

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021>.

年龄变化对肺结核合并下呼吸道感染患者各类型免疫细胞比率及病原菌分布的影响

邵洁, 秦香, 秦小雯, 周潇

(无锡市第五人民医院结核科, 江苏 无锡 214000)

[摘要] 目的: 探讨年龄因素对肺结核合并下呼吸道感染患者各类型免疫细胞比率及病原菌分布的影响。方法: 回顾性分析2016年1月至2020年5月无锡市第五人民医院收治的肺结核合并下呼吸道感染患者(结核组)113例, 并选择同期进行健康体检者45例为对照组, 根据结核组患者年龄分为老年组(年龄 ≥ 60 岁), 中青年组(年龄18~59岁)。采用流式细胞仪测定不同组CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、NK细胞、B细胞比率。并收集老年组与中青年组患者痰标本进行普通培养, 比较感染病原菌分布。结果: 与对照组比较, 结核组中CD3⁺、CD4⁺、NK细胞、B细胞水平明显降低, CD8⁺水平明显升高, 组间差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。老年组CD3⁺、CD4⁺、NK细胞、B细胞水平明显低于青年组; CD8⁺水平明显高于青年组, 且组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。除大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌外, 其余病原菌在老年组分布率均高于中青年组, 且组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结论: 老年肺结核合并下呼吸道感染患者免疫功能低于中青年患者, 且病原菌感染率高于中青年, 应加强对其免疫功能与病原菌感染关注。

[关键词] 年龄; 肺结核合并下呼吸道感染; 免疫细胞; 病原菌

Influence of age on the ratio of various types of immune cells and the distribution of pathogenic bacteria in patients with pulmonary tuberculosis complicated with lower respiratory tract infection

SHAO Jie, QIN Xiang, QIN Xiaowen, ZHOU Xiao

(Department of Tuberculosis, Wuxi Fifth People's Hospital, Wuxi Jiangsu 214000, China)

Abstract **Objective:** To study the Influence of age on the ratio of various types of immune cells and the distribution of pathogenic bacteria in patients with pulmonary tuberculosis complicated with lower respiratory tract infection. **Methods:** A total of 113 patients with pulmonary tuberculosis complicated with lower respiratory tract infection (tuberculosis group) were retrospectively analyzed, who were admitted to our hospital between January 2016 to May 2020. In addition, 45 healthy people who underwent a physical examination at the same

收稿日期 (Date of reception): 2021-01-31

通信作者 (Corresponding author): 秦小雯, Email: t5i2k3a@163.com

time were selected as the control group. According to the age of the tuberculosis group, patients were divided into the elderly group (age ≥ 60 years) and the young and middle-age group (age 18–59 years). Flow cytometry was used to determine the ratio of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, NK cells and B cells in different groups. The sputum specimens of the elderly group and the young and middle-aged group were collected for common culture, and the distribution of infection pathogens were compared. **Results:** Compared with the control group, the levels of CD3⁺ (%), CD4⁺ (%), NK cells (%), B cells (%) in the tuberculosis group were significantly reduced, and the levels of CD8⁺ (%) were significantly increased. The differences between the groups were statistically significant (all $P < 0.05$). The levels of CD3⁺ (%), CD4⁺ (%), NK cells (%) and B cells (%) in the elderly group were significantly lower than those in the youth group; the levels of CD8⁺ (%) were significantly higher than those in the youth group, and the differences between the groups were statistically significant (all $P < 0.05$). Except for *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*, the distribution rate of other pathogens in the elderly group was higher than that in the young and middle-aged groups, and the differences between the groups were statistically significant (all $P < 0.05$). **Conclusion:** Elderly patients with pulmonary tuberculosis and lower respiratory tract infection have lower immune function than young and middle-aged patients, and the infection rate of pathogens is higher than that of young and middle-aged people. We should pay more attention to their immune function and pathogen infection.

Keywords age; tuberculosis with lower respiratory tract infection; immune cells; pathogenic bacteria

结核病是目前世界最普遍的传染性疾病,在我国属于重点控制疾病^[1]。该病因结核分枝杆菌致病,改变患者肺部功能与组织结构,对免疫功能也有所影响,易引发各种类型感染^[2]。肺结核合并下呼吸道感染属肺结核常见感染类型。人体自身免疫细胞在结核免疫中发挥着重要作用,包括B细胞、NK细胞及T细胞在内的免疫细胞对结核分枝杆菌均发挥关键作用。T淋巴细胞亚群功能、数量及分泌因子决定细胞免疫强弱^[3];NK细胞对细菌、病毒感染细胞具有清除作用^[4];B细胞可以介导体液免疫^[5]。在机体感染结核杆菌后,机体会通过这些免疫细胞自发抵抗感染,但因年龄因素造成的免疫功能差异,对结核的抗感染能力并不完全相同^[6]。尽管目前市售的抗结核药物的有效性较高,但体内菌群失衡仍是肺结核治疗过程中的难点,且不同年龄患者出现菌群失衡状况也不尽相同^[7]。目前对年龄因素与肺结核合并下呼吸道感染患者各类型免疫细胞比率及病原菌分布的间关系研究报道甚少,探究年龄因素与之影响在对疾病防控意义深远。本研究探讨不同年龄患者的免疫功能与病原菌分布特点,为今后老年患者结核病治疗用药提供理论基础。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性分析2016年1月至2020年5月无锡市第

五人民医院收治的肺结核合并下呼吸道感染患者(结核组)113例,并选择同期进行健康体检者45例为对照组,肺部感染者40例作为阳性对照组;根据结核组患者年龄分为老年组(年龄 ≥ 60 岁),中青年组(年龄40~59岁);中青年组(年龄18~39岁)。纳入标准:1)符合《肺结核诊断和治疗指南》^[8]中关于肺结核临床诊断标准;2)符合下呼吸道感染诊断标准^[9];未接受抗痨治疗;3)除呼吸道外未见其他严重感染;4)对本研究知情,且自愿参加者。排除标准:1)病原菌检查前服用抗菌药物者;2)其他重要脏器严重功能不全者;3)自身免疫疾病者。最终入选结核组患者113例,其中女58例,男55例,年龄(51.9 \pm 7.7)岁;老年组患者51例,其中女27例,男24例,年龄(67.8 \pm 5.1)岁;中年组患者39例,其中女20例,男19例,年龄(45.7 \pm 3.9)岁;青年组患者23例,其中女11例,男12例,年龄(22.5 \pm 8.2)岁;健康组45例,其中女23例,男22例,年龄(52.3 \pm 7.8)岁。本研究所有程序均经无锡市第五人民医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 仪器与试剂

PAS流式细胞仪购自德国Partec公司;台式高速度冷冻离心机购自德国ELRCRON公司;CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、NK细胞、B细胞抗体试剂盒均购自上海基尔顿生物科技有限公司。

1.3 免疫细胞比率检测

清晨抽取各组静脉血2 mL, 置于抗凝管中。测定时将100 μL样本平行放入5只流式管, 管1加入异硫氰酸荧光素/PE荧光素与CD45/CD14各20 μL; 管2加入异硫氰酸荧光素/PE荧光素与CD3/CD19各20 μL, 管3加入异硫氰酸荧光素/PE荧光素与CD3/CD4各20 μL, 管4加入异硫氰酸荧光素/PE荧光素与CD3/CD8各20 μL, 管5加入异硫氰酸荧光素/PE荧光素与CD3/CD16⁺56各20 μL, 混匀, 室温避光孵育20 min; 随后加入2 mL红细胞裂解液, 继续孵育至液体透明; 离心后用PBS清洗, 1%甲醛固定, 用流式细胞仪分析。

1.4 菌株鉴定分析

清晨收集老年组与中青年组患者深咳痰, 置于无菌器皿中送微生物检验科对细菌进行鉴定。

1.5 统计学处理

采用SPSS 19.0软件包进行数据分析, 其中计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间的比较采用t检验。计数

资料采用例(%)表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结核组与对照组免疫功能比较

与对照组比较, 结核组中CD3⁺、CD4⁺、NK细胞、B细胞水平明显降低, CD8⁺水平明显升高, 组间差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结核组与肺部感染组相在CD3⁺、CD4⁺、NK细胞、B细胞水平明显降低, CD8⁺水平中组间差异不具有统计学意义(均 $P > 0.05$, 表1)。

2.2 不同结核组患者免疫功能比较

对比不同结核组患者中CD3⁺、CD4⁺、NK细胞、B细胞、CD8⁺水平后发现, 老年组CD3⁺、CD4⁺、NK细胞、B细胞水平明显低于中年组与青年组; CD8⁺水平明显高于中年组与青年组, 且组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。中年组与青年组组间差异均不具有统计学意义(均 $P > 0.05$, 表2)。

表1 结核组与对照组免疫功能比较

Table 1 Comparison of immune function between the tuberculosis group and the control group

组别	n	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	NK细胞/%	B细胞/%
结核组	113	55.36 ± 8.37*	33.56 ± 6.29*	28.23 ± 4.32*	13.36 ± 3.25*	7.29 ± 0.55*
肺部感染组	40	54.84 ± 7.83*	32.07 ± 4.56*	28.89 ± 5.22*	13.55 ± 3.26*	6.98 ± 0.41*
对照组	45	71.33 ± 5.34	44.21 ± 5.27	25.46 ± 6.41	18.01 ± 3.62	8.96 ± 1.32
F		7.631	5.438	1.143	2.104	4.231
P		<0.001	0.010	0.292	0.091	0.027

与对照组相比, * $P < 0.05$ 。

Compared to the control group, * $P < 0.05$.

表2 不同年龄结核组患者免疫功能比较

Table 2 Comparison of immune function between different tuberculosis groups

组别	n	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	NK细胞/%	B细胞/%
老年组	51	50.85 ± 6.13	30.64 ± 4.39	30.26 ± 5.13	14.28 ± 3.71	6.53 ± 0.93
中年组	39	59.39 ± 6.01*	39.56 ± 4.32*	28.03 ± 5.06*	12.55 ± 2.07*	7.69 ± 0.99*
青年组	23	58.26 ± 4.77*	37.14 ± 3.55*	27.34 ± 4.12*	11.97 ± 3.22*	8.03 ± 1.22*
F		4.321	7.265	1.542	2.377	4.265
P		0.024	<0.001	0.288	0.087	0.026

与老年组相比, * $P < 0.05$ 。

Compared with the elderly group, * $P < 0.05$.

2.3 不同结核组患者病原菌分布情况比较

比较不同组患者病原菌分布情况,老年组中有36例患者痰液中培养出病原菌,其中11例患者痰液中出现多种病原菌;中年组中有15例患者痰液中培养出病原菌,其中3例患者痰液中出现多种病原菌;青年组中有7例患者痰液中培养出病原菌,其中1例患者痰液中出现多种病原菌;各

病原菌在老年组分布率均高于中年组,除大肠埃希菌外,其余各病原菌组间差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。各病原菌在老年组分布率均高于青年组,除金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌外,其余各病原菌组间差异均有统计学意义(均 $P<0.05$,表3)。

表3 不同结核组患者病原菌分布情况比较

Table 3 Comparison of the distribution of pathogenic bacteria in different tuberculosis groups

病原菌	株数(n=158)	老年组(n=127)	中年组(n=22)	青年组(n=9)	χ^2	P
革兰阳性菌	41	30	9*	2*	2.985	0.225
尿肠球菌	3	3	0*	0*	0.746	0.689
肺炎链球菌	5	5	0*	0*	1.260	0.533
表皮葡萄球菌	8	6	1*	1*	0.727	0.695
金黄色葡萄球菌	25	16	8*	1	8.111	0.017
革兰阴性菌	104	86	11*	7*	3.223	0.200
产气肠杆菌	1	1	0*	0*	0.246	0.884
嗜麦芽寡养单胞菌	3	3	0*	0*	0.746	0.689
奇异变形菌	6	6	0*	0*	1.522	0.467
阴沟肠杆菌	6	5	0*	1*	2.193	0.344
鲍氏不动杆菌	8	7	1*	0*	0.545	0.761
肺炎克雷伯菌	11	9	2*	0*	0.830	0.660
大肠埃希菌	21	16	3	2	0.678	0.713
铜绿假单胞菌	48	39	7*	2*	0.311	0.856
真菌	13	11	1*	1*	0.526	0.769
热带念珠菌	4	4	0*	0*	1.002	0.606
曲霉菌	5	4	1*	0*	0.431	0.806
白色念珠菌	4	3	0*	1*	3.271	0.195

与老年组相比, * $P<0.05$ 。

Compared with the elderly group, * $P<0.05$.

3 讨论

肺结核患者继发感染主要指患者在医院内外感染除结核分枝杆菌以外的其他病原菌,其中肺结核合并下呼吸道感染最为常见^[10]。由于肺结核患者肺功能降低,导致空气中的其他致病菌更容易进入患者体内,进而引发感染。研究^[11]显示:肺结核患者较其他人出现继发性感染概率明显升

高,因此对肺结核患者继发性感染应予以重视,并加强感染预防的意识教育。

本研究发现:与对照组比较,结核组中 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、NK细胞、B细胞水平明显降低, $CD8^+$ 水平明显升高,组间差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。提示结核组在T淋巴细胞亚群、B细胞以及NK细胞上均存在显著免疫缺陷。研究^[12]显示:结核病患者受结核杆菌影响,多种防御机制产生

缺陷, 清除入侵的微生物, 包括吞噬功能、化学毒素中和、细胞内的杀菌作用、细胞免疫功能和血清调理素被抑制, 患者感染概率大大增加。由于结核分枝杆菌的影响, 患者免疫球蛋白能力下降, 淋巴细胞的转化率显著减弱, B细胞、T细胞以及抗体数量明显减少, 机体的防御功能减弱, 为细菌的入侵和滋生以及繁殖提供了极为便利的条件^[13-14]。

笔者团队通过对比不同年龄结核组体内免疫功能差异后发现: 老年组CD3⁺、CD4⁺、NK细胞、B细胞水平明显低于青年组; CD8⁺水平明显高于青年组, 且组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。说明随着结核病患者年龄增大, 其免疫功能损伤程度越高, 与研究^[15]报道的基本一致。老年结核病患者这一变化与其机体自身免疫功能的紊乱与衰退有关。通常情况下, 一些退行性病变会随着患者年龄增大而发生, 例如外周血免疫细胞数量减少、骨髓造血干细胞减少、免疫细胞分化增殖降低、胸腺萎缩、免疫反应的能力降低等。

此外, 研究中比较不同年龄患者体内病原菌分布情况。结果显示各组患者体内革兰阴性菌均为主要致病菌, 与以往报道基本一致^[16]。抗结核药物对革兰阳性菌抑制作用强, 而对抑制革兰阴性菌作用较弱所致。且有研究^[17]表明: 结核病患者内部身体环境更有利于肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌等革兰阴性菌的生长。随着年龄的增加, 患者感染致病菌的概率明显增大。比较两组患者病原菌分布情况发现, 除大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌外, 其余病原菌在老年组分布率均高于中青年组, 且组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。分析原因可能由于老年患者免疫功能下降, 体内防御功能变弱, 更容易感染致病菌。

综上所述, 老年患者免疫功能受损程度较中青年患者更为严重, 感染致病概率更高, 因此在结核病治疗过程中, 应重点关注老年患者免疫功能和病原菌分布情况, 有利于早期干预。

参考文献

1. 马爱静, 赵雁林. 耐药结核病的流行和监测现状[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(5): 502-506.
MA Aijing, ZHAO Yanlin. The prevalence and surveillance status of drug-resistant tuberculosis[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2018, 43(5): 502-506
2. Furin J, Cox H, Pai M, et al. Tuberculosis[J]. Lancet, 2019,

- 393(10181): 1642-1656.
3. Burel JG, Lindestam Arlehamn CS, Khan N, et al. Transcriptomic analysis of CD4⁺ T cells reveals novel immune signatures of latent tuberculosis[J]. J Immunol, 2018, 200(9): 3283-3290.
4. Rao D, Venkataswamy MM, Vasanthapuram R, et al. Alterations in natural killer and dendritic cell subsets in individuals with HIV-associated neurotuberculosis[J]. J Med Virol, 2018, 90(5): 899-906.
5. Achkar JM, Chan J, Casadevall A. B cells and antibodies in the defense against Mycobacterium tuberculosis infection[J]. Immunol Rev, 2015, 264(1): 167-181.
6. Li H, Javid B. Antibodies and tuberculosis: finally coming of age?[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(9): 591-596.
7. 李剑波, 张丽祥, 陆华. 肺结核患者不同年龄组发生药物不良反应的对比研究[J]. 中国防痨杂志, 2016, 38(12): 1109-1114.
LI Jianbo, ZHANG Lixiang, LU Hua. Comparative study of adverse drug reactions in different age groups of pulmonary tuberculosis patients[J]. Chinese Journal of Antituberculosis, 2016, 38(12): 1109-1114.
8. 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 20(2): 7-11.
Chinese Medical Association Tuberculosis Branch. Guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Medicine, 2001, 20(2): 7-11.
9. 陈燕启, 向水高, 冷斌, 等. 美罗培南治疗老年细菌性下呼吸道感染医院感染疗效观察研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2005, 5(6): 373-375.
CHEN Yanqi, XIANG Shuigao, LENG Bin, et al. Observation on the efficacy of meropenem in the treatment of nosocomial bacterial lower respiratory tract infections in the elderly[J]. Chinese Journal of Infection And Chemotherapy, 2005, 5(6): 373-375.
10. 周新玲, 袁伟, 韩颖, 等. 开放性结核病患者住院期间医院感染的特点及预防对策[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(19): 2932-2935.
ZHOU Xinling, YUAN Wei, HAN Ying, et al. The characteristics and preventive measures of nosocomial infection in patients with open tuberculosis during hospitalization[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2018, 28(19): 2932-2935.
11. 高健, 齐秀英, 陈盛玉, 等. 医护人员对肺结核感染防治知识认知现状及影响因素研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(23): 3664-3667.
SHANG Jian, QI Xiuying, CHEN Shengyu, et al. Research on the status quo and influencing factors of medical staff's knowledge of pulmonary tuberculosis infection prevention and treatment[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2018, 28(23): 3664-3667.
12. 朱春玲, 侯远沛, 尤莲, 等. 肺结核患者外周血免疫细胞水平与临床意义分析[J]. 中国人兽共患病学报, 2018, 34(7): 648-652.

- ZHU Chunling, HOU Yuanpei, YOU Lian, et al. Analysis of peripheral blood immune cell levels and clinical significance in patients with pulmonary tuberculosis[J]. Chinese Journal of Zoonoses, 2018, 34(7): 648-652.
13. 金鹏锋, 陈琳, 胡耀仁. 细胞耗竭在结核分枝杆菌感染中的作用[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(12): 1917-1920.
JIN Pengfeng, CHEN Lin, HU Yaoren. The role of T cell exhaustion in the development of MTB infection[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2019, 29(12): 1917-1920
14. 夏青, 桂淑玉, 韩蓓. 结核感染T细胞斑点试验在结核病诊断中的价值及影响因素[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(20): 3469-3473.
XIA Qing, GUI Shuyu, HAN Xin. The value and influencing factors of tuberculosis infection T cell spot test in the diagnosis of tuberculosis[J]. The Journal of Practical Medicine, 2018, 34(20): 3469-3473.
15. 李菁, 俞斐, 陈杰, 等. 老年耐多药肺结核患者免疫功能特点的观察[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(5): 786-789.
- LI Jing, YU Fei, CHEN Jie, et al. Observation on the characteristics of immune function in elderly patients with multidrug-resistant tuberculosis[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2019, 24(5): 786-789.
16. 魏树全, 钟维农, 谭锦文, 等. 支气管镜检查在疑诊肺结核痰菌阴性患者中的诊断价值[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(1): 6-10.
WEI Shuquan, ZHONG Weinong, TAN Jinwen, et al. Diagnostic value of bronchoscopy in sputum-negative patients suspected of pulmonary tuberculosis[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2018, 18(1): 6-10.
17. 罗宣萍, 程永素, 黄冰, 等. 肺结核患者呼吸道感染病原菌分布及耐药性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(6): 859-862.
LUO Xuanping, CHENG Yongsu, HUANG Bing, et al. Distribution and drug resistance of pathogenic bacteria in respiratory tract infections in pulmonary tuberculosis patients[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2018, 28(6): 859-862.

本文引用: 邵洁, 秦香, 秦小雯, 周潇. 年龄变化对肺结核合并下呼吸道感染患者各类型免疫细胞比率及病原菌分布的影响[J]. 临床与病理杂志, 2021. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.

Cite this article as: SHAO Jie, QIN Xiang, QIN Xiaowen, ZHOU Xiao. Influence of age on the ratio of various types of immune cells and the distribution of pathogenic bacteria in patients with pulmonary tuberculosis complicated with lower respiratory tract infection[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.