

慢性肾脏病患者年龄对 T 淋巴细胞亚群及细菌感染的影响

冀 颖 于 磊

摘 要 **目的** 探讨慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)患者年龄对外周血 T 淋巴细胞亚群水平及细菌感染的影响,为 CKD 患者感染的防治提供依据。**方法** 选取 2010 年 1 月~2014 年 12 月于内蒙古自治区人民医院肾内科住院治疗的 CKD 患者 447 例。其中除外系统性红斑狼疮、血管炎等自身免疫性疾病并且 2 年内未使用激素或免疫抑制剂治疗患者 165 例(筛选病例)。根据 2016 年 WHO 建议的年龄划分标准,将患者分为青年组(<45 岁)、中年组(45~59 岁)、老年组(≥ 60 岁),并且将老年组分为低龄老年组(60~74 岁)和高龄组(≥ 75 岁)两个亚组。所有受试者采用流式细胞仪测定外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞绝对计数。**结果** CKD 患者中随着年龄增长,感染率不断上升,发生感染患者的 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平也明显低于非感染患者。T 淋巴细胞计数和肾小球滤过率估算值(eGFR)随着年龄增长而逐渐下降,年龄和淋巴细胞水平呈负相关。多因素线性回归分析表明,年龄是 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平下降的独立危险因素。**结论** CKD 患者随着年龄增长,感染发生率不断增高,并且与 T 淋巴细胞水平密切相关。监测 CKD 患者外周血淋巴细胞数,尤其根据年龄调整监测频率,及时调整感染疾病的预防及治疗方案,是 CKD 患者防控感染的重要措施。

关键词 慢性肾脏病 年龄 T 淋巴细胞 感染

中图分类号 R692

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.07.020

Influence of Age on Bacterial Infections and T Lymphocyte Subsets in Patients with Chronic Kidney Disease. Ji Ying, Yu Lei. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia 010000, China

Abstract **Objective** To investigate the effects of age of chronic kidney disease (CKD) patients on T lymphocyte subsets in peripheral blood and their infection, and to provide evidence for the prevention and treatment of CKD patients. **Methods** A total of 447 patients with CKD who were hospitalized in the Department of Nephrology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital from January 2010 to December 2014 were selected. Among them, 165 patients with autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus and vasculitis who were not treated with hormones or immunosuppressants within 2 years (screening cases) were excluded. According to the 2016 age classification criteria recommended by the WHO, patients were divided into young (<45 years old), middle-aged (45-59 years old), and elderly (≥ 60 years old) groups, and the elderly group was divided into younger age groups (60-74 years old) and older group (≥ 75 years old). All subjects used flow cytometry to measure the absolute counts of peripheral blood CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ T lymphocytes. **Results** As the CKD patients grew older, the infection rate continued to increase, and the levels of CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ in T lymphocytes of patients with infection were significantly lower than those of non-infected patients. The T lymphocyte count and the estimated value of glomerular filtration rate (eGFR) gradually decrease with age, and there is a negative correlation between age and lymphocyte levels. Multivariate linear regression analysis showed that age was an independent risk factor for the decline of CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ levels of T lymphocytes. **Conclusion** With the increase of age, the incidence of CKD patients is increasing, and it is closely related to the level of T lymphocytes. Monitoring the number of peripheral blood lymphocytes in CKD patients, especially adjusting the monitoring frequency according to age, and timely adjusting the prevention and treatment of infections are important measures for CKD patients to prevent and control infection.

Key words Chronic kidney disease(CKD); Age group; T lymphocytes; Infection

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金资助项目(2018MS08008)

作者单位:010000 呼和浩特,内蒙古医科大学研究生学院(冀颖);010017 呼和浩特,内蒙古自治区人民医院肾内科(冀颖、于磊)

通讯作者:于磊,主任医师,硕士生导师,电子邮箱:lanlife@163.

com

慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)是指肾脏结构或功能异常持续时间>3个月^[1]。在慢性肾功能不全患者中,最常见的并发症是感染性疾病,而重症感染是肾功能不全患者致死的重要原因之一,其占尿毒症患者死亡原因的13.1%~35.7%^[2]。既

往研究发现,淋巴细胞的功能缺陷是 CKD 患者发生感染的重要原因,其中 T 淋巴细胞是细菌病原体感染的主要屏障,目前 T 淋巴细胞功能缺陷导致的细菌感染受到了国内外研究者的重视^[3]。研究表明老年人 CKD 发生率普遍偏高,一项涵盖欧洲、美洲、亚洲三大洲的研究显示,64 岁以上老人 CKD 发生率为 23.4%~35.8%^[4]。随着我国人口老龄化不断加剧,年龄对慢性肾脏病及感染的影响日益成为目前的研究热点之一。而在临床工作中也发现慢性肾脏病患者随着年龄增大,感染的风险也逐渐增高,但既往的研究很少关注 CKD 患者年龄对 T 淋巴细胞功能及感染的影响。因此,本研究探讨 CKD 患者年龄对 T 淋巴细胞水平及其对感染的影响,为 CKD 患者感染性疾病的防治提供重要的线索及理论依据。

对象与方法

1. 对象:将 2010 年 1 月~2014 年 12 月期间于笔者医院肾内科收治的 447 例慢性肾脏病患者纳入研究。所有患者和家属都签署知情同意书。纳入标准:①符合 K/DOQI 指南中慢性肾脏病(CKD)的诊断标准;②患者病历完整,包括既往史、现病史、实验室检查、用药记录及临床诊断等;③患者的神志清晰,可以进行正确的自我信息表达;④患者及家属对本研究知情同意并且签署知情同意书。排除标准:①休克、严重心力衰竭或严重心律失常的患者;②恶性肿瘤、晚期癌症等严重高分解代谢、恶病质、病情危重的患者;③干细胞移植或器官移植病史患者;④扁桃体切除患者;⑤获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者。

2. 方法:(1)年龄分组标准:根据 2016 年 WHO 建议的年龄划分标准,将患者分为青年组(<45 岁)、中年组(45~59 岁)、老年组(≥ 60 岁),将老年组分为低龄老年组(60~74 岁)和高龄组(≥ 75 岁)两个亚组。(2)筛选病例入组标准:为排除激素及免疫抑制剂的影响,从入选研究的患者中选择无自身免疫性疾病(系统性红斑狼疮、血管炎等)、两年内未使用激素或免疫抑制剂治疗的患者共 165 例,纳入筛选病例组。(3)感染诊断标准:①发热;②外周血白细胞计数升高或减低,中性粒细胞比值升高;③降钙素原(PCT)升高(正常值<0.1ng/ml);④伴或不伴菌血症(血培养检出致病菌);⑤有呼吸道感染和(或)泌尿系感染和(或)皮肤感染的临床表现,同时满足以上 5 条标准诊断为细菌性感染。(4)CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞绝对计数的检测方法:所有受试者均空腹抽取静脉血 1ml,放入肝素抗凝管中,用微量加样器

采用反向加样法在绝对计数管(内含已知数量的荧光微球)中加入 50 μ l 充分混匀的抗凝全血,取 20 μ l CD3/CD8/CD45/CD4 4 色荧光抗体加入绝对计数管中,涡旋混匀,室温避光放置 15~20min,加入 450 μ l 1 $\times$ FACS 溶血素,充分混匀,避光放置 15min,放入流式细胞仪(BD FACSCalibur)用 MultiSET 软件获取 15000 个细胞进行检测。

3. 统计学方法:使用 SPSS 12.0 统计学软件对数据进行统计分析。实验数据用 Graphpad prism 7.0 统计学软件进行绘图。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较正态分布资料采用 t 检验,非正态分布资料采用秩和检验;计数资料采用率表示,两组比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 秩相关进行相关性分析,采用多因素 Logistic 回归分析筛查影响 T 淋巴细胞水平的独立相关因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:慢性肾脏病患者共 447 例,其中,男性 165 例,女性 282 例,患者平均年龄为 53.3 ± 49.0 岁,其中发生感染患者 209 例,非感染患者 238 例;筛选病例 165 例,其中,男性 72 例,女性 93 例,患者平均年龄为 57.1 ± 18.5 岁,其中发生感染患者 82 例,非感染患者 83 例。

2. CKD 患者年龄对感染的影响:在 447 例 CKD 患者中,青年组 172 例,感染率 38.4%;中年组 119 例,感染率 43.7%;老年组 156 例,感染率 58.3% ($P < 0.05$),提示随着 CKD 患者年龄增长,感染率逐渐上升。

3. 感染与非感染 CKD 患者的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞水平比较:447 例慢性肾脏病患者中,感染组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 绝对计数均低于非感染组(1294.12 ± 756.82 vs 1532.66 ± 891.26 , 713.70 ± 493.78 vs 833.39 ± 567.94 , 542.45 ± 363.44 vs 645.04 ± 439.98 , $P < 0.05$),在发生感染的 CKD 患者中,CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞水平明显低于非感染的 CKD 患者。

4. CKD 患者年龄对 eGFR 的影响:447 例 CKD 患者中,青年组、中年组、老年组 eGFR 水平分别为 140.98 ± 4.10 、 88.87 ± 4.22 、 52.13 ± 3.17 ml/(min $\cdot$ 1.73m²),不同年龄组间 eGFR 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

5. 在相同的年龄阶段,CKD 患者的 eGFR 水平与健康人群的比较:将 447 例 CKD 患者与我国最近流

行病学调查的 520 例健康人进行比较,发现在各年龄阶段,CKD 患者的 eGFR 水平均低于健康人群水平(表 1)。

表 1 447 例慢性肾脏病患者与我国健康人群
相同年龄阶段 eGFR 比较 [ml/(min · 1.73m²)]

组别	<35 岁	35~44 岁	45~54 岁	55~64 岁	65~74 岁	≥75 岁
CKD 患者	112.77	91.97	91.22	74.85	47.44	55.25
健康人	131.04	114.21	102.48	94.51	86.09	73.93

6. 年龄对 CKD 患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞绝对数的影响:447 例 CKD 患者及筛选病例中,比较青年组、中年组、老年组间 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 绝对计数的差别,发现随着年龄增加,CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞绝对计数水平均明显下降($P < 0.05$,图 1)。

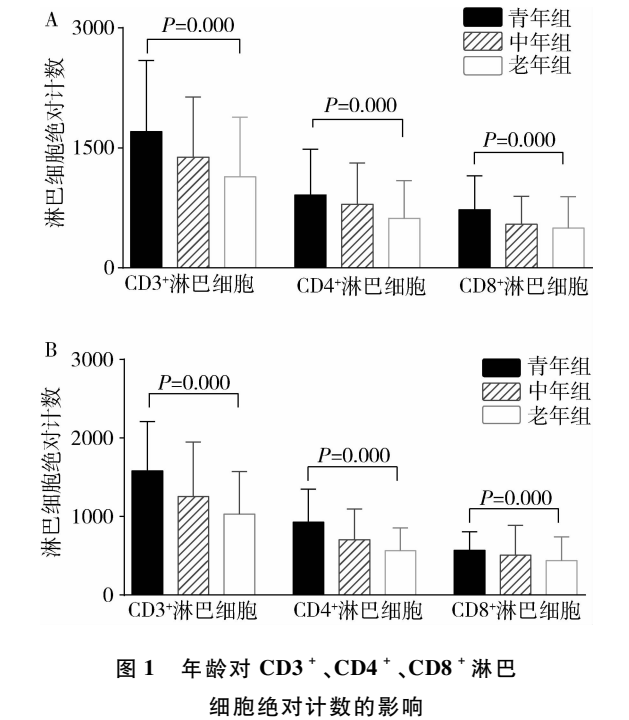


图 1 年龄对 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 淋巴细胞绝对计数的影响
A. 慢性肾脏病患者;B. 筛选病例患者;资料不服从正态分布, K-S 正态性检验 $P < 0.1$,采用多个独立样本的秩和检验,即 Kruskal-Wallis H 检验

7. 低龄老年组与高龄组淋巴细胞比较:156 例老年组患者平均年龄 71.2 ± 6.8 岁,其中低龄老年组 108 例,高龄组 48 例,低龄老年组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞绝对计数均高于高龄组(图 2)。

8. 年龄与淋巴细胞相关性分析:447 例 CKD 患者及 165 例筛选病例患者中,年龄均与 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞计数呈负相关,表明随着年龄增长,

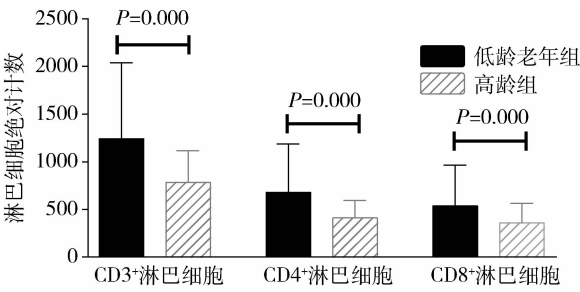


图 2 低龄老年组与高龄组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞绝对计数的比较
资料不服从正态分布,K-S 正态性检验 $P < 0.1$,采用两独立样本的非参数检验 Mann-Whitney U 秩和检验

CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞绝对计数水平逐渐下降($P < 0.05$,图 3)。

9. CKD 及筛选病例患者中影响 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞水平的多因素 Logistic 回归分析:将患者年龄、性别、EGFR、是否使用免疫抑制剂、是否使用激素、高血压、糖尿病、是否感染纳入为自变量进行多因素线性回归分析,结果表明 CKD 及筛选病例患者中,年龄均是影响 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞水平的独立危险因素($P < 0.05$,表 2)。

讨 论

慢性肾脏病(CKD)是一种发生率高、预后差、医疗费用高、知晓率低的进展性疾病,感染是 CKD 患者较严重的并发症及重要致死原因之一^[2]。国内研究发现老年 CKD 患者逐渐增多,同时在临床工作中发现,随着年龄增大,CKD 患者的感染风险有上升的趋势,但具体机制尚未明确^[5]。细胞免疫与体液免疫比较,其变化情况更能反映病原体侵入机体的破坏程度,对感染的反应更加敏感,其中 T 淋巴细胞不仅是获得性免疫的主要组成部分,更是细菌病原体感染的主要屏障^[6~8]。尽管有研究发现透析患者细胞免疫会进入被抑制的状态,但年龄是否对细菌感染及 T 淋巴细胞水平具有明显的影响,目前尚不明确^[9]。因此,本研究在 CKD 患者中研究年龄对细菌感染及 T 淋巴细胞水平的影响,为 CKD 患者感染防治提供重要的线索及理论依据。

本研究发现,在 CKD 患者中随着年龄的增长感染率不断升高,老年组感染率高达 58.3%,提示年龄是影响 CKD 患者发生细菌感染的重要因素之一。同时研究显示在 CKD 患者中,感染患者 T 淋巴细胞水平明显低于非感染患者,说明在 CKD 患者中,细胞免疫功能下降对感染的发生、发展起到了重要作用。为

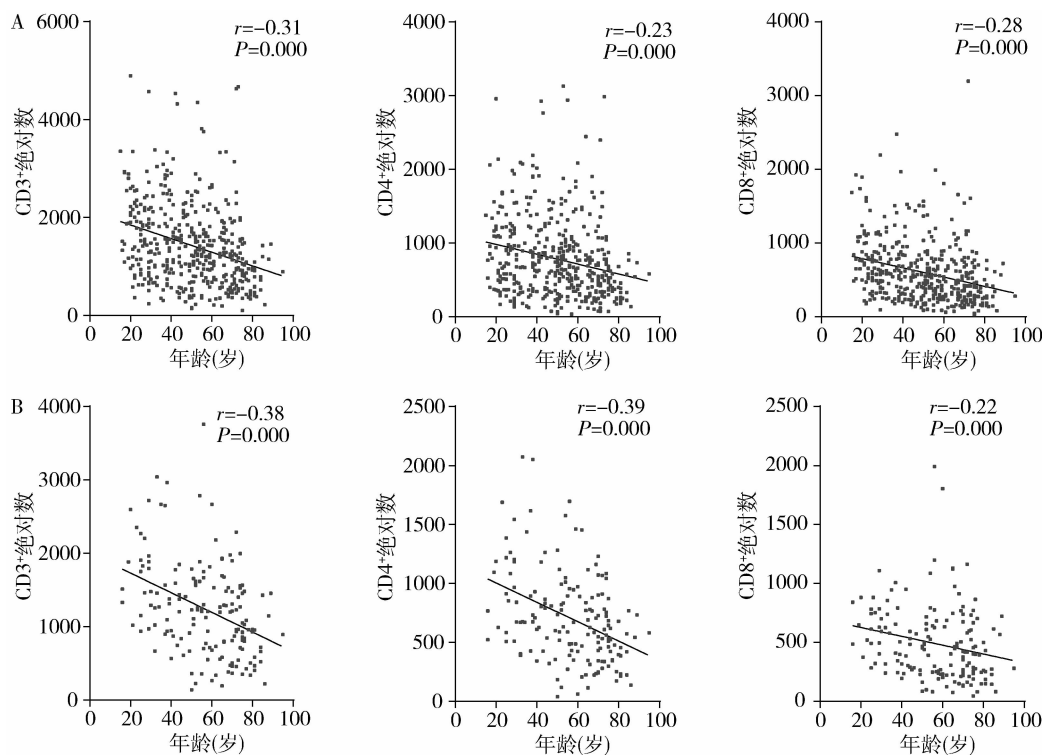


图3 年龄与淋巴细胞计数的相关性

A. 慢性肾脏病患者; B. 筛选病例患者; 采用 Spearman 秩相关进行相关性分析

表2 447例慢性肾脏病患者淋巴细胞多因素 Logistic 回归分析

因变量	自变量	标准化偏回归系数		偏回归系数		标准误		<i>t</i>		<i>P</i>	
		CKD 患者	筛选病例	CKD 患者	筛选病例	CKD 患者	筛选病例	CKD 患者	筛选病例	CKD 患者	筛选病例
CD3 ⁺ 绝对数	年龄	-0.231	-0.302	-10.411	-10.436	2.234	-10.436	-4.66	-4.001	0.000	0.000
	eGFR	0.182	0.248	2.928	3.300	0.797	3.300	3.675	3.296	0.000	0.001
CD4 ⁺ 绝对数	年龄	-0.161	-0.306	-4.639	-6.306	1.469	-6.306	-3.159	-4.083	0.002	0.000
	eGFR	0.166	0.257	1.707	2.037	0.524	2.037	3.259	3.436	0.001	0.001
CD8 ⁺ 绝对数	年龄	-0.204	-0.174	-4.485	-2.862	1.113	-2.862	-4.030	-2.151	0.000	0.033
	eGFR	0.114	0.175	0.896	1.101	0.402	1.101	2.229	2.156	0.026	0.033
	使用激素	0.117	-	97.174	-	39.850	-	2.438	-	0.015	-

探究年龄对淋巴细胞的影响,笔者对所有 CKD 患者及筛选病例进行分组比较及相关性分析,研究结果表明,随着年龄增长,T 淋巴细胞水平逐渐下降,老年组尤其高龄患者,T 淋巴细胞水平下降已经非常普遍,同时感染的风险也越来越高,表明 CKD 患者随着年龄增长,细菌感染发生率的增高与 T 淋巴细胞水平密切相关。上述研究提示 T 淋巴细胞水平除了监测 CKD 患者的免疫状态,同时也可以作为细菌感染发生的重要生物学指标之一。而通过及时发现免疫功能下降的患者,加强感染预防、对潜在的感染风险及时防治、及早进行疫苗预防、及时诊治等措施,有望减少 CKD 患者细菌感染并发症的发生。

本研究发现,在 CKD 患者中,随着年龄增长,肾

功能有明显下降趋势,而我国近期一项多中心、大样本 520 例健康人群流行病学调查研究也证实了健康人群中 eGFR 伴随年龄增长而逐渐下降,且男女之间差异无统计学意义^[10]。笔者进一步将 CKD 患者与上述人群比较发现,各年龄组 CKD 患者的 eGFR 均明显低于健康人群。以往研究表明,CKD 患者中肾功能下降和细胞免疫间相互作用、加剧免疫系统的紊乱,增加了感染风险^[11]。这主要是由于随着慢性肾功能不全的进行性恶化,体内有毒代谢产物不断积蓄,水电解质和酸碱代谢紊乱,甲状腺素、肌类衍生物特别是甲基肌、低密度脂蛋白、前列腺素 E₂、铁负荷增多等在体内升高,使成熟 T 细胞生成减少,淋巴细胞转化受抑^[12,13]。这些结果提示,肾功能对 T 淋

巴细胞水平具有明显影响。因此,为了排除肾功能对 T 淋巴细胞水平的影响,笔者进一步进行多因素 *Logistic* 回归分析,发现在 447 例患者和筛选病例组,年龄均是影响 T 淋巴细胞水平的独立危险因素,提示年龄增大引起细胞免疫功能下降并不依赖于 eGFR 下降,说明在 CKD 患者中,年龄增长和 eGFR 下降共同作用,均引起细胞免疫功能下降,加大患者的感染风险。

综上所述,在 CKD 患者中,T 淋巴细胞水平不仅提示患者的免疫状态,更是细菌感染发生的重要生物学指标。随着 CKD 患者年龄增大,T 淋巴细胞水平逐渐降低,感染率不断上升。因此,对 CKD 患者及时监测外周血 T 淋巴细胞计数,根据年龄及时调整感染预防及治疗方案,有望为 CKD 患者感染的防控提供新的思路。

参考文献

- 1 Levin A, Stevens PE, Bilous RW, *et al.* Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int Suppl*, 2013, 3(1): 1-150
- 2 陈灏珠,林果为. 实用内科学[M]. 13 版. 北京:人民卫生出版社, 2009: 2187-2203
- 3 高弼虎,张秀梅. 尿毒症血液透析患者 T 淋巴细胞亚群的变化[J]. *临床荟萃*, 2011, 26(5): 388-394
- 4 Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in

population - based studies: systematic review [J]. *BMC Public Health*, 2008, 8(1): 117-129

- 5 仲丽丽. 淮安地区老年人群慢性肾脏病流行病学调查 [J]. *中华全科医学*, 2013, 11(11): 1766-1767
- 6 Chiu YL, Shu KH, Yang FJ, *et al.* A comprehensive characterization of aggravated aging - related changes in T lymphocytes and monocytes in end - stage renal disease: the iESRD study[J]. *Immunity Ageing*, 2018, 15(1): 27
- 7 Freire PS, Montoni JD, Ribeiro ASM, *et al.* Miliary tuberculosis: a severe opportunistic infection in juvenile systemic lupus erythematosus patients[J]. *Rev Brasil Reumatol*, 2016, 56(3): 274-279
- 8 李晓颖,吴欣. 慢性肾脏病患者的免疫状态[J]. *现代医药卫生*, 2017, 33(18): 2805-2809
- 9 Van Riemsdijk IC, Baan CC, Loonen EHM, *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 Purificat*, 2003, 21(2): 158-162
- 10 张恒达,林洪丽,韩璐璐,等. 健康人群肾小球滤过率的增龄变化及其与营养、炎症和性激素的关联性研究[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2019, 8(2): 62-66
- 11 张亚丽. 慢性肾脏病患者 T 淋巴细胞亚群变化特点及其与感染的关系[D]. 呼和浩特:内蒙古医科大学, 2015: 1-36
- 12 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
- 13 谢明. 慢性肾功能不全患者 T 淋巴细胞亚群的检测意义[J]. *中国保健营养*, 2012, 22(9): 3553-3553

(收稿日期:2019-12-11)

(修回日期:2020-01-26)

(上接第 90 页)

- 8 Wang Y, Ding X, Hu H, *et al.* Long non - coding RNA lnc - PCTST predicts prognosis through inhibiting progression of pancreatic cancer by downregulation of TACC - 3 [J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(12): 3143-3154
- 9 Wu W, Chen F, Cui X, *et al.* LncRNA NKILA suppresses TGF - beta - induced epithelial - mesenchymal transition by blocking NF - kappaB signaling in breast cancer [J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(9): 2213-2224
- 10 Shi J, Zhang D, Zhong Z, *et al.* lncRNA ROR promotes the progression of renal cell carcinoma through the miR206/VEGF axis [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(4): 3782-3792
- 11 Yang F, Wu Q, Zhang L, *et al.* The long noncoding RNA KCNQ1DN suppresses the survival of renal cell carcinoma cells through downregulating c - Myc [J]. *J Cancer*, 2019, 10(19): 4662-4670
- 12 Zheng XL, Zhang YY, Lv WG. Long noncoding RNA ITGB1 promotes migration and invasion of clear cell renal cell carcinoma by downregulating Mel - 1 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23

(5): 1996-2002

- 13 Samadai N, Salehipour P, Ayati M, *et al.* A potential clinical significance of DAB2IP and SPRY2 transcript variants in prostate cancer [J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(12): 2018-2024
- 14 Ma N, Li S, Zhang Q, *et al.* Long non - coding RNA GAS5 inhibits ovarian cancer cell proliferation via the control of microRNA - 21 and SPRY2 expression [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(1): 73-82
- 15 Li Y, Chen H, She P, *et al.* microRNA - 23a promotes cell growth and metastasis in gastric cancer via targeting SPRY2 - mediated ERK signaling [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6): 8433-8441
- 16 Wang Z, Qin C, Zhang J, *et al.* MiR - 122 promotes renal cancer cell proliferation by targeting Sprouty2 [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(2): 1010428317691184
- 17 Wright KD, Mahoney Rogers AA, Zhang J, *et al.* Cooperative and independent functions of FGF and Wnt signaling during early inner ear development [J]. *BMC Dev Biol*, 2015, 15: 33

(收稿日期:2020-02-17)

(修回日期:2020-02-25)