

尿毒症患者免疫功能与营养状态的相关性分析*

龚英峰,李顺利,杜 勇,张贵松,杜金娥,张 伟,冯绍明,裴荣光(河北省唐山市滦县人民医院 063700)

【摘要】 目的 了解尿毒症患者免疫功能与营养状态的关系,为进一步研究尿毒症患者机体免疫功能的变化提供一定的理论依据。**方法** 选取 2013 年 10 月至 2014 年 5 月于该院肾病内科确诊为尿毒症且未进行透析治疗的患者 75 例为观察组,同期 15 名健康体检者为对照组,检测两组空腹静脉血液标本中的 T 细胞亚群 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 和免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM、补体 C3、C4 以及总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)、前清蛋白(PA)水平并进行相关性分析。**结果** 观察组 TP、ALB 和 PA 水平均显著低于对照组($P<0.001$);观察组 IgM、C3 水平低于对照组,差异具有统计学意义(分别为 $P<0.05$ 、 $P<0.01$),而 C4 水平明显高于对照组($P<0.001$);观察组 IgM、 $CD3^+$ 与 ALB 水平呈正相关(分别为 $r=0.48$, $P<0.01$; $r=0.47$, $P<0.01$),IgG、IgM、C3、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 与 PA 水平呈正相关(分别为 $r=0.46$, $P<0.01$; $r=0.51$, $P<0.01$; $r=0.56$, $P<0.01$; $r=0.54$, $P<0.01$; $r=0.49$, $P<0.01$);所有免疫学指标与 TP 无显著相关性。**结论** 尿毒症患者机体营养不良和免疫功能紊乱常常同时存在,而机体免疫功能紊乱和低下与营养不良状况具有显著相关性,机体营养不良是引起免疫功能紊乱的因素之一。

【关键词】 尿毒症; 营养不良; T 细胞亚群; 免疫功能

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.08.007 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)08-1042-03

Correlation analysis between immune function and nutritional status in uremic patients* GONG Ying-feng, LI Shun-li, DU Yong, ZHANG Gui-song, DU Jin'e, ZHANG Wei, FENG Shao-ming, PEI Rong-guang (The people's Hospital of Luanxian, Tangshan, Hebei 063700, China)

【Abstract】 Objective To understand the relationship between immune function and nutritional status in patients with uremia and provide a theoretical basis for further study in immune function. **Methods** 75 cases of patients with uremia in our hospital from October 2013 to May 2014 were selected as the observation group, at the same time 15 healthy were selected as the control group. T cell subsets $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$ and immunoglobulins IgA, IgG, IgM, complement C3, C4 and total protein, albumin, prealbumin levels were detected in fasting venous blood samples of the two groups and analyzed the correlation of these test items. **Results** levels of TP, ALB and PA in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.001$). levels of IgM, C3 in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$, $P<0.01$), and the difference was statistically significant, but levels of C4 were significantly higher than those in the control group ($P<0.001$). IgM, levels of $CD3^+$ were positively correlated with the levels of ALB in observation group ($r=0.48$, $P<0.01$; $r=0.47$, $P<0.01$), IgG, IgM, C3, $CD3^+$, $CD4^+$ were positively correlated with PA ($r=0.46$, $P<0.01$; $r=0.51$, $P<0.01$; $r=0.56$, $P<0.01$; $r=0.54$, $P<0.01$; $r=0.49$, $P<0.01$), and all immunology index were no significant correlation with TP. **Conclusion** Immune function disorder was significantly correlated with malnutrition, so the body's malnutrition may be the one of the factors causing immune function disorder.

【Key words】 uremia; malnutrition; T cell subset; immune function

大量研究显示,尿毒症患者机体存在免疫功能紊乱和低下,极易引发各种感染并发症,这些并发症是对尿毒症患者生存率和致残率产生严重影响的主要因素之一^[1]。另外,有研究报道,尿毒症及透析患者普遍存在营养不良,而营养不良与患者的炎症反应间又存在密切的关系^[2-3]。本文通过对反映机体营养状态的蛋白质成分及反映机体免疫功能的 T 细胞亚群和免疫球蛋白水平的测定,探讨营养不良对尿毒症患者机体免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 10 月至 2014 年 5 月于本院肾病内科确诊为尿毒症且未进行透析治疗的患者 75 例为观察组,其中男 36 例,女 39 例;年龄 30~72 岁,平均年龄(50.20 ± 10.40)岁。另选取同期 15 名健康体检者为对照组,其中男 7 例,女 8 例;平均年龄(48.78 ± 8.98)岁。两组人员的性别和年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 采集观察组及对照组清晨空腹静脉血液标本,将

* 基金项目:河北省医学科学研究重点课题(ZD20140069)。

作者简介:龚英峰,男,主管检验师,在职研究生,主要从事临床免疫学研究。

每份标本分别装于干燥试管(4 mL)和抗凝试管(抗凝剂为肝素钠,2 mL),干燥试管标本用离心机以 3 000 r/min 离心 10 min 后分离血清检测总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)、前清蛋白(PA)和免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM、补体 C3 及 C4 等生化指标,另一抗凝试管标本于采集后 6 h 内处理,用来检测 T 细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平。生化指标在日立 7180 全自动生化分析仪上检测,T 细胞亚群采用购自北京中杉金桥生物技术有限公司的过氧化物酶标记的碱性磷酸酶染色法试剂盒进行检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计分析软件对各组数据进行分析处理。对计量资料结果用 $\bar{x} \pm s$,两样本均数比较采用 *t* 检验,相关性采用 Pearson 相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 各组免疫球蛋白和补体水平比较($\bar{x} \pm s$,mg/dL)

分组	<i>n</i>	IgA	IgG	IgM	C3	C4
观察组	75	232.59±99.18	909.19±306.06	82.30±29.01 ^a	93.89±11.17 ^b	40.03±9.91 ^c
对照组	15	242.58±63.67	1 035.39±231.00	115.69±47.83	110.67±19.53	27.13±5.71

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 、^b $P < 0.01$ 、^c $P < 0.001$ 。

2.3 观察组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$ 、 $P < 0.001$ 、 $P < 0.001$),而 CD8⁺ 与对照组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 相关性分析表明,对照组 IgM、CD3⁺ 与 ALB 水平呈正相关,而 IgA、IgG、C3、C4、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 则与 ALB 无相关性;IgG、IgM、C3、CD3⁺、CD4⁺ 分别与 PA 水平呈正相关,而 IgA、C3、C4、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 则与 PA 水平无相关

2 结 果

2.1 观察组 TP、ALB 和 PA 水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.001$),见表 1。

表 1 各组蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	TP(g/L)	ALB(g/L)	PA(mg/L)
观察组	75	60.11±6.42 ^a	35.23±5.44 ^a	141.32±70.14 ^a
对照组	15	71.13±2.29	44.81±2.42	260.83±61.62

注:与对照组比较,^a $P < 0.001$ 。

2.2 观察组 IgA、IgG、IgM、C3 水平低于对照组,而 C4 水平高于对照组,其中,与对照组相比,IgA、IgG 差异无统计学意义($P > 0.05$),而 IgM、C3、C4 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 、 $P < 0.001$)。见表 2。

性;所有免疫学指标与 TP 无显著相关性。见表 4、5。

表 3 各组 T 淋巴细胞亚群比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	75	60.18±9.99 ^a	32.86±9.78 ^b	26.59±4.22	1.25±0.44 ^b
对照组	15	69.23±5.17	42.33±4.01	27.75±2.25	1.58±0.21

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 、^b $P < 0.001$ 。

表 4 观察组免疫球蛋白与各种蛋白的相关性

项目	IgA		IgG		IgM		C3		C4	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
TP	0.24	>0.05	0.21	>0.05	0.16	>0.05	0.19	>0.05	0.25	>0.05
ALB	0.21	>0.05	0.17	>0.05	0.48	<0.01	0.22	>0.05	0.17	>0.05
PA	0.19	>0.05	0.46	<0.01	0.51	<0.01	0.56	<0.01	0.20	>0.05

表 5 观察组 T 细胞亚群与各种蛋白的相关性

项目	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
TP	0.22	>0.05	0.19	>0.05	0.13	>0.05	0.21	>0.05
ALB	0.47	<0.01	0.23	>0.05	0.14	>0.05	0.27	>0.05
PA	0.54	<0.01	0.49	<0.01	0.19	>0.05	0.23	>0.05

3 讨 论

尿毒症患者由于体内长期大量毒素的潴留常常会导致其食欲减退,最终导致机体营养不良,另外,由于患者本身蛋白质分解增加及合成减少等因素,使体内的蛋白水平明显下降,本研究的结果也显示尿毒症患者 TP、ALB 和 PA 水平均明显降低。有研究发现,尿毒症患者机体的营养不良、炎症反应状态

和动脉粥样硬化常同时存在,称为营养不良-炎症反应-粥样硬化综合征^[4]。尿毒症患者营养不良的机制非常复杂,往往是由多种原因引起的,机体的炎症反应状态及体内大量毒素的存在可能是导致患者食欲下降、蛋白摄入不足、分解代谢增强的主要原因。目前评价患者营养状况的生化指标主要有 ALB、PA 和 TP。由于 ALB 半衰期长,并易受各种因素的影响,所以不

是很敏感,而 PA 半衰期较短,体内浓度低,是目前认为能够反映近期蛋白质代谢变化较灵敏的指标,可以更好地反映患者机体的营养状况^[5]。由于尿毒症是慢性疾病,所以 ALB 和 PA 均表现为明显降低。

免疫球蛋白和补体均属于非特异性免疫的重要指标,主要参与机体的体液免疫反应,所以其水平的高低直接反映机体体液免疫功能。当机体发生炎症反应时可引起体内免疫球蛋白和补体的升高。本研究结果显示,尿毒症患者虽然处于微炎症反应状态下,但是其体内的免疫球蛋白水平却较健康人群低,尤其以 IgM 降低最为显著,而补体成分中的 C3 降低 C4 却升高。补体 C3 是体内补体三种激活途径都参与的惟一成分,这也可能是造成患者体内 C3 水平降低的主要原因,由于体内大量的毒素不断地激活补体,导致消耗增多而引起的^[6]。而 C4 水平的升高与以往的研究结果不一致,考虑可能是机体残存体液免疫功能在各种物质的刺激下补体被激活而引起的非特异性免疫应答^[7]。尿毒症患者免疫球蛋白的降低除了与其体内 B 淋巴细胞数目减少、B 细胞产生免疫球蛋白的能力降低有关^[1],可能也与机体营养不良时机体合成免疫球蛋白减少有关,本研究的结果 IgG、IgM、C3 分别与 PA 水平呈正相关、IgM 与 ALB 水平呈正相关也证实了这一点。

T 淋巴细胞亚群是由一群功能不同的异质性淋巴细胞组成的,在形态学上很难加以区分,但是可以借助于其细胞膜表面的分子来进行区别,这些细胞膜表面的分子即为 T 淋巴细胞的表面标志^[8]。T 淋巴细胞在体内执行机体的细胞免疫功能,其中 CD4⁺是辅助性/诱导性 T 细胞的标志,CD8⁺是细胞毒性/抑制性 T 细胞的标志,CD3⁺是总淋巴细胞的重要标志。CD4⁺和 CD8⁺是主要的 T 细胞亚群,生理状态下两者相互制约、相互协调,以产生适度的免疫应答,共同维持机体免疫系统内环境的稳定,通常在既清除体内异物的同时又不损伤机体自身的组织^[9]。其中,CD4⁺/CD8⁺细胞比值是免疫调节功能的重要指标,作者可以从 CD4⁺/CD8⁺细胞比值来判断机体的细胞免疫功能状态。所以,研究 T 淋巴细胞亚群的组成及功能的变化情况,对于了解尿毒症及维持性血液透析患者机体细胞免疫功能以及掌握疾病的发生与发展具有非常重要的临床意义。本次研究结果与以往的相关报道相符,显示尿毒症患者透析前 CD3⁺、CD4⁺及 CD4⁺/CD8⁺比值均明显降低,而 CD8⁺则变化不明显,说明尿毒症患者体内细胞免疫功能已经遭到损伤,细胞免疫功能紊乱^[10]。造成尿毒症患者细胞免疫功能低下的机制非常复杂,目前认为主要与尿毒症毒素在体内大量蓄积以及机体酸中毒的潜在作用有关^[11]。尿毒症患者体内大量毒素和炎症因子造成外周血淋巴细胞凋亡加速而引起淋巴细胞总数明显下降,并且抑制 CD4⁺ T 淋巴细胞的分化过程^[12];另一方面,T 淋巴细胞的转化能力降低,导致机体的细胞免疫应答功能也相应地低下;还有尿毒症患者长期营养不良状况的存在,在一定程度上影响了淋巴细胞的转化功能,使 CD3⁺、

CD4⁺降低,最终引起整个机体细胞免疫功能明显缺陷,研究结果与此相符。

总之,尿毒症患者往往存在严重的营养不良和免疫功能紊乱,而机体的营养不良是导致患者免疫功能紊乱和低下的因素之一,两者存在一定的相关性。尿毒症患者营养不良状况的长期存在,终究会对机体免疫功能造成严重的影响,所以,为了避免免疫功能的紊乱首先要防止营养不良的发生。

参考文献

- [1] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:1897-1905.
- [2] Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis(MIA syndrome)[J]. Nephrol Dial Transplant, 2000, 15(7):953-960.
- [3] 姚少峰, 周健美, 袁自宏. 维持性血液透析患者微炎症状态与营养不良关系[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2007, 21(11):833-834.
- [4] 汪鹏, 张翠萍, 任伟, 等. 维持血液透析患者微炎症与营养及血脂的关系[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(9):1099-1102.
- [5] 李康慧, 尹友生, 覃源, 等. 维持性血液透析患者脂质代谢特征及其与前清蛋白关系的研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(3):229-231.
- [6] 何维, 曹雪涛, 熊思东, 等. 医学免疫学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2010:76.
- [7] 徐鹏, 张骅, 陈星华. On-line 血液透析滤过对维持性血液透析患者免疫功能的影响[J]. 疑难病杂志, 2011, 10(7):506-508.
- [8] 康熙雄. 实验诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009:216-217.
- [9] 龚非力. 医学免疫学[M]. 2 版. 北京:科学出版社, 2004:144-154.
- [10] 孙续禄. 尿毒症患者维持性血液透析对氧化应激及免疫功能的影响[J]. 中国医疗前沿, 2013, 8(12):56.
- [11] 史丹, 贾汝汉, 方辉, 等. 血液透析对尿毒症患者红细胞免疫功能和 T 细胞亚群的影响及其相关分析[J]. 中国医师杂志, 2005, 7(2):198-200.
- [12] Matthias G, Martina S, Urban S, et al. Molecular aspects of T and B-cell function in uremia [J]. Kidney Int, 2001, 59(78):206-211.

(收稿日期:2014-10-15 修回日期:2014-11-30)