

本文引用格式:彭玲,程洁,李勇.外周血T淋巴细胞亚群的绝对值和百分比对初治肺结核患者非计划再入院的预测价值[J].安徽医学,2023,44(12):1467-1471.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.12.010

· 临床医学 ·

外周血T淋巴细胞亚群的绝对值和百分比对初治肺结核患者非计划再入院的预测价值

彭玲 程洁 李勇

[摘要] 目的 探讨外周血T淋巴细胞亚群的绝对值和百分比对初治肺结核患者非计划再入院的预测价值。方法 回顾性总结2020年10月至2022年6月安徽省胸科医院初治肺结核患者60例的临床资料,患者均接受标准疗程的抗结核治疗,根据出院后3个月内是否非计划再入院分为再入院组($n=23$ 例)和无再入院组($n=37$ 例)。比较两组患者临床资料和血生化,采用流式细胞仪检测CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T细胞绝对值和百分比,计算CD4⁺/CD8⁺。结果 再入院组基线结核分枝杆菌培养阳性率高于无再入院组,合并疾病和药物不良反应增多,差异有统计学意义($P<0.05$)。再入院组基线尿素氮、CD3⁺、CD4⁺、CD3⁺T、CD4⁺T、CD8⁺T比值比无再入院组下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。将上述比较差异有统计学意义的指标作为自变量,因指标之间存在共线性问题,进行主成分分析后,得出纳入进行回归分析的自变量为:尿素氮、CD3⁺T、CD4⁺T、有合并疾病、分枝杆菌培养阳性、CD3⁺T比值、CD4⁺比值、CD8⁺比值,进一步logistic回归显示CD4⁺T是患者再入院的影响因素($P<0.05$)。根据回归结果构建风险预测模型,经ROC分析显示:联合预测的AUC达0.973,灵敏度94.60%、特异度95.70%。结论 初治肺结核患者外周血CD4⁺水平下降与出院后3个月内非计划再入院的有密切的关系。

[关键词] 肺结核;非计划再入院;T淋巴细胞;影响因素

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.12.010

调查报告显示,发展中国家的肺结核发病率仍然较高,随着耐药菌的不断产生,导致抗结核的临床疗效不断下降,结核病进展和复发风险升高,预后不理想^[1]。尽管标准疗程的规范化抗结核方案对初治肺结核有较好的转阴率,但是,临床观察发现非计划再入院的发生率约10%~50%,峰值通常出现在出院后3个月^[2-3]。目前,对于初治肺结核患者出院后3个月内非计划再入院的研究报道较少。部分研究提示,非计划再入院与临床疗效差、耐药风险升高以及生存预后不理想密切相关^[4-5]。此外,机体免疫功能也是影响抗结核疗效、营养状态以及临床预后的重要因素^[6]。有研究显示,T细胞绝对值可能更客观反映机体的免疫能力^[7]。既往研究主要集中在T细胞亚群的百分比,未报道具体数值。基于此,本研究主要探讨外周血T淋巴细胞亚型的绝对值和百分比对预测非计划再入院的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2020年10月至2022年6月安徽省胸科医院初治肺结核患者60例的临床资料,其中男性33例,女性27例,年龄19~82岁,平均(45.8±19.2)岁,身体质量指数20.8~25.6 kg/m²,平均

(22.9±2.6) kg/m²,病程1~5个月,平均(3.5±1.3)个月。纳入标准:①年龄>18岁;②符合肺结核的诊断标准,初次接受标准疗程的抗结核治疗;③签署研究同意书,临床资料完整。排除标准:①单纯肺外结核、原发肺癌、呼吸衰竭、重症肺炎;②严重心肝肾功能障碍,对抗结核药物不耐受;③自行更改用药方案以及失随访者。本研究经过医院伦理委员会审批符合伦理豁免。

1.2 研究方法 60例患者初次入院后完善相关影像学 and 血生化检查,根据患者身体状况制定恰当的抗结核方案,参照国际和国内相关指南^[8]进行。出院后遵医嘱用药,根据出院后3个月内是否非计划再入院分为再入院组($n=23$ 例)和无再入院组($n=37$ 例)。非计划再入院定义为因结核疾病进展、药物不良反应以及结核相关疾病变化需要住院接受治疗,排除定期复查以及其他非结核相关疾病的住院治疗^[9]。

1.3 观察指标 ①比较两组患者临床资料,主要包括性别、年龄、身体质量指数、吸烟史、合并疾病、肺结核病原学分类和病程、是否合并肺外结核、基线结核分枝杆菌培养阳性率和药物不良反应。其中合并疾病包括高血压、糖尿病、慢性肺炎、慢性阻塞性肺疾病、心脑血管疾病、慢性肝病;治疗期间的药物不良反应主要包括肝肾功能损伤、严重消化道反应、发热、贫血和血细胞

异常等。②比较两组患者入院24 h内的血常规、生化常规和T细胞,包括基线白细胞、红细胞和血小板计数、血红蛋白、清蛋白、谷丙转氨酶、总胆红素、血肌酐、尿素氮、血尿酸、血沉、C反应蛋白和T细胞亚群,采用流式细胞仪检测CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T细胞绝对值和百分比,计算CD4⁺/CD8⁺。上述所有资料均来源于患者的电子病例系统(HIS系统)。

流式细胞术:入院后24 h内采集患者清晨空腹外周静脉血10 mL,经常规处理后-80℃保存集中送检。由严格培训的实验员根据仪器和试剂说明书提示步骤检测T细胞亚群,利用T细胞表面CD分子与对应荧光素标记的抗人CD分子特异性结合,形成带有荧光素的抗原抗体复合物,检测对应波长的荧光,绘制标准曲线仪器自动计算该荧光素标记抗体的阳性细胞数目及百分比。相关试剂购自美国BD公司,试剂批间和批内变异度<15%。

表1 两组患者临床资料的比较

组别	例数	男/女	年龄(岁)	身体质量指数(kg/m ²)	吸烟[例(%)]	合并疾病[例(%)]
无再入院组	37	20/17	46.8±19.7	22.9±1.6	9(24.3)	2(5.4)
再入院组	23	13/10	44.1±18.7	23.2±1.9	6(26.1)	6(26.1)
<i>t</i> / χ^2 值		0.035	0.530	0.638	0.024	5.250
<i>P</i> 值		0.852	0.598	0.526	0.878	0.022

组别	例数	病原学分类[例(%)]		肺结核病程(月)	合并肺外结核 [例(%)]	分枝杆菌培养阳性 [例(%)]	药物不良反应 [例(%)]
		血行播散性	继发性				
无再入院组	37	4(21.7)	33(48.6)	3(1,5)	4(10.8)	10(27.0)	3(8.1)
再入院组	23	2(17.4)	21(60.9)	4(1,5)	3(13.0)	12(52.2)	9(39.1)
<i>Z</i> / χ^2 值		0.071		1.021	0.069	3.862	8.531
<i>P</i> 值		0.791		0.236	0.793	0.049	0.003

2.2 两组患者血生化的比较 再入院组基线尿素氮、CD3⁺、CD4⁺、CD3⁺T、CD4⁺T、CD8⁺T比值比无再入院组下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 肺结核非计划再入院的影响因素 logistic 回归将上述比较差异有统计学意义的指标作为自变量,因指标之间存在共线性问题,进行主成分分析后,得出可进入回归模型变量,纳入进行 logistic 回归进行分析的自变量为:尿素氮、CD3⁺T、CD4⁺T、合并疾病(1=有,2=无)、歧杆菌培养阳性(1=是,2=否)、CD3⁺T 比值、CD4⁺比值、CD8⁺比值,进一步 logistic 回归显示 CD4⁺T 是患者再入院的影响因素($P<0.05$)。见表3

2.4 T细胞亚群预测肺结核非计划再入院的 ROC ROC 显示:尿素氮、CD3⁺T、CD4⁺T、CD3⁺T 比值、CD4⁺比值、CD8⁺比值、联合预测的 AUC 分别为:0.649、0.687、0.874、0.899、0.855、0.774、0.973;灵敏度分别为:75.70%、54.10%、83.80%、83.80%、70.30%、89.20%、94.60%;特异度分别为:60.90%、78.30%、78.30%、

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件对符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,比较采用 Mann - Whitney *U* 检验,计数资料以例和率表示,比较用 χ^2 检验;多因素 logistic 回归分析筛选非计划再入院的影响因素,采用逐步后退法;受试者工作曲线(receiver operating curve, ROC)计算曲线下面积(area under curve, AUC)、最大约登指数、敏感度和特异度,获取临界值,AUC 比较采用 *Z* 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料的比较 单因素比较发现,再入院组基线结核分枝杆菌培养阳性率高于无再入院组,合并疾病和药物不良反应增多,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

87.00%、82.60%、56.50%、95.70%。见表4、图1。

3 讨论

非计划再入院与计划性再入院不同,计划性再入院通常是治疗方案的一部分,而非计划再入院往往与病情突然变化密切相关,是衡量疾病进程和临床疗效的重要客观指标。但是,目前研究较少集中探讨肺结核患者非计划再入院的发生率,发生风险以及影响因素,不利于制定恰当的临床预防策略。基于此,本研究探讨了T细胞绝对值与百分比在预测肺结核患者出院后3个月内的非计划再入院的风险,拓宽了T细胞的应用范围。

本研究显示,初治肺结核出院后3个月内非计划再入院的发生率为38.3%(23/60)。非计划再入院导致患者短期内重复住院治疗,增加医疗负担,降低治疗依从性,同时对抗结核疗效也会产生不利影响,甚至中断抗结核治疗,导致预后不良^[10]。因此,降低短期内非

表 2 两组患者血生化的比较

组别	例数	白细胞($\times 10^9/L$)	红细胞($\times 10^{12}/L$)	血小板($\times 10^9/L$)	血红蛋白(g/L)	清蛋白(g/L)	谷丙转氨酶(U/L)	总胆红素($\mu\text{mol/L}$)
无再入院组	37	8.6 $\pm$ 1.9	4.3 $\pm$ 0.7	223.4 $\pm$ 56.2	105.9 $\pm$ 9.6	45.2 $\pm$ 5.6	124.5 $\pm$ 26.9	16.8 $\pm$ 3.3
再入院组	23	8.1 $\pm$ 1.7	4.4 $\pm$ 0.8	212.3 $\pm$ 48.9	102.3 $\pm$ 8.8	42.3 $\pm$ 5.2	130.2 $\pm$ 35.8	17.8 $\pm$ 3.9
<i>t</i> 值		1.019	0.581	0.781	1.451	2.004	0.701	1.069
<i>P</i> 值		0.312	0.563	0.438	0.152	0.050	0.486	0.290

组别	例数	血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	尿素氮(mmol/L)	血尿酸($\mu\text{mol/L}$)	血沉(mm/h)	C反应蛋白(mg/L)
无再入院组	37	189.6 $\pm$ 45.2	12.3 $\pm$ 3.4	526.9 $\pm$ 102.3	35.6 $\pm$ 8.9	16.9 $\pm$ 4.3
再入院组	23	203.6 $\pm$ 56.2	14.6 $\pm$ 5.3	548.9 $\pm$ 132.5	40.2 $\pm$ 13.5	18.8 $\pm$ 5.6
<i>Z</i> / <i>t</i> / χ^2 值		1.062	2.060	0.722	1.592	1.482
<i>P</i> 值		0.293	0.044	0.473	0.117	0.144

组别	例数	CD3 ⁺ T(%)	CD4 ⁺ T(%)	CD8 ⁺ T(%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T	CD3 ⁺ T(cells/ μL)	CD4 ⁺ T(cells/ μL)	CD8 ⁺ T(cells/ μL)
无再入院组	37	77.5 $\pm$ 10.2	59.9 $\pm$ 8.7	21.5 $\pm$ 4.6	2.92 $\pm$ 0.76	1 745.6(1 235.4,1 956.5)	1 356.4(895.6,1 652.3)	745.2(432.6, 956.8)
再入院组	23	70.4 $\pm$ 9.8	47.2 $\pm$ 7.6	19.3 $\pm$ 4.2	2.56 $\pm$ 0.71	1196.5(856.8,1 352.4)	856.7(742.3,1 123.5)	478.6(366.8, 802.3)
<i>Z</i> / <i>t</i> 值		2.664	5.765	1.870	1.786	5.162	4.599	3.550
<i>P</i> 值		0.010	<0.001	0.067	0.079	<0.001	<0.001	0.001

表 3 肺结核非计划再入院的影响因素 logistic 回归

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	自由度	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	OR 值的 95% CI	
							下限	上限
尿素氮	0.133	0.116	1.329	1	0.249	1.142	0.911	1.433
CD3 ⁺ T	-0.032	0.065	0.244	1	0.622	0.968	0.852	1.101
CD4 ⁺ T	-0.171	0.077	4.96	1	0.026	0.843	0.725	0.980
有合并疾病	1.506	1.961	0.59	1	0.442	4.509	0.097	210.408
分枝杆菌培养阳性	1.158	1.355	0.73	1	0.393	3.182	0.224	45.278
CD3 ⁺ T 比值	-0.004	0.004	0.924	1	0.336	0.996	0.989	1.004
CD4 ⁺ 比值	-0.004	0.004	0.813	1	0.367	0.996	0.989	1.004
CD8 ⁺ 比值	-0.001	0.003	0.112	1	0.738	0.999	0.992	1.005

表 4 T 细胞亚群预测肺结核非计划再入院的 ROC

检验变量	AUC	标准误	渐近显著性	渐近 95%CI		特异度(%)	灵敏度(%)	最佳临界值	约登指数
				下限	上限				
尿素氮	0.649	0.081	0.066	0.49	0.808	60.9	75.70	-14.300	0.366
CD3 ⁺ T	0.687	0.069	0.007	0.552	0.822	78.3	54.10	76.100	0.324
CD4 ⁺ T	0.874	0.046	<0.001	0.784	0.963	78.3	83.80	50.800	0.621
CD3 ⁺ T 比值	0.899	0.039	<0.001	0.823	0.975	87.00	83.80	1 435.750	0.708
CD4 ⁺ 比值	0.855	0.047	<0.001	0.763	0.948	82.6	70.30	1 020.710	0.529
CD8 ⁺ 比值	0.774	0.06	<0.001	0.656	0.892	56.5	89.20	497.680	0.457
联合	0.973	0.018	<0.001	0.938	1.008	95.7	94.60	-0.5632	0.903

计划再入院是提高抗结核疗效和改善预后的重要内容。但是,关于非计划再入院的研究经验不足,是当下临床治疗的难点。既往研究报道了心脑血管疾病^[11]和肿瘤^[12]患者非计划再入院的影响因素,给本研究探讨肺结核患者非计划再入院的发生提供了参考。再入院组基线结核分枝杆菌培养阳性率高于无再入院组,合

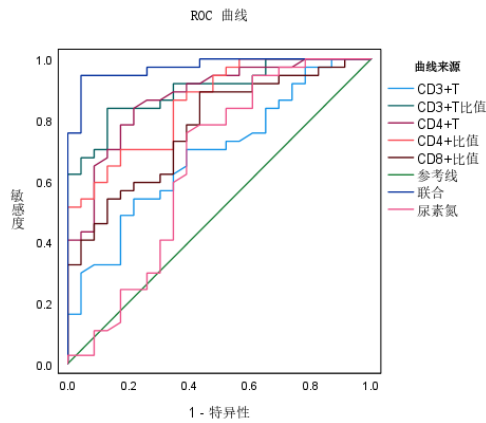


图1 各指标ROC预测曲线图

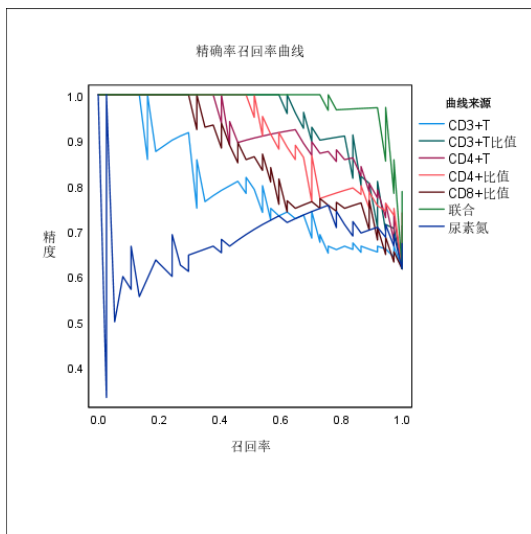
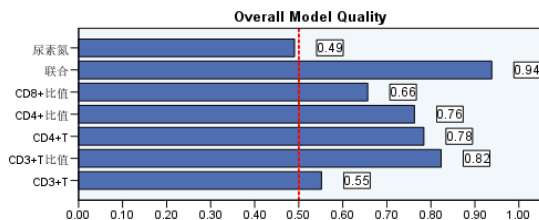


图2 精准召回ROC曲线图



良好模型的值在 0.5 以上
小于 0.5 的值表示模型并不优于随机预测

注意: 解读此图时应保持谨慎, 这是因为, 此图仅反映对总体模型质量的大体测量, 即使肯定响应的正确预测率未满足指定的最小概率, 模型质量仍可视作“良好”, 请使用分类表来检查正确的预测率。

图3 各指标预测概率柱状图

导致其他基础疾病的加重;此外,抗结核药物的毒性反应也会加重基础疾病^[14]。当然,影响肺结核非计划再入院的临床因素可能还有许多,如不规律用药、耐药菌产生、医疗费用、生活方式等^[15]。本研究未观察到两组间性别、年龄、BMI、吸烟、肺结核病原学分类和病程以及合并肺外结核的差异性,考虑与样本量有限有关。

本研究显示,再入院组基线 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 细胞绝对值和百分比下降($P<0.05$)。提示 T 细胞水平与非计划再入院密切相关。Qin 等^[16]指出,活动性肺结核(active pulmonary tuberculosis, APTB)患者 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞显著减少,但 CD8⁺T 细胞上颗粒酶 A、颗粒酶 B 和穿孔素的表达增加,并且多功能 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞增多,T 细胞减少可能导致 CD8⁺T 细胞代偿性激活,外周血多功能 CD4⁺T 细胞可以迁移到肺部,多功能 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞在监测疾病治疗中具有重要意义。本研究首次提出检测 T 细胞亚群的绝对值具有一定创新性和临床指导价值。相对于百分比来说,T 细胞亚群的绝对值能够更加客观反映机体的免疫功能,参与抗结核的 T 细胞数量^[17-18]。多因素 logistic 回归分析显示,药物不良反应、CD4⁺是非计划再入院的重要因素($P<0.05$)。Li 等^[19]纳入 10 项研究共 5226 例 HIV 感染的新诊断肺结核患者,低基线 CD4⁺T 细胞计数($<50 \text{ cells}/\mu\text{L}$)增加了 TB 相关免疫重建炎症综合征(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)的发病率($RR=1.47, 95\%CI: 1.24\sim1.75, P<0.001$)和全因死亡率($RR=2.42, 95\%CI: 1.71\sim3.42, P<0.001$)。

最后,本研究采用 ROC 显示,根据回归结果构建风险预测模型,模型结果的 AUC 达 0.973,提示该模型预测率较高,因此临床中对于 CD4⁺T 水平异常患者需严格观察,评估其再入院风险,减少由此造成患者二次伤害与家庭、经济损失。再入院是衡量疾病进展和治疗效果的重要因素,探讨淋巴细胞亚群与再入院的相关性具有重要的临床意义。当然,本研究也有一定局限性:首先,样本量较少,单中心回顾性病例总结,存在选择性偏倚,结论不宜向外扩展,需要多中心、更大样本量的前瞻性队列研究进行验证。其次,需要严格界定非计划再入院,排除非结核相关疾病的治疗住院,如高血压和糖尿病。最后,影响非计划再入院的因素可能还有许多,如调整抗结核方案或药物剂量,炎症因子如白细胞介素等^[20]。

综上所述,初治肺结核患者基线外周血 CD4⁺水平下降是预测出院后 3 个月内非计划再入院的重要指标,无创性检测 T 细胞亚型的绝对值具有重要的临床应用潜力。

并疾病和药物不良反应增多($P<0.05$)。结核分枝杆菌培养阳性反映了结核菌的增殖活性以及对机体的损害程度,也是制定抗结核方案的主要依据^[13]。肺结核对机体的损伤不仅来源于结核菌毒素本身,同时也会

参考文献

- [1] 刘一典. 复治肺结核病诊断和治疗专家共识[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(12): 1226-1238.
- [2] TENDOLKAR M S, TYAGI R, HANDA A. Review of advances in diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis [J]. Indian J Tuberc, 2021, 68(4): 510-515.
- [3] 廖小刚, 谭佳容, 伍侨, 等. 中国老年肺结核患者就诊延迟率的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志, 2022, 22(5): 558-567.
- [4] 王前, 李涛, 杜昕, 等. 2015—2019年全国肺结核报告发病情况分析[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(2): 107-112.
- [5] NATARAJAN A, BEENA P M, DEVNIKAR A V, et al. A systematic review on tuberculosis[J]. Indian J Tuberc, 2020, 67(3): 295-311.
- [6] 张慧, 成君, 于艳玲, 等. 基于社区的重点人群肺结核主动发现干预效果评价: 多中心前瞻性队列研究[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(12): 1248-1259.
- [7] 米洁, 薛勇, 白雪娟, 等. 淋巴细胞亚群检测在结核病诊疗中的应用进展[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(2): 178-185.
- [8] 初乃惠, 聂文娟. 耐药肺结核全口服化学治疗方案中国专家共识(2021年版)[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(9): 859-866.
- [9] BELKNAP R W. Current medical management of pulmonary tuberculosis[J]. Thorac Surg Clin, 2019, 29(1): 27-35.
- [10] LU Y J, BARREIRA-SILVA P, BOYCE S, et al. CD4 T cell help prevents CD8 T cell exhaustion and promotes control of Mycobacterium tuberculosis infection[J]. Cell Rep, 2021, 36(11): 109696.
- [11] LOMBARDI A, VILLA S, CASTELLI V, et al. T-cell exhaustion in mycobacterium tuberculosis and nontuberculous mycobacteria infection: pathophysiology and therapeutic perspectives[J]. Microorganisms, 2021, 9(12): 2460.
- [12] 刘子婕, 曹勤洪, 姚学权. 老年胃癌根治术后病人出院30天内非计划再入院的影响因素分析[J]. 实用老年医学, 2022, 36(4): 378-381.
- [13] 于海娟, 赵梅, 王佳月, 等. 肺结核患者结核杆菌耐药情况及耐多药结核病的影响因素[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(1): 58-62.
- [14] 郭晓红, 李一鸣. 肺结核一线抗结核药物治疗的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(5): 948-951, 956.
- [15] ROCHA M S, OLIVEIRA G P, SARACENI V, et al. Effect of inpatient and outpatient care on treatment outcome in tuberculosis: a cohort study[J]. Rev Panam Salud Publica, 2018, 42(9): e112.
- [16] QIN S, CHEN R, JIANG Y, et al. Multifunctional T cell response in active pulmonary tuberculosis patients[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 99(10): 235-237.
- [17] BALUKU J B, ANGUZU G T, BONGOMIN F, et al. Absolute eosinophil count correlates with temperature and CD4 count independently of HIV infection among tuberculosis patients [J]. Trop Med Int Health, 2020, 25(9): 1079-1084.
- [18] GEREMEW D, MELKU M, ENDALAMAW A, et al. Tuberculosis and its association with CD4+ T cell count among adult HIV positive patients in Ethiopian settings: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 325.
- [19] LI L, LI J, CHAI C, et al. Association of CD4 T cell count and optimal timing of antiretroviral therapy initiation with immune reconstitution inflammatory syndrome and all-cause mortality for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2021, 14(6): 670-679.
- [20] 江颖仪, 李德宪, 劳穗华, 等. 血清淀粉样蛋白A、降钙素原、超敏C反应蛋白检测对肺结核合并肺炎的诊断价值[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(3): 453-458.

(2022-11-24收稿)

(本文编校: 崔月婷, 张迪)