

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.05.022

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191119.1629.002.html>(2019-11-20)

扁桃体摘除术对儿童 T 细胞亚群及细胞免疫功能的影响

王长黎¹,王 茜¹,鄢斌成¹,朱德姝¹,徐小鸿¹,刘 源¹,钟辉秀²,杨羿容^{1△}

(四川省自贡市第一人民医院:1.耳鼻咽喉头颈外科;2.检验科 643000)

[摘要] **目的** 分析双侧扁桃体摘除术前后慢性扁桃体炎患儿 T 细胞亚群的变化特点,探讨其对细胞免疫功能的影响。**方法** 选择 2017 年 2 月至 2018 年 7 月于自贡市第一人民医院行双侧扁桃体摘除术的慢性扁桃体炎患儿 100 例作为观察组,检测术前、术后 1 周、1 个月、3 个月和 6 个月外周血 T 淋巴细胞亚群百分率;以 30 例健康儿童作为对照组。**结果** 对照组外周血中 CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺ T 细胞比率和 CD4⁺/CD8⁺ 比值分别为 (58.63±10.66)%、(35.77±5.80)%、(26.77±6.77)%、1.22±0.17。术前与术后 1 周,观察组患儿外周血中 CD3⁺CD4⁺ T 细胞比率分别为 (30.25±5.81)%、(31.57±5.94)%、CD3⁺CD8⁺ T 细胞比率分别为 (30.34±5.12)%、(31.33±4.70)%、CD4⁺/CD8⁺ 比值分别为 1.08±0.22、1.09±0.25;且分别与对照组相比,差异具有统计学意义($P<0.05$);术后 1 个月、3 个月和 6 个月,此 3 项指标与对照组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。相对于术前而言,观察组患儿术后 1 周外周血中 CD3⁺CD4⁺ T 细胞比率上升、CD3⁺CD8⁺ T 细胞比率下降、CD4⁺/CD8⁺ 比值升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。CD3⁺ T 淋巴细胞在术前及术后各时期分别与对照组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 慢性扁桃体炎可能导致儿童细胞免疫功能失衡;摘除双侧扁桃体后,患儿的细胞免疫功能可以在短时间内恢复正常并得以长期维持。

[关键词] 慢性扁桃体炎;扁桃体摘除术;细胞免疫;T 细胞亚群

[中图法分类号] R766 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)05-0781-04

Effect of tonsillectomy on T lymphocyte subsets and cellular immune function in children with chronic tonsillitis

WANG Changli¹,WANG Qian¹,YAN Bincheng¹,ZHU Deshu¹,XU Xiaohong¹,
LIU Yuan¹,ZHONG Huixiu²,YANG Yirong^{1△}

(1. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery;2. Department of Clinical Laboratory, Zigong Municipal First People's Hospital, Zigong, Sichuan 643000, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the change characteristics of T lymphocyte subsets before and after bilateral tonsillectomy in children with chronic tonsillitis, and to explore its influence on cellular immune function. **Methods** A total of 100 children patients with chronic tonsillitis treated by bilateral tonsillectomy in the hospital from February 2017 to July 2018 were selected as the observation group. The percentages of peripheral blood T lymphocyte subsets (CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, and CD4⁺/CD8⁺) were detected before operation and in postoperative 1 weeks, 1, 3, 6 months. Meanwhile 30 healthy children served as the control group. **Results** The peripheral blood CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺ cell ratios and CD4⁺/CD8⁺ ratio in the control group were (58.63±10.66)%, (35.77±5.80)%, (26.77±6.77)% and 1.22±0.17 respectively. The ratios of peripheral blood CD3⁺CD4⁺ T cells before operation and in postoperative 1 week in the observation group were (30.25±5.81)% and (31.57±5.94)% respectively; meanwhile, the ratios of CD3⁺CD8⁺ T cells were (30.34±5.12)% and (31.33±4.70)% respectively, and the ratios of CD4⁺/CD8⁺ were 1.08±0.22 and 1.09±0.25 respectively, and the differences were statistically significant when compared with the control group ($P<0.05$). Furthermore, these three indexes in postoperative 1, 3, 6 months had no statistically significant

difference between the observation group and control group ($P > 0.05$). Compared with before operation, the percentage of peripheral blood $CD3^+ CD4^+$ T lymphocytes in postoperative 1 week in the observation group was increased, which of $CD3^+ CD8^+$ T lymphocyte was decreased, the ratio of $CD4^+ / CD8^+$ was increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). $CD3^+$ T lymphocytes before operation and in various postoperative periods had no statistical differences between the observation group and the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Chronic tonsillitis may lead to the imbalance of cellular immune function in children, which showing a downward trend to some extent. The cellular immune function of children patients with bilateral tonsillectomy can be restored to normal in a short period of time and maintained for a long time.

[Key words] chronic tonsillitis; tonsillectomy; cellular immunity; T lymphocyte subsets

慢性扁桃体炎(chronic tonsillitis)是耳鼻喉科最常见的疾病之一,在儿童时期的发病率尤其高^[1],主要表现为扁桃体肥大,能引起儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)、反复发作的上呼吸道感染等疾病;还可引起远隔部位的器质性或功能性障碍。行扁桃体摘除术仍为目前治疗慢性扁桃体炎的有效治疗方式;随着科学技术的不断提升,扁桃体摘除术由以往的全切发展到当前的低温等离子、超声刀、激光刀等辅助摘除,再到单侧扁桃体摘除、扁桃体部分摘除。同时,随着免疫学的发展、人们健康意识的增强,扁桃体摘除后机体免疫功能的变化倍受医患双方的共同关注^[2]。本研究通过分析儿童扁桃体摘除术术前及术后各时期 T 淋巴细胞亚群的变化特点,并与健康儿童进行对比研究,旨在为临床治疗与研究提供实践参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 2 月至 2018 年 7 月因慢性扁桃体炎于本科行双侧扁桃体摘除术的儿童 100 例作为观察组,入组儿童均有反复发作的化脓性扁桃体炎病史,每年发作次数均大于或等于 3 次,病程超过 1.5 年,平均(3.53 ± 1.35)年;其中男 62 例、女 38 例,年龄 $5.67 \sim 13.33$ 岁,平均(9.68 ± 2.02)岁;所有入组儿童排除自身和/或先天性免疫性疾病、血液系统疾病、脾摘除等可能影响 T 淋巴细胞表达的疾病。另外,随机选择 30 例健康儿童作为对照组,男 17 例、女 13 例,年龄 $5.33 \sim 12.92$ 岁,平均(9.15 ± 2.18)岁,无急性扁桃体炎发作史。两组患儿年龄、性别等差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有入组患儿均取得其法定监护人知情同意,并由本院伦理委员会审查通过。

1.2 方法

1.2.1 手术方法

观察组患儿于全身麻醉下行双侧扁桃体剥离术:麻醉进入一定深度后,用戴维斯开口器撑开患儿口腔,充分暴露咽部双侧扁桃体;以扁桃体钳从上下端钳住扁桃体并牵向中线,扁桃体刀依次切开舌腭弓、

半月襞及咽腭弓黏膜;大弯止血钳伸入半月襞处切口、撑开,显露出扁桃体被膜;牵引扁桃体上极,用剥离子紧贴扁桃体背面分离结缔组织,直至下端残余一“蒂状”组织,以圈套器将之截断;充分止血。手术在非急性炎症期均由同一位副主任医师单独完成;术中充分暴露扁桃体上极、离断扁桃体下极组织,谨防残留;如三角襞处淋巴组织增生较明显,可行等离子消融,以预防术后过度增生;术中尽量贴紧扁桃体被膜剥离组织,减少出血、减轻术后疼痛等;术后避免感冒、预防感染,避免影响检测结果。

1.2.2 检测方法

T 细胞亚群百分率的检测:(1)观察组患儿分别于手术前 1 d、术后 1 周、1 个月、3 个月和 6 个月抽取外周静脉血(抗凝)约 5 mL,采用流式细胞术检测 $CD3^+$ 、 $CD3^+ CD4^+$ 、 $CD3^+ CD8^+$ T 细胞的百分率及 $CD4^+ / CD8^+$ 比值。(2)采集健康对照组儿童健康状态下外周静脉血检测相同指标。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组儿童外周血中 T 淋巴细胞水平

$CD3^+$ 、 $CD3^+ CD4^+$ 、 $CD3^+ CD8^+$ T 细胞比率和 $CD4^+ / CD8^+$ 比值分别为(58.63 ± 10.66)%、(35.77 ± 5.80)%、(26.77 ± 6.77)%、 1.22 ± 0.17 。

2.2 观察组患儿不同时期 T 淋巴细胞亚群的变化特点

术前、术后 1 周、1 个月、3 个月和 6 个月,观察组患儿外周血中 $CD3^+$ T 淋巴细胞比率分别为(57.75 ± 9.22)%、(57.83 ± 8.17)%、(58.19 ± 9.83)%、(58.85 ± 9.23)%和(58.25 ± 8.97)%; $CD3^+ CD4^+$ T 淋巴细胞比率分别为(30.25 ± 5.81)%、(31.57 ± 5.94)%、(36.87 ± 6.32)%、(35.09 ± 6.26)%和(36.14 ± 5.76)%; $CD3^+ CD8^+$ T 淋巴细胞比率分别为(30.34 ± 5.12)%、(31.33 ± 4.70)%、($26.93 \pm$

4.65)%、(25.42±4.05)%和(26.89±4.92)%；CD4⁺/CD8⁺比值分别为1.08±0.22、1.09±0.25、1.20±0.24、1.22±0.17和1.23±0.18。与对照组相比，观察组患儿术前和术后1周外周血中CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺差异有统计学意义(*P*<0.05)，术后1、3、6个月，此3项指标与对照组比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。相对于术前而言，观察组患儿术后1周外周血中CD3⁺CD4⁺T细胞比率上升、CD3⁺CD8⁺T细胞比率下降、CD4⁺/CD8⁺比值升高，差异具有统计学意义(*P*<0.05)。CD3⁺T淋巴细胞在术前及术后各时期与对照组比较差异无统计学意义(*P*>0.05)，见图1。

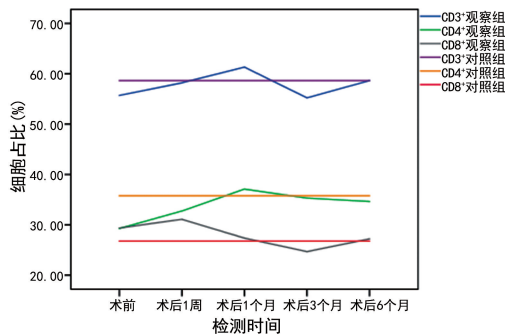


图1 慢性扁桃体炎患儿手术前后各时期T淋巴细胞亚群的变化特点

3 讨 论

腭扁桃体(扁桃体)属于末梢免疫活性器官,参与构成咽淋巴内环(Waldeyer淋巴环),可产生淋巴细胞使整个机体产生细胞免疫和体液免疫,在儿童时期(3~5岁)发挥着重要的防御功能,是重要的外周免疫器官之一。一方面,扁桃体固有的复杂的隐窝褶皱结构能为抗原物质提供广阔的黏附空间;另一方面,其隐窝结构为根须状分布的深浅不一的盲管,又为游离性抗原(包括细菌及其毒素、代谢产物或腺病毒等)的滞留提供了有利的条件;这样的生理解剖基础又被认为是慢性扁桃体炎发病的病理解剖学基础。因此有学者认为,扁桃体发挥免疫应答的组织功能单位是隐窝-淋巴球系(crypt-lymphon),能提呈和输送抗原,产生局部免疫反应^[3]。扁桃体与抗原物质接触黏附,产生各种类型的淋巴细胞,并将免疫信息传递到全身的淋巴器官,这就需要各种亚型的T细胞共同参与。

辅助性T细胞(Th细胞)表面标志主要是CD4⁺,能分泌细胞因子辅助Tc细胞、M细胞、Ts细胞、B淋巴细胞等发挥作用;杀伤T细胞(Tc细胞)的表面标志主要是CD8⁺,能识别抗原并形成MHC-抗原复合物,分泌穿孔素(perforin)等使靶细胞溶解;CD4⁺/CD8⁺比值能反映机体的细胞免疫功能水平^[4],即比值降低提示细胞免疫功能下降。本研究发现,患慢性扁桃体炎的儿童较健康儿童外周血中

CD4⁺T细胞数量减少、CD8⁺T细胞增多、CD4⁺/CD8⁺比值降低,说明其细胞免疫功能紊乱、呈一定程度的下降;这与姚裕威等^[5]的研究结果相近。可能是长期的慢性炎症和/或反复发作的急性炎症,首先使扁桃体实质因感染而损伤,细胞脱落离体,取而代之的是增生的瘢痕组织,这从组织结构上减少了抗原的接触面积,影响了扁桃体发挥细胞免疫的功能;其次,组织结构遭受破坏,鳞状上皮化生,使得隐窝呈抗原的能力下降,造成T细胞数量减少^[6];另外,炎症的刺激导致T细胞的活化/抑制失衡、凋亡增加^[7]。感染导致细胞免疫功能紊乱,细胞免疫功能下降又将招致反复发作的急性化脓性炎症,如此循环往复;T细胞的免疫记忆功能可能也与此有关。因而,外周血中T淋巴细胞亚群的分布能直接反映人体的免疫功能状态。

T细胞指的是一群功能不同的异质性淋巴细胞,主要来源于骨髓,迁移到胸腺内并在胸腺微环境(胸腺基质细胞、细胞因子、胸腺激素等)的诱导及调控下经历双阴性期(DN)、双阳性期(DP)分化为成熟的单阳性(SP)T淋巴细胞,具有识别抗原、介导免疫应答、参与免疫调节及免疫记忆的功能。本研究发现,观察组患儿CD4⁺、CD8⁺T细胞于术后1周检测时较术前无明显变化(*P*>0.05),而于术后1个月恢复至接近对照组儿童。这可能是由于:(1)摘除“病灶”扁桃体,祛除了导致免疫功能紊乱的不利因素、提升了机体免疫应答水平、改善了免疫调节能力;(2)咽淋巴环的其他淋巴组织生理性增生及脾脏的代偿作用在扁桃体摘除后机体细胞免疫功能恢复过程中可能也起到重要的作用^[8]。

本研究认为,患儿细胞免疫功能在术后1个月内得到恢复,这可能与其它组织器官的代偿及T淋巴细胞分化成熟的时间过程有关,这个时间过程姑且认为是1个月左右;这在姚志娟等^[9]的研究中可以得到佐证。她用胸腺基质细胞作为滋养层,通过体外诱导脐血CD34⁺(造血干/祖细胞标志)细胞定向分化为T淋巴细胞,于第4、6周分别出现双阳性细胞、单阳性细胞的峰值。本研究还认为,这种免疫平衡至少能维持半年,这与国内外多数学者的研究结果相符^[10-12]。也有研究报道,扁桃体摘除术后免疫功能的正常水平能维持4.5年^[13],甚至长达20多年^[14]。

CD3分子几乎表达于所有T淋巴细胞,起着细胞信号转导的作用。在本研究中,观察组患儿各个时期的CD3⁺T细胞与对照组儿童基本相同,即慢性扁桃体炎患儿T淋巴细胞总数与健康儿童水平相当。说明扁桃体的急/慢性炎症对机体总T淋巴细胞数量不会产生太大影响;还提示虽然扁桃体可以通过信使淋

巴细胞发挥非区域性免疫功能,但其在全身的免疫防御作用中作用可能比较微弱,这也间接说明了慢性扁桃体炎对整个机体细胞免疫功能的影响不大。T 淋巴细胞总数未发生改变,而 $CD3^+CD4^+$ 、 $CD3^+CD8^+$ 的百分率产生变化,这可能是由于在炎症介质、细菌毒素、病毒、自体脱落物等抗原刺激下,T 细胞的分化和转化具有选择性,或者说 T 细胞的活化受这些物质的影响产生病理性诱导。T 细胞的分化需要细胞因子、白细胞介素(如 IL-1、IL-2、IL-6)、黏附分子等信号分子的参与^[15],故不排除游离抗原是通过对信号转导通路的调控来影响细胞免疫功能的。

综上所述,慢性扁桃体炎会影响患儿的细胞免疫功能,呈一定程度的下降;行扁桃体摘除后,这种紊乱的免疫功能能在较短时间内得到恢复,且能长时间维持正常水平。故笔者认为,虽然扁桃体摘除可能会影响机体对病原菌的防御和免疫监视作用^[16],但对于长期慢性扁桃体炎的患儿宜及早手术摘除,以防局部或全身免疫性疾病的发生。

参考文献

- [1] LUMENG J C, CHERVIN R D. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2008, 5(2): 242-252.
- [2] 胡澜也, 杨军. 扁桃体和(或)腺样体切除术后儿童免疫功能的变化[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(5): 418-423.
- [3] IVARSSON M, QUIDING-JARBRINK M, LUNDBERG C. Immunoglobulin-secreting cells in the surface secretion on the pharyngeal tonsils[J]. *Acta Otolaryngol*, 1999(119): 939-943.
- [4] OSORIO Y, GHIASI H. Comparison of adjuvant efficacy of herpes simplex virus type 1 recombinant viruses expressing TH1 and TH2 cytokine genes [J]. *J Virol*, 2003, 77(10): 5774-5783.
- [5] 姚榕威, 欧阳绍基, 谢凤梅, 等. 慢性扁桃体炎患者手术治疗前后细胞免疫功能的变化[J]. *海南医学*, 2016, 27(15): 2533-2534.
- [6] PASSALI D, DAMIANI V, PASSALI G C, et al. Structural and immunological characteristics of chronically inflamed adenotonsillar tissue in childhood [J]. *Clin Diag Lab Immunol*, 2004(11): 1154-1157.
- [7] 罗蓉, 孔维佳, 黄翔, 等. 慢性扁桃体炎患者外周血 T 淋巴细胞亚群的分析与临床意义[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 23(10): 436-438.
- [8] 黄宇勇, 黄晓华, 徐浩文. 手术治疗对慢性扁桃体炎患者细胞免疫功能的影响[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 25(4): 182-183.
- [9] 姚志娟, 乌仁娜, 毕东杰, 等. 脐血 $CD34^+$ 细胞体外定向诱导分化为 T 淋巴细胞的实验研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2003, 19(12): 841-844.
- [10] 杨淑娟. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患儿扁桃体腺样体切除术后机体免疫功能的变化[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2008, 22(17): 785-786.
- [11] 仇书要, 刘大波, 赵明奇, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患儿手术前后淋巴细胞亚群分析[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2011, 18(3): 149-152.
- [12] BARADARANFAR M H, DODANGEH F, ATARSTZ M. Humoral and cellular immunity parameters in children before and after adenotonsillectomy [J]. *Acta Med Iran*, 2007(45): 345-350.
- [13] KAYGUSUZ I, ALPAY H C, GODEKMERDANA, et al. Evaluation of long-time impacts of tonsillectomy on immune functions of children: a follow-up study [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2009(73): 445-449.
- [14] 邢秀峰, 冯振山. 扁桃体切除术对机体免疫功能远期影响的观察[J]. *中国药物与临床*, 2015, 15(4): 549-550.
- [15] HORWITZ D A, ZHENG S G, GRAY J D. Natural and TGF- β -induced Foxp3⁺ CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells are not mirror images of each other [J]. *Trends Immunol*, 2008, 29(9): 429-435.
- [16] OSORIO Y, GHIASI H. Comparison of adjuvant efficacy of herpes simplex virus type 1 recombinant viruses expressing TH1 and TH2 cytokine genes [J]. *J Virol*, 2003, 77(10): 5774-5783.