

·临床研究·

## 免疫抑制宿主肺炎与淋巴细胞的相关性及激素对重症患者结局的影响

吴燕茹, 曾勉

(中山大学附属第一医院MICU, 广东广州510080)

**摘要:**【目的】探究免疫抑制宿主肺炎患者外周血中淋巴细胞与疾病严重程度的相关性,和不同剂量激素使用方案对重症患者临床结局的影响。【方法】收集免疫抑制宿主肺炎患者的临床资料,根据ATS/IDSA指南重症肺炎标准,将患者分为重症组和非重症组。采用logistic回归分析筛出与免疫抑制宿主肺炎患者发展为重症肺炎相关的危险因素,并绘制受试者工作曲线(ROC)以评估各危险因素对重症免疫抑制宿主肺炎的预测价值。同时,根据重症组的激素使用情况,将重症患者分为重症+高剂量激素组(泼尼松龙用量 $\geq 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或等效剂量激素)、重症+低剂量激素组(泼尼松龙用量 $< 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或等效剂量激素)、重症+未使用激素组,对比三组患者28d存活率,以评估激素治疗对重症患者结局的影响。【结果】重症组淋巴细胞绝对值、T淋巴细胞百分比、T淋巴细胞绝对值、CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞绝对值均低于非重症组患者( $P < 0.05$ )。重症组IL-2、IL-4、IL-6高于非重症组患者,IFN- $\gamma$ 低于非重症组患者( $P < 0.05$ )。logistic回归分析:CRP及PCT的升高、PT的延长是与免疫抑制宿主肺炎患者发展为重症肺炎相关的独立危险因素,而血小板、T淋巴细胞绝对值的升高为免疫抑制宿主肺炎的独立保护因素。ROC曲线分析显示,相比于其他危险因素,T淋巴细胞绝对值计数对免疫抑制宿主肺炎患者发展至重症的风险评估具有较好的预测价值。当T淋巴细胞绝对值计数低于874.65个/ $\mu\text{L}$ ,判断重症型的敏感度90.9%,特异度43.5%。曲线下面积(AUC)为0.723[95%CI(0.649,0.797)]。重症+高剂量激素组、重症+低剂量激素组、重症+未使用激素组3组28d存活率分别为45.5%、66.7%、25.0%,重症+低剂量激素组患者28d存活率高于重症+未使用激素组( $P < 0.05$ );重症+低剂量激素组患者28d存活率高于重症+高剂量激素组患者,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。【结论】外周血T淋巴细胞绝对值的升高为免疫抑制宿主肺炎的独立保护因素,T淋巴细胞绝对值对患者发展为重症肺炎具有良好预测价值。当T淋巴细胞绝对值计数低于874.65个/ $\mu\text{L}$ ,预测患者发展为重症免疫抑制宿主肺炎的敏感性达90.9%,低剂量激素治疗可提高重症免疫抑制宿主肺炎的28d存活率。

**关键词:**免疫抑制宿主;肺炎;T淋巴细胞;高危因素;糖皮质激素

中图分类号:R563.1

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2022)06-0976-09

DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0613

## Correlation Between Immunocompromised Host Pneumonia and Lymphocyte and Influence of Glucocorticoid on Outcome of Severe Patients

WU Yan-ru, ZENG Mian

(Medical Intensive Care Unit, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Correspondence to: ZENG Mian; E-mail: zengmian@mail.sysu.edu.cn

**Abstract:**【Objective】The purpose of this article is to explore the relationship between lymphocyte and the severity of immunocompromised host pneumonia, and to examine the effect of different doses of glucocorticoid on the survival out-

收稿日期:2022-06-30

基金项目:国家自然科学基金(81670066);广东省自然科学基金(2019A1515011198)

作者简介:吴燕茹,硕士生,研究方向:呼吸与危重症,E-mail:wuyanru3@mail2.sysu.edu.cn;曾勉,通信作者,教授,E-mail:zengmian@mail.sysu.edu.cn

come of severe group.【Methods】The clinical data of immunocompromised host pneumonia patients were collected. The patients were divided into severe group and non-severe group according to the official clinical practice guideline of the ATS/IDSA. Logistic regression analysis was used to search for independent risk factors of severe immunocompromised host pneumonia. Meanwhile, the receiver operating characteristic curves (ROCs) were created to evaluate the predictive value of each risk factor. Furthermore, the severe group were divided into three sub-groups according to the dose of glucocorticoid during hospitalization: severe+ high-dose glucocorticoid group ( $\geq 1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  prednisolone or other equivalent dose of glucocorticoid), severe+ low-dose glucocorticoid group ( $< 1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  prednisolone or other equivalent dose of glucocorticoid), and severe+ non-glucocorticoid group. The 28-day survival rates of the three groups were compared to evaluate the effect of glucocorticoid on severe immunocompromised host pneumonia.【Results】The levels of lymphocyte absolute value, T lymphocytes percentage, T lymphocyte absolute value, CD4<sup>+</sup>T lymphocyte absolute value in severe pneumonia group were lower than those in non-severe pneumonia group. The results of logistic regression showed that the increase of CRP and PCT and the prolongation of PT were independent risk factors for the severe immunocompromised host pneumonia, while the increase of platelet and T lymphocyte absolute value were independent protective factors for the severe immunocompromised host pneumonia. The ROCs analysis showed that compared with other risk factors, the decrease of T lymphocyte absolute value had better predictive value for the risk assessment of immunocompromised host pneumonia. When the absolute value of T lymphocytes was lower than 874.65 cells/ $\mu\text{L}$ , the sensitivity and specificity were 90.9% and 43.5%, respectively. The area under the curve (AUC) was 0.723 [95% confidence interval (0.649, 0.797)]. The survival rate of the severe + high-dose glucocorticoid group was 45.5%. The survival rate of the severe + low-dose glucocorticoid group was 66.7%. The survival rate of the severe + non-dose glucocorticoid group was 25.0%. The survival rate of the severe + low-dose glucocorticoid group was higher than the survival rate of the severe + non-dose ( $P < 0.05$ ). Meanwhile, the survival rate of the severe + low-dose glucocorticoid group was higher than the survival rate of the severe + high-dose glucocorticoid group, but no statistically significant difference was found ( $P > 0.05$ ).【Conclusions】The increase of T lymphocyte absolute value is the independent protective factor for immunocompromised host pneumonia. The absolute value of T lymphocytes have a good predictive value for the severity of immunocompromised host pneumonia. When the absolute value of T lymphocytes is lower than 874.65 cells/ $\mu\text{L}$ , the sensitivity is up to 90.9%. Low-dose glucocorticoid therapy can improve the 28-day survival rate of patients with severe immunosuppressive host pneumonia.

**Key words:** immunocompromised host; pneumonia; T lymphocytes; risk factors; glucocorticoid

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2022, 43(6):976-984]

随着肿瘤治疗、器官移植和造血干细胞移植技术的不断发展,以及激素和免疫抑制剂在自身免疫疾病的应用,免疫抑制宿主(immunocompromised host, ICH)日益增多,近年来,免疫功能缺陷的危重患者的比例已上升到所有重症监护病房入院人数的三分之一<sup>[1]</sup>。2020年CHEST的共识将免疫抑制宿主人群界定为:原发性免疫缺陷性疾病患者、活动性恶性肿瘤患者、接受化疗的癌症患者、实体器官移植术后患者、造血干细胞移植术后患者、接受激素治疗的患者、接受生物免疫调节剂的患者、接受改善病情的抗风湿药或其他免疫抑制剂的患者<sup>[2]</sup>。对免疫抑制宿主而言,肺炎是最常见的感染类型之一,其发病率是正常免疫人群的肺炎发病率的3倍,且死亡率更高<sup>[3]</sup>。免疫抑制宿主感染的致病菌的种类日益增多,引起感染的病原体类型和感

染的严重程度与免疫抑制宿主的自身条件相关,包括免疫缺陷的类型、免疫抑制的程度、免疫抑制的持续时间<sup>[4]</sup>,国内成人社区获得性肺炎指南提到,可采用CURB-65、PSI评分系统来作为肺炎严重程度评估的辅助工具,为临床诊断和治疗提供帮助。但CAP严重程度评分在免疫缺陷患者中尚未得到很好的验证,CURB-65和PSI评分对致命性和非致命性肺炎病例的区分较差<sup>[5]</sup>。因此,如何评估免疫抑制宿主肺炎患者病情严重程度,及时识别重症患者仍然是临床上的一大难题。免疫抑制宿主肺炎病情进展迅速,目前国内外对于在重症患者中使用激素作为辅助治疗是否获益仍存在较多争议。本研究通过分析重症与非重症免疫抑制宿主肺炎患者外周血T淋巴细胞亚群特点,及不同剂量的糖皮质激素治疗对重症患者存活率的影响,有助于阐明

免疫抑制宿主肺炎患者T淋巴细胞亚群变化的临床意义,评估糖皮质激素治疗免疫抑制宿主肺炎的价值,为临床诊治提供参考。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象

1.1.1 纳入标准 收集2020年3月至2022年3月中山大学附属第一医院收治的免疫抑制宿主肺炎的成人患者;根据2016年中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南<sup>[6]</sup>及2018年中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南<sup>[7]</sup>,具有肺炎的特异性临床表现、影像学表现;符合免疫抑制宿主的条件:活动性恶性肿瘤、癌症接受化疗、实体器官移植、造血干细胞移植、接受激素治疗、接受生物免疫调节剂、接受改善病情的抗风湿药或其他免疫抑制剂。

1.1.2 排除标准 非肺炎引起的发热、气促、呼吸困难者;合并有其他重大致死性疾病者,如急性心脑血管病、主动脉夹层破裂等;合并有肺外器官组织重大感染者,如严重的颅内感染等。

本研究经中山大学附属第一医院伦理委员会审批通过,本研究为回顾性研究,利用以往临床诊疗中获得的病历资料进行研究,申请免除知情同意并获得伦理委员会批准。

### 1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集 收集免疫抑制宿主肺炎患者入院后临床资料(入院前三天),包括:基础病、症状、意识状态、年龄、性别、肺部影像学表现、血常规、C反应蛋白、降钙素原、NT-proBNP、肝肾功能、凝血功能、血乳酸、动脉血气分析、淋巴细胞亚群计数、细胞因子水平、激素治疗用量、28 d生存率、SOFA评分等。

1.2.2 分组 根据ATS/IDSA指南重症肺炎标准<sup>[8]</sup>,将患者分为重症组和非重症组,对比两组的基线资料、炎症指标、淋巴细胞亚群分析、细胞因子水平,并进行logistic回归,绘制ROC曲线。同时,根据重症组的激素使用情况,将重症患者分为重症+高剂量激素组(泼尼松龙用量 $\geq 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或等效剂量激素)、重症+低剂量激素组(泼尼松龙用量 $< 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或等效剂量激素)、重症+未使用激素组。

### 1.3 统计方法

数据分析均应用SPSS 25.0统计软件完成。符

合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )进行描述,不符合正态分布的计量资料用中位数及四分位数 $[M (P_{25} \sim P_{75})]$ 进行描述;计数资料采用百分数描述。符合正态分布的组间比较采用独立样本 $t$ 检验,不符合正态分布的组间比较采用非参数检验;计数资料的组间比较则采用列联表的卡方检验。使用单因素logistic回归分析筛选出与免疫抑制宿主肺炎重症风险之间联系有统计学意义的指标,并将指标纳入多因素logistic回归分析中,结果用OR值及95%CI表示,得到与免疫抑制宿主肺炎发展为重症肺炎相关的独立危险因素。根据回归分析所得到的独立危险因素作为诊断指标,绘制ROC曲线并计算曲线下面积,计算约登指数最大值,以得到最大曲线下面积对应的截断值、敏感度、特异度。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 免疫抑制宿主肺炎患者的基本特征

2.1.1 免疫抑制宿主的一般情况 共有296位免疫抑制宿主肺炎患者被纳入本研究,引起免疫抑制的原因包括:因自身免疫病接受激素、改善病情的抗风湿药、免疫抑制剂等治疗、因活动性恶性肿瘤接受化疗、实体器官移植、造血干细胞移植。其中,风湿免疫相关疾病患者占25.6%(76/296),恶性实体肿瘤患者占36.4%(108/296),血液系统肿瘤患者占18.9%(56/296),实体器官移植术后患者占14.9%(44/296),根据2019年IDSA/ATS指南的重症肺炎标准,将296名免疫抑制宿主肺炎患者分为重症组及非重症组,其中重症组120名,非重症组176名,重症组男性64例,女性56例,年龄 $(57.17 \pm 15.04)$ 岁,非重症组男性112例,女性64例,年龄 $(54.61 \pm 15.12)$ 岁,两组的性别构成比及年龄差异均无统计学意义(表1)。

2.1.2 免疫抑制宿主的一般临床指标水平 重症免疫抑制宿主肺炎患者血清N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、总胆红素、D-二聚体、凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)较非重症组升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。重症组凝血酶原活动度(PTA)、血小板较非重症组下降,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。重症组SOFA评分、APACHE II评分较非重症组升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组在肌酐、纤维蛋白原上差异均无统计学意义(表1)。

表1 免疫抑制宿主肺炎患者的基线资料

Table 1 Baseline data of immunocompromised host pneumonia [(x ± s), M(P<sub>25</sub>~P<sub>75</sub>)]

Items	Severe group(n=120)	Non-severe group(n=176)	t/χ <sup>2</sup> /Z	P
Age <sup>1)</sup>	57.17±15.04	54.61±15.12	1.429	0.154
Gender/(male / female) <sup>2)</sup>	64/56	112/64	3.142	0.076
Thrombocyte <sup>1)</sup>	195.23±102.22	254.27±106.42	-4.761	<0.001
NT-proBNP <sup>3)</sup>	641.9(355.0~2260.0)	188.2(101.2~653.0)	6.249	<0.001
Creatinine <sup>3)</sup>	72(49~145.0)	73(60~133)	0.321	0.748
Total bilirubin <sup>3)</sup>	13.1(10.0~21.8)	11.1(7.7~15.6)	4.172	<0.001
Fibrinogen <sup>3)</sup>	4.88(3.41~5.81)	5.73(4.42~6.73)	1.262	0.207
D-dimer <sup>3)</sup>	6.13(2.78~10.34)	1.97(0.89~6.76)	6.177	<0.001
PT <sup>1)</sup>	15.07±2.65	13.79±1.65	4.547	<0.001
PTA <sup>1)</sup>	76.96±22.11	86.43±15.86	3.755	<0.001
APTT <sup>1)</sup>	36.21±11.47	33.76±8.81	2.010	0.045
APACHE II score <sup>1)</sup>	17.95±6.63	13.67±3.45	3.513	0.002
SOFA score <sup>3)</sup>	9.00(4.00~13.00)	3.50(1.50~5.50)	-2.173	0.03

<sup>1)</sup>Independent-Samples *T* Test; <sup>2)</sup>Chi-Square test; <sup>3)</sup>nonparametric test.

2.1.3 免疫抑制宿主的炎症指标水平 本研究中,对比两组患者的炎症指标水平发现,免疫抑制宿主肺炎患者重症组的外周血CRP、白细胞、中性粒细胞绝对值(ANC)、PCT较非重症组均升高,且具有统计学差异( $P<0.001$ ,表2)。

## 2.2 免疫抑制宿主肺炎患者的外周血淋巴细胞亚群分析

对比两组的外周血淋巴细胞亚群百分比及计数可见:重症组患者的淋巴细胞绝对值(LYM#)、T淋巴细胞百分比(T-LYM%)、T淋巴细胞绝对值(T-LYM#)、CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞绝对值(CD4<sup>+</sup>T-LYM#)、CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞百分比(CD8<sup>+</sup>T-LYM%)、CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞绝对值(CD8<sup>+</sup>T-LYM#)均低于非重症组患者,且差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ,表

3)。同时,重症组患者的B淋巴细胞百分比(B-LYM%)、NK细胞百分比高于非重症组患者,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ,表3)。

## 2.3 免疫抑制宿主肺炎患者的外周血细胞因子水平分析

对比两组的外周血细胞因子水平可见:重症组患者的白细胞介素2(IL-2)、白细胞介素4(IL-4)、白细胞介素6(IL-6)均高于非重症组患者,且差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ,表4)。重症组及非重症组的IL-2水平分别为1.05(0.68~1.55)、0.86(0.60~1.17)( $P<0.001$ ,表4),IL-4水平分别为1.31(0.98~1.80)、1.05(0.84~1.62)( $P<0.001$ ,表4),IL-6水平分别为85.88(8.06~132.92)、17.12(4.35~68.68)( $P<0.001$ ,表4)。

表2 免疫抑制宿主肺炎患者重症组与非重症组炎症指标

Table 2 Inflammatory index of immunocompromised host pneumonia [M(P<sub>25</sub>~P<sub>75</sub>)]

Items	Severe group(n=120)	Non-severe group(n=176)	Z	P
CRP	86.17(50.01~148.00)	44.21(8.06~119.49)	4.134	<0.001
Leucocyte	11.21(7.30~14.46)	7.23(4.78~10.65)	4.172	<0.001
ANC	9.12(6.15~13.83)	5.79(3.54~9.20)	4.648	<0.001
PCT	0.71(0.19~2.64)	0.13(0.07~0.46)	7.418	<0.001

表3 免疫抑制宿主肺炎患者重症组与非重症组淋巴细胞亚群分析

Table 3 Lymphocyte subpopulation analysis of immunocompromised host pneumonia [M(P<sub>25</sub>~P<sub>75</sub>), (x ± s)]

Items	Severe group(n=120)	Non-severe group(n=176)	t/Z	P
LYM#	0.780(0.43~1.19)	0.785(0.345~1.452)	3.586	<0.001
T-LYM%	67.32±15.66	75.76±13.47	4.148	<0.001
T-LYM#	416.65(200.38~829.10)	694.96(352.66~922.83)	5.120	<0.001
CD4 <sup>+</sup> T-LYM%	35.07±13.51	37.15±13.35	1.116	0.266
CD4 <sup>+</sup> T-LYM#	237.66(94.83~359.60)	292.74(179.17~573.63)	3.789	<0.001
CD8 <sup>+</sup> T-LYM%	31.51(21.12~35.73)	35.00(19.79~38.90)	4.004	<0.001
CD8 <sup>+</sup> T-LYM#	178.07(96.30~280.19)	292.24(122.51~429.92)	6.006	<0.001
B-LYM%	13.85(5.23~37.25)	7.16(2.52~11.46)	2.602	0.009
B-LYM#	80.75(20.34~240.07)	53.19(16.99~98.66)	1.024	0.306
NK cell percentage	10.92(3.82~23.32)	10.75(7.25~15.10)	2.238	0.025
Absolute NK cell count	67.52(20.82~159.40)	88.79(38.66~214.48)	1.812	0.070
CD4/CD8	1.36(0.91~2.04)	1.33(1.02~1.40)	0.357	0.721

“#” represents the absolute value of the indicators.

表4 免疫抑制宿主肺炎患者重症组与非重症组细胞因子水平

Table 4 Serum cytokine levels of immunocompromised host pneumonia [M(P<sub>25</sub>~P<sub>75</sub>)]

Items	Severe group(n=120)	Non-severe group(n=176)	Z	P
IL-2	1.05(0.68~1.55)	0.86(0.60~1.17)	-2.260	0.024
IL-4	1.31(0.98~1.80)	1.05(0.84~1.62)	-2.570	0.010
IL-6	85.88(8.06~132.92)	17.12(4.35~68.68)	-3.522	<0.001
IL-10	3.88(2.96~6.27)	2.81(2.05~5.00)	-3.802	0.266
TNF	1.19(0.83~1.85)	1.07(0.74~1.39)	-1.817	0.069
IFN-γ	1.98(0.81~2.71)	2.13(1.33~2.92)	-2.519	0.012

重症组患者的γ-干扰素(IFN-γ)低于非重症组患者,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ,表4)。

#### 2.4 Logistic回归评估各临床指标对免疫抑制宿主肺炎患者重症风险的影响

2.4.1 单因素 logistic 回归分析 C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、总胆红素、凝血酶原时间(PT)、D-二聚体(D-D)的升高是与免疫抑制宿主肺炎患者病情加重,发展为重症肺炎相关的危险因素。OR 95% CI分别为1.007(1.003, 1.010),  $P<0.001$ ; 1.864(1.398, 2.486),  $P<0.001$ ; 1.057(1.027, 1.087),  $P<0.001$ ; 1.339(1.179, 1.520),  $P<0.001$ ; 1.158(1.077, 1.244),  $P<0.001$ 。

血小板计数、T淋巴细胞绝对值、CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞绝对值的升高,是免疫抑制宿主肺炎的保护因

素, OR 95% CI分别为0.995(0.992, 0.997),  $P<0.001$ ; 0.999(0.998, 0.999),  $P<0.001$ ; 0.998(0.997, 0.999),  $P=0.001$ 。

2.4.2 多因素 logistic 回归分析 CRP的升高、PCT的升高、PT的延长是免疫抑制宿主肺炎患者病情加重发展为重症肺炎的独立危险因素( $P<0.05$ ,表5), OR值估计值分别为1.013、3.113、1.695, OR 95%CI分别为(1.002, 1.024)、(1.500, 6.461)、(1.302, 2.207)(表5)。

血小板计数的升高、T淋巴细胞绝对值(T-LYM#)的升高为免疫抑制宿主肺炎的独立保护因素( $P<0.05$ ,表5), OR值估计值分别为0.990、0.992。OR 95% CI分别为(0.983, 0.996)、0.992(0.986, 0.997)(表5)。

表5 多因素 logistic 回归评估各临床指标对免疫抑制宿主肺炎患者的影响

Table 5 Multivariate logistic regression analysis of clinical characteristics for immunocompromised host pneumonia

Items	<i>b</i>	<i>S<sub>b</sub></i>	Walds $\chi^2$	<i>P</i>	$\widehat{OR}$	OR 95%CI
Constant	-7.116	1.878	14.350	<0.001	-	-
CRP	0.013	0.005	5.841	0.016	1.013	(1.002, 1.024)
Thrombocyte	-0.010	0.003	9.418	0.002	0.990	(0.983, 0.996)
PCT	1.136	0.373	9.289	0.002	3.113	(1.500, 6.461)
Total bilirubin	0.011	0.032	0.126	0.723	1.012	(0.949, 1.078)
D-dimer	-0.047	0.078	0.361	0.548	0.954	(0.818, 1.112)
PT	0.528	0.135	15.387	<0.001	1.695	(1.302, 2.207)
T-LYM#	-0.008	0.003	10.425	0.001	0.992	(0.986, 0.997)
CD4 <sup>+</sup> T-LYM#	0.006	0.002	2.319	0.128	1.006	(0.998, 1.014)

“#” represents the absolute value of the indicators.

### 2.5 T淋巴细胞绝对值及其他独立危险因素用于评估免疫抑制宿主肺炎重症风险的价值

用上述多因素 logistic 回归分析得到的指标绘制受试者工作曲线(ROC)曲线,结果提示:相比于其他指标,T淋巴细胞绝对值计数的下降对免疫抑制宿主肺炎患者发展重症的风险评估具有较好的预测价值,ROC曲线下面积(AUC)为0.723[95%CI(0.649,0.797)],而其他指标如血小板计数、降钙素原、C反应蛋白、凝血酶原复合物(PT)的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.616[95%CI(0.533,0.698)];0.233[95%CI(0.165,0.302)];0.279[95%CI(0.205,0.353)];0.302[95%CI(0.225,0.379)]。

由此可见,T淋巴细胞绝对值计数的下降预测免疫抑制宿主肺炎发展为重症肺炎的价值最大,当T淋巴细胞绝对值截断值为874.65个/ $\mu\text{L}$ 时,约登指数(YI)取得最大值(YI=0.344),敏感度为90.9%,特异度为43.5%(图1)。

### 2.6 重症免疫抑制宿主肺炎患者糖皮质激素的使用对其临床结局的影响

重症免疫抑制宿主肺炎患者入院后完善SOFA评分,重症+未使用激素组患者SOFA评分为(9.00±3.91)分,重症+低剂量激素组患者SOFA评分为(9.29±4.67)分,重症+高剂量激素组患者SOFA评分为(8.29±4.83)分,3组患者SOFA评分两两对比差异无统计学意义( $P>0.05$ ),由此可见,三组重症患者在激素治疗前的重要器官功能状态无明显差

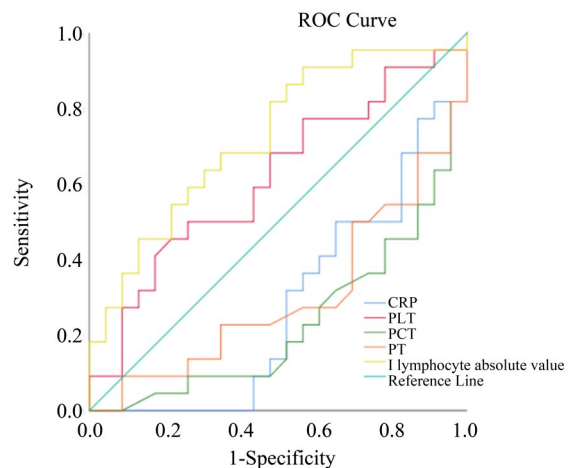


图1 T淋巴细胞绝对值计数、血小板、凝血酶原时间、C反应蛋白、降钙素原应用于评估免疫抑制宿主肺炎重症风险的ROC曲线

Fig. 1 ROC curves for T lymphocyte absolute value, PLT, PT, CRP, PCT in predicting the severity of immunocompromised host pneumonia

异,具有可比性。

未使用糖皮质激素的重症患者28d存活率为25.0%(4/16),使用低剂量糖皮质激素的重症患者28d存活率为66.7%(40/60),使用高剂量糖皮质激素的重症患者28d存活率为45.5%(20/44),三组差异有统计学意义( $\chi^2=10.5, P=0.005$ ;表6)。采用Bonferroni方法进行多重比较得出,重症+低剂量激素组患者28d存活率高于重症+未使用激素组,具有统计学意义( $P<0.05$ );重症+低剂量激素组患者

表6 重症免疫抑制宿主肺炎患者糖皮质激素的使用对其结局的影响

Table 6 The effect of glucocorticoid on the outcomes of patients with severe immunocompromised host pneumonia

Group	Total/n	Number of the survivors/n	Number of the deads/n	28-day survival rate/%
Severe+ high-dose glucocorticoid group	44	20	24	45.5
Severe+ low-dose glucocorticoid group	60	40	20	66.7
Severe+ non-glucocorticoid group	16	4	12	25.0
$\chi^2$				10.5
<i>P</i>				0.005

28 d存活率高于重症+高剂量激素组患者,但差异无统计学意义( $P>0.05$ );重症+高剂量激素组28 d存活率高于重症+未使用激素组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。提示低剂量激素治疗对重症免疫抑制宿主肺炎的生存有获益作用。

### 3 讨论

人体的呼吸道与外界相通,常常暴露于有害物质下,在免疫功能低下的患者易并发肺部感染,具有高发病率、高死亡率,病情往往进展迅速,合并多种严重并发症如DIC、脓毒性休克、应激性消化道出血等,住院死亡率高达60.64%<sup>[9]</sup>。

本研究结果提示,重症患者的NT-proBNP较非重症组升高,研究表明,严重感染时内毒素和炎症介质的释放可诱导心肌细胞合成NT-proBNP<sup>[10]</sup>。本研究中,重症患者的总胆红素水平较非重症组升高,可能与感染相关的肝损害有关<sup>[11]</sup>,当机体发生严重感染时,肝脏是细菌清除、细菌产物灭活以及炎症介质清除和产生的重要器官,目前对于脓毒症相关的肝损伤的认识尚不充分,研究发现其机制包括休克和复苏过程中的缺氧性肝损伤、细菌产物诱发体内细胞因子和活性氧产物的生成引起肝细胞损伤<sup>[12]</sup>,本研究结果提示血小板计数较非重症组降低,考虑血小板的减少的可能与严重感染和炎症反应时血小板的消耗有关<sup>[13-14]</sup>,也可能与DIC发生时血小板的消耗<sup>[15]</sup>、肝脏对血小板的清除有关<sup>[16]</sup>。目前认为,除了参与止血及血栓形成之外,血小板还与体内炎症有关,可广泛影响体内免疫反应,包括白细胞迁移、释放促炎介质等<sup>[17]</sup>。有研究表明,住院第一周内持续性或获得性的血小板减少对ICU

脓毒症患者的预后具有重要的临床预测价值,针对血小板减少症的临床干预可能成为重症患者的潜在疗法<sup>[18]</sup>。

本研究通过logistic回归分析进一步分析了淋巴细胞各亚群与重症肺炎风险的相关性,结果显示:T淋巴细胞绝对值的升高为免疫抑制宿主肺炎的发展为重症肺炎的独立保护因素。由此可见,外周血淋巴细胞亚群分析可作为评估免疫抑制宿主肺炎病情的可靠指标,可用T淋巴细胞绝对值计数来预测免疫抑制宿主肺炎发展为重症肺炎的风险。在Tan等<sup>[19]</sup>的研究中,发现淋巴细胞减少是新冠肺炎患者预后的一个预测指标,在症状出现的第17-19 d时间点,淋巴细胞百分比<5%的患者往往病情危重,死亡率高,需要重症监护,是新冠肺炎患者病情严重程度和住院治疗的有效和可靠指标,结合本研究结果,进一步证实淋巴细胞作为细胞免疫的重要组成部分,对疾病发展的重要性。

目前,国内外对于糖皮质激素在重症肺炎中的应用争议颇多,许多临床相关研究结论并不一致。有研究表明,激素使用对重症社区获得性肺炎的患者并无明显获益。也有研究表明,激素辅助治疗可降低严重PJP患者的60 d死亡率<sup>[20]</sup>。而在另一项重度PJP的研究中,发现高剂量类固醇与死亡率增加有关<sup>[21]</sup>。研究表明,激素治疗可降低脓毒症患者的28 d死亡率和住院死亡率,显著缩短重症监护室和住院时间<sup>[22]</sup>。目前认为,皮质类固醇可引起可逆性淋巴细胞减少和单核细胞减少、CD4<sup>+</sup>T细胞耗竭、淋巴细胞增殖和迁移减少、T辅助细胞1/2型失调和中性粒细胞吞噬作用受损<sup>[23]</sup>,提示糖皮质激素对免疫功能的调节作用。结合本研究结果,提示低剂量激素治疗的抗炎作用对重症免疫抑制宿主肺

炎有获益作用。

但本研究结果显示,使用低剂量糖皮质激素的重症患者28 d存活率高于使用高剂量糖皮质激素的重症患者,但差异不具有统计学意义( $P>0.05$ ),这可能是由于本研究样本量较少,存在一定程度的偏倚。因此,对于重症免疫抑制宿主肺炎的患者激素使用的推荐用量,后续仍需更多基础及临床研究来深入探究,研究表明,在严重脓毒症大鼠模型中早期用 $0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 地塞米松治疗显示出最好的效果,在中度或晚期脓毒症中,类固醇治疗并不能提高生存率<sup>[24]</sup>,由此可见,除了研究激素用量之外,后续可从应用激素的时机的角度入手,开展更多临床

相关研究,以探讨激素对重症患者是否有所获益及如何使用激素可达到获益最大化。

综上所述,由于免疫功能的缺陷,免疫抑制宿主肺炎患者外周血淋巴细胞各亚群减少。T淋巴细胞绝对值的升高为免疫抑制宿主肺炎的发展为重症肺炎的独立保护因素,通过对外周血淋巴细胞亚群的分析,有助于临床医生更准确地评估免疫抑制宿主肺炎病情的严重程度。对于重症免疫抑制宿主肺炎患者而言,低剂量激素可提高患者的存活率,改善患者临床结局,但具体的推荐剂量仍需更多研究来明确,本研究为后续治疗方案的及时选择提供一定的理论基础。

#### 参考文献

- [1] Azoulay E, Russel L, Van De Louw A, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients[J]. Intensive Care Medicine, 2020, 46(2): 298-314.
- [2] Ramirez JA, Musher DM, Evans SE, et al. Treatment of community-acquired pneumonia in immunocompromised adults: a consensus statement regarding initial strategies[J]. Chest, 2020, 158(5): 1896-1911.
- [3] Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study[J]. Respir Med, 2009, 103(2): 309-316.
- [4] Letourneau AR, Issa NC, Baden LR. Pneumonia in the immunocompromised host[J]. Curr Opin Pulm Med, 2014, 20(3): 272-279.
- [5] Gonzalez C, Johnson T, Rolston K, et al. Predicting pneumonia mortality using CURB-65, PSI, and patient characteristics in patients presenting to the emergency department of a comprehensive cancer center[J]. Cancer medicine, 2014, 3(4): 962-970.
- [6] 瞿介明, 曹彬. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279.  
Qu JM, Cao B. Guidelines for diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in Chinese adults (2016 ed.) [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2016, 39(4): 253-279.
- [7] 施毅. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280.
- [8] Shi Y. Guidelines for diagnosis and treatment of hospital acquired pneumonia and ventilator associated pneumonia in adults in China [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2018, 41(4): 255-280.
- [9] Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. an official clinical practice guideline of the American thoracic society and infectious diseases society of America [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(7): e45-e67.
- [10] Kuang Z, Yang Y, Wei W, et al. Clinical characteristics and prognosis of community-acquired pneumonia in autoimmune disease-induced immunocompromised host: a retrospective observational study [J]. World J Emerg Med, 2020, 11(3): 145-151.
- [11] Rivers EP, Mccord J, Otero R, et al. Clinical utility of b-type natriuretic peptide in early severe sepsis and septic shock [J]. J Intensive Care Med, 2007, 22(6): 363-373.
- [12] Saini K, Bolia R, Bhat NK. Incidence, predictors and outcome of sepsis-associated liver injury in children: a prospective observational study [J]. Eur J Pediatr, 2022, 181(4): 1699-1707.
- [13] Dhainaut J, Marin N, Mignona A, et al. Hepatic response to sepsis: interaction between coagulation and inflammatory processes [J]. Crit Care Med, 2001, 29(7 Suppl): S42-47.
- [14] 李晟, 刘启明, 孙波, 等. 老年感染所致血小板减

- 少症 23 例临床分析[J]. 广东医学, 2017, 38(S1): 153-154.
- Li S, Liu QM, Sun B, et al. Clinical analysis of 23 cases of senile thrombocytopenia caused by infection [J]. *J Guangdong Med*, 2017, 38(S1): 153-154.
- [14] Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(2): 231-241.
- [15] Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, et al. The pathogenesis of sepsis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 19-48.
- [16] Sanson E, Trautwein C. Hepatocytes clear platelets and are key regulators of disseminated intravascular coagulation during sepsis [J]. *J Hepatol*, 2009, 50(5): 1060-1061.
- [17] Ware J, Corken A, Khetpal R. Platelet function beyond hemostasis and thrombosis [J]. *Curr Opin Hematol*, 2013, 20(5): 451-456.
- [18] 周志刚, 谢云, 冯铁男, 等. 血小板计数短期动态变化对 ICU 脓毒症患者预后的临床预测价值: 一项成人的回顾性队列研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020(3): 301-306.
- Zhou ZG, Xie Y, Feng TN, et al. The clinical predictive value of short-term dynamic changes of platelet count on the prognosis of patients with sepsis in ICU : an adult retrospective cohort study [J]. *Chin Crit Care Med*, 2020(3): 301-306.
- [19] Tan L, Wang Q, Zhang D, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 33.
- [20] Inoue N, Fushimi K. Adjunctive corticosteroids decreased the risk of mortality of non-HIV pneumocystis pneumonia [J]. *Int J Infect Dis*, 2019, 79: 109-115.
- [21] Lemiale V, Debrumetz A, Delannoy A, et al. Adjunctive steroid in HIV-negative patients with severe pneumocystis pneumonia [J]. *Respir Res*, 2013, 14(1): 87.
- [22] Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 12(12): D2243.
- [23] Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections [J]. *Lancet*, 2003, 362(9398): 1828-1838.
- [24] Park YJ, Lee MJ, Bae J, et al. Effects of glucocorticoid therapy on sepsis depend both on the dose of steroids and on the severity and phase of the animal sepsis model [J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(3): 421.

(编辑 孙慧兰)