

. 论 著 .

卒中相关性肺炎血清炎症因子和外周血淋巴细胞亚群的分析

李琳 刘玮 洪畋 刘佳妮 葛小金 王芳

【摘要】目的 探讨卒中相关性肺炎(SAP)病人血清炎症因子白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-4、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平变化及其临床意义。**方法** 选取2016年3月至2017年3月收治的48例SAP,根据A2D2S2L评分分为低危(0~2分,14例)、中危(3~9分,15例)、高危(\geq 10分,19例)三组。入院后次日清晨取空腹静脉血,应用流式细胞仪测定外周血T淋巴细胞亚群(CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ 、CD8 $^+$),应用酶联免疫吸附试验法检测血清炎症因子(IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-4)。**结果** 随着危险程度的增高,血清IL-1 β 、IL-6、IL-4、TNF- α 水平均明显增高($P<0.05$),外周血CD3 $^+$ 和CD4 $^+$ 细胞百分比显著增高($P<0.05$)。低危组CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 显著高于高危组和中危组($P<0.05$),而后两组无统计学差异($P>0.05$);三组CD3 $^+$ /CD8 $^+$ 均无显著差异($P>0.05$)。**结论** 血清炎症因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-4以及T细胞淋巴亚群变化情况反映SAP病人的A2D2S2L评分,血清IL-1 β 、IL-4、IL-6、TNF- α 与A2D2S2L评分呈正相关,T细胞亚群CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ 百分比与A2D2S2L评分呈负相关。

【关键词】 卒中相关性肺炎;淋巴细胞;炎症因子;外周血

【文章编号】 1009-153X(2019)12-0740-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743.3

Analysis of serum inflammatory factors and peripheral blood lymphocyte subsets in patients with stroke-associated pneumonia

LI Lin¹, LIU Wei¹, LIU Jia-ni¹, HONG Tian¹, GE Xiao-jin¹, WANG Fang². 1. Department of Geriatrics, Wuhan Municipal Central Hospital, Wuhan, 430014 China; 2. Department of Neurology, Wuhan Municipal Central Hospital, Wuhan 430014, China

【Abstract】 Objective To explore the changes of the levels of serum inflammatory factors and the peripheral blood lymphocyte subsets in patients with stroke-associated pneumonia (SAP). **Methods** Of 48 patients with SAP treated in our hospital from March, 2016 to March, 2017, 19 with A2D2S2L score \geq 10 points were in high risk group, 15 with A2D2S2L score 2~9 points in middle risk group and 14 with A2D2S2L score 0~2 points in the low risk group. The serum levels of interleukin (IL)-1 β , IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and IL-4 and the status of T cell subsets in peripheral blood were determined in the all the patients. **Results** The serum levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α and IL-4 were significantly higher in the high risk group than those in the middle risk group ($P<0.05$), which were significantly higher than those in the low risk group ($P<0.05$). The serum levels of CD3 $^+$ and CD4 $^+$ were significantly higher in the low risk group than those in the middle risk group ($P<0.05$), which were significantly higher than those in the high risk group ($P<0.05$). The ratio of CD4 $^+$ to CD8 $^+$ was significantly higher in the low risk group than that in the middle risk group and the high risk group ($P<0.05$), but there was insignificant difference in the ratio of CD3 $^+$ to CD8 $^+$ among the three groups ($P>0.05$). **Conclusion** It is suggested that the serum levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α and IL-4 may be positively related to A2D2S2L score, and the serum levels of CD3 $^+$ and CD4 $^+$ and the ratio of CD4 $^+$ to CD8 $^+$ were negatively related to A2D2S2L score in the patients with SAP.

【Key words】 Stroke-associated pneumonia; Lymphocyte; Inflammatory factors; Peripheral blood

脑卒中为一种致残率、病死率很高的疾病^[1]。卒中后常继发多种感染,其中发病率最高的是卒中相关性肺炎(stroke associated pneumonia, SAP),预后较差^[2-4]。有研究显示,脑卒中病人感染易感性升高

的主要原因是其机体免疫抑制及免疫细胞异常^[5]。本文探讨SAP血清炎症因子白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、IL-4、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的水平变化及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入标准:①发病24 h内入院;②经头颅CT或MRI确诊为急性脑梗死或脑出血;③美国

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2019.12.007

基金项目:武汉市卫计委医学科研项目(WX16D33)

作者单位:430014,武汉市中心医院老年科(李琳、刘玮、洪畋、刘佳妮、葛小金),神经内科(王芳)

国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分 ≥ 1 分;④根据2010年中国专家共识的诊断标准确诊为SAP。

排除标准:①发病前6个月内曾有卒中史、颅脑损伤史;②发病前6个月内有感染性疾病;③合并恶性肿瘤、器官功能障碍、自身免疫性疾病及其他中枢系统疾病等;④诊断为短暂性脑缺血发作。

2016年3月至2017年3月收治符合标准的SAP 48例。根据A2D2S2L评分分为低危(0~2分)、中危(3~9分)、高危(≥ 10 分)三组。高危组19例,其中男性12例,女性7例;平均年龄(68.13 \pm 11.49)岁。中危组15例,其中男性11例,女性4例;平均年龄(66.86 \pm 10.87)岁。低危组14例,其中男性10例,女性4例;平均年龄(68.13 \pm 11.49)岁。三组病人性别、年龄无显著差异($P < 0.05$)。

1.2 A2D2S2L评分 年龄 ≥ 75 岁1分,心房颤动1分,吞咽困难3分,糖尿病1分,男性1分;NIHSS评分0~4分为0分,5~15分为3分, ≥ 16 分为5分;血清C-反应蛋白、降钙素原均阳性为2分,一项阳性为1分。

1.3 检测方法 入院后次日清晨取空腹静脉血,应用EPICS-XL流式细胞仪(美国Beckman Coulter公司)测定外周血T淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺),应用酶联免疫吸附试验法检测血清炎症因子(IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-4),操作严格按照说明书进行,试剂盒购自美国eBioscience公司。

1.4 统计学处理 采用SPSS 19.0软件进行分析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清炎症因子水平对比 随着危险程度的增高,

血清IL-1 β 、IL-6、IL-4、TNF- α 水平均明显增高($P < 0.05$,表1)。

2.2 外周血T细胞亚群对比 外周血CD3⁺和CD4⁺细胞百分比,随危险程度增高而显著增高($P < 0.05$);低危组CD4⁺/CD8⁺显著高于高危组和中危组($P < 0.05$),而后两组无统计学差异($P > 0.05$);三组CD3⁺/CD8⁺均无显著差异($P > 0.05$)。详见表2。

3 讨论

SAP是指原无呼吸系统感染的脑卒中病人在卒中后新发肺实质炎症,常见危险因素包括高龄、吞咽障碍、糖尿病、房颤及免疫系统疾病、严重神经功能缺损等。脑卒中后常继发多种感染,常见的感染类型为细菌感染,亦有真菌感染的情况,感染部位多见于呼吸系统、泌尿系统及导管相关性感染^[6,7]。SAP的发病机制复杂,既和急性期病人的免疫功能变化有关,又与病原体感染有关。引起SAP的病原菌多来源于定植于口咽部的细菌,以革兰氏阴性杆菌为主,如大肠埃希菌、肺炎克雷伯杆菌和铜绿假单胞菌。研究显示,SAP发病率在11%~25%,多出现于卒中后1周内^[7,8]。人体免疫系统的功能紊乱也是导致SAP的重要原因。在脑卒中初期,机体常常启动神经系统自我保护机制,抑制机体的免疫功能,从而降低神经系统组织遭受到的免疫攻击,却会造成由中枢神经系统诱导产生的免疫抑制综合征,大大提高了机体发生感染的几率。另外,脑卒中会导致应激反应并造成自主神经系统和下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的突然激活并最终减少淋巴细胞等免疫细胞的水平,也使得机体更易感染。

炎症因子在SAP的诊治中具有重要意义。炎症因子由免疫细胞分泌,是炎症反应产生的基础。炎

表1 卒中相关性肺炎病人血清炎症因子水平对比

组别	病例数(例)	IL-6(pg/ml)	IL-1 β (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)	IL-4(ng/ml)
高危组	19	90.42 \pm 18.29	29.01 \pm 5.84	35.36 \pm 9.11	4.63 \pm 0.38
中危组	15	67.92 \pm 12.55*	21.43 \pm 4.39*	23.24 \pm 5.83*	3.51 \pm 0.32*
低危组	14	38.15 \pm 7.02**	13.24 \pm 4.82**	12.57 \pm 3.59**	3.19 \pm 0.25**

注:与高危组相应值比,* $P < 0.05$;与中危组相应值比,# $P < 0.05$;IL. 白细胞介素;TNF- α . 肿瘤坏死因子- α

表2 卒中相关性肺炎病人外周血T细胞亚群对比

组别	病例数(例)	CD3 ⁺ 比例	CD4 ⁺ 比例	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD3 ⁺ /CD8 ⁺
高危组	19	(54.35 \pm 7.21)%	(29.19 \pm 3.48)%	1.58 \pm 0.32	18.05 \pm 4.02
中危组	15	(61.93 \pm 4.75)%*	(34.97 \pm 3.36)%*	1.60 \pm 0.36	18.19 \pm 3.73
低危组	14	(69.02 \pm 4.28)%**	(40.17 \pm 2.01)%**	1.82 \pm 0.47*	18.78 \pm 3.25

注:与高危组相应值比,* $P < 0.05$;与中危组相应值比,# $P < 0.05$

症介质活化胶质细胞,诱导黏附因子和趋化因子,激活体内补体系统并最终加重肺损伤和脑内损伤。炎症因子水平高低及变化情况往往可以反映病人病情的进展情况及治疗效果^[8,9]。TNF- α 主要由单核细胞和巨噬细胞产生,是重要的促炎性因子^[10];IL-6则由活化的T细胞或成纤维细胞产生,具有催化及放大炎症反应的功效,反映炎症活动的程度及诊断急性慢性炎症^[11];IL-1 β 则具有外周及中枢神经双重来源的特征,可以诱发IL-8及巨噬细胞炎症蛋白1等炎症因子的释放。有研究显示SAP病人血清IL-4水平显著升高^[12]。本文结果显示上述血清炎症因子水平随SAP病人危险程度增加而显著增高,说明这些炎症因子在SAP发病过程中发挥重要作用。

在脑卒中早期,机体往往存在卒中并发的免疫抑制综合征,从而使机体感染的机会大大增加。T细胞是重要的免疫效应细胞,具有调节人体正常免疫活动的功能,在体内介导细胞免疫过程。T淋巴细胞主要分为辅助性细胞和细胞毒性T细胞,前者作用是激活巨噬细胞并最终刺激B细胞产生抗体,后者则是识别并攻击被感染的细胞。CD4和CD8分别是辅助性细胞和细胞毒性细胞表面的分子标志,免疫功能损害表现为前者增加,后者升高,其水平在一定程度上可以反应感染的严重程度^[13-15]。本文结果显示老年SAP病人存在细胞免疫功能低下的情况,高危组尤为显著。这提示外周血T淋巴细胞亚群变化情况在评估老年SAP中有着重要的意义。

综上所述,炎症因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-4以及T细胞淋巴亚群变化情况反映SAP病人的情况,而且在高危SAP病人中尤为显著。

【参考文献】

[1] Mc Murray JJ, Ezekowitz JA, Lewis BS, *et al.* Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial [J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(3): 451-460.
 [2] 高 媛,高 颀,杨 楠,等.老年脑卒中病人发生院内感染的相关因素及应对措施[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32

(8):1709-1710.
 [3] 于芳苹,赵迎春,高丹宇,等.老年病人脑卒中相关性肺炎的危险因素分析及防治措施[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 15(10):1090-1092.
 [4] Liao CC, Chang PY, Yeh CC, *et al.* Outcomes after surgery in patients with previous stroke [J]. *Br J Surg*, 2014, 101(12): 1616-1622.
 [5] 刘秋红,张杰文,杨景瑞.老年卒中相关性肺炎病人外周血T淋巴细胞亚群及血清炎症因子变化的临床分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(8): 34-35.
 [6] Kumar D, Rasool R, Masoodi KZ, *et al.* Stroke-induced immune depression- a randomized case control study in Kashmiri population of North India [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(8): 2041-2046.
 [7] 门中华.急性脑卒中合并肺部感染相关因素及对预后的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22(10): 2053-2055.
 [8] 邓小虎,陈月华.血清降钙素原对危重症病人细菌感染的诊断价值[J]. *放射免疫学杂志*, 2011, 24(6): 705-706.
 [9] Liu ZQ, Chu L, Fang JM, *et al.* Prognostic role of C-reactive protein in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Asian J Androl*, 2014, 16(3): 467-471.
 [10] 黄 璟,周 毅.肿瘤坏死因子 α 及其抑制剂的研究进展 [J]. *国际口腔医学杂志*, 2015, 42(1): 63-68 .
 [11] 李 萍,王 青,李 志.血清降钙素原、白细胞介素6、C反应蛋白在感染性疾病中的诊断价值[J]. *检验医学与临床*, 2014, 11(11): 1553-1555.
 [12] Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(5): 448-457.
 [13] Snauwaert S, Verstichel G, Bonte S, *et al.* In vitro generation of mature, naive antigen-specific CD8(+) T cells with a single T-cell receptor by agonist selection [J]. *Leukemia*, 2014, 28(4): 830-841.
 [14] Sukumar M, Liu J, Ji Y, *et al.* Inhibiting glycolytic metabolism enhances CD8⁺ T cell memory and antitumor function [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(10): 4479-4488.
 [15] 梁明旋,周桂桃.免疫球蛋白IgM、IgG、IgA水平检测在肺炎支原体感染患儿诊断的价值探讨[J]. *医学检验与临床*, 2016, 27(5): 81-82.

(2019-06-27收稿,2019-10-16修回)