

## · 临床研究 ·

## 慢性阻塞性肺疾病长期机械通气患者 T 细胞亚群、补体及免疫球蛋白的变化

孙宝君 邹琳 俞森洋

**【摘要】** 目的 研究慢性阻塞性肺疾病(COPD)长期机械通气患者 T 细胞亚群、补体及免疫球蛋白的变化规律。方法 选择 2003 年 3 月至 2005 年 2 月解放军总医院老年病房收治的 COPD 长期机械通气患者 42 例,同时选择 COPD 稳定期的老年患者 34 例作为对照组。入选患者均进行免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM,补体 C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub> 及 CD<sub>4</sub>、CD<sub>8</sub> 的测定,并计算出 CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 比值。结果 COPD 长期机械通气组与对照组比较,IgA、IgG、IgM 均增高,补体 C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub> 均降低,CD<sub>4</sub> 降低、CD<sub>8</sub> 升高,CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 降低。经统计学处理,除补体 C<sub>3</sub> 无统计学差异( $P > 0.05$ )外,其余各项指标均有显著差异( $P < 0.05$ )。结论 COPD 长期机械通气患者 T 细胞亚群、补体及免疫球蛋白均存在异常,呼吸机相关肺炎的发生可能与免疫功能异常有关。

**【关键词】** 机械通气;T 细胞亚群;补体;免疫球蛋白

## Change of T-lymphocyte subsets, complements and immunoglobulins in the COPD patients receiving long-term mechanical ventilation

SUN Baojun, ZOU Lin, YU Senyang

Department of Respiratory Diseases of the South Building, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

**【Abstract】** Objective To investigate the change of the level of T-lymphocyte subsets (CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>), complements (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>) and immunoglobulins (IgA, IgG, IgM) in the COPD patients receiving long-term mechanical ventilation. Methods Forty-two COPD patients receiving long-term mechanical ventilation and 34 stable COPD patients as control group were admitted in this hospital from Mar 2003 to Feb 2005. The level of T-lymphocyte subsets (CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>), complements (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>) and immunoglobulins (IgA, IgG, IgM) were measured for all patients, and CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> was calculated. Results IgA, IgG, IgM and CD<sub>8</sub> were elevated in long-term mechanical ventilation COPD group compared with control group, while C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, CD<sub>4</sub> and CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> decreased. There were significant differences except for C<sub>3</sub>. Conclusion The level of T-lymphocyte subsets (CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>), complements (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>) and immunoglobulins (IgA, IgG, IgM) were significantly abnormal in COPD patients receiving long-term mechanical ventilation.

**【Key words】** mechanical ventilation; T-lymphocyte subsets; complement; immunoglobulin

呼吸机相关肺炎是长期机械通气患者的主要并发症之一,考虑其主要的发病机制是气道黏膜失去屏障作用,呼吸机管道污染等所致,与机体免疫功能异常也有一定关系。对于长期机械通气患者免疫功能的变化情况,目前国内外报道较少。本研究主要针对慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)长期机械通气患者免疫功能的变化

进行初步研究。

### 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 解放军总医院老年病房于 2003 年 3 月至 2005 年 2 月间收治的因 COPD 呼吸衰竭行长期机械通气的患者 42 例,均为老年男性,机械通气时间为 31 ~ 1280 d,平均 336 d。同时选择 COPD 稳定期患者 34 例作为对照组。

**1.2 排除标准** (1)近 3 个月应用过免疫调节药物,如日达仙、胸腺肽等;(2)近 1 个月内,有呼吸机相关肺炎发生的患者。

收稿日期:2005-04-17

作者单位:100853 北京市,解放军总医院南楼呼吸科

作者简介:孙宝君,男,1959 年 6 月生,北京市人,医学硕士,副主任医师。Tel:010-66937613

**1.3 样本测定** 对符合入选标准的患者,空腹抽血 5 ml,立即送解放军总医院临检科实验室,按美国 Beckman 公司 IMMAGE 全自动特种蛋白分析仪的说明书进行操作,采用速率散射比浊法检测免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 及补体 C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>。同时抽血 2 ml,送临检科实验室应用流式细胞仪测定 CD<sub>4</sub>、CD<sub>8</sub>,并计算出 CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 比值。流式细胞仪(美国 BD 公司 FACS-Calibur 型),488 nm 激发光,公司提供全套的标本制备及质控系统。测定方法严格按照试剂操作程序进行。

**1.4 统计学分析** 使用 Stata7.0 软件,计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。 $P < 0.05$  为差异有显著性意义。

## 2 结果

**2.1 一般情况** COPD 机械通气组 42 例,其中经鼻气管插管患者 12 例,气管切开患者 30 例。年龄 74~91 岁,平均(84.7 ± 6.6)岁。其中合并冠心病 16 例(38.1%),高血压病 7 例(16.7%),糖尿病 5 例(11.9%),肾病 4 例(9.5%),脑血管病 8 例(19.0%)。COPD 稳定期组 34 例,年龄 74~92 岁,平均(85.3 ± 3.3)岁。其中合并冠心病 13 例(38.2%),高血压病 5 例(14.7%),糖尿病 4 例(11.8%),肾病 3 例(8.8%),脑血管病 6 例(17.6%)。各组年龄及合并基础疾病之间无统计学差异( $P > 0.05$ )。

**2.2 血清免疫指标** 见表 1、表 2。

**表 1 COPD 机械通气组与 COPD 稳定期组 CD<sub>4</sub>、CD<sub>8</sub> 及 CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 的比较**

| 组别         | CD <sub>4</sub> | CD <sub>8</sub> | CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub> |
|------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|
| COPD 机械通气组 | 0.30 ± 0.01*    | 0.34 ± 0.18*    | 1.01 ± 0.07*                     |
| COPD 稳定期组  | 0.35 ± 0.01     | 0.29 ± 0.11     | 1.29 ± 0.08                      |

注:与稳定期组比较,\* $P < 0.05$

## 3 讨论

呼吸机相关肺炎是机械通气患者主要并发症之一,其患病率及病死率高。有报道,其发病率为 9%~68%,重症感染者的病死率高达 50%~

70%<sup>[1,2]</sup>。目前考虑主要的发病机制是气道黏膜失去屏障作用,呼吸管道污染,口咽部细菌污染所致,与机体免疫功能的异常也有一定的相关性。

机体免疫调节分为非特异性免疫调节与特异性免疫调节。补体系统是非特异性免疫的重要组成部分,在抗感染上发挥重要作用,又参与机体的特异性免疫应答。补体激活后才能发挥抗感染效应,多种革兰氏阴性菌的脂多糖激活补体旁路途径,产生溶菌、促进吞噬、介导炎症等多种生物学作用,有利于细菌的清除,这是机体在特异性抗体产生前抵抗某些革兰氏阴性菌感染的一种较为有效的防卫手段。特异性免疫包括体液免疫和细胞免疫,是建立在非特异性免疫基础上,在抗感染免疫中占有十分重要的地位。体液免疫主要对细胞外病原菌及其毒素起作用,其中与抗菌免疫密切相关的抗体主要有 IgM、IgG、IgA。细胞免疫是由 T 细胞识别特异性抗原开始,并在效应阶段也由 T 细胞参与的免疫应答过程。抗胞内菌感染免疫很大程度依赖于以 T 细胞为核心的特异性免疫。传统上认为辅助性 T 细胞(Th 细胞)和抑制性 T 细胞(Ts 细胞)分属 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞,即 Th 细胞和 Ts 细胞是体内发挥免疫调节作用的最重要细胞。临床上常检测 CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 的比例,并以此作为判断机体免疫功能状态的一项指标,即 CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 比例上升,提示正相免疫调节占优势;CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 比例下降,提示负相免疫调节占优势<sup>[3]</sup>。

由此可以看出,无论是细胞免疫,还是体液免疫功能异常,均易导致细菌的入侵而致病。作者的研究显示,COPD 长期机械通气的患者与 COPD 稳定期患者相比,补体 C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub> 均降低,补体 C<sub>4</sub> 差异显著( $P < 0.05$ ),而补体 C<sub>3</sub> 无明显差异( $P > 0.05$ ),其原因可能与样本量较少有一定关系。在体液免疫中,COPD 长期机械通气组免疫球蛋白 IgM、IgG、IgA 较 COPD 稳定期组升高,而在细胞免疫中,COPD 长期机械通气组与 COPD 稳定期组比较,CD<sub>4</sub> 降低、CD<sub>8</sub> 升高、CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 下降,而且均具有显著差异( $P < 0.05$ )。这种体液免疫增强,细胞免疫减弱的现象,在免疫学中称为“免疫分离现象”<sup>[4]</sup>,易合并细菌感染,

**表 2 COPD 机械通气组与 COPD 稳定期组的血清免疫球蛋白及补体的比较(mg/dl)**

| 组别         | IgA            | IgG              | IgM             | C <sub>3</sub> | C <sub>4</sub> |
|------------|----------------|------------------|-----------------|----------------|----------------|
| COPD 机械通气组 | 387.6 ± 33.09* | 1486.62 ± 78.41* | 115.48 ± 11.13* | 91.05 ± 3.03   | 24.41 ± 1.12*  |
| COPD 稳定期组  | 263.24 ± 28.46 | 1230.59 ± 53.48  | 80.27 ± 5.28    | 94.81 ± 3.50   | 27.34 ± 1.38   |

注:与稳定期组比较,\* $P < 0.05$

尤其是结核分枝杆菌感染。COPD 长期机械通气患者须行管饲饮食,胃管可将胃肠内定植菌带至咽部,再由咽转移到下呼吸道,形成胃-咽-下呼吸道感染途径。此外,呼吸器械污染,特别是湿化器、呼吸管道的污染;气管插管生物被膜的形成以及病房环境的影响、医务人员无菌观念不强等均易将病菌带入下呼吸道。另外,气管插管气囊上存留的分泌物中含有大量细菌,在吸痰、松放气囊时,分泌物易进入下呼吸道。而人工气道破坏了正常人口咽部与气管间的防御屏障,气道黏膜损伤削弱了气道黏膜清除细菌的能力。同时,机械通气时的正压将支气管内分泌物逆行推向支气管及肺泡,导致气道及肺组织内有多种微生物定植和感染,而且长期机械通气患者经常发生呼吸机相关肺炎,这样对机体形成一种长期慢性刺激,可引起体液免疫功能增强,导致免疫球蛋白增加。与 COPD 稳定期患者比较,本组患者  $CD_4$  降低,可能是因为这些患者肺功能更差,机械通气时间长,平均 336 d,经常发生感染,能量消耗大,机体经常处于负氮平衡状态,且多伴有营养不良所致。而  $CD_8$  升高则可能与长期机械通气患者经常

发生呼吸机相关肺炎有关。 $CD_4/CD_8$  下降,是上述各种因素综合作用的结果。

COPD 长期机械通气患者免疫功能异常,可能与多种因素有关,但长期机械通气本身是重要原因之一。目前有关长期机械通气患者免疫功能的研究甚少,尚待深入研究。在临床工作中,对于长期机械通气患者应注意免疫功能的变化、营养支持及增强无菌观念,必要时可应用免疫调节剂。

#### 参考文献

- 1 连宁方,朱蕾.机械通气的并发症.中国呼吸与危重监护杂志,2004,3:144-146.
- 2 American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. Am J Respir Crit Care Med, 1996,153:1711-1725.
- 3 高美华,邵启祥,司传平,主编.医学免疫学,第 2 版,北京:人民军医出版社,2003.112-117.
- 4 杨东亮,叶嗣颖,主编.感染免疫学,武汉:湖北科学技术出版社,1998.13-17.

(上接第 111 页)

DVT(41%,18/44),说明与肿瘤本身有密切关系。

作者经治的 DVT 患者中,曾有 1 例在住院时诉说大便带血,立即作直肠指检,竟然发现直肠内菜花样肿块,即行活检,证实为直肠癌,后经直肠癌根治切除术,才获痊愈。本组另有数例患者,以 DVT 诊断入院,后经 CT 等检查发现后腹膜恶性肿瘤、卵巢癌等,因此对于一般诊断为 DVT 的患者,绝不能疏忽对于肿瘤的筛查。

本组资料显示恶性肿瘤可以发生在发现肿瘤的不同阶段,手术后的不同时期。根据本组统计有 64%(9/14)的恶性肿瘤根治切除术后患者并发 DVT 是在术后 1~3 个月,因此恶性肿瘤行根治术后 1~3 个月是并发 DVT 的高峰,恶性肿瘤病后 1~5 年发生

DVT 有 12 例,其中 7 例已有转移(58%,7/12),可见恶性肿瘤本身不同时期高凝状态的变化可能对 DVT 的发生起到了关键作用,与手术本身的关系不大,这均需检验学的动态持续观察。

#### 参考文献

- 1 冯友贤,主编.血管外科学.上海:上海科技出版社,1980.365-377.
- 2 陈斌.下肢静脉血栓.见:王玉琦,叶建荣,主编.血管外科治疗学.上海:上海科技出版社,2003.216-233.
- 3 叶建荣.下肢深静脉血栓形成.见:石美鑫,熊汝成,李鸿儒,等,主编.实用外科学.北京:人民卫生出版社,1992.948-956.
- 4 段志泉,张强,主编.实用血管外科学.沈阳:辽宁科学技术出版社,1999.546-560.