

• 临床检验研究论著 •

研究吸毒者免疫功能的变化以及毒品种类对其影响^{*}

施苗盛, 朱莉莉, 路 伟, 高 琼, 胡海琦

(上海交通大学医学院附属精神卫生中心, 上海 200030)

摘 要:目的 检测吸毒者细胞免疫、体液免疫、非特异度免疫的各项指标, 从而研究其整体免疫功能的改变以及与吸食毒品种类的相关性。方法 取 47 例吸毒者(其中 26 例海洛因成瘾者、21 例冰毒成瘾者)以及 23 例健康人外周血, 采用流式细胞术(FCM)检测其 T 细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)、B 细胞以及 NK 细胞百分率; 采用 ELISA 法测 IL-2 血清含量; 采用免疫浊度法检测其血清中抗体 IgG、IgA、IgM 以及补体 C3、C4。结果 吸毒者 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、B 细胞、IgM 及 C3 较健康人均有显著性增高($P<0.01$ 或 $P<0.05$); 吸毒者 NK 细胞及 IL-2 较健康人均有显著性降低($P<0.01$); 海洛因组与冰毒组较健康对照组免疫功能均有显著变化, 但两者之间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 吸毒可引起机体免疫系统广泛而严重的紊乱或损伤, 吸毒者细胞、体液及非特异度免疫均有明显改变, 毒品种类对其免疫功能改变的影响则不大。

关键词:吸毒; 免疫功能; 流式细胞术; 淋巴细胞亚群

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.10.012

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)10-1227-03

Studying the changes of immune function in drug addicts and its effects of the types of drugs^{*}

Shi Miaosheng, Zhu Lili, Lu Wei, Gao Qiong, Hu Haiqi

(Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China)

Abstract:Objective To detect the indicators of cellular immunity, humoral immunity, non-specific immune in drug addicts, so as to study the overall changes in immune function, and the correlation with the types of drugs. **Methods** The percentages of T lymphocyte subsets(CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), B cells and NK cells were detected with flow cytometry (FCM) in 47 cases of drug addicts (including 26 cases of heroin addicts, 21 cases of methamphetamine addicts) and 23 normal persons, the levels of IL-2 in serum were detected by ELISA, the levels of IgG, IgA, IgM, C3, C4 in serum were detected by immune turbidimetric method. **Results** The percentages of CD3⁺ T cells, CD4⁺ T cells, B cells and the levels of IgM and C3 in drug addicts were significantly increased compared with normal control group ($P<0.01$ or $P<0.05$). The percentages of NK cells and the levels of IL-2 were significantly decreased compared with normal control group ($P<0.01$). Immune function of Heroin group and methamphetamine group were significantly changed compared with normal control group, but there was no statistically significant difference between the two($P>0.05$). **Conclusion** Drugs can cause serious disorder or injury in immune system. The cellular immunity, the humoral immunity and the non-specific immune in drug addicts are changed significantly. The types of drugs have no effect on immune function of drug addicts.

Key words: drug abuse; immune function; flow cytometry; lymphocyte subsets

近年来, 药物成瘾已经成为一个严重的社会问题。长期吸毒者各种机会性感染及肿瘤的发病率明显增高^[1], 提示临床吸毒者机体内存在免疫功能紊乱或严重损伤。本研究旨在运用流式细胞术等方法对吸毒者机体免疫系统的机能损害进行探讨, 通过测定淋巴细胞亚群、各类抗体及补体以及细胞因子 IL-2 等各类免疫指标, 了解吸毒者细胞、体液及非特异度免疫的功能状态。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 吸毒组: 入组的 47 例吸毒者均来自上海市自愿戒毒中心, 均符合中国精神障碍分类及诊断标准-3(CCMD-3)中的药物依赖诊断标准。其中男 32 例(占 68.1%), 女 15 例(占 31.9%); 年龄 18~52 岁, 平均(32.8±9.0)岁。按吸食毒品的种类又将吸毒组划分为两组: 一组为吸食传统毒品海洛因的海洛因组 26 例, 尿吗啡定性试验阳性, 尿冰毒定性试验阴性; 一组为吸食新型毒品冰毒的冰毒组 21 例, 尿吗啡定性试验阴性, 尿冰毒定性试验阳性, 入组对象均连续吸食该类毒品 6 个月以上, 平均吸毒时间为(6.15±4.62)年。健康对照组: 23

例, 均来自健康体检者, 其中男 14 例(占 60.9%), 女 9 例(占 39.1%), 年龄 23~53 岁, 平均(34.4±9.0)岁, 无药物滥用史, 尿药物定性试验均为阴性。吸毒组与正常对照组均排除慢性心、肝、肾、内分泌疾病史, 人类免疫缺陷病毒(HIV)血清学检测阴性反应, 无服用激素类药物治疗史, 两组间年龄、性别无统计学差异, 具有可比性。海洛因组与冰毒组的年龄与性别比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 所有受检者均清晨空腹抽取肘静脉血, 置于乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝管 2 mL 以及普通促凝管 5 mL, 后者经 3 000 r/min 离心后, 留取血清待测。采用 Beckman coulter eplcs Rxl 流式细胞仪检测外周血 T 细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)、B 细胞以及 NK 细胞百分率, 试剂是由 eBioscience 和 Biolegend 公司提供的单克隆抗体; 采用雅培 C8000 生化仪检测免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 以及补体 C3、C4, 试剂由利德曼公司提供; 采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法测 IL-2 血清含量, 酶标仪为上海三科仪器 318MC, 试剂由美国 RapidBio 进口分装。

^{*} 基金项目: 上海交通大学医学院附属精神卫生中心院级课题(2010-YJ-07)。 作者简介: 施苗盛, 女, 主管技师, 主要从事临床检验工作研究。

1.3 统计学处理 全部数据应用 SPSS13.0 统计软件包进行处理,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据组间资料比较采用单因素方差分析,并作 LSD-*t* 检验多重两两比较分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 吸毒组与健康对照组各项免疫功能指标的比较 吸毒者淋巴细胞亚群检测结果显示 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞及 B 细胞较健康对照组明显增高、NK 细胞则明显降低,两者比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$) (除 CD4⁺ T 细胞外);对血清各类抗体、补体及细胞因子 IL-2 的检测发现 IgM 及 C3 增高,与健康对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),IL-2 降低明显,与健康对照组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。吸毒组的其他指标则与健康对照组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 海洛因组与冰毒组之间各项免疫功能指标的比较 海洛因组、冰毒组及健康对照组的各项指标经 F 分析,CD3⁺ T 细胞、B 细胞、NK 细胞、IL-2、IgM 及 C3 比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。再经 LSD-*t* 检验多重两两比较发现:(1)两组分别与健康对照组的比较结果为 B 细胞、NK 细胞、IL-2、及 C3 的统计意义较为一致,而 CD3⁺ T 细胞与 IgM 在海

洛因组与健康对照组的比较,差异有统计学意义 ($P < 0.01$),冰毒组则无统计学意义;(2)海洛因组与冰毒组的比较结果显示差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 吸毒组与健康对照组免疫功能各项指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	吸毒组 (<i>n</i> = 47)	健康对照组 (<i>n</i> = 23)	<i>t</i>	<i>P</i>
CD3 ⁺ (%)	72.32 ± 8.18 [#]	66.52 ± 8.34	2.767	0.007
CD4 ⁺ (%)	40.23 ± 7.82 [△]	36.22 ± 5.41	2.213	0.030
CD8 ⁺ (%)	27.38 ± 6.15	26.17 ± 5.66	0.792	0.431
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.56 ± 0.56	1.44 ± 0.38	0.937	0.352
Bcell (%)	14.45 ± 5.30 [#]	10.74 ± 2.97	3.740	0.000
NKcell (%)	11.43 ± 8.34 [#]	20.48 ± 7.64	4.381	0.000
IL-2 (ng/mL)	3.41 ± 0.91 [#]	4.36 ± 1.13	3.766	0.000
IgG (g/L)	11.52 ± 3.06	11.13 ± 1.51	0.718	0.475
IgA (g/L)	2.27 ± 1.02	2.07 ± 0.67	0.861	0.392
IgM (g/L)	1.59 ± 0.63 [△]	1.26 ± 0.41	2.238	0.028
C3 (g/L)	1.01 ± 0.20 [△]	0.87 ± 0.22	2.542	0.013
C4 (g/L)	0.27 ± 0.10	0.23 ± 0.27	0.862	0.392

△: $P < 0.05$,与健康对照组比较;#: $P < 0.01$,与健康对照组比较。

表 2 3 组间各项免疫功能指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	海洛因组 (<i>n</i> = 26)	冰毒组 (<i>n</i> = 21)	健康对照组 (<i>n</i> = 23)	<i>F</i>	<i>P</i>
CD3 ⁺ (%)▲	73.96 ± 7.27 [#]	70.29 ± 8.95	66.52 ± 8.34	5.086	0.009
CD4 ⁺ (%)	40.27 ± 8.16	40.19 ± 7.59	36.22 ± 5.41	2.413	0.097
CD8 ⁺ (%)	28.46 ± 5.02	26.05 ± 7.21	26.17 ± 5.66	1.272	0.287
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.47 ± 0.46	1.68 ± 0.65	1.44 ± 0.38	1.473	0.236
Bcell (%)▲	13.65 ± 5.18 [△]	15.43 ± 5.41 [#]	10.74 ± 2.97	5.744	0.005
NKcell (%)▲	10.62 ± 7.48 [#]	12.43 ± 9.38 [#]	20.48 ± 7.64	9.826	0.000
IL-2 (ng/mL)▲	3.38 ± 0.98 [#]	3.45 ± 0.85 [#]	4.36 ± 1.13	7.017	0.002
IgG (g/L)	11.94 ± 3.36	11.01 ± 2.63	11.13 ± 1.51	0.870	0.423
IgA (g/L)	2.24 ± 1.02	2.31 ± 1.06	2.07 ± 0.67	0.400	0.672
IgM (g/L)▲	1.71 ± 0.70 [#]	1.43 ± 0.52	1.26 ± 0.41	3.954	0.024
C3 (g/L)▲	1.00 ± 0.21 [△]	1.01 ± 0.20 [△]	0.87 ± 0.22	3.202	0.047
C4 (g/L)	0.26 ± 0.10	0.28 ± 0.10	0.23 ± 0.27	0.444	0.644

▲: $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$,3 组 F 分析;△: $P < 0.05$,与健康对照组比较;#: $P < 0.01$,与健康对照组比较。

3 讨 论

近年来,毒品对吸毒者的免疫损伤及影响日趋引起临床医学的关注和重视。免疫系统是由细胞免疫、体液免疫和非特异性免疫系统共同构成的一个复杂体系。由多种免疫细胞、免疫分子共同参与,形成复杂的网络结构而发挥作用。其中由 T 淋巴细胞为代表的细胞免疫体系对免疫应答的启动、淋巴细胞的活化起着至关重要的作用。国内外已有很多研究显示吸毒者有细胞免疫异常,表现为 T 细胞亚群异常,但结果并不一致。有报道海洛因依赖者外周血 CD4⁺ /CD8⁺ 比率显著下降^[2];也有报道其升高,表现为平均 CD4⁺ 增多伴大量以 CD8⁺ 减少或正常^[3];胡可松和孙鹭榕^[4]、张国庆等^[5]研究认为吸毒者 CD3⁺,CD4⁺ 和 CD4⁺ /CD8⁺ 比值低于健康人;刘薇婷等^[6]研究结果显示,CD3⁺,CD8⁺ 和 CD4⁺ /CD8⁺ 有下降趋势,但与健康对照组比较并无统计学差异;但赵幸福等^[7]报道吸毒者 CD3⁺,CD8⁺ 百分比明显高于健康对照组,CD4⁺ /CD8⁺ 比值与健康对照组比较差异无统计学意义;Novick 等^[8]发现海洛因依赖者 CD2⁺,CD3⁺,CD4⁺ 和 CD8⁺ 绝对数显著升高。本实验结果显示,吸毒者 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、B 细胞明

显高于健康对照组,CD4⁺ /CD8⁺ 比值则无明显变化,这与赵幸福等^[7]、Novick 等^[8]研究较为一致。CD3⁺、CD4⁺ 处于高水平表达状态,提示该类患者存在细胞免疫功能异常,可能为机体的过度代偿,而淋巴细胞的反应性增高对机体并非有益,可能造成吸毒者的自身免疫损伤。

有研究表明,海洛因对人体体液免疫系统的损害非常明显。1974 年 Brown 等^[9]最先提出阿片类对依赖者体液免疫功能有损害作用,认为大多数依赖者 IgM 明显升高,IgG 部分增高,IgA 则变化不明显。本实验对吸毒者抗体及补体的检测结果显示,吸毒者 IgM、C3 较健康人均有所增高 ($P < 0.05$),与 Brown 等^[9]、Gray 等^[10]、查显友等^[11]结论相近。吸毒者 IgM、C3 增高,可能是毒品作为抗原或半抗原物质刺激了机体免疫应答机制所致,IgM 的增高可导致Ⅱ、Ⅲ型变态反应,临床表现为复合型肾小球肾炎、海洛因肾等,提示与依赖者体液免疫功能异常相关。但也有学者认为吸毒者体液免疫的异常表现为抗体及补体一个或多个指标的降低^[12-13]。关于毒品对机体细胞、体液免疫的影响,国内外的临床研究结果并不一致,这可能与观察对象的吸毒方式、时间、剂量、毒品纯度等因素相关,但

大家的基本观点是认为毒品造成机体细胞免疫、体液免疫的内环境紊乱,引起免疫功能缺陷。

本研究还发现吸毒者自然杀伤(NK)与 IL-2 细胞较健康对照组明显降低,差异有统计学意义($P<0.01$)。NK 细胞是体内能自发地杀伤肿瘤细胞和病毒感染细胞的一组免疫细胞群,其对靶细胞的杀伤作用无需特异度抗原的致敏,是机体重要的非特异度免疫。IL-2 来源于活化的 T 淋巴细胞,可激活 NK 细胞,产生非特异度杀伤作用。而吸毒者体内 IL-2 含量的减少,NK 细胞杀伤活性的减弱,使机体的非特异度免疫功能严重受损,临床上主要表现在对各种机会感染的高度敏感度,常见呼吸道、皮肤等部位的机会性感染和炎症性疾病。

目前,全球毒品泛滥,毒品的种类亦很多,主要可以分为传统毒品与新型毒品两大类。传统毒品是以海洛因、吗啡、大麻为代表的阿片类物质;新型毒品是以冰毒、摇头丸、K 粉为代表的苯丙胺类兴奋剂。本实验中海洛因组与冰毒组各项免疫指标的比较发现,两组结果基本吻合,差异无统计学意义($P>0.05$);两组分别与健康对照组的比较中,结果与吸毒组的统计结果基本一致,说明传统毒品与新型毒品均可引起机体免疫系统广泛而严重的紊乱或损伤,机体细胞、体液及非特异度免疫均有明显改变,而毒品种类对吸毒者免疫功能改变的影响则不大。

参考文献

[1] 庞惠勇,葛恒明,陈晓芹,等.吸毒人群外周血 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞和免疫功能变化及意义[J].现代预防医学,2012,39(6):1491-1496.

[2] 田亚莉,庞成,廖昆玲,等.吸毒者心理健康与 T 淋巴细胞亚群及促肾上腺皮质激素的相关性分析[J].中国神经精神疾病杂志,2004,30(6):441-443.

[3] Kreek MJ. Immune function in heroin addicts and former heroin

addicts in treatment: pre/post AIDS epidemic[J]. NIDA Res Monogr,1990,96(1):192-219.

[4] 胡可松,孙鹭榕.吸毒者血清 IL-2 和 T 淋巴细胞亚群的测定及临床意义[J].淮海医药,2002,20(3):182-183.

[5] 张国庆,张广福,张明.吸毒成瘾者免疫功能变化的研究[J].中国药物滥用防治杂志,2002,2(37):66-69.

[6] 刘徽婷,王嘉军,周永芹,等.海洛因依赖者外周血 T 细胞亚群及 NK 细胞检测分析[J].细胞与分子免疫学杂志,2010,26(2):188-191.

[7] 赵幸福,张亚林,杨荷叶,等.海洛因依赖者脱毒前后 T 淋巴细胞的动态变化[J].中国行为医学科学,2006,15(7):617.

[8] Novick DM,Ochshorn M,Ghali V. Natural killer cell and lymphocyte subsets in parenteral heroin abuser and long term methadone maintenance patients[J]. J Pharmacol Exp Ther,1989,250(2):606-610.

[9] Brown SM,Stimmel B,Taub RN,et al. Immunologic dysfunction in Heroin Addicts[J]. Arch Internal Med,1974,134(6):1001-1006.

[10] Gray AC,Cooper I M,White PJ. Comparison of opioid receptor distributions in the rat central nervous system[J]. Life Sci,2006,79(7):674.

[11] 查显友,周燕,郑瑶.美沙酮维持治疗海洛因依赖者的免疫功能变化[J].浙江实用医学,2011,16(6):422-423.

[12] Law PY,Erickson-Herbrandson LJ,Zha QQ,et al. Heterodimerization of mu and delta opioid receptors Occurs at the cell surface only and requires receptor-G protein interactions[J]. J Biol Chem,2005,280(12):11152-11164.

[13] 杨良,李红,徐仕文,等.海洛因依赖者某些免疫功能指标的初步观察[J].中国免疫学杂志,1993,9(3):179.

(收稿日期:2012-12-13)

(上接第 1226 页)

提升通过监测早期 6h 动脉血乳酸清除率和 $ScvO_2$,可以早期识别危重患者,使之得到积极救治。另外,本研究死亡组与存活组比较,APACHE II 评分明显升高,早期 6 h 动脉血乳酸清除率和 $ScvO_2$ 水平明显下降;相关性研究显示,危重病患者早期 6 h 动脉血乳酸清除率和 $ScvO_2$ 水平与 APACHE II 评分明显相关,提示早期 6 h 动脉血乳酸清除率和 $ScvO_2$ 可以用于评估危重患者的预后。总之,早期 6 h 动脉血乳酸清除率、 $ScvO_2$ 可以早期反映危重病患者的病情严重程度和预测患者转归的良好指标,是一种早期、方便、简单、快捷和很强实用性的评判危重病病情的指标,基层医院也能开展,值得推广应用。

参考文献

[1] Husain FA,Martin MJ,Mullenix PS,et al. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity[J]. Am J Surg,2003,185(5):485-491.

[2] 赵湛元,肖倩霞,张志刚.血乳酸与 APACHEⅢ评分预测危重患者预后的临床分析[J].河北医学,2010,16(4):429-431.

[3] 沈晔,吴双华,潘景业,等.碱剩余早期动态变化和乳酸清除率对脓毒症患者预后的评估[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2008,3(11):668-670.

[4] Jansen TC,van Bommel J,Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment [J]. Crit Care Med,2009,37(10):2827-2839.

[5] Sablotzki A,Mühling J,Czeslick E. Sepsis and multiple organ failure - update of current therapeutic concepts[J]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther,2005,40(9):511-520.

[6] Nguyen HB,Rivers EP,Knoblich BP,et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock[J]. Crit Care Med,2004,32(8):1637-1642.

[7] Suistomaa M,Ruokonen E,Kari A,et al. Time-pattern of lactate and lactate to pyruvate ratio in the first 24 hours of intensive care emergency admissions[J]. Shock,2000,14(1):8-12.

[8] 杨从山,邱海波,黄英姿,等.动态监测动脉血乳酸水平对感染性休克患者预后评价的前瞻性研究[J].中华外科杂志,2009,47(9):685-688.

[9] 吴健锋,管向东,陈娟,等.早期乳酸清除率评估与失血性低血容量休克预后的研究[J].中华普通外科学文献:电子版,2010,4(4):28-30.

[10] Bauer P,Reinhart K,Bauer M. Significance of venous oximetry in the critically ill[J]. Med Intensiva,2008,32(3):134-142.

[11] Goodrich C. Continuous central venous oximetry monitoring[J]. Crit Care Nurs Clin North Am,2006,18(2):203-209.

[12] 张丽晖,刘虹,亢砚芳.43 例感染性休克患者血流动力学与血乳酸的变化监测[J].中西医结合心脑血管病杂志,2009,7(1):107-108.

(收稿日期:2012-12-18)