

## 儿童重症结核病的免疫功能检测及其临床意义

张锋,周海依,王曼知,张小佛,危松青

南华大学附属长沙中心医院儿童结核科,湖南 长沙 410000

**【摘要】** 目的 分析细胞免疫和体液免疫功能检测在儿童重症结核病中的临床价值。方法 将2018年6月至2019年6月南华大学附属长沙中心医院儿童结核科及儿童重症监护室收治的153例初治结核病儿童作为研究对象,根据病情分成普通结核病组103例和重症结核病组50例,比较两组儿童T细胞(CD3<sup>+</sup>T细胞、CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞)、B细胞(CD19<sup>+</sup>)、NK细胞(CD56<sup>+</sup>)、补体C3和C4、免疫球蛋白(IgG、IgM、IgA)及IgE的水平。结果 与普通结核病组儿童比较,重症结核病组儿童的CD3<sup>+</sup>T细胞、CD4<sup>+</sup>T细胞比率明显下降,IgG、IgA、IgE水平明显上升,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),而两组儿童的CD8<sup>+</sup>T细胞、B细胞、NK细胞比率比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );同时两组儿童的补体C3、补体C4及IgM表达水平比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 重症结核病组儿童对比普通结核病组儿童细胞免疫受到更大损害,因此细胞免疫功能检测可有效判断患儿病情及风险,有助于指导重症结核病的治疗。

**【关键词】** 重症结核;免疫功能;细胞免疫;体液免疫;儿童

**【中图分类号】** R725 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)10-1297-03

**Immunity function detection in pediatrics with severe tuberculosis and its clinical significance.** ZHANG Feng, ZHOU Hai-yi, WANG Man-zhi, ZHANG Xiao-fo, WEI Song-qing. Department of Pediatrics Tuberculosis, Affiliated Changsha Central Hospital, University of South China, Changsha 410000, Hunan, CHINA

**【Abstract】 Objective** To analyze the clinical significance of cellular immunity and humoral immunity function detection in pediatrics with severe tuberculosis (TB). **Methods** From June 2018 to June 2019, 153 children with newly diagnosed TB admitted to the Department of Pediatrics Tuberculosis or Pediatric Intensive Care Unit, Affiliated Changsha Central Hospital, University of South China were enrolled. According to the condition, they were divided into the general TB group with 103 children and severe TB group with 50 children. The T cells (CD3<sup>+</sup> T cell, CD4<sup>+</sup> T cell, CD8<sup>+</sup> T cell), B cell (CD19<sup>+</sup>), NK cell (CD56<sup>+</sup>), complement C3 and C4, immunoglobulin (IgG, IgM, IgA), and IgE level were compared between the two groups. **Results** Compared with children in the general TB group, the ratio of CD3<sup>+</sup> T cells and CD4<sup>+</sup> T cells in children with severe TB group decreased significantly, and the levels of IgG, IgA, and IgE increased significantly ( $P<0.05$ ). There was no statistically significant difference in the ratio of CD8<sup>+</sup> T cells, B cells, and NK cells between the two groups ( $P>0.05$ ); meanwhile, the expression levels of complement C3, complement C4, and IgM in the two groups of children were not statistically significant ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The severe TB children suffered more damage to humoral immunity as compared with the general TB children. Therefore, humoral immunity function status detection can effectively determine the condition and risk of children, and it can help guide the treatment of severe TB.

**【Key words】** Severe tuberculosis; Immune function; Cellular immunity; Humoral immunity; Children

结核病是一种慢性感染性疾病,是世界范围内最普遍同时重点防治的传染性疾病之一,全球约三分之一的人群曾受到结核分枝杆菌的感染。据世界卫生组织估算,2017年全球每年约有1 000万新发结核病患者,其中约100万新发结核病为儿童,约23万为结核病患者死亡<sup>[1]</sup>。儿童结核病以肺结核为主,结核感染后呼吸循环衰竭、多器官功能障碍或衰竭、中枢神经系统感染致意识障碍等原因均可导致重症结核,并需要重症监护治疗。结核病的发生、发展及预后与体内细胞免疫、体液免疫状态息息相关,研究表明结核

病患者不仅仅细胞免疫功能出现受损,同样体液免疫亦出现一定损害<sup>[2]</sup>,提高免疫功能一定程度上可提高结核治愈率。近年来,随着对结核病免疫功能的深入研究,为结核病的防治提供了新的方向。但对于重症结核病和普通结核病儿童免疫功能的差异研究较少,为了解重症结核病及普通结核病儿童免疫功能的差异,本研究分析了上述人群的免疫功能指标,以期为临床重症结核病治疗提供帮助。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2018年6月至2019

基金项目:湖南省卫生健康委科研计划项目(编号: C2019130)

通讯作者:危松青,E-mail:573508606@qq.com;张锋,E-mail:aphonism@qq.com

年6月南华大学附属长沙中心医院儿童结核科及儿童重症监护室收住院的153例首次诊断结核病的儿童的临床资料,年龄<18岁,排除合并先天免疫缺陷病、恶性肿瘤、发育畸形及近1个月内未使用糖皮质激素等免疫抑制剂药物患儿。本研究经医院伦理委员会批准,并获得监护人知情同意。结核病诊断标准按照中华医学会临床诊疗指南(结核分册)的诊断标准进行诊断。根据病情轻重分为普通结核病组103例和重症结核病组50例,普通结核病组为临床症状较轻的结核病患儿,无器官功能障碍或衰竭、中枢神经系统感染。重症结核病组为临床症状重,包括血行播散性结核、干酪性肺炎,亦包括结核感染部位3个及3个以上、器官功能障碍或衰竭、中枢神经系统感染者。

1.2 样本检测 所有样本均来自首次诊断结核病的初治患儿,抽血样本均在南华大学附属长沙中心医院检验科检测,流式细胞分析检测淋巴细胞亚群1(CD3<sup>+</sup>T细胞、CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞)及淋巴细胞亚群2(CD3<sup>+</sup>T细胞、CD19<sup>+</sup>细胞、CD56<sup>+</sup>细胞)、免疫投射比浊法测定免疫球蛋白全套(IgG、IgM、IgA)和补体C3和C4、放射免疫法测定IgE。

表1 两组儿童各年龄段人数分布(例)

组别	例数	0~1岁	1~3岁	4~6岁	7~9岁	10~12岁	13~15岁	16~18岁
普通结核病组	103	4	19	22	16	20	21	1
重症结核病组	50	1	9	7	9	8	15	1
$\chi^2$ 值					3.265			
P值					>0.05			

2.2 两组儿童的淋巴细胞及其亚群、NK细胞水平比较 与普通结核病组儿童比较,重症结核病组儿童外周血检测CD3<sup>+</sup>T细胞比率、CD4<sup>+</sup>T细胞比率均下

1.3 参考值 (1)细胞免疫参考值(%):CD3<sup>+</sup>T细胞(65.00%~79.00%)、CD4<sup>+</sup>T细胞(36.00%~44.00%)、CD8<sup>+</sup>T细胞(21.00%~39.00%)、CD19<sup>+</sup>细胞(10.02%~14.10%)、CD56<sup>+</sup>细胞(10.04%~19.78%);(2)体液免疫参考值:IgG(7.00~16.5 g/L)、IgM(0.40~2.30 g/L)、IgA(0.59~3.91 g/L)、补体C3(0.90~1.80 g/L)、补体C4(0.10~0.40 g/L)、IgE(<18.6 g/L)。

1.4 统计学方法 应用SPSS 17.0统计学软件分析数据,计量数据以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间两两比较采用独立样本t检验,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组儿童的一般资料比较 普通结核病组儿童103例,其中男性55例,女性48例;年龄0.6~17.5岁,平均(8.1±4.5)岁。重症结核病组儿童50例,其中男性31例,女性19例;年龄0.3~17.3岁,平均(8.9±4.7)岁。两组受检儿童的年龄及性别( $t=-0.915, P>0.05$ )比较差异均无统计学意义。各年龄阶段普遍易感,普通结核病组各年龄段人数分布相对均衡,重症结核病儿童则以13~15岁居多,见表1。

降,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),而两组儿童的CD8<sup>+</sup>T细胞、B细胞、NK细胞比率比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表2。

表2 两组儿童的淋巴细胞及其亚群、NK细胞水平比较(% , $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	CD3 <sup>+</sup> T细胞	CD4 <sup>+</sup> T细胞	CD8 <sup>+</sup> T细胞	B细胞	NK细胞
普通结核病组	103	66.43±7.49	38.76±6.70	23.80±5.66	21.08±7.56	9.00±4.29
重症结核病组	50	60.79±11.18	35.43±9.55	22.17±5.72	22.79±9.78	10.50±7.33
t值		3.189	2.180	1.641	-0.990	-1.227
P值		<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.3 两组儿童的免疫球蛋白、补体C3、C4及IgE水平比较 与普通结核病组儿童比较,重症结核病组儿童外周

IgG、IgA、IgE均升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),但补体C3、C4及IgM比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表3。

表3 两组儿童的免疫球蛋白、补体C3、C4及IgE水平比较(g/L,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	IgG	IgM	IgA	补体C3	补体C4	IgE
普通结核病组	103	11.20±4.46	1.30±0.51	1.84±1.29	1.28±0.29	0.29±0.02	157.31±173.14
重症结核病组	50	13.95±5.51	1.46±0.83	2.35±1.39	1.38±0.23	0.26±0.01	339.36±530.25
t值		-3.156	-1.329	-2.150	-1.232	1.144	-2.216
P值		<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05

## 3 讨论

结核病是由结核分枝杆菌引起的慢性感染性疾病,结核病患者免疫功能多受到损害,机体的免疫功能状态与结核病的发生、发展、转归密切相关<sup>[3]</sup>。机体

感染结核分枝杆菌后表现为一种持续的免疫应答,会启动细胞免疫和体液免疫,其中细胞免疫在结核病引起的免疫变化中起关键作用<sup>[4]</sup>。血液中的T细胞亚群比例及相关因子的作用是细胞免疫中的重要因素<sup>[5]</sup>,

而免疫球蛋白则是体液免疫的主体。儿童结核病关注越来越多,但结核病的免疫研究多为普通结核患者,重症结核病免疫状态研究甚少。研究表明普通结核病患者无论是细胞免疫功能还是体液免疫功能均受到一定程度上的损害,所受损的细胞亚群不同,常表现为 CD3<sup>+</sup>T 细胞及 CD4<sup>+</sup>T 细胞比率明显下降,而 CD8<sup>+</sup>T 细胞变化不明显<sup>[6-7]</sup>。

儿童免疫功能发育不完善,免疫系统易受攻击而致使结核全身累及,因此重症结核病儿童病残率、病死率均高,接种疫苗则可降低重症结核发病率<sup>[8]</sup>。本研究提示重症结核病儿童以 13~15 岁年龄段居多,可能与人多聚集及疫苗失效等因素有关。对普通结核组儿童及重症结核组儿童的细胞免疫功能比较发现,重症结核组儿童 CD3<sup>+</sup>T 细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞比率均明显下降,CD8<sup>+</sup>T 细胞下降不明显。CD4<sup>+</sup>T 细胞与辅助 T 细胞密切相关,与机体免疫状态呈平行相关,因为 CD4<sup>+</sup>T 细胞活化分化成的 Th1 细胞介导保护性免疫反应,从而维持机体免疫功能正常。CD8<sup>+</sup>T 细胞则与毒性 T 细胞关系密切,鉴于结核分枝杆菌属于胞内定植,CD8<sup>+</sup>T 细胞不明显下降可能与抗药感染有关。当然,两种细胞比值的变化直接反映机体的 T 细胞免疫功能受到抑制,CD4<sup>+</sup>T 细胞与辅助 T 细胞在结核的转归中扮演重要角色<sup>[9]</sup>。同时研究还发现与普通结核组儿童不同的是,重症结核组儿童 NK 细胞比率出现升高,与报道的重症结核病成人患者中 NK 细胞受到严重的抑制不一致<sup>[10]</sup>。

机体启动细胞免疫后,激活的 CD4<sup>+</sup>T 细胞可分泌细胞因子来激活 B 细胞产生免疫球蛋白 IgG、IgM 和 IgA,启动并调节机体的体液免疫。本研究重症结核组儿童免疫球蛋白表达水平升高,补体 C3 和 C4 表达水平升高不明显,提示重症结核病儿童体液免疫并没有损害加重,反而被激活,与毛敏杰等<sup>[6]</sup>对成人的研究不一致,可能与儿童结核病常常被误诊为其他疾病,经过积极的治疗使得病程延长,同时机体免疫功能得以恢复甚至强化过激有关,需进一步深入研究。

肺结核为结核病的主要类型,是呼吸道传播疾病,机体被结核分枝杆菌感染后,气道会产生某些细胞因子,导致某些炎性细胞浸润并释放一些炎性细胞介质。IgE 与肥大细胞和嗜酸性细胞上的 IgE 受体结合时,导致相应细胞致敏,致敏细胞与过敏原接触,从而引发变态反应发生,可使结核病发生甚至加重<sup>[11]</sup>。本研究发现结核病儿童均有 IgE 升高,尤其是重症结核病儿童,结核病发生、发展与 IgE 水平呈正相关,IgE 有助于

预测结核严重程度的风险。同时研究表明随着抗结核治疗的同时 IgE 水平呈现下降趋势<sup>[12-13]</sup>,IgE 有可能可以作为治疗效果的评价指标,但仍需进一步研究。

综上所述,重症结核病儿童的细胞免疫功能遭受了更为严重的抑制,免疫功能检测有助于判断病情,指导免疫药物使用来提高免疫力,对结核病的转归有一定的指导意义,值得临床上推广。

#### 参考文献

- [1] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2017 [M]. Geneva: World Health Organization, 2017: 1-283.
- [2] YUAN C, QU Z, TANG X, et al. Mycobacterium tuberculosis mannanose-capped Lipoarabinomannan induces IL-10-producing B cells and hinders CD4<sup>+</sup> Th1 immunity [J]. *iScience*, 2019, 11: 13-30.
- [3] ANSERSEN P, MUNK ME, POLLOCK JM, et al. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis [J]. *Lancet*, 2000, 356(9235): 1099-1104.
- [4] SIA JK, RENGARAJAN J. Immunology of mycobacterium tuberculosis infections [J]. *Microbiol Spectr*, 2019, 7(4): 1-57.
- [5] COOPER AM. Cell-mediated immune responses in tuberculosis [J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 393-422.
- [6] 毛敏杰,汪彩红,潘蕾. 细胞免疫和体液免疫功能检测对重症结核病患者的临床意义[J]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2015, 8(2): 109-111.
- [7] HUSSAIN T, KULSHRESHTHA KK, YADAV VS, et al. CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup> cell counts and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio among patients with mycobacterial diseases (leprosy, tuberculosis), HIV infections, and normal healthy adults: a comparative analysis of studies in different regions of India [J]. *J Immunoassay Immunochem*, 2015, 36(4): 420-443.
- [8] COUNOUPAS C, TRICCAS JA. The generation of T-cell memory to protect against tuberculosis [J]. *Immunol Cell Biol*, 2019, 97(7): 656-663.
- [9] 朱春玲,侯远沛,尤莲,等. 肺结核患者外周血免疫细胞水平与临床意义分析[J]. *中国人兽共患病学报*, 2018, 34(7): 648-652.
- [10] LEUNG WL, LAW KL, LEUNG VS, et al. Comparison of intracellular cytokine flow cytometry and an enzyme immunoassay for evaluation of cellular immune response to active tuberculosis [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2009, 16(3): 344-351.
- [11] 盛青,吕江清,邝浩斌,等. IgE 高水平初治肺结核患者细胞免疫及临床特征分析[J]. *实用医学杂志*, 2007, 23(11): 1655-1656.
- [12] 张福红,魏铁垒,刘丽莹,等. 肺结核患者治疗中免疫球蛋白 E 及血清细胞因子检测的临床意义[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(16): 3648-3650.
- [13] KASSU A, MOHAMMAD A, FUJIMAKI Y, et al. Serum IgE levels of tuberculosis patients in a tropical setup with high prevalence of HIV and intestinal parasitoses [J]. *Clin Exp Immunol*, 2004, 138(1): 122-127.

(收稿日期:2019-12-01)