

儿童脓毒性休克免疫紊乱的临床特点

杨雅¹ 肖曙芳¹ 王艳俊¹ 何娟¹

[摘要] **目的:**研究儿童脓毒性休克的免疫紊乱特点,评估外周血淋巴细胞亚群及体液免疫的改变能否为脓毒症患儿的病情预警及临床诊治提供参考。**方法:**选取昆明市儿童医院 PICU 2018年1月—2020年12月收治的65例脓毒性休克患儿为脓毒症组,将同期121例脓毒症患儿为脓毒症组,76例健康体检儿童为对照组。收集研究对象的一般资料、淋巴细胞亚群、体液免疫、炎症指标、血生化等临床资料。采用统计软件 SPSS 24.0 对数据进行分析。**结果:**①对比分析3组的淋巴细胞亚群,发现T细胞、CD4⁺T细胞百分率在脓毒症组及对照组间随病情严重程度呈下降趋势,CD19⁺B细胞百分率随病情严重程度呈上升趋势,脓毒性休克组的CD16⁺CD56⁺百分率明显低于对照组,均差异有统计学意义($P < 0.05$)。②对比分析3组的体液免疫,发现脓毒性休克组的IgG、C3、C4明显低于对照组,均差异有统计学意义($P < 0.05$)。③通过ROC曲线评价免疫指标对脓毒症的诊断价值,结果显示CD19⁺B细胞百分率的曲线下面积为0.759,具有一定预测性。④通过logistic回归分析发现IgG和C3是影响脓毒症病情加重的危险因素,IgG和C3的浓度与脓毒症进展为脓毒性休克呈负相关(IgG:OR=0.827, $P=0.003$;C3:OR=0.133, $P=0.002$)。⑤通过Pearson相关性分析发现APACHE II评分与CD3⁺CD4⁺T细胞百分率、CD4⁺/CD8⁺呈负相关,与CD3⁺CD8⁺T细胞百分率呈正相关;SOFA评分与CD4⁺/CD8⁺呈负相关,与CD3⁺CD8⁺T细胞百分率呈正相关;APACHE II评分、SOFA评分均与C3、C4呈负相关。⑥脓毒性休克患儿的肝功能损伤与IgG、IgA呈正相关,与C3呈负相关;肾功能损伤与IgA呈正相关,与C3呈负相关;心肌损伤与C3、C4呈负相关;凝血功能障碍与C3、C4呈负相关;脓毒性休克患儿的器官功能障碍与淋巴细胞亚群不存在相关性。**结论:**①儿童脓毒性休克及脓毒症均存在细胞免疫紊乱,且脓毒性休克的免疫紊乱更为严重;②随着脓毒症病情的加重,细胞免疫紊乱表现为CD4⁺T细胞、NK细胞逐渐衰竭、CD19⁺B细胞大量增殖活化;③脓毒性休克时存在B淋巴细胞功能障碍及补体系统紊乱,表现为IgG、C3、C4的浓度明显降低,且降低程度与SOFA评分、APACHE II评分呈负相关;此外,IgG和C3降低是脓毒性休克发生的危险因素;④补体的过度激活和消耗与器官功能损伤密切相关;⑤SOFA评分、APACHE II评分对脓毒症、脓毒性休克患儿的病情评估和预后预测具有较高的价值。

[关键词] 脓毒性休克;脓毒症;免疫紊乱;淋巴细胞亚群;体液免疫

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.07.003

[中图分类号] R631 **[文献标志码]** A

Clinical features of immune disorders in children with septic shock

YANG Ya XIAO Shufang WANG Yanjun HE Juan

(Department of PICU, Kunming Children's Hospital, Kunming, 650100, China)

Corresponding author: XIAO Shufang, E-mail: Xiaoshufang@etyy.cn

Abstract Objective: To study the characteristics of immune disorders in pediatric septic shock, and to evaluate whether the changes of peripheral blood lymphocyte subsets and humoral immunity can provide predictive ability for early recognition, clinical diagnosis and treatment of pediatric sepsis. **Methods:** A total of 65 children with septic shock admitted to the PICU of Kunming Children's Hospital from January 2018 to December 2020 were selected as the experimental group, 121 children with sepsis and 76 healthy children during the same period were selected as the control group. The general information, lymphocyte subsets, humoral immunity, inflammatory indexes, blood biochemistry and other clinical data of the research subjects were collected. Statistical software SPSS 24.0 was used to analyze the data. **Results:** ①The lymphocyte subsets of the experimental group and the control group were compared and analyzed. Results showed that the percentage of T cells and CD4⁺T cells decreased according with the severity of the disease between the sepsis and healthy children. The percentage of CD19⁺ increased according with the severity of the disease. The percentage of CD16⁺CD56⁺ in the septic shock group was significantly lower than that in the control group and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). ②Humoral immunity of the experimental group and the control group was compared and results showed that the IgG, C3 and C4 of the septic shock group were significantly lower than those of the control group and the difference was

¹昆明市儿童医院 PICU(昆明,650100)

通信作者:肖曙芳,E-mail:Xiaoshufang@etyy.cn

statistically significant ($P < 0.05$). ③The diagnostic value of immune indexes for sepsis was evaluated by ROC curve. The results showed that the area under the curve of CD19⁺ percentage was 0.759. ④The results of logistic regression analysis, showed that IgG and C3 were the risk factors of the aggravation of sepsis, and the concentrations of IgG and C3 were negatively correlated with the progression of sepsis to septic shock (IgG: $OR = 0.827$, $P = 0.003$; C3: $OR = 0.133$, $P = 0.002$). ⑤The results of Pearson correlation analysis, showed that APACHE II score was negatively correlated with CD3⁺ CD4⁺ percentage, CD4⁺/CD8⁺, and positively correlated with CD3⁺ CD8⁺ percentage; SOFA score was negatively correlated with CD4⁺/CD8⁺, and positively correlated with CD3⁺ CD8⁺ percentage; APACHE II score and SOFA score were negatively correlated with C3 and C4. ⑥Liver function damage in children with septic shock was positively correlated with IgG, IgA, and negatively correlated with C3; renal function damage was positively correlated with IgA, and negatively correlated with C3; myocardial injury was negatively correlated with C3, C4; coagulation Dysfunction was negatively correlated with C3 and C4; there was no correlation between organ dysfunction and lymphocyte subsets in pediatric septic shock. **Conclusion:** ① There are cellular immune disorders in pediatric septic shock and sepsis and the immune disorders in septic shock are more serious. ②With the aggravation of sepsis, the cellular immune disorder is manifested as the exhaustion of CD4⁺ T cells and NK cells and the proliferation of CD19⁺ B cells. ③There are obvious B lymphocyte dysfunction and complement system disorders in septic shock, which are manifested as the concentrations of IgG, C3, and C4 significantly reduced and the degree of reduction is negatively correlated with SOFA score and APACHE II score; in addition, the reduction of IgG and C3 is a risk factor of the septic shock. ④The excessive activation and consumption of complement is closely related to the damage of organ function. ⑤SOFA score and APACHE II score have obvious predictive ability in the disease severity assessment and prognosis prediction of patients with sepsis and septic shock.

Key words septic shock; sepsis; immune disorder; lymphocyte subsets; humoral immunity

脓毒症在儿童中具有较高的发病率,根据有关数据的初步推断显示,全球每年估计有 120 万儿童被诊断为脓毒症^[1],并且是重症监护病房患儿的主要死亡原因之一。Sepsis-3.0 中将脓毒症定义为宿主对感染的反应失调而引起危及生命的器官功能障碍,当脓毒症合并严重的循环障碍和细胞代谢紊乱时即为脓毒性休克,其死亡风险显著高于脓毒症^[2]。

随着对脓毒症研究的不断深入,研究表明机体的免疫功能紊乱参与了脓毒症的病理过程^[3]。从免疫学角度来看,脓毒症的实质是机体对严重感染或创伤免疫应答失调而导致的多脏器功能障碍,其不仅是全身性炎症反应,更是免疫调控的紊乱,即由过度免疫激活发展至广泛的免疫抑制^[4]。本文通过病例对照研究,观察儿童脓毒性休克时淋巴细胞亚群、体液免疫、炎症指标以及器官功能的变化,旨在观察儿童脓毒性休克的免疫紊乱特点,同时评估外周血淋巴细胞亚群及体液免疫能否为脓毒症患儿的病情预警及临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取昆明市儿童医院 PICU 2018 年 1 月—2020 年 12 月共 3 年内收治的 65 例脓毒性休克患儿为脓毒性休克组,选取同期诊断为脓毒症而未出现休克的 121 例患儿为脓毒症组,以同期 76 例健康体检儿童为对照组。随访脓毒性休克组及脓毒症组患儿的 28 d 转归结果,并根据 28 d 生存情况将脓毒性休克患儿分为存活组和死亡组。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①患儿年龄 28 d < ~ < 18 岁;②符合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与中国医师协会儿童重症医师分会制定的《儿童脓毒性休克(感染性休克)诊治专家共识(2015 版)》中脓毒症、脓毒性休克的诊断标准^[5]。

排除标准:①临床资料不全者;②既往患有自身免疫性疾病、正在应用免疫抑制剂以及 AIDS 者;③其他原因引起的休克者。

1.3 研究方法

收集研究对象的一般资料,包括性别、年龄、转归、急性生理学及慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)等;收集实验室检查结果包括血常规、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、铁蛋白、血气分析、淋巴细胞亚群、体液免疫、肝肾功能、心肌酶、心肌标志物、凝血功能等。所有实验室检查资料均由我院检验科检测,检验结果均符合检验科质控标准。

1.4 统计学方法

数据采用统计软件 SPSS 24.0 进行整理分析,计量资料大小采用 $\bar{X} \pm S$ 或中位数(四分位数间距)[$M(Q)$]表示,计数资料指标采用例数(%)表示。两个独立样本计量资料间的比较采用两独立样本 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验,多个独立样本计量资料间的比较采用单因素方差分析或非参数

Kruskal-Wallis 检验。计数指标间的比较采用 Pearson χ^2 检验;两计量指标间的相关性采用 Pearson 相关;影响因素分析采用二分类 logistic 回归进行。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 儿童脓毒性休克免疫紊乱的基本特点

临床资料显示,脓毒性休克组、脓毒症组及对照组在年龄和性别方面比较均差异无统计学意义 ($P > 0.05$),因此可认为 3 组人群的基本特点一致,具有可比性。对比分析 3 组的外周血淋巴细胞亚群,结果发现 $CD3^+$ T 细胞百分率、 $CD3^+CD4^+$ T 细胞百分率比较均差异有统计学意义 ($P < 0.001$),且根据病情严重程度呈下降趋势;3 组间

$CD19^+$ B 细胞百分率比较均差异有统计学意义 ($P < 0.001$),且根据病情严重程度呈上升趋势;脓毒性休克组的 $CD16^+CD56^+$ 百分率明显低于脓毒症组和对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.001$),但脓毒症组和对照组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对比分析 3 组的体液免疫,发现脓毒性休克组的 IgG、C3、C4 水平明显低于脓毒症组及对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

根据 28 d 的生存情况将脓毒性休克组患儿分为生存组和死亡组,对比分析 2 组的淋巴细胞亚群及体液免疫,结果显示各项指标均差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 3 组间淋巴细胞亚群及体液免疫的差异性分析

指标	脓毒性休克组 (n=65)	脓毒症组 (n=121)	对照组 (n=76)	F	P
CD3 ⁺ / %	50.07±15.88	54.09±12.76	64.59±7.23	27.228	<0.001
CD3 ⁺ CD8 ⁺ / %	19.46±9.96	19.66±9.23	20.87±6.75	0.582	0.559
CD3 ⁺ CD4 ⁺ / %	26.64±10.96	30.01±9.29	38.91±8.58	32.788	<0.001
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺ / %	0.28±0.35	0.39±0.86	0.33±0.25	0.662	0.517
CD16 ⁺ CD56 ⁺ / %	9.16±5.58	13.12±7.35	13.00±6.81	8.134	<0.001
CD19 ⁺ / %	38.75±15.37	30.71±13.87	21.33±6.81	33.390	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.75±1.19	1.85±1.03	2.13±1.02	2.570	0.078
IgG / (g · L ⁻¹)	5.30±3.23	7.99±6.13	6.62±2.69	7.178	0.001
IgM / (g · L ⁻¹)	0.84±0.47	0.96±0.60	0.97±0.50	1.411	0.246
IgA / (g · L ⁻¹)	0.56±0.70	0.56±0.62	0.47±0.57	0.621	0.538
C4 / (g · L ⁻¹)	0.15±0.09	0.23±0.12	0.21±0.09	11.313	<0.001
C3 / (g · L ⁻¹)	0.71±0.40	1.14±0.44	0.91±0.22	27.120	<0.001

表 2 生存组和死亡组淋巴细胞亚群及体液免疫的差异性分析

指标	生存组 (n=43)	死亡组 (n=22)	t/z	P
CD3 ⁺ / %	48.90±14.24	52.34±18.83	-0.824	0.413
CD3 ⁺ CD8 ⁺ / %	17.00(9.72)	18.58(12.89)	-1.422	0.149
CD3 ⁺ CD4 ⁺ / %	27.86±10.48	24.24±11.73	1.266	0.210
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺ / %	0.20(0.24)	0.23(0.33)	-0.167	0.537
CD16 ⁺ CD56 ⁺ / %	8.29(6.40)	7.57(6.86)	-0.021	0.983
CD19 ⁺ / %	40.31±13.09	35.70±19.05	1.020	0.316
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.51(1.39)	1.20(0.82)	-1.795	0.073
IgG / (g · L ⁻¹)	4.50(2.70)	4.40(2.83)	-0.458	0.647
IgM / (g · L ⁻¹)	0.27(0.88)	0.29(0.57)	0.714	0.478
IgA / (g · L ⁻¹)	0.56±0.70	0.56±0.62	-0.583	0.560
C4 / (g · L ⁻¹)	0.16±0.09	0.13±0.09	1.322	0.191
C3 / (g · L ⁻¹)	0.77±0.44	0.61±0.31	1.764	0.083

2.2 脓毒症病情加重的免疫影响因素分析

将脓毒症病情严重程度作为因变量 Y (Y=0, 脓毒症组; Y=1, 脓毒性休克组), 淋巴细胞亚群和体液免疫的各项指标作为自变量 X1~X12, 进行二分类 logistic 回归分析。逐步回归分析结果显

示, IgG 和 C3 是影响脓毒症病情加重为脓毒性休克的危险因素, IgG 和 C3 的浓度水平与脓毒症进展为脓毒性休克呈负相关 (IgG: OR = 0.827, P = 0.003; C3: OR = 0.133, P = 0.002), 即 IgG 和 C3 的浓度水平越低, 发生脓毒性休克的风险越大。

绘制 ROC 曲线以评价淋巴细胞亚群及体液免疫指标对脓毒症的诊断价值,结果显示 CD19⁺B 细胞百分率的曲线下面积为 0.759(最佳界值为 29.71,灵敏度为 56.6%,特异度为 82.10%),具有一定的预测性。见图 1。

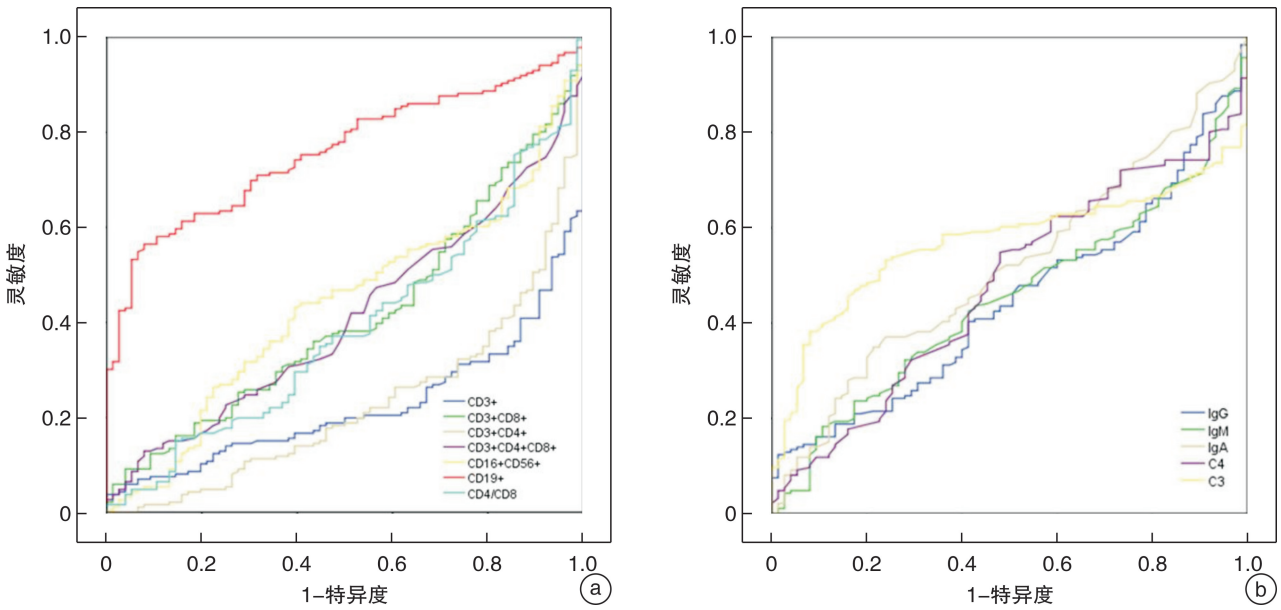
2.3 儿童脓毒性休克免疫紊乱的相关分析

2.3.1 免疫功能与 APACHE II 评分、SOFA 评分的相关性分析 通过 Pearson 相关性分析,结果显示 APACHE II 评分与 CD3⁺CD4⁺T 细胞百分率、CD4⁺/CD8⁺均呈负相关,与 CD3⁺CD8⁺T 细胞百分率呈正相关;SOFA 评分与 CD4⁺/CD8⁺呈负相

关,与 CD3⁺CD8⁺T 细胞百分率呈正相关。A-PACHE II 评分、SOFA 评分均与 C3、C4 呈负相关 ($P>0.05$)。见表 3。

2.3.2 免疫功能与器官功能障碍的相关性分析

通过 Pearson 相关性分析,发现各器官功能障碍与淋巴细胞亚群各指标均无相关性 ($P>0.05$);肝功能损伤与 IgG 和 IgA 呈正相关,与 C3 呈负相关;肾功能损伤与 IgA 呈正相关,与 C3 呈负相关 ($P<0.05$);心肌损伤与 C3、C4 呈负相关 ($P<0.05$);凝血功能障碍与 C3、C4 呈负相关 ($P<0.05$)。见表 3。



a:淋巴细胞亚群对诊断脓毒症的 ROC 曲线;b:体液免疫各指标对诊断脓毒症的 ROC 曲线。

图 1 淋巴细胞亚群及体液免疫各指标对诊断脓毒症的 ROC 曲线图

表 3 免疫指标与临床指标的相关系数比较

指标	CD3 ⁺	CD3 ⁺ CD8 ⁺	CD3 ⁺ CD4 ⁺	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺	CD16 ⁺ CD56 ⁺	CD19 ⁺
APACHE II 评分	-0.055	0.302	-0.403	0.038	0.181	-0.046
SOFA 评分	0.132	0.337	-0.218	0.119	-0.077	-0.136
血小板减少	0.106	0.207	-0.178	0.275	-0.075	-0.095
肝功能损伤	0.197	0.243	-0.100	-0.035	-0.073	-0.214
肾功能损伤	-0.018	0.029	0.016	0.119	0	-0.007
凝血功能障碍	-0.026	-0.051	0.022	-0.094	-0.072	0.057
心肌损伤	0.079	0.119	-0.070	0.099	0.040	-0.060
胃肠功能紊乱	-0.218	-0.065	-0.194	0.085	0.134	0.169
指标	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	IgG	IgM	IgA	C4	C3
APACHE II 评分	-0.462	-0.057	0.135	0.023	-0.250	-0.304
SOFA 评分	-0.349	0.033	-0.004	0.066	-0.296	-0.421
血小板减少	-0.155	-0.006	-0.069	0.026	-0.139	-0.347
肝功能损伤	-0.206	0.271	0.193	0.282	-0.067	-0.287
肾功能损伤	-0.048	0.183	0.032	0.356	-0.183	-0.439
凝血功能障碍	-0.006	-0.179	-0.084	0.071	-0.322	-0.400
心肌损伤	-0.133	0.058	-0.123	0.067	-0.339	-0.407
胃肠功能紊乱	-0.111	-0.006	0.034	0.002	0.002	-0.086

3 讨论

3.1 儿童脓毒性休克免疫紊乱的特点

脓毒症和脓毒性休克是机体在感染后出现的一系列病理生理改变及临床病情变化的动态过程,是全身炎症反应不断加剧、持续恶化的结果^[5]。当病原体侵入人体后,机体会通过一些系列反应启动免疫系统,体内的NK细胞会释放出多种细胞因子参与免疫防御,起到控制感染的作用,但同时一些促炎因子也会对机体造成损害^[6]。在脓毒症的发生、发展中,促炎与抗炎的相互作用可导致免疫麻痹,这时固有免疫抑制主要表现为免疫细胞数量减少及功能下降^[7]。由于NK细胞的数量减少或功能障碍导致了感染难以控制,本研究发现脓毒性休克组患儿的CD16⁺CD56⁺细胞百分率水平明显低于脓毒症组和对照组。因此在脓毒症的诊治过程中我们需要观察NK细胞的数量及功能变化,并且能否通过调控NK细胞来进行免疫治疗是值得思考和研究的问题。

在脓毒症发生免疫抑制的过程中,T细胞耗竭和功能障碍是一个重要环节。大量的研究表明脓毒症时CD4⁺T淋巴细胞百分率降低,CD4⁺/CD8⁺比值下降。例如,Holub等^[8]研究发现脓毒症患者的T淋巴细胞总数、CD4⁺T淋巴细胞百分率和绝对数量均显著降低,CD8⁺T淋巴细胞、NK细胞的绝对数量和CD4⁺/CD8⁺比值也有下降,而B淋巴细胞比例增加。Jorge等^[9]发现脓毒性休克患者的T淋巴细胞计数显著低于健康对照组。Ye等^[10]运用流式细胞术检测脓毒症患儿外周血T细胞亚群数量的变化,结果显示脓毒症患儿外周血CD4⁺T细胞数量无明显变化但比例下降,而CD8⁺T细胞数量增加。本研究发现,脓毒性休克组和脓毒症组的患儿均有CD3⁺T细胞百分率、CD3⁺CD4⁺T细胞百分率、CD4⁺/CD8⁺的降低,再次证实了发生脓毒症时机体存在免疫抑制。并且脓毒性休克组的T细胞百分率和CD4⁺T细胞百分率明显低于脓毒症组,考虑脓毒性休克时机体的免疫抑制程度更为严重,但在脓毒性休克的死亡组和存活组中未出现明显差异,不能排除是样本量小所致,有待更多的研究和观察来验证。

此外,Frattari等^[11]研究了176例ICU患者入院时的T、B淋巴细胞亚群,结果发现较高百分率的CD19⁺B细胞与随后发生的脓毒症有显著和直接的关系,具有较低CD19⁺B细胞比例和较高CD8⁺T细胞比例的患者可能在某种程度上避免了发生脓毒症。国内也有研究表明脓毒性休克患者的B淋巴细胞计数较脓毒症患者增多^[12]。本研究显示,脓毒性休克组患儿的CD19⁺B细胞百分率在3组间随病情的严重程度呈上升趋势。感染可导致CD19⁺B细胞百分率暂时性增多,在脓毒症早期

体液免疫激活,B淋巴细胞增殖活化,但随着病情进展,淋巴细胞大量凋亡、增殖能力下降,并且B淋巴细胞及CD4⁺T淋巴细胞可随着脓毒症的持续时长呈进行性下降^[13],因此CD19⁺B细胞百分率的升高或许可以作为脓毒症早期病情预警的参考指标。

抗体是免疫系统在抗原刺激下,由B淋巴细胞或记忆B细胞增殖分化成的浆细胞所产生的,可与相应抗原发生特异性结合的免疫球蛋白^[14],在不同的疾病及感染阶段,免疫球蛋白的类型和含量各有不同。有研究表明,在成人脓毒症中低IgG是最常见的低免疫球蛋白血症,发生率高达70%^[15]。根据文献报道,脓毒症出现低IgG血症的原因可能包括:血清免疫球蛋白的产生受到抑制;血管内皮功能障碍导致毛细血管渗漏;再分布或炎性渗出增加;IgG的产生与补体系统对其的利用不平衡;过度的分解代谢;浆细胞分泌IgG减少;编码免疫球蛋白的基因表达缺陷等^[15-21]。在本研究中我们观察到脓毒性休克及脓毒症患儿的CD19⁺B细胞百分率水平升高,表明B淋巴细胞大量增殖,但IgG水平明显低于脓毒症组及对照组,考虑与严重感染可导致免疫球蛋白消耗增多,以及免疫抑制、淋巴细胞功能障碍、免疫球蛋白IgG分泌减少有关^[22]。

补体系统参与机体的抗感染及免疫调节^[14]。在脓毒症的初始阶段,补体激活是机体免疫系统对抗病原体入侵的重要机制^[23]。本研究检测到脓毒性休克患儿的C3、C4水平明显低于脓毒症组及对照组,其原因可能是补体系统被过度激活而后过度消耗,同时由于机体的固有免疫抑制,巨噬细胞功能受到抑制、合成补体的能力下降,因此,C3、C4的浓度可能与脓毒症患儿的病情严重程度有关。另外,通过logistic回归分析我们发现,IgG和C3是影响脓毒症病情加重为脓毒性休克的危险因素,IgG和C3的浓度水平与脓毒症进展为脓毒性休克呈负相关,即IgG和C3的浓度水平越低,发生脓毒性休克的风险越大。

3.2 儿童脓毒性休克免疫紊乱与器官功能障碍的相关性研究

本研究采用了SOFA评分和APACHE II评分来评估脓毒性休克患儿的病情。早有研究表明,SOFA评分对描述严重脓毒症患者器官功能障碍具有较高的准确性^[24]。另外,APACHE II评分系统是重症监护病房应用最广泛且极具权威的危重患者病情评价系统,其分值越高表明病情越重,且预后越差,病死率越高^[25]。本研究中死亡组的SOFA评分、APACHE II评分均显著高于生存组。同时,我们发现APACHE II评分与CD3⁺CD4⁺T细胞百分率、CD4⁺/CD8⁺均呈负相关,与CD3⁺CD8⁺T细胞百分率呈正相关;SOFA评分与

CD4⁺/CD8⁺呈负相关,与 CD3⁺CD8⁺T 细胞百分率呈正相关。APACHE II 评分、SOFA 评分升高提示患儿病情严重,而此时机体可能出现了免疫失衡,T 淋巴细胞耗竭,CD4⁺T 淋巴细胞百分率降低,CD3⁺CD8⁺T 细胞百分率升高,CD4⁺/CD8⁺比值下降。我们还发现 APACHE II 评分、SOFA 评分均与 C3、C4 呈负相关,再次提示了在一定程度上 CD3⁺CD4⁺T 细胞百分率、CD4⁺/CD8⁺的下降程度及 C3、C4 的浓度可反映脓毒性休克及脓毒症患儿的病情程度。

通过分析脓毒性休克患儿的免疫功能与器官功能障碍之间的相关性,结果发现器官功能障碍与细胞免疫状态无相关性;而补体的浓度与器官功能损伤呈负相关。补体系统是引起脓毒症发生炎症反应的重要因素,已有研究表明补体在炎性疾病中的作用是多样性的^[26]。在感染的早期阶段,补体的促炎和抗菌特性对于保护宿主免受微生物的播散和侵害至关重要,而在脓毒症发展的后期,补体与细胞因子共同促进了多器官功能不全和循环衰竭的发展^[27]。体内许多不同组织细胞均能合成补体蛋白,血浆中大部分补体组分由肝细胞分泌。本研究显示,补体的降低与肝、肾、心肌损伤呈负相关,补体过度激活促进了炎症介导的组织损伤^[26],补体过度激活后又出现过度消耗,而同时器官功能受损后亦影响补体的生成。本研究还发现脓毒性休克患儿发生凝血功能障碍与 C3、C4 呈负相关。已有研究表明凝血系统的激活可以触发补体系统激活,而补体的活化产物又可激活凝血级联反应,二者之间相互过度激活^[23],这种交互作用在全身炎症反应中起着重要作用^[28]。在全身炎症反应综合征和脓毒症中,凝血和补体之间的相互作用可能会显著增加补体激活和血栓形成,从而导致病情恶化和致命的并发症^[29]。脓毒症相关的凝血功能障碍可以各种形式发生,其中弥散性血管内凝血(DIC)是脓毒症最严重的并发症之一。临床研究表明,DIC 可使器官灌注受损,促进多器官功能障碍的发展,最终会增加脓毒症患者的病死率^[27,30-31]。此外,由于肝功能受损可能导致补体及凝血因子的生成减少,又进一步加剧了补体降低及凝血功能障碍。因此补体的激活和消耗与脓毒症器官功能损伤密切相关。

综上所述,儿童脓毒症均存在细胞免疫及体液免疫紊乱,且脓毒性休克的免疫紊乱更为严重。随着脓毒症病情的加重,细胞免疫紊乱表现为 CD4⁺T 细胞、NK 细胞逐渐衰竭、CD19⁺B 细胞大量增殖。并且脓毒性休克时还存在 B 淋巴细胞功能障碍及补体系统紊乱,表现为 IgG、C3、C4 的浓度明显降低,降低程度与 SOFA 评分、APACHE II 评分呈负相关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Carolin F, David MG, Peter S, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review [J]. *Lancet Resp Med*, 2018, 6(3): 223-230.
- [2] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [3] 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会, 中国人民解放军重症医学专业委员会, 重症免疫研究协作组, 等. 脓毒症免疫抑制诊治专家共识 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(11): 1281-1289.
- [4] Tian TW, Yong MY. Immunologic dissonance and its clinical significance in sepsis [J]. *Med J Chinese PLA*, 2017, 42(2): 95-102.
- [5] 中华医学会儿科学分会急教学组, 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] 胡梓菡, 谢剑锋, 杨毅. 自然杀伤细胞在脓毒症免疫功能障碍中的研究进展 [J]. *中华重症医学电子杂志(网络版)*, 2019, 5(2): 194-198.
- [7] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(12): 862-874.
- [8] Holub M, Kluckova Z, Beneda B, et al. Changes in lymphocyte subpopulations and CD3⁺/DR⁺ expression in sepsis [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2000, 6(12): 657-660.
- [9] Jorge M, Raul DP, Eduardo R, et al. Clinical relevance of the severe abnormalities of the T cell compartment in septic shock patients [J]. *Crit Care*, 2009, 13(1): R26.
- [10] Ye Q, Shao W, Wang Q, et al. An imbalance of T cell subgroups exists in children with sepsis [J]. *Microbes Infect*, 2019, 21(8-9): 386-392.
- [11] Frattari A, Polilli E, Primiterra V, et al. Analysis of peripheral blood lymphocyte subsets in critical patients at ICU admission: A preliminary investigation of their role in the prediction of sepsis during ICU stay [J]. *Int J Immunopath Ph*, 2018, 32: 2058738418792310.
- [12] 龙盼, 李响, 姜丽静, 等. 脓毒症休克患者临床免疫功能分析 [J]. *重庆医学*, 2017, 46(2): 198-200.
- [13] Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4⁺T lymphocytes in humans [J]. *J Immunol*, 2001, 166(11): 6952-6963.
- [14] 曹雪涛. 医学免疫学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 57-58.
- [15] Manu S, Nicholas C, Benjamin P, et al. Endogenous IgG hypogammaglobulinaemia in critically ill adults

- with sepsis: systematic review and meta-analysis[J]. *Intens Care Med*, 2015, 41(8):1393-1401.
- [16] Lee WL, Slutsky AS. Sepsis and Endothelial Permeability[J]. *New Engl J Med*, 2010, 363(7):689-691.
- [17] Michaelsen TE, Sandlie I, Bratlie DB, et al. Structural difference in the complement activation site of human IgG1 and IgG3[J]. *Scand J Immunol*, 2009, 70(6):553-564.
- [18] Nordenfelt P, Waldemarson S, Linder A, et al. Antibody orientation at bacterial surfaces is related to invasive infection[J]. *J Exp Med*, 2012, 209(13):2367-2381.
- [19] Shankar-Hari M, Spencer J, Sewell WA, et al. Bench-to bedside review: Immunoglobulin therapy for sepsis: biological plausibility from a critical care perspective [J]. *Crit Care*, 2012, 16(2):206.
- [20] Bermejo-Martin JF, Rodriguez-Fernandez A, Herran-Monge R, et al. Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: a synergistic team influencing survival in sepsis[J]. *J Intern Med*, 2014, 276(4):404-412.
- [21] Raquel A, Eduardo T, Maria H, et al. Transcriptomic evidence of impaired immunoglobulin G production in fatal septic shock[J]. *J Crit Care*, 2014, 29(2):307-309.
- [22] 孟祥忠, 张晓宁, 朱宇. 重症脓毒症休克患者免疫状况的临床分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2018, 22(1):4-6.
- [23] 孙杭, 张宪伟, 潘伟. 补体消耗与脓毒症患儿病情严重程度相关性[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(6):425-429.
- [24] Vosylius S, Sipylaite J, Ivaskevicius J. Sequential organ failure assessment score as the determinant of outcome for patients with severe sepsis[J]. *Croat Med J*, 2004, 45(6):715-720.
- [25] 侯云静, 唐晟, 王彬, 等. 急性生理学及慢性健康评估 II 系统在临床重症监护中的应用[J]. *中国医学装备*, 2015, 12(1):84-86.
- [26] Maciej MM, John DL. The Role of Complement in Inflammatory Diseases From Behind the Scenes into the Spotlight[J]. *Am J Pathol*, 2007, 171(3):715-727.
- [27] Maciej MM, Robert AD, John DL. Complexity of complement activation in sepsis[J]. *J Cell Mol Med*, 2008, 12(6a):2245-2254.
- [28] Amara U, Rittirsch D, Flierl M, et al. Interaction between the coagulation and complement system[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2008, 632:71-79.
- [29] Maciej MM, Bo N, Kristina NE, et al. Complement and coagulation: strangers or partners in crime? [J]. *Trends Immunol*, 2007, 28(4):184-192.
- [30] Levi M. Disseminated intravascular coagulation[J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(9):2191-2195.
- [31] Dhainaut J, Shorr AF, Macias WL, et al. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: Relationship with mortality and organ failure[J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(2):341-348.

(收稿日期:2022-04-02)