

AECOPD 患者 T 淋巴细胞与肺功能及炎症指标的相关性研究



董素素, 梅 牧, 王天立, 谭亚芬, 肖 强, 张 旋, 李秋平

常德市第一人民医院呼吸与危重症医学科 (湖南常德 415000)

【摘要】目的 探讨慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 患者 T 淋巴细胞亚群与肺功能、超敏 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、一年急性加重次数的关系。方法 对 66 例 AECOPD 老年患者和 63 例健康老年人的资料进行分析, 比较超敏 CRP、总 T 淋巴细胞数目 (CD3)、辅助性 T 淋巴细胞 (CD4)、杀伤性 T 淋巴细胞 (CD8) 及辅助与杀伤细胞比值 (CD4/CD8) 的差异。将 AECOPD 患者按慢性阻塞性肺疾病全球倡议 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) 分级分为 I—II 级组和 III—IV 级组, 比较不同组 CD3、CD4、CD8、CD4/CD8、超敏 CRP 的差异。分析 CD3、CD4、CD8、CD4/CD8 与 FEV1%pred、FEV1/FVC、超敏 CRP、一年急性加重次数的相关性。结果 AECOPD 组和健康对照组的体重指数、FEV1%pred、CD3、CD4、CD8、CD4/CD8、超敏 CRP 差异均有显著性 ($P < 0.05$); I—II 级组、III—IV 级组的 CD3、CD4、CD4/CD8、超敏 CRP 水平不同 ($P < 0.05$); CD3、CD4、CD4/CD8 与 FEV1%pred、FEV1/FVC 呈正相关, 与超敏 CRP、急性加重次数呈负相关 ($P < 0.05$)。结论 AECOPD 患者外周血 CD3、CD4、CD4/CD8 与肺功能、急性加重次数存在相关性, T 淋巴细胞亚群或可作为判断 COPD 患者预后的指标。

【关键词】T 淋巴细胞; 肺功能; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 超敏 C 反应蛋白; 炎症指标

Relationship between T lymphocyte and lung function, inflammatory indicators in patients with AECOPD

Su-Su DONG, Mu MEI, Tian-Li WANG, Ya-Fen TAN, Qiang XIAO, Xuan ZHANG, Qiu-Ping LI

Department of Respiratory and Critical Medicine, The First People's Hospital of Changde City, Changde 415000, Hunan Province, China

Corresponding author: Mu MEI, Email: 267084182@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the relationship among T lymphocyte subsets and lung function, hypersensitive C-reactive protein (CRP), and the number of acute exacerbations at one year in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). Methods The data of 66 elderly patients with AECOPD and 63 healthy elderly people were analyzed and compared. The differences in hypersensitivity CRP, total T lymphocyte count

DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202301050](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202301050)

基金项目: 常德市科技创新发展指导性计划项目 (2020ZD85)

通信作者: 梅牧, 主任医师, Email: 267084182@qq.com

<http://whuznmedj.com>

(CD3), helper T lymphocytes (CD4), killer T lymphocytes (CD8), and helper-to-killer cell ratio (CD4/CD8) were compared. AECOPD patients were divided into two groups (grade I-II group and grade III-IV group) according to Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). The differences of CD3, CD4, CD8, CD4/CD8 and hypersensitivity CRP in different groups were compared. The correlation between CD3, CD4, CD8, CD4/CD8 and FEV1%pred, FEV1/FVC, hypersensitivity CRP, and the number of acute exacerbations at one year were analyzed. **Results** There were significant differences in body mass index, FEV1%pred, CD3, CD4, CD8, CD4/CD8 and hypersensitivity CRP between AECOPD group and healthy control group ($P<0.05$). The levels of CD3, CD4, CD4/CD8 and hypersensitivity CRP in the lung function grade I-II group and the III-IV group were different ($P<0.05$). CD3, CD4, CD4/CD8 were positively correlated with FEV1% pred and FEV1/FVC, and negatively correlated with hypersensitive CRP ($P<0.05$). **Conclusion** There is a significant correlation among peripheral blood CD3, CD4, CD4/CD8 and lung function and the number of acute exacerbations in patients with AECOPD, and T lymphocyte subsets can be used as indicators to judge the prognosis of COPD patients.

【Keywords】 T lymphocyte; Lung function; Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Hypersensitive C-reactive protein; Inflammatory indicators

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以持续性气流受限为特征的常见呼吸系统疾病, 主要发生在老年人群中。慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 患者的呼吸道症状恶化^[1]。AECOPD 已成为导致老年患者住院的重要疾病之一, 造成巨大的社会和经济负担。COPD 的发生发展与气道炎症和全身免疫紊乱有关^[2]。免疫功能异常是导致 COPD 患者病情加重及预后不良的主要因素之一, 而 T 淋巴细胞亚群是机体免疫功能发挥作用的主要载体。T 淋巴细胞亚群与 COPD 之间的关系越来越受关注。研究表明, COPD 患者急性加重期外周血 T 淋巴细胞计数水平明显低于健康人群, T 淋巴细胞亚群失衡导致的机体免疫功能失调与 COPD 进展密切相关^[3-4]。目前有关 T 淋巴细胞亚群与肺功能、炎症指标的关系研究较少。本研究旨在探讨 AECOPD 患者 T 淋巴细胞亚群与肺功能、炎症指标的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析湖南省常德市第一人民医院呼吸内科 2021 年 1 月至 12 月 AECOPD 患者的临床资料, 电话随访一年内急性加重的次数。根据慢性阻塞性肺疾病全球倡议 (Global Initiative for

Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) 标准诊断为 COPD, 表现为症状急性加重, 如呼吸困难、痰脓性增加、痰量增加; 可耐受肺功能检查; 可获取相关实验室检查结果。排除心、肝、肾、脑等重要器官疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤及过去 3 个月内有就医史的患者。根据肺功能分类, 将 AECOPD 患者分为 GOLD I—II、III—IV 组。健康对照组为同期在我院体检中心接受体检者。本研究由常德市第一人民医院医学伦理委员会批准通过 (2021-114-01)。

1.2 研究方法

1.2.1 肺功能检查

采用德国耶格公司生产的 Master Screen Diffusion 肺功能测定仪测定第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比 (FEV1%pred)、吸入支气管扩张剂后的第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值 (FEV1/FVC)。肺功能检测前 24 h 内不使用支气管扩张剂, 吸入 400 μ g 沙丁胺醇 20 min 后行支气管舒张试验。要求质量控制达到美国胸科协会标准^[5]。①呼气起始标准: 呼气起始无犹豫有爆发力, F-V 曲线显示 PEF 尖峰出现; 外推容积应小于 FVC 的 5% 或 0.15 L (取较大值)。②呼气结束标准: 受试者不能或不应继续呼气, 呼气时间大于 6 s 或呼气平台出现持续 1 s 以上。③可接受的呼气标准: 到达满意的试验开始标准; 呼气第 1 s 无咳嗽、曲线平滑; 达到满意的试验结束

标准; 没有漏气、声门关闭; 呼气期间没有再吸气。

1.2.2 T淋巴细胞检测

AECOPD组患者于入院后第一天、对照组于体检时清晨空腹抽取5 mL外周静脉血, 加入K2EDTA抗凝, 采用细胞免疫芯片(上海汇中细胞生物科技有限公司)检测AECOPD组及健康对照组患者外周血T淋巴细胞亚群: CD3、CD4、CD8、CD4/CD8细胞。操作严格按试剂盒方法进行, 包括稀释血样、加样孵育40 min、洗染计数。

1.2.3 超敏C反应蛋白检测

AECOPD组患者于入院后第一天、对照组于体检时清晨空腹抽取5 mL外周静脉血, 使用特定蛋白分析仪Aristo(深圳市国赛生物技术有限公司)经免疫比浊法测定超敏C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。

1.3 统计分析

使用SPSS 26软件分析数据。正态分布的计量资料用均数和标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用 t 检验。非正态分布的计量资料用中位数和四分位数表示, 采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。CD4、CD4/CD8、CD3、CD8与

FEV1%pred、FEV1/FVC、超敏CRP的关系采用Pearson相关分析。采用双侧检验, 取检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

研究共纳入66例AECOPD患者, 其中男性50例、女性16例, 平均年龄(68.82 ± 8.12)岁; 对照组63例, 其中男性49例、女性14例, 平均年龄(68.41 ± 5.12)岁。AECOPD患者平均年龄($P=0.73$)、吸烟指数($P=0.08$)与对照组的差异无统计学意义, 但平均体质量指数(BMI)、FEV1%pred、CD4、CD8、CD3、CD4/CD8均低于健康对照组($P < 0.001$), 超敏CRP高于健康对照组($P < 0.001$), 见表1。

2.2 不同肺功能分级间的比较

相较于肺功能I—II级组患者, III—IV级组患者CD4($P < 0.001$)、CD4/CD8($P=0.02$)、CD3($P=0.02$)显著降低, 而超敏CRP则显著升高($P=0.03$), CD8差异无统计学意义($P=0.22$), 见表2。

表1 AECOPD组和健康对照组相关指标比较

Table 1. Comparison of related indicators between AECOPD group and control group

指标	AECOPD组 ($n=66$)	对照组 ($n=63$)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
年龄(岁)	68.82 ± 8.12	68.41 ± 5.12	-0.34	0.73
吸烟指数(年 \times 支/天)	600 (0.00, 1 000.00)	400.00 (0.00, 650.00)	-1.76	0.08
BMI (kg/m^2)	22.67 ± 3.05	26.76 ± 3.40	7.18	<0.001
实验室指标				
FEV1%	36.81 ± 19.46	105.07 ± 10.76	24.79	<0.001
超敏CRP	16.49 (3.06, 57.73)	5.60 (1.00, 12.90)	-3.83	<0.001
CD4	294 (199, 544)	628 (424, 840)	-5.11	<0.001
CD8	268 (156, 370)	340 (276, 516)	-3.17	<0.001
CD3	656 (379, 1 000)	1 056 (852, 1 420)	-4.90	<0.001
CD4/CD8	1.27 (0.78, 1.86)	1.74 (1.22, 2.29)	-3.00	<0.001

表2 肺功能I—II组与III—IV组的外周血T淋巴细胞及超敏CRP比较

Table 2. Comparison of peripheral blood T lymphocyte and hypersensitive CRP between lung function I—II group and III—IV group

指标	I—II组 ($n=18$)	III—IV组 ($n=48$)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
CD4	494 (245, 792)	268 (145, 423)	-2.77	<0.001
CD4/CD8	1.81 (1.03, 2.54)	1.08 (0.75, 1.55)	-2.32	0.02
CD3	864 (601, 1 404)	572 (363, 844)	-2.38	0.02
CD8	340 (186, 393)	242 (147, 350)	-1.24	0.22
超敏CRP	6.33 (1.06, 22.02)	18.17 (4.79, 83.16)	-2.16	0.03

2.3 各指标间的相关分析

CD4、CD4/CD8、CD3 与 FEV1%pred、FEV1/FVC 呈正相关，与超敏 CRP、急性加重

次数呈负相关 ($P < 0.05$)。CD8 与 FEV1%、FEV1/FVC、超敏 CRP 无显著相关性 ($P > 0.05$)。见表 3。

表3 各指标间的相关性分析

Table 3. Correlation analysis among various indexes

指标	CD4		CD4/CD8		CD3		CD8	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值
年龄	-0.07	0.41	-0.12	0.18	-0.03	0.74	-0.07	0.41
吸烟指数	-0.19	0.03	-0.06	0.47	-0.20	0.02	-0.19	0.03
BMI	0.14	0.11	0.05	0.54	0.16	0.07	0.14	0.11
FEV1%pred	0.44	0.00	0.30	0.00	0.38	0.00	0.16	0.19
FEV1/FVC	0.36	0.00	0.39	0.00	0.32	0.01	0.14	0.28
超敏CRP	-0.43	0.00	-0.48	0.00	-0.34	0.00	-0.08	0.52
急性加重次数	-0.84	0.00	-0.58	0.00	-0.33	0.00	0.02	0.90

3 讨论

在 COPD 发病过程中 T 淋巴细胞亚群存在免疫缺陷及免疫失衡，T 淋巴细胞介导的免疫反应是 COPD 发病的重要机制之一^[6]。外周血 T 淋巴细胞亚群可反映患者的细胞免疫状态。具体而言，CD4⁺ 辅助性 T 细胞在活化状态下可分泌释放细胞因子以增强和扩大免疫反应^[7]，而 CD8⁺ 辅助性 T 细胞抑制 B 和 T 淋巴细胞以维持免疫稳态。CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞的比值可直接反映患者 T 淋巴细胞亚群的异常情况，从而在一定程度上了解细胞免疫状态^[8]。CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值降低表明机体免疫功能下降。

与健康志愿者相比，慢性阻塞性肺病患者的 CD4⁺ T 淋巴细胞数量和 CD4⁺/CD8⁺ 比率已被证实较少^[9]。而随着慢性阻塞性肺疾病的进展，CD8⁺ T 细胞和 B 细胞的数量增加^[10]。与之前报道的结果相似，本研究结果表明，与健康人群相比，COPD 患者的 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞数量及 CD4⁺/CD8⁺ 比率显著减少。但是，与其他研究不同，本实验并未发现 CD8⁺ T 细胞数量增多。

T 淋巴细胞亚群改变与 COPD 患者 FEV1% 预计值、FEV1/FVC 有关。早期有研究认为 CD4/CD8 T 淋巴细胞比值与 COPD 患者肺功能呈负相关^[11]。而之后研究发现，COPD 各级患者的 CD3⁺、CD4⁺ 细胞数量与 FEV1/Pre、FEV1/FVC 有正相关性；COPD I、II、III 患者 CD8⁺ 细胞数量与 FEV1/Pre、FEV1/FVC 具有负相关性，与 CD4⁺/CD8⁺ 比值具

有正相关性^[12]。本研究发现 AECOPD 患者 CD4、CD4/CD8、CD3 与 FEV1%、FEV1/FVC 呈正相关。CD8 与 FEV1%、FEV1/FVC 无显著相关性。

T 淋巴细胞异常可导致慢性感染和炎症。有研究显示，细胞毒性 CD8 T 淋巴细胞与辅助 CD4 T 淋巴细胞之间的不平衡可导致 COPD 患者气道中的异常炎症过程，使该疾病成为淋巴细胞驱动的炎症性疾病^[13]。低 CD4/CD8 比值是 COPD 肺部炎症反应的特征性指征。超敏 CRP 是评估躯体感染的敏感指标，在炎症反应、组织损伤和免疫系统疾病中显著增加^[14]。研究还发现，CD4/CD8 与超敏 CRP 呈负相关，CD4、CD3 与超敏 CRP 也呈负相关。

COPD 的特征是高发病率和死亡率，不仅给患者及其家人带来巨大痛苦，同时造成巨大的经济和社会负担。免疫失衡与 COPD 密切相关，T 淋巴细胞亚群失衡在气道炎症及 COPD 发病机制中起着重要作用。通过监测评估 COPD 患者的免疫功能，有助于临床医生及时采取有效的治疗措施。吴晓玲等提出，在常规治疗 COPD 急性加重期患者的同时加用胸腺肽等调节机体免疫，能达到减少患者急性发作次数、缩短住院时间及改善患者病情^[15]。对于常规治疗效果不佳的患者，或可通过中药或免疫制剂调节 T 淋巴细胞亚群平衡，增强机体免疫功能，改善患者预后。本研究为回顾性研究，且样本量较为单一，存在一定局限性，未来有待于开展设计严谨的高质量研究进一步探讨。

参考文献

- 1 Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, et al. Global initiative for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. The 2020 GOLD Science Committee report on COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(1): 24-36. DOI: [10.1164/rccm.202009-3533SO](https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3533SO).
- 2 Xue W, Ma J, Li Y, et al. Role of CD4⁺ T and CD8⁺ T lymphocytes-mediated cellular immunity in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 1429213. DOI: [10.1155/2022/1429213](https://doi.org/10.1155/2022/1429213).
- 3 郭庆玲. 慢性阻塞性肺疾病患者外周血 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞和 GDF-15 水平与其血清炎症因子水平的关系 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(4): 597-599. [Guo QL. Relationship between peripheral blood CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocyte and GDF-15 levels and serum inflammatory factor levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2016, 32(4): 597-599.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-5725.2016.04.027](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-5725.2016.04.027).
- 4 曾文, 秦雯, 胡大春, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者 T 细胞免疫机制变化初 [J]. *重庆医学*, 2018, 47(17): 2298-2302. [Zeng W, Qin W, Hu DC, et al. Changes of T cell immune mechanism in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chongqing Medicine*, 2018, 47(17): 2298-2302.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-8348.2018.17.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-8348.2018.17.011).
- 5 Culver BH, Graham BL, Coates AL, et al. Recommendations for a Standardized Pulmonary Function Report. An Official American Thoracic Society Technical Statement[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(11): 1463-1472. DOI: [10.1164/rccm.201710-1981ST](https://doi.org/10.1164/rccm.201710-1981ST).
- 6 曹亚坤, 张业清, 苏克雷, 等. 基于 T 淋巴细胞亚群探析中医药治疗慢性阻塞性肺疾病的研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29(3): 132-137. [Cao YK, Zhang YQ, Su KL, et al. Research progress of traditional Chinese medicine on chronic obstructive pulmonary disease based on T lymphocyte subsets[J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2021, 29(3): 132-137.] DOI: [10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.043](https://doi.org/10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.043).
- 7 Lemaire F, Audonnet S, Perotin JM, et al. The elastin peptide VGVAPG increases CD4⁺ T-cell IL-4 production in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 14. DOI: [10.1186/s12931-020-01609-4](https://doi.org/10.1186/s12931-020-01609-4).
- 8 Lu W, Mehraj V, Vyboh K, et al. CD4:CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients[J]. *J Int AIDS Soc*, 2015, 18(1): 20052. DOI: [10.7448/IAS.18.1.20052](https://doi.org/10.7448/IAS.18.1.20052).
- 9 Gupta J, Chattopadhyaya D, Bhadoria DP, et al. T lymphocyte subset profile and serum alpha-1-antitrypsin in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Exp Immunol*, 2007, 149(3): 463-469. DOI: [10.1111/j.1365-2249.2007.03429.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03429.x).
- 10 Zhuang H, Li N, Chen S, et al. Correlation between level of autophagy and frequency of CD8⁺ T cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(9): 300060520952638. DOI: [10.1177/0300060520952638](https://doi.org/10.1177/0300060520952638).
- 11 de Jong JW, van der Belt-Gritter B, Koëter GH, et al. Peripheral blood lymphocyte cell subsets in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: association with smoking, IgE and lung function[J]. *Respir Med*, 1997, 91(2): 67-76. DOI: [10.1016/s0954-6111\(97\)90070-6](https://doi.org/10.1016/s0954-6111(97)90070-6).
- 12 郝雅芳. 慢性阻塞性肺疾病患者 T 淋巴细胞水平及其与肺功能的相关性 [J]. *贵州医科大学学报*, 2018, 43(8): 983-987. [Hao YF. Correlation between T cells and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Journal of Guizhou Medical University*, 2018, 43(8): 983-987.] DOI: [10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.08.025](https://doi.org/10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.08.025).
- 13 Leckie MJ, Jenkins GR, Khan J, et al. Sputum T lymphocytes in asthma, COPD and healthy subjects have the phenotype of activated intraepithelial T cells (CD69⁺ CD103⁺) [J]. *Thorax*, 2003, 58(1): 23-29. DOI: [10.1136/thorax.58.1.23](https://doi.org/10.1136/thorax.58.1.23).
- 14 Ding GZ, Li WS. The expressions and significance of APN, D-D, IL-17 and hs-CRP in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(19): 6463-6468. DOI: [10.26355/eurrev_201810_16059](https://doi.org/10.26355/eurrev_201810_16059).
- 15 吴晓玲, 王桦, 葛亮, 等. 胸腺肽 $\alpha 1$ 辅助治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者疗效的 Meta 分析 [J]. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2015, 9(1): 93-99. [Wu XL, Wang H, Ge L, et al. The curative effect of thymosin- $\alpha 1$ in the adjuvant treatment of senile patients

with AECOPD: a meta-analysis[J]. Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition) , 2015, 9(1): 93-99.] DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2015.01.013.

收稿日期: 2023 年 01 月 16 日 修回日期: 2023 年 02 月 28 日
本文编辑: 李 阳 黄 笛

引用本文: 董素素, 梅牧, 王天立, 等. AECOPD患者T淋巴细胞与肺功能及炎症指标的相关性研究[J]. 数理医药学杂志, 2023, 36(7): 543-548. DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202301050
Dong SS, Mei M, Wang TL, et al. Relationship between T lymphocyte and lung function, inflammatory indicators in patients with AECOPD[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2023, 36(7): 543-548. DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202301050