

case-control study in tabriz, iran (J) . J Breast Cancer, 2014, 17(3): 236-243.

(38) Liu K, Zhang W, Dai Z, et al. Association between body mass index and breast cancer risk: evidence based on a dose-response meta-analysis (J) . Cancer Manag Res, 2018, 10(1): 143-151.

(39) Balekouzou A, Yin P, Pamatika CM, et al. Reproductive risk factors associated with breast cancer in women in Bangui: a case-control study (J) . BMC Womens Health, 2017, 17(1): 14.

(40) Rezende L, SáT H, Markozannes G, et al. Physical activity and cancer: an umbrella review of the literature including 22 major anatomical sites and 770000 cancer cases (J) . Br J Sports Med, 2018, 52(13): 826-833.

(41) 吕艳丽, 李毅. 乳腺良恶性疾病的危险因素分析 (J) . 山西医药杂志, 2018, 47(20): 2387-2389.

〔文章编号〕 1007-0893(2020)24-0019-02

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2020.24.008

## 负性共刺激分子 BTLA 和 CGRP 在感染性休克诊治中的应用研究

冯少丹 黄孝锋 江 勇 郭平清 刘奇才

(福建医科大学附属第一医院, 福建 福州 350005)

〔摘要〕 目的: 探讨 B, T 淋巴细胞弱化因子(BTLA)和降钙素基因相关肽(CGRP)在动态监测感染性休克中的临床意义。方法: 以 2017 年 6 月至 2019 年 6 月福建医科大学附属第一医院急诊科和重症监护室收治的急性感染患者 100 例作为感染组, 包括肺部感染 25 例, 消化道感染 25 例, 泌尿系感染 25 例, 其他感染 25 例, 另以本院同期收治的非感染患者 40 例作为非感染组, 比较两组患者的 BTLA、CGRP、降钙素原(PCT)及髓样细胞表达的触发受体-1(TREM-1)水平。结果: 感染组患者的 PCT、BTLA、CGRP、sTREM-1 均显著高于非感染组, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论: 通过动态检测新型负性共刺激因子 BTLA 和 CGRP, 能快速而准确地诊断感染性休克, 并指导抗菌药物的使用, 降低患者的死亡率。

〔关键词〕 感染性休克; B, T 淋巴细胞弱化因子; 降钙素基因相关肽

〔中图分类号〕 R 631<sup>+</sup>.4; R 392.12 〔文献标识码〕 B

感染性休克是急诊科常见的急危重症, 患者大多病情严重且进展迅速, 死亡率高达 20% ~ 63%, 故该病是当今急症医学领域研究的难点和热点<sup>[1]</sup>。感染的确切致病机制尚未完全阐明, 机体针对细菌产生的病理性细胞免疫应答是导致器官损伤和休克的关键因素<sup>[2]</sup>。B, T 淋巴细胞弱化因子(B and T lymphocyte attenuator, BTLA)是继细胞毒性 T 细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4, CTLA-4)、程序死亡分子(programmed death ligand 1, PD-1)之后发现的另一个具有负向调节功能的共刺激分子, 属于 CD28 免疫球蛋白超家族(immunoglobulins superfamily, IgSF)(CD28、ICOS、CTLA4、PD-1)成员。本研究旨在研究 B, T 淋巴细胞弱化因子(B and T lymphocyte attenuator, BTLA)和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)在动态监测感染性休克中的诊

治和预后判断的临床意义, 以获得感染性休克的急救新思路。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

以 2017 年 6 月至 2019 年 6 月本院急诊科和重症监护室收治的急性感染患者 100 例作为感染组, 男 52 例, 女 48 例, 平均年龄  $(45.7 \pm 12.9)$  岁, 包括肺部感染 25 例, 消化道感染 25 例, 泌尿系感染 25 例, 其他感染 25 例, 另以本院同期收治的非感染患者 40 例作为非感染组, 男 21 例, 女 19 例, 平均年龄  $(47.2 \pm 13.5)$  岁。感染组患者严格按照急性感染诊断标准<sup>[3]</sup>纳入, 包括肺部感染, 消化道感染, 泌尿系感染等患者; 排除标准: 有其他急慢性感染性疾病及外伤史的患者。非感染组患者除未患急性感染外, 其他情况与感染组患者均衡可比。

〔收稿日期〕 2020-10-12

〔基金项目〕 福建省卫生计生中青年骨干人才培养项目资助课题(2016-ZQN-41)

〔作者简介〕 冯少丹, 男, 副主任医师, 主要研究方向是内科急重症及心脑血管病、老年病等。

## 1.2 方法

1.2.1 标本收集 静脉采集两组患者的外周血样本 5 mL, 放置 1 h, 2500 r · min<sup>-1</sup> 离心 20 min, 分离血清 2.0 mL 置入微量离心管中, 于 -70 °C 冰箱中保存备用。

1.2.2 实验室检测 降钙素原 (procalcitonin, PCT) 采用放射免疫分析法检测, 髓样细胞表达的触发受体-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells-1, TREM-1) 采用酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测。BTLA 和 CGRP 的检测采用夹心抗体法定量酶标免疫测定。

## 1.3 观察指标

比较两组患者的 BTLA、CGRP、PCT 及 sTREM-1 水平。

## 1.4 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件进行数据处理, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比表示, 采用  $\chi^2$  检验, *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

感染组患者的 PCT、BTLA、CGRP、sTREM-1 均显著高于非感染组, 差异均具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 1。

表 1 两组患者的各项指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ , ng · mL<sup>-1</sup>)

组别	<i>n</i>	PCT	BTLA	CGRP	sTREM-1
非感染组	40	0.022±0.071	2.211±1.411	8.936±0.049	118.441±0.412
感染组	100	0.066±0.026 <sup>a</sup>	9.641±1.881 <sup>a</sup>	17.981±0.077 <sup>a</sup>	349.105±0.621 <sup>a</sup>

与非感染组比较, <sup>a</sup>*P* < 0.05

注: BTLA — B, T 淋巴细胞活化因子; CGRP — 降钙素基因相关肽, PCT — 降钙素原; sTREM-1 — 髓样细胞表达的触发受体-1

## 3 讨论

BTLA 主要表达在发育中的 B 细胞、T 细胞以及所有成熟的淋巴细胞, 脾脏巨噬细胞以及骨髓来源的树突状细胞。BTLA 与其配体疱疹病毒进入介质 (herpes virus entry mediator, HVEM) 结合后可被磷酸化进而抑制 T 细胞的增殖和细胞因子的分泌, 同时可以调节记忆性 CD8<sup>+</sup> T 细胞的产生以及内稳定<sup>[4]</sup>, 研究表明, BTLA 能抑制 T 细胞的活化和细胞因子的分泌。参与多种免疫性疾病的发生、发展。BTLA 与病毒感染、细菌感染、寄生虫等其他病原菌感染都密切相关。在不同的感染疾病及感染的不同发展阶段起着重要作用。动物实验表明, BTLA 能调节机体早期免疫介导的抗菌免疫, 能抑制宿主清除胞内细菌, 相同细菌感染的小鼠, 高 BTLA 组都预后不佳<sup>[5]</sup>。研究发现<sup>[6-8]</sup>, 感染性休克的患者在病情发展和死亡前会呈现显著的免疫抑制状态, 表现为免疫抑制因子, 包括负性共刺激因子 BTLA 等因子的高度表达, 免疫抑制细胞的显著增加。因而, 在感染患者中早期检测 BTLA 的含量, 可能对判断患者病情是否加重, 向休克方向进展, 具有重要意义。CGRP 是重要的免疫调节肽, 参与维持机体炎症反应时内环境的稳态平衡, 有调节 T、

B 淋巴细胞功能, 并参与了内毒素休克和细胞凋亡的发病机制; sTREM-1 属于免疫球蛋白超家族中的受体成员, 其数值变化可反应炎症的变化情况, 作为一种炎症指标已应用于临床<sup>[9]</sup>。目前急性感染性休克的早期准确诊断、预后的判断及与非感染全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 的鉴别诊断是提高患者治愈率的关键, 虽有多个感染的生化标志物。新型负性共刺激因子 BTLA 和 CGRP, 结合传统炎症指标 (PCT 和 sTREM-1) 等<sup>[10]</sup>, 观察它们在感染性休克的早期及预后的变化情况, 从而确定能快速而准确诊断感染性休克, 指导对患者准确治疗, 指导抗菌药物的使用, 降低其死亡率, 提高生存率。本研究结果也显示, 感染组患者的 PCT、BTLA、CGRP、sTREM-1 均显著高于非感染组, 差异均具有统计学意义 (*P* < 0.05)。

综上所述, 通过动态检测新型负性共刺激因子 BTLA 和 CGRP, 能快速而准确地诊断感染性休克, 并指导抗菌药物的使用, 降低患者其死亡率。

## [参考文献]

- (1) 陈晓青, 杨友华, 杨荣, 等. RA 患者心肺功能的变化与氧化应激指标、外周血淋巴细胞衰减因子的相关性 (J). 中国免疫学杂志, 2016, 32(9): 1364-1368.
- (2) 李丽兰, 卢芳, 申卫东, 等. HPA-1-28w 基因分型检测技术体系的建立和广西瑶族、汉族人群 HPA-1-28w 基因多态性研究 (J). 中国输血杂志, 2017, 30(3): 289-296.
- (3) Jose-Ignacio, Rodriguez-Barbosa, Carlos, et al. T follicular helper expansion and humoral-mediated rejection are independent of the HVEM/BTLA pathway (J). Cellular & Molecular Immunology, 2017, 14(6): 497-510.
- (4) 钟隽, 陈少华, 张涛, 等. ITP 患者外周血中 T 细胞免疫抑制性受体 TIM-3、LAG-3 和 BTLA 的表达特点 (J). 中国免疫学杂志, 2016, 32(7): 1028-1030.
- (5) 栗瑶, 胡斯文, 姜拥军, 等. HIV 感染者调节性 T 细胞表面 B、T 淋巴细胞衰减因子的表达研究 (J). 中国免疫学杂志, 2017, 33(7): 1053-1056.
- (6) 周国旗, 王导新, 刘代顺. BTLA 在重症社区获得性肺炎患者中的表达及糖皮质激素干预动物模型的影响 (J). 免疫学杂志, 2017, 33(4): 312-320.
- (7) 闵亮亮, 彭珊珊, 谭曼曼, 等. 新型免疫检查点 BTLA 在免疫调控及肿瘤免疫治疗中的作用 (J). 南昌大学学报: 医学版, 2020, 60(5): 92-96.
- (8) 李超, 耿素霞, 李敏明, 等. 慢性粒-单核细胞白血病患者 BTLA 及其配体 HVEM 的表达及其意义 (J). 中国实验血液学杂志, 2020, 28(1): 56-62.
- (9) 刘笑吟, 朱尊民. TIM-3、BTLA、LAG-3 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的研究进展 (J). 白血病·淋巴瘤, 2020, 29(9): 570-573.
- (10) 刘笑吟, 袁晓莉, 马荣军, 等. 非特指型弥漫大 B 细胞淋巴瘤中 PD-1、TIM-3、LAG-3 与 BTLA 的表达水平及其对预后的影响 (J). 中华医学杂志, 2020, 100(36): 2846-2853.