

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.03.009  
文章编号: 1005-8982 (2025) 03-0055-08

临床研究·论著

## 脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征患者T淋巴细胞免疫功能状态研究\*

曾小良<sup>1</sup>, 王江伟<sup>1</sup>, 玉佳宁<sup>2</sup>, 禩懿璇<sup>2</sup>, 钟迎<sup>2</sup>, 冯基花<sup>3</sup>, 谢昊珉<sup>1</sup>, 张剑锋<sup>2</sup>

(1.广西壮族自治区疾病预防控制中心 预防医学门诊部, 广西南宁 530028;

2.广西医科大学附属武鸣医院 急诊科, 广西南宁 530199; 3.广西医科大学第二附属医院 急诊科, 广西南宁 530007)

**摘要:** **目的** 探讨脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者T淋巴细胞亚群、CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞共信号CD28和CTLA-4表达。**方法** 选取2022年3月—2022年11月广西医科大学第二附属医院收治的22例脓毒症相关ARDS患者作为病例组,另选取同期该院21例健康志愿者作为对照组。收集所有受试者临床资料;病例组行全身感染相关性器官功能衰竭评价系统评分、急性生理学和慢性健康状况评价II评分、多器官功能障碍综合征评分、Murray肺损伤评分及早期肺损伤评分;采用流式细胞术检测外周全血及外周血单个核细胞。**结果** 与对照组比较,病例组CD45<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞计数均减少( $P < 0.05$ );CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞在CD45<sup>+</sup>细胞表达的百分比均降低( $P < 0.05$ )。与对照组比较,病例组Th17和Treg细胞在CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞表达的百分比均升高( $P < 0.05$ )。与对照组相比,病例组CD28在CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞表达的百分比降低( $P < 0.05$ ),病例组CTLA-4在CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞表达的百分比升高( $P < 0.05$ )。**结论** 脓毒症相关ARDS患者T淋巴细胞显著减少,CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞分化异常,CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞共信号CD28和CTLA-4表达失调,提示T淋巴细胞在脓毒症相关ARDS免疫调节中发挥重要作用。

**关键词:** 脓毒症;急性呼吸窘迫综合征;免疫功能;T淋巴细胞

**中图分类号:** R563.8;R459.7

**文献标识码:** A

## Research on the immune function status of T lymphocytes in patients with sepsis-related acute respiratory distress syndrome\*

Zeng Xiao-liang<sup>1</sup>, Wang Jiang-wei<sup>1</sup>, Yu Jia-ning<sup>2</sup>, Xuan Yi-xuan<sup>2</sup>, Zhong Ying<sup>2</sup>,  
Feng Ji-hua<sup>3</sup>, Xie Hao-min<sup>1</sup>, Zhang Jian-feng<sup>2</sup>

(1. Department of Preventive Medicine Outpatient, Guangxi Center for Disease Control and Prevention, Nanning, Guangxi 530028, China; 2. Department of Emergency, Wuming Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530199, China; 3. Department of Emergency, The Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530007, China)

**Abstract: Objective** To investigate the T lymphocyte subsets, co-stimulatory molecules CD28 and CTLA-4 expression in CD4<sup>+</sup> T lymphocytes in patients with sepsis-related acute respiratory distress syndrome (ARDS).

**Methods** A total of 22 patients with sepsis-related ARDS admitted to the Second Affiliated Hospital of Guangxi

收稿日期: 2024-09-21

\*基金项目: 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(No: S2021063); 国家自然科学基金(No: 82360374); 广西重点研发计划项目(No: 桂科AB23026012); 广西壮族自治区卫生健康委员会重点(培育)实验室建设任务书(No: ZPZH2020002); 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(No: Z20211102)

[通信作者] 张剑锋, E-mail: zhangjianfeng930@163.com; Tel: 13977105663

Medical University from March 2022 to November 2022 were selected as the case group, while 21 healthy volunteers from the same hospital during the same period were recruited as the control group. The case group underwent various scoring assessments, including the systemic infection-related organ failure assessment, acute physiology and chronic health evaluation II, multiple organ dysfunction syndrome, Murray lung injury score, and early lung injury score. Peripheral whole blood and peripheral blood mononuclear cells were analyzed with flow cytometry. **Results** Compared with the control group, the case group showed significant reductions in CD45<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, and CD8<sup>+</sup> T lymphocyte counts ( $P < 0.05$ ). The percentages of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, and CD8<sup>+</sup> T lymphocytes among CD45<sup>+</sup> cells were also decreased in the case group ( $P < 0.05$ ). In contrast, the percentages of Th17 and Treg cells among CD4<sup>+</sup> T lymphocytes were increased in the case group ( $P < 0.05$ ). Additionally, the percentage of CD28 expression in CD4<sup>+</sup> T lymphocytes was lower in the case group ( $P < 0.05$ ), while the percentage of CTLA-4 expression in CD4<sup>+</sup> T lymphocytes was higher compared to the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Patients with sepsis-related ARDS exhibit significant reductions in T lymphocyte counts, abnormal differentiation of CD4<sup>+</sup> T lymphocytes, and dysregulated co-stimulatory molecule expression of CD28 and CTLA-4 in CD4<sup>+</sup> T lymphocytes. These findings suggest that T lymphocytes play a critical role in immune regulation in sepsis-related ARDS.

**Keywords:** sepsis; acute respiratory distress syndrome; immune function; T lymphocytes

脓毒症是一种严重的危及全球健康的疾病,是重症监护室成人死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。脓毒症病程中机体对感染的反应失调,导致全身多器官功能受损。肺是最常累及的器官之一,约 40% 的脓毒症或脓毒症休克患者会发生急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)<sup>[2]</sup>。脓毒症导致的 ARDS 加大了治疗难度和住院病死率。尽管标准化治疗方案不断更新,医生诊治水平不断提高,脓毒症相关 ARDS 病死率仍然较高,给临床重症救治带来极大挑战。

ARDS 基本的病理生理过程是肺泡上皮细胞和肺毛细血管内皮细胞受损,使得肺内皮和上皮屏障的通透性增加,肺间质和肺泡充血、水肿,肺表面活性物质失活减少,肺泡萎陷不张和呼气末肺泡塌陷,肺顺应性降低,通气-灌注失调,肺内动静脉分流增加等。其可引起肺内气体交换严重受损,继发进行性缺氧性呼吸衰竭,严重情况下可导致全身多器官功能障碍。参与 ARDS 发病过程的主要细胞是中粒细胞、巨噬细胞、肺泡毛细血管内皮细胞及肺泡上皮细胞。此外,一系列免疫细胞如淋巴细胞亚群、树突状细胞及细胞因子网络调节 ARDS 的肺泡内炎症及全身炎症反应。脓毒症和 ARDS 发生、发展的本质是炎症反应失调。研究表明,T 淋巴细胞作为重要的获得性免疫细胞,与肺泡上皮细胞、肺毛细血管内皮细胞、其他免疫细胞、细胞因子相互作用,在脓毒症和 ARDS 病程中发挥重要作用,但其作用机制尚不完全清楚<sup>[3-6]</sup>。因此,T 淋巴细胞在脓毒症和 ARDS 中的作用越发

受到关注和重视。本研究侧重了解脓毒症相关 ARDS 患者 T 淋巴细胞免疫功能状态,特别是 T 淋巴细胞亚群变化及其分化情况,为临床制订个体化治疗方案提供参考,为后期研究奠定基础。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2022 年 3 月—2022 年 11 月广西医科大学第二附属医院重症监护室收治的 22 例脓毒症相关 ARDS 患者作为病例组,另选取同期本院 21 例健康志愿者作为对照组。研究对象均知情并签署知情同意书。本研究经广西伦理审查委员会批准 (No: GXIRB2021-0037)。

### 1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①年龄  $\geq 18$  岁;②入院诊断为脓毒症或脓毒症休克<sup>[7]</sup>;③根据病史和临床资料综合判定,符合随脓毒症疾病进展继而出现 ARDS<sup>[8]</sup>;④入住重症监护室诊断为脓毒症相关 ARDS,24 h 内进行临床评分和标本采集;⑤临床资料和检测结果完整;⑥患者或患者监护人签署知情同意书。排除标准:①妊娠、哺乳、恶性肿瘤、血液系统疾病、自身免疫性疾病、免疫缺陷疾病、慢性肺部疾病、慢性感染性疾病;②接受过免疫抑制剂治疗、放疗、化疗。

### 1.3 方法

**1.3.1 临床资料收集** 病例组观察时间为入住重症监护室诊断为脓毒症相关 ARDS 后 1 ~ 28 d,观

察结局按疾病预后分为死亡与存活。收集病例组临床资料,入住重症监护室诊断为脓毒症相关ARDS 24 h内行全身感染相关性器官功能衰竭评价系统(sepsis-related organ failure assessment, SOFA)评分、急性生理学和慢性健康状况评价Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHE Ⅱ)评分、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)评分、Murray肺损伤评分及早期肺损伤评分,并采集临床标本。

**1.3.2 外周全血流式细胞检测** EDTA抗凝管采集外周静脉全血约5 mL,采集标本24 h内上机检测。流式抗体试剂:BD Multitest™ CD3/CD8/CD45/CD4(美国BD公司,340499)。荧光通道:FITC标记CD3、PE标记CD8、PerCP标记CD45、APC标记CD4。采用分析型流式细胞仪(美国BD公司,FACSCalibur)检测,FACSCalibur自带的CellQuest软件分析数据。操作步骤:①实验前根据待检标本份数取出相应的TrouCOUNTER Tubes(美国BD公司,340491)管数,将TrouCOUNTER管、试剂平衡到室温。②在TrouCOUNTER管上标记样本编号或姓名。③在每个TrouCOUNTER管中分别加入20 μL流式抗体试剂,采用反向抽吸的方法依次加入50 μL待测的全血标本(全血加样前轻轻混匀),轻轻晃动试管使之混合均匀,室温避光孵育约15 min(标本和试剂加在网稍上方,不要触碰到网内的微球,也不要粘在管壁上)。④加入450 μL 1×FACS裂解液(美国BD公司,349202),轻轻晃动试管使之混合均匀,室温避光孵育15 min,裂解红细胞,即可上机检测。

**1.3.3 外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)流式细胞检测** 为进一步了解CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞分型及共信号分子(CD28、CTLA-4)在CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞表达,分离外周血PBMC进行流式细胞检测。流式抗体试剂:BV650 Mouse Anti-Human CD3(美国BD公司,563851)、BV605 Mouse Anti-Human CD4(美国BD公司,562659)、PerCP-Cy™5.5 Mouse Anti-Human CD8(美国BD公司,560662)、FITC Mouse Anti-Human CD45(美国BD公司,560976)、BV510 Mouse Anti-Human CD11b(美国BD公司,563088)、R718 Mouse Anti-Human CD28(美国BD公司,751994)、BV421 Mouse Anti-Human CD152(美国BD公司,565931)、BV786 Mouse Anti-Human CD25(美国BD公司,563700)、

Alexa Fluor® 647 Mouse anti-Human IL-17A(美国BD公司,560439)、PE Mouse anti-Human FoxP3(美国BD公司,560082)。荧光通道:FITC对应CD45(标记白细胞);BV510对应CD11B(主要标记单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和NK细胞);BV650对应CD3(标记CD3<sup>+</sup>T淋巴细胞);BV605对应CD4(标记CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞);PC5.5对应CD8(标记CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞);AF700对应CD28(标记共信号分子CD28);BV421对应CD152(标记共信号分子CTLA-4);BV786对应CD25(标记Treg细胞);AF647对应IL-17A(标记Th17细胞);PE对应FOXP3(标记Treg细胞)。流式上机圈门逻辑:①Th17在CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞百分比圈门逻辑:依次圈出死活细胞、CD45<sup>+</sup>细胞、淋巴细胞、CD3<sup>+</sup>T淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞、IL-17A。②Treg在CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞百分比圈门逻辑:依次圈出死活细胞、CD45<sup>+</sup>细胞、淋巴细胞、CD3<sup>+</sup>T淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞、CD25<sup>+</sup>细胞和FOXP3<sup>+</sup>细胞。③CD28在CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞百分比圈门逻辑:依次圈出死活细胞、CD45<sup>+</sup>细胞、淋巴细胞、CD3<sup>+</sup>T淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞、CD28<sup>+</sup>细胞。④CTLA-4在CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞百分比圈门逻辑:依次圈出死活细胞、CD45<sup>+</sup>细胞、淋巴细胞、T淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞、CD152。细胞群检测分析使用CD45设门法(SSC为纵坐标,CD45为横坐标),收集 $2 \times 10^4$ 个细胞,然后按上述圈门逻辑依次设门,采用分析型流式细胞仪(美国BD公司,FACS Celesta)检测,FlowJo\_V 10.8.1软件分析数据。操作步骤:①设置空白管、死活单染管、全染管、减一对照管、微球单染管,调好电压,建立流式上机模板。②肝素抗凝管采集外周静脉全血8 mL,6 h内分离出外周血PBMC。③样本分管及流式抗体标记:Th17管标记CD3、CD4、CD8、IL-17A,Treg管标记CD3、CD4、CD8、CD11B、CD45、CD28、CD152、CD25、FOXP3。④重悬上机:500 μL stain buffer涡旋震荡重悬,4 ℃避光保存等待上机(24 h内)。

## 1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0和Excel统计软件。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较用 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本情况

22 例脓毒症相关 ARDS 患者基本情况见表 1。

表 1 22 例脓毒症 ARDS 患者基本情况

因素	例数	构成比/%
性别		
男	14	63.64
女	8	36.36
主要诊断		
脓毒症	4	18.18
脓毒症休克	18	81.82
ARDS		
轻度	5	22.73
中度	7	31.82
重度	10	45.45
感染部位		
肺内	14	63.64
消化系统	4	18.18
泌尿系统	2	9.09
四肢	2	9.09
感染病原菌		
真菌	4	18.18
G <sup>+</sup> 菌	5	22.73
G <sup>-</sup> 菌	12	54.55
混合 3 种以上病原体	7	31.82
使用有创呼吸机	16	72.73
使用体外膜肺氧合。	5	22.73
未使用呼吸机	6	27.27
28 d 存活	11	50.00
28 d 死亡	11	50.00

### 2.2 疾病严重程度评分情况及炎症指标、血常规结果

22 例诊断脓毒症相关 ARDS 患者疾病严重程度评分 (APACHE II 评分、SOFA 评分、MODS 评分、Murray 肺损伤评分、早期肺损伤评分) 见表 2。

炎症指标中的 C 反应蛋白、降钙素原, 血常规中

表 2 22 例脓毒症 ARDS 患者疾病严重程度评分

指标	评分 ( $\bar{x} \pm s$ )	参考范围
APACHE II	18.91 $\pm$ 7.19	0 ~ 71
SOAF	10.45 $\pm$ 4.11	0 ~ 24
MODS	9.32 $\pm$ 4.34	0 ~ 24
Murray 肺损伤	2.82 $\pm$ 0.70	0 ~ 4
早期肺损伤	2.64 $\pm$ 0.98	0 ~ 4

的白细胞计数, 中性粒细胞绝对值、中性粒细胞百分比、淋巴细胞绝对值、淋巴细胞百分比及单核细胞百分比与各自参考值比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); C 反应蛋白, 降钙素原, 白细胞计数, 中性粒细胞绝对值、中性粒细胞百分比均高于各自参考值 ( $P < 0.05$ ); 淋巴细胞绝对值、淋巴细胞百分比及单核细胞百分比均低于各自参考值 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 22 例脓毒症 ARDS 患者炎症指标及血常规结果

炎症指标及血常规	平均值 ( $\bar{x} \pm s$ )	参考值	t 值	P 值
C 反应蛋白/(mg/L)	157.37 $\pm$ 106.94	0 ~ 8.00	6.767	0.000
降钙素原/(ng/mL)	17.80 $\pm$ 12.21	0.00 ~ 0.05	6.831	0.000
白细胞计数/( $\times 10^9/L$ )	13.37 $\pm$ 7.31	3.50 ~ 9.50	4.312	0.000
中性粒细胞绝对值/%	11.95 $\pm$ 6.83	1.80 ~ 6.3	5.298	0.000
中性粒细胞百分比/%	0.88 $\pm$ 0.09	0.40 ~ 0.75	15.585	0.000
淋巴细胞绝对值/ ( $\times 10^9/L$ )	0.77 $\pm$ 0.56	1.10 ~ 3.20	-11.307	0.000
淋巴细胞百分比/%	0.08 $\pm$ 0.09	0.20 ~ 0.50	-13.941	0.000
单核细胞绝对值/ ( $\times 10^9/L$ )	0.50 $\pm$ 0.50	0.10 ~ 0.60	1.417	0.171
单核细胞百分比/%	0.03 $\pm$ 0.02	0.03 ~ 0.10	-7.483	0.000

### 2.3 两组淋巴细胞绝对计数及其占 CD45<sup>+</sup>细胞百分比的比较

两组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 和 CD45<sup>+</sup> 细胞数及 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> 细胞数占 CD45<sup>+</sup> 细胞百分比的比较, 经  $t$  检验, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 与对照组相比, 病例组 CD45<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数均降低; CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞在 CD45<sup>+</sup> 细胞表达的百分比均降低。见表 4。

### 2.4 两组 Th17、Treg 细胞在 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞的表达情况

两组 Th17、Treg 细胞数在 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞的表达比较, 经  $t$  检验, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 与对照组相比, 病例组 Th17 和 Treg 细胞在 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞的表达均升高。见表 5 和图 1。

### 2.5 两组 CD28、CTLA-4 在 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞的表达情况

对照组与病例组正性共刺激分子 CD28 和负性共刺激分子 CTLA-4 在 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞的表达比

表 4 两组淋巴细胞绝对计数及其占 CD45<sup>+</sup> 细胞百分比的比较

组别	n	CD3 <sup>+</sup> 细胞数/ (个/ $\mu$ L)	CD4 <sup>+</sup> 细胞数/ (个/ $\mu$ L)	CD8 <sup>+</sup> 细胞数/ (个/ $\mu$ L)	CD45 <sup>+</sup> 细胞数/ (个/ $\mu$ L)	CD3 <sup>+</sup> 占 CD45 <sup>+</sup> 细胞百分比/%	CD4 <sup>+</sup> 占 CD45 <sup>+</sup> 细胞百分比/%	CD8 <sup>+</sup> 占 CD45 <sup>+</sup> 细胞百分比/%
对照组	21	1 648.12 $\pm$ 396.05	938.54 $\pm$ 264.39	685.77 $\pm$ 235.73	2 083.65 $\pm$ 512.4	79.34 $\pm$ 4.03	45.32 $\pm$ 7.33	32.68 $\pm$ 6.11
病例组	22	553.74 $\pm$ 217.73	348.09 $\pm$ 173.16	201.09 $\pm$ 111.03	866.43 $\pm$ 295.05	63.34 $\pm$ 12.04	38.8 $\pm$ 10.3	23.88 $\pm$ 12.69
t 值		11.229	8.703	8.206	9.641	5.803	2.381	2.875
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.022	0.006

较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 与对照组相比, 病例组 CD28 在 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞的表达降

低, 病例组 CTLA-4 在 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞的表达升高。见表 5 和图 2。

表 5 两组 Treg、Th17、CD28、CTLA-4 在 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞表达的比较 %

组别	n	Th17 占 CD4 <sup>+</sup> 细胞百分比	Treg 占 CD4 <sup>+</sup> 细胞百分比	CD28 占 CD4 <sup>+</sup> 细胞百分比	CTLA-4 占 CD4 <sup>+</sup> 细胞百分比
对照组	21	0.82 $\pm$ 0.24	5.21 $\pm$ 1.37	92.69 $\pm$ 3.09	2.02 $\pm$ 0.98
病例组	22	5.71 $\pm$ 1.67	12.51 $\pm$ 2.92	80.37 $\pm$ 6.74	7.73 $\pm$ 1.90
t 值		13.595	10.676	7.832	12.528
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

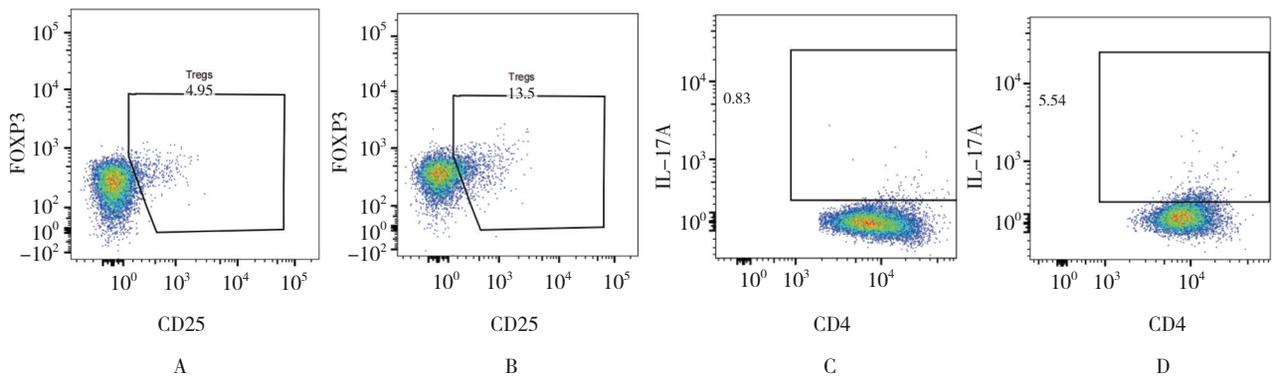


图 1 对照组和病例组 Treg、Th17 在 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞表达百分比

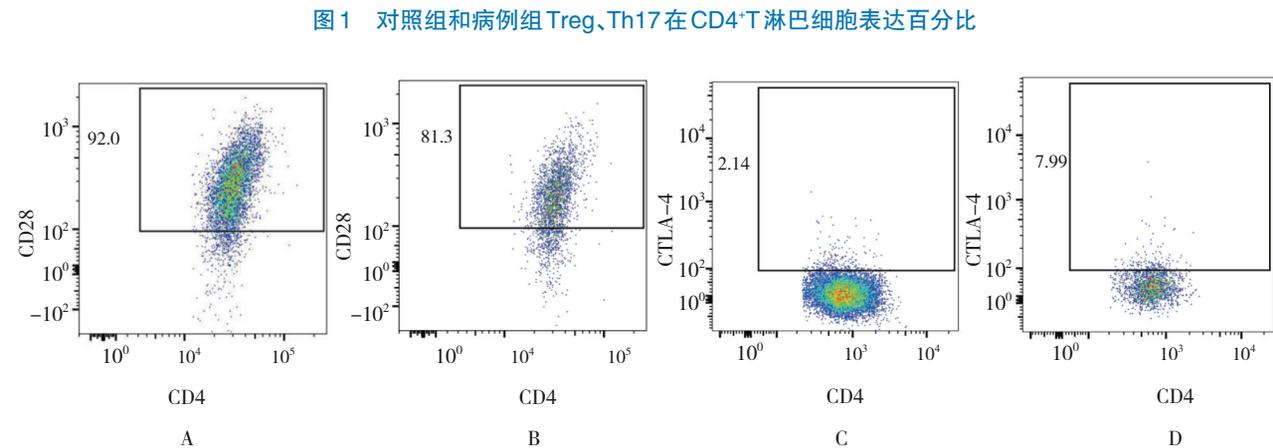


图 2 对照组和病例组 CD28、CTLA-4 在 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞表达百分比

### 3 讨论

本研究收集 22 例诊断脓毒症 ARDS 并且在重症监护室救治的患者,脓毒症严重程度重,81.82% 患者(18/22)诊断脓毒症休克;中度、重度 ARDS 患者分别为 31.82%(7/22)、45.45%(10/22);绝大多数(72.73%,16/22)患者使用有创呼吸机辅助通气治疗,部分患者(22.73%,5/22)同时需要体外膜肺氧合治疗;28 d 预后较差,50.00%(11/22)患者死亡。本研究脓毒症相关 ARDS 大部分患者疾病已发展到脓毒症休克,合并多器官功能受损,肺部损害重,氧合差,年龄偏大,这些因素与临床预后差相关。一项来自国内 44 家医院 ICU 脓毒症流行病学调查研究显示:脓毒症、严重脓毒症和脓毒症休克 90 d 死亡率分别为 2.78%、17.69% 和 51.94%;高龄、低体重、较高 SOFA 评分、全身炎症反应综合征、合并心力衰竭、血液癌症、免疫抑制、较高的乳酸水平、感染部位(肺炎和血液)与 90 d 病死率相关<sup>[9]</sup>。

脓毒症相关 ARDS 可由肺部感染(直接肺损伤,如肺炎)或肺外感染(间接肺损伤,如腹腔感染)引起。有研究报道,引起脓毒症相关 ARDS 常见的感染部位为腹腔内感染(53.0%)和肺炎(41.7%)<sup>[10]</sup>。也有研究报道,脓毒症最常见感染部位是肺部(68.2%),其次是腹部(26.6%)<sup>[9]</sup>。通过追溯病史和临床资料,本研究病例组首先诊断为脓毒症或脓毒症休克,随着脓毒症疾病进展出现肺部损伤,根据 2024 年 ARDS 全球新定义诊断为 ARDS<sup>[8]</sup>,其中 63.64%(14/22)病例组患者脓毒症源于肺内感染,36.36%(8/22)源于肺外感染,肺外感染主要为消化系统和泌尿系统感染。脓毒症相关 ARDS 原发感染部位可能与收治患者地域、病区和病例数等有关。既往研究总结得出,肺部感染引起的直接脓毒症诱导的 ARDS 以肺泡上皮损伤为主要特点;而肺外感染引起的间接脓毒症诱导的 ARDS 则以肺微血管内皮损伤为主要特点<sup>[11-12]</sup>。脓毒症相关 ARDS 发病机制复杂,研究尚未清楚。ARDS 是以血管内皮细胞、肺泡上皮细胞损伤为主要特点,肺血管损伤、炎症反应、血管钙黏蛋白破坏、凋亡或其他细胞死亡途径、氧化应激、肺泡上皮损伤、细胞间连接分离、上皮细胞死亡、表观遗传学改变等参与潜在发病机制<sup>[13-15]</sup>。

脓毒症是宿主对感染的失调反应,脓毒症病

程伴随着过度炎症和免疫瘫痪。最近研究表明,炎症和免疫抑制是同时发生而不是顺序发生。感染早期阶段发生促炎和抗炎细胞因子风暴,两者之间的平衡决定了随后是否出现过度炎症或免疫抑制<sup>[16]</sup>。过度炎症不是脓毒症死亡的唯一原因,免疫抑制也不是脓毒症相关死亡的唯一原因,过度炎症和免疫抑制共同导致了脓毒症治疗困难及预后不良。脓毒症免疫抑制的特点为淋巴细胞减少和免疫功能丧失。研究表明,脓症患者 T 淋巴细胞显著减少,且与预后不良有关<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,脓毒症 ARDS 患者与健康对照组比较,炎症因子水平升高的同时出现机体免疫抑制状态,表现为外周血淋巴细胞绝对计数和百分比降低,CD45<sup>+</sup>淋巴细胞和 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞绝对计数显著减少,CD3/CD45、CD4/CD45、CD8/CD45 百分比降低,CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞分型出现改变、CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞共信号分子表达异常。本课题组前期生信研究结果也显示:脓症患者巨噬细胞、肥大细胞和中性粒细胞浸润增加,B 淋巴细胞、T 淋巴细胞浸润显著减少,T 细胞受体信号传导通路显著下调<sup>[18]</sup>。说明淋巴细胞特别是 T 淋巴细胞在脓毒症中发挥重要作用。脓毒症时期,细胞因子以及共刺激分子表达影响 T 淋巴细胞亚群的分化和功能,导致炎症失衡,促进疾病进展。LI 等<sup>[19]</sup>研究发现,脓毒症 ALI 患者外周血中 Th22 和 Th17 细胞数显著多于脓毒症非 ALI 患者。GUO 等<sup>[20]</sup>研究表明,脓毒症合并 MODS 组和脓毒症非 MODS 组 Th17%、Treg%、Th17/Treg、IL-6、IL-17、IL-23、IL-10 和 TGF- $\beta_1$  显著高于健康对照组;与非 MODS 组相比,MODS 组的 Th17%、Treg%、Th17/Treg 显著升高。Th17 是 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞分化的一种亚型,表达核转录因子 ROR- $\gamma$ T,分泌 IL-17A、IL-17F 等细胞因子,与炎症反应和自身免疫性疾病有关。Treg 细胞主要分泌 IL-10、转化生长因子- $\beta$  等细胞因子,调控免疫耐受,发挥免疫调节作用。近年来研究观察到脓毒症和相关 ARDS 患者 Th17 和 Tregs 不平衡,有学者从炎症调控、免疫代谢和免疫调节等方面进行解释,但其机制复杂,目前尚未能完全阐述清楚,尚需要进行更深入的探索和研究<sup>[21]</sup>。

T 淋巴细胞共信号分子在脓毒症免疫紊乱中发挥着重要作用。淋巴细胞和抗原呈递细胞

(antigen presenting cell, APC)上表达的共信号分子包括CD28、细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA-4)、CD80、CD86、程序性死亡-1(PD-1)和死亡配体1(PD-L1)、CD40和CD40L、OX40和OX40L、4-1BB和4-1BBL、B和T淋巴细胞衰减因子、T细胞免疫球蛋白黏蛋白(Tim)家族等,作为激活T细胞的第二信号调节免疫反应。共信号分子在脓毒症期间发挥双向作用。一方面,当病原体入侵时,共信号分子提供关键的第二信号并帮助APC激活T细胞。活化的T细胞和APC形成一个正反馈回路,并诱导细胞因子风暴。另一方面,共信号分子也能抑制T细胞过度增殖和活化<sup>[22]</sup>。CD28和CTLA-4是T细胞一对重要的共信号分子,其结构高度同源,能激活或抑制T细胞活化、增殖与分化,调控T细胞免疫功能,进而调节机体免疫。本研究结果表明,与正常对照组比较,脓毒症ARDS患者正性共刺激分子CD28在CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞的表达降低;负性共刺激分子CTLA-4在CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞的表达升高。这可能与本研究脓症患者病情进展到较晚期、免疫抑制严重、T细胞功能衰竭有关。有研究发现,与健康对照人群比较,脓毒性休克患者外周血Treg细胞CTLA-4表达增加<sup>[23]</sup>。一项临床研究也表明,诊断严重脓症患者第7天,外周血T淋巴细胞抑制性受体CTLA-4表达增加<sup>[24]</sup>。ALBERTSMEIER等<sup>[25]</sup>分离腹部手术患者术前、术后24h及术后并发脓毒症患者的T淋巴细胞和单核细胞,腹部手术术后患者CD3<sup>+</sup>T淋巴细胞和CD28正性共刺激分子表达抑制,并且在术后并发脓症患者中进一步降低。

脓毒症相关ARDS患者存在免疫抑制、免疫功能受损,持续性淋巴细胞减少增加脓症患者院内感染发生率和病死率。因此在脓毒症疾病进程中动态监测免疫功能,早期全面了解脓毒症患者的免疫功能状态,对早期评估脓症患者疾病进展、严重程度、预后、治疗监测等具有重要的参考意义和临床应用价值。免疫调节干预、免疫检查点等治疗可作为潜在治疗靶点和研究热点,可能是提高脓毒症相关ARDS患者生存率、改善预后的研究方向之一。

#### 参 考 文 献 :

- [1] FLEISCHMANN C, SCHERAG A, ADHIKARI N K J, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. current estimates and limitations[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(3): 259-272.
- [2] FUJISHIMA S, GANDO S, DAIZOH S, et al. Infection site is predictive of outcome in acute lung injury associated with severe sepsis and septic shock[J]. *Respirology*, 2016, 21(5): 898-904.
- [3] 曾小良,张剑锋. T淋巴细胞在脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征中的作用研究进展[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2023, 22(3): 223-228.
- [4] THOMAS R, QIAO S, YANG X. Th17/Treg imbalance: implications in lung inflammatory diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4865.
- [5] TAN W, ZHANG B H, LIU X P, et al. Interleukin-33-dependent accumulation of regulatory T cells mediates pulmonary epithelial regeneration during acute respiratory distress syndrome[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 653803.
- [6] 唐敏,李娜. 急性呼吸窘迫综合征发病机制及相关生物标志物的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(5): 1-6.
- [7] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [8] MATTHAY M A, ARABI Y, ARROLIGA A C, et al. A new global definition of acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2024, 209(1): 37-47.
- [9] XIE J F, WANG H L, KANG Y, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey[J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(3): e209-e218.
- [10] ZHAO J N, TAN Y, WANG L, et al. Discriminatory ability and prognostic evaluation of presepsin for sepsis-related acute respiratory distress syndrome[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 9114.
- [11] ENGLERT J A, BOBBA C, BARON R M. Integrating molecular pathogenesis and clinical translation in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome[J]. *JCI insight*, 2019, 4(2): e124061.
- [12] VASSILIOU A G, KOTANIDOU A, DIMOPOULOU I, et al. Endothelial damage in acute respiratory distress syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8793.
- [13] GONG H K, CHEN Y, CHEN M L, et al. Advanced development and mechanism of sepsis-related acute respiratory distress syndrome[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 1043859.
- [14] 赵云峰,陈振华,顾维立. 脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征患者外周血脂质运载蛋白-2及其受体的表达及其临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(20): 26-32.
- [15] 冯帮海,梅鸿,覃松,等. 铁死亡在急性呼吸窘迫综合征作用机制中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(13): 63-68.
- [16] NAKAMORI Y, PARK E J, SHIMAOKA M. Immune deregulation in sepsis and septic shock: reversing immune paralysis by targeting PD-1/PD-L1 pathway[J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 624279.
- [17] XUE L, SUN Q M, YU H, et al. Relationship between cellular immunity changes and prognosis in elderly patients with sepsis[J].

[1] FLEISCHMANN C, SCHERAG A, ADHIKARI N K J, et al.

- J Coll Physicians Surg Pak, 2019, 29(12): 1144-1148.
- [18] ZENG X L, FENG J H, YANG Y L, et al. Screening of key genes of sepsis and septic shock using bioinformatics analysis[J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 829-841.
- [19] LI G, ZHANG L T, HAN N N, et al. Increased Th17 and Th22 cell percentages predict acute lung injury in patients with sepsis[J]. Lung, 2020, 198(4): 687-693.
- [20] GUO J G, TAO W, TANG D, et al. Th17/regulatory T cell imbalance in sepsis patients with multiple organ dysfunction syndrome: attenuated by high-volume hemofiltration[J]. Int J Artif Organs, 2017, 40(11): 607-614.
- [21] KUMAR V. T cells and their immunometabolism: a novel way to understanding sepsis immunopathogenesis and future therapeutics[J]. Eur J Cell Biol, 2018, 97(6): 379-392.
- [22] LIU Y C, SHOU S T, CHAI Y F. Immune checkpoints in sepsis: new hopes and challenges[J]. Int Rev Immunol, 2022, 41(2): 207-216.
- [23] GABORIT B J, CHAUMETTE T, CHAUVEAU M, et al. Circulating regulatory T cells expressing tumor necrosis factor receptor type 2 contribute to Sepsis-Induced immunosuppression in patients during septic shock[J]. J Infect Dis, 2021, 224(12): 2160-2169.
- [24] BOOMER J S, SHUHERK-SHAFFER J, HOTCHKISS R S, et al. A prospective analysis of lymphocyte phenotype and function over the course of acute sepsis[J]. Crit Care, 2012, 16(3): R112.
- [25] ALBERTSMEIER M, PRIX N J, WINTER H, et al. Monocyte-dependent suppression of T-cell function in postoperative patients and abdominal sepsis[J]. Shock, 2017, 48(6): 651-656.

(张西倩 编辑)

**本文引用格式:** 曾小良, 王江伟, 玉佳宁, 等. 脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征患者T淋巴细胞免疫功能状态研究[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(3): 55-62.

**Cite this article as:** ZENG X L, WANG J W, YU J N, et al. Research on the immune function status of T lymphocytes in patients with sepsis-related acute respiratory distress syndrome[J]. China Journal of Modern Medicine, 2025, 35(3): 55-62.