

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.12.015
文章编号: 1005-8982 (2020) 12-0088-04

低体重先天性心脏病婴幼儿围手术期 Th1/Th2 的动态变化

金立臣, 陶曙光, 温林林, 宋海龙, 姚俊平, 韩喆, 张雪杰
(河北省儿童医院 心脏外科, 河北 石家庄 050031)

摘要: 目的 探究低体重先天性心脏病(以下简称先心病)婴幼儿围手术期辅助性T细胞1(Th1)/辅助性T细胞2(Th2)的动态变化和对患儿免疫功能的影响。**方法** 回顾性分析2018年3月—2019年3月在河北省儿童医院住院行手术治疗的54例低体重先心病婴幼儿的临床资料。将患儿分为肺充血组(32例)和肺缺血组(22例)。选取同期该院就诊的32例低体重其他疾病患儿作为对照组。采用双抗体夹心酶联免疫法检测所有患儿治疗前、先心病患儿手术结束时及术后1、3和7d的血清 γ 干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-4(IL-4)并计算IFN- γ /IL-4。**结果** 肺充血组IFN- γ 、IFN- γ /IL-4较对照组低($P < 0.05$), IL-4较对照组高($P < 0.05$);肺充血组IFN- γ /IL-4低于肺缺血组($P < 0.05$), 肺缺血组IFN- γ /IL-4低于对照组($P < 0.05$)。手术结束时、术后1和3d的IFN- γ 、IFN- γ /IL-4较术前低($P < 0.05$), IL-4较术前高($P < 0.05$);术后1、3和7d的IFN- γ 、IFN- γ /IL-4较手术结束时高($P < 0.05$), IL-4较手术结束时低($P < 0.05$);术后3和7d的IFN- γ 、IFN- γ /IL-4较术后1d高($P < 0.05$), IL-4较术后1d低($P < 0.05$);术后7d的IFN- γ 、IFN- γ /IL-4较术后3d高($P < 0.05$), IL-4较术后3d低($P < 0.05$)。**结论** 先心病患儿尤其是肺充血型先心病患儿Th1/Th2免疫系统功能相对失衡。小年龄、低体重先心病患儿围手术期内出现IFN- γ /IL-4的短暂变化,提示出现Th1/Th2的功能变化,进而导致免疫功能的漂移。

关键词: 先天性心脏病/心脏病; 婴儿; T淋巴细胞

中图分类号: R541.1

文献标识码: A

Dynamic changes of Th1/Th2 during perioperative period in infant with low weight and congenital heart disease

Li-chen Jin, Shu-guang Tao, Lin-lin Wen, Hai-long Song, Jun-ping Yao, Zhe Han, Xue-jie Zhang
(Department of Heart Surgery, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050031, China)

Abstract: Objective To explore the dynamic changes of T helper cell 1 (Th1)/ T helper cell 2 (Th2) and its influence on immune function in infant low weight and congenital heart disease (CHD). **Methods** Fifty-four children with CHD who were diagnosed and operated as CHD in our hospital from March 2018 to March 2019 were analyzed retrospectively. They were divided into pulmonary congestion group ($n = 32$) and pulmonary ischemia group ($n = 22$), and 32 children with other diseases who were treated in our hospital in the same period were divided into non CHD group. Serum interferon-gamma (IFN- γ) and interleukin-4 (IL-4) were measured by double-antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay in all children before treatment as well as children with CHD at the end of surgery, 1st day after surgery, 3rd day after surgery, and 7th day after surgery, and calculate the IFN- γ /IL-4 ratio. **Results** Before treatment, the levels of IFN- γ and IFN- γ /IL-4 in lung congestion group were lower than those

收稿日期: 2020-01-16

[通信作者]陶曙光, E-mail: taoshuguang@hotmail.com; Tel: 13832379288

in non-CHD group ($P < 0.05$), and IL-4 was higher than that in non-CHD group ($P < 0.05$). IFN- γ /IL-4 was lower than that in lung ischemia group ($P < 0.05$); IFN- γ /IL-4 in lung ischemia group was lower than that in non-CHD group ($P < 0.05$). Compared with patients before surgery, IFN- γ , IFN- γ /IL-4 decreased at the end of surgery, 1st day and 3rd day after surgery ($P < 0.05$), and IL-4 increased ($P < 0.05$); compared with the end of surgery, IFN- γ , IFN- γ /IL-4 were increased on the 1st day, 3rd day and 7th day after operation ($P < 0.05$), and IL-4 was decreased ($P < 0.05$); compared with 1st day after operation, IFN- γ , IFN- γ /IL-4 were increased on the 3rd day and 7th day after operation ($P < 0.05$), and IL-4 was decreased ($P < 0.05$); compared with 3rd day after operation, IFN- γ , IFN- γ /IL-4 were increased on the 7th days after operation ($P < 0.05$), and IL-4 was decreased ($P < 0.05$). **Conclusions** In children with CHD, especially in children with pulmonary congestion, there is a relative imbalance of Th1/Th2 immune system function. The short-term change of IFN- γ /IL-4 ratio in the perioperative period of infant with low weight and CHD suggests that changes of IFN- γ /IL-4 function, which leads to the shift of immune function.

Keywords: congenital heart disease / heart disease; infant; T lymphocyte

先天性心脏病(以下简称先心病)是严重危害新生儿并降低婴幼儿存活率的常见病^[1]。近年来,随着婴幼儿先心病外科技术发展及医疗环境的不断改善,多数患儿能顺利进行手术且预后较好^[2]。但对于小年龄、低体重患儿由于本身器官发育不成熟、免疫功能低下,行心脏外科手术后病情变化复杂,更易引起免疫功能失调,导致术后并发症的发生^[3]。与免疫功能调节紧密相关的辅助性 T 细胞在不同条件刺激下可分化为辅助性 T 细胞 1 (T helper cell 1, Th1) 和辅助性 T 细胞 2 (T helper cell 2, Th2)。Th1 细胞介导细胞免疫, γ 干扰素 (Interferon- γ , IFN- γ) 为其经典的致炎细胞因子。而 Th2 细胞主要介导体液免疫, IL-4 为其经典的抗炎细胞因子。已有研究证实,炎症感染、自身免疫病、变态反应及移植排斥等多种疾病中出现 Th1/Th2 漂移现象^[4-5]。目前探究先心病患儿围手术期 Th1/Th2 动态变化方面的研究尚少。本研究旨在通过观察先心病患儿围手术期 IFN- γ /IL-4 反映 Th1/Th2 的动态变化,探讨先心病患儿围手术期免疫功能失调及发生术后并发症的原因,为改善先心病患儿预后提供临床参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2018 年 3 月—2019 年 3 月在河北省儿童医院住院行外科手术治疗的 54 例先心病患儿的临床资料。先心病患儿年龄 < 12 个月、体重比同月龄正常小儿 $< 25\%$, 且经心导管、心脏彩超及手术等确诊并排除其他疾病或感染。将 32 例肺充血型先心病患儿作为肺充血组。其中,男性 14 例,女性 18 例;年龄 0.3 ~ 12 个月,平均 (9.04 ± 6.21) 个月;平均

体重 (5.16 ± 1.21) kg; 室间隔缺损 14 例,房间隔缺损 10 例,动脉导管未闭 8 例。将 22 例肺缺血型先心病患儿作为肺缺血组。其中,男性 10 例,女性 12 例;年龄 0.5 ~ 12 个月,平均 (11.24 ± 5.64) 个月;平均体重 (5.21 ± 1.37) kg; 法洛四联症 9 例,肺动脉狭窄 13 例。选取同期本院就诊的低体重其他疾病患儿 32 例作为对照组。其中,男性 17 例,女性 15 例;年龄 2 ~ 15 个月,平均 (12.67 ± 3.27) 个月;平均体重 (6.16 ± 2.14) kg; 腹股沟斜疝 13 例,鞘膜积液 10 例,隐睾手术住院 9 例。对照组患儿排除标准:①合并有先心病或免疫缺陷;②入院前 2 周有呼吸道感染症状。

1.2 方法

采集所有患儿治疗前、先心病患儿手术结束时及术后 1、3 和 7 d 的空腹静脉或动脉血 3 ml,置于真空采血管中。室温静置 2 h 后 3 000 r/min 离心 20 min,收集血清并进行编号。采用双抗体夹心酶联免疫法检测血清 IFN- γ 、IL-4 并计算 IFN- γ /IL-4,定量检测试剂盒均购自美国 Raybiotech 公司。操作步骤如下:①除空白孔外,分别将不同浓度标准品或待测样本加入,轻轻晃动混匀后封板,置于 37℃ 恒温孵育 30 min;②揭去封板膜弃置液体后,洗板 5 次;③每孔加入显色剂,轻轻震荡混匀后,与 37℃ 避光显色 15 min,再加入终止液终止反应;④终止后立即以空白孔调零,在 450 nm 波长处依次测量各孔吸光度值。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较用单因素方差分析或随机区组设计的方差分析,进一步两两比较用 SNK- q 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组治疗前 IFN- γ 、IL-4 及 IFN- γ /IL-4 比较

各组治疗前 IFN- γ 、IL-4 及 IFN- γ /IL-4 比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。肺充血组 IFN- γ 、IFN- γ /IL-4 较对照组低 ($P < 0.05$), IL-4 较对照组高 ($P < 0.05$); 肺充血组 IFN- γ /IL-4 低于肺缺血组 ($P < 0.05$), 肺缺血组 IFN- γ /IL-4 低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组治疗前 IFN- γ 、IL-4 及 IFN- γ /IL-4 比较
($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IFN- γ / (pg/ml)	IL-4 / (pg/ml)	IFN- γ /IL-4
对照组	32	19.24 \pm 6.37	6.96 \pm 3.55	3.85 \pm 1.74
肺缺血组	22	17.32 \pm 7.36	8.62 \pm 4.68	2.49 \pm 1.39 ^①
肺充血组	32	13.27 \pm 7.59 ^①	11.37 \pm 5.24 ^①	1.32 \pm 0.95 ^{①②}
F 值		3.267	5.019	4.736
P 值		0.026	0.008	0.011

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与肺缺血组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 先心病患儿围手术期 IFN- γ 、IL-4 及 IFN- γ /IL-4 比较

先心病患儿围手术期 IFN- γ 、IL-4 及 IFN- γ /IL-4 比较, 经随机区组设计的方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。手术结束时、术后 1 和 3 d 的 IFN- γ 、IFN- γ /IL-4 较术前低 ($P < 0.05$), IL-4 较术前高 ($P < 0.05$); 术后 1、3 和 7 d 的 IFN- γ 、IFN- γ /IL-4 较手术结束时高 ($P < 0.05$), IL-4 较手术结束时低 ($P < 0.05$); 术后 3 和 7 d 的 IFN- γ 、IFN- γ /IL-4 较术后 1 d 高 ($P < 0.05$), IL-4 较术后 1 d 低 ($P < 0.05$); 术后 7 d 的 IFN- γ 、IFN- γ /IL-4 较术后 3 d 高 ($P < 0.05$), IL-4 较术后 3 d 低 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 先心病患儿围手术期 IFN- γ 、IL-4 及 IFN- γ /IL-4 比较 ($n = 54$, $\bar{x} \pm s$)

时间	IFN- γ / (pg/ml)	IL-4 / (pg/ml)	IFN- γ /IL-4
手术前	14.28 \pm 6.34	9.64 \pm 5.16	1.48 \pm 0.68
手术结束时	9.54 \pm 4.27	13.57 \pm 6.27	0.71 \pm 0.26
术后 1 d	12.54 \pm 4.18	11.24 \pm 6.49	1.16 \pm 0.47
术后 3 d	13.09 \pm 5.44	10.06 \pm 4.81	1.31 \pm 0.43
术后 7 d	14.67 \pm 7.34	9.54 \pm 4.34	1.54 \pm 0.61
F 值	4.968	4.631	3.195
P 值	0.012	0.016	0.027

3 讨论

免疫功能失调和术后并发症是先心病患儿术后面临的危险因素, 也是导致患儿死亡的重要原因^[6]。小年龄、低体重先心病患儿行心脏外科手术后, 肺部感染是其主要的并发症^[7]。有研究显示, 左至右分流型导致肺充血的先心病患儿更容易并发肺炎等呼吸系统感染疾病^[8]。过去常认为是由于存在血流动力学或机械因素的问题从而导致肺充血型先心病患儿肺部更易感染。近年来研究显示, 肺充血型先心病患儿表现出明显免疫系统缺陷及免疫功能调节紊乱的倾向, 可能与其更容易感染肺炎有关^[9-10]。

Th 细胞在维护免疫系统功能平衡方面有重要的作用, 可在多种细胞因子、抗原、激素等的调节作用下分化为主要介导细胞免疫的 Th1 细胞和介导体液免疫的 Th2 细胞。IFN- γ 是 Th1 细胞分泌的主要致炎因子, 能与 Th2 细胞分泌的 IL-4 相互拮抗, 进而弱化 IL-4 在免疫系统中的作用; 而 IL-4 则可以诱导 Th 细胞向 Th2 细胞分化, 反向弱化 IFN- γ 的致炎功能^[11]。机体内 Th1 和 Th2 细胞的相互制约直接影响患儿细胞免疫免疫功能和体液免疫功能的平衡和稳定, 并且与患儿病情发展紧密相关^[12]。本研究结果显示, 相比非先心病患儿, 肺充血型和肺缺血型先心病患儿 IFN- γ /IL-4 更低。IFN- γ /IL-4 的变化反映 Th1/Th2 的变化趋势, 说明先心病患儿相比非先心病患儿, 存在 Th1/Th2 淋巴细胞亚群比例漂移及免疫系统功能减弱。与肺缺血型先心病患儿相比, 肺充血型先心病患儿 IFN- γ /IL-4 更低, 说明肺充血型先心病患儿存在以 IFN- γ 为主的 Th1 细胞亚群功能低下, 以及以 IL-4 为主的 Th2 细胞亚群相对增强的免疫细胞功能失衡; 一旦遇到感染, 更容易引起免疫系统紊乱, 导致病情加重。

在先心病心脏外科手术、体外循环手术中, 患儿体内常发生复杂的细胞免疫及体液免疫反应^[13]。其原因一方面是由于单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等功能的活化及致炎介质释放, 导致全身非特异性炎症反应的激活; 另一方面则是诱发以 IL-4 为主的抗炎介质表达的增加, 上调机体体液免疫功能, 反向引起细胞免疫功能的短暂抑制, 进而抑制炎症反应^[14-15]。有研究表明, 体外循环可引起先心病患儿免疫功能调节失衡, 推测其术后并发症与免疫功能的改变有关^[16-17]。本研究结果显示, 先心病患儿术后 IFN- γ 、IFN- γ /

IL-4 有暂时性下调, IL-4 有暂时性上调, 并在术后 7 d 恢复至术前水平。这说明围手术期先心病患儿为保护机体, 做出影响 Th1、Th2 细胞亚群的分化, 进而调节免疫功能稳定的积极防御反应^[18]。这种免疫防御反应对于患儿抗感染和减少并发症的发生是积极有益的。

综上所述, 先心病患儿尤其是肺充血型先心病患儿存在 Th1 细胞介导的细胞免疫功能低下、Th2 细胞介导的体液免疫功能相对增强的免疫系统功能相对失衡状态。小年龄、低体重先心病患儿围手术期内出现 IFN- γ /IL-4 的短暂变化, 提示 Th1/Th2 的功能变化, 进而导致免疫功能的漂移。

参 考 文 献:

- [1] BEST K E, VIEIRA R, GLINIANAIA S V, et al. Socio-economic inequalities in mortality in children with congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2019, 33(4): 291-309.
- [2] 谢业伟, 张儒舫, 沈立, 等. 复杂先心病右心室双出口外科治疗效果分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(8): 944-946.
- [3] 杨盛春, 马力, 邹明晖, 等. 体重不大于 2.5kg 的先天性心脏病患儿外科治疗结果及手术危险因素分析 [J]. 中华小儿外科杂志, 2018, 39(2): 106-111.
- [4] SOON M, HAQUE A. Recent insights into CD4(+) th cell differentiation in malaria[J]. J Immunol, 2018, 200(6): 1965-1975.
- [5] 王雪玉, 姚静桦. 支气管哮喘合并感染性肺炎患儿对血小板指标、炎症因子水平及 Th1/Th2 比值的影响分析 [J]. 中外医学研究, 2018, 16(34): 3-5.
- [6] HASEBA S, SAKAKIMA H, NAKAO S, et al. Early postoperative physical therapy for improving short-term gross motor outcome in infants with cyanotic and acyanotic congenital heart disease[J]. Disabil Rehabil, 2018, 40(14): 1694-1701.
- [7] 林超, 李轩狄, 李运泉, 等. 影响婴幼儿先心病术后早期撤机的术前相关因素分析 [J]. 实用医学杂志, 2017, 33(12): 1969-1972.
- [8] SOLORZANO-SANTOS F, ESPINOZA-GARCIA L, AGUILAR-MARTINEZ G, et al. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumonia prevention in children with congenital heart disease[J]. Rev Invest Clin, 2017, 69(5): 270-273.
- [9] KLESAREVA E A, AFANAS'eva O I, DONSKIKH V V, et al. Characteristics of lipoprotein(a)-containing circulating immune complexes as markers of coronary heart disease[J]. Bull Exp Biol Med, 2016, 162(2): 231-236.
- [10] 赵胜, 江荣, 张慧. 左向右分流型先天性心脏病患儿合并肺炎时免疫功能研究 [J]. 中国医师进修杂志, 2017, 40(9): 837-840.
- [11] LOO T T, GAO Y, LAZAREVIC V. Transcriptional regulation of CD4(+) TH cells that mediate tissue inflammation[J]. J Leukoc Biol, 2018, 104(6): 1069-1085.
- [12] LOPEZ-ABENTE J, BERNALDO-DE-QUIROS E, CAMINO M, et al. Immune dysregulation and Th2 polarization are associated with atopic dermatitis in heart-transplant children: a delicate balance between risk of rejection or atopic symptoms[J]. Am J Transplant, 2019, 19(5): 1536-1544.
- [13] ZHANG J, CUI Y Q, MA M Z, et al. Energy and protein requirements in children undergoing cardiopulmonary bypass surgery: current problems and future direction[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2019, 43(1): 54-62.
- [14] 倪海峰, 肖颖彬. 体外循环患者 T 淋巴细胞转录因子 T-bet 和 GATA3 的表达变化及意义 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(12): 1107-1111.
- [15] OVCHINNIKOV D A, AMOSOV D D, VOROBYOV E A, et al. Cognitive dysfunction and content of inflammatory markers in patients after coronary artery bypass graft[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2017, 117(4): 5-10.
- [16] LI Y J, ZHU L M, CHEN J, et al. Perioperative levels of total IgE correlate with outcomes of prolonged mechanical ventilation after cardiopulmonary bypass in pediatric patients[J]. Pediatr Res, 2018, 84(5): 689-695.
- [17] PAPPACHAN V J, BROWN K L, TIBBY S M. Paediatric cardiopulmonary bypass surgery: the challenges of heterogeneity and identifying a meaningful endpoint for clinical trials[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(1): 113-115.
- [18] KUO C H, LEE M S, KUO H F, et al. Azithromycin suppresses Th1- and Th2-related chemokines IP-10/MDC in human monocytic cell line[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2019, 52(6): 872-879.

(李科 编辑)

本文引用格式: 金立臣, 陶曙光, 温林林, 等. 低体重先天性心脏病婴幼儿围手术期 Th1/Th2 的动态变化 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(12): 88-91.