· 临床检验研究论著 ·

成人重症型水痘死亡患者临床检验资料回顾性分析

吴雪梅[1,2]，吴丽娟[1△]，陈　章[3]，何元虎[1,2]，段　玲[3]，吴　奎[3]，刘　彤[1]

（1. 成都军区总医院检验科，四川成都 610083；2. 泸州医学院医学检验专业 2007 级实习生，四川泸州 646000；3. 成都军区总医院感染呼吸科，四川成都 610083）

摘　要：目的　回顾性分析成人重症水痘死亡病例，探讨检验指标在重症水痘病情监测与治疗干预中的作用。**方法**　回顾性分析病例并对临床检验数据进行统计学分析。**结果**　患者总 T 细胞含量先高后低，至临终前跌幅达 7 倍以上；T_4 细胞含量减低，随病情恶化逐渐降至极低水平；T_8 细胞含量增高，但临终前下降 5 倍以上；$CD4^+/CD8^+$ 始终处于低值水平，$CD4^+/CD8^+$ 低于 0.2 出现 4 次；双阴性 T 细胞含量正常，双阳性 T 细胞含量升高；B 细胞和 NK 细胞含量处于低值水平。尿素氮在临终前数日开始升高，天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、D 二聚体、动脉氧分压、心肌肌钙蛋白 I、超敏 C 反应蛋白（hsCRP）变化明显。**结论**　成人重症水痘检验指标改变呈多样性，涉及反映细胞免疫、感染、止凝血、心肝肾损害的多项指标，T 细胞及其亚群和 hsCRP 是反映患者病情、监测疗效和预后的最佳指标。

关键词：水痘；　诊断；　细胞免疫；　流式细胞术；　成年人

DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2012.19.017　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**1673-4130(2012)19-2337-03

Retrospective analysis of clinical laboratory data of an adult dead patient with grave varicella

Wu Xuemei[1,2], *Wu Lijuan*[1△], *Chen Zhang*[3], *He Yuanhu*[1,2], *Duan Ling*[3], *Wu Kui*[3], *Liu Tong*[1]

(1. *Department of Medical Laboratory*, *Chengdu Military General Hospital*, *Chengdu*, *Sichuan* 610083, *China*;
2. *Grade* 2007, *Department of Medical Laboratory*, *Luzhou Medical College*, *Luzhou*, *Sichuan* 646000, *China*;
3. *Department of Infection-Respire*, *Chengdu Military General Hospital*, *Chengdu*, *Sichuan* 610083, *China*)

Abstract: Objective　To retrospectively analyze the clinical laboratory data of an adult dead patient with grave varicella. **Methods**　Reviewing the medical record and collecting the clinical laboratory data. The data were analyzed by statistics treatment. **Results**　Total T-cell increased abnormally in the early days and then decreased gradually to more than seven times in extrimis. T_4 cell was in a lower level, and fall-off to the lowest level in extrimis. T_8 cell was in a higher level, and fall more than five times in extrimis. $CD4^+/CD8^+$ was all along in a low level, and there were four times that the ratio less than 0.2. DNT were normal and DPT increased. B cells and NK cells were all along in a low level. Among conventional indexes, BUN began to increase ahead of several days before in extrimis. The others such as AST, ALT, DD, PO_2, cTnI and hsCRP all had obviously changes during the course of disease. **Conclusion**　The changes of clinical laboratory indexes could be diverse in adult grave vericella. There might be indexes related with cellular immune function, infection, haemostasis and blood clotting, organ injury, etc. Among all indexes, T-cells and its subgroups as well as hsCRP might be the best indexes to reflect the patient's condition, monitoring the curative effect and prognosis.

Key words: chickenpox;　diagnosis;　cell immunity;　flow cytometry;　adult

水痘的病原体为水痘-带状疱疹病毒（VZV），即人类疱疹病毒 3 型，随着 VZV 疫苗在儿童计划免疫中广泛推行，中国儿童水痘发病率已得到有效控制。通常接种 VZV 疫苗后不再发生水痘，但近年来却发现成人水痘发病率呈升高趋势，且成人患者临床症状更为严重，极易并发水痘性肺炎、脑炎等，死亡率较高[1-2]。2011 年 1 月，本院收治 1 例成人重症型水痘患者，经临床抢救最终无效死亡。笔者对该例患者检验资料进行回顾性分析如下，以便同行借鉴。

1　资料与方法

1.1　一般资料　患者男性，28 岁，因“反复咳嗽、咳痰 7 d，加重伴发热、皮疹 3 d”于 2011 年 1 月 11 日转入本院，入院体温 39 ℃，咽腭弓处可见红色疱疹，全身可见约 2～3 mm 散在点状水疱疹，部分可见疱内出血，疹间皮肤正常、色泽发红，以胸背部为甚，头面部、四肢可见，双肺可闻及哮鸣音，肺底少量湿罗音，肝区扣痛明显，肾区扣痛明显。初步诊断为：水痘（重症型）、肺部感染、低氧血症、急性肝损害。给予积极抗感染、抗病毒、抗弥散性血管内凝血（DIC）、脏器功能保护、持续床旁连续肾脏替代疗法（CRRT）等综合治疗，病情未缓解，最终因反复心搏骤停，抢救无效，于入院第 15 天死亡。最后诊断为：水痘（重症型）、水痘性肺炎、Ⅰ型呼吸衰竭、急性肝损害、成人呼吸窘迫综合征、DIC、多器官功能衰竭（MODS）。

1.2　实验室辅助诊断

1.2.1　淋巴细胞亚群检测　使用 Beckman Coulter XL4-MCL 型流式细胞仪及配套试剂动态监测患者外周血淋巴细胞亚群，包括总 T 细胞（$CD3^+$）、T_4 细胞（$CD3^+CD4^+CD8^-$）、T_8 细胞（$CD3^+CD4^-CD8^+$）、双阴性 T 细胞（$CD3^+CD4^-CD8^-$，DNT）、双阳性 T 细胞（$CD3^+CD4^+CD8^+$，DPT）、B 细胞（$CD3^-CD19^+$）、NK 细胞（$CD3^-CD16/56^+$）百分率，及 T_4/T_8 细胞比值（$CD4^+/CD8^+$）。具体检测方法参见文献[3]。

1.2.2　血常规检测　使用迈瑞 BC-5500 五分类血球计数仪及配套试剂，具体方法参见仪器和试剂盒说明书。

1.2.3　生化指标及超敏 C 反应蛋白（hsCRP）检测　使用美国

△　通讯作者，E-mail：wulijuan1638@126.com。

Beckman Coulter AU2700 全自动生化仪及北京九强生物技术有限公司试剂，具体方法参见仪器和试剂盒说明书。

1.2.4 凝血指标检测　使用日本 Sysmex CA-7000 全自动凝血分析仪及配套试剂，具体方法参见仪器和试剂盒说明书。

1.2.5 心肌标志物指标监测　使用了美国 Beckman Coulter ACCESS2 化学发光检测仪及配套试剂，具体方法参见仪器和试剂盒说明书。

1.2.6 血气分析　使用美国 JEM-3000 血气分析仪及其原装配套试剂，具体方法参见仪器和试剂盒说明书。

1.3 统计学处理　根据文献及研究数据特点，对每个检验指标做分层分析，直至筛选出有意义的检验指标。

2 结　　果

2.1 淋巴细胞免疫功能检测　患者住院治疗期间淋巴细胞亚群含量检测结果见表 1。

2.2 其他重要病理生理指标检测结果　患者治疗过程中，天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、D-二聚体(DD)、氧分压(PO_2)、肌钙蛋白 I(cTnI)、hsCRP 变化明显，尿素氮(BUN)在临终前第 5 天开始升高，但肌酸激酶同工酶(CK-MB)始终未见异常。

表 1　外周血淋巴细胞亚群含量检测结果*

时间	T 细胞	T_4 细胞	T_8 细胞	$CD4^+/CD8^+$	DNT	DPT	B 细胞	NK 细胞
1 月 13 日 6:57	85.0	31.0	50.3	0.62	3.6	0.1	9.2	2.5
1 月 17 日 6:58	72.0	6.9	56.1	0.12	0.8	8.1	3.8	0.4
1 月 18 日 6:25	85.4	24.1	58.9	0.41	1.3	1.2	9.9	1.3
1 月 18 日 10:26	85.4	20.6	62.8	0.33	0.9	1.1	6.2	2.5
1 月 18 日 12:26	84.9	20.7	61.9	0.33	0.8	1.5	5.7	2.4
1 月 18 日 16:27	86.0	9.9	74.1	0.13	0.3	1.8	4.0	2.5
1 月 18 日 22:32	64.6	15.9	39.5	0.40	3.6	5.6	4.4	2.5
1 月 21 日 7:17	77.5	12.8	50.8	0.25	9.4	4.6	2.5	0.9
1 月 21 日 12:18	62.3	10.1	46.3	0.22	1.6	4.3	2.2	1.7
1 月 21 日 16:26	60.2	8.1	49.8	0.16	0.3	2.1	2.9	1.7
1 月 22 日 22:30	56.1	5.3	48.1	0.11	0.3	2.4	1.8	4.1
1 月 24 日 6:49	52.2	8.7	39.4	0.22	0.3	3.9	1.8	4.2
1 月 25 日 7:05	12.0	2.1	8.2	0.26	0.1	1.5	0.6	8.2
1 月 25 日 15:20	10.5	2.6	6.9	0.38	0.5	0.6	0.2	7.8

*：除指标 $CD4^+/CD8^+$ 无单位外，其余指标单位为百分率。

表 2　患者重要病理生理指标检测结果

时间	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	BUN (mmol/L)	CK-MB (IU/L)	cTnI (μg/L)	DD (μg/L)	PO_2 (mm/Hg)	hsCRP (mg/L)
1 月 11 日	487.4	410.2	5.79	7.3	0.01	13 500	59	26.25
1 月 12 日	1 358.1	866.7	5.46	7.4	0.05	14 640	50	30.36
1 月 13 日	1 828.0	1 097.0	6.86	7.8	0.20	10 000	146	48.11
1 月 14 日	1 374.0	564.4	5.60	8.1	0.59	3 509	56	69.65
1 月 15 日	1 125.0	464.3	4.13	9.1	0.23	1 735	65	51.84
1 月 16 日	1 248.7	459.2	7.98	2.8	0.31	1 763	88	57.40
1 月 17 日	1 013.4	384.6	4.54	1.9	0.22	2 360	148	56.34
1 月 18 日	807.7	333.5	6.44	2.8	0.21	6 590	91	55.68
1 月 19 日	607.4	267.0	4.72	2.0	0.19	13 050	112	81.46
1 月 20 日	353.0	196.6	4.88	2.0	0.15	11 170	78	99.58
1 月 21 日	239.8	151.7	9.83	1.8	0.19	12 390	97	265.99
1 月 22 日	182.8	130.5	7.41	1.8	0.16	8 000	186	239.45
1 月 23 日	161.1	119.4	10.46	1.7	0.10	7 470	186	142.41
1 月 24 日	120.2	79.8	14.13	1.6	0.08	5 850	80	125.38
1 月 25 日	111.8	93.8	12.51	15.6	0.08	4 030	59	110.60

3 讨　论

水痘是由 VZV 初次感染引起,以全身出现水疱疹为特征的急性传染病,具有高度传染性,可通过飞沫或直接接触疱液而传染,人群普遍易感。免疫功能缺陷者可侵犯心、肝、肺、肾和肾上腺等,并发皮肤感染、肺炎、脑炎、肝炎、心肌炎、肾炎、瑞氏综合征等[4]。

回顾分析患者资料,发现该例患者外周血总 T 细胞、T_8 细胞含量均升高,T_4 细胞含量下降,$CD4^+/CD8^+$ 比值呈明显波动,但整体呈下降趋势,且均小于 1;B 细胞含量降低,NK 细胞升高,患者体内存在细胞免疫功能紊乱[5]。外周血 T 细胞亚群水平,特别是 $CD4^+/CD8^+$ 比值是反映人体免疫内环境稳定的重要标志。VZV 可长期潜伏于脊髓神经节,当机体抵抗力下降时被激活,通过复制、增殖、变异表现出抗原性,诱发机体免疫应答,进而导致特异性细胞免疫抑制,$CD4^+/CD8^+$ 比值下降[6]。综上所述,水痘患者体内存在不同程度免疫异常。

研究结果表明,该列患者以 T 细胞免疫为主,B 细胞和 NK 细胞免疫被抑制;T 细胞免疫以 T_4 细胞含量降低、T_8 细胞含量升高、$CD4^+/CD8^+$ 下降为典型特征,DPT 明显升高,DNT 保持正常;临终前总 T 细胞、T_8 细胞突然显著降低,T_4 细胞也明显下降;$CD4^+/CD8^+$ 与患者临床情况具有良好相关性。抢救过程中,患者出现 4 次昏迷,与此同时 $CD4^+/CD8^+$ 降至 0.2 以下,伴随临床抢救有效,$CD4^+/CD8^+$ 明显升高。因此,可以认为总 T 细胞、T_4 细胞及 T_8 细胞含量和 $CD4^+/CD8^+$ 是反映水痘患者体内免疫功能状态的灵敏指标并可作为抗病毒治疗、激素治疗和输血治疗的参考指征。$CD4^+/CD8^+ \leqslant 0.8$ 表明抗病毒免疫亢进,提示病毒含量不低,需进行有效的抗病毒治疗,甚至有必要采取激素冲击治疗;$CD4^+/CD8^+ \leqslant 0.5$ 提示病毒含量很高,应提高激素治疗剂量,若同时伴总 T 细胞数量减少则需及时给予输血治疗;$CD4^+/CD8^+ \leqslant 0.2$ 伴总 T 细胞数量减少,提示患者已处于急危状态,需实施紧急抢救。可见,T 细胞及其亚群动态监测对于及时掌握水痘患体内的细胞免疫状态、推断病情、进行适时的治疗调整等具有重要意义。

本研究还发现水痘患者外周血 DNT 细胞含量正常、DPT 细胞含量升高,未见类似报道。T 细胞首先在骨髓中分化发育成熟,再迁移到胸腺中继续分化发育成为表面标志不同、能够区分出亚群的完全成熟 T 细胞,再释放至外周血中。胸腺内 T 细胞初始阶段已有 TCR 和 CD3 表达,但 CD4 和 CD8 尚未表达,即 $TCR+CD3^+CD4^-CD8^-$,随着 CD4 和 CD8 开始表达并逐渐增强,T 细胞免疫标志为 $TCR+CD3^+CD4^+CD8^+$,经阳性选择后,确定其分化为 T_4 细胞($TCR+CD3^+CD4^+CD8^-$)或 T_8 细胞($TCR+CD3^+CD4^-CD8^+$),即单阳性 T 细胞(SPT);SPT 经自身耐受性选择后,成为完全成熟 T 细胞亚群,再进入外周血。水痘患者外周血 DNT 含量始终正常,DPT 却维持较高水平,如胸腺中尚未完成亚群分化的 T 细胞进入外周血,则应 DNT 和 DPT 均升高,由此可推测外周血 DPT 有胸腺以外的来源,值得进一步研究。

该例水痘患者除存在 T 细胞亚群上述改变外,也存在其他生命重要体征指标的大幅度波动性改变,如反映肝脏功能的 AST 和 ALT、反映止凝血状态的 DD、反映血气的 PO_2、反映心肌损伤的 cTnI、反映感染的 hsCRP,以及反映肾脏功能的 BUN 等,表明患者体内存在由于抗病毒细胞免疫异常活跃及药物毒副作用造成机体多脏器、多系统损伤,上述指标的反复波动更提示病毒与临床救治措施之间的相互影响,从而判断临床救治措施是否为最佳选择。值得注意的是,一般认为病毒感染时 hsCRP 仅轻度升高,细菌感染时大幅度增高。而该水痘患者 hsCRP 水平多为参考范围的 20～30 倍,临终前最后 1 周高达参考范围的近 80 倍。因此,hsCRP 与 T 细胞亚群均为水痘患者病情监测、疗效和预后判断的最佳指标,对临床治疗方案选择也具有说服性。

虽然 VZV 感染的实验诊断方法较多[7],但仍需尽快开展早期病原学快速诊断技术研究。成人水痘起病初期与感冒极为类似,如能在感染极早期明确诊断,有助于尽早采取针对性治疗措施,更有利于降低成人水痘死亡率。

参考文献

[1] Traylen CM, Patel HR, Fondaw W, et al. Virus reactivation: a panoramic view in human infections[J]. Future Virol, 2011, 6(4): 451-463.

[2] Spadloa L, Novellino E, Folkers G, et al. Homology modeling and docking studies on varicella zoster virus thymidine kinase[J]. Eur J Med Chem, 2003, 38(4): 413-419.

[3] 吴丽娟. 临床流式细胞学检验技术[M]. 北京:人民军医出版社, 2010: 78-88, 119-121, 124-126.

[4] 胡志刚. 水痘-带状疱疹病毒的流行病学研究现状[J]. 国外医学流行病学传染病学分册, 1991, 7(5): 195-200.

[5] 杨美蓉, 蒋亦明. 水痘患者细胞免疫功能的检测及意义[J]. 内蒙古中医药, 2008, 11(1): 107-108.

[6] 朱汉民, 沈霞, 吕元, 等. 临床实验诊断学[J]. 上海:上海科学技术出版社, 2004: 695-734.

[7] Lu ZL, Wang GQ, Cheng B, et al. The progress of research on laboratory methods of varicella-zoster virus infection[J]. Internation J Virol, 2010, 17(1): 15-18.

(收稿日期:2012-06-09)

(上接第 2336 页)

study[J]. Br Med J, 2000, 321(7258): 405-412.

[3] Breum L, Almdal T, Eiken P, et al. Initiating or switching to biphasic insulin aspart 30/70 therapy in subjects with type 2 diabetes mellitus. An observational study[J]. Rev Diabet Stud, 2002, 5(3): 154-162.

[4] 罗蓓, 梁勇前. 2 种预混胰岛素治疗 2 型糖尿病的成本-效益分析[J]. 今日药学, 2010, 20(14): 54-56.

[5] 陈蕾. 葡萄糖钳夹技术在糖尿病研究中的应用[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19(1): 74-76.

[6] 程宇甫. 双相门冬胰岛素与预混人胰岛素有效性和安全性对比研究[J]. 山西医药杂志, 2006, 35(5): 404-405.

[7] Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, et al. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes[J]. Clin Ther, 2006, 28(14): 1569-1581.

[8] Davidson JA, Liebl A, Christiansen JS, et al. Risk for nocturnal hypoglycemia with biphasic insulin aspart 30 compared with biphasic human insulin 30 in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. Clin Ther, 2009, 31(8): 1641-1651.

(收稿日期:2012-04-26)