

淋巴细胞减少预测创伤性脊髓损伤患者结局

张崇辉^{1,2*}, 丁长庚^{1,2}, 郑杰^{1,2}, 车沅沅^{1,2}, 曹鑫意^{1,2}, 程明^{1,2}, 王玉海^{1,2#}

¹安徽医科大学无锡临床学院, 江苏 无锡

²联勤保障部队第九〇四医院神经外科, 江苏 无锡

收稿日期: 2021年10月22日; 录用日期: 2021年11月17日; 发布日期: 2021年11月24日

摘要

目的: 探讨淋巴细胞减少(Lymphocytopenia, LOA)与创伤性脊髓损伤(SCI)患者呼吸道感染(RTI)及临床预后的关系。方法: 选取本院收治的161例创伤性脊髓损伤患者, 根据入院淋巴细胞计数将患者分为淋巴细胞减少组(LOA) (n = 76)和无淋巴细胞减少组(NoLOA) (n = 85)。根据入院与出院时美国脊髓损伤协会损伤量表(AIS)等级是否改善将患者预后分为预后良好及预后不良。结合患者病历和辅助检查相结合以判断呼吸道感染情况。采用Person χ^2 检验分析淋巴细胞减少和呼吸道感染及临床预后的关系。结果: LOA组与预后良好相关($P < 0.05$), 而两组间呼吸道感染率差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 淋巴细胞减少症与预后良好相关, 但不能认为与呼吸道感染发生率有关。

关键词

创伤性脊髓损伤, 淋巴细胞减少症, 预后, 呼吸道感染

Lymphocytopenia Predicts Outcomes in Patients with Traumatic Spinal Cord Injury

Chonghui Zhang^{1,2*}, Changgeng Ding^{1,2}, Jie Zheng^{1,2}, Yuanyuan Che^{1,2}, Xinyi Cao^{1,2}, Ming Cheng^{1,2}, Yuhai Wang^{1,2#}

¹Wuxi Clinical College of Anhui Medical University, Wuxi Jiangsu

²Department of Neurosurgery, Joint Logistics Force 904th Hospital, Wuxi Jiangsu

Received: Oct. 22nd, 2021; accepted: Nov. 17th, 2021; published: Nov. 24th, 2021

Abstract

Objective: To investigate the relationship between lymphocytopenia (LOA) and respiratory tract

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张崇辉, 丁长庚, 郑杰, 车沅沅, 曹鑫意, 程明, 王玉海. 淋巴细胞减少预测创伤性脊髓损伤患者结局[J]. 临床医学进展, 2021, 11(11): 5373-5378. DOI: 10.12677/acm.2021.1111794

infection (RTI) and clinical prognosis in patients with traumatic spinal cord injury (SCI). Methods: A total of 161 patients with traumatic spinal cord injury admitted to our hospital were divided into lymphocytopenia group (LOA) (n = 76) and No LOA group (n = 85) according to the lymphocytopenia count. **Outcomes** were classified as good or poor based on improvement in the American Spinal Injury Association Impairment Scale (AIS) rating at admission and discharge. The patient's medical record and auxiliary examination were combined to determine respiratory tract infection. The relationship between lymphocytopenia and respiratory tract infection and clinical prognosis was analyzed by Person χ^2 test. **Results:** LOA group was correlated with good prognosis ($P < 0.05$), but there was no significant difference in respiratory tract infection incidence between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions:** Lymphocytopenia is associated with a good prognosis, but cannot be considered associated with the incidence of respiratory tract infection.

Keywords

Traumatic Spinal Cord Injury, Lymphocytopenia, Prognosis, Respiratory Tract Infection

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

创伤性脊髓损伤(SCI)是指外部损伤(例如车祸伤、坠落伤)造成的脊髓结构和功能损害,其病理特点是病变部位出现的慢性、非溶解性炎症反应[1] [2] [3]。尽管 SCI 后的炎症在某些方面具有修复作用,但总的来说,炎症反应通常被认为是脊髓组织继发性病理损害的放大因素[4] [5]。SCI 会通过免疫抑制导致严重的淋巴细胞减少症,据报道,淋巴细胞减少症是创伤性颅脑损伤、自发性脑出血等中枢神经系统疾病预后的独立预测因子[6] [7]。目前尚无淋巴细胞减少是否能预测 SCI 预后的相关报道,故本研究回顾性分析了我院 161 例 SCI 患者入院淋巴细胞减少与疾病预后的相关性。

2. 研究对象与方法

2.1. 研究对象

本研究采用回顾性研究方法,收集 2015 年 7 月至 2021 年 10 月在我院诊断为创伤性脊髓损伤的患者 161 例,其中男性 139 例,女性 23 例,中位年龄为 55 (24.5)岁。所有患者均根据脊髓损伤神经学分类国际标准临床诊断为创伤性脊髓损伤,并排除: 1) 合并其他部位损伤; 2) 合并血液系统疾病; 3) 长期口服免疫抑制药物; 4) 严重肝肾功能不全; 5) 入院 24 h 内无淋巴细胞计数; 6) 随访资料不全等。本研究的设计和方案获得安徽医科大学无锡临床学院伦理委员会批准。

2.2. 预后评价

对于每位患者,使用国际脊髓损伤神经分类标准(ISNCSCI)/美国脊髓损伤协会损伤量表(AIS)评估神经损伤的程度[8]。所有患者在入院的第一周内进行分级。患者出院时的 AIS 评分与入院时的评分相比有所改善定义为预后良好,出院时的 AIS 评分与入院时的 AIS 评分相同或更差定义为预后不良[9]。入院时被评定为 AIS D 的患者不包括在任何涉及评估患者 AIS 改善的分析中,这是由于具有有限子集样本量的上限效应。

2.3. 观察指标

淋巴细胞减少定义为循环中淋巴细胞数量减少至低于正常范围($<1.0 \times 10^9/L$) [10]。

为了验证呼吸道感染(包括肺炎)的发生率,将患者病历和辅助检查结合起来进行评估。具体做法时对胸片记录进行回顾,以确定肺部是否有实变或混浊迹象,然后结合痰微生物检测和与呼吸道感染表现一致的临床症状,将患者指定为有或无呼吸道感染。

2.4. 统计学方法

采用 SPSS22.0 统计学软件进行分析,对于符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,差异性分析采用独立样本 t 检验;计数资料采用 Person X^2 检验和 Fisher 确切概率法检验。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 人口及临床资料

本研究纳入的 161 例患者中,淋巴细胞减少症组 76 例,无淋巴细胞减少症组 85 例。两组间患者在年龄、性别、平均 BMI、致伤原因、损伤神经节段等临床资料方面,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

Table 1. Basic characteristics of the patient cohort

表 1. 患者队列的基本特征

| 变量 | LOA (n = 76) | No LOA (n = 85) | P 值 |
|-----------|--------------|-----------------|--------------------|
| 年龄 | | | >0.05 |
| ≥ 60 | 26 | 17 | |
| < 60 | 50 | 68 | |
| 性别 | | | >0.05 |
| 男 | 61 | 78 | |
| 女 | 15 | 7 | |
| 平均 BMI | 24.9 | 24.9 | >0.05 ^a |
| 致伤原因 | | | >0.05 |
| 交通事故 | 51 | 56 | |
| 高处坠落 | 21 | 22 | |
| 其他 | 4 | 7 | |
| 神经节段 | | | >0.05 |
| C1-C4 | 35 | 40 | |
| C5-C8 | 14 | 18 | |
| T1-T6 | 13 | 12 | |
| T7-T12 | 15 | 10 | |
| L1-S4 | 4 | 0 | |

注: a. t 检验; 其余使用 Person X^2 检验; $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

3.2. 两组间预后情况比较

如表 2 所示, 在淋巴细胞减少症组中, 45 例患者预后良好(即 AIS 等级改善), 31 例患者预后不良(即 AIS 等级不变或者变差)。而在无淋巴细胞减少组中, 统计到 30 例患者预后良好, 55 例患者预后不良。根据 Person X^2 检验, 可以认为淋巴细胞减少症与预后良好相关($P < 0.05$)。这也提示我们入院淋巴细胞数减少可能是 TSCI 患者的保护性因素。

Table 2. Comparison of prognosis between the two groups

表 2. 两组预后情况比较

| | 预后良好 | 预后不良 |
|--------|------|-------|
| LOA | 45 | 31 |
| No LOA | 30 | 55 |
| X^2 | | 9.223 |
| P 值 | | <0.01 |

3.3. 两组间呼吸道感染情况比较

如表 3 所示, 在纳入本研究的 161 例患者中, 共有 22 例患者被临床诊断为合并呼吸道感染, 其中淋巴细胞减少症组 13 例, 无淋巴细胞减少症组 9 例。使用 Person X^2 检验对两组间呼吸道感染率进行比较, 发现差异无统计学意义。不能认为淋巴细胞减少症与 TSCI 患者呼吸道感染率有联系。

Table 3. Comparison of RTI between the two groups

表 3. 两组呼吸道感染情况比较

| | RTI | No RTI |
|--------|-----|--------|
| LOA | 13 | 63 |
| No LOA | 9 | 76 |
| X^2 | | 1.445 |
| P 值 | | >0.05 |

4. 讨论

创伤性脊髓损伤(TSCI)是指外伤导致椎管内神经结构及其功能的损害, 出现损伤水平及以下脊髓功能(运动、感觉、括约肌和自主神经功能)障碍。TSCI 会造成严重的残疾, 不仅给个人带来身心伤害, 也给家庭和社会增加了负担。对于这些患者来说, 恢复行走的能力是极其重要的, 也是病人和医生都希望得到的结果。提高生活自理能力已成为现代药理学和康复干预的主要目标。因此, 了解 TSCI 患者运动能力恢复的自然过程和各种预后因素是很有必要的, 精准评估并预测患者的功能预后有助于指导我们制定相应的治疗策略。磁共振成像(MRI)在脊髓损伤评估和早期发现中具有重要意义。在 MRI 上可以很容易地发现骨髓、软组织和脊髓的轻微变化, 从而导致及时、准确的诊断和正确的处理。MRI 对于脊髓损伤的识别与神经功能缺损程度以及神经功能恢复潜力都很吻合[11]。然而由于 MRI 对于病人要求较高, 价格昂贵且操作复杂, 加上部分基层偏远地区可能缺乏 MRI 等大型设备, 使得研究人员亟需开发更为简单经济、易于操作的新途径来判断 TSCI 患者预后。

在前人的研究中,淋巴细胞减少症在创伤性颅脑损伤、自发性脑出血等疾病中与预后不良密切相关。淋巴细胞减少所表现出的免疫抑制是 TSCI 之前的症状还是 TSCI 的急性后果还有待确定,但既往的数据表明,中枢神经系统损伤可以影响其与免疫系统之间的生理相互作用,从而导致全身性免疫抑制综合征的发生[12][13]。动物研究表明,脊髓损伤后,包括脾脏和淋巴结等次级免疫器官的淋巴细胞的减少是由神经内分泌失调引起的。目前一般认为,在高水平脊髓损伤(T6 以上)中,调节胸椎脊髓交感神经流出的神经通路的破坏会导致淋巴细胞减少[14]。与先前对脊髓损伤患者和动物模型相一致的是,在本研究的患者队列中观察到了部分患者的淋巴细胞数量下降[11]。我们比较了入院以及伤后 3 个月 AIS 分级,将 AIS 改善定义为预后良好,反之则为预后不良,发现淋巴细胞减少症和预后良好密切相关。

在 Antje 等人的研究中,与无淋巴细胞减少的脑卒中患者相比,有淋巴细胞减少的患者年龄更大,临床受影响更严重,预后更差。并且在临床过程中出现的淋巴细胞减少似乎比入院时的淋巴细胞减少更有意义[6]。淋巴细胞减少被描述为中风诱导的免疫抑制综合征,该综合征通常伴有单核细胞功能障碍,并与细菌感染易感性增加有关。而在我们的队列研究中,入院淋巴细胞减少的患者似乎能获得更好的预后,造成这一差异的原因我们主要考虑两方面,一方面是病种的不同导致淋巴细胞减少具有不同的产生和发生作用的机制,另一方面,淋巴细胞减少可能是机体应对创伤的一种机制,这也可以解释为什么淋巴细胞减少会是 TSCI 的一种保护性因素。

感染特别是呼吸道感染是脊髓损伤后患者发病和死亡的主要原因。一些危险因素增加了这些 TSCI 对感染的易感性(例如由于嗜睡、球反射受损、卧床患者的吞咽困难和体质下降以及侵入性操作)。一般认为感染并不是预后不良的脊髓损伤患者的非特异性标志物,而是导致预后不良的原因之一。细胞对中枢神经系统损伤的反应是固定的,包括组织内小胶质细胞的快速反应,髓样细胞如中性粒细胞和单核细胞来源的巨噬细胞的募集,以及来自血液、脑膜和脉络膜丛的淋巴细胞的激活[15][16]。先前的研究表明,严重的中枢系统疾病,如脑卒中或创伤性颅脑损伤,可伴有免疫抑制,具体表现为淋巴细胞减少。反过来,淋巴细胞减少可能会诱发感染[17][18]。但在我们的患者队列中,我们没有发现淋巴细胞减少症和呼吸道感染表现之间的联系。最近的动物实验也表明,淋巴细胞减少本身可能不会直接导致更大的感染易感性,所以导致脊髓损伤患者感染风险增加的潜在机制目前尚不完全清楚[19][20]。

因为单中心研究条件的限制,本研究纳入的患者数量较少,且患者之间差异较大,为了进一步探讨 TSCI 患者淋巴数量减少症和呼吸道感染以及疾病预后的关系,需开展更大样本的多中心研究。

参考文献

- [1] Ahuja, C.S., Nori, S., Tetreault, L., Wilson, J., Kwon, B., Harrop, J., *et al.* (2017) Traumatic Spinal Cord Injury—Repair and Regeneration. *Neurosurgery*, **80**, S9-S22. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyw080>
- [2] Pruss, H., Kopp, M.A., Brommer, B., Gatzemeier, N., Laginha, I., Dirnagl, U., *et al.* (2011) Non-Resolving Aspects of Acute Inflammation after Spinal Cord Injury (SCI): Indices and Resolution Plateau. *Brain Pathology*, **21**, 652-660. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2011.00488.x>
- [3] Schwab, J.M., Zhang, Y., Kopp, M.A., Brommer, B. and Popovich, P.G. (2014) The Paradox of Chronic Neuroinflammation, Systemic Immune Suppression, Autoimmunity after Traumatic Chronic Spinal Cord Injury. *Experimental Neurology*, **258**, 121-129. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.04.023>
- [4] Greenhalgh, A.D., Zarruk, J.G., Healy, L.M., Baskar Jesudasan, S.J., Jhelum, P., Salmon, C.K., *et al.* (2018) Peripherally Derived Macrophages Modulate Microglial Function to Reduce Inflammation after CNS Injury. *PLoS Biology*, **16**, Article ID: e2005264. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2005264>
- [5] Kigerl, K.A., Gensel, J.C., Ankeny, D.P., Alexander, J.K., Donnelly, D.J. and Popovich, P.G. (2009) Identification of Two Distinct Macrophage Subsets with Divergent Effects Causing Either Neurotoxicity or Regeneration in the Injured Mouse Spinal Cord. *The Journal of Neuroscience*, **29**, 13435-13444. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3257-09.2009>
- [6] Giede-Jeppe, A., Bobinger, T., Gerner, S.T., Madžar, D., Sembill, J., Lücking, H., *et al.* (2016) Lymphocytopenia Is an

- Independent Predictor of Unfavorable Functional Outcome in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, **47**, 1239-1246. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013003>
- [7] Campbell, B., Budreau, D., Williams-Perez, S., Chakravarty, S., Galet, C. and McGonagill, P. (2021) Admission Lymphopenia Predicts Infectious Complications and Mortality in Traumatic Brain Injury Victims. *Shock*. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000001872>
- [8] Aarabi, B., Olexa, J., Chryssikos, T., Galvagno, S.M., Hersh, D.S., Wessell, A., *et al.* (2019) Extent of Spinal Cord Decompression in Motor Complete (American Spinal Injury Association Impairment Scale Grades A and B) Traumatic Spinal Cord Injury Patients: Post-Operative Magnetic Resonance Imaging Analysis of Standard Operative Approaches. *Journal of Neurotrauma*, **36**, 862-876. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013003>
- [9] Burke, J.F., Yue, J.K., Ngwenya, L.B., Winkler, E.A., Talbott, J.F., Pan, J.Z., *et al.* (2019) Ultra-Early (<12 Hours) Surgery Correlates with Higher Rate of American Spinal Injury Association Impairment Scale Conversion after Cervical Spinal Cord Injury. *Neurosurgery*, **85**, 199-203. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy537>
- [10] Kim, Y.R., Kim, J.S., Kim, S.J., Jung, H.A., Kim, S.J., Kim, W.S., *et al.* (2011) Lymphopenia Is an Important Prognostic Factor in Peripheral T-cell Lymphoma (NOS) Treated with Anthracycline-Containing Chemotherapy. *Journal of Hematology & Oncology*, **4**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-4-34>
- [11] Failli, V., Kopp, M.A., Gericke, C., Martus, P., Klingbeil, S., Brommer, B., *et al.* (2012) Functional Neurological Recovery after Spinal Cord Injury Is Impaired in Patients with Infections. *Brain*, **135**, 3238-3250. <https://doi.org/10.1093/brain/aws267>
- [12] Prass, K., Meisel, C., Höflich, C., Braun, J., Halle, E., Wolf, T., *et al.* (2003) Stroke-Induced Immunodeficiency Promotes Spontaneous Bacterial Infections and Is Mediated by Sympathetic Activation Reversal by Poststroke T Helper Cell Type 1-Like Immunostimulation. *The Journal of Experimental Medicine*, **198**, 725-736. <https://doi.org/10.1084/jem.20021098>
- [13] Chamorro, A., Urra, X. and Planas, A.M. (2007) Infection after Acute Ischemic Stroke: A Manifestation of Brain-Induced Immunodepression. *Stroke*, **38**, 1097-1103. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000258346.68966.9d>
- [14] Prüss, H., Tedeschi, A., Thiriot, A., Lynch, L., Loughhead, S.M., Stutte, S., *et al.* (2017) Spinal Cord Injury-Induced Immunodeficiency Is Mediated by a Sympathetic-Neuroendocrine Adrenal Reflex. *Nature Neuroscience*, **20**, 1549-1559. <https://doi.org/10.1038/nn.4643>
- [15] Jogia, T., Lubstorf, T., Jacobson, E., Scriven, E., Atresh, S., Nguyen, Q.H., *et al.* (2021) Prognostic Value of Early Leukocyte Fluctuations for Recovery from Traumatic Spinal Cord Injury. *Clinical and Translational Medicine*, **11**, Article No. e272.
- [16] Kipnis, J. (2016) Multifaceted Interactions between Adaptive Immunity and the Central Nervous System. *Science*, **353**, 766-771. <https://doi.org/10.1126/science.aag2638>
- [17] Torres-Ruiz, J., Mejía-Domínguez, N.R., Zentella-Dehesa, A., Ponce-de-Leon, A., Morales-Padilla, S.R., Vázquez-Rodríguez, R., *et al.* (2019) The Systemic Lupus Erythematosus Infection Predictive Index (LIPI): A Clinical-Immunological Tool to Predict Infections in Lupus Patients. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 3144. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03144>
- [18] Dirnagl, U., Klehmet, J., Braun, J.S., Harms, H., Meisel, C., Ziemssen, T., *et al.* (2007) Stroke-Induced Immunodepression. *Stroke*, **38**, 770-773. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000251441.89665.bc>
- [19] Brommer, B., Engel, O., Kopp, M.A., Watzlawick, R., Müller, S., Prüss, H., Chen, Y., *et al.* (2016) Spinal Cord Injury-Induced Immune Deficiency Syndrome Enhances Infection Susceptibility Dependent on Lesion Level. *Brain*, **139**, 692-707. <https://doi.org/10.1093/brain/awv375>
- [20] Terson de Paleville, D.G., McKay, W.B., Folz, R.J. and Ovechkin, A.V. (2011) Respiratory Motor Control Disrupted by Spinal Cord Injury: Mechanisms, Evaluation, and Restoration. *Translational Stroke Research*, **2**, 463-473. <https://doi.org/10.1007/s12975-011-0114-0>