DOI:10.16016/j.1000-5404.202008018

外周血 T 淋巴细胞亚群对慢性肾脏病患者发生终点事件的预测价值

谯 羽,熊加川,赵景宏 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院肾内科,全军肾脏病中心,重庆市慢性肾脏病防治重点实验室

[摘要] **目的** 探讨慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者外周血 $CD3^+$、$CD4^+$和 $CD8^+$ T 细胞水平,以及 $CD4^+/CD8^+$ T 细胞比值与肾脏终点事件的关系,明确这些 T 细胞参数是否为 CKD 患者的预测指标。**方法** 选取在 2015 年 3 月至 2019 年 1 月我科住院的原发性 CKD 3~5 期非透析患者 568 例,应用免疫荧光流式细胞术检测患者外周血 $CD3^+$、$CD4^+$和 $CD8^+$ T 细胞的数量,以及 $CD4^+/CD8^+$ T 细胞比值,按照其临床参考值将 CKD 患者分为正常水平组和低水平组。肾脏终点事件定义为持续接受肾脏替代治疗(包括腹膜透析、血液透析及肾脏移植)。Kaplan-Meier 生存分析用于比较两组的生存时间,Cox 风险模型研究与 CKD 患者相关的危险因素。**结果** 平均随访 2.25 年,共计 240 例(42.25%)患者接受肾脏替代治疗。Kaplan-Meier 生存分析发现:低水平的 $CD3^+$、$CD4^+$和 $CD8^+$ T 细胞与较高的肾脏终点事件独立相关。而 Cox 回归分析发现:与正常水平组相比,$CD3^+$、$CD4^+$和 $CD8^+$ T 细胞低水平组发生肾脏终点事件的风险显著增加,其风险比分别是 1.575、1.511、1.583;纳入多个危险因素组成模型校正后,低水平 $CD3^+$、$CD4^+$和 $CD8^+$ T 细胞组患者发生肾脏终点事件风险仍增加,其风险比分别是 1.803、1.945、2.010。**结论** 透析前 3~5 期 CKD 患者外周血 $CD3^+$、$CD4^+$和 $CD8^+$ T 细胞减少与患者替代治疗事件的发生密切相关,可作为 CKD 患者肾脏终点事件的预测指标。

[关键词] 慢性肾脏病;T 淋巴细胞亚群;肾脏终点事件

[中图法分类号] R446.113; R449; R692 [文献标志码] A

Reduction of T cell subpopulations peripheral blood is a predictor of renal endpoint events in patients with chronic kidney disease

QIAO Yu, XIONG Jiachuan, ZHAO Jinghong Department of Nephrology, Kidney Center of PLA, Chongqing Key Laboratory for the Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the correlation between the counts of $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD8^+$ T cells in peripheral blood as well as the ratio of $CD4^+/CD8^+$ T cells and the renal endpoint events (renal substitutive therapy) in patients with chronic kidney disease (CKD), and to determine whether these T cell parameters are prognostic indicators for pre-dialysis CKD patients. **Methods** A total of 568 pre-dialysis patients with primary CKD at stage 3~5 admitted in our hospital from March 2015 to January 2019 were enrolled and followed up in this study. Immunofluorescence flow cytometry was adopted to detect the counts of $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD8^+$ T cells, and the ratio of $CD4^+/CD8^+$ T cells was calculated. The CKD patients then were divided into normal- and low-level groups of $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD8^+$ T cell counts, according to the clinical reference values. The renal endpoint event was defined as initiation of a renal substitutive therapy duo to irreversible deterioration of kidney function, including peritoneal dialysis, hemodialysis, and kidney transplantation. Kaplan-Meier analysis was used to compare the survival time between the 2 groups. Cox regression model was adopted to analyze the risk factors associated with CKD progression. **Results** There were eventually 240 patients (42.25%) receiving renal substitutive therapy during a mean follow-up of 2.25 years.

[基金项目] 陆军军医大学临床医学科研人才培养计划(2018XLC1007)

[通信作者] 赵景宏,E-mail: zhaojh@tmmu.edu.cn

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Kaplan-Meier analysis showed that lower counts of $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD8^+$ T cells were independently associated with higher occurrence of the renal endpoint events. Cox regression model suggested that the low-level groups of the above 3 kinds of T cells had significantly higher risks in progression into the endpoint events (*HR*=1.575, 1.511, 1.583). After multivariable adjustment, the risk of the endpoint events remained increased in patients from the low-level group (*HR*=1.803, 1.945, 2.010). **Conclusion** The reduction of $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD8^+$ T cells in peripheral blood is closely related to the occurrence of renal substitutive therapy, which might be used as a predictive factor of renal outcome for CKD patients at pre-dialysis stage 3~5.

[**Key words**] chronic kidney disease; T lymphocyte subpopulation; renal endpoint events

Supported by the Talent Training Program for Clinical Medicine Research of Army Medical University (2018XLC1007). Corresponding author: ZHAO Jinghong, E-mail: zhaojh@tmmu.edu.cn

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)逐渐成为全球性公共卫生热点问题[1-2]。肾功能一旦发生不可逆转的恶化,患者将逐步发展为终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD),需要终身接受替代治疗。因此,CKD 严重影响了患者生活质量和整体生存率[3]。加速 CKD 进展的因素有很多,其中异常的免疫功能,尤其是细胞免疫缺陷,在 CKD 的进展中起着至关重要的作用[4-5]。细胞免疫缺陷不仅会导致 CKD 的发生,而且加剧 CKD 患者的代谢紊乱、氧化应激和毒素蓄积[6-7]。由于细胞免疫缺陷和免疫失衡,体液免疫进一步受到抑制[8],从而形成细胞免疫缺陷和 CKD 进展之间的恶性循环。所以,细胞免疫缺陷是患者进展为 ESRD 的重要驱动因子[9]。

细胞免疫中最主要的是 T 淋巴细胞,参与了人体几乎所有的特异性免疫反应[10]。其中发挥效应的主要是 $CD3^+$、$CD4^+$和 $CD8^+$ T 细胞[11]。既往的研究结果表明:ESRD 患者 T 淋巴细胞计数、$CD4^+$ T 淋巴细胞数量都低于健康成年个体;未透析 CKD 患者的 $CD8^+$ T 细胞与年龄相匹配的健康个体相比明显减少[12]。然而,也存在相反的个别报道。研究显示 $CD8^+$ T 细胞及 $CD4^+/CD8^+$ T 细胞比值在 CKD 患者和健康个体间无明显差异[13-14]。而针对透析患者的预后与实践模式研究(dialysis outcomes and practice pattern study, DOPPS)表明,低水平的淋巴细胞数量与死亡风险高紧密相关[15]。这可能是因为患者的氧化应激、氮质血症、继发性甲状旁腺功能亢进、铁负荷及炎症状态等多种因素导致机体初始型及中央型 $CD4^+$及 $CD8^+$ T 细胞凋亡增多[16]。这些研究提示:CKD 患者的淋巴细胞数量可发生较大程度的改变,低水平淋巴细胞计数可能是 CKD 患者预后不良的重要指标之一。

因此,T 淋巴细胞亚群与 CKD 预后之间的关系值得深入探索。然而,很少有研究全面评估透析前 CKD 患者外周血 T 细胞亚群与肾脏替代治疗之间的关联。本研究对透析前 CKD 3~5 期患者进行了前瞻性研究,以评估 T 淋巴细胞亚群水平是否可以作为预测肾脏终点事件的指标,为防治并发症及延缓肾功能进展提供新的临床依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 3 月至 2019 年 1 月在本科随访的原发性 CKD 3~5 期患者共 568 名。选择 CKD-EPI 公式估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR),根据改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)对于 CKD 定义的标准:将患者分为 3 期,其中 3 期 252 例,4 期 155 例,5 期 161 例。患者基本信息及其相关检验指标均从医院电子病案系统获取。随访方式主要是门诊随访、电话随访、CKD 管理院内系统。随访间隔时间为每月 1 次,病情稳定后每 3 个月 1 次。

纳入标准:①CKD 3~5 期未透析患者;②年龄≥18 岁;③病例信息完整,定期随访的患者。排除标准:①急性肾功能损伤患者;②不同病因的感染者;③妊娠患者;④有恶性肿瘤病史;⑤先天性或获得性免疫缺陷患者。

本研究通过本院医学伦理委员会审批(2012050-1)。参与研究的患者均自愿参加并签署知情同意书。

1.2 预测指标

外周血 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$和 $CD4^+/CD8^+$ T 细胞,测量时间为患者参与研究的时间。样本计算:用美国 BD 公司的 FAC-SCalibur 流式细胞仪,测定 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞的数量和 $CD4^+/CD8^+$ T 细胞比值。其余检验值如血钙、血磷、肌酐、尿酸、胱抑素、白蛋白、血红蛋白、甲状旁腺激素(iPTH)等由医院检验科自动生化仪检测。

1.3 终点事件

肾脏终点事件定义为开始接受肾脏替代疗法治疗,包括腹膜透析、血液透析和肾脏移植。终点事件的

随访:规律在本院长期随访的患者,通过医院电子病案系统对其每次就诊过程进行记录,发生终点事件则停止随访,其余患者随访时间至2019年1月。

1.4 统计学分析

采用SPSS 20.0统计软件,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析;不服从正态分布的连续变量用[$M(P_{25},P_{75})$]表示,组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验。分类变量以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。以T淋巴细胞临床参考值为标准,将患者按 $CD4^+$、$CD8^+$和 $CD4^+/CD8^+$ T细胞水平分为两组:低于正常值组和正常值范围组;两组间计量资料的比较采用独立样本 t 检验或Wilcoxon秩和检验。Kaplan-Meier生存分析比较两组患者无CKD进展生存时间,通过Cox回归分析 $CD4^+$、$CD8^+$与CKD进展的相关性,并采用多模型纳入协变量进行调整。

2 结果

2.1 患者基线特征

本研究共纳入568例原发性CKD 3~5期未透析患者,平均随访2.25年,共计240例(42.25%)患者接受肾脏替代治疗。患者平均eGFR为26.65(12.58,42.76)mL·min^{-1}·1.73 m^{-2},平均年龄47.35岁,女性占比49.12%。约三分之一的患者吸烟,糖尿病患病率为8.27%,CKD 4期患者的糖尿病发病率最高($P<0.05$)。此外,CKD 4期和5期患者的BMI、血红蛋白、血钙、eGFR和白蛋白较低,而收缩压、尿酸、血磷、尿素氮(BUN)、胱抑素和甲状旁腺激素浓度较高。CKD 5期患者的 $CD4^+/CD8^+$ T细胞比率最高($P<0.05$,表1)。

2.2 $CD3^+$ T细胞水平与肾脏终点事件的关系

根据其临床参考值将CKD患者分为两组,即 $CD3^+$ T细胞正常水平组和低水平组,两组患者的血红蛋白、甲状旁腺激素、尿酸和胱抑素存在统计学差异($P<0.05$,表2)。Kaplan-Meier生存分析表明:两组患者出现肾脏终点事件的时间差异有统计学意义($P<0.001$,图1),即 $CD3^+$ T细胞正常水平组的患者出现结局事件所需时间更长。Cox回归分析显示,与 $CD3^+$ T细胞正常水平组患者相比,$CD3^+$ T细胞低水平组患者进展为肾脏终点事件的风险更高,风险比是1.575(1.205~2.058),用相关危险因素进行矫正后风险比为1.803(1.363~2.386,表3)。

表1 不同CKD分期患者的基线特征[$\bar{x}\pm s$, 例(%), $M(P_{25},P_{75})$]

指标	合计(n=568)	CKD 3期(n=252)	CKD 4期(n=155)	CKD 5期(n=161)	F/χ^2 值	P 值
年龄[a]/岁	47.26±14.53	46.07±13.97	47.94±15.74	48.47±14.12	1.577	0.207
女性[c]	279(49.12)	128(50.79)	62(40.00)	89(55.28)	7.885	0.019
吸烟[c]	167(29.40)	74(29.37)	53(34.19)	40(24.84)	3.326	0.190
高血压[c]	210(36.97)	97(38.49)	64(41.29)	49(30.43)	4.443	0.108
糖尿病[c]	47(8.27)	21(8.33)	19(12.26)	7(4.35)	6.513	0.039
心血管事件[c]	23(4.05)	11(4.37)	7(4.52)	5(3.11)	0.521	0.771
BMI[a]/kg·m^{-2}	23.45±3.73	24.06±3.64	23.20±3.20	22.75±4.18	6.625	0.001
收缩压[b]/mmHg	130(120,140)	129(120,139)	130(120,140)	134(122,148)	13.485	0.001
舒张压[b]/mmHg	80(74,90)	80(72,88)	80(74,90)	80(76,90)	3.104	0.212
血红蛋白[a]/g·L^{-1}	108.98±24.17	119.86±21.80	110.01±20.81	90.96±19.80	93.413	<0.001
白蛋白[b]/g·L^{-1}	38.80(34.93,38.80)	38.50(35.53,43.50)	38.50(34.10,41.80)	38.30(34.60,41.75)	6.834	0.033
血磷[b]/mmol·L^{-1}	1.21(1.03,1.39)	1.14(0.99,1.28)	1.17(1.02,1.35)	1.39(1.19,1.63)	78.826	<0.001
血钙[b]/mmol·L^{-1}	2.21(2.10,2.31)	2.24(2.14,2.32)	2.20(2.09,2.31)	2.17(2.08,2.28)	12.476	0.002
甲状旁腺激素[b]/pg·mL^{-1}	90.35(51.63,181.83)	57.20(39.45,88.38)	108.00(60.40,165.00)	227.00(111.85,382.00)	168.099	<0.001
尿酸[b]/μmol·L^{-1}	218.40(145.00,366.05)	139.00(120.90,163.00)	254.95(212.55,308.15)	462.10(381.35,584.00)	446.542	<0.001
尿素氮[b]/mmol·L^{-1}	472.81±116.22	436.82±103.17	490.55±116.24	511.70±119.57	47.893	<0.001
肾小球率过滤[b]/mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}	26.65(12.58,42.76)	44.07(36.90,52.81)	21.86(18.00,26.00)	8.45(5.92,11.07)	488.001	<0.001
胱抑素 C[b]/mg·L^{-1}	2.62(1.78,4.14)	1.69(1.41,2.07)	2.87(2.43,3.45)	4.75(4.05,5.90)	379.981	<0.001
$CD3^+$细胞数[b]/μL^{-1}	924(752,1 208)	902(769,1 172)	972(716,1 268)	896(704,1 232)	1.123	0.570
$CD4^+$细胞数[b]/μL^{-1}	452(348,604)	444(352,571)	444(344,640)	468(340,630)	1.753	0.416
$CD8^+$细胞数[b]/μL^{-1}	416(328,556)	420(336,551)	440(328,612)	400(302,512)	4.339	0.114
$CD4^+/CD8^+$细胞比值[b]	1.10(0.90,1.40)	1.00(0.90,1.30)	1.00(0.80,1.40)	1.20(0.90,1.56)	13.285	0.001

a:单因素方差分析;b:Kruskal-Wallis H 检验;c:χ^2 检验

表 2 CD3⁺ T 细胞正常水平和低水平组患者临床和实验室参数比较[$\bar{x}\pm s$, 例(%), $M(P_{25},P_{75})$]

指标	正常水平组(n=408)	低水平组(n=160)	$t/z/\chi^2$ 值	P 值
年龄[a]/岁	46.91±14.01	48.17±15.80	-0.931	0.352
性别[c]				
男性	210(51.47)	79(49.37)	0.202	0.653
女性	198(48.53)	81(50.63)		
CKD 分期[c]				
3 期	189(46.32)	63(39.38)		
4 期	108(26.47)	47(29.38)	2.269	0.322
5 期	111(27.21)	50(31.25)		
吸烟[c]	123(30.15)	44(27.50)	0.388	0.533
高血压[c]	158(38.73)	52(32.50)	1.911	0.167
糖尿病[c]	35(8.58)	12(7.50)	0.176	0.675
心血管事件[c]	15(3.68)	8(5.00)	0.518	0.472
BMI[a]/kg·m^{-2}	23.44±3.59	23.48±4.07	-0.104	0.917
收缩压[b]/mmHg	130(120,140)	131(120,144)	-1.777	0.076
舒张压[b]/mmHg	80(74,89)	80(75,90)	-1.255	0.210
血红蛋白[a]/g·L^{-1}	110.44±23.90	105.27±24.54	2.301	0.022
白蛋白[b]/g·L^{-1}	38.90(35.13,42.68)	38.45(34.05,42.23)	-1.202	0.229
血磷[b]/mmol·L^{-1}	1.20(1.02,1.39)	1.23(1.03,1.42)	-1.051	0.293
血钙[b]/mmol·L^{-1}	2.22(2.11,2.31)	2.19(2.05,2.31)	-1.530	0.126
甲状旁腺激素[b]/pg·mL^{-1}	83.20(51.00,169.25)	114.05(54.08,226.63)	-2.038	0.042
尿酸[a]/μmol·L^{-1}	468.85±115.23	482.83±118.46	-1.289	0.198
尿素氮[b]/mmol·L^{-1}	10.12(7.36,15.29)	11.71(8.39,17.60)	-2.221	0.026
胱抑素 C[b]/mg·L^{-1}	2.44(1.68,4.05)	3.22(2.03,4.44)	-2.947	0.003
肾小球率过滤[b]/mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}	27.92(13.00,43.73)	19.95(12.26,39.67)	-1.575	0.115

a: 两独立样本 t 检验;b: Wilcoxon 秩和检验;c: χ^2 检验

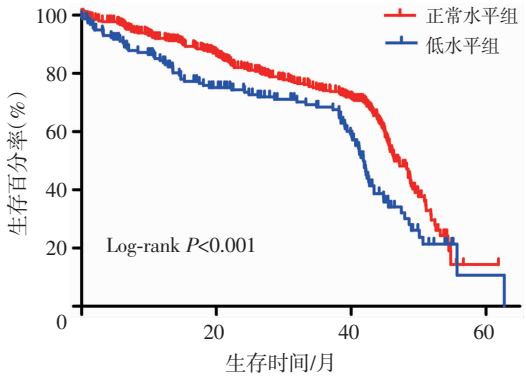


图 1 Kaplan-Meier 生存分析 CD3⁺T 细胞水平对 CKD 患者肾脏终点事件的预测作用

2.3 CD4⁺ T 细胞水平与肾脏终点事件的关系

为进一步评估外周血 CD4⁺ T 细胞水平在 CKD 患者中的预后价值,根据其临床参考值将 CKD 患者分为两组,即 CD4⁺ T 细胞正常水平组和低水平组。其中,低水平组的患者数量多于正常水平组,两组患者的 BMI 差异有统计学意义(P=0.024,表 4)。Kaplan-Meier 生存分析表明:CD4⁺ T 细胞正常水平组患者出现肾脏终点事件的时间显著长于 CD4⁺ T 细胞低水平组(P=0.002,图 2),即 CD4⁺ T 细胞正常水平组患者出现结局事件所需时间更长,而外周血 CD4⁺ T 细胞水平越低,进展为肾脏终点事件所需时间越短。Cox 回归分析表明,与 CD4⁺ T 细胞正常水平组患者相比,CD4⁺ T 细胞低水平组患者进展为肾脏终点事件的风险更高,风险比是 1.511(1.161~1.967),而用相关危险因素进行矫正后风险比为 1.945(1.460~2.591,表 3)。

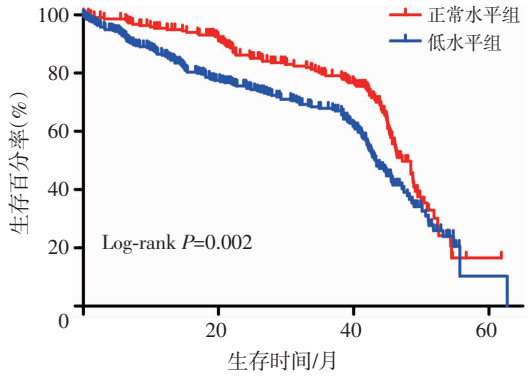


图 2 Kaplan-Meier 生存分析 CD4⁺T 细胞水平对 CKD 患者肾脏终点事件的预测作用

表 3 肾脏结局事件的多因素调整 Cox 回归分析

模型	低水平组 *HR*(95% *CI*)	正常水平组	*P* 值
$CD3^+$ T 细胞			
模型 1	1.575(1.205~2.058)		0.001
模型 2	1.639(1.249~2.149)	参照	<0.001
模型 3	1.788(1.356~2.358)		<0.001
模型 4	1.803(1.363~2.386)		<0.001
$CD4^+$ T 细胞			
模型 1	1.511(1.161~1.967)		0.004
模型 2	1.577(1.202~2.069)	参照	0.002
模型 3	1.879(1.423~2.480)		<0.001
模型 4	1.945(1.460~2.591)		<0.001
$CD8^+$ T 细胞			
模型 1	1.583(1.078~2.325)		0.010
模型 2	1.841(1.249~2.713)	参照	0.015
模型 3	1.861(1.252~2.766)		0.002
模型 4	2.010(1.340~3.014)		0.001

正常水平组作为参照;模型 1:T 淋巴细胞亚群单变量分析,未调整协变量;模型 2:纳入协变量年龄、性别、收缩压及舒张压调整;模型 3:模型 2 基础上纳入 CKD 分期、吸烟、高血压、糖尿病及心血管疾病调整;模型 4:模型 3 基础上纳入血红蛋白、白蛋白、血磷、血钙、甲状旁腺激素、尿素氮、胱抑素 C 及尿酸调整

2.4 $CD8^+$ T 细胞水平与肾脏终点事件的关系

为了探讨外周血 $CD8^+$ T 细胞水平在 CKD 患者中的预后价值,按照 $CD8^+$ T 细胞临床参考值将患者分为两组。两组患者的血红蛋白、尿素氮、胱抑素水平差异有统计学意义($P<0.05$,表 5)。Kaplan-Meier 生存分析显示:两组人群中出现肾脏终点事件的时间差异有统计学意义,低水平组患者出现结局事件所需时间更短($P=0.018$,图 3)。Cox 回归分析发现,与 $CD8^+$ T 细胞正常水平组患者对比,低水平组患者发生终点事件的风险更高,其风险比是 1.583(1.078~2.325),纳入相关危险因素矫正后风险比为 2.010(1.340~3.014,表 3)。

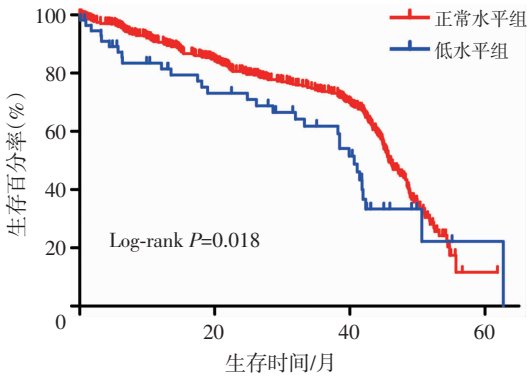


图 3 Kaplan-Meier 生存分析 CD8⁺T 细胞水平对 CKD 患者肾脏终点事件的预测作用

2.5 $CD4^+/CD8^+$ T 细胞比值平与肾脏终点事件的关系

按照与前相同的方法将患者分为两组。在随访过程中,低 $CD4^+/CD8^+$ T 细胞水平组有 225 例(39.61%)患者,正常水平组有 343 例(60.39%)患者。Kaplan-Meier 生存分析表明:两组的生存时间差异无统计学意义($P=0.431$,图 4),表明 $CD4^+/CD8^+$ T 细胞比值与肾脏终点事件无关。

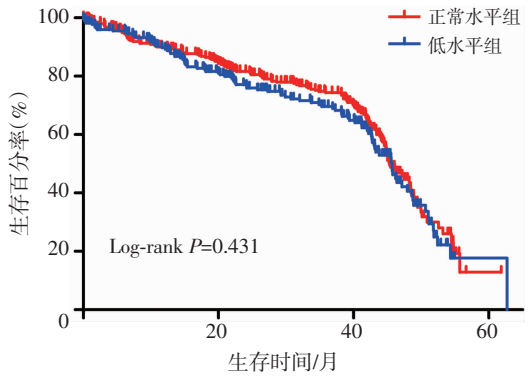


图 4 Kaplan-Meier 生存分析 $CD4^+/CD8^+$T 细胞水平对 CKD 患者肾脏终点事件的预测作用

表 4 $CD4^+$ T 细胞正常水平和低水平组患者临床和实验室参数比较[$\bar{x}\pm s$, 例(%), $M(P_{25},P_{75})$]

特征	正常水平组(n=225)	低水平组(n=343)	$t/z/\chi^2$ 值	P 值
年龄[a]/岁	47.35±13.70	47.20±15.07	0.118	0.906
性别[c]				
男性	119(52.89)	170(49.56)	0.601	0.438
女性	106(47.11)	173(50.44)		
CKD 分期[c]				
3 期	89(39.56)	163(47.52)		
4 期	64(28.44)	91(26.53)	3.822	0.144
5 期	72(32.00)	89(25.95)		
吸烟[c]	77(34.22)	90(26.24)	4.172	0.041
高血压[c]	86(38.22)	124(36.15)	0.250	0.617
糖尿病[c]	17(7.56)	30(8.75)	0.254	0.614
心血管事件[c]	7(3.11)	16(4.66)	0.844	0.358
BMI[a]/kg·m^{-2}	23.89±3.64	23.17±3.76	2.263	0.024
收缩压[b]/mmHg	130(120,140)	130(120,141)	−1.409	0.159
舒张压[b]/mmHg	80(72,87)	80(75,90)	−2.043	0.041
血红蛋白[a]/g·L^{-1}	110.08±24.09	108.26±24.23	0.872	0.383
白蛋白[b]/g·L^{-1}	38.60(35.30,42.00)	39.00(34.40,42.80)	−0.343	0.731
血磷[b]/mmol·L^{-1}	1.22(1.05,1.41)	1.20(1.02,1.38)	−0.723	0.470
血钙[b]/mmol·L^{-1}	2.23(2.12,2.32)	2.20(2.08,2.30)	−1.546	0.122
甲状旁腺激素[b]/pg·mL^{-1}	91.90(50.10,217.00)	90.10(53.00,172.00)	−0.277	0.782
尿酸[a]/μmol·L^{-1}	480.66±109.88	467.64±120.08	1.304	0.193
尿素氮[b]/mmol·L^{-1}	11.20(7.71,17.18)	10.34(7.35,15.09)	−1.821	0.069
胱抑素 C[b]/mg·L^{-1}	2.63(1.78,4.27)	2.60(1.79,4.03)	−0.691	0.489
肾小球率过滤[b]/mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}	24.22(11.11,41.89)	28.82(13.90,43.75)	−1.781	0.075

a: 两独立样本 t 检验;b: Wilcoxon 秩和检验;c:χ^2 检验

表 5 $CD8^+$ T 细胞正常水平和低水平组患者临床和实验室参数比较[$\bar{x}\pm s$, 例(%), $M(P_{25},P_{75})$]

特征	正常水平组(n=512)	低水平组(n=56)	$t/z/\chi^2$ 值	P 值
年龄[a]/岁	46.88±14.46	50.79±14.80	−1.196	0.056
性别[c]				
男性	264(51.56)	25(44.64)	0.967	0.325
女性	248(48.44)	31(55.36)		
CKD 分期[c]				
3 期	238(46.48)	14(25.00)		
4 期	135(26.37)	20(35.71)	9.491	0.009
5 期	139(27.15)	22(39.29)		
吸烟[c]	155(30.27)	12(21.43)	1.903	0.168
高血压[c]	193(37.70)	17(30.36)	1.166	0.280
糖尿病[c]	44(8.58)	3(5.36)	0.697	0.404
心血管事件[c]	22(4.30)	1(1.79)	0.819	0.365
BMI[a]/kg·m^{-2}	23.49±3.72	23.10±3.77	0.757	0.449
收缩压[b]/mmHg	130(120,140)	130 (120,143)	0.013	0.911
舒张压[b]/mmHg	80(74,90)	80 (74,89)	0.125	0.723
血红蛋白[a]/g·L^{-1}	109.89±23.81	100.66±26.01	2.729	0.007
白蛋白[b]/g·L^{-1}	38.85(35.00,42.50)	38.30(33.45,41.70)	1.653	0.199
血磷[b]/mmol·L^{-1}	1.21(1.02,1.40)	1.27(1.09,1.51)	1.659	0.198
血钙[b]/mmol·L^{-1}	2.22(2.11,2.31)	2.17 (2.05,2.32)	2.324	0.127
甲状旁腺激素[b]/pg·mL^{-1}	87.55(51.30,178.18)	138.19(59.20,237.25)	3.340	0.068
尿酸[a]/μmol·L^{-1a}	471.05±115.23	488.76±124.80	−1.083	0.279
尿素氮[b]/mmol·L^{-1}	10.33(7.43,15.88)	12.28(9.94,17.60)	4.109	0.043
胱抑素 C[b]/mg·L^{-1}	2.56(1.75,4.06)	3.66(2.46,4.99)	10.493	0.001
肾小球率过滤[b]/mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}	27.63(13.00,43.57)	17.82(9.05,33.70)	7.589	0.006

a: 两独立样本 t 检验;b: Wilcoxon 秩和检验;c:χ^2 检验

3 讨论

CKD 患者病情进展到末期时,肾脏替代治疗不可避免。许多因素,例如代谢紊乱、炎症和氧化应激、矿物质-骨代谢紊乱等都加速了疾病的进展,并导致不良结局的发生[17-18]。而 CKD 患者免疫功能和慢性肾病的进展、感染等并发症的发生、预后关系紧密,故免疫功能异常的作用不容忽视。有免疫缺陷的 CKD 患者中观察到 T 细胞介导的免疫反应功能发生异常[19]。已有研究发现 CKD 患者的 T 淋巴细胞不仅功能低下,其数量通常也是异常的[20]。例如,IgA 肾小球肾炎(IgAN)患者外周血中活化的 T 淋巴细胞数量比健康人低[21]。此外,慢性肾脏病-矿物质骨代谢异常(chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD)是 CKD 常见并发症,可诱发 T 淋巴细胞数量减少和功能障碍[22]。有研究表明,ESRD 患者中存在 T 淋巴细胞功能障碍,例如 $CD4^+$ T 细胞亚群中的调节性 T 细胞减少[23-24]。因此,CKD 的发生与进展和免疫功能特别是 T 淋巴细胞的数量和功能密切相关。

本研究发现,除了 $CD4^+/CD8^+$ T 细胞比值外,低水平 $CD3^+$、$CD4^+$和 $CD8^+$ T 细胞的患者更容易进展为肾脏终点事件,因此,$CD3^+$、$CD4^+$和 $CD8^+$ T 细胞可能用作未透析 CKD 患者的预后指标。本研究也加入了与 CKD 和细胞免疫功能相关的危险因素进行校正,比如高血压、糖尿病、BMI、血红蛋白、白蛋白、血磷、血钙、iPTH、尿酸、尿素氮、胱抑素和肾小球滤过率等,通过校正后,$CD3^+$、$CD4^+$和 $CD8^+$ T 细胞低水平组患者发生肾脏终点事件风险高于正常水平组,表明这 3 个参数可以用作 CKD 患者的预后指标。

过去的各项研究集中在透析患者的免疫功能异常方面,本研究重点关注 T 淋巴细胞亚群数量与未透析 CKD 患者发生肾脏替代治疗的风险的关系。结果表明,低水平 $CD8^+$ T 细胞组患者的肾小球滤过率低于正常组,差异有统计学意义,说明低水平的淋巴细胞可能加重肾脏损伤。而外周血 $CD8^+$ T 细胞与 CKD 分期有关,这与既往结果类似[25]。

本研究针对未透析患者为目标人群进行前瞻性研究,评估了 CKD 患者的早期免疫状态,以提前进行临床干预、防治并发症和延缓肾功能损伤。研究存在一定的局限性:患者数量相对较少且随访时间短,样本量偏少可能存在数据偏倚。其次,免疫调节是一个复杂的过程,仅免疫细胞的数量不足以完全代表免疫功能,各种表型之间的关系或功能有待进一步明确。最后,对 CKD 病情进展过程中的动态 T 淋巴细胞数量的变化没有进行追踪,后续研究可从上述不足的方面进行更深的研究,为 T 淋巴细胞亚群与慢性肾脏病预后的关系提供更多的临床依据。

总之,本研究显示未透析 CKD 3~5 期患者 T 淋巴细胞亚群发生了变化,低水平 $CD3^+$、$CD4^+$和 $CD8^+$ T 细胞可预测 CKD 患者的肾脏结局。这为临床治疗 CKD 患者提供帮助。

参考文献:

[1] MURPHY D, MCCULLOCH C E, LIN F, *et al*. Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States [J]. Ann Intern Med, 2016, 165(7): 473-481. DOI: 10.7326/m16-0273.

[2] ZHANG L X, WANG F, WANG L, *et al*. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. Lancet, 2012, 379(9818): 815-822. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60033-6.

[3] TOWNSEND R R, ANDERSON A H, CHIRINOS J A, *et al*. Association of pulse wave velocity with chronic kidney disease progression and mortality: findings from the CRIC study (chronic renal insufficiency cohort) [J]. Hypertens Dallas Tex, 2018, 71(6): 1101-1107. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10648.

[4] VAZIRI N D. Oxidative stress in uremia: nature, mechanisms, and potential consequences [J]. Semin Nephrol, 2004, 24(5): 469-473. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2004.06.026.

[5] BADIOU S, CRISTOL J P, JAUSSENT I, *et al*. Fine-tuning of the prediction of mortality in hemodialysis patients by use of cytokine proteomic determination [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(2): 423-430.

[6] CARRERO J J, STENVINKEL P. Inflammation in end-stage renal disease-what have we learned in 10 years? [J]. Semin Dial, 2010, 23(5): 498-509. DOI: 10.1111/j.1525-139x.2010.00784.x.

[7] NOH J Y, SONG J Y, CHOI W S, *et al*. Immunogenicity of trivalent influenza vaccines in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis: MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted vaccines [J]. Hum Vaccines Immunother, 2016, 12(11): 2902-2908. DOI: 10.1080/21645515.2016.1191717.

[8] SALLUSTIO F, SERINO G, COX S N, *et al*. Aberrantly methylated DNA regions lead to low activation of CD4+ T-

cells in IgA nephropathy[J]. Clin Sci Lond Engl, 2016, 130(9): 733-746. DOI: 10.1042/CS20150711.

[9] BETJES M G H, LITJENS N H R. Chronic kidney disease and premature ageing of the adaptive immune response[J]. Curr Urol Rep, 2015, 16(1): 471. DOI: 10.1007/s11934-014-0471-9.

[10] HU Z L, ZOU Q, SU B. Regulation of T cell immunity by cellular metabolism[J]. Front Med, 2018, 12(4): 463-472. DOI: 10.1007/s11684-018-0668-2.

[11] 谭政, 龚非力. T细胞功能亚群[J]. 生命科学, 2010, 22(6): 499-505.
TAN Z, GONG F L. The functional subsets of T cells[J]. Chin Bull Life Sci, 2010, 22(6): 499-505.

[12] MEIJERS R W, LITJENS N H, DE WIT E A, *et al*. Uremia causes premature ageing of the T cell compartment in end-stage renal disease patients[J]. Immun Ageing, 2012, 9: 19. DOI: 10.1186/1742-4933-9-19.

[13] 魏媛媛, 祝小东, 张莉, 等. 终末期肾脏病患者与成年健康个体免疫功能的比较[J]. 中国血液净化, 2017, 16(5): 318-321, 339.
WEI Y Y, ZHU X D, ZHANG L, *et al*. Comparison of immune function between end-stage renal disease patients and healthy adults[J]. Chin J Blood Purif, 2017, 16(5): 318-321, 339.

[14] 黄迪, 吴锋, 姚东升, 等. 轻、中度蛋白尿的慢性肾衰竭患者CD4+T、CD8+T、CD4+/CD8+的变化[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(2): 119-122.
HUANG D, WU F, YAO D S, *et al*. The changes of CD4 T, CD8+ T and CD4/CD8+ in chronic renal failure patients with mild to moderate proteinuria[J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2017, 18(2): 119-122.

[15] BASILE C, LOMONTE C, VERNAGLIONE L, *et al*. The relationship between the flow of arteriovenous fistula and cardiac output in haemodialysis patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 23(1): 282-287. DOI: 10.1093/ndt/gfm549.

[16] DESCAMPS-LATSCHA B, HERBELIN A, NGUYEN A T, *et al*. Dysregulation of the immune system in chronic uremic and hemodialysed patients[J]. Press Med Paris France, 1995, 24(8): 405-410.

[17] LIBBY P, RIDKER P M, HANSSON G K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis[J]. Nature, 2011, 473(7347): 317-325. DOI: 10.1038/nature10146.

[18] VAN RIEMSDIJK I C, BAAN C C, LOONEN E H M, *et al*. Patients on chronic hemodialysis have no intrinsic lymphocyte defect upon stimulation with interleukin-2, interleukin-15 or tumor necrosis factor-alpha[J]. Blood Purif, 2003, 21(2): 158-162. DOI: 10.1159/000069154.

[19] ALVAREZ-LARA M A, CARRACEDO J, RAMÍREZ R, *et al*. The imbalance in the ratio of Th1 and Th2 helper lymphocytes in uraemia is mediated by an increased apoptosis of Th1 subset[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(12): 3084-3090. DOI: 10.1093/ndt/gfh382.

[20] LIN F J, JIANG G R, SHAN J P, *et al*. Imbalance of regulatory T cells to Th17 cells in IgA nephropathy[J]. Scand J Clin Lab Investig, 2012, 72(3): 221-229. DOI: 10.3109/00365513.2011.652158.

[21] REDDAN D N, KLASSEN P S, SZCZECH L A, *et al*. White blood cells as a novel mortality predictor in haemodialysis patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18(6): 1167-1173. DOI: 10.1093/ndt/gfg066.

[22] HENDRIKX T K, VAN GURP E A F J, MOL W M, *et al*. End-stage renal failure and regulatory activities of CD4+CD25bright+FoxP3+ T-cells[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(6): 1969-1978. DOI: 10.1093/ndt/gfp005.

[23] FATHI F, ATAPOUR A, ESKANDARI N, *et al*. Regulatory T-cells and their impacts on cytokine profile of end-stage renal disease patients suffering from systemic lupus erythematosus[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2019, 33: 205873841986323. DOI: 10.1177/2058738419863238.

[24] TIAN N, PENMAN A D, MANNING R D Jr, *et al*. Association between circulating specific leukocyte types and incident chronic kidney disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. J Am Soc Hypertens, 2012, 6(2): 100-108. DOI: 10.1016/j.jash.2011.10.001.

[25] 郑鑫, 陈熠, 邓跃毅. 慢性肾衰竭CKD3~4期患者与体内免疫细胞的关系[J]. 国际泌尿系统杂志, 2019, 39(5): 885-888. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4416.2019.05.032.
ZHENG X, CHEN Y, DENG Y Y. The relationship between CKD 3-4 patients with chronic renal failure and immune cells in patients[J]. Inter J Urol Nephrol, 2019, 39(5): 885-888. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4416.2019.05.032.

(收稿:2020-08-03;修回:2020-09-14)

(编辑 吴培红)