

## T 淋巴细胞亚群水平对 IPF 诊断及预后的评估价值

刘薇<sup>1</sup>, 张新<sup>1</sup>, 席素雅<sup>2</sup>, 王晓静<sup>1</sup>

(河北省胸科医院 1. 呼吸与危重症医学一科, 2. 感染性疾病科, 河北省石家庄市 050000)

[关键词] 特发性肺间质纤维化; T 淋巴细胞亚群; 预后

[摘要] **目的** 分析特发性肺间质纤维化(IPF)患者 T 淋巴细胞亚群变化及其与预后的关系。**方法** 选取 60 例 IPF 患者作为 IPF 组, 根据随访结果分为预后不良组和预后良好组, 另选取 30 例健康体检者作为对照组。比较各组外周血 T 淋巴细胞亚群水平, 分析 IPF 患者 T 淋巴细胞亚群水平与高分辨率计算机断层扫描(HRCT)纤维化评分、肺功能及预后的关系。**结果** 治疗前, IPF 组患者外周血 CD8<sup>+</sup>水平高于对照组, CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平低于对照组( $P < 0.05$ )。IPF 组患者入院时 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平与肺功能指标呈正相关, 与 HRCT 评分呈负相关( $P < 0.05$ ); CD8<sup>+</sup>水平与肺功能指标呈负相关, 与 HRCT 评分呈正相关( $P < 0.05$ )。预后良好组治疗后外周血 CD8<sup>+</sup>水平低于预后不良组, CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平高于预后不良组( $P < 0.05$ ); IPF 患者治疗后外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ROC 曲线下面积分别为 0.732、0.744、0.756、0.796( $P < 0.05$ )。**结论** T 淋巴细胞亚群水平与 IPF 患者的预后密切相关, CD8<sup>+</sup>高水平, CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>低水平可提示其预后不良。

[中图分类号] R563

[文献标识码] A

### Value of T lymphocyte subsets in the diagnosis and prognosis with IPF

LIU Wei<sup>1</sup>, ZHANG Xin<sup>1</sup>, XI Suya<sup>2</sup>, WANG Xiaojing<sup>1</sup>

(1. Department of Respiratory and Critical Medicine, 2. Department of Infectious Diseases, Hebei Thoracic Hospital, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

[KEY WORDS] idiopathic pulmonary interstitial fibrosis; T lymphocyte subsets; prognosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the value of T lymphocyte subsets in the diagnosis and prognosis with idiopathic pulmonary interstitial fibrosis (IPF). **Methods** Sixty patients with IPF were selected as the IPF group, and divided into poor prognosis group and good prognosis group according to the follow-up results. In addition, 30 healthy subjects were selected as the control group. The levels of peripheral blood T lymphocyte subsets in each group were compared, and the relationship between the levels of T lymphocyte subsets and fibrosis score, pulmonary function and prognosis of patients with IPF were analyzed by high-resolution computed tomography (HRCT). **Results** The levels of CD8<sup>+</sup> cells in IPF group were higher than those in the control group, while the levels of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> cells in IPF group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> cells were positively correlated with pulmonary function index and negatively correlated with HRCT score in the IPF group ( $P < 0.05$ ), the level of CD8<sup>+</sup> cells was negatively correlated with pulmonary function index, and positively correlated with HRCT score ( $P < 0.05$ ). The level of peripheral blood CD8<sup>+</sup> cells in good prognosis group was lower than that in the poor prognosis group after treatment, while the levels of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> cells were higher ( $P < 0.05$ ). The areas under the ROC curve of peripheral blood CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> in patients with IPF were 0.732, 0.744, 0.756 and 0.796 respectively ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The level of T lymphocyte subsets is closely related to the prognosis of IPF, the high expression of CD8<sup>+</sup> and the low expression of CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> may indicate poor prognosis.

特发性肺间质纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)病理表现为普通间质性肺炎, 以上皮细胞损伤、基底膜脱落、成纤维细胞增殖、间质炎症、

肺泡气体交换异常、细胞外基质过度沉积为主要特点<sup>[1]</sup>。IPF 以中年及以上人群多发, 疾病确诊后, 患者中位生存期仅为 3 年左右, 但不同个体间的生存

[收稿日期] 2021-09-03

[修回日期] 2022-03-13

[基金项目] 河北省医学科学研究课题计划项目(20211243)

[作者简介] 刘薇, 硕士, 主治医师, 研究方向为慢性呼吸系统疾病, E-mail 为 liuwei\_ziyu10@163.com。通信作者王晓静, 主任医师, 研究方向为呼吸危重症, E-mail 为 971180018@qq.com。

时间存在差异<sup>[2]</sup>。IPF 在多条信号转导通路的共同作用下促使肺纤维化发生<sup>[3]</sup>。T 淋巴细胞具细胞免疫执行功能,在调节免疫细胞生长和分化方面具有重要作用,其在外周血的水平一定程度上反映了患者免疫功能,机体正常免疫稳定与 T 淋巴细胞各亚群的数量和功能息息相关<sup>[4]</sup>。本文探讨 IPF 患者外周血 T 淋巴细胞亚群水平变化,分析其对 IPF 诊断及预后评估的应用价值,报道如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 5 月—2020 年 5 月本院 60 例 IPF 住院患者作为 IPF 组,男性 26 例,女性 34 例;年龄 49~77 岁,平均(60.09±10.07)岁;病程 6~24 个月,平均(15.93±3.91)个月;体质指数 20.8~28.0 kg/m<sup>2</sup>,平均(24.59±2.81)kg/m<sup>2</sup>;改良版英国医学研究会呼吸困难量表(MMRC)分级:2 级 22 例,3 级 24 例,4 级 14 例;有吸烟史 24 例。纳入标准:①符合 2000 年美国胸科学会 IPF 诊断标准<sup>[5]</sup>;②年龄≥18 岁;③患者表现为进行性呼吸困难;④病程在 3 个月及以上;⑤既往无肺外伤史、结核史等;⑥医院伦理委员会批准,患者及家属签字同意。排除标准:①合并其他类型的呼吸系统疾病;②合并自身免疫性疾病;③合并其他急重症;④恶性肿瘤;⑤合并急慢性感染;⑥近期接受免疫抑制剂治疗。另选取 30 例健康体检者作为对照组,男性 13 例,女性 17 例;年龄 53~79 岁,平均(67.10±5.77)岁;体质指数 20.9~27.1 kg/m<sup>2</sup>,平均(23.91±2.63)kg/m<sup>2</sup>;有吸烟史 13 例。两组患者性别、年龄、体质指数、吸烟史比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 治疗方法

IPF 患者均予以吸氧、补液、纠正电解质平衡和对症疗法。感染者进行病原菌培养和抗感染治疗,存在过度炎性反应或肾功能不全者予以糖皮质激素。治疗时间为 1 个月。

### 1.3 肺功能指标检测

采用 Master Screen 肺功能仪测定肺总量(total lung capacity, TLC)、第 1 秒用力呼气量占预计值百分比(forced expiratory volume in one second as a percentage of predicted values, FEV1pred%)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC),并检测一氧化碳弥散占预计值百分比(carbon monoxide dispersion as a percentage of predicted values, DLCOpred%),测量 3

次,取最大值<sup>[6]</sup>。

### 1.4 外周血 T 淋巴细胞水平检测

对照组取体检时空腹静脉血 3 mL, IPF 组分别于入院时(治疗前)及治疗结束时取空腹静脉血 3 mL。采用贝克曼流式细胞仪(美国 BD 公司)测定外周血 T 淋巴细胞亚群(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)水平。操作步骤严格按试剂盒说明书进行<sup>[7]</sup>。

### 1.5 高分辨率 CT 评分

IPF 组患者入院时进行高分辨率 CT 扫描(HRCT)检查。采用美国 GE Light Speed VCT 64 排 CT 扫描仪,患者取仰卧位,呼气末进行平扫,扫描范围为肺尖至膈顶。参数设置:层厚、准直、层间距、矩阵分别为 1.25 mm、1.5 mm、10 mm、512×512;管电流、电压分别为 250 mA、120 kV。高空间分辨率重建。肺窗(窗宽、窗位分别为 2 000 HU、-550 HU)、纵膈窗(窗宽、窗位分别为 450 HU、55 HU)拍摄 CT 片,观察肺间质病变情况。将主动脉弓、右下肺静脉作为界限,将肺区分为上、中、下 3 个部分区,采用 HRCT 评分<sup>[8]</sup>观察肺纤维化病变和受累情况。分值越高,病变和受累情况越严重。

### 1.6 随访

IPF 组患者通过门诊复查或电话、微信随访,随访 6 个月。统计患者急性加重、肺并发症及死亡事件的发生情况。发生上述情况者纳入预后不良组,否则为预后良好组。

### 1.7 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验,ROC 曲线下面积评估外周血 T 淋巴细胞亚群对 IPF 预后的评估价值,外周血 T 淋巴细胞亚群与各指标的关系采用 Spearman 相关性分析, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组入院时外周血 T 淋巴细胞亚群水平比较

IPF 组外周血 CD8<sup>+</sup> 水平高于对照组, CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平低于对照组( $P<0.05$ ;表 1)。

### 2.2 两组入院时肺功能指标水平及 HRCT 评分比较

IPF 组肺功能指标 FVC、TLC、FEV1pred%、DLCOpred% 水平低于对照组, HRCT 评分高于对照组( $P<0.05$ ;表 2)。

表 1 两组入院时外周血 T 淋巴细胞亚群水平比较

分组	n	CD3 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /%	CD8 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
对照组	30	69.63±8.91	42.91±5.22	27.33±4.45	1.57±0.31
IPF 组	60	58.20±10.24 <sup>a</sup>	35.20±4.57 <sup>a</sup>	32.72±5.60 <sup>a</sup>	1.08±0.20 <sup>a</sup>

注:a 为  $P<0.05$ ,与对照组比较。

表 2 两组肺功能指标水平及 HRCT 评分比较

分组	n	FVC/L	TLC/L	FEV1pred%	DLCOpred%	HRCT 评分/分
对照组	30	3.51±1.02	3.80±0.93	82.97±9.71	90.26±15.96	1.49±0.39
IPF 组	60	1.84±0.39 <sup>a</sup>	2.09±0.62 <sup>a</sup>	54.51±14.09 <sup>a</sup>	67.39±18.77 <sup>a</sup>	5.62±1.51 <sup>a</sup>

注:a 为  $P<0.05$ ,与对照组比较。

### 2.3 IPF 组入院时 T 淋巴细胞亚群水平与肺功能指标及 HRCT 评分的相关性分析

IPF 组患者入院时 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平与 FVC、TLC、FEV1pred%、DLCOpred% 呈正相关,与 HRCT 评分呈负相关 ( $P<0.05$ ); CD8<sup>+</sup> 水平与 FVC、TLC、FEV1pred%、DLCOpred% 呈负相关,与 HRCT 评分呈正相关 ( $P<0.05$ ; 表 3)。

### 2.4 不同预后状态 IPF 患者治疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群水平比较

随访 6 个月,IPF 患者发生 IPF 急性加重 7 例,

肺动脉高压 4 例,肺气肿 2 例,呼吸衰竭 1 例,另有 1 例随访 2 个月时死亡。预后良好组 45 例,预后不良组 15 例;预后良好组治疗后 CD8<sup>+</sup> 低于预后不良组,CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 高于预后不良组 ( $P<0.05$ ; 表 4)。

### 2.5 IPF 患者治疗后 T 淋巴细胞亚群水平变化对患者预后的预测价值

IPF 患者治疗后外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 预测患者预后 ROC 曲线下面积分别为 0.732、0.744、0.756、0.796 ( $P<0.05$ ; 表 5)。

表 3 IPF 组入院时 T 淋巴细胞亚群与肺功能指标及 HRCT 评分相关性

指标	FVC		TLC		FEV1pred%		DLCOpred%		HRCT 评分	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
CD3 <sup>+</sup>	0.275	0.001	0.236	0.005	0.209	0.014	0.228	0.008	-0.406	<0.001
CD4 <sup>+</sup>	0.342	<0.001	0.339	<0.001	0.353	<0.001	0.406	<0.001	-0.527	<0.001
CD8 <sup>+</sup>	-0.309	<0.001	-0.315	<0.001	-0.327	<0.001	-0.372	<0.001	0.493	<0.001
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	0.415	<0.001	0.426	<0.001	0.408	<0.001	0.491	<0.001	-0.628	<0.001

表 4 不同预后状态 IPF 患者治疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群水平比较

分组		CD3 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /%	CD8 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
预后良好组 (n=45)	治疗前	58.43±9.09	35.41±5.06	32.49±4.93	1.09±0.19
	治疗后	65.02±6.13	39.08±3.24	30.01±3.28	1.30±0.19
预后不良组 (n=45)	治疗前	57.51±8.23	34.57±4.18	33.41±5.14	1.03±0.21
	治疗后	60.83±5.75 <sup>a</sup>	36.77±3.49 <sup>a</sup>	32.78±3.57 <sup>a</sup>	1.12±0.17 <sup>a</sup>

注:a 为  $P<0.05$ ,与预后良好组治疗后比较。

表 5 治疗后外周血 T 淋巴细胞亚群水平变化对患者预后的预测价值

指标	临界值	AUC	95% CI	P	灵敏度	特异度
CD3 <sup>+</sup>	64.10%	0.732	0.580 ~ 0.884	0.008	0.533	0.933
CD4 <sup>+</sup>	39.20%	0.744	0.600 ~ 0.887	0.005	0.667	0.800
CD8 <sup>+</sup>	30.30%	0.756	0.617 ~ 0.894	0.003	0.800	0.667
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1.34	0.796	0.661 ~ 0.932	0.001	0.800	0.756

### 3 讨论

T 淋巴细胞发挥免疫和调节作用,其中 CD3<sup>+</sup>是成熟 T 淋巴细胞标志,反映活化 T 淋巴细胞活化水平;CD4<sup>+</sup>为辅助性 T 细胞,协助 T、B 淋巴细胞免疫应答;CD8<sup>+</sup>可分泌杀伤靶细胞的物质来诱导细胞凋亡<sup>[9]</sup>。Galati 等<sup>[10]</sup>研究结果显示,IPF 患者 CD8<sup>+</sup>T 细胞存在异常增生,表现出细胞介导的病理反应。本文 IPF 患者入院时,CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平低于对照组,CD8<sup>+</sup>水平高于对照组,提示 T 淋巴细胞参与 IPF 疾病的发生。IPF 病理改变主要特点在于肺组织成纤维细胞异常增殖、细胞外基质沉积、炎症细胞浸润,引起不可逆肺组织破坏,导致肺功能异常。CD8<sup>+</sup>介导的细胞毒性作用破坏了机体肺实质,释放蛋白酶降解结缔组织;此外 T 细胞辅助 B 细胞增殖,促进粒细胞活化,自由基释放,导致肺组织细胞杀伤<sup>[11]</sup>。本文 IPF 患者入院时肺功能水平与外周血 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平呈正相关,与 CD8<sup>+</sup>水平呈负相关,与郝月琴等<sup>[12]</sup>研究结果一致,提示 CD8<sup>+</sup>淋巴细胞可加重 IPF 患者小气道通气功能障碍,CD4<sup>+</sup>淋巴细胞则反之。

本文显示 IPF 患者入院时 HRCT 评分与外周血 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平呈负相关,与 CD8<sup>+</sup>水平呈正相关,进一步提示 IPF 患者肺纤维化与免疫紊乱关系密切,随机体炎症反应加重,肺组织细胞外基质合成与降解均受到严重影响,纤维化进程加快,免疫功能与肺纤维化二者相互影响。Kim 等<sup>[13]</sup>研究显示,IPF 病程中机体免疫功能持续低下与患者预后相关,提高机体免疫有可能改善患者肺纤维化,提高生存率。本文预后良好组与预后不良组入院时外周血 T 淋巴细胞亚群水平比较虽无明显差异,但预后良好组治疗后患者外周血 CD8<sup>+</sup>细胞水平低于预后不良组,CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>细胞水平高于预后不良组,提示 IPF 患者治疗后 T 淋巴细胞亚群变化趋势与患者预后相关,预后良好组患者治疗后外周血 T 淋巴细胞亚群水平改善效果明显。治疗后外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>预测患者预后 ROC 曲线下面积提示 T 细胞亚群水平对 IPF 患者预后具有一定的预测价值。

综上所述,IPF 患者 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>呈现低水平,CD8<sup>+</sup>呈现高水平,T 细胞亚群对 IPF 疾病诊断具有较高的评估价值,且患者免疫功能水平与肺功能呈正相关,与肺纤维化程度呈负相关,患者治疗后 T 淋巴细胞亚群水平改善效果与其预后状态相关。

### [参考文献]

- [1] NWAFOR E O, LU P, LIU Y, et al. Active components from traditional herbal medicine for the potential therapeutics of idiopathic pulmonary fibrosis: a systemic review[J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(5): 1093-1114.
- [2] DOREY-STEIN Z L, SHAPIRO W, ZHAO H, et al. Effect of antifibrotic therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing lung transplant in the peri and post-operative period [J]. *Respir Med*, 2021, 190(17): 106599.
- [3] KARMAN J, WANG J, BODEA C, et al. Lung gene expression and single cell analyses reveal two subsets of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) patients associated with different pathogenic mechanisms[J]. *PLoS One*, 2021, 16(3): e0248889.
- [4] 吕颖, 吴珺, 徐蕤, 等. 大面积脑梗死合并肺部感染外周血 T 淋巴细胞亚群及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值水平变化及意义[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(16): 2447-2451.
- [5] AMERICAN T S. American thoracic society. idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. international consensus statement. American thoracic society (ATS), and the european respiratory society (ERS) [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(2 Pt 1): 646-664.
- [6] MARTIN A L, MARVEL J, FAHRBACH K, et al. The association of lung function and St. George's respiratory questionnaire with exacerbations in COPD: a systematic literature review and regression analysis [J]. *Respir Res*, 2016, 17(16): 40.
- [7] KOKUINA E, BREFF-FONSECA M C, VILLEGAS-VALVERDE C A, et al. Normal values of T, B and NK lymphocyte subpopulations in peripheral blood of healthy cuban adults [J]. *MEDICC Rev*, 2019, 21(2/3): 16-21.
- [8] RAGHU G, COLLARD H R, EGAN J J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(6): 788-824.
- [9] 杨晨曦, 雷玲. 白细胞介素-35 调节辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞平衡在系统性硬化病中的作用机制研究 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2021, 25(9): 639-642.
- [10] GALATI D, ZANOTTA S, POLISTINA G E, et al. Circulating dendritic cells are severely decreased in idiopathic pulmonary fibrosis with a potential value for prognosis prediction [J]. *Clin Immunol*, 2020, 215(5): 108454.
- [11] CHOE J, KWON B S, DO K H, et al. Diagnostic and prognostic implications of 2018 guideline for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 16481.
- [12] 郝月琴, 王欣, 李猛, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者 T 细胞亚群变化及 CD8<sup>+</sup>~+CD28<sup>+</sup>~+T 细胞与 C 反应蛋白相关性探讨 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2020, 19(1): 75-77.
- [13] KIM H C, SONG J S, PARK S, et al. Histologic features suggesting connective tissue disease in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 21137.

(此文编辑 蒋湘莲)