

COPD 患者 T 淋巴细胞亚群比例及其与 BODE 指数和急性加重风险的相关性

李乾兵, 陈俊, 徐裕丰, 王智胜, 童亚玲

(安庆市第一人民医院 呼吸内科, 安徽 安庆 246003)

【摘要】目的: 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者外周血 T 淋巴细胞亚群的比例, 判定其与 BODE 指数及急性加重风险的相关性。方法: 分别选择 69 例 COPD 患者(吸烟者 44 例, 非吸烟者 25 例)和 50 例健康志愿者, 采用流式细胞仪检测两组受试者外周血 T 淋巴细胞亚群; 分析 COPD 患者的 BODE 指数及 1 年随访期内 COPD 患者急性加重住院治疗次数与 T 淋巴细胞亚群的相关关系。结果: COPD 组外周血 CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞和 CD4⁺/CD8⁺ 比例均低于健康志愿组 ($P < 0.01$), 而 CD8⁺ T 淋巴细胞无明显改变 ($P > 0.05$); COPD 吸烟者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞和 CD4⁺/CD8⁺ 比例明显低于 COPD 非吸烟者 ($P < 0.01$), CD3⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞与 COPD 非吸烟者相比无差异性 ($P > 0.05$)。CD4⁺ T 淋巴细胞和 CD4⁺/CD8⁺ 比例与 BODE 指数显著负相关 ($r = -0.440, P = 0.000; r = -0.456, P = 0.000$), 而 CD3⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞与 BODE 指数无明显相关性 ($r = -0.200, P = 0.099; r = -0.207, P = 0.088$); CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞和 CD4⁺/CD8⁺ 水平与 COPD 急性加重次数呈明显负相关 ($r = -0.264, P = 0.028; r = -0.296, P = 0.013; r = -0.245, P = 0.042$), 而 CD8⁺ T 淋巴细胞与 COPD 急性加重次数无明显相关性 ($r = -0.005, P = 0.967$)。结论: CD4⁺ T 淋巴细胞和 CD4⁺/CD8⁺ 水平可能与 COPD 的严重程度和 COPD 急性加重密切相关, 且吸烟影响 COPD 患者外周 T 淋巴细胞亚群的比例。

【关键词】慢性阻塞性肺疾病; T 淋巴细胞亚群; BODE 指数; 急性加重

【中图分类号】R 563.9 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2017.03.007

Proportion of peripheral blood T-lymphocyte subsets and BODE index for predicting acute exacerbation in COPD patients

LI Qianbing, CHEN Jun, XU Yufeng, WANG Zhisheng, TONG Yaling

Department of Respiratory Medicine, Anqing No. 1 People's Hospital, Anqing 246003, China

【Abstract】Objective: To investigate the proportion of peripheral blood T-lymphocyte subsets and body mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index (BODE index) in predicting the acute exacerbation risks in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods:** Sixty-nine COPD patients (44 cigarette smokers and 25 non-smokers) and 50 healthy volunteers were enrolled and underwent measurement of peripheral blood T-lymphocyte subsets with flow cytometry. BODE index were measured in COPD patients for assessing the relation of the number of hospitalization due to acute exacerbation with the levels of T-lymphocyte subsets in one-year follow-up period. **Results:** COPD patients had lower peripheral blood ratio of CD3⁺, CD4⁺ T-lymphocyte and CD4⁺/CD8⁺ than healthy volunteers ($P < 0.01$), yet CD8⁺ T-lymphocytes had no obvious change ($P > 0.05$). The ratio of CD4⁺ T-lymphocyte and CD4⁺/CD8⁺ in peripheral blood in smokers was lower than that of non-smokers ($P < 0.01$), whereas CD3⁺ and CD8⁺ T-lymphocyte had no significant difference with non-smokers ($P > 0.05$). CD4⁺ T-lymphocyte and CD4⁺/CD8⁺ ratio were negatively correlated with BODE index ($r = -0.440, P = 0.000; r = -0.456, P = 0.000$, respectively), yet CD3⁺ and CD8⁺ T-lymphocytes had no significant relation with BODE index ($r = -0.200, P = 0.099; r = -0.207, P = 0.088; r = -0.264, P = 0.028; r = -0.296, P = 0.013; r = -0.245, P = 0.042$, respectively). CD3⁺, CD4⁺ T-lymphocyte and CD4⁺/CD8⁺ levels were negatively correlated with the hospitalization frequencies due to acute exacerbations ($r = -0.264, P = 0.028; r = -0.296, P = 0.013; r = -0.245, P = 0.042$, respectively), and CD8⁺ T-lymphocytes had no obvious relation with the number of COPD exacerbations ($r = -0.005, P = 0.967$). **Conclusion:** CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ T-lymphocyte levels are important roles in the pathogenesis of COPD, indicating that these lymphocytes may be closely correlated with severity and acute exacerbation of COPD, and cigarette smoking could affect the proportion of peripheral blood T-lymphocyte subsets in patients with COPD.

【Key words】chronic obstructive pulmonary disease; T-lymphocyte subsets; BODE index; acute exacerbation

收稿日期: 2016-10-26

作者简介: 李乾兵 (1972-) 男, 副主任医师, 硕士, (电话) 13966958937, (电子信箱) leeqian-b@163.com。

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease ,COPD)是全球患病率较高的疾病,患者肺功能进行性减退,严重影响患者的生命质量;多种炎症细胞及其释放的各种炎症介质以及机体的免疫状态失调等在 COPD 发生和发展过程中发挥重要作用^[1]。研究显示^[2-3],COPD 患者体内存在细胞免疫功能的紊乱,表现为 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺T 淋巴细胞和 CD4⁺/CD8⁺)发生变化,且吸烟可能对 COPD 患者 T 细胞功能存在影响。本文通过检测 COPD 患者 T 淋巴细胞及其亚群并记录其 BODE 指数、1 年随访期内急性加重住院治疗的次数,探讨 COPD 患者外周血 T 淋巴细胞亚群的比例及其与 BODE 指数及急性加重风险的相关性和吸烟对 COPD 患者外周血 T 淋巴细胞比例的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2014 年 6 月~2015 年 6 月在我院治疗的 COPD 患者(COPD 组)69 例,年龄 44~82 岁,平均(70.86 ± 8.59)岁,其中男 54 例,女 15 例,病史 10~40 年不等,COPD 诊断符合 2013 年中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病(COPD)学组修订的 COPD 诊治指南的诊治标准^[1],其中吸烟者 44 例,非吸烟者 25 例;排除肺结核、支气管扩张、肺癌、心功能不全、其他慢性炎症、肿瘤、风湿性疾病、糖尿病等影响免疫功能状态的疾病,且近 1 个月内未用过免疫抑制剂等影响免疫功能状态的药物。另选在我院行体检的健康者 50 例(对照组),年龄 42~80 岁,平均(69.87 ± 9.13)岁,其中男 38 例,女 12 例,均未发现影响免疫功能状态的疾病或使用影响免疫功能状态的药物,且经病史询问、体格检查、相关辅助检查、肺通气功能测定均未发现异常。两组患者的年龄、性别等比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。COPD 吸烟者与非吸烟者年龄、病程、病情、肺功能等基线水平一致($P > 0.05$),具有可比性。所有入组的患者均自愿加入

本研究,并签署知情同意书,本研究得到医院伦理委员会同意。

1.2 研究方法 所有 COPD 患者均详细询问病史,入院行血常规、肝肾功能、动脉血气、肺部 CT 等检查;应用美国 BD 公司 FACSCalibur 型全自动流式细胞仪检测 T 细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞及 CD4⁺/CD8⁺水平);对无明显禁忌的患者行肺通气功能检查。分别记录 BODE 指数 [(body mass index (B), airflow obstruction (O),dyspnea (D) and exercise capacity (E) index ,BODE index)]及各变量,包括体质量指数(BMI)、第 1 秒用力呼气容量占预计值百分比(FEV1% pred)、改良的英国医学研究委员会呼吸困难量表(modified medical research council scale ,MMRC)、6 分钟步行距离(six minutes walking distance 6MWD)(见表 1) 随访 1 年并记录患者因急性加重住院治疗的次数。

表 1 BODE 评分系统

项目	0 分	1 分	2 分	3 分
FEV1% pred/%	≥65	50~64	36~49	≤35
6MWD/m	≥350	250~349	150~249	≤149
MMRC/级	0~1	2	3	4
BMI/(kg/m ²)	>21	≤21		

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件作统计处理,计量数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,非参数统计采用秩和检验,相关性采用 Pearson 相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 外周血 T 淋巴细胞亚群水平比较 COPD 患者外周血 CD3⁺、CD4⁺T 淋巴细胞及 CD4⁺/CD8⁺水平均降低,与对照组相比具有显著差异性($P < 0.01$),而 CD8⁺T 淋巴细胞稍有升高,但与对照组相比无差异性($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 外周血 T 淋巴细胞亚群水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ T 淋巴细胞/%	CD4 ⁺ T 淋巴细胞/%	CD8 ⁺ T 淋巴细胞/%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
COPD 组(n=69)	59.18 ± 14.82	25.76 ± 11.11	30.48 ± 12.07	1.03 ± 0.77
对照组(n=50)	70.19 ± 11.64	34.89 ± 13.95	29.11 ± 10.36	1.68 ± 0.75
<i>t</i>	4.37	3.97	0.65	4.59
<i>P</i>	0.000	0.000	0.518	0.000

2.2 COPD 吸烟者与非吸烟者外周血 T 淋巴细胞亚群水平比较 COPD 吸烟者 CD4⁺T 淋巴细胞、CD4⁺/CD8⁺水平较 COPD 非吸烟者相比降低($P <$

0.01);CD3⁺T 淋巴细胞较非吸烟 COPD 患者降低,而 CD8⁺T 淋巴细胞水平较 COPD 非吸烟者相比升高,但均无明显差异($P > 0.05$)。见表 3。

2.3 COPD 患者 BODE 指数及其各变量和随访 1 年患者 COPD 急性加重次数的结果 见表 4。

2.4 COPD 患者外周血 T 淋巴细胞亚群与 BODE 指数及随访 1 年 COPD 急性加重次数的相关性 Pearson 相关分析显示 ,COPD 患者外周血 CD4⁺T 淋巴细

胞和 CD4⁺/CD8⁺ 水平与 BODE 指数呈负相关 ,而 CD3⁺、CD8⁺T 淋巴细胞与 BODE 指数无统计学相关性 ;CD3⁺、CD4⁺T 淋巴细胞和 CD4⁺/CD8⁺ 水平与 COPD 急性加重次数呈负相关 ,CD8⁺T 淋巴细胞与 COPD 急性加重次数相关性未见。见表 5。

表 3 COPD 吸烟者与非吸烟者外周血 T 淋巴细胞亚群水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ T 淋巴细胞 /%	CD4 ⁺ T 淋巴细胞 /%	CD8 ⁺ T 淋巴细胞 /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
COPD 吸烟者 (n=44)	56.59 ± 13.84	21.74 ± 8.29	32.22 ± 10.16	0.72 ± 0.32
COPD 非吸烟者 (n=25)	63.73 ± 15.91	32.85 ± 12.04	27.42 ± 14.57	1.58 ± 1.00
t	1.95	4.53	1.61	4.52
P	0.054	0.000	0.112	0.000

表 4 COPD 患者的各项指标检测结果($\bar{x} \pm s$)

检测指标	检测值
BMI/(kg/m ²)	21.55 ± 4.16
FEV1% pred /%	44.1 ± 11.62
MMRC/分	1.832 ± 1.034
6MWD/m	243.6 ± 48.9
BODE 指数评分/分	4.913 ± 2.448
随访 1 年患者 COPD 急性加重次数	1.043 ± 1.843

表 5 COPD 患者的外周血 T 淋巴细胞亚群与 BODE 指数相关性 (n=69)

	BODE 指数		随访 1 年 COPD 急性加重次数	
	r 值	P 值	r 值	P 值
CD3 ⁺ T 淋巴细胞	-0.200	0.099	-0.264	0.028
CD4 ⁺ T 淋巴细胞	-0.440	0.000	-0.296	0.013
CD8 ⁺ T 淋巴细胞	0.207	0.088	-0.005	0.967
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-0.456	0.000	-0.245	0.042

3 讨论

T 淋巴细胞是机体免疫系统内功能最重要的细胞群 机体内各个 T 淋巴细胞亚群相互作用 维持着机体正常的免疫功能。机体通过 T 淋巴细胞及其亚群和免疫球蛋白、补体 C₃、补体 C₄ 等维持正常的细胞、体液免疫功能状态。有研究发现^[2-5] ,T 细胞表达水平异常、免疫失衡在 COPD 的发病中起着重要的作用 ,COPD 患者外周血 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞凋亡失衡 ,造成了 COPD 患者 T 淋巴细胞亚群表达异常。

CD3⁺、CD4⁺T 细胞在 COPD 的发病机制中起重要作用 ,与 COPD 的发病和严重程度、治疗和预后密切相关^[6-7]。有研究显示^[8-9] ,COPD 患者气道内 CD8⁺T 细胞增多 ,而外周血 CD8⁺T 细胞未见变化 ,

表明 CD8⁺T 细胞向气道内募集、激活而释放多种炎症介质进而破坏肺的结构和(或)促进中性粒细胞炎症反应^[1]。另有研究显示 ,CD8⁺T 细胞为 COPD 患者肺内主要炎症细胞之一 ,CD8⁺T 淋巴细胞分泌 Th1 型细胞因子包括 IFN- γ 、干扰素介导的蛋白 10 (IP-10)、IFN- γ 诱导产生的单核因子 ,这些介质通过上调由巨噬细胞生成的基质金属蛋白酶 (MMP) 和其他免疫效应 ,引起组织损伤 ,CD8⁺T 淋巴细胞也可通过分泌细胞毒性介质 (如颗粒酶和穿孔素) ,以及 Fas 的分泌 ,直接导致细胞凋亡 ,从而导致肺组织损伤^[10-11]。本组资料显示 ,COPD 患者外周血 CD3⁺、CD4⁺T 淋巴细胞和 CD4⁺/CD8⁺ 水平均低于对照组 (P<0.01) ,CD3⁺T 淋巴细胞降低表明总 T 细胞减少 ,主要为 CD4⁺T 淋巴细胞的减少所引起 ,而 CD8⁺T 淋巴细胞比例稍增高 ,但与对照组相比无明显变化 ,可能与 CD8⁺T 细胞重新分布有关。由于 CD4⁺T 淋巴细胞的减少 ,导致 CD4⁺/CD8⁺ 水平降低 ,CD4⁺/CD8⁺ 比值异常可导致机体免疫紊乱并发生一系列的病理变化 ,反映了 COPD 患者免疫功能低下、失调即细胞免疫功能受损。吸烟是 COPD 最重要的环境发病因素^[1] ,香烟的代谢产物二氢二醇环氧苯并[a]芘 (BPDE) 可以与 DNA 的亲核位点鸟嘌呤的外环氨基端共价结合 ,而形成 DNA 加合物 (DNA-BPDE) ,导致患者 T 淋巴细胞的凋亡和气道细胞损伤增加^[12]。有研究显示^[3,13] ,吸烟 COPD 患者气道内 T 淋巴细胞亚群比例失调 ,尤其是 CD4⁺/CD8⁺ 水平下降最为显著 ,表明吸烟主要影响 COPD 患者气道局部 T 淋巴细胞亚群比例 ,而对外周血 T 淋巴细胞亚群影响不大。但本组资料显示 ,COPD 吸烟者 CD4⁺T 淋巴细胞、CD4⁺/CD8⁺ 水平较 COPD 非吸烟者相比均降低明显 (P<0.01) ,表明吸烟对 COPD 患者外周血 T 淋巴细胞亚群比例存在影响。可能与本组资料 COPD 吸

烟者吸烟指数高(>400支/年)有关。

BODE指数是被广泛认可的可以评估和有效预测COPD患者病情严重程度、生存质量和预后的重要指标^[14],其分值越高死亡风险越大,其各变量分别采用BMI、FEV1% pred、MMRC、6MWD衡量或评价,能可靠、经济、方便地反映COPD对机体的影响,BODE指数越高,表明患者病情恶化,预后越差。COPD急性加重可导致患者肺功能迅速下降、生命质量恶化、住院和死亡风险增高,可以视为远期不良预后风险的重要评价指标^[15]。

本组资料表明,CD4⁺T淋巴细胞和CD4⁺/CD8⁺水平与患者BODE指数和COPD急性加重次数呈显著负相关($P < 0.05$),CD3⁺、CD4⁺T淋巴细胞和CD4⁺/CD8⁺水平与COPD急性加重次数呈负相关($P < 0.05$),CD4⁺T细胞降低,CD4⁺/CD8⁺比例的失调可能影响COPD患者的抗感染的免疫能力,成为COPD并发感染或致急性加重的重要诱因之一。本研究结果显示,通过监测CD3⁺、CD4⁺T淋巴细胞和CD4⁺/CD8⁺水平的变化,可以预测COPD急性加重的风险。吸烟影响COPD患者外周血T淋巴细胞亚群比例,因此,戒烟和调节COPD患者的免疫功能可以降低COPD急性加重的风险。此外,影响COPD患者的诸多因素如临床状态、吸烟指数、性别、患病时间、营养状况等是否影响本研究结果,则需要进一步观察。

【参考文献】

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版) [S]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4):255-264.
- [2] 钱文君,王佩芳,徐慧,等. 慢性阻塞性肺疾病病人外周血T淋巴细胞的检测及意义[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(16):4501-4502.
- [3] 陈菁,徐清,杨硕,等. 吸烟对慢性阻塞性肺疾病患者T细胞功能的影响[J]. 临床内科杂志, 2011, 28(4):240-242.
- [4] LAMS BE, SOUSA AR, REES PJ, et al. Immunopathology of the small-airway submucosa in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 158(5 Pt 1):1518-1523.
- [5] 廖长征,徐文莉,陈思祖. 慢性阻塞性肺病患者外周血T淋巴细胞凋亡检测的临床价值[J]. 检验医学, 2015, 30(10):971-974.
- [6] 吴凯,叶军,卢慧宇,等. 老年慢性阻塞性肺病患者细胞免疫功能的变化及意义[J]. 重庆医科大学学报, 2013, 38(8):943-945.
- [7] 邵有和,陈昌枝,覃淑娟,等. 慢性阻塞性肺病患者外周血T淋巴细胞的表达及其与肺功能的关系[J]. 广西医学, 2015, 37(4):479-481.
- [8] O'SHAUGHNESSY TC, ANSARI TW, BARNES NC, et al. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8⁺T lymphocytes with FEV1[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 155(3):852-857.
- [9] FORSSLUND H, MIKKO M, KARIMI R, et al. Distribution of T-cell subsets in BAL fluid of patients with mild to moderate COPD depends on current smoking status and not airway obstruction[J]. Chest, 2014, 145:711-722.
- [10] GRUMELLI S, CORRY DB, SONG L, et al. An immune basis for lung parenchymal destruction in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema[J]. PLoS Med, 2004, 1:e8.
- [11] CHRISTINE M, FREEMAN, MEILAN K, HAN, FERNANDO J, MARTINEZ, et al. Cytotoxic potential of lung CD8⁺T cells increases with COPD severity and with in vitro stimulation by IL-18 or IL-15[J]. J Immunol, 2010, 184(11):6504-6513.
- [12] 谢俊刚,徐永健,张珍祥,等. 吸烟、DNA加合物与慢性阻塞性肺疾病的关系[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2004, 27(7):469-473.
- [13] RASHMI TERESA K, MATHAI, SMITHA BHAT. Peripheral Blood T-Cell Populations in COPD, Asymptomatic Smokers and Healthy Non-Smokers in Indian subpopulation-A Pilot Study[J]. J Clin Diagn Res, 2013, 7(6):1109-1113.
- [14] 姜静,吕赛丽,樊友,等. 慢性阻塞性肺疾病BODE指数变化与预后的临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(3):528-529.
- [15] 慢性阻塞性肺疾病评估论坛专家组. 慢性阻塞性肺疾病病情严重程度评估系统在中国应用的专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(6):476-478.