

• 论 著 •

CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞预测难治性肺炎支原体肺炎患儿塑型性支气管炎的价值及意义^{*}

王丹丹, 王蕴娴

河北省衡水市第二人民医院儿科, 河北衡水 053000

摘 要:目的 探讨 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞预测难治性肺炎支原体肺炎(RMPP)患儿塑型性支气管炎(PB)的价值及意义。方法 选取 2018 年 5 月至 2021 年 4 月衡水市第二人民医院收治的 129 例 RMPP 患儿进行回顾性研究,根据是否发生 PB 分为 PB 组(24 例)、无 PB 组(105 例),比较两组基线资料、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞水平;采用多因素 Logistic 回归方程分析 PB 的相关影响因素,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)及曲线下面积(AUC)分析 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞预测 PB 的价值,并比较不同 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞水平者 PB 发生率。结果 PB 组热程、C 反应蛋白水平高于无 PB 组($P<0.05$);PB 组 CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞水平低于无 PB 组,CD8⁺ T 淋巴细胞水平高于无 PB 组($P<0.05$);调整了热程、C 反应蛋白后,CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞水平仍与 PB 发生独立相关($P<0.05$);CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞联合 CD8⁺ T 淋巴细胞预测 PB 的 AUC 最大;CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞高水平者 PB 发生率低于低水平者,CD8⁺ T 淋巴细胞高水平者 PB 发生率高于低水平者($P<0.05$)。结论 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞是 RMPP 患儿发生 PB 的相关影响因素,联合检测可预测 PB 的发生,为临床早期治疗提供客观的参考信息。

关键词:CD3⁺ T 淋巴细胞; CD4⁺ T 淋巴细胞; CD8⁺ T 淋巴细胞; 难治性肺炎支原体肺炎; 塑型性支气管炎

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.12.007

中图法分类号:R725.6

文章编号:1673-4130(2022)12-1440-04

文献标志码:A

The value and significance of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ T lymphocytes in predicting plastic bronchitis in children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia^{*}

WANG Dandan, WANG Yunxian

Department of Paediatrics, The Second People's Hospital of Hengshui, Hengshui, Hebei 053000, China

Abstract: Objective To explore the value and significance of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ T lymphocytes in predicting plastic bronchitis (PB) in children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia (RMPP). **Methods** A total of 129 children with RMPP admitted to the Second People's Hospital of Hengshui from May 2018 to April 2021 were selected for a retrospective study. According to whether PB occurred, they were divided into PB group (24 cases) and non-PB group (105 cases). The baselines of the two groups were compared. Data, CD3⁺ T lymphocytes, CD4⁺ T lymphocytes, CD8⁺ T lymphocytes were compared. Multi-factor Logistic regression equation was used to analyze the relevant influencing factors of PB, and receiver operating characteristic (ROC) curve and area under ROC (AUC) were used to analyze the value of CD3⁺ T lymphocytes, CD4⁺ T lymphocytes, CD8⁺ T lymphocytes in predicting PB, and the incidences of PB in people with different levels of CD3⁺ T lymphocytes, CD4⁺ T lymphocytes, and CD8⁺ T lymphocytes were compared. **Results** The heat history and C-reactive protein in the PB group were higher than those without PB ($P<0.05$). The CD3⁺ T lymphocytes and CD4⁺ T lymphocytes in the PB group were lower than those in the non-PB group, and the CD8⁺ T lymphocytes were higher than those in the non-PB group ($P<0.05$). After adjusting the heat range and C-reactive protein, CD3⁺ T lymphocytes, CD4⁺ T lymphocytes, CD8⁺ T lymphocytes were still independently related to PB ($P<0.05$). Combined detection of CD3⁺ T lymphocytes, CD4⁺ T lymphocytes CD8⁺ T lymphocytes in predicting PB had the largest AUC. Those with high levels of CD3⁺ T lymphocytes and CD4⁺ T lymphocytes had a lower incidence of PB than those with low levels, and those with high levels of CD8⁺ T lymphocytes have a higher incidence of PB than low levels ($P<0.05$). **Conclusion** CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ T lymphocytes are related factors influencing the development of PB in children with RMPP. Combined

^{*} 基金项目:衡水市科技计划自筹项目(2019014089Z)。

作者简介:王丹丹,女,主治医师,主要从事儿科学方面的研究。

detection can predict the occurrence of PB and provide objective reference information for early clinical treatment.

Key words:CD3⁺ T lymphocytes; CD4⁺ T lymphocytes; CD8⁺ T lymphocytes; refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia; plastic bronchitis

难治性肺炎支原体肺炎(RMPP)是儿童常见的一种呼吸系统疾病,临床治疗难度大,当并发塑型性支气管炎(PB)时,可损害气道上皮细胞功能,气道黏液过度分泌,导致气道堵塞及难以改善的低氧血症,威胁患儿生命安全,因此早期预测 PB 的发生意义重大^[1-2]。T 淋巴细胞亚群包括 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞,其中 CD3⁺ T 淋巴细胞是成熟 T 淋巴细胞,可反映细胞免疫功能状态,CD4⁺ T 淋巴细胞是调控免疫反应的重要枢纽细胞,CD8⁺ T 淋巴细胞是免疫反应中直接杀伤性细胞,各亚群是宿主对肺炎支原体产生反应的重要组成部分,所以三者与 RMPP 病情进展有关,故推测可能参与了 PB 的发生,而现阶段鲜见关于这方面的研究^[3-4]。基于此,本研究尝试探讨 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞预测 RMPP 患儿发生 PB 的价值及意义,以期为临床预测 PB 的发生及早期干预提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 5 月至 2021 年 4 月衡水市第二人民医院收治的 129 例 RMPP 患儿进行回顾性研究,其中女 61 例,男 68 例;年龄 1~8 岁,平均(4.40±1.65)岁。RMPP 诊断标准^[5]:(1)伴有气促、咳嗽、发热等症状体征;(2)影像学检查显示肺部存在炎症;(3)支气管肺泡灌洗液和(或)鼻腔吸出物肺炎支原体-DNA 阳性、血清肺炎支原体特异性免疫球蛋白 M 抗体阳性;(4)大环内酯类抗菌药物治疗≥7 d,临床症状仍持续进展。PB 的诊断标准^[5]:支气管镜检查可见呼吸道黏膜水肿、充血、有较多的黏液性分泌物,部分或完全堵塞支气管管腔,经活检钳吸引、灌洗等过程取出置于盐水中呈“树枝样”质韧塑型物改变。根据是否发生 PB 分为 PB 组(24 例)、无 PB 组(105 例)。

1.2 纳入、排除标准 (1)纳入标准:符合以上 RM-PP 诊断标准及对应的 PB 诊断标准;(2)排除标准:病原学证实合并其他病原体感染者;自身免疫疾病者;伴有结核病者;咳血者;严重心肺功能不全者;严重心律失常者;合并其他急性疾病者。

1.3 方法

1.3.1 资料收集 收集年龄、性别、体质量、身高、喘息、发热、热峰、热程、C 反应蛋白水平、白细胞计数等临床资料。

1.3.2 各指标检测 入院时采集外周血 5 mL,行血常规检测,并采用流式细胞术检测 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞。

1.4 观察指标 (1)比较两组基线资料;(2)比较两组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞;(3)分析 PB 的相关影响因素;(4)分析 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞预测 PB 的价值;(5)比较不同 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞水平者 PB 发生率。

1.5 统计学处理 采用 SPSS24.0 对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本 *t* 检验;不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用秩和检验;计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归方程分析 PB 的相关影响因素,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)及 ROC 曲线下面积(AUC)分析 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞预测 PB 的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 两组年龄、性别、体质量、身高、喘息、发热、热峰、白细胞计数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);PB 组热程、C 反应蛋白水平高于无 PB 组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床资料对比

组别	<i>n</i>	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	体质量(kg, $\bar{x} \pm s$)	身高(cm, $\bar{x} \pm s$)	喘息[<i>n</i> (%)]	
						无	有
PB 组	24	4.02±1.27	10/14	16.89±3.71	104.59±3.28	18(75.00)	6(25.00)
无 PB 组	105	4.49±1.33	58/47	17.56±4.29	105.07±3.12	90(84.71)	15(14.29)
$\chi^2/t/Z$		1.575	1.444	0.707	0.674	0.953	
<i>P</i>		0.118	0.230	0.481	0.502	0.329	
组别	<i>n</i>	发热[<i>n</i> (%)]		热峰 (℃, $\bar{x} \pm s$)	热程 [d, $M(P_{25}, P_{75})$]	C 反应蛋白 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	白细胞计数 ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)
		无	有				
PB 组	24	2(8.33)	22(91.67)	39.62±0.47	11(8,18)	70.96±21.57	7.68±2.11
无 PB 组	105	6(5.71)	99(94.29)	39.50±0.58	8(5,14)	48.05±15.73	8.05±2.49
$\chi^2/t/Z$		0.001		0.944	4.801	5.978	0.674
<i>P</i>		0.991		0.347	<0.001	<0.001	0.501

2.2 两组各检测指标比较 PB 组 CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞水平低于无 PB 组, CD8⁺ T 淋巴细胞水平高于无 PB 组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组各检测指标比较(%, $\bar{x}\pm s$)				
组别	n	CD3 ⁺ T 淋巴细胞	CD4 ⁺ T 淋巴细胞	CD8 ⁺ T 淋巴细胞
PB 组	24	40.62±8.57	38.15±6.79	29.48±4.66
无 PB 组	105	52.43±9.50	47.09±8.23	24.93±4.28
<i>t</i>		5.590	4.946	4.622
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 PB 发生情况的多因素 Logistic 回归分析 以是否发生 PB 为因变量(未发生=0,发生=1),纳入两组比较 $P<0.05$ 的指标作为自变量,多因素 Logistic

回归分析显示,调整了热程、C 反应蛋白水平后, CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞水平仍与 PB 发生独立相关($P<0.05$)。见表 3。

2.4 各检测指标预测 PB 的 ROC 曲线分析 以 PB 组各检测指标为阳性样本,以无 PB 组各检测指标为阴性样本,绘制 ROC 曲线,结果显示,CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞水平联合 CD8⁺ T 淋巴细胞水平预测 PB 的 AUC 最大,见表 4。

2.5 各检测指标不同水平者 PB 发生率比较 以 ROC 曲线分析获得的 cut-off 值为分界,将患者分为 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞高水平与低水平者,结果显示,CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞高水平者 PB 发生率低于低水平者,CD8⁺ T 淋巴细胞高水平者 PB 发生率高于低水平者($P<0.05$)。见表 5。

表 3 影响 PB 发生的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	<i>P</i>
CD3 ⁺ T 淋巴细胞	-0.355	0.102	12.081	0.702	0.581~0.847	<0.001
CD4 ⁺ T 淋巴细胞	-0.773	0.196	15.557	0.462	0.368~0.579	<0.001
CD8 ⁺ T 淋巴细胞	1.108	0.293	14.311	3.030	1.882~4.877	<0.001

表 4 ROC 曲线分析结果

指标	AUC	95%CI	cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)
CD3 ⁺ T 淋巴细胞	0.837	0.755~0.920	50.38%	91.67	63.81
CD4 ⁺ T 淋巴细胞	0.809	0.730~0.888	41.78%	83.33	71.43
CD8 ⁺ T 淋巴细胞	0.698	0.573~0.824	28.60%	50.00	85.71
联合	0.862	0.774~0.950	—	87.50	71.43

注:—表示该项无数据。

表 5 各检测指标不同水平者 PB 发生情况比较[*n*(%)]

指标	水平	<i>n</i>	PB	无 PB	χ^2	<i>P</i>
CD3 ⁺ T 淋巴细胞	高水平	69	2(2.90)	67(97.10)	24.166	<0.001
	低水平	60	22(36.67)	38(63.33)		
CD4 ⁺ T 淋巴细胞	高水平	79	4(5.06)	75(94.94)	24.68	<0.001
	低水平	50	20(40.00)	30(60.00)		
CD8 ⁺ T 淋巴细胞	高水平	27	12(44.44)	15(55.56)	15.056	<0.001
	低水平	102	12(11.76)	90(88.24)		

3 讨 论

宿主免疫反应特点与能力可影响 RMPP 的病情转归和可能发生的肺内、肺外并发症。CD3⁺ T 淋巴细胞水平可反映宿主细胞免疫功能状态,其水平越高,提示机体细胞免疫功能越强^[6-7]。LI 等^[8]研究显示,与普通肺炎支原体肺炎比较,RMPP 患儿 CD3⁺ T 淋巴细胞水平降低,对 RMPP 的发生具有一定预测价值。本研究显示,PB 组 CD3⁺ T 淋巴细胞水平低于无 PB 组,调整了混杂因素后,CD3⁺ T 淋巴细胞仍与 PB 的发生独立相关,提示 CD3⁺ T 淋巴细胞可作为预测

PB 的一个标志物。CD3⁺ T 淋巴细胞水平越低,RMPP 患儿细胞免疫功能越弱,对肺炎支原体抵抗效应越低,为肺炎支原体呼吸道定植与繁殖提供了便利条件,随着入侵病原菌数量增多,呼吸道炎症反应逐渐增强,气道损伤逐渐加重,气道黏液分泌逐渐增多,从而增加 PB 发生风险^[9-10]。可见对 RMPP 患儿,应重视其 CD3⁺ T 淋巴细胞水平的监测,若患儿 CD3⁺ T 淋巴细胞水平较低,建议给予相关干预,增强免疫功能,以预防 PB 的发生。当 CD3⁺ T 淋巴细胞为 50.38%时,预测 PB 的 AUC 为 0.837,灵敏度为 91.67%,特异度为 63.81%,具有一定预测价值,能为临床预测 RMPP 患儿发生 PB 的风险提供参考。

CD4⁺ T 淋巴细胞是人体免疫系统的重要枢纽细胞,可指挥宿主对入侵微生物产生抵抗行为,增强吞噬细胞介导的抗感染作用,并能增强 B 细胞介导的体液免疫应答^[11-12]。吕静^[13]的研究结果显示,肺炎支原体患儿 CD4⁺ T 淋巴细胞水平低于门诊健康体检儿童,提示 RMPP 患儿 CD4⁺ T 淋巴细胞的免疫调节效应降低。蔡利红等^[14]报道,与单纯肺炎患儿比较,并发 PB 患儿 CD4⁺ T 淋巴细胞水平明显降低,并成为

肺炎患儿发生 PB 的一个相关影响因素,本研究观点与之相似,证明了 CD4⁺T 淋巴细胞在 PB 发病及预测中的应用价值。在上述研究基础上,本研究还进行了 ROC 曲线分析,结果显示,CD4⁺T 淋巴细胞预测 PB 的 AUC 为 0.809, cut-off 值为 41.78%,灵敏度为 83.33%,特异度为 71.43%,有望成为预测 PB 发生的一个标志物,为临床早期预防性干预提供重要参考信息。同时,CD4⁺T 淋巴细胞高水平者 PB 发生率低于低水平者,证实 CD4⁺T 淋巴细胞水平越高, PB 发生率越低,这与 CD4⁺T 淋巴细胞高水平者对肺炎支原体的抵抗能力更强,减轻了呼吸道炎症反应与黏液分泌有关。因此,采取相关措施提高 RMPP 患儿 CD4⁺T 淋巴细胞水平有助于增强患儿对入侵病原菌的抵抗能力,预防疾病的进展。

机体维持正常的免疫功能状态有赖于 T 淋巴细胞亚群维持一定的比例,其中 CD8⁺T 淋巴细胞在活化后能分化为细胞毒性 T 细胞,特异性作用于靶细胞,若 CD8⁺T 淋巴细胞功能亢进,则可导致免疫抑制效应^[15-16]。本研究显示, PB 组 CD8⁺T 淋巴细胞水平高于无 PB 组($P<0.05$),提示 CD8⁺T 淋巴细胞水平升高可能与 RMPP 患儿并发 PB 有关。多因素分析证实, CD8⁺T 淋巴细胞水平是 PB 发生的独立影响因素。分析其原因, CD8⁺T 淋巴细胞水平升高对 CD4⁺T 淋巴细胞具有抑制作用,可降低 CD4⁺T 淋巴细胞水平,影响 CD4⁺T 淋巴细胞的“指挥中枢”作用,降低免疫功能,使入侵的肺炎支原体不易被消灭而迅速增殖,导致 RMPP 患儿病情恶化与气道上皮细胞损伤,从而影响 PB 的发生^[17-18]。CD8⁺T 淋巴细胞预测 PB 的 AUC 为 0.698, cut-off 值为 28.60%,对应的灵敏度为 50.00%,特异度为 85.71%,具有一定的预测价值。同时, CD3⁺、CD4⁺T 淋巴细胞联合 CD8⁺T 淋巴细胞预测 PB 的 AUC 最大,说明三者联合检测较单一指标预测 PB 更准确,且采集一次标本即可完成三者的检测,所以建议临床联合应用,以提高预测的可靠性。

综上所述, CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞是 RMPP 患儿发生 PB 的相关影响因素,联合检测可预测 PB 的发生,为临床早期治疗提供客观的参考信息。

参考文献

[1] TSAI T A, TSAI C K, KUO K C, et al. Rational stepwise approach for *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* in children[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2021, 54(4): 557-565.

[2] WANG L, WANG W, SUN J M, et al. Efficacy of fiberoptic bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in childhood-onset, complicated plastic bronchitis [J]. Pediatr Pulmonol, 2020, 55(11): 3088-3095.

[3] 胡静. 肺炎支原体肺炎患儿机体免疫细胞功能变化研究[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(22): 60-62.

[4] 宋庆, 安淑华, 申昆玲, 等. 肺炎支原体肺炎患儿免疫功能的变化及意义[J]. 河北医药, 2019, 41(20): 3078-3081.

[5] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015 年版)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(17): 1304-1308.

[6] CHEN Q, YUAN S, SUN H, et al. CD3⁺ CD20⁺ T cells and their roles in human diseases [J]. Hum Immunol, 2019, 80(3): 191-194.

[7] 杨志允, 李学明, 廖志辉. 淋巴细胞亚群绝对计数与难治性肺炎支原体肺炎患儿的早期预测关系分析[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(11): 1693-1697.

[8] LI N, MU Y P, CHEN J, et al. Value of absolute counts of lymphocyte subsets in the early prediction of refractory *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* in children [J]. Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(6): 511-516.

[9] 宿俊彪, 刘建清, 张永梅. 肺炎支原体感染后机体体液免疫、外周血 T 淋巴细胞亚群含量测定 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2020, 42(1): 91-93.

[10] 刘俐娉, 侯佳, 王莹, 等. 儿童难治性肺炎支原体肺炎常规免疫指标的年龄依赖性变化分析 [J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(5): 373-378.

[11] ROBINS E, ZHENG M, NI Q, et al. Conversion of effector CD4⁺T cells to a CD8⁺ MHC II-recognizing lineage [J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(1): 150-161.

[12] ZOHOURI M, MEHDIPOUR F, RAZMKHAH M, et al. CD4⁺CD25-FoxP3⁺ T cells: a distinct subset or a heterogeneous population [J]. Int Rev Immunol, 2021, 40(4): 307-316.

[13] 吕静. 小儿肺炎支原体肺炎细胞免疫和体液免疫指标检测的临床价值 [J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(6): 107-109.

[14] 蔡利红, 李双双, 屈春燕, 等. 儿童肺炎后发生塑型性支气管炎的临床特征性表现及支气管镜诊治价值 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(21): 1638-1642.

[15] CHEN Y, XU J, WU X, et al. CD147 regulates antitumor CD8⁺T-cell responses to facilitate tumor-immune escape [J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(8): 1995-2009.

[16] MORVAN M G, TEQUE F C, LOCHER C P, et al. The CD8⁺T Cell Noncytotoxic Antiviral Responses [J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2021, 85(2): e00155-20.

[17] 陶虹, 汪丙松, 王佐. 儿童肺炎支原体感染致大叶性肺炎免疫功能变化及意义 [J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(3): 520-523.

[18] 刘奇, 郭宏丽. 支原体肺炎患儿血清 PCT、CRP、T 淋巴细胞亚群和免疫球蛋白的变化及意义 [J]. 海南医学, 2020, 31(11): 1408-1411.