

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.16.008

尘肺并发肺结核患者外周血 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞计数和 ADA 水平改变及临床意义^{*}

王 维¹, 何 杰², 周 取¹, 刘文彬^{3△}

1. 重庆市第六人民医院实验医学中心, 重庆 400060; 2. 重庆市人文科技学院计算机工程学院, 重庆 401524;
3. 重庆大学附属肿瘤医院肝胆胰肿瘤科, 重庆 400030

摘 要:目的 探讨尘肺并发肺结核患者外周血 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞计数和血清腺苷脱氢酶(ADA)水平变化及其临床意义。方法 选取 2017 年 1 月至 2019 年 11 月重庆市第六人民医院门诊及住院 54 例尘肺患者(尘肺组)和尘肺并发肺结核患者 34 例(尘肺并发肺结核组)作为研究对象,另选取该院体检健康者 33 例作为对照组。采用全自动细胞可视化检测系统测定尘肺组和尘肺并发肺结核组 CD4⁺ T 细胞计数、CD8⁺ T 细胞计数,同时采用速率法检测各组血清 ADA 水平,并分析各组 T 细胞计数与 ADA 水平相关性。结果 尘肺组和尘肺并发肺结核组 CD4⁺ T 细胞计数均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。尘肺组 CD8⁺ T 细胞计数高于尘肺并发肺结核组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。尘肺并发肺结核组 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值均低于对照组和尘肺组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组、尘肺组和尘肺并发肺结核组血清 ADA 水平分别为(11.47±3.97)U/L、(13.01±3.28)U/L 和(20.79±4.78)U/L,尘肺并发肺结核组血清 ADA 水平均高于对照组和尘肺组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。尘肺组中 CD4⁺ T 细胞计数、CD8⁺ T 细胞计数与血清 ADA 水平呈正相关($r = 0.11, 0.17, P = 0.43, 0.23$);尘肺并发肺结核组 CD4⁺ T 细胞计数、CD8⁺ T 细胞计数与血清 ADA 水平呈负相关($r = -0.36, -0.31, P = 0.03, 0.07$)。结论 外周血 CD4⁺ T 细胞计数、CD8⁺ T 细胞计数和血清 ADA 水平对于提示尘肺患者发生肺结核感染具有一定临床意义。

关键词:尘肺; 肺结核; CD4⁺ T 细胞计数; CD8⁺ T 细胞计数; 腺苷脱氢酶

中图法分类号:R135.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)16-2299-04

Clinical significance and changes of CD4⁺ and CD8⁺ T cell count and ADA levels in peripheral blood of pneumoconiosis patients with pulmonary tuberculosis^{*}

WANG Wei¹, HE Jie², ZHOU Qu¹, LIU Wenbin^{3△}

1. Experimental Medical Center, the Sixth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400060, China; 2. School of Computer Engineering, Chongqing College Humanities, Science and Technology, Chongqing 401524, China; 3. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Oncology, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China

Abstract: Objective To investigate the changes of CD4⁺ and CD8⁺ T cell count and serum adenosine dehydrogenase (ADA) levels in pneumoconiosis patients with pulmonary tuberculosis and their clinical significance. **Methods** From January 2017 to November 2019, 54 outpatient and inpatient patients with pneumoconiosis (pneumoconiosis group) and 34 patients with pneumoconiosis complicated with pulmonary tuberculosis (pneumoconiosis complicated with pulmonary tuberculosis group) in Chongqing Sixth People's Hospital were selected as the research objects, and 33 healthy patients in a hospital were selected as the control group. CD4⁺ T cell count and CD8⁺ T cell count in pneumoconiosis group and pneumoconiosis complicated with pulmonary tuberculosis group were measured by automatic cell visualization detection system. Meanwhile, serum ADA level in each group was detected by rate method, and the correlation between T cell count and ADA level in each group was analyzed. **Results** CD4⁺ T cell count in both pneumoconiosis group and pneumoconiosis complicated with pulmonary tuberculosis group were lower than those in control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The number of CD8⁺ T cell count in the pneumoconiosis group was higher than

^{*} 基金项目:重庆市南岸区决策咨询与管理创新研究计划项目(2019NAKJ06)。

作者简介:王维,女,主管技师,主要从事病原微生物感染和致病机制研究。△ 通信作者,E-mail:cqmuwangwei@163.com。

that in the pneumoconiosis group with pulmonary tuberculosis, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The $CD4^+$ / $CD8^+$ T cell ratio of pneumoconiosis complicated with pulmonary tuberculosis group was lower than that of the control group and pneumoconiosis group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The serum ADA levels of the control group, the pneumoconiosis group, and the pneumoconiosis complicated with pulmonary tuberculosis group were (11.47 ± 3.97) U/L, (13.01 ± 3.28) U/L and (20.79 ± 4.78) U/L, respectively. The serum ADA levels of the pneumoconiosis complicated with pulmonary tuberculosis group were higher than those of the control group and the pneumoconiosis group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). $CD4^+$ T cell count and $CD8^+$ T cell count in pneumoconiosis group were positively correlated with serum ADA level ($r = 0.11, 0.17, P = 0.43, 0.23$). $CD4^+$ T cell count and $CD8^+$ T cell count were negatively correlated with serum ADA level in pneumoconiosis complicated with pulmonary tuberculosis ($r = -0.36, -0.31, P = 0.03, 0.07$). **Conclusion** $CD4^+$ T cell count, $CD8^+$ T cell count and serum ADA level in pneumoconiosis patients have certain clinical significance for pulmonary tuberculosis infection.

Key words: pneumoconiosis; pulmonary tuberculosis; $CD4^+$ T cells count; $CD8^+$ T cells count; adenosine dehydrogenase

尘肺病是由于工人长期吸入的矿物性粉尘在肺内滞留所致的以组织弥漫性纤维化为主要病变的全身性疾病,是我国发病率最高、危害最严重的职业病^[1]。若粉尘长时间滞留在肺中,可直接或间接介导肺巨噬细胞、成纤维细胞和胶原蛋白积累,导致进行性缺血性坏死,间质纤维化和呼吸衰竭^[2]。尘肺患者肺组织纤维化和大量巨噬细胞损伤等因素,为结核分枝杆菌的感染提供了有利机会,使肺结核成为尘肺病常见的并发症,也进一步加速了尘肺患者病情发展^[3-4]。有研究指出,尘肺病患者免疫细胞会延缓肺部纤维化并加速炎症的消退,提示尘肺病患者免疫系统调节功能存在缺陷^[5]。腺苷脱氢酶(ADA)在 T 淋巴细胞发育和分化中发挥着极其重要的作用,其活性与免疫功能密切相关,是活动性肺结核辅助性 T 淋巴细胞的重要标志物^[6]。同时 ADA 对体内积液的结核感染具有一定的诊断价值。鉴于此,本文将对尘肺并发肺结核患者的外周血 $CD4^+$ T 细胞计数、 $CD8^+$ T 细胞计数和血清 ADA 水平进行特征分析,试图通过对比研究探讨其临床意义,为尘肺并发肺结核感染的预防和治疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2019 年 11 月重庆市第六人民医院门诊及住院 54 例尘肺患者(尘肺组)和尘肺并发肺结核患者 34 例(尘肺并发肺结核组)作为研究对象,其诊断标准参照 GBZ70-2015《职业性尘肺病的诊断》和 WS288-2017《肺结核诊断》标准^[7-8]。排除骨折与骨质疏松、严重内分泌疾病和/或严重代谢疾病及严重肝、肾疾病患者。尘肺组中男 39 例、女 15 例,平均年龄为 (56.9 ± 1.9) 岁;尘肺并发肺结核组中男 25 例、女 9 例,平均年龄为 (59.6 ± 2.7) 岁。另选取本院体检健康者 33 例作为对照组,其中

男 18 例、女 15 例,平均年龄为 (46.2 ± 1.8) 岁,对照组均无肺部疾患、无其他病变且各项生化、影像等检测指标和表现均正常。

1.2 方法 采集所有入选对象清晨空腹外周静脉血 6 mL,其中 2 mL 加入乙二胺四乙酸二钾抗凝管中,混匀后用于检测 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T 细胞计数,另 4 mL 分离血清后检测 ADA 水平。 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T 细胞计数检测系统为 SemiBio CD,仪器试剂均购自上海汇中细胞生物科技有限公司。细胞计数操作过程严格按照说明书进行,主要分为稀释血样、孵育、洗染和计数,最后采用 SemiBio CytoCounter 全自动细胞可视化检测系统对玻片上的细胞放大成像,高速、精确扫描玻片上固定的细胞后自动定位、聚焦,根据特异性细胞标志识别并得出结果。血清 ADA 使用速率法在贝克曼 AU5800 全自动生化分析仪进行检测,检测试剂采用重庆中元生物技术有限公司。

1.3 统计学处理 采用 GraphPad Prism 5.01 进行数据管理和分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析,检验水准 $\alpha = 0.05$ (双侧)。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

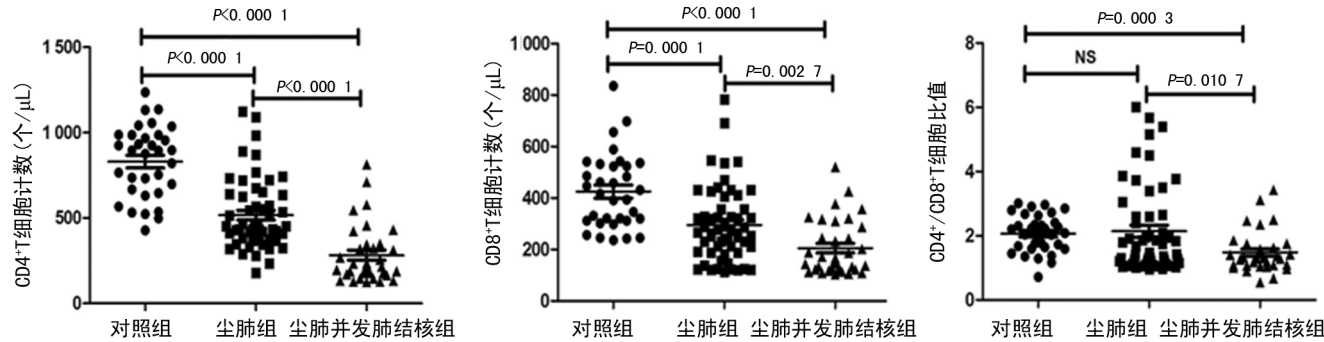
2.1 各组 $CD4^+$ T 细胞计数、 $CD8^+$ T 细胞计数、 $CD4^+$ / $CD8^+$ T 细胞比值结果比较 尘肺组和尘肺并发肺结核组 $CD4^+$ T 细胞计数均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与尘肺组相比,尘肺并发肺结核组 $CD4^+$ T 细胞计数明显减少,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。尘肺组和尘肺并发肺结核组 $CD8^+$ T 细胞计数均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。尘肺组 $CD8^+$ T 细胞计数高于尘肺并发肺结核组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。尘肺并发肺结

核组 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值均低于对照组和尘肺组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1、图 1。

表 1 各组 CD4⁺ T 细胞计数、CD8⁺ T 细胞计数、CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值结果比较

组别	<i>n</i>	CD4 ⁺ T 细胞计数(个/μL)	CD8 ⁺ T 细胞计数(个/μL)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 细胞比值
对照组	33	830.00±36.34	425.20±25.23	2.063 0±0.101 1
尘肺组	54	516.60±28.04 ^a	295.60±19.97 ^a	2.142 0±0.185 3
尘肺并发肺结核组	34	282.30±29.41 ^{ab}	205.60±18.45 ^{ab}	1.481 0±0.112 3 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与尘肺组比较,^b $P<0.05$ 。



注:NS 表示两组比较差异无统计学意义。

图 1 各组 CD4⁺ T 细胞计数、CD8⁺ T 细胞计数、CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值比较

2.2 各组 ADA 水平比较 对照组、尘肺组和尘肺并发肺结核组血清 ADA 水平分别为(11.47±3.97)U/L、(13.01±3.28)U/L 和(20.79±4.78)U/L,尘肺并发肺结核组血清 ADA 水平均高于对照组和尘肺组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 2。

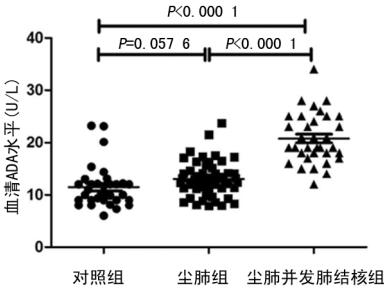


图 2 各组血清 ADA 水平比较

2.3 CD4⁺ T 细胞计数、CD8⁺ T 细胞计数与 ADA 水平相关性分析 尘肺组中 CD4⁺ T 细胞计数、CD8⁺ T 细胞计数与血清 ADA 水平呈正相关($r=0.11, 0.17, P=0.43, 0.23$);尘肺并发肺结核组 CD4⁺ T 细胞计数、CD8⁺ T 细胞计数与血清 ADA 水平呈负相关($r=-0.36, -0.31, P=0.03, 0.07$)。

3 讨论

尘肺患者因长期被粉尘刺激,气道发生炎症引起分泌物增加,气道清除功能减弱,易被微生物定植和侵入。由于尘肺患者肺组织纤维化和部分免疫细胞吞噬粉尘后裂解释放炎症因子等进一步加剧肺组织损伤,为结核分枝杆菌的生长繁殖创造了极好条件,使肺结核成为尘肺病常见的并发症^[3]。当尘肺并

发肺结核后,结核分枝杆菌引的起免疫应答及病理改变使得病情进展迅速,病死率远高于普通尘肺患者^[3]。尘肺患者并发肺结核确诊主要依赖于痰涂片、培养和病理学证据,但痰涂片、培养和病理学检查阳性率较低,受取材等影响,易出现漏诊。因此,寻找尘肺并发肺结核感染的实验室检测指标,及时诊治,对改善患者的病情,有效控制肺结核在尘肺患者中的传播意义重大。

肺结核的发生、发展和转归不仅与细菌的载量和毒力相关,而且受宿主免疫功能的影响^[9-10]。宿主肺结核免疫以细胞免疫为主,也是反映宿主免疫功能的重要指标^[11]。为进一步探讨 T 淋巴细胞在尘肺并发肺结核中的作用,本研究比较了对对照组、尘肺组和尘肺并发肺结核组 CD4⁺ T 细胞计数和 CD8⁺ T 细胞计数,与前期研究结果一致^[12],尘肺并发肺结核组 CD4⁺ T 细胞计数和 CD8⁺ T 细胞计数远低于对照组和尘肺组,提示 CD4⁺ T 细胞计数和 CD8⁺ T 细胞计数检测有望成为尘肺患者并发肺结核感染的辅助诊断指标。

ADA 是体内参与嘌呤核苷酸代谢的酶类,主要存在于肺组织和部分淋巴细胞中^[13]。在肺结核患者体内,T 淋巴细胞吞噬结核分枝杆菌后被破坏,大量 ADA 释放入血,因此表现出患者受到结核分枝杆菌的感染时血清中 ADA 水平增加^[14]。本研究发现,与对照组和尘肺组相比,尘肺并发肺结核组血中 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞计数都明显减少,但 ADA 水平却明

显增加,且 CD4⁺ T 细胞计数与 ADA 水平呈负相关。本研究结果提示,动态监测尘肺患者淋巴细胞计数和 ADA 水平变化趋势对并发肺结核感染的诊断具有一定的意义。

综上所述,动态监测尘肺患者外周血 T 淋巴细胞和 ADA 水平对提示尘肺并发肺结核感染具有临床意义。本研究的局限性在于未对各组 T 淋巴细胞计数和 ADA 水平绘制受试者工作特征曲线分析其在尘肺并发肺结核病诊断中的灵敏度和特异度。用最佳临界值来鉴别尘肺患者是否伴发结核感染还需进一步扩大样本量来探讨。

参考文献

[1] 徐希娴,赵赞梅. 尘肺病例的发病特点分析[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2011,29(4):303-305.

[2] MO J, WANG L, AU W, et al. Prevalence of coal workers' pneumoconiosis in China: a systematic analysis of 2001—2011 studies[J]. Int J Hyg Envir Health, 2014, 217(1):46-51.

[3] JUAN L I, WU Y, YONG H J, et al. The role of fibrocyte in the pathogenesis of silicosis[J]. Bio Envir Sci, 2018, 31(4):311.

[4] 黎东霞,杨梅,张箭. 尘肺合并肺结核研究进展[J]. 工业卫生与职业病, 2015, 22(6):468-470.

[5] 杨晓涵,张振玲,贾强. T 淋巴细胞亚群在肺纤维化发生发展中作用研究进展[J]. 中国职业医学, 2018, 45(5):108-113.

[6] 刘钊,李宝平,郭宁. 尘肺合并肺结核相关实验室检查的研究进展[J]. 工业卫生与职业病, 2016, 42(6):472-474.

[7] 蔡志春. 对 GBZ70-2015《职业性尘肺病的诊断》的理解[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2016, 34(11):866-867.

[8] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 关于发布《结核病分类》等两项强制性卫生行业标准的通告[EB/OL]. (2017-11-09)[2020-03-25]. <http://www.nhc.gov.cn/fzs/s7852d/201711/0819ad84540b4d97a1644bbc6ec4306d.shtml>.

[9] 冀萍,梅早仙. 宿主免疫功能低下所致肺结核病 33 例分析[J]. 赣南医学院学报, 2012, 20(6):854-856.

[10] 段新亚,卢绍蓉,王宏泽. CD4 T 淋巴细胞水平与肺结核患者发病的相关性研究[J]. 云南医药, 2019, 40(1):88-90.

[11] 中华人民共和国卫生部. 肺结核门诊诊疗规范(2012 年版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013, 5(3):73-75.

[12] 张青,肖和平,栗波. 肺结核患者外周血 CD4CD25^{high} T 细胞的临床意义初探[J]. 中国防痨杂志, 2011, 33(2):25-28.

[13] 陈坤伦. 血清及胸腔积液 ADA、CRP 联合检测在肺结核和肺癌中的鉴别诊断价值[J]. 中国乡村医药, 2014, 23(12):19-20.

[14] 张春,李俊,周晓俊,等. 肺结核患者血清 ADA、CRP 水平变化的观察[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 22(7):22-23.

(收稿日期:2020-03-26 修回日期:2020-07-16)

(上接第 2298 页)

[8] 朱忠,唐慧琳,陈伟富,等. 血清降钙素原与 C-反应蛋白及白细胞介素-6 的检测对四肢闭合性骨折术后早期感染的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(18):4155-4157.

[9] SACO M, HOWE N, NaATHOO R, et al. Topical antibiotic prophylaxis for prevention of surgical wound infections from dermatologic procedures: a systematic review and meta-analysis[J]. J Dermatol Treat, 2015, 26(2):151-158.

[10] HUA X, TAO H, FANG W, et al. Single-stage in situ suture repair of multiple-ligament knee injury: a retrospective study of 17 patients (18 knees)[J]. BMC, 2016, 17(1):41-45.

[11] DU W, HU X, SHEN Y, et al. Surgical management of a-

cute compartment syndrome and sequential complications[J]. BMC, 2019, 20(1):98-102.

[12] 李承威,武蕾蕾,王德平,等. 血清降钙素原、C-反应蛋白及白细胞介素-6 联合检测在全髋关节置换术后感染诊断中的价值[J]. 科学技术与工程, 2019, 19(10):32-36.

[13] 徐妍君,杨尹默. 降钙素原在腹腔感染诊治中应用的现状与进展[J]. 中华外科杂志, 2019, 57(8):638-640.

[14] 张应龙,刘维,龙宇,等. 中性粒细胞百分比及 C-反应蛋白在颈部多间隙感染诊断中的应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(15):2343-2347.

[15] 丁彩田,富海琴,张勤中,等. 骨折患者术后医院感染炎症因子与 ESR 表达的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(2):277-279.

(收稿日期:2020-03-01 修回日期:2020-06-24)