

• 临床研究 •

辅助性 T 淋巴细胞和 C-反应蛋白对脓毒性休克患者 28 d 死亡风险的预测价值

杜晓露, 廖蕾蕾, 项美姣

【摘要】目的 探索辅助性 T 淋巴细胞(CD3⁺CD4⁺)和 C-反应蛋白(CRP)对脓毒性休克患者 28 d 预后的预测价值。**方法** 回顾性收集 2021 年 3 月至 2024 年 4 月金华市人民医院收治的 101 例脓毒性休克患者的临床资料,根据患者 28 d 预后分为死亡组(40 例)和存活组(61 例),利用 Logistic 回归分析探究脓毒性休克患者 28 d 死亡的影响因素,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析 CD3⁺CD4⁺、CRP 单独及联合检测对脓毒性休克患者 28 d 死亡的预测价值。根据最佳 cut-off 值对患者进行亚组分析,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线。**结果** 多因素 Logistic 回归分析显示,高 CRP ($OR=1.009$, $95\%CI=1.001 \sim 1.018$, $P < 0.05$)、高 CD3⁺CD4⁺ ($OR=0.996$, $95\%CI=0.993 \sim 0.999$, $P < 0.05$)、高 SOFA 评分 ($OR=1.229$, $95\%CI=1.050 \sim 1.440$, $P < 0.05$)、合并急性肾损伤 ($OR=4.559$, $95\%CI=1.409 \sim 14.745$, $P < 0.05$) 为脓毒性休克患者 28 d 死亡的独立影响因素。CD3⁺CD4⁺、CRP 单独及联合预测脓毒性休克患者 28 d 死亡的曲线下面积(AUC)分别为 0.642、0.654、0.700。亚组分析显示,CD3⁺CD4⁺ < 210.14 个/ μ L 组脓毒性休克患者 28 d 病死率显著高于 CD3⁺CD4⁺ ≥ 210.14 个/ μ L 组 ($P < 0.05$),CRP > 102.08 mg/L 组脓毒性休克患者 28 d 病死率显著高于 CRP ≤ 102.08 mg/L 组 ($P < 0.05$),其与 Kaplan-Meier 生存曲线分析结果一致。**结论** CD3⁺CD4⁺和 CRP 均对脓毒性休克患者 28 d 预后有一定的预测价值,且两者联合预测效果更优。

【关键词】 辅助性 T 淋巴细胞; C-反应蛋白; 脓毒性休克; 预测价值

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.04.009

【中图分类号】 R631 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2025)04-0363-04

脓毒症是一种由感染引起的全身炎症反应综合征,其特征是宿主对感染反应失调,导致危及生命的器官功能障碍,院内病死率约 35%^[1-2]。脓毒性休克为脓毒症合并严重的循环、细胞和代谢紊乱,其死亡风险较单纯脓毒症更高^[1]。尽管近年来脓毒性休克的诊治取得了巨大的进展,但其发病机制仍未明确。脓毒性休克发生后的免疫功能抑制是影响患者预后的重要因素,其中 T 淋巴细胞耗竭是造成免疫功能障碍的重要原因之一。目前关于 T 淋巴细胞(CD3⁺)对脓毒性休克患者预后的预测价值存在争议^[3-6]。C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)作为一种方便监测的血清生物标志物,一定程度上可反应机体炎症反应和组织细胞受损的程度^[7]。本研究探索辅助性 T 淋巴细胞(CD3⁺CD4⁺)和 CRP 对脓毒性休克患者 28 d 预后的预测价值,旨在为脓毒性休克临床免疫调节疗法提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取 2021 年 3 月至 2024 年 4 月金华市人民医院诊治的脓毒性休克患者 101 例。纳入标准:(1)符合脓毒性休克的诊断^[1],年龄 > 18 岁;(2)临床资料无缺失。排除标准:(1)恶性肿瘤或血液系统肿瘤晚期患者;(2)病毒性肺炎患者;(3)过去 1 个月内每天连续服用免疫抑制剂、激素 > 7 d 患者;(4)接受放疗、化疗患者;(5)器官移植或胸腺、脾切除患者;(6)自身免疫系统疾病、获得性免疫缺陷综合征等免疫缺陷病患者。根据患者 28 d 预后分成死亡组和存活组。本研究获得金华市人民医院医学伦理委员会批准,豁免/免除知情同意。

1.2 方法 利用院内电子信息病历系统提取患者临床资料,包括性别、年龄、合并症、入重症监护室(ICU)时的序贯器官衰竭(SOFA)评分、急性生理学及慢性健康状况 II(APACHEII)评分、外周血化验检查、T 淋巴细胞亚群、疾病并发症、24 h 入液量及住院时间等。于入院当日采集患者外周血 2 ml,置于高德医疗器械有限公司的 EDTA 抗凝管中,采用美

基金项目: 金华市科学技术研究计划项目(2021-4-070)

作者单位: 321000,浙江省金华,金华市人民医院

通信作者: 项美姣,Email: 15901258@qq.com

国安捷伦 D3000 流式细胞仪及试剂测定 CD3⁺CD4⁺、细胞毒 T 淋巴细胞(CD3⁺CD8⁺)、CD4⁺/CD8⁺比值。

1.3 统计方法 采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。计量资料先进行正态性检验,非正态分布的以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用非参数检验,正态分布的以均数±标准差表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;影响因素分析采用 Logistic 回归分析;预测效能分析采用受试者工作特征(ROC)曲线,计算约登指数;利用截断值进行亚组分析,运用 Kaplan-Meier 生存分析及 log-rank 检验评估组间生存差异。 $P < 0.05$

表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 101 例脓毒性休克患者 28 d 死亡 40 例,28 d 病死率 39.60%。与存活组相比,死亡组 CRP、乳酸、急性肾损伤占比、APACHEII 评分、SOFA 评分、24 h 入液量和血管活性药物剂量显著升高,而 CD3⁺CD4⁺、血清白蛋白、ICU 住院时间显著下降(均 $P < 0.05$),见表 1。

2.2 脓毒性休克患者预后不良的多因素分析 高 CRP、高 SOFA 评分、低 CD3⁺CD4⁺及合并急性肾损

表 1 两组脓毒性休克患者临床资料比较

指标	死亡组($n=40$)	存活组($n=61$)	$\chi^2(Z)[t]$ 值	P 值
年龄(岁)	70.6±17.1	71.4±14.7	[0.22]	> 0.05
女[例(%)]	12(30.0)	22(36.1)	0.40	> 0.05
体质量指数(kg/m ²)	22.01±4.19	22.02±3.97	[0.01]	> 0.05
糖尿病[例(%)]	9(22.5)	14(23.0)	0.00	> 0.05
恶性实体肿瘤[例(%)]	5(12.5)	5(8.2)	0.14	> 0.05
冠心病[例(%)]	9(22.5)	17(27.9)	0.36	> 0.05
脑卒中[例(%)]	6(15.0)	18(29.5)	2.81	> 0.05
慢性阻塞性肺病[例(%)]	8(20.0)	11(18.0)	0.06	> 0.05
慢性肝病[例(%)]	4(10.0)	4(6.6)	0.06	> 0.05
慢性肾病[例(%)]	4(10.0)	9(14.8)	0.49	> 0.05
血小板计数($\times 10^9/L$)	162.45±119.74	201.09±104.14	[1.75]	> 0.05
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	0.5(0.3, 0.8)	0.6(0.4, 0.9)	(1.22)	> 0.05
白细胞计数($\times 10^9/L$)	13.45±9.44	14.21±9.34	[0.40]	> 0.05
C-反应蛋白(mg/L)	154.5(113.7, 200.0)	121.0(44.4, 194.8)	(2.64)	< 0.05
血清淀粉样蛋白 A(mg/L)	185.11±101.84	165.77±93.96	[0.98]	> 0.05
降钙素原(ng/ml)	6.7(1.1, 54.2)	6.1(0.9, 33.6)	(0.49)	> 0.05
乳酸(mmol/L)	5.1(2.0, 8.8)	2.9(1.7, 4.3)	(2.55)	< 0.05
血清白蛋白(g/L)	26.91±6.01	29.40±5.42	[2.16]	< 0.05
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (个/ μ l)	150.4(86.4, 266.1)	249.0(140.0, 354.4)	(2.40)	< 0.05
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (个/ μ l)	85.7(45.5, 166.4)	120.8(68.7, 215.5)	(1.51)	> 0.05
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值	1.7(1.1, 2.6)	1.9(1.2, 3.2)	(1.05)	> 0.05
肌酐(μ mol/L)	116.3(71.3, 189.2)	114.8(66.6, 217.5)	(0.16)	> 0.05
总胆红素(μ mol/L)	20.0(12.4, 31.9)	15.0(9.1, 25.2)	(1.56)	> 0.05
D 二聚体(ng/ml)	4 865.5(3 656.3, 16 460.5.0)	4 220.0(1905.5, 8411.5)	(1.84)	> 0.05
APACHEII 评分(分)	30.13±6.96	24.89±7.28	[3.60]	< 0.05
SOFA 评分(分)	14.0(11.3, 19.0)	10.0(8.0, 13.0)	(4.45)	< 0.05
呼吸衰竭[例(%)]	40(100.0)	54(88.5)	3.31	> 0.05
急性肾损伤[例(%)]	25(62.5)	17(27.9)	11.93	< 0.05
菌血症[例(%)]	18(45.0)	21(34.4)	1.14	> 0.05
24 h 入液量(ml)	4 182.0(3 246.0, 6 741.8)	3 340.0(2 558.0, 4 339.0)	(2.36)	< 0.05
24 h 血管活性药物(mg)	42.0(19.4, 123.8)	16.0(8.0, 32.0)	(3.70)	< 0.05
呼吸机支持时间(h)	153.0(69.8, 327.8)	190.0(81.0, 377.5)	(1.04)	> 0.05
ICU 住院时间(d)	7.5(3.3, 13.8)	17.0(8.5, 31.5)	(4.22)	< 0.05

注:APACHEII 评分为急性生理学及慢性健康状况 II 评分,SOFA 评分为序贯器官衰竭评分,ICU 为重症监护室,CD3⁺CD4⁺为辅助性 T 淋巴细胞,CD3⁺CD8⁺为细胞毒 T 淋巴细胞

伤是脓毒性休克患者 28 d 死亡的独立危险因素(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 不同指标对脓毒性休克患者预后不良的预测价值 SOFA 评分、CRP、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD4⁺联合 CRP 的 AUC 分别为 0.761、0.654、0.642、0.700,见表 3。

2.4 脓毒性休克亚组预后情况 根据 CD3⁺CD4⁺和 CRP 预测脓毒性休克 28 d 死亡的最佳截断值,各自将 101 例脓毒性休克患者分为两组。与 CD3⁺CD4⁺ ≥ 210.14 个/ μL 组相比,CD3⁺CD4⁺ < 210.14 个/ μL 组脓毒性休克患者 28 d 病死率显著升高,存活时间显著缩短(均 $P < 0.05$)。与 CRP ≤ 102.08 mg/L 组相比,CRP > 102.08 mg/L 组脓毒性休克患者 28 d 病死率显著升高,存活时间显著缩短(均 $P < 0.05$),见表 4 ~ 5。生存曲线分析发现,CD3⁺CD4⁺ ≥ 210.14 个/ μL 组脓毒性休克患者 28 d 累积生存率高于 CD3⁺CD4⁺ < 210.14 个/ μL 组(log-rank $\chi^2=8.25$, $P < 0.05$),CRP ≤ 102.08 mg/L 组脓毒性休克患者 28 d 累积生存率高于 CRP > 102.08 mg/L 组(log-rank $\chi^2=7.11$,

$P < 0.05$),见图 1 ~ 2。

3 讨论

脓毒性休克诱导的免疫抑制是目前研究的热点,早期监测患者免疫状态可及时发现疾病预警^[8]。但脓毒性休克具有较大的异质性,尚无脓毒性休克免疫抑制的诊断标准。除筛查高危人群外,监测淋巴细胞、单核细胞表面 HLA-DR、NK 细胞、T、B 淋巴细胞等血清生物标志物可协助识别机体免疫功能情况^[9]。

在脓毒性休克患者中,T 淋巴细胞耗竭主要表现为 CD3⁺CD4⁺和 CD3⁺CD8⁺减少^[10-12]。目前不同研究对 T 淋巴细胞耗竭预测脓毒性休克患者短期预后存在争议。Tang 等^[3]研究发现,淋巴细胞减少和 CD3⁺CD8⁺细胞耗竭与脓毒症病死率相关,低 CD3⁺CD8⁺是脓毒症进展的独立危险因素。Li 等^[4]研究显示,多数早期脓毒症患者就存在 CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺及 CD4⁺/CD8⁺比值下降,CD4⁺/CD8⁺比值减少与脓毒症不良预后有关。李丰帆等^[5]研究发现,低 CD4⁺/CD8⁺

表 2 脓毒性休克预后不良的多因素 Logistic 回归分析

因素	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值(95%CI)	P 值
CRP	0.009	0.004	4.65	1.009(1.001 ~ 1.018)	< 0.05
CD3 ⁺ CD4 ⁺	-0.004	0.002	5.26	0.996(0.993 ~ 0.999)	< 0.05
SOFA 评分	0.207	0.081	6.57	1.229(1.050 ~ 1.440)	< 0.05
急性肾损伤	1.517	0.599	6.42	4.559(1.409 ~ 14.745)	< 0.05

注:CRP 为 C-反应蛋白,SOFA 评分为序贯器官衰竭评分,CD3⁺CD4⁺为辅助性 T 淋巴细胞

表 3 不同指标对脓毒性休克患者预后不良的预测价值

指标	AUC	95%CI	P 值	Cut-off 值	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数
SOFA 评分(分)	0.761	0.666 ~ 0.857	< 0.05	11.00	80.5	57.4	0.424
CRP(mg/L)	0.654	0.546 ~ 0.763	< 0.05	102.08	82.5	47.5	0.300
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (个/ μL)	0.642	0.531 ~ 0.753	< 0.05	210.14	67.5	60.7	0.282
CD3 ⁺ CD4 ⁺ 联合 CRP	0.700	0.581 ~ 0.797	< 0.05	/	55.0	77.0	0.320

注:CRP 为 C-反应蛋白,SOFA 评分为序贯器官衰竭评分,CD3⁺CD4⁺为辅助性 T 淋巴细胞

表 4 CD3⁺CD4⁺ < 210.14 个/ μL 组和 CD3⁺CD4⁺ ≥ 210.14 个/ μL 组脓毒性休克患者 28 d 病死率和生存时间比较

组别	例数	28 d 死亡[例(%)]	生存时间(d)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ < 210.14 个/ μL 组	51	27(52.9)	22.0(7.0,28.0)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ ≥ 210.14 个/ μL 组	50	13(26.0)	28.0(23.3,28.0)
$\chi^2(\text{Z})$ 值		7.66	(2.86)
P 值		< 0.05	< 0.05

注:CD3⁺CD4⁺为辅助性 T 淋巴细胞

表 5 CRP ≤ 102.08 mg/L 组和 CRP > 102.08 mg/L 组脓毒性休克患者 28 d 病死率和生存时间比较

组别	例数	28 d 死亡[例(%)]	生存时间(d)
CRP > 102.08 mg/L 组	64	32(50.0)	26.0(8.3,28.0)
CRP ≤ 102.08 mg/L 组	37	8(21.6)	28.0(28.0,28.0)
$\chi^2(\text{Z})$ 值		7.89	(2.56)
P 值		< 0.05	< 0.05

注:CRP 为 C-反应蛋白

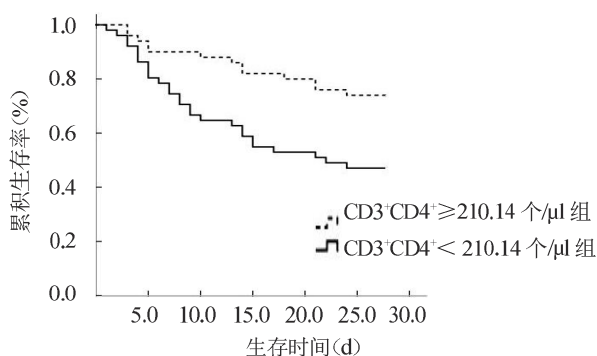


图1 $CD3^+CD4^+ < 210.14$ 个/ μl 组和 $CD3^+CD4^+ \geq 210.14$ 个/ μl 组脓毒性休克患者 28 d Kaplan-Meier 生存曲线

比值是影响脓毒性休克患者 28 d 病死率的独立危险因素。有研究发现, 全身免疫炎症指数、 $CD3^+CD4^+$ 及 $CD3^+CD8^+$ 对不同严重程度脓毒性休克患者预后有良好的预测价值^[13]。但也有研究报道, 未筛选出对脓毒性休克患者预后有统计学意义的淋巴细胞亚群指标^[6]。张小彬等^[14]研究发现, 仅 APACHE II 评分是脓毒性休克患者 28 d 死亡的独立危险因素, 早期 $CD3^+$ 、 $CD3^+CD4^+$ 、 $CD3^+CD8^+$ 及 NK 细胞水平与脓毒性休克患者 28 d 预后无关。本研究显示, 起病时高 CRP、高 SOFA 评分、低 $CD3^+CD4^+$ 及继发急性肾损伤是脓毒性休克患者 28 d 死亡的独立危险因素, $CD3^+CD4^+ < 210.14$ 个/ μl 脓毒性休克患者 28 d 病死率明显升高。这可能是免疫系统功能障碍通过激活先天性和适应性来源的多种免疫细胞加重急性肾损伤, 导致死亡率增加^[15]。本研究为单中心的回顾性研究, 纳入的样本量较少, 可能存在偏倚。关于何种免疫调理治疗能改善患者预后需进一步研究证实。

总而言之, $CD3^+CD4^+$ 和 CRP 可作为预测脓毒性休克患者 28 d 预后的血清生物标志物, 且两者联合可能预测作用更优。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 杜晓露: 数据整理、论文撰写; 廖蕾蕾: 论文修改; 项美姣: 科研指导、经费支持

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] GRAY C C, BIRON-GIRARD B, WAKELEY M E, et al. Negative immune checkpoint protein, VISTA, regulates the $CD4^+$ Treg population during sepsis progression to promote acute sepsis recovery and survival[J]. Front Immunol, 2022, 13: 861670.
- [3] TANG Y W, WU J X, TIAN Y, et al. Predictive value of peripheral

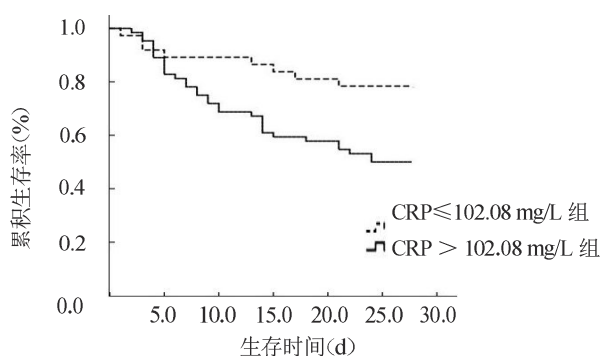


图2 $CRP \leq 102.08$ mg/L 组和 $CRP > 102.08$ mg/L 组脓毒性休克患者 28 d Kaplan-Meier 生存曲线

lymphocyte subsets for the disease progression in patients with sepsis[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 117: 109922.

- [4] LI Y H, WANG Y Q, CHEN B, et al. Changes in early T-cell subsets and their impact on prognosis in patients with sepsis: A single-center retrospective study[J]. Int J Clin Pract, 2023, 2023: 1688385.
- [5] 李丰帆, 杨磊, 王东强, 等. T 淋巴细胞亚群联合炎症指标对脓毒症的辅助诊断及预后评估价值[J]. 中华预防医学杂志, 2022, 56(4): 494-502.
- [6] 杨宏富, 李平娜, 崔秋敏, 等. 脓毒症患者淋巴细胞亚群分析及其对预后的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35(7): 702-706.
- [7] 欧阳慕梅, 熊小明, 王义为, 等. 脓毒症患者血 T 淋巴细胞亚群、血清炎症因子的变化与疾病早期严重程度预后的临床研究[J]. 中国当代医药, 2023, 30(24): 47-50.
- [8] LU X, SONG C Y, WANG P, et al. The clinical trajectory of peripheral blood immune cell subsets, T-cell activation, and cytokines in septic patients[J]. Inflamm Res, 2024, 73(1): 145-155.
- [9] 吴健锋. 脓毒症免疫抑制的监测和治疗进展[J]. 中山大学学报(医学版), 2020, 41(1): 30-36.
- [10] HEIDARIAN M, GRIFFITH T S, BADOVINAC V P. Sepsis-induced changes in differentiation, maintenance, and function of memory $CD8^+$ T cell subsets[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1130009.
- [11] ZHAO J, DAI R S, CHEN Y Z, et al. Prognostic significance of lymphocyte subpopulations for ICU-acquired infections in patients with sepsis: A retrospective study[J]. J Hosp Infect, 2023, 140: 40-45.
- [12] PENG Y Z, WANG X F, YIN S, et al. A new indicator: The diagnostic value of $CD8^+T/B$ lymphocyte ratio in sepsis progression[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2022, 36: 3946320221123164.
- [13] ZHOU H. The value of systemic immune-inflammation index and T cell subsets in the severity and prognosis of sepsis[J]. Crit Rev Immunol, 2024, 44(6): 1-12.
- [14] 张小彬, 刘丹, 闫晶, 等. 脓毒症患者早期 T 淋巴细胞亚群和自然杀伤细胞水平与肠道损伤及预后的相关性研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(5): 682-687.
- [15] NADEEM A, AHMAD S F, AL-HARBI N O, et al. Role of ITK signaling in acute kidney injury in mice: Amelioration of acute kidney injury associated clinical parameters and attenuation of inflammatory transcription factor signaling in $CD4^+$ T cells by ITK inhibition[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 99: 108028.

收稿日期: 2024-11-28

(本文编辑: 孙海儿)