

• 临床研究 •



开放科学
(资源服务)
标识码(OSID)

慢性肾脏病 3~5 期非透析患者淋巴细胞亚群的比较及影响因素分析

黄怡佳 刘研 张伟 刘骏 张浩 李志

中南大学湘雅三医院肾内科,长沙 410013

通信作者:李志,Email:lizhi080108@sina.com

【摘要】 目的 比较慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)3~5 期患者淋巴细胞亚群绝对数,分析淋巴细胞亚群的相关危险因素,探讨肾功能与免疫稳态的关系。方法 对 2019 年 11 月至 2021 年 6 月中南大学湘雅三医院收治的 130 例 CKD3~5 期非透析患者进行回顾性分析,包括 44 例 CKD3~4 期患者及 86 例终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)患者,收集患者一般资料、生生化指标及淋巴细胞亚群等数据,比较两组患者的临床资料及淋巴细胞亚群,并分析淋巴细胞亚群与各临床资料的相关性及其影响因素,倾向性匹配后比较青年与中老年 CKD3~5 期患者淋巴细胞亚群绝对数。结果 (1)ESRD 患者中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte, NLR)、肌酐、尿素氮、甲状旁腺激素、血磷、血 β_2 微球蛋白、血 α 微球蛋白高于 CKD3~4 期组,血红蛋白、血钙低于 CKD3~4 期组,差异均有统计学意义($P < 0.001$);(2)ESRD 组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T 淋巴细胞、B 细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)细胞绝对值低于 CKD3~4 期组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),两组间 $CD4^+/CD8^+$ 比值差异无统计学意义($P > 0.05$);(3)估算肾小球滤过率与 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T 淋巴细胞、B 细胞、NK 细胞呈正相关($P < 0.001$),与 NLR 呈负相关($P < 0.001$),与 $CD4^+/CD8^+$ 比值相关性差异无统计学意义($P > 0.05$);(4) β_2 微球蛋白和年龄是 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 淋巴细胞、B 细胞水平的独立危险因素。与青年 CKD3~5 期患者相比,中老年患者 $CD3^+$ 、 $CD8^+$ T 淋巴细胞、B 细胞绝对数显著降低($P < 0.05$), $CD4^+/CD8^+$ 比值升高($P < 0.01$)。结论 肾功能恶化与淋巴细胞亚群绝对数减少密切相关,年龄、 β_2 微球蛋白是影响 CKD3~5 期患者免疫功能失调的重要因素。

【关键词】 慢性肾脏病;淋巴细胞亚群;年龄因素; β_2 微球蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2022.07.006

Comparison and multi-factorial analysis of lymphocyte subsets in non-dialysis patients with stage 3-5 chronic kidney disease

Huang Yi-jia, Liu Yan, Zhang Wei, Liu Jun, Zhang Hao, Li Zhi

Department of Nephrology, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China

Corresponding author: Li Zhi, Email: lizhi080108@sina.com

【Abstract】 **Objective** To compare the absolute counts of lymphocyte subsets in patients with chronic kidney disease (CKD)3~5, examine the risk factors related to lymphocyte subsets and elucidate the relationship between renal function and immune homeostasis. **Methods** A total of 130 non-dialysis patients with CKD3~5 were assigned into two groups of CKD3~4 ($n=44$) and end-stage renal disease (ESRD, $n=86$). Basic clinical markers and lymphocyte subsets were compared between two groups. The correlations between lymphocyte subsets and clinical parameters were analyzed and influencing factors of lymphocyte subsets examined. Absolute counts of lymphocyte subsets were compared between young and middle-aged patients with CKD3~5 after propensity score matching. **Results** The levels of neutrophil-to-lymphocyte (NLR), creatinine, urea nitrogen, parathyroid hormone (PTH), blood phosphorus, β_2 -macroglobulin (β_2 -MG) and α -macroglobulin (α -MG) were higher in ESRD group than

those in CKD3~4 group ($P < 0.001$) while the levels of hemoglobin and calcium were lower ($P < 0.001$). Absolute counts of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺T lymphocytes, B cells and NK cells were lower in ESRD group than those in CKD3~4 group ($P < 0.01$). However, no significant inter-group difference existed in the ratio of CD4⁺/CD8⁺ ($P > 0.05$). Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was correlated positively with CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺T lymphocytes, B cells and NK cells ($P < 0.001$) but negatively with NLR ($P < 0.001$). β 2-MG was an independent risk factor of CD3⁺, CD4⁺ lymphocytes and B cells levels. Age was an independent risk factor for the levels of CD3⁺, CD8⁺T lymphocytes and B cells. Compared with young CKD3~5 patients, absolute counts of CD3⁺, CD8⁺T lymphocytes and B cells declined markedly ($P < 0.05$) while ratio of CD4⁺/CD8⁺ rose ($P < 0.01$) in middle-aged patients.

Conclusion Deterioration of renal function is closely correlated with a decline of lymphocyte subsets. Both age and β 2-MG are important influencing factors of immune dysfunction in CKD3~5 patients.

【Key words】 Chronic kidney disease; Lymphocyte subsets; Age factors; β 2-microglobulin

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2022.07.006

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是目前全球范围内最严重的健康问题之一,其中CKD3~5期患者作为CKD患病主体,全球范围内患病率达10.6%^[1]。感染是CKD患者继心血管事件后的第二大死因,占12%~22%^[2-3]。有研究表明,随着肾功能恶化血流感染的发生呈进行性上升趋势,在终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)患者中达到高峰,并且老年患者感染发生率更高^[4-6]。与健康人相比,CKD患者感染率增加与免疫功能状态紊乱密切相关,影响免疫的因素除了估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration, eGFR)下降,还包括免疫抑制剂的使用、慢性炎症反应、营养不良、钙磷代谢紊乱及维生素D缺乏等^[7],因此通过廉价、易得的实验室指标对CKD患者免疫状态及影响因素进行评估,从而预判CKD患者的感染风险并进行针对性的预防,具有重要临床意义。

淋巴细胞亚群可以作为反映机体免疫稳态的重要指标。在健康人体内,淋巴细胞亚群的数目和比例维持着动态平衡,对于机体的免疫功能状态发挥着重要的作用。淋巴细胞亚群在临床中较易检测到,研究表明循环中淋巴细胞亚群计数减少与机体抵抗感染的能力减弱密切相关^[8-9]。因此,本研究对130例CKD3~5期患者淋巴细胞亚群绝对数进行整理和比较,并探讨了影响淋巴细胞亚群的危险因素。

对象与方法

一、研究对象

选择2019年11月至2021年6月于中南大学湘雅三医院肾内科就诊的CKD3~5期非透析患者为研究对象。纳入标准:(1)符合2012年全球肾脏病

预后组织关于CKD定义的标准,CKD 3期为eGFR 30~60 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹, CKD 4期为eGFR 15~30 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹, CKD 5期为eGFR < 15 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹; (2)年龄 > 18岁。排除标准:(1)恶性肿瘤或血液系统疾病;(2)活动性病毒感染史(乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒和人类免疫缺陷病毒等);(3)结缔组织疾病史(血管炎、类风湿、系统性红斑狼疮等)及近期免疫抑制治疗史(< 3个月);(4)近期手术史或除病毒外其他感染史(< 3个月);(5)患者基本情况不稳定,如有严重消化道出血、严重心力衰竭和脑出血等情况。本研究经中南大学湘雅三医院伦理委员会批准(伦理批件号:快I 21156),并通过了免除知情同意书申请。

二、研究方法

1. 一般资料 根据纳入及排除标准,本回顾性研究共纳入130例3~5期CKD的非透析患者,年龄(52.0 ± 15.6)岁,其中男90例(69.2%),女40例(30.8%),CKD3~4期患者44例,ESRD患者86例,将CKD3~4期患者作为对照组。原发病:慢性肾小球肾炎78例,糖尿病肾脏疾病26例,高血压性肾损害12例,梗阻性肾病3例,遗传性肾病2例,痛风肾病2例,慢性间质性肾病1例,病因不明者6例。

2. eGFR 估算公式 肾脏病膳食改良公式:eGFR [mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹] = 170 × 血肌酐(μ mol/L)^{-0.999} × 年龄(岁)^{-0.176} × 血尿素氮(mmol/L)^{-0.170} × 血清白蛋白(g/L)^{0.318} × (女性0.762)。

3. 临床资料 收集患者人口统计学资料,包括性别、年龄、原发病;血生化指标,包括血常规、白蛋白、超敏C反应蛋白、25-羟基维生素D(25-hydroxyvitamin D, 25-OH-VitD)、血肌酐、血尿素氮、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、血钙、

血磷、β2 微球蛋白、血 α 微球蛋白, 建立数据库。

4. 实验室检查 淋巴细胞亚群检测方法: 用乙二胺四乙酸抗凝管采集患者静脉血 5 mL, 取 50 μL, 加入 CD3、CD4、CD8、CD16、CD19、CD56 荧光标记的单克隆抗体 20 μL, 避光孵育 15 min, 加入溶血素, 避光孵育 15 min, 以上均按试剂说明书操作。应用流式细胞仪(杭州艾森, 型号: NoveCyteD3000)检测患者外周血淋巴细胞亚群绝对数及比值, 包括总 T 淋巴细胞(CD3⁺)、辅助 T 淋巴细胞(CD3⁺CD4⁺)、抑制 T 淋巴细胞(CD3⁺CD8⁺)、CD4⁺/CD8⁺、B 细胞(CD3⁺CD19⁺)、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)(CD3⁺CD16⁺CD56⁺)。

三、统计学方法

使用 SPSS 26.0 统计软件进行数据处理和分析, GraphPad 9.0 进行绘图。两样本计量资料服从正态分布及方差齐时, 用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用两独立样本 *t* 检验。非正态分布计量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。采用 Spearman 相关分析各类指标与淋巴细胞亚群相关性, 采用多元线性回归分析淋巴细胞亚群的影响因素, 1:1 倾向性评分匹配后比较青年与中老年 CKD3~5 期患者淋巴细胞亚群水平, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、ESRD 与 CKD3~4 期患者临床资料及生化

指标的比较

ESRD 患者中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、肌酐、尿素氮、PTH、血磷、血 β2 微球蛋白、血 α 微球蛋白高于 CKD3~4 期组, 血红蛋白、血钙低于 CKD3~4 期组, 差异均有统计学意义($P < 0.001$), 两组间的年龄、性别、白蛋白、25-OH-VitD、超敏 C 反应蛋白差异无统计学意义($P > 0.05$)。(表 1)

二、ESRD 与 CKD3~4 期患者外周血淋巴细胞亚群水平的比较

ESRD 组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞、B 细胞、NK 细胞绝对值均低于 CKD3~4 期组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。两组间 CD4⁺/CD8⁺ 比值差异无统计学意义($P > 0.05$)。(图 1)

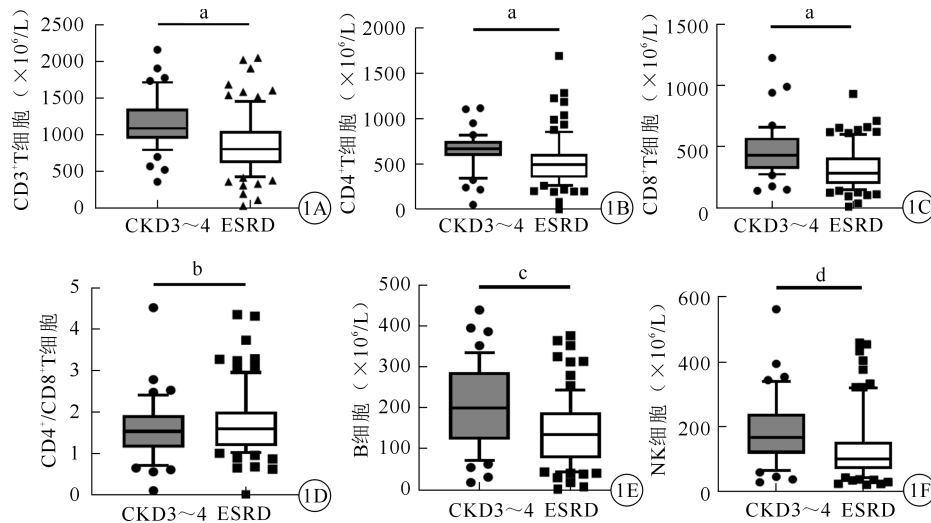
三、各类指标与淋巴细胞亚群的相关性

eGFR 与 CD3⁺ ($r=0.379, P < 0.001$)、CD4⁺ ($r=0.372, P < 0.001$)、CD8⁺T 淋巴细胞 ($r=0.332, P < 0.001$)、B 细胞 ($r=0.287, P < 0.001$)、NK 细胞 ($r=0.310, P < 0.001$) 呈正相关, 与 NLR ($r=-0.321, P < 0.001$) 呈负相关, 差异均有统计学意义; 与 CD4⁺/CD8⁺T 比值相关性差异无统计学意义($P > 0.05$)。β2 微球蛋白与 CD3⁺ ($r=-0.437, P < 0.001$)、CD4⁺ ($r=-0.417, P < 0.001$)、CD8⁺T 淋巴细胞 ($r=-0.371, P < 0.001$)、B 细胞 ($r=-0.446, P < 0.001$)、NK 细胞 ($r=-0.322, P < 0.001$) 呈负相关, 与 NLR ($r=0.320, P=0.002$) 呈正相关, 差异有统计学意义; 与 CD4⁺/CD8⁺ 比值相关性差异无统计

表 1 ESRD 与 CKD3~4 期患者一般临床资料及生化指标的比较

指标	CKD3~4 (n=44)	ESRD (n=86)	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	54.9 ± 2.5	51.2 ± 1.6	>0.05
男性[例(%)]	33(73.3)	57(66.3)	>0.05
血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	109.1 ± 22.6	82.2 ± 15.0	<0.001
NLR	3.0(2.3, 3.6)	3.9(2.7, 6.0)	<0.001
肌酐(μmol/L)	216(159, 279)	837(535, 1127)	<0.001
尿素氮(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	12.1 ± 4.1	28.1 ± 11.1	<0.001
白蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	35.5 ± 5.6	34.2 ± 5.1	>0.05
PTH(ng/L)	79.5(40.6, 156.2)	241.1(157.7, 425.8)	<0.001
血钙(mmol/L)	2.2(2.1, 2.3)	2.1(1.9, 2.2)	<0.001
血磷(mmol/L)	1.2(1.1, 1.3)	1.6(1.4, 2.0)	<0.001
25-OH-VitD(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	10.5 ± 7.8	7.7 ± 3.7	>0.05
超敏 C 反应蛋白(mg/L)	1.8(0.4, 6.7)	1.9(0.1, 5.3)	>0.05
β2-MG(mg/L)	6.4(4.5, 8.5)	19.4(13.1, 24.4)	<0.001
α-MG(mg/L)	73.7(59.8, 92.2)	116.0(101.6, 126.3)	<0.001

注: NLR 为中性粒细胞数/淋巴细胞数比值; PTH 为甲状旁腺激素; 25-OH-VitD 为 25-羟维生素 D; β2-MG 为 β2 微球蛋白; α-MG 为 α 微球蛋白; CKD 为慢性肾脏病; ESRD 为终末期肾病; 数据形式除标注外, 均为 $M(Q_1, Q_3)$ 。



注:与对照组比较,^a $P < 0.0001$,^b $P > 0.05$,^c $P < 0.001$,^d $P < 0.01$;CKD为慢性肾脏病;ESRD为终末期肾病;NK为自然杀伤细胞。

图1 两组患者外周血淋巴细胞亚群绝对计数及CD4⁺/CD8⁺比值的比较 1A. CD3⁺淋巴细胞;1B. CD4⁺T淋巴细胞;1C. CD8⁺T淋巴细胞;1D. CD4⁺/CD8⁺T淋巴细胞;1E. B细胞;1F. NK细胞

学意义($P > 0.05$)。年龄与CD3⁺($r = -0.179, P = 0.041$)、CD8⁺($r = -0.213, P = 0.014$)T淋巴细胞、B细胞($r = -0.278, P = 0.001$)呈负相关,与CD4⁺/CD8⁺T比值($r = 0.184, P = 0.036$)呈正相关,差异均有统计学意义。(表2)

四、T淋巴细胞亚群与B细胞影响因素的多元线性回归分析

分别以CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞、B细胞为因变量,以表2中具有相关性的指标为自变量,行多元线性回归分析,结果发现,β2微球蛋白是CD3⁺($\beta' = -0.374, P = 0.018$)、CD4⁺T($\beta' = -0.409, P = 0.007$)、B淋巴细胞水平($\beta' = -0.582, P = 0.001$)的独立危险因素,年龄是CD3⁺($\beta' = -0.354, P = 0.001$)、CD8⁺T($\beta' = -0.387, P = 0.001$)、B淋巴细胞水平($\beta' = -0.219, P = 0.035$)的独立危险因素。(表3)

五、不同年龄分组的淋巴细胞亚群比较

CKD3~5期青年组(年龄18~45岁, $n = 39$)与中老年组(年龄>45岁, $n = 91$)两组进行1:1倾向性评分匹配后,与青年患者相比,老年患者CD3⁺、CD8⁺T、B淋巴细胞绝对值显著降低,CD4⁺/CD8⁺比值升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),CD4⁺T淋巴细胞、NK细胞绝对值差异无统计学意义($P > 0.05$)。(图2)

讨 论

随着肾小球滤过率的下降及免疫抑制剂的使用,CKD患者可出现固有免疫及获得性免疫受损,进而导致感染发生率明显增高,目前感染是CKD患者的第二大死亡原因,以血流及肺部感染为主^[10]。Dagasso等^[11]在一项大型回顾性队列研究中发现,在非透析CKD人群中,与eGFR>60 mL·min⁻¹·(1.73m²)⁻¹相

表2 淋巴细胞亚群及NLR与各类临床及血生化指标的相关性分析

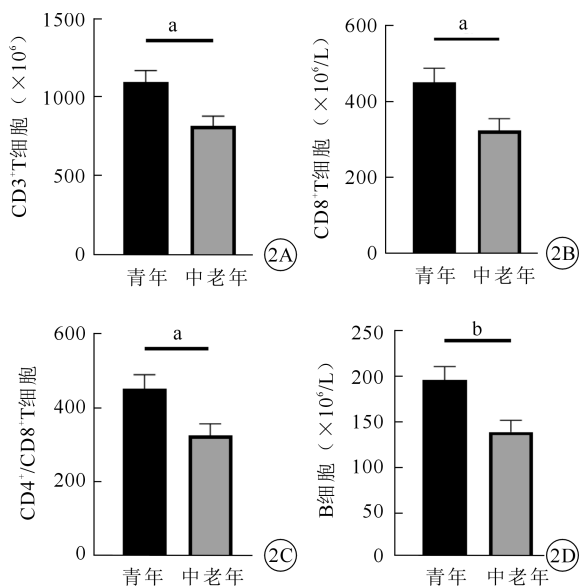
影响因素	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺		CD4 ⁺ /CD8 ⁺		B细胞		NK		NLR	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值
年龄	-0.179	0.041	-0.076	0.387	-0.213	0.014	0.184	0.036	-0.278	0.001	0.163	0.063	-0.013	0.892
eGFR	0.379	<0.001	0.372	<0.001	0.332	<0.001	-0.024	0.784	0.287	0.001	0.310	<0.001	-0.321	0.001
血红蛋白	0.379	<0.001	0.350	<0.001	0.344	<0.001	-0.090	0.306	0.191	0.029	0.325	<0.001	-0.286	0.002
PTH	-0.362	<0.001	-0.342	<0.001	-0.315	0.001	-0.023	0.818	-0.190	0.052	-0.448	<0.001	0.276	0.009
钙	0.355	<0.001	0.385	<0.001	0.286	0.001	0.003	0.975	0.230	0.008	0.334	<0.001	-0.384	0.001
磷	-0.100	0.264	-0.188	0.033	-0.016	0.857	-0.139	0.118	-0.027	0.766	-0.209	0.018	0.154	0.104
β2-MG	-0.437	<0.001	-0.417	<0.001	-0.371	<0.001	-0.026	0.786	-0.446	<0.001	-0.322	0.001	0.320	0.002
α-MG	-0.215	0.025	-0.283	0.003	-0.101	0.299	-0.133	0.170	-0.144	0.137	-0.095	0.329	0.390	<0.001

注:r为spearman相关性分析系数; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;NLR为中性粒细胞/淋巴细胞比值;PTH为甲状旁腺激素;eGFR为估算肾小球滤过率;β2-MG为β2-微球蛋白;α-MG为α-微球蛋白;NK为自然杀伤细胞。

表 3 T 淋巴细胞亚群与 B 细胞相关因素的多元线性回归分析

影响因素	CD3 ⁺ T 细胞 ^a		CD4 ⁺ T 细胞 ^b		CD8 ⁺ T 细胞 ^c		B 细胞 ^d	
	β'	P 值	β'	P 值	β'	P 值	β'	P 值
年龄	-0.354	0.001	-	-	-0.387	0.001	-0.219	0.035
eGFR	0.021	0.884	-0.234	0.224	0.170	0.326	-0.180	0.312
血红蛋白	-	-	0.052	0.718	-0.123	0.440	-0.088	0.593
PTH	-0.039	0.748	-	-	-0.023	0.854	0.079	0.538
血钙	0.130	0.277	0.166	0.192	0.210	0.116	0.069	0.610
血磷	-	-	0.075	0.527	-	-	-	-
血 β2 微球蛋白	-0.374	0.018	-0.409	0.007	-0.161	0.312	-0.582	0.001
血 α 微球蛋白	0.066	0.592	-0.065	0.595	-	-	-	-

注:β' 为标准化回归系数;P<0.05 为差异有统计学意义;PTH 为甲状旁腺激素;eGFR 为估算肾小球滤过率。



注:与对照组比较,^aP<0.01,^bP<0.05。

图2 青年与中老年慢性肾脏病患者外周血淋巴细胞亚群比较, eGFR<30 mL·min⁻¹·(1.73m²)⁻¹显著增加了患者发生血流感染的风险,并且是患者死亡的独立危险因素。此外,有研究发现肾病综合征患者免疫抑制剂治疗的2~4个月是重症肺炎的高危时期,长时间使用激素和 CD4⁺T 淋巴细胞<300 个/mm³是成年肾病综合征患者严重感染的危险因素^[12-13]。在免疫抑制状态下,感染起病隐匿、发展迅速,长期大剂量使用免疫抑制剂的患者建议定期监测 T 淋巴细胞亚群,尤其在肾功能不全患者中^[14]。因此,监测 CKD 患者免疫功能状态及探究其影响因素对感染并发症的预测及防治具有重要意义。

淋巴细胞亚群是评估机体免疫功能状态的重要指标。其中,CD4⁺淋巴细胞为辅助性 T 淋巴细胞,CD8⁺淋巴细胞为细胞毒 T 淋巴细胞,二者在细胞免疫中发挥重要作用^[15]。强有力的抗 T 细胞治疗导致细胞免疫异常,可能使真菌感染率增加以及

疱疹病毒的再激活^[16]。B 淋巴细胞通过产生特异性抗体发挥免疫防御作用,NK 细胞通过分泌细胞因子和细胞毒作用发挥免疫调节、抗感染和抗肿瘤作用^[17-20]。而本研究比较 CKD3~5 期患者外周血 T、B 淋巴细胞及 NK 细胞绝对数,并探究其影响因素。结果表明,与 CKD3~4 期患者相比,ESRD 患者外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞及 B 细胞、NK 细胞绝对值均显著下调。同时,本研究探究了 eGFR 与淋巴细胞亚群的相关性,发现 eGFR 与 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞、B 细胞、NK 细胞呈正相关,与 NLR 呈负相关。NLR 作为反映全身炎症状态的一个新型生物标志物,在多种慢性炎症性疾病中,高 NLR 是不良预后的预测因子^[21]。因此,这一结果说明在 CKD 患者中,肾功能恶化会加剧淋巴细胞亚群的数目减少,导致免疫功能紊乱及全身炎症状态,可能增加了患者感染并发症的发生,该结果与其他研究部分保持一致性^[22],也进一步为前文所述的肾小球滤过率减少导致感染增加的情况提供理论依据。因此,在 ESRD 患者免疫功能低下的情况下,尤其要警惕感染事件的发生,另外在进展性肾功能衰竭的患者中,使用免疫抑制剂需要谨慎。

此外,本研究进一步分析了各类淋巴细胞亚群显著减少的影响因素。结果表明,血 β2 微球蛋白是多种淋巴细胞绝对数的独立危险因素。β2 微球蛋白是小分子蛋白质,血浆中 β2 微球蛋白水平较血肌酐更灵敏地反映了肾功能损伤,因此可以用于 CKD 的早期诊断。Liabeuf 等^[23]发现,与 eGFR 相比,β2 微球蛋白可以更好预测不同 CKD 分期患者全因及心血管死亡风险。本研究结果表明了 β2 微球蛋白负性影响 3~5 期 CKD 患者 CD3⁺、CD4⁺T、B 淋巴细胞绝对值,并且与 eGFR 相比,影响程度更显著。因此,在临床工作中,β2 微球蛋白有望成

为CKD患者免疫稳态的独立预测因子,更加灵敏地反映CKD患者免疫抑制水平。

此外,年龄是CD3⁺、CD8⁺T、B淋巴细胞数的独立危险因素。本研究比较了青年与中老年CKD3~5期患者淋巴细胞亚群绝对数,结果显示,中老年患者外周血CD3⁺、CD8⁺T淋巴细胞及B细胞数明显下降,且独立于eGFR的水平。提示中老年CKD患者免疫功能差于青年患者,对外界各种病原菌抵抗力更差,尽管中老年组CD4⁺/CD8⁺比值下降,但两组都在正常范围内。最新研究发现这种现象可能与免疫衰老相关,即人体在衰老过程中,免疫系统逐渐失去对病原体及癌细胞反应的能力,可以表现为胸腺萎缩、CD4⁺/CD8⁺比值下降等^[24]。有研究表明,CKD患者会过早出现免疫衰老,导致感染及肿瘤风险较健康人增加^[25]。综上所述,在临床工作中,我们可以通过监测淋巴细胞亚群反映CKD患者免疫功能状态,尽管年龄因素不可以改变,但可以通过充分透析减少毒素累积,减少血中β2微球蛋白含量改善免疫功能,从而降低感染发生。

本研究仍存在一些缺陷,首先是没有将健康人群纳入本研究作为对照组,其次没有随访纳入人群后期的感染情况,无法提供客观证据。再次,本研究的目标人群是住院患者,可能存在选择偏倚,未来需要更多大型多中心高质量的研究进一步证实。

总而言之,本研究证实了肾功能恶化与CKD患者淋巴细胞数目减少、全身炎症状态增加密切相关,β2微球蛋白及年龄是CKD患者多种淋巴细胞的危险因素,为肾功能不全的患者免疫紊乱及高感染发生率提供理论依据。

利益冲突 所有作者均声明没有利益冲突

参 考 文 献

- [1] Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease - A systematic review and meta-analysis [J/OL]. PLoS One, 2016, 11(7): e0158765. DOI: 10.1371/journal.pone.0158765.
- [2] Powe NR, Jaar B, Furth SL, et al. Septicemia in dialysis patients: incidence, risk factors, and prognosis[J]. Kidney Int, 1999, 55(3): 1081-1090. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1999.0550031081.x.
- [3] Foundation NK. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 Suppl 1): S1-S266. DOI: 10.1111/j.1745-7599.2002.tb00119.x.
- [4] James MT, Laupland KB, Tonelli M, et al. Risk of bloodstream infection in patients with chronic kidney disease not treated with dialysis[J]. Arch Intern Med, 2008, 168(21): 2333-2339. DOI: 10.1001/archinte.168.21.2333.
- [5] 陈振汉,滕玲.老年慢性肾功能不全合并细菌感染的抗生素治疗分析[J].现代预防医学,2013,40(12):2373-2374. DOI: CNKI:SUN:XDYF.0.2013-12-072.
Chen ZH, Teng L. Analysis of antibiotic treatment on elderly patients with chronic renal insufficiency and bacterial infection [J]. Mod Prev Med, 2013, 40(12): 2373-2374. DOI: CNKI: SUN:XDYF.0.2013-12-072.
- [6] 冀颖.不同年龄或病理分型的慢性肾脏病患者中的T淋巴细胞亚群特点及其对感染的预测价值研究[D].呼和浩特:内蒙古医科大学,2020.
Ji Y. Characteristics of T-lymphocyte subsets in patients with chronic kidney disease of different ages or pathological types and its predictive value for infection[D]. Hohhot: Inner Mongolia Medical University, 2020.
- [7] Syed-Ahmed M, Narayanan M. Immune dysfunction and risk of infection in chronic kidney disease[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2019, 26(1): 8-15. DOI: 10.1053/j.ackd.2019.01.004.
- [8] Ahmad DS, Esmadi M, Steinmann WC. Idiopathic CD4 lymphocytopenia: spectrum of opportunistic infections, malignancies, and autoimmune diseases[J]. Avicenna J Med, 2013, 3(2): 37-47. DOI: 10.4103/2231-0770.114121.
- [9] Yarmohammadi H, Cunningham-Rundles C. Idiopathic CD4 lymphocytopenia: Pathogenesis, etiologies, clinical presentations and treatment strategies[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2017, 119(4): 374-378. DOI: 10.1016/j.anai.2017.07.021.
- [10] 毛永辉,王海涛.慢性肾脏病合并感染的诊断与防治[J].中华肾病研究电子杂志,2020,9(1):1-6. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2020.01.001.
Mao YH, Wang HT. Diagnosis, treatment and prevention of infection in chronic kidney disease[J]. Chin J Kidney Dis Investig Electron Ed, 2020, 9(1): 1-6. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2020.01.001.
- [11] Dagasso G, Conley J, Steele L, et al. Risk of bloodstream infection in patients with renal dysfunction: a population-based cohort study[J]. Epidemiol Infect, 2020, 148: e105. DOI: 10.1017/S0950268820001041.
- [12] Yang CY, Yang AH, Yang WC, et al. Risk factors for Pneumocystis jiroveci pneumonia in glomerulonephritis patients receiving immunosuppressants[J]. Intern Med, 2012, 51(20): 2869-2875. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.6774.
- [13] Li J, Zhang QK, Su BF. Clinical characteristics and risk factors of severe infections in hospitalized adult patients with primary nephrotic syndrome[J]. J Int Med Res, 2017, 45(6): 2139-2145. DOI: 10.1177/0300060517715339.
- [14] 方静,李文歌,邹古明,等.慢性肾脏病患者应用免疫抑制剂发生巨细胞病毒感染的临床分析[J].中华医院感染学杂志,2010,20(18):2771-2773. DOI: CNKI:SUN:ZHYY.0.2010-18-027.
Fang J, Li WG, Zou GM, et al. Clinical analysis of cytomegalovirus infection due to immunosuppressive drugs applied in chronic renal disease[J]. Chin J Nosocomiology, 2010, 20(18): 2771-2773. DOI: CNKI:SUN:ZHYY.0.2010-18-027.
- [15] 马锡慧,肖漓.淋巴细胞亚群成员研究进展[J].中华细胞与干细胞杂志(电子版),2017,7(3):168-172. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2017.03.009.

- Ma XH, Xiao L. Research progress in members of lymphocyte subsets[J]. *Chin J Cell Stem Cell Electron Ed*, 2017, 7(3): 168-172. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2017.03.009.
- [16] Loechelt BJ, Diabetes TrialNet Study Group TT1, Green M, et al. Screening and monitoring for infectious complications when immunosuppressive agents are studied in the treatment of autoimmune disorders[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2014, 4(3): 198-204. DOI: 10.1093/jpids/piu055.
- [17] Yushchuk ND, Gadzhikulieva MM, Balmasova IP, et al. The role of immune factors in the progression of chronic kidney diseases in HIV infection[J]. *Ter Arkh*, 2016, 88(3): 56-61. DOI: 10.17116/terarkh201688356-61.
- [18] Shao B, Li HP, Di LJ, et al. Predictive and prognostic value of monitoring lymphocyte subsets in peripheral blood before and after chemotherapy in patients with metastatic breast cancer[J]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2016, 48(2): 304-309.
- [19] Niu J, Chang Y, Lu X, et al. Effect of dendritic cell vaccine therapy on lymphocyte subpopulation in refractory primary brain tumor[J]. *Indian J Cancer*, 2015, 52(4): 587-589. DOI: 10.4103/0019-509X.178373.
- [20] Galazka G, Jurewicz A, Domowicz M, et al. HINT1 peptide/Hsp70 complex induces NK-cell-dependent immunoregulation in a model of autoimmune demyelination[J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(10): 3026-3044. DOI: 10.1002/eji.201444694.
- [21] Yoshitomi R, Nakayama M, Sakoh T, et al. High neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor renal outcomes in Japanese patients with chronic kidney disease[J]. *Ren Fail*, 2019, 41(1): 238-243. DOI: 10.1080/0886022X.2019.1595645.
- [22] Xiang FF, Zhu JM, Cao XS, et al. Lymphocyte depletion and subset alteration correlate to renal function in chronic kidney disease patients[J]. *Ren Fail*, 2016, 38(1): 7-14. DOI: 10.3109/0886022X.2015.1106871.
- [23] Liabeuf S, Lenglet A, Desjardins L, et al. Plasma beta-2 microglobulin is associated with cardiovascular disease in uremic patients[J]. *Kidney Int*, 2012, 82(12): 1297-1303. DOI: 10.1038/ki.2012.301.
- [24] 黄丽映, 刘韬. 免疫细胞衰老表现及免疫功能变化的研究进展[J]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2020, 10(2): 119-124. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2020.02.009.
- Huang LY, Liu T. Advances in senescence phenotypes of immune cells and immune function[J]. *Chin J Cell Stem Cell Electron Ed*, 2020, 10(2): 119-124. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2020.02.009.
- [25] Crépin T, Legendre M, Carron C, et al. Uraemia-induced immune senescence and clinical outcomes in chronic kidney disease patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(4): 624-632. DOI: 10.1093/ndt/gfy276.

(收稿日期:2021-09-08)