



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.12.011

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.12.011

· 论著 ·

慢性阻塞性肺疾病患者调节性 T 细胞、树突状细胞水平和中性粒细胞计数/淋巴细胞计数比值与症状严重程度及肺功能的关系

赵展 李准 曲慧

【摘要】 目的 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者调节性 T 细胞(Treg)、树突状细胞(DC)水平和中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)与症状严重程度及肺功能的关系。方法 根据慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)2011 指南将 240 例 COPD 患者分成 A 组(低危、轻症状,58 例)、B 组(低危、重症状,56 例)、C 组(高危、轻症状,64 例)和 D 组(高危、重症状,62 例),选择同期来我院体检的 50 例健康受试者为对照组。收集并比较其一般资料、肺功能指标、Treg 亚群及 DC 亚群水平和 NLR。采用 Spearman 相关分析评估肺功能指标与 Treg 亚群、DC 亚群和 NLR 的相关性。结果 5 组受试者肺功能指标、Treg 亚群水平、DC 亚群水平及 NLR 比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);对照组、A 组、B 组、C 组及 D 组患者第 1 秒用力呼气量(FEV_1)和用力肺活量(FVC)水平、 $CD4^+$ Treg、 $CD25^+$ Treg 和 $CD4^+ CD25^+$ Treg 水平、 $CD123^+$ DC 和 $CD11^+$ DC 水平依次降低,髓样树突状细胞(mDCs)、浆细胞样树突状细胞(pDCs) DC 水平、NLR 依次升高,除 B 组和 C 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)外,余两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Spearman 相关分析结果显示, FEV_1 及 FVC 与 $CD4^+$ Treg、 $CD25^+$ Treg、 $CD4^+ CD25^+$ Treg、 $CD123^+$ DC 和 $CD11^+$ DC 水平呈正相关($P < 0.05$),而与 mDCs、pDCs 和 NLR 呈负相关($P < 0.05$)。结论 Treg 亚群、DC 亚群水平和 NLR 对于评估 COPD 患者症状的严重程度和肺功能具有重要的临床价值。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 症状严重程度; 肺功能; 调节性 T 细胞; 树突状细胞; 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数比值

[中图分类号] R563.9

[文献标识码] A

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是以气流阻塞为特征的慢性支气管炎、肺气肿,进一步可发展至肺源性心脏病和呼吸衰竭^[1]。流行病学调查结果显示,全国 COPD 总患病人数接近 1 亿人,其中 60 岁以上成人 COPD 患病率达 27.0%^[2],是老年患者死亡的主要病因,因此探究 COPD 的发病机制具有重要意义。COPD 的发生、发展与机体免疫功能和炎症反应有关^[3],中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)是临床新近发现的炎症反映指标,但应用于 COPD 的研究相对较少^[4]。调节性 T 细胞(Treg)和树突状细胞(DC)水平均可有效反映机体免疫功能,但在 COPD 患者症状严重程度和肺功能的研究有待深入。本研究主要探讨 COPD 患者 Treg、DC 水

平和 NLR 与其症状严重程度及肺功能的关系,旨在为临床评估 COPD 患者病情、提高临床诊疗率和改善患者生活质量等提供依据。

对象与方法

1. 对象:纳入 2018 年 3 月~2020 年 1 月我院收治的 240 例 COPD 患者(COPD 组),COPD 诊断均符合《慢性阻塞性肺疾病诊断指南》^[5]。选择同期在我院体检的 50 例健康受试者(对照组)。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。本研究经我院伦理委员会审核通过,所有受试者均知情同意。

2. 方法:

(1)一般资料收集:收集所有受试者的一般资料,包括年龄、性别、BMI、文化程度、吸烟及饮酒情况。

(2)分组评估标准^[6]:收集患者分组评估指标,具

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	文化程度[例,(%)]			吸烟 [例,(%)]	饮酒 [例,(%)]
					初中及以下	中专或高中	大专及以上		
COPD 组	240	195/45	68.34 ± 3.01	24.13 ± 3.09	176(73.33)	44(18.30)	20(8.30)	23(9.58)	39(16.25)
对照组	50	43/7	67.84 ± 3.22	24.57 ± 2.99	39(78.00)	7(14.00)	4(8.00)	4(8.00)	10(20.00)
χ^2/t 值		0.634	1.056	0.921		0.569		0.123	0.414
<i>P</i> 值		0.426	0.292	0.358		0.752		0.726	0.520

体如下:(1)肺功能:用日本捷斯特 HI-801 型号肺功能测试仪,测定第 1 秒用力呼气量(FEV₁)和用力肺活量(FVC)等指标。(2)CAT 评分:用 COPD 评分量表进行评价,根据慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD) 2011 指南,CAT 评分 < 10 分,判定为症状轻,CAT 评分 ≥ 10 分,判定为症状重。(3)COPD 加重(AECOPD)次数:记录诊疗前 12 个月发生 AECOPD 的次数。低危:AECOPD 发生次数 < 1 次,FEV₁ ≥ 50%;高危:AECOPD 发生次数 ≥ 2 次或 FEV₁ < 50%。将 240 例 COPD 患者分为 A 组(低危、轻症状,58 例)、B 组(低危、重症状,56 例)、C 组(高危、轻症状,64 例)和 D 组(高危、重症状,62 例)。

(3)观察指标:采集患者空腹外周血,5 ml 用于 Treg 亚群指标检测,5 ml 用于 DC 亚群指标检测,2 ml 用于血常规指标检测。①Treg 亚群指标检测:用淋巴细胞分离液分离外周血单核细胞,细胞液加入抗 CD4⁻ FITC 和 CD25⁻ PE 单抗,并以 IgG-FITC 和 IgG-PE 作为对照,采用 FAS-Calibur 型号流式细胞仪(美国 BD 公司)检测 CD4⁺ CD25⁺ Treg 水平,单抗购自美国 BD 公司。②DC 亚群指标检测:采用 FAS-Calibur 型号流式细胞仪(美国 BD 公司)检测血检样本髓样树突状细胞(mDCs)、浆细胞样树突状细胞(pCDs)、CD123⁺ 和 CD11⁺ 等 DC 亚群,并用 CellQuest 软件分析 DC 亚群水平。③NLR:采用 BS-280 型号全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)测定中性粒细胞和淋巴细胞计数,计算 NLR。

3. 统计学处理:应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分比表示,多组间及两组间比较均采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关分析评估肺功能指标与 Treg 亚群、DC 亚群和 NLR 的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.5 组受试者肺功能指标比较:5 组受试者肺功能指标比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组、A 组、B 组、C 组及 D 组患者 FEV₁ 和 FVC 水平依次降低,除 B 组和 C 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)外,余

两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 5 组受试者肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FEV ₁ (ml)	FVC (ml)
对照组	50	98.23 ± 7.28	102.34 ± 8.21
A 组	58	83.14 ± 7.98 ^a	93.21 ± 7.23 ^a
B 组	56	65.21 ± 6.09 ^{ab}	79.55 ± 8.02 ^{ab}
C 组	64	66.98 ± 6.54 ^{ab}	82.21 ± 7.88 ^{ab}
D 组	62	57.62 ± 7.01 ^{abcd}	73.23 ± 7.99 ^{abcd}
<i>F</i> 值		293.289	119.037
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 A 组比较,^b $P < 0.05$;与 B 组比较,^c $P < 0.05$;与 C 组比较,^d $P < 0.05$

2.5 组受试者 Treg 亚群水平比较:5 组受试者 Treg 亚群水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组、A 组、B 组、C 组及 D 组患者 CD4⁺ Treg、CD25⁺ Treg、CD4⁺ CD25⁺ Treg 水平依次降低,除 B 组和 C 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)外,余两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 5 组受试者 Treg 亚群水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD4 ⁺ Treg	CD25 ⁺ Treg	CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg
对照组	50	31.58 ± 3.91	4.51 ± 0.98	3.62 ± 0.99
A 组	58	26.32 ± 2.89 ^a	4.34 ± 0.81 ^a	3.49 ± 0.82 ^a
B 组	56	20.19 ± 2.09 ^{ab}	3.16 ± 0.76 ^{ab}	3.01 ± 0.48 ^{ab}
C 组	64	19.48 ± 2.17 ^{ab}	3.10 ± 0.70 ^{ab}	2.98 ± 0.51 ^{ab}
D 组	62	15.45 ± 2.88 ^{abcd}	2.03 ± 0.65 ^{abcd}	2.01 ± 0.52 ^{abcd}
<i>F</i> 值		276.385	97.883	60.188
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 A 组比较,^b $P < 0.05$;与 B 组比较,^c $P < 0.05$;与 C 组比较,^d $P < 0.05$

3.5 组受试者 DC 亚群水平比较:5 组受试者 DC 亚群水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组、A 组、B 组、C 组及 D 组患者 CD123⁺ DC 和 CD11⁺ DC 水平依次降低,mDCs 和 pCDs DC 水平依次升高,除 B 组和 C 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)外,余两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

4.5 组受试者 NLR 比较:5 组受试者 NLR 比较差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组(2.08 ± 0.49)、A 组(3.13 ± 0.58)、B 组(5.45 ± 0.67)、C 组(5.48 ± 0.54)和 D 组(7.87 ± 0.76)NLR 依次升高,除 B 组和 C 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)外,余两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 4 5 组受试者 DC 亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	mDCs	pCDs	CD123 ⁺ DC	CD11 ⁺ DC
对照组	50	0.05 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.14 ± 0.03	0.22 ± 0.03
A 组	58	0.09 ± 0.02 ^a	0.09 ± 0.02 ^a	0.11 ± 0.03 ^a	0.18 ± 0.05 ^a
B 组	56	0.25 ± 0.08 ^{ab}	0.15 ± 0.04 ^{ab}	0.07 ± 0.02 ^{ab}	0.14 ± 0.03 ^{ab}
C 组	64	0.27 ± 0.07 ^{ab}	0.16 ± 0.05 ^{ab}	0.06 ± 0.01 ^{ab}	0.13 ± 0.04 ^{ab}
D 组	62	0.57 ± 0.09 ^{abcd}	0.22 ± 0.05 ^{abcd}	0.03 ± 0.01 ^{abcd}	0.09 ± 0.02 ^{abcd}
F 值		600.339	178.970	228.703	107.939
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 A 组比较,^b $P < 0.05$;与 B 组比较,^c $P < 0.05$;与 C 组比较,^d $P < 0.05$

5. 肺功能指标与 Treg 亚群、DC 亚群和 NLR 的相关性: Spearman 相关分析结果显示, FEV₁ 及 FVC 与 CD4⁺ Treg、CD25⁺ Treg、CD4⁺ CD25⁺ Treg、CD123⁺ DC 和 CD11⁺ DC 水平呈正相关 ($P < 0.05$), 而与 mDCs、pCDs 和 NLR 呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 肺功能指标与 Treg 亚群、DC 亚群和 NLR 的相关性

因素	FEV ₁		FVC	
	r 值	P 值	r 值	P 值
CD4 ⁺ Treg	0.289	<0.001	0.301	<0.001
CD25 ⁺ Treg	0.304	<0.001	0.345	<0.001
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg	0.339	<0.001	0.389	<0.001
mDCs	-0.456	<0.001	-0.805	<0.001
pCDs	-0.607	<0.001	-0.450	<0.001
CD123 ⁺ DC	0.504	<0.001	0.557	<0.001
CD11 ⁺ DC	0.567	<0.001	0.589	<0.001
NLR	-0.323	<0.001	-0.333	<0.001

讨 论

COPD 的发病机制尚未阐明^[7], 但临床上通常认为其与炎症反应和免疫功能紊乱相关^[8]。卓超洲等^[9]研究表明, NLR 与 COPD 患者病情的发展密切相关。DC 参与淋巴细胞的激活或分化, 进而调控免疫应答方式, Treg 在识别自身抗原肽、下调免疫反应机能等方面发挥重要作用, 但二者在 COPD 中的研究较少, 因而本文研究 COPD 患者 Treg、DC 水平和 NLR 与其症状严重程度及肺功能的关系, 旨在为临床提供依据。

COPD 本质是慢性炎症反应疾病, 炎症因子和潜在标志物的研究是临床重点^[10]。本研究表明, 5 组受试者 NLR 比较差异有统计学意义, 且肺功能指标与 NLR 呈负相关, 提示 COPD 与炎症因子的异常表达相关。分析认为, COPD 病理特征为中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞等细胞在肺实质和气道中聚集, 增加机体炎症反应, 加重病情。罗德云等^[11]研究了 210 例 COPD 患者, 结果发现, NLR 可有效预测 AECOPD 感染性死亡, 对炎症和疾病的预测有一定的作用。Lee 等^[12]研究结果表明, NLR 水平与 COPD 患者气流受限程度有关, 且 NLR 水平越高, 其 COPD 病情加重的几

率越高, 可作为 AECOPD 的典型炎症标志物。

COPD 的炎症反应会破坏机体正常的免疫功能, 表现为 Treg 和 DC 的异常表达。本研究结果显示, 5 组受试者 DC 亚群和 Treg 亚群水平比较差异均有统计学意义, 且肺功能指标与 CD4⁺ Treg、CD25⁺ Treg、CD4⁺ CD25⁺ Treg、CD123⁺ DC 和 CD11⁺ DC 水平呈正相关, 而与 mDCs 和 pCDs 呈负相关, 提示 COPD 症状严重程度与免疫功能紧密联系。从一定程度上来说, DC 可作为人体免疫系统的启动因子, 在 COPD 的产生、发展及恶化加重等进程中具有明显作用, 而检测 CD123⁺ DC、CD11⁺ DC、mDCs 和 pCDs 等可有效评估机体免疫状况, 为预防和治疗 COPD 提供临床参考^[13]。CD4⁺ CD25⁺ Treg 是新发现的 T 细胞亚群, 可负性调节免疫功能, 郝璐等^[14]研究发现, COPD 患者血液中 Treg 水平明显高于正常人群, CD4⁺ CD25⁺ Treg 可发挥拮抗免疫应答, 参与 COPD 疾病的发展和转归。本研究样本量较小, 需纳入多中心样本对象, 以验证研究结果; 同时本研究仅针对 COPD 症状严重程度分组, 未探讨预后等方面, 可作为下一步研究思路。

综上所述, Treg 亚群、DC 亚群和 NLR 对于评估 COPD 患者的症状严重程度和肺功能等具有重要的临床价值, 值得临床进一步研究并推广。

参 考 文 献

- [1] 何兴兵, 谢召峰. 慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭患者机械通气期间腹泻的危险因素分析[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(2): 128-129.
- [2] 胡春晓, 孙蓉媛, 张利华, 等. 布地格福吸入气雾剂联合茶碱治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(11): 2386-2391.
- [3] Scoditti E, Massaro M, Garbarino S, et al. Role of diet in chronic obstructive pulmonary disease prevention and treatment[J]. Nutrients, 2019, 11(6): 1357.
- [4] Haram A, Boland MR, Kelly ME, et al. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review[J]. J Surg Oncol, 2017, 115(4): 470-479.
- [5] 陈亚红. 有关《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018 年)》编写的几点说明[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(11): 853-855.
- [6] Lee CH, Lee J, Park YS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) assessment test scores corresponding to modified Medical Research Council grades among COPD patients[J]. Korean J Intern Med, 2015, 30(5): 629-637.
- [7] 穆迪, 王金亮, 葛须鑫. 吸烟的慢性阻塞性肺疾病患者痰液中蛋白激酶 R 样内质网激酶、真核翻译起始因子 2 α 水平与疾病严重程度及肺功能的关系[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(12): 849-852.
- [8] Wilkinson TMA. Immune checkpoints in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Eur Respir Rev, 2017, 26(144): 170045.
- [9] 卓超洲, 沈观乐, 余瑞林, 等. NLR、PLR 在慢性阻塞性肺疾病合并肺间质纤维化中的临床应用价值[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(12): 2161-2165.
- [10] 凌玲, 吕荣, 汤金梅, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者并发心力衰竭的预测价值[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(3): 196-198.
- [11] 罗德云, 陈菊屏. NLR 联合降钙素原对 COPD 急性加重期细菌感染患者预后价值探讨[J]. 天津医药, 2019, 47(10): 1054-1057.
- [12] Lee H, Um SJ, Kim YS, et al. Association of the neutrophil-to-lymphocyte ratio with lung function and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0156511.
- [13] 牛翠侠, 郑玉龙. 树突状细胞与 COPD 免疫调节[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(9): 1712-1715.
- [14] 郝璐, 张园. 慢性阻塞性肺疾病患者外周血 CD4⁺ CD25⁺ Treg 与 CD4⁺ CD25⁺ Treg 调节性 T 细胞和 Foxp3 的表达[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(3): 393-398.

(收稿日期: 2021-03-18)

(本文编辑: 余晓曼)