

甲型 H1N1 流感患者 T 淋巴细胞亚群动态变化分析

李亚玲 刘大风 温贤敏 刘纯芳 曹燕

【摘要】 目的 探讨甲型 H1N1 流感不同临床类型及不同阶段 T 淋巴细胞亚群变化特征。方法 回顾性分析 2009 年本院确诊的 271 例甲型 H1N1 流感患者的临床类型、疾病不同阶段 T 淋巴细胞亚群变化情况。结果 甲型 H1N1 流感患者 CD3⁺ T、CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 淋巴细胞计数在发病期均明显下降,且其下降程度随疾病严重程度增加而增加;CD4⁺% 及 CD4⁺/CD8⁺ 亦随疾病严重程度加重有降低趋势,CD8⁺% 随疾病严重程度加重有增加趋势;甲型 H1N1 流感轻症患者 CD3⁺ T、CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 淋巴细胞计数在确诊后第 3 天恢复正常,甲型 H1N1 流感重症、危重症患者 CD3⁺ T、CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 淋巴细胞计数在确诊后第 3 天开始有下降趋势,在病毒转阴时恢复至基础水平,但未恢复至正常;CD4⁺%、CD8⁺% 和 CD4⁺/CD8⁺ 无明显动态变化。结论 甲型 H1N1 流感患者 T 淋巴细胞计数在疾病不同时期呈现动态变化,且其变化因疾病严重程度不同而不同。

【关键词】 甲型 H1N1 流感;T 淋巴细胞亚群;动态变化

Dynamic changes of T cell subgroup in patients with influenza A (H1N1) infection Li Ya-ling, LIU Da-feng, WEN Xian-min, LIU Chun-fang, CAO Yan. *The Infectious Diseases Hospital of Chengdu, Chengdu 610061, China*

Corresponding author: LIU Da-feng, Email: ldf312@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the dynamic changes of T cell subgroup in different clinical stages and different clinical types in severe influenza A (H1N1) cases confirmed in our hospital. **Methods** Dynamic changes of T cell subgroup in different clinical stages and different clinical types of 271 influenza A (H1N1) admitted in our hospital in 2009 were analyzed, retrospectively. **Results** In patients with acute phase, the amount of CD3⁺ T, CD4⁺ T and CD8⁺ T cell decreased significantly, respectively. The decreased degree increased with disease severity increasing. CD4⁺% and CD4⁺/CD8⁺ also decreased with disease worsening, while CD8⁺% increased with disease worsening. In mild case, the amount of CD3⁺ T, CD4⁺ T and CD8⁺ T cell turned to normal after three days. But in severe and critical patients, it began to decrease three days later, and turned to abnormal but basal level at the time of virus negative. Dynamic changes of CD4⁺%, CD8⁺% and CD4⁺/CD8⁺ were not significant. **Conclusions** Dynamic change of T cell subgroup are different with different clinical stages and different clinical types in severe influenza A (H1N1) case.

【Key words】 Influenza A (H1N1); T cell subgroup; Dynamic changes

自 2009 年 5 月 10 日开始收治我国内地首例甲型 H1N1 流感确诊病例始,至 2010 年 1 月本院共收治甲型 H1N1 流感确诊病例 271 例,现将以上病例的 T 淋巴细胞亚群随疾病的不同临床类型及不同阶段的变化情况作一总结,以期寻找其变化的规律。

资料与方法

一、病例诊断标准

甲型 H1N1 流感病例诊断标准采用卫生部《甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 年试行版第 1 版)》^[1]中确诊病例的标准:出现流感样临床表现,同时有以下一种或几种实验室检测结果:(1)甲型 H1N1 流感病毒核酸检测阳性(可采用 real-time RT-PCR 和 RT-PCR);(2)分离到甲型 H1N1 流感病毒;(3)血清甲型 H1N1 流感病毒的特异性中和抗体水平呈 4 倍或以上升高。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.03.017

基金项目:四川省 2010 年第一批科技支撑计划项目(No. 2010SZ0014);四川省中医药管理局中医药科技专项课题(No. 2009A02)

作者单位:610061 成都市,成都市传染病医院

通讯作者:刘大风,Email:ldf312@126.com

二、临床分型

采用我国卫生部《甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 年试行版第 3 版)》^[2] 中临床分型标准:甲型 H1N1 流感病例出现以下情况之一者为重症病例:(1)持续高热 >3 d;(2)剧烈咳嗽,咳脓痰、血痰或胸痛;(3)呼吸频率快,呼吸困难,口唇发绀;(4)神志改变:反应迟钝、嗜睡、躁动、惊厥等;(5)严重呕吐、腹泻,出现脱水表现;(6)影像学检查有肺炎征象;(7)肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)等心肌酶水平迅速增高;(8)原有基础疾病明显加重。

甲型 H1N1 流感病例出现以下情况之一者为危重病例:呼吸衰竭;感染中毒性休克;多脏器功能不全;出现其他需进行监护治疗的严重临床情况。

三、病例资料来源

271 例甲型 H1N1 流感确诊病例均为 2009 年 5 月 10 日至 2010 年 1 月 18 日在本院流感隔离病房收治的甲型 H1N1 流感实验室确诊患者。分别来自四川省不同县市、部份回国的华裔留学生和来川旅行的外国游客^[3,4]。其中轻症患者 218 例(男/女:106/112),平均年龄(19.19 ± 8.76)岁,平均病程(44.38 ± 28.79)h;重症患者 29 例(男/女:19/10),平均年龄(25.79 ± 18.06)岁,平均病程(74.82 ± 1.99)h;危重患者 24 例(男/女:16/8),平均年龄(38.80 ± 18.40)岁,平均病程(143.00 ± 72.69)h。

四、统计学处理

使用 SPSS 13.0 软件对研究对象资料进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间的比较采用 One-Way ANOVA 方差分析,若差异有显著性,两组间再采用 SNK 进行分析;两组间比较采用 *t* 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、不同临床类型患者基础 T 淋巴细胞亚群分析

甲型 H1N1 流感患者 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD8⁺ T 淋巴细胞计数随疾病严重程度加重而减少,尤其是危重患者减少更为显著,组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。CD4⁺% 及 CD4⁺/CD8⁺ 亦随疾病严重程度加重而降低,但组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。CD8⁺% 随疾病严重程度加重而有所增加,但组间差异亦无统计学意义,见表 1。

二、不同临床类型患者 T 淋巴细胞亚群动态变化

甲型 H1N1 流感轻症患者 CD4⁺ T 淋巴细胞计数在确诊后 3 d 即恢复正常,以后稳定在正常水平,第 3 天后各组 CD4⁺ T 淋巴细胞计数与基础比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。重症患者 CD4⁺ T 淋

巴细胞计数在确诊后第 3 天开始有逐渐降低的趋势,至第 9 天病毒转阴时基本接近基础水平,但仍未恢复正常,且确诊后各时间点间 CD4⁺ T 淋巴细胞计数差异无统计学意义。危重症 CD4⁺ T 淋巴细胞计数在确诊后第 3 天开始逐渐降低且较为显著,至第 17 天病毒转阴时基本接近基础水平,未恢复正常,但确诊后各时间点 CD4⁺ T 淋巴细胞计数差异无统计学意义($P > 0.05$)。轻症、重症、危重症基线情况及确诊后相同时间点 CD4⁺ T 淋巴细胞计数随疾病严重程度加重而减少,组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2~3。

轻症、重症、危重症基线情况及确诊后相同时间点 CD4⁺ T 淋巴细胞百分率随疾病严重程度加重而有所降低,但组间差异无统计学意义。重症、危重症的组内 CD4⁺ T 淋巴细胞百分率随确诊时间延长而增加,但无论轻症,还是重症、危重症的组内 CD4⁺ T 淋巴细胞百分率在不同确诊时间点差异均无统计学意义。

轻症组 CD4⁺/CD8⁺ 在不同确诊时间点差异有统计学意义($P = 0.031$);重症、危重症组同一组内 CD4⁺/CD8⁺ 在不同确诊时间点差异无统计学意义;同一时间点轻症、重症、危重症三组间 CD4⁺/CD8⁺ 差异亦无统计学意义。

三、不同临床类型患者治疗结束时 T 淋巴细胞亚群水平比较

甲型 H1N1 流感患者 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD8⁺ T 淋巴细胞计数在病毒转阴时亦随疾病严重程度加重而减少,尤以危重患者减少更明显,组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。CD4⁺ T 淋巴细胞百分率、CD8⁺ T 淋巴细胞百分率及 CD4⁺/CD8⁺ 在病毒转阴时组间差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 5。

讨 论

人体外周血 T 淋巴细胞表面分子受体的表达主要分为三大亚群即 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞。CD4⁺ T 淋巴细胞主要为辅助性 T 细胞(Th),能促进 B 细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞(Tc)和其他免疫细胞的增殖及分化,调节体液免疫和细胞免疫;CD8⁺ T 淋巴细胞主要由细胞毒性 T 淋巴细胞组成,是抗病毒感染的主要效应细胞。有研究显示,抗流感病毒感染过程中,CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞发挥着重要作用。正常情况下,CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞相互作用,保持平衡,维护机体正常的免疫应答。感染甲型 H1N1 流感病毒后,由于 CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 淋巴细胞参与清除病毒过程,因此在发病期 T 细胞亚群数目会发生变化^[5-11]。

表1 各组间基础T淋巴细胞亚群比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺ T(/ μ l)	CD4 ⁺ T(/ μ l)	CD8 ⁺ T(/ μ l)	CD4 ⁺ %	CD8 ⁺ %	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
轻症组	218	839.56 \pm 2.25	472.03 \pm 1.82	349.68 \pm 1.79	53.14 \pm 1.53	37.95 \pm 1.23	1.43 \pm 0.51
重症组	29	820.00 \pm 2.12	474.51 \pm 2.25	312.22 \pm 2.29	51.89 \pm 1.23	38.10 \pm 1.27	1.48 \pm 0.62
危重症组	24	491.71 \pm 2.23	209.07 \pm 3.70	212.42 \pm 2.18	42.56 \pm 2.28	43.37 \pm 1.39	1.30 \pm 0.70
χ^2		3.471	10.984	5.158	1.921	2.841	0.605
P		0.033	0.000	0.006	0.149	0.060	0.547

表2 各组间 CD4⁺ T 淋巴细胞动态变化比较(/ μ l, $\bar{x} \pm s$)

组别	住院 0 d	住院 3 d	住院 5 d	住院 7 d	住院 9 d
轻症组	472.03 \pm 1.82	821.51 \pm 1.56	855.55 \pm 1.64	848.06 \pm 1.46	-
重症组	474.51 \pm 2.25	318.80 \pm 1.89	383.94 \pm 2.62	270.00 \pm 1.18	441.09 \pm 1.74
危重症组	209.07 \pm 3.70	195.99 \pm 2.86	164.54 \pm 2.64	183.45 \pm 2.79	158.40 \pm 3.92
χ^2	10.984	21.516	11.899	58.436	6.780
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.017

组别	住院 11 d	住院 13 d	住院 15 d	出院	组内 F	组内 P
轻症组	-	-	-	848.06 \pm 1.46	47.541	0.000
重症组	-	-	-	441.09 \pm 1.74	0.410	0.840
危重症组	50.16 \pm 1.54	44.72 \pm 3.12	110.00 \pm 3.90	245.73 \pm 3.25	0.924	0.502
χ^2				57.776		
P				0.000		

注：“-”：因病毒已转阴、患者已病情好转出院，故轻症组无 9 d 后数据、重症组无 11 d 后数据

表3 各组间 CD4⁺ % 动态变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	住院 0 d	住院 3 d	住院 5 d	住院 7 d	住院 9 d
轻症组	53.14 \pm 1.53	54.71 \pm 1.86	55.56 \pm 1.18	52.28 \pm 1.27	-
重症组	51.89 \pm 1.23	51.02 \pm 1.34	50.19 \pm 1.34	52.39 \pm 1.13	59.06 \pm 1.76
危重症组	42.56 \pm 2.28	50.84 \pm 1.25	50.40 \pm 1.24	55.57 \pm 1.91	57.15 \pm 1.18
χ^2	1.921	0.706	0.751	0.282	0.020
P	0.149	0.499	0.480	0.754	0.888

组别	院 11 d	住院 13 d	住院 15 d	出院	组内 F	组内 P
轻症组	-	-	-	52.28 \pm 1.27	0.347	0.791
重症组	-	-	-	59.06 \pm 1.76	0.394	0.851
危重症组	50.16 \pm 1.54	50.16 \pm 1.54	44.72 \pm 3.12	53.71 \pm 1.17	0.630	0.750
χ^2				1.723		
P				0.181		

注：同表 2

表4 组间 CD4⁺/CD8⁺ 动态变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	住院 0 d	住院 3 d	住院 5 d	住院 7 d	住院 9 d
轻症组	1.43 \pm 0.51	1.61 \pm 0.75	1.66 \pm 0.51	1.36 \pm 0.45	-
重症组	1.48 \pm 0.62	1.43 \pm 0.78	1.48 \pm 0.93	1.37 \pm 0.52	1.50 \pm 0.67
危重症组	1.30 \pm 0.70	1.30 \pm 0.54	1.27 \pm 0.53	1.46 \pm 0.51	1.68 \pm 0.95
χ^2	0.605	0.823	1.153	0.211	0.227
P	0.547	0.446	0.329	0.810	0.639

组别	住院 11 d	住院 13 d	住院 15 d	出院	组内 F	组内 P
轻症组	-	-	-	1.36 \pm 0.45	2.985	0.031
重症组	-	-	-	1.51 \pm 0.64	0.179	0.970
危重症组	0.88 \pm 0.47	1.06 \pm 0.27	1.21 \pm 0.30	1.46 \pm 0.63	0.529	0.830
χ^2				1.030		
P				0.359		

注：同表 2

表5 各组治疗结束时 T 淋巴细胞亚群水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺ T(/ μ l)	CD4 ⁺ T(/ μ l)	CD8 ⁺ T(/ μ l)	CD4 ⁺ %	CD8 ⁺ %	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
轻症组	218	1593.64 \pm 1.82	848.06 \pm 1.46	657.70 \pm 1.45	52.28 \pm 1.27	39.81 \pm 1.20	1.36 \pm 0.45
重症组	29	904.24 \pm 1.76	441.09 \pm 1.74	380.86 \pm 2.50	59.06 \pm 1.76	37.48 \pm 1.30	1.51 \pm 0.64
危重症组	24	457.27 \pm 3.03	245.73 \pm 3.25	181.23 \pm 2.73	53.71 \pm 1.17	39.62 \pm 1.24	1.46 \pm 0.63
χ^2		33.418	57.776	55.770	1.723	0.843	1.030
P		0.000	0.000	0.000	0.181	0.432	0.359

本组资料显示,甲型 H1N1 流感患者 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD8⁺ T 淋巴细胞计数在发病期均显著下降,与文献报道相似^[7-11];且 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD8⁺ T 淋巴细胞计数下降程度随疾病严重程度的加重而增加,尤以危重症患者更为显著,组间差异具有统计学意义($P < 0.05$),与文献报道相似^[11]。

轻症患者 CD4⁺ T 淋巴细胞计数在确诊后第 3 天即恢复正常,以后稳定在正常水平;重症患者 CD4⁺ T 淋巴细胞计数在确诊后第 3 天开始有逐渐降低趋势,病毒转阴时恢复至接近基础水平。危重症患者确诊后第 3 天开始 CD4⁺ T 淋巴细胞计数逐渐降低,至治疗 17 d 病毒转阴接近基础水平。轻症、重症、危重症患者基础时及确诊后相同时间点 CD4⁺ T 淋巴细胞计数随疾病严重程度加重而减少。本结果与文献报道不同^[10]。

本研究中 CD4⁺ % 随病情加重而有所降低,且随确诊时间延长而有增加的趋势;轻症组患者 CD4⁺ / CD8⁺ 先略有升高,病毒转阴时恢复正常,重症组及危重症组患者 CD4⁺ / CD8⁺ 变化不明显,此亦与文献报道有所不同,可能因文献报道中未对患者进行疾病严重程度分层比较有关^[8-10]。

综上所述,甲型 H1N1 流感患者 T 淋巴细胞计数在疾病不同时期呈现动态变化,且这种变化因疾病严重程度不同而异。

李亚玲,刘大风,温贤敏,等. 甲型 H1N1 流感患者 T 淋巴细胞亚群动态变化分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版,2012,6(3):245-248.

参 考 文 献

- 1 中华人民共和国卫生部. 甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 年试版第 1 版). 中国呼吸与危重监护杂志,2009,8(3):209-211.
- 2 中华人民共和国卫生部. 甲型 H1N1 流感诊疗方案(第 3 版). 环球中医药,2010,3(1):28-30.
- 3 刘大风,周晓飞,刘亚玲,等. 四川省 2009 甲型 H1N1 流感的流行病学特征. 临床肺科杂志,2011,16(9):1320-1322.
- 4 刘大风,张敏利,徐蓉,等. 四川省 2009 甲型 H1N1 流感的临床特点及预后分析. 临床肺科杂志,2011,16(11):1657-1660.
- 5 Brown DM, Romdn E, Swain SL. CD4⁺ T cell responses to influenza infection. Semin Immunol,2004,16(3):171-177.
- 6 Powell TJ, Brown DM, Hollenbaugh JA, et al. CD8⁺ T cells responding to influenza infection reach and persist at higher numbers than CD4⁺ T ceils independently of precursor frequency. Clinical Immunology,2004,113(1):89-100.
- 7 张琦,凌伟,李鑫,等. 甲型 H1N1 流感患者 T 细胞亚群的变化特点(附 67 例报告). 中国全科医学,2010,13(20):571-573.
- 8 喻剑华,过建春,荀运浩,等. 杭州市某医院甲型 H1N1 流感 220 例临床分析. 中华临床感染病杂志,2010,3(1):23-25.
- 9 陈凤欣,赵银连,李蕴钊,等. 甲型 H1N1 流感患者的免疫学特征分析. 中国全科医学,2010,13(7A):2118-2119.
- 10 涂波,姜天俊,闰慧颖,等. 甲型 H1N1 流感患者免疫学指标分析. 传染病信息,2010,23(4):224-226.
- 11 吕松琴,赵勤,杨海仙. 甲型 H1N1 流感患者中 T 细胞亚群检测的意义. 实用临床医学,2010,11(12):5-6.

(收稿日期:2011-06-28)

(本文编辑:孙荣华)