

• 临床研究 •

急性呼吸窘迫综合征患者单核细胞人类白细胞抗原 DR 表达及其与预后的关系

刘玲 邱海波 杨毅 徐晓婷 黄英姿 刘松桥 杨从山

【摘要】 目的 探讨急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者单核细胞人类白细胞抗原 DR (HLA-DR)表达及其与预后的关系。方法 2004年7月至2005年6月收住东南大学附属中大医院 ICU 的 76 例 ARDS 患者纳入观察。ARDS 确诊当天(第 1 天)及确诊后第 7 天抽取外周血,应用流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群占淋巴细胞百分比、单核细胞 HLA-DR 表达以及淋巴细胞凋亡。记录患者年龄、性别、导致 ARDS 的原因,及 ARDS 确诊当天急性生理和慢性健康 (APACHE) II 评分、心率、呼吸频率、平均动脉压、氧合指数、动脉血 pH、动脉血乳酸、外周血血红蛋白浓度、血小板和白细胞计数以及器官功能衰竭个数。以住院 28d 病死率为预后判定标准。结果 与生存组比较,死亡组患者在 ARDS 第 1 天和第 7 天的单核细胞 HLA-DR 表达均无明显差异。死亡组患者 ARDS 第 7 天的单核细胞 HLA-DR 表达明显低于 ARDS 第 1 天。ARDS 第 1 天 HLA-DR $\leq 30\%$ 的患者生存时间明显低于 HLA-DR $> 30\%$ 患者。ARDS 第 1 天 HLA-DR $\leq 30\%$ 的患者的 28d 病死率为 67%,有高于 HLA-DR $> 30\%$ 患者 (42%) 的趋势,但差异无统计学意义。以 ARDS 第 1 天 HLA-DR $\leq 30\%$ 作为判断患者死亡指标,其灵敏度为 97%,但特异度仅为 17%。以 ARDS 第 1 天单核细胞 HLA-DR 表达判断患者预后的 ROC 曲线下面积为 0.553 ($P = 0.618$),以患者第 1 天和第 7 天单核细胞 HLA-DR 表达变化判断预后的 ROC 曲线下面积为 0.830 ($P < 0.01$)。患者 ARDS 第 1 天及第 7 天 HLA-DR 表达与 APACHE II 评分和器官功能衰竭数均无相关性。严重感染导致的 ARDS 患者的生存时间明显低于其他原因导致的 ARDS 患者。结论 单核细胞 HLA-DR $\leq 30\%$ 可提示 ARDS 患者预后不良,HLA-DR 表达动态下降对预后判断也具有一定价值。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征;预后

Monocyte human leukocyte antigen-DR expression and the prognosis in patients with acute respiratory distress syndrome

LIU Ling, QIU Haibo, YANG Yi, et al

Department of Critical Care Medicine, Nanjing Zhong-Da Hospital and School of Clinical Medicine, Southeast University, Nanjing 210009, China

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between monocyte human leukocyte antigen-DR (HLA-DR) expression on peripheral monocytes and the prognosis in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). Methods Seventy-six patients with ARDS admitted to this hospital between July 2004 and June 2005 were included in this study. After the diagnosis of ARDS, monocytes HLA-DR expression and immunophenotype of lymphocyte (CD3, CD4, CD8) were measured on the 1st and the 7th days of ARDS using flow cytometry. On the 1st day of ARDS, the following variables were recorded: age, sex, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score, heart rate, respiratory rate, mean arterial pressure, PaO₂/FiO₂, arterial blood pH and lactate, peripheral blood haemoglobin, platelet and leukocyte counts and the number of organs with function failure. The patients were divided into survivors and non-survivors according to whether they died within the 28 day period following the onset of ARDS. Results The monocyte HLA-DR expression on the 1st and the 7th days of ARDS were not different between survivors and non-survivors. In the non-survivors, the monocyte HLA-DR expression on the 7th day of

收稿日期:2008-11-12

基金项目:江苏省科技发展计划(BS2007048);江苏省医学领军人才基金(苏卫科教[2006]50号)

作者单位:210009 南京,东南大学附属中大医院 ICU,东南大学急诊与危重病医学研究所

作者简介:刘玲,女,1977年11月生,在读博士研究生,主治医师

通讯作者:邱海波, E-mail: haiboq2000@yahoo.com.cn, Tel: 025-83272200

ARDS was significantly lower than that on the 1st day. The survival time in patients with the 1st day HLA-DR >30% was much longer than that in patients with the 1st day HLA-DR ≤ 30%. The 28-day mortality of patients with the 1st day HLA-DR ≤ 30% was 67%, which was slightly higher than that of patients with the 1st day HLA-DR >30% (42%). Taking the 1st day monocytes HLA-DR expression ≤ 30% as a predictor of death, its sensitivity was 97% and specificity was 17%. The area under ROC curve which predicted prognosis using 1st day HLA-DR was only 0.553 ($P = 0.618$), while the area under ROC curve which predicted prognosis using the changes of HLA-DR expression on the 1st day and the 7th day was 0.830 ($P < 0.01$). No correlation was found between expression of HLA-DR on 1st day and 7th day and APACHE II score or number of organs with function failure. The survival time of severe infection-induced ARDS patients were lower than that of non-infection induced ARDS patients. Conclusion Monocyte HLA-DR expression ≤ 30% points to poor prognosis. The decline of HLA-DR expression may be a useful prognostic marker of outcome.

【Key words】 acute respiratory distress syndrome; prognosis

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是创伤、休克、感染等引起的全身炎症反应综合征在肺部的表现, 炎症反应和免疫调节的失控是 ARDS 发生和发展的根本原因。机体的免疫功能状态与 ARDS 患者的预后密切相关。单核细胞人类白细胞抗原 DR (HLA-DR) 的表达在抗原递呈和辅助 T 淋巴细胞活化中起重要作用, 是机体启动特异性免疫应答的中心分子^[1,2], HLA-DR 表达水平是反映机体免疫功能状态的良好指标^[3]。研究显示, 在感染、创伤等导致机体炎性介质大量释放的病理过程中, 可出现单核细胞 HLA-DR 表达减少及 T 淋巴细胞亚群变化^[4], 正常免疫应答受到抑制。但目前 HLA-DR 表达对预后的判断价值仍有争议^[5,6]。在 ARDS 病理过程中, 是否也同样存在 HLA-DR 表达及 T 淋巴细胞亚群变化目前尚不清楚。本研究拟观察 ARDS 早期患者 HLA-DR 表达及 T 淋巴细胞亚群变化与预后的关系, 探讨 HLA-DR 表达变化对预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 主要仪器与试剂 太空 1500 型心电监护仪由美国太空公司生产; Nova-M 血气分析仪由美国 Nova 公司生产; FACSCalibur 流式细胞仪由美国 Becton-Dickinson 公司生产。HLA-DR 单克隆抗体购自美国 Pher Mingen 公司; Annexin-V 单克隆抗体购自奥地利 Bender Medsystems 公司; CD3 及 CD4/8/3 单克隆抗体购自美国 Coulter 公司。

1.2 研究对象 2004 年 7 月至 2005 年 6 月收住东南大学附属中大医院 ICU 的 ARDS 患者纳入观察。实验方案经东南大学附属中大医院伦理委员会批准备案。入选条件为年龄在 18~75 岁并符合 1992 年欧美联席会议提出的 ARDS 诊断标准^[7]: 急性起病, 氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 200 mmHg, 胸部 X 摄片: 双肺斑片状阴影, 肺动脉嵌顿压 < 18

mmHg。排除条件为妊娠、肿瘤终末期、自身免疫性疾病、吸毒、乙醇成瘾以及 3 个月内接受过免疫抑制药物或糖皮质激素治疗的患者。

1.3 单核细胞 HLA-DR 表达及 T 淋巴细胞亚群检测 ARDS 确诊当天及确诊后第 7 天分别抽取外周静脉血 2ml, 用肝素钠抗凝管保存, 6h 内分析。分别抽取外周血 100 μl , 加入 5 支试管中, 其中 4 支试管分别加入 HLA-DR、CD3、CD4/8/3 单克隆抗体 20 μl , 置 4℃ 冰箱 30 min, 加入红细胞裂解液, 置 4℃ 冰箱避光孵育 10 min, 1000 转离心 5 min, 去上清液后加入磷酸盐缓冲液 0.4 ml, 上机, 运用 Cell Quest 软件分析 T 淋巴细胞亚群占淋巴细胞百分比、单核细胞 HLA-DR 表达。另一试管在分离出所需细胞后加入 Annexin-V 单克隆抗体 5 μl , 碘化丙啶 10 μl 和 Bull 缓冲液 100 μl 混匀后置 4℃ 冰箱避光孵育 30 min, 再加入 Bull 缓冲液 300 μl 后上机, 运用 Cell Quest 软件分析及淋巴细胞凋亡百分率。

1.4 观察指标 记录患者年龄、性别、导致 ARDS 的原因以及是否存在严重感染。在 ARDS 确诊当天, 记录患者急性生理和慢性健康 (APACHE) II 评分、器官功能衰竭个数、心率、呼吸频率、桡动脉置管监测平均动脉压。抽取动脉血测定动脉血 pH、氧合指数、动脉血乳酸。抽取外周静脉血测定血红蛋白浓度、血小板和白细胞计数。以 ARDS 确诊当天计算为住院第 1 天, 监测住院 28d 病死率, 并以此为预后判定标准。

1.5 统计学处理 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS13.0 软件进行统计分析。组间率比较采用 χ^2 检验, 均数比较采用 t 检验。采用 Kaplan-Meier 方法进行生存分析, 采用接受者工作特征曲线 (ROC 曲线) 下面积反映单核细胞 HLA-DR 表达对预后的判断价值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 76 例 ARDS 患者纳入观察, 28d

生存率为 52.6%，56 例严重感染导致的 ARDS 患者 28d 生存率为 46%。患者一般情况及导致 ARDS 的原因见表 1。76 例患者中，有 15 例因在 ARDS 确诊 7d 内死亡或其他原因导致 ADRS 确诊第 7 天时单核细胞 HLA-DR 表达及 T 淋巴细胞亚群检测未能进行。患者各项生理指标、单核细胞 HLA-DR 表达及 T 淋巴细胞亚群见表 2。生存组患者 APACHE II 评分、器官功能衰竭数、白细胞计数、血乳酸水平、CD3⁺ 细胞占淋巴细胞比值低于死亡患者，氧合指数、动脉血 pH 高于死亡组。两组患者年龄、性别、体温、心率、呼吸频率、平均动脉压、血红蛋白浓度、血小板计数、CD4⁺、CD8⁺ 细胞占淋巴细胞比值及 CD4⁺/CD8⁺ 的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 ARDS 患者早期单核细胞 HLA-DR 表达 生存组和死亡组相比，在 ARDS 第 1 天和第 7 天的单核细胞 HLA-DR 表达均无明显差异，但死亡组患者 ARDS 第 7 天的单核细胞 HLA-DR 表达明显低于 ARDS 第 1 天(表 2)。生存组患者中有 3 例 ARDS

第 1 天 HLA-DR 表达 $\leq 30\%$ ，死亡组有 6 例，两组间比较无显著差异。生存组患者中有 1 例 ARDS 第 7 天 HLA-DR 表达 $\leq 30\%$ ，死亡组有 4 例，两组间比较亦无显著差异。

2.3 严重感染导致的 ARDS 患者单核细胞 HLA-DR 表达及其与预后的关系 严重感染导致的 ARDS 患者在 ARDS 第 1 天和第 7 天的单核细胞 HLA-DR 表达分别为 $(60 \pm 18)\%$ 和 $(64 \pm 19)\%$ ，与非严重感染导致的 ARDS 患者相比无显著差异 $[(57 \pm 15)\%$ 和 $(64 \pm 19)\%]$ 。与非严重感染导致的 ARDS 患者相比，严重感染导致的 ARDS 患者的 CD4⁺、CD8⁺ 细胞占淋巴细胞比值及 CD4⁺/CD8⁺ 均无明显差异，但严重感染导致的 ARDS 患者的淋巴细胞凋亡百分比为 $(21 \pm 17)\%$ ，明显高于非严重感染导致的 ARDS 患者 $(16 \pm 5)\%$ ($P < 0.05$)。严重感染导致的 ARDS 患者中，ARDS 第 1 天和第 7 天 HLA-DR 表达 $\leq 30\%$ 的患者分别为 7 例和 4 例，非严重感染导致的 ARDS 患者中，ARDS 第 1 天和第 7 天 HLA-DR 表达 $\leq 30\%$ 的患者均为 1

表 1 患者一般情况及导致 ARDS 的原因

组别	年龄(岁)	性别(男/女)	APACHE II 评分	严重感染(例)
死亡组(n=36)	67.4±13.8	25/9	18.8±7.3	30
生存组(n=40)	61.4±18.9	25/15	13.9±5.1*	26
合计(n=76)	64.3±16.8	52/24	16.2±6.6	57

组别	导致 ARDS 的原因(例)						
	胰腺炎	多发伤	大量输血	溺水	腹腔感染	中毒性肠炎	肺部感染
死亡组(n=36)	2	2	2	—	5	—	25
生存组(n=40)	2	10	—	2	4	2	20
合计(n=76)	4	12	2	2	9	2	45

注：与死亡组比较，* $P < 0.01$

表 2 ARDS 确诊当天患者生理指标、单核细胞 HLA-DR 表达及 T 淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	体温(℃)	心率(次/min)	呼吸频率(次/min)	平均动脉压(mmHg)	血红蛋白浓度(g/L)	白细胞计数($10^9/L$)
死亡组(n=36)	37.6±1.1	118±21	26±8	92±20	1030±240	17.2±10.0
生存组(n=40)	38.0±1.1	104±23	23±8	88±18	950±270	10.8±6.2*
合计(n=76)	37.8±1.1	111±23	25±8	90±19	990±260	14.0±8.8

组别	血小板计数($10^9/L$)	动脉血 pH	氧合指数	动脉血乳酸(mmol/L)	器官功能衰竭数(个)	ARDS 第 1 天 HLA-DR 表达(%)
死亡组(n=36)	124±77	7.37±0.10	189±69	3.2±2.5	3.6±1.8	60±19
生存组(n=40)	143±62	7.46±0.06*	269±128*	2.4±1.2*	2.0±1.1*	65±16
合计(n=76)	134±69	7.42±0.09	228±104	2.7±2.0	2.7±1.8	63±17

组别	ARDS 第 7 天 HLA-DR 表达(%)	CD3 ⁺ 细胞占淋巴细胞比值(%)	CD4 ⁺ 细胞占淋巴细胞比值(%)	CD8 ⁺ 细胞占淋巴细胞比值(%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	淋巴细胞凋亡百分比(%)
死亡组(n=36)	51±13*	57±16	36±13	20±9	2.2±1.4	25±7
生存组(n=40)	66±12	65±10*	41±12	23±9	2.3±1.6	19±6
合计(n=76)	59±14	59±14	38±13	22±9	2.2±1.5	22±9

注：与死亡组比较，* $P < 0.01$ ；与 ARDS 第 1 天 HLA-DR 表达比较，* $P < 0.01$

例,严重感染与非严重感染患者间比较均无显著差异。

严重感染与非严重感染导致的 ARDS 患者 28d 病死率分别为 54% 和 50%, 两者间比较无明显差异, 但严重感染导致的 ARDS 患者生存时间明显低于非严重感染导致的 ARDS 患者 ($P < 0.05$; 图 1)。

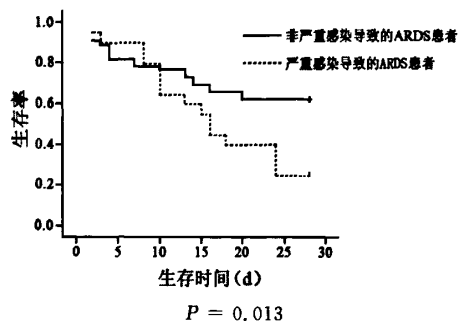


图 1 严重感染与非严重感染导致的 ARDS 患者生存时间曲线

2.4 HLA-DR 表达与病情危重程度的关系 以 APACHE II 评分和器官功能衰竭数作为反映病情危重程度指标, 发现患者 ARDS 第 1 天及第 7 天 HLA-DR 表达与 APACHE II 评分无相关性 ($P > 0.05$), 相关系数分别为 0.045 和 0.338, 同时 ARDS 第 1 天及第 7 天 HLA-DR 表达与器官功能衰竭数亦无相关性 ($P > 0.05$), 相关系数分别为 0.301 和 0.121。

2.5 HLA-DR 表达与预后的关系 ARDS 第 1 天 HLA-DR $\leq 30\%$ 的患者的 28d 病死率为 67%, 有高于 HLA-DR $> 30\%$ 患者 28d 病死率 (42%) 的趋势, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。若以 ARDS 第 1 天 HLA-DR $\leq 30\%$ 作为判断患者死亡指标, 其灵敏度为 97%, 但特异度仅为 17%。以 ARDS 第 1 天 HLA-DR 表达的百分比分层分析患者的病死率, 发现 HLA-DR 在大于 30%、40%、50%、60% 和 70% 时, 患者的病死率分别为 45%、42%、43%、49% 和 52%, 各层之间病死率无显著差异 ($P > 0.05$)。ARDS 第 1 天 HLA-DR $\leq 30\%$ 的患者生存时间明显低于 HLA-DR $> 30\%$ 患者 (图 2)。若分别以 ARDS 第 1 天单核细胞 HLA-DR 表达判断患者预后的 ROC 曲线下面积为 0.553 ($P = 0.618$), 若以患者第 1 天和第 7 天单核细胞 HLA-DR 表达变化判断预后的 ROC 曲线下面积为 0.830 ($P < 0.01$)。

3 讨论

ARDS 是感染、创伤等诱导的机体炎症反应失

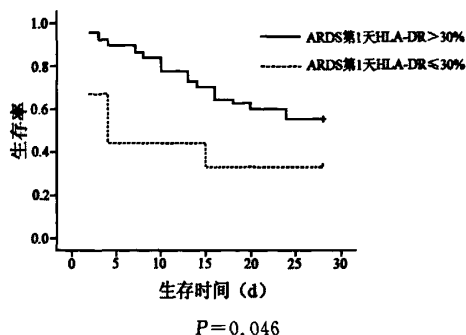


图 2 ARDS 第 1 天 HLA-DR $\leq 30\%$ 的患者与 HLA-DR $> 30\%$ 患者生存时间曲线

控的结果, 是多脏器功能不全 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 在肺部的表现。在感染、创伤等导致全身性炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 的同时, 还存在导致机体免疫功能降低的内源性抗炎反应, Born^[8] 将其命名为代偿性抗炎反应综合征 (compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS), 并认为 CARS 是 SIRS 发生发展中的一个时期。就本质而言, MODS 及其在肺部的表现 ARDS 都是 SIRS 和 CARS 免疫失衡的严重后果。CARS 以机体免疫功能低下为特征, 单核细胞作为机体重要的免疫细胞之一, 参与其中每个过程, 有着不可或缺的作用。单核细胞作为专职抗原递呈细胞, 其表面 HLA-DR 分子是参与外来抗原加工、处理和提呈的关键分子, 其表达率是免疫功能的重要标志。HLA-DR 表达的抑制与单核细胞功能失活密切相关, 当 HLA-DR 表达 $\leq 30\%$ 时, 可视为单核细胞免疫麻痹^[9]。

单核细胞免疫麻痹可能预示预后不良。以往研究显示, 患者入 ICU 后 3~4d 的单核细胞 HLA-DR 表达 $\leq 30\%$ 则病死率明显增加, 认为 HLA-DR 优于 SAPS II 以及 SOFA 评分等, 是预测患者死亡的独立危险因素^[10]。本研究亦发现, 与 HLA-DR $> 30\%$ 的患者相比, ARDS 第 1 天 HLA-DR $\leq 30\%$ 的患者的生存时间明显缩短, 且其 28d 病死率也有升高的趋势。但单纯以 ARDS 第 1 天 HLA-DR $\leq 30\%$ 作为判断死亡的指标, 其灵敏度为虽高达 97% 但特异度仅为 17%, 提示 HLA-DR $\leq 30\%$ 对于判断患者死亡具有一定的价值, 但 HLA-DR $> 30\%$ 对于判断患者生存的意义不大。单核细胞免疫麻痹是机体免疫功能低下的表现, 正确识别 ARDS 患者的免疫功能状态并积极地给予免疫调理治疗, 可能对 ARDS 病情逆转以及预防 MODS 的发生具有一

定的价值^[11]。

HLA-DR 表达的动态变化对预后的判断也有一定的价值。本研究中,生存组和死亡组患者在 ARDS 发病第 1 天和第 7 天单核细胞 HLA-DR 表达均无明显差异。提示对于 ARDS 患者,在患者未出现单核细胞免疫麻痹的情况下,单纯应用早期 HLA-DR 表达水平作为判定预后的指标可能意义不大。但本研究还观察到,生存组患者 ARDS 第 1 天与第 7 天的单核细胞 HLA-DR 表达无明显变化,而死亡组患者 ARDS 第 7 天单核细胞 HLA-DR 表达与第 1 天相比明显降低。说明 HLA-DR 的动态下降可能预示预后不良。此外,以 ARDS 第 1 天单核细胞 HLA-DR 表达判断患者预后的 ROC 曲线下面积仅为 0.553 ($P = 0.618$),判断准确性低,以患者第 1 天和第 7 天单核细胞 HLA-DR 表达变化判断预后的 ROC 曲线下面积为 0.830 ($P < 0.01$),判断准确性有所提高。以上均提示,即使 ARDS 早期免疫功能障碍未达到免疫麻痹的程度,观察 HLA-DR 表达的动态变化对预后的判断也有一定的价值。

单核细胞 HLA-DR 表达百分比可能与 ARDS 患者病情危重程度无关。APACHE II 评分是反映患者病情危重程度的常用指标。本研究中,单核细胞 HLA-DR 表达百分比与 APACHE II 评分及器官功能衰竭数目无相关性,且在单核细胞 HLA-DR $> 30\%$ 情况下,随着 HLA-DR 表达百分比的增加,患者病死率并无下降趋势,提示不能单纯以单核细胞 HLA-DR 表达百分比反映患者病情危重程度。Perry 等^[6]对于严重感染患者的研究也支持这一结论。但 HLA-DR 表达下降仍不失为判断患者免疫功能状态的良好指标,对于辨别患者是否存在免疫麻痹,以及在免疫抑制治疗过程中作为监测免疫功能恢复的手段都具有一定的临床意义^[12]。虽然不能单纯以单核细胞 HLA-DR 表达的绝对数值判断病情的严重程度,但单核细胞免疫麻痹以及 HLA-DR 表达进行性下降,可能提示病情危重、预后不良。

本研究中所有患者根据具体病情接受常规治疗,均未接受免疫调理治疗。与生存组患者相比,死亡组患者 APACHE II 评分、器官功能衰竭数、血乳酸水平明显升高,氧合指数及动脉血 pH 明显下降,提示死亡组患者在 ARDS 确诊时病情可能更为严重。此外,死亡组患者 $CD3^+$ 细胞占淋巴细胞比值明显低于生存患者。 $CD3^+$ 存在于所有成熟 T 淋巴细

胞表面,可代表 T 淋巴细胞总数。T 淋巴细胞是机体免疫功能最为重要的一大细胞群,在细胞免疫应答中起关键性作用。 $CD3^+$ 细胞占淋巴细胞比值下降从另一个侧面反映了死亡患者的免疫功能障碍可能更为严重。

严重感染可能与 ARDS 患者预后不良有关。严重感染本身可导致 HLA-DR 表达下降及机体免疫功能异常,可能直接或间接的导致患者预后不良。本研究中,与非严重感染导致的 ARDS 患者相比,严重感染导致的 ARDS 患者的单核细胞 HLA-DR 表达、T 淋巴细胞亚群以及单核细胞免疫麻痹均无明显差异,但严重感染导致的 ARDS 患者的淋巴细胞凋亡明显增加,其生存时间也明显低于其他原因导致的 ARDS 患者。提示严重感染导致的淋巴细胞凋亡可能进一步促进患者的免疫抑制,提醒临床医师关注严重感染对于 ARDS 患者预后的影响。

综上所述,ARDS 患者早期可能存在免疫功能障碍,虽然单核细胞 HLA-DR 表达百分比可能与 ARDS 患者病情危重程度无关,但 $HLA-DR \leq 30\%$ 强烈提示患者预后不良,HLA-DR 表达动态下降对预后不良的判断也具有一定的价值。

参考文献

- [1] Cheadle WG, Hershman MJ, Wellhausen SR, et al. HLA-DR antigen expression on peripheral blood monocytes correlates with surgical infection. *Am J Surg*, 1991, 161: 638-645.
- [2] Schinkel C, Seendtner R, Zimmer S, et al. Functional analysis of monocyte subsets in surgical sepsis. *J Trauma*, 1998, 44: 743-749.
- [3] Döcke WD, Heflich C, Davis KA, et al. Monitoring temporary immunodepression by flow cytometric measurement of monocytic HLA-DR expression: a multicenter standardized study. *Clin Chem*, 2005, 51: 2341-2347.
- [4] Saenz JJ, Izure JJ, Manrique A, et al. Early prognosis in severe sepsis via analyzing the monocyte immunophenotype. *Intensive Care Med*, 2001, 27: 970-977.
- [5] Oczenski W, Krenn H, Jilch R, et al. HLA-DR as a marker for increased risk for systemic inflammation and septic complications after cardiac surgery. *Intensive Care Med*, 2003, 29: 1253-1257.
- [6] Perry SE, Mostafa SM, Wenstone R, et al. Is low monocyte HLA-DR expression helpful to predict outcome in severe sepsis? *Intensive Care Med*, 2003, 29: 1245-1252.

- [7] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149(3 Pt 1): 818-824.
- [8] Bone RC, Sir Isaac Newton. Sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med*, 1996, 24:1125-1128.
- [9] Héfllich C, D'Êcke WD, Meisel C, et al. Regulatory immunodeficiency and monocyte deactivation assessment based on HLA-DR expression. *Clin Appl Immunol Rev*, 2002, 2: 337-344.
- [10] Monneret G, Lepape A, Voirin N, et al. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med*, 2006, 32: 1175-1183.
- [11] 李玉梅, 卫洪昌. 大承气汤治疗内毒素性急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征免疫调节的分子机制研究进展. *中国现代医学杂志*, 2008, 18: 2180-2184.
- [12] Fumeaux T, Pugin J. Is the measurement of monocytes HLA-DR expression useful in patients with sepsis? *Intensive Care Med*, 2006, 32: 1106-1108.

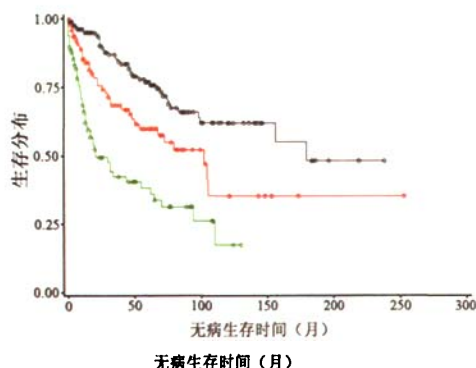


图7 腋窝淋巴结情况与患者的无病生存函数估计
(• LNM 0; • LNM 1-3; • LNM 4-)

多数老年女性和年轻患者一样接受了保乳手术和乳房切除术,而高龄本身不是手术治疗的危险因素^[4]。在笔者的数据中,全组 400 例患者,根治性手术 359 例(89.75%),保乳术 15 例(3.75%),姑息术 6 例(1.5%),未手术 20 例(5%)。是否手术及不同术式在生存期和无病生存期无统计学差异,这可能与未行手术和保乳术及姑息手术样本量太小有关。术后放疗降低了保乳手术后的局部复发率。并且放疗无效与局部控制、乳腺癌相关生存期和总生存期显著相关^[5]。本组患者中,辅助放疗组比未进行放疗组局部复发率分别明显降低,而无病生存期有显著提高。

SEER 注册的 23 053 例 65 岁以上的女性患者中,约 20% 有 1~3 个淋巴结转移,15% 有 4 个及 4 个以上淋巴结转移;10%~24% 有其他预后不良的因素,如瘤体大、ER 阴性、或 S 期分数高。因此,老年乳腺癌患者中有潜在的一部分复发风险高,需要辅助化疗^[1]。本组研究中,有 187 例(46.75%)患者接受了辅助化疗。本研究是否接受辅助化疗对于生存期和无病生存期未显示出统计学差异,其原因

可能与老年患者内分泌反应型比例较高,且由于年龄因素的限制,化疗剂量多低于国际标准剂量有关,但回顾性研究的局限性限制了进一步分析的可能。

本组多因素分析显示,影响乳腺癌预后的主要因素有临床分期、腋淋巴结转移、辅助内分泌治疗、辅助放疗激素受体。临床分期是公认的乳腺癌独立预后因素,术后放疗降低了保乳手术后的局部复发率,放疗无效与局部控制、乳腺癌相关生存期和总生存期显著相关。术后接受内分泌治疗的生存率显著高于未用者,因此辅助内分泌治疗是独立的影响预后因素,提示术后接受内分泌治疗可使不同状态下的患者获益。

参考文献

- [1] Crivellari D, Aapro M. Breast cancer in the elderly. *J Clin Oncol*, 2007, 14:1883-1890.
- [2] 江泽飞,宋三泰,姚开泰. 乳腺癌药物治疗的新策略和临床实践. *临床药物治疗杂志*. 2005, 3:1-4
- [3] Gennan R, Curidiano G. Breast carcinoma in elderly woman: features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer*, 2004, 101: 1302-1310.
- [4] Amsterdam E, Birkenfield S, Gilac A, et al. Surgery for carcinoma of the breast in the woman over 70 years of age. *J Surg Oncol*, 1987, 35:180.
- [5] Truong PT, Bernstein V, Lesperance M, et al. Radiotherapy omission after breast cancer-conserving surgery is associated with reduced breast cancer-specific survival in elderly woman with breast cancer. *Am J Surg*, 2006, 191:749-755.