P 值;计数资料以例数(百分比)[$n(\%)$]描述,组间比较使用 χ^2 检验;使用逐步多元无序 Logistic 回归分析病情严重程度的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 三组患儿基线资料的比较[$n(\%)$, $M(P_{25}, P_{75})$]

Table 1 Comparison of baseline data of the children among the three groups [$n(\%)$, $M(P_{25}, P_{75})$]

变量	脓毒症组($n=62$)	严重脓毒症组($n=16$)	脓毒症休克组($n=13$)	H/χ^2	P
性别(男/女)	42(67.74)/20(32.26)	11(68.75)/5(31.25)	7(53.85)/6(46.15)	0.992	0.609
年龄(岁)	3.28(1.83, 7.00)	1.25(1.00, 4.40)	4(0.75, 10.00)	5.031	0.081
体重(kg)	16.75(11.88, 24.88)	11.75(9.63, 19.00)	19(9.50, 40.00)	2.693	0.260
院前病程(天)	4.00(2.00, 8.25)	4.00(2.25, 6.75)	3(1.00, 5.50)	1.909	0.385
住院天数(天)	6.00(5.00, 8.00)	7.50(5.25, 18.00)	13(9.00, 21.00)	13.839	<0.001
热峰($^{\circ}\text{C}$)	39.00(38.60, 39.10)	39.00(38.75, 39.50)	39.8(39.00, 40.00)	15.681	<0.001

2.2 三组患儿间临床指标的对比

在电解质水平方面,三组患儿间的钙水平比较差异有统计学意义($H = 10.557, P < 0.05$),钾、磷、镁水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);在炎症指标方面,三组患儿间的 PCT、IL-6、CRP 和乳酸水平比较差异均有统计学意义(H 值分别为 42.554、28.947、25.456、20.769, $P < 0.05$),血氨水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);在血常规方面,三组患儿间的白细胞、血红蛋白、中性粒细胞百分数、单核细胞百分数、淋巴细胞百分数比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);在肝功能方面,三组患儿间的白蛋白、白球比、总胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、谷氨酰胺转氨酶比较差异均有统计学意义(H 值分别为 15.438、13.105、13.192、6.261、6.396、10.867, $P < 0.05$),总蛋白、球蛋白、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶、肌酸激酶比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);免疫五项方面,三组患儿间的免疫球蛋白 G 比较差异有统计学意义($H = 6.595, P < 0.05$),免疫球蛋白 A 患儿、免疫球蛋白 M、补体 C3、补体 C4 比较差异均无

2 结果

2.1 三组患儿基线资料的对比

在 91 例患儿中,肺部感染 61 例(67.03%),肠道感染 10 例(10.99%),中枢神经系统感染 9 例(9.89%),临床未明确感染部位 11 例(12.09%)。三组患儿的住院天数和热峰比较,差异均有统计学意义(H 值分别为 13.839、15.681, $P < 0.05$);但性别分布及年龄、体重、院前病程比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

统计学意义($P > 0.05$);凝血功能方面,三组患儿间的国际化标准比值、纤维蛋白降解产物和 D-二聚体比较差异均有统计学意义(H 值分别为 14.335、22.992、22.766, $P < 0.05$),血小板计数、纤维蛋白原比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 三组患儿间淋巴细胞亚群水平的对比

三组患儿的 $\text{CD}3^+ \text{T}$ 淋巴细胞、 $\text{CD}8^+ \text{T}$ 淋巴细胞、 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+ \text{T}$ 淋巴细胞比值、 $\text{CD}19^+ \text{B}$ 淋巴细胞比较差异均有统计学意义(H 值分别为 37.020、13.162、7.758、13.227, $P < 0.05$), $\text{CD}4^+ \text{T}$ 淋巴细胞、 $\text{CD}56^+ \text{T}$ 淋巴细胞、 $\text{CD}3^+ \text{CD}56^+ \text{T-NK}$ 淋巴细胞比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

2.4 三组患儿间基线资料及实验室指标两两比较

进一步对三组患儿间基线资料、电解质水平、炎症指标、肝功能、免疫五项、凝血功能、淋巴细胞亚群比较差异有统计学意义的指标进行两两组间比较,结果见表 4。

表 2 三组患儿临床指标的比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

Table 2 Comparison of clinical laboratory indexes of the children with sepsis between the three groups [$M(P_{25}, P_{75})$]

变量	脓毒症组(n=62)	严重脓毒症组(n=16)	脓毒症休克组(n=13)	H	P
电解质水平					
钾(mmol/L)	4.04(3.67,4.51)	4.04(3.66,4.89)	3.84(3.40,4.38)	1.323	0.516
钙(mmol/L)	2.37(2.30,2.51)	2.37(2.24,2.55)	2.21(1.95,2.33)	10.557	0.005
磷(mmol/L)	1.47(1.41,1.59)	1.47(1.35,1.81)	1.36(0.75,1.48)	4.396	0.111
镁(mmol/L)	0.91(0.88,0.95)	0.91(0.89,1.04)	0.86(0.80,0.96)	1.841	0.398
炎症指标					
PCT(ng/mL)	0.25(0.13,0.51)	1.96(1.01,3.56)	10.41(1.71,29.23)	42.554	<0.001
IL-6(pg/mL)	11.56(6.11,27.05)	44.15(19.91,135.45)	98.13(37.72,520.13)	28.947	<0.001
CRP(mg/L)	15.35(3.59,28.05)	50.87(25.03,113.25)	75.3(28.59,132.45)	25.456	<0.001
乳酸(mmol/L)	1.78(1.60,2.10)	2.25(1.83,3.35)	3.90(2.45,4.70)	20.769	<0.001
血氨(mmol/L)	31.01(20.18,39.80)	33.40(19.73,66.60)	45.7(24.80,68.05)	4.852	0.088
血常规					
白细胞($\times 10^9/L$)	10.7(7.30,15.90)	18.15(6.75,29.13)	14.2(3.89,18.05)	3.652	0.161
血红蛋白(g/L)	119.00(109.00,126.50)	110.00(97.75,118.75)	113(95.50,120.00)	5.526	0.063
中性粒细胞百分数(%)	66.80(51.38,74.53)	71.10(46.75,82.23)	77.6(56.75,90.05)	3.826	0.148
单核细胞百分数(%)	5.00(4.00,6.98)	5.85(3.88,9.00)	4(3.05,5.75)	3.183	0.204
淋巴细胞百分数(%)	26.40(18.86,43.30)	23.55(14.40,38.33)	16.5(6.50,38.20)	3.956	0.138
肝功能					
总蛋白(g/L)	66.20(63.70,69.93)	64.30(58.83,72.40)	63.6(56.30,68.35)	4.043	0.132
白蛋白(g/L)	42.10(39.90,44.93)	42.00(34.38,46.23)	36.5(30.20,39.70)	15.438	<0.001
球蛋白(g/L)	24.00(21.78,27.38)	21.60(17.85,30.00)	27.1(21.55,32.15)	3.025	0.220
白球比	1.73(1.50,2.05)	1.65(1.40,2.22)	1.2(1.06,1.69)	13.105	0.001
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	6.95(4.78,9.15)	9.30(6.95,10.70)	10.8(7.15,18.25)	13.192	0.001
谷丙转氨酶(U/L)	15.00(13.00,22.00)	21.50(15.50,28.00)	34(13.00,155.50)	6.261	0.044
谷草转氨酶(U/L)	32.00(23.75,41.00)	28.50(25.00,44.50)	37(32.00,175.00)	6.396	0.041
碱性磷酸酶(U/L)	170.50(141.00,214.75)	168.00(122.00,211.00)	125.1(114.50,208.00)	3.270	0.195
谷氨酰胺转氨酶(U/L)	13.00(10.00,17.00)	17.50(12.00,42.50)	19(15.00,49.00)	10.867	0.004
乳酸脱氢酶(U/L)	383.00(255.50,533.25)	514.50(315.25,621.50)	552(305.00,855.50)	5.735	0.057
肌酸激酶(U/L)	65.50(46.75,97.75)	51.00(24.50,89.50)	94(33.50,319.00)	2.640	0.267
免疫五项					
免疫球蛋白 G(g/L)	6.35(5.58,7.83)	5.10(4.28,6.28)	7.2(4.95,16.85)	6.595	0.037
免疫球蛋白 A(g/L)	0.74(0.45,1.35)	0.66(0.44,1.19)	1.51(0.36,1.99)	0.937	0.626
免疫球蛋白 M(g/L)	1.125(0.89,1.49)	0.95(0.77,1.19)	0.97(0.83,1.15)	5.002	0.082
补体 C3(g/L)	1.120(0.98,1.29)	1.13(0.89,1.41)	1.12(0.92,1.28)	0.269	0.874
补体 C4(g/L)	0.27(0.19,0.35)	0.24(0.18,0.29)	0.28(0.21,0.30)	1.394	0.498
凝血功能					
血小板计数($\times 10^9/L$)	294.50(222.00,368.00)	283.50(202.25,434.00)	231(107.50,340.50)	3.361	0.186
国际化标准比值	0.98(0.93,1.07)	1.00(0.96,1.10)	1.19(1.02,1.79)	14.335	0.001
纤维蛋白原(mg/dL)	340.93(266.60,388.29)	379.73(208.13,445.10)	339(187.20,400.25)	1.072	0.585
纤维蛋白降解产物($\mu\text{g/mL}$)	1.90(1.60,2.63)	2.65(1.80,8.53)	7.4(2.80,16.10)	22.992	<0.001
D-二聚体($\mu\text{g/mL}$)	0.70(0.50,0.86)	0.85(0.60,3.29)	4(1.30,6.95)	22.766	<0.001

表 3 三组患儿淋巴细胞亚群水平的比较 $[M(P_{25}, P_{75})]$

Table 3 Comparison of lymphocyte subsets levels of the children with sepsis among the three groups $[M(P_{25}, P_{75})]$

变量	脓毒症组(n=62)	严重脓毒症组(n=16)	脓毒症休克组(n=13)	H	P
CD3 ⁺ T 淋巴细胞(%)	68.13(64.55,71.08)	56.03(51.51,66.45)	47.11(40.35,57.99)	37.020	<0.001
CD8 ⁺ T 淋巴细胞(%)	23.06(19.77,30.83)	20.48(16.38,26.33)	12.78(9.67,22.61)	13.162	0.001
CD4 ⁺ T 淋巴细胞(%)	35.74(30.33,40.31)	28.39(23.98,37.02)	28.05(24.39,48.15)	4.659	0.097
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 淋巴细胞比值	1.59(1.04,2.07)	1.48(0.97,1.89)	2.48(1.48,3.10)	7.758	0.021
CD19 ⁺ B 淋巴细胞(%)	19.28(13.93,25.85)	29.80(21.43,35.27)	36.74(14.54,47.75)	13.227	0.001
CD56 ⁺ T 淋巴细胞(%)	8.32(4.79,14.70)	8.49(4.72,16.76)	7.18(1.70,13.55)	2.236	0.327
CD3 ⁺ CD56 ⁺ T-NK 淋巴细胞(%)	0.98(0.50,2.21)	1.16(0.40,1.90)	1.30(0.53,3.47)	1.038	0.595

表 4 组间显著指标的成对比较

Table 4 Pairwise comparison of significant indexes of the children with sepsis among the three groups

变量	Z_1	P_1	Z_2	P_2	Z_3	P_3
基线资料						
住院天数(天)	372.000	0.123	141.000	<0.001	73.000	0.181
热峰(℃)	369.000	0.113	131.000	<0.001	59.000	0.048
电解质水平						
钙(mmol/L)	517.500	0.795	638.000	0.001	154.000	0.030
炎症指标						
PCT(ng/mL)	109.000	<0.001	33.000	<0.001	65.000	0.091
IL-6(pg/mL)	201.500	<0.001	80.000	<0.001	70.000	0.142
CRP(mg/L)	193.000	<0.001	117.000	<0.001	88.000	0.497
乳酸(mmol/L)	236.000	<0.001	144.000	<0.001	64.000	0.083
肝功能						
白蛋白(g/L)	571.500	0.353	697.000	<0.001	142.000	0.100
白球比	550.000	0.508	662.000	<0.001	158.500	0.018
总胆红素(μ mol/L)	299.000	0.015	185.500	0.002	75.500	0.219
谷丙转氨酶(U/L)	357.500	0.087	257.500	0.042	78.000	0.263
谷草转氨酶(U/L)	506.500	0.901	229.500	0.015	55.000	0.033
谷氨酰胺转氨酶(U/L)	342.500	0.058	187.500	0.003	85.500	0.428
免疫五项						
免疫球蛋白 G(g/L)	672.000	0.089	309.000	0.571	60.000	0.169
凝血功能						
国际化标准比值	438.500	0.480	132.500	<0.001	47.000	0.013
纤维蛋白降解产物(μ g/mL)	335.000	0.047	70.000	<0.001	53.500	0.028
D-二聚体(μ g/mL)	377.000	0.141	63.000	<0.001	46.500	0.012
淋巴细胞亚群						
CD3 ⁺ T 淋巴细胞(%)	801.500	<0.001	780.000	<0.001	160.000	0.015
CD8 ⁺ T 淋巴细胞(%)	613.000	0.149	649.000	0.001	155.000	0.027
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 淋巴细胞比值	534.500	0.638	213.000	0.008	51.500	0.023
CD19 ⁺ B 淋巴细胞(%)	241.000	0.002	231.000	0.016	84.000	0.392

注: Z_1 、 P_1 为脓毒症组与严重脓毒症组比较, Z_2 、 P_2 为脓毒症组与脓毒症休克组比较, Z_3 、 P_3 为严重脓毒症组与脓毒症休克组比较。

2.5 脓毒症患儿病情严重程度的逐步多元无序 Logistic 回归分析

根据三组患儿两两对比结果,并结合各指标影响脓毒症病情进展的临床价值,选入 CD3⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞、CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比值、CD19⁺B 淋巴细胞、PCT、CRP、IL-6 进行逐步多元无序 Logistic 回归分析,最终模型纳入以下变量:CD3⁺T 淋巴细胞、CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比值、PCT、CRP、IL-6。

相对于脓毒症组患儿,严重脓毒症组的 CD3⁺T 淋巴细胞降低、CRP 水平升高为严重脓毒症发生的危险因素[OR(95%CI)分别为 0.843(0.729~0.975)、1.027(1.004~1.050),*P*<0.05];相对于脓毒症组患儿,脓毒症休克组的 CD3⁺T 淋巴细胞降低、CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比值和 CRP 水平升高为脓毒症休克发生的危险因素[OR(95%CI)值分别为 0.719(0.583~0.886)、6.854(1.071~43.873)、1.031(1.005~1.058),*P*<0.05],见表 5。

表 5 患儿组间逐步多元无序 Logistic 回归分析

Table 5 Multivariate stepwise unordered Logistic regression analysis of severity between the sepsis group and severe sepsis group, and between the sepsis group and the septic shock group

因变量*	自变量	β	Wald χ^2	<i>P</i>	OR(95%CI)
严重脓毒症组(赋值为 1)	截距	5.027	1.189	0.276	
	CD3 ⁺ T 淋巴细胞(%)	-0.171	5.305	0.021	0.843(0.729~0.975)
	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 淋巴细胞比值	0.627	0.580	0.446	1.872(0.373~9.395)
	PCT(ng/mL)	0.951	3.365	0.067	2.588(0.937~7.146)
	CRP(mg/L)	0.026	5.383	0.020	1.027(1.004~1.050)
	IL-6(pg/mL)	0.028	2.256	0.133	1.029(0.991~1.068)
脓毒症休克组(赋值为 2)	截距	10.230	2.928	0.087	
	CD3 ⁺ T 淋巴细胞(%)	-0.330	9.573	0.002	0.719(0.583~0.886)
	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 淋巴细胞比值	1.925	4.129	0.042	6.854(1.071~43.873)
	PCT(ng/mL)	0.963	3.430	0.064	2.620(0.945~7.262)
	CRP(mg/L)	0.031	5.502	0.019	1.031(1.005~1.058)
	IL-6(pg/mL)	0.027	1.776	0.183	1.027(0.987~1.068)

注:* 表示相对于脓毒症组(赋值为 0)。

3 讨论

3.1 T 淋巴细胞亚群与脓毒症病情的关系

本研究显示,严重脓毒症组和脓毒症休克组患儿外周血 CD3⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞水平均低于脓毒症组,CD19⁺B 淋巴细胞均明显高于脓毒症组。这提示脓毒症危重症患儿存在 T 淋巴细胞功能低下和体液免疫增强的现象,可能与机体对感染和炎症反应的失控有关^[6]。本研究显示,脓毒症休克组 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比值均高于脓毒症组及严重脓毒症组。这提示 T 淋巴细胞数量和功能下降可导致机体对感染的防御能力降低,CD8⁺T 淋巴细胞的凋亡增多导致免疫抑制,从而增加了进展

为脓毒症休克的风险。脓毒症可以通过多种机制影响 T 淋巴细胞的功能,包括凋亡、活化、分化和表型转换等^[7]。一些免疫调节因子,如白介素 7(Interleukin-7, IL-7),可以通过促进 T 淋巴细胞的增殖、存活、分化和功能来改善脓毒症诱导的 T 淋巴细胞功能低下,并且在临床研究中得到了证实^[8]。体液免疫是由 B 淋巴细胞和抗体介导的免疫反应,其增强可能反映机体对感染或自身抗原的持续刺激。脓毒症可以通过影响 B 淋巴细胞的分化、活化和产生抗体来干扰体液免疫^[9]。一些免疫调节因子,如静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG),可以通过中和内毒素、调节促炎因子和抑制自身抗体来改善脓毒症诱导的体液免疫紊乱,并且

在临床治疗中显示出一定的效果^[10]。

本研究显示,与严重脓毒症组患儿相比,脓毒症休克组 CD3⁺ T 淋巴细胞、CD8⁺ T 淋巴细胞均明显降低。CD3⁺ T 淋巴细胞和 CD8⁺ T 淋巴细胞均是参与细胞免疫及抗胞内感染的重要细胞,其数量和功能下降可能导致机体对感染无法有效清除,从而加重了脓毒症的严重程度^[11]。这说明脓毒症休克患儿的细胞免疫功能更差,更容易发生感染性并发症和多器官功能衰竭。相关研究表明,淋巴细胞与单核细胞比值可以反映病毒感染引起甲型流感病毒感染的病情严重程度^[12],这与本研究结果分析思路类似。CD4⁺/CD8⁺ 淋巴细胞比值是反映 T 淋巴细胞亚群之间平衡状态的指标,其升高可能反映辅助型 T 细胞 1(T helper 1 cell, Th1)向辅助型 T 细胞 2(T helper 2 cell, Th2)漂移的现象^[13],即促炎和抗炎反应失衡,这说明脓毒症休克患儿的 Th1/Th2 平衡更偏向于 Th2,即抗炎反应不足而促炎反应过度,从而表明机体对感染或休克的过度反应和损害。有研究表明,脓毒症患者中 Th2 相对于 Th1 的增加通常预示着免疫抑制和不良预后^[14]。

3.2 炎症指标与脓毒症的关系

本研究显示,随着脓毒症患儿病情严重程度的增加,其血清 IL-6、CRP、PCT 水平也随之升高,这些指标的高初始水平通常预示着病情的严重性。在脓毒症患儿中,炎症指标的升高与 Th1 向 Th2 的转化有关。具体而言,CRP 可以诱导单核细胞分泌 IL-6,IL-6 则抑制干扰素 γ (interferon gamma, IFN- γ) 的产生^[15]。IFN- γ 是促进初始 T 淋巴细胞分化为 Th1 的关键细胞因子。此外,PCT 作为感染严重程度的生物标志物,能够抑制 T 淋巴细胞的活化和增殖,从而减少 Th1 的分泌,进一步影响 Th1 和 Th2 的平衡^[16]。

作为一种关键的促炎细胞因子,IL-6 在机体对感染或创伤的急性期反应中发挥重要作用,并调节免疫与炎症反应。IL-6 水平升高可能反映出机体对感染或创伤的过度炎症反应^[17-18]。在脓毒症的发病过程中,机体对感染的反应是通过激活免疫细胞,如巨噬细胞、内皮细胞和 T 淋巴细胞等。这些细胞在被激活后会释放大量的 IL-6 到血液中^[19-20]。CRP 是

一种急性期蛋白,主要作用是参与机体对感染或损伤的急性期反应,结合内毒素或死亡细胞残渣,并促进其清除。它的升高可能反映机体存在急性或慢性炎症^[21]。在儿童脓毒症中,由于感染和炎症反应导致的 IL-6 等促炎因子分泌增加,刺激肝细胞合成 CRP,导致血液中 CRP 水平升高^[22]。PCT 是由甲状旁腺 C 细胞分泌的多肽激素降钙素的前体,其水平升高可能反映机体存在细菌感染^[23]。在正常情况下,PCT 在血液中的浓度很低;而在细菌感染或脓毒症中,由于内毒素或促炎因子等刺激,多种组织细胞(如肝细胞、单核巨噬细胞、内皮细胞等)开始合成和分泌 PCT,导致其水平升高^[24]。在脓毒症等严重感染状态下,炎症因子风暴会导致免疫系统的过度激活,可能使 CD8⁺ T 细胞更容易发生凋亡。

3.3 T 淋巴细胞亚群联合炎症指标在评估脓毒症病情进展中的价值

本研究最终通过逐步多元无序 Logistic 回归分析进行 T 淋巴细胞亚群联合炎症指标进行综合评估,变量选择结合了本研究的统计学结果和学科理论依据。基于临床意义的优先性:所选指标 CD3⁺ T 淋巴细胞、CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值、PCT、IL-6、CRP 可以直接反映炎症反应和免疫状态的核心病理生理机制。PCT、IL-6、CRP 是国际公认的全身性炎症标志物,对细菌感染、脓毒症等具有高特异性。CD3⁺ T 淋巴细胞、CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值反映了细胞免疫功能的核心指标,尤其在反应免疫抑制或免疫紊乱的状态中具有关键意义。

本研究显示,相较于脓毒症组患儿,严重脓毒症组和脓毒症休克组的 CD3⁺ T 淋巴细胞升高为病情严重程度的保护性因素,能够降低脓毒症病情发展为严重脓毒症和脓毒症休克的风险;CD3⁺ T 淋巴细胞降低、CD4⁺/CD8⁺ 淋巴细胞比值升高及 CRP 水平升高是脓毒症病情进展危险因素,明显增加了脓毒症进展为严重脓毒症及脓毒性休克的可能性。CD3⁺ T 淋巴细胞和 CD8⁺ T 淋巴细胞是适应性免疫系统的关键成分,能够识别并消灭感染靶细胞,限制病原体扩散,减轻感染造成的组织损伤^[25]。CD4⁺ T 淋巴细胞过度活化或偏向促炎型 Th17 亚群,可能会对预后不利^[26]。本研究显示,三组患儿

间 CD4⁺T 淋巴细胞水平比较差异无统计学意义,但 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比值随着病情严重程度的加重呈现出逐步升高的状态,这可能与脓毒症诱导的炎症因子风暴和氧化应激加速 CD8⁺T 淋巴细胞凋亡有关。CD8⁺T 淋巴细胞的减少削弱了细胞毒性清除病原体的能力,而 CD4⁺T 淋巴细胞相对耐受性较高,导致其比值升高是随着脓毒症病情加重出现免疫抑制的可能原因^[27-28]。

PCT 和 IL-6 为促炎因子,可加剧炎症反应,通过增加血管通透性引发组织水肿及器官功能障碍,其水平升高会导致预后不良^[29-30]。本研究显示,PCT 和 IL-6 作为变量纳入逐步多元无序 Logistic 回归分析中,虽然在数值上表现出加重病情的风险因素,但差异无统计学意义,这可能与样本量偏少、存在离群值、单次检测的时限限制等客观情况,影响了统计效力而无法显示出显著性差异。未来的研究可以尝试扩大样本量等方法进行验证。

综上所述,免疫功能及炎症反应与脓毒症病情的评估密切相关。外周血 T 淋巴细胞亚群中的 CD3⁺T 淋巴细胞(%)、CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比值联合 CRP 水平变化可以反映脓毒症患儿的病情严重程度。将 T 淋巴细胞亚群联合 CRP 用于脓毒症患儿的病情评估具有重要的临床价值,能够反映脓毒症患儿的免疫功能状态,可为未来进行免疫重建治疗提供参考建议。由于本研究未具体探讨治疗方式,后续研究将进一步探索患儿免疫功能的干预需求、最佳干预时机及效果,以期为临床诊治提供更可靠的依据。

[参考文献]

- [1] Mithal L B, Arshad M, Swigart L R, et al. Mechanisms and modulation of sepsis-induced immune dysfunction in children[J]. *Pediatric Research*, 2022, 91(2): 447-453.
- [2] Cheng Z, Abrams S T, Toh J, et al. The critical roles and mechanisms of immune cell death in sepsis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1918.
- [3] Polilli E, Esposito J E, Frattari A, et al. Circulating lymphocyte subsets as promising biomarkers to identify septic patients at higher risk of unfavorable outcome[J]. *BMC Infectious Diseases*, 2021, 21(1): 780.
- [4] Schlapbach L J, Watson R S, Sorce L R, et al. International consensus criteria for pediatric sepsis and septic shock[J]. *JAMA*, 2024, 331(8): 665-674.
- [5] 中华医学会儿科学分会急救学组, 中华医学会急诊医学分会儿科学组, 中国医师协会儿童重症医师分会. 儿童脓毒性休克(感染性休克)诊治专家共识(2015版)[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(8): 576-580.
- [6] Agnello L, Giglio R V, Bivona G, et al. The value of a Complete Blood Count (CBC) for sepsis diagnosis and prognosis[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(10): 1881.
- [7] Aliyu M, Zohora F T, Anka A U, et al. Interleukin-6 cytokine: an overview of the immune regulation, immune dysregulation, and therapeutic approach[J]. *International Immunopharmacology*, 2022, 111: 109130.
- [8] Daix T, Mathonnet A, Brakenridge S, et al. Intravenously administered interleukin-7 to reverse lymphopenia in patients with septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Annals of Intensive Care*, 2023, 13(1): 17.
- [9] Widjaja G, Turki J A, Sulaiman R H, et al. Humoral immune mechanisms involved in protective and pathological immunity during COVID-19[J]. *Human immunology*, 2021, 82(10): 733-745.
- [10] Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Use of intravenous immunoglobulins in sepsis therapy: a clinical view[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5543.
- [11] Luperto M, Zafrani L. T cell dysregulation in inflammatory diseases in ICU[J]. *Intensive Care Medicine Experimental*, 2022, 10(1): 43.
- [12] 于瑞杰, 卢洋, 陈杰. 淋巴细胞与单核细胞比值、C 反应蛋白与前白蛋白比值检测对甲型流感病毒重症感染婴幼儿的临床价值[J]. *中国妇幼健康研究*, 2024, 35(4): 74.
- [13] Wang K, Cao X, Yang L, et al. Modulating Th1/Th2 drift in asthma-related immune inflammation by enhancing bone mesenchymal stem cell homing through targeted inhibition of the Notch1/Jagged1 signaling pathway[J]. *International Immunopharmacology*, 2024, 130: 111713.
- [14] Xue M, Tang Y, Liu X, et al. Circulating Th1 and Th2 subset accumulation kinetics in septic patients with distinct infection sites: pulmonary versus nonpulmonary[J]. *Mediators of Inflammation*, 2020, 2020: 8032806.
- [15] Del Giudice M, Gangestad S W. Rethinking IL-6 and

- CRP: why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 70: 61-75.
- [16] Rieder S A, Wang J, White N, et al. B7-H7 (HHLA2) inhibits T-cell activation and proliferation in the presence of TCR and CD28 signaling[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(6): 1503-1511.
- [17] Huang Lan, Zhao Xuan, Qi Yu, et al. Sepsis-associated severe interleukin-6 storm in critical coronavirus disease 2019[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2020, 17(10): 1092-1094.
- [18] Molano Franco D, Arevalo-Rodriguez I, Roqué I Figuls M, et al. Plasma interleukin-6 concentration for the diagnosis of sepsis in critically ill adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 4(4): CD011811.
- [19] Akoumianaki T, Vaporidi K, Diamantaki E, et al. Uncoupling of IL-6 signaling and LC3-associated phagocytosis drives immunoparalysis during sepsis[J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 29(8): 1277-1293.e6.
- [20] Liu S, Wang X, She F, et al. Effects of neutrophil-to-lymphocyte ratio combined with interleukin-6 in predicting 28-day mortality in patients with sepsis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 639735.
- [21] Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, et al. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal[J]. *Critical Care*, 2020, 24(1): 287.
- [22] Gauer R, Forbes D, Boyer N. Sepsis: diagnosis and management[J]. *American Family Physician*, 2020, 101(7): 409-418.
- [23] Kondo Y, Umemura Y, Hayashida K, et al. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Intensive Care*, 2019, 7: 22.
- [24] Gregoriano C, Heilmann E, Molitor A, et al. Role of procalcitonin use in the management of sepsis[J]. *Journal of Thoracic Disease*, 2020, 12(Suppl 1): S5-S15.
- [25] Xie Q, Ding J, Chen Y. Role of CD8⁺ T lymphocyte cells: Interplay with stromal cells in tumor microenvironment[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(6): 1365-1378.
- [26] Peng H Y, Wang L, Das J K, et al. Control of CD4⁺ T cells to restrain inflammatory diseases via eukaryotic elongation factor 2 kinase[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 415.
- [27] Li Y, Wang Y, Chen B, et al. Changes in early T-Cell subsets and their impact on prognosis in patients with sepsis: a single-center retrospective study[J]. *Int J Clin Pract*, 2023, 2023: 1688385.
- [28] Jensen I J, Li X, Mcgonagill P W, et al. Sepsis leads to lasting changes in phenotype and function of memory CD8 T cells[J]. *Elife*, 2021, 10: e70989.
- [29] Downes K J, Fitzgerald J C, Weiss S L. Utility of procalcitonin as a biomarker for sepsis in children[J]. *J Clin Microbiol*, 2020, 58(7): e01851-19.
- [30] Tocu G, Mihailov R, Serban C, et al. The contribution of procalcitonin, C-Reactive protein and Interleukin-6 in the diagnosis and prognosis of surgical sepsis: an observational and statistical study[J]. *J Multidiscip Healthc*, 2023, 16: 2351-2359.
- [专业责任编辑: 吴红艳]
[中文编辑: 郭乐倩; 英文编辑: 杨周岐]