

doi:10.11816/cn.ni.2024-236352



• 论 著 •

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



糖尿病肾病血液透析继发肺部感染患者免疫球蛋白及炎症因子和 T 细胞亚群水平

张俊伟¹, 窦婧¹, 韩慧仙¹, 王惠², 任建光², 张晓东³

(1. 太原市中心医院肾内科 2. 血液透析室 3. 实验室, 山西 太原 030009)

摘要: **目的** 分析免疫球蛋白、降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)和 T 细胞亚群在糖尿病肾病血液透析继发肺部感染患者中的水平变化特点。**方法** 选取 2021 年 3 月—2023 年 2 月太原市中心医院收治的 102 例接受血液透析的糖尿病肾病患者, 根据患者血液透析后是否发生肺部感染, 分为感染组 45 例和未感染组 57 例, 分析肺部感染对患者免疫球蛋白及炎症因子和 T 细胞亚群水平的影响。**结果** 感染组患者外周血 CD_3^+ 、 CD_4^+ 表达水平 $(70.63 \pm 14.02)\%$ 、 $(38.50 \pm 9.15)\%$ 和 CD_4^+/CD_8^+ (1.47 ± 0.27) 水平高于未感染组 $(P < 0.05)$, CD_8^+ 表达水平比较差异无统计学意义; 感染组患者血清免疫球蛋白 G(IgG)、IgA、IgM 水平高于未感染组 $(P < 0.05)$; 感染组患者血清 PCT、CRP 水平高于未感染组 $(P < 0.05)$ 。**结论** 糖尿病肾病血液透析继发肺部感染患者免疫功能较差、炎症反应明显。临床上可根据免疫球蛋白、PCT、CRP 和 T 细胞亚群水平变化监测患者病情。

关键词: 糖尿病肾病; 血液透析; 肺部感染; 免疫球蛋白; 降钙素原; C-反应蛋白

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

文章编号: 1005-4529(2024)17-2617-04

Immunoglobulins, inflammatory factors and T lymphocyte subsets of diabetic nephropathy and hemodialysis patients with secondary pulmonary infection

ZHANG Jun-wei, DOU Jing, HAN Hui-xian, WANG Hui, REN Jian-guang, ZHANG Xiao-dong
(Taiyuan Central Hospital, Taiyuan, Shanxi 030009, China)

Abstract: **OBJECTIVE** To observe the changes of levels of immunoglobulins, procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) and T lymphocytes subsets in the diabetic nephropathy (DN) and hemodialysis patients with secondary pulmonary infection. **METHODS** A total of 102 DN patients who received hemodialysis in Taiyuan Central Hospital from Mar 2021 to Feb 2023 were enrolled in the study and were divided into the infection group with 45 cases and the no infection group with 57 cases according to the status of pulmonary infection after the hemodialysis. The influence of pulmonary infection on the levels of immunoglobulins, inflammatory factors and T lymphocyte subsets was observed. **RESULTS** The expression levels of peripheral blood CD_3^+ , CD_4^+ and CD_4^+/CD_8^+ were respectively $(70.63 \pm 14.02)\%$, $(38.50 \pm 9.15)\%$ and (1.47 ± 0.27) higher in the infection group than in the no infection group $(P < 0.05)$, and there was no significant difference in the expression level of CD_8^+ between the two groups. The levels of serum immunoglobulin G (IgG), IgA and IgM of the infection group were higher than those of the no infection group $(P < 0.05)$. The levels of serum PCT and CRP of the infection group were higher than those of the no infection group $(P < 0.05)$. **CONCLUSION** The DN and hemodialysis patients with secondary pulmonary infection show the poor immune function and significant inflammatory response. It is necessary for the hospital to monitor the illness condition based on the changes of levels of immunoglobulins, PCT, CRP and T lymphocyte subsets

收稿日期: 2024-03-15; 修回日期: 2024-05-20

基金项目: 山西省卫健委基金资助项目(LJNX2019016)

作者简介: 张俊伟(1970—), 男, 本科, 主任医师, 研究方向: 肾炎、肾衰、腹膜透析

引用本文: 张俊伟, 窦婧, 韩慧仙, 等. 糖尿病肾病血液透析继发肺部感染患者免疫球蛋白及炎症因子和 T 细胞亚群水平[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(17): 2617-2620. doi:10.11816/cn.ni.2024-236352

Key words: Diabetic nephropathy; Hemodialysis; Pulmonary infection; Immunoglobulin; Procalcitonin; C-reactive protein

肺部感染作为糖尿病肾病血液透析患者的常见并发症,不仅影响患者的透析治疗,降低生活质量,而且继发肺部感染也是导致糖尿病肾病血液透析患者死亡的重要原因之一^[1-2]。糖尿病肾病血液透析继发肺部感染的高危因素较为复杂,可能与高血糖、免疫功能低下、低白蛋白水平、营养不良、长时间透析等因素有关^[3]。高血糖使肺部感染病原菌容易繁殖,并抑制中性粒细胞与单核细胞的吞噬功能,降低患者免疫力。故本研究重点从血清免疫球蛋白 G (Immune globulin G, IgG)、IgA、IgM 水平变化以及外周血 T 细胞亚群 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺ 表达水平的角度展开分析。降钙素原 (Procalcitonin, PCT) 与 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是临床常用的感染诊断标志物,在感染早期阶段 PCT 和 CRP 就显著升高^[4-5]。目前尚未有研究分析糖尿病肾病血液透析继发肺部感染患者血清 PCT、CRP 水平的动态变化特征。本研究分析免疫球蛋白、PCT、CRP 和 T 细胞亚群在糖尿病肾病血液透析继发肺部感染患者中的水平变化特征,为糖尿病肾病血液透析患者继发肺部感染的诊治提供参考,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象 选取 2021 年 3 月—2023 年 2 月太原市中心医院收治的 102 例接受血液透析的糖尿病肾病患者为研究对象。本研究符合《赫尔辛基宣言》原则,获得太原市中心医院医学伦理委员会审核批准。纳入标准:(1)符合糖尿病肾病的诊断标准^[6]。(2)处于尿毒症期。(3)接受长期血液透析,血液透析时间≥3 个月。(4)研究对象均签署知情同意书。排除标准:(1)其他原因导致的肾病。(2)合并心脑血管疾病、肝功能不全、血液病等。(3)既往有恶性肿瘤、自身免疫性疾病、巨细胞病毒感染、艾滋病病毒感染等病史。(4)既往有免疫抑制剂应用史。(5)既往有放化疗史。(6)既往有脾切除史。根据糖尿病肾病患者血液透析后是否发生肺部感染,分为感染组 45 例和未感染组 57 例。肺部感染诊断依据:患者为医院感染,痰培养或血培养明确检出病原菌。

1.2 方法

1.2.1 实验室检测 于感染患者出现感染症状时采集所有患者外周静脉血,使用日立-7600 全自动生化分析仪及其配套试剂[日立(中国)有限公司],

采用免疫散射比浊法检测血清 IgG、IgA、IgM 水平。采用化学发光免疫分析法检测血清 PCT 水平,试剂盒(深圳新产业生物医学工程股份有限公司);免疫比浊法检测 CRP 水平,试剂盒(日立生物科技股份有限公司)。采集的外周血加入抗凝剂离心制备单细胞悬浮液。使用 FACSC Caliber 流式细胞仪采用荧光染色标记法检测 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺ 表达占 T 细胞的百分比。荧光单克隆抗体试剂盒购自 CD 公司。

1.2.2 资料收集 查阅患者就诊病历以及血生化检查报告单,记录患者的性别、年龄、血液透析时间、体质指数、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白、血清白蛋白、天门冬氨酸氨基转移酶、血尿酸、血肌酐等资料。

1.3 统计分析 使用 SPSS 22.0 统计分析软件。满足正态分布的计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;组内多个治疗时间点比较采用方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料以例(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 感染组与未感染组患者一般资料 感染组与未感染组患者性别、年龄、血液透析时间、体质量指数、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白、血清白蛋白、天门冬氨酸氨基转移酶、血尿酸及血肌酐水平比较,差异无统计学意义,见表 1。

表 1 感染组与未感染组患者一般资料比较
Table 1 Comparison of the baseline data between the infection group and the no infection group

一般资料	感染组 (<i>n</i> = 45)	未感染组 (<i>n</i> = 57)	统计量	<i>P</i> 值
性别(男)	20	24	0.056	0.813
年龄(岁)	65.18 ± 7.20	64.32 ± 6.54	0.631	0.530
血液透析时间(月)	10.96 ± 2.14	11.83 ± 3.07	1.616	0.109
体质量指数(kg/m ²)	22.37 ± 2.08	21.77 ± 1.95	1.498	0.137
空腹血糖(mmol/L)	6.89 ± 0.62	7.05 ± 0.63	1.282	0.203
餐后 2 h 血糖 (mmol/L)	9.16 ± 1.12	9.08 ± 1.30	0.328	0.744
糖化血红蛋白(%)	6.65 ± 0.67	6.43 ± 0.64	1.689	0.094
血清白蛋白(g/L)	35.29 ± 5.12	34.88 ± 6.03	0.364	0.717
天门冬氨酸氨基转 移酶(U/L)	23.57 ± 3.46	24.05 ± 3.82	0.657	0.513
血尿酸(μmol/L)	502.75 ± 44.25	516.20 ± 59.18	1.269	0.207
血肌酐(μmol/L)	783.39 ± 60.27	774.95 ± 76.42	0.607	0.546

2.2 感染组与未感染组患者血清免疫球蛋白水平 感染组患者血清 IgG、IgA、IgM 水平均高于未感染组($P<0.05$),见表 2。

表 2 感染组与未感染组的血清免疫球蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$,g/L)

Table 2 Comparison of the levels of serum immunoglobulins between the infection group and the no infection group($\bar{x}\pm s$,g/L)

指标	感染组 ($n=45$)	未感染组 ($n=57$)	t 值	P 值
IgG	10.37±2.58	6.59±1.62	9.038	<0.001
IgA	1.20±0.35	0.91±0.23	5.032	<0.001
IgM	1.69±0.42	1.43±0.37	3.319	0.001

2.3 感染组与未感染组患者血清 PCT、CRP 水平 感染组患者血清 PCT、CRP 水平均高于未感染组($P<0.05$),见表 3。

表 3 感染组与未感染组的血清 PCT、CRP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of the levels of serum PCT and CRP between the infection group and the no infection group($\bar{x}\pm s$)

指标	感染组 ($n=45$)	未感染组 ($n=57$)	t 值	P 值
PCT($\mu\text{g/L}$)	1.12±0.28	0.38±0.09	18.783	<0.001
CRP(mg/L)	10.24±2.53	2.76±0.69	21.363	<0.001

2.4 感染组与未感染组患者外周血 T 细胞亚群水平 感染组患者外周血 CD_3^+ 、 CD_4^+ 表达水平高于未感染组($P<0.05$), CD_8^+ 表达水平比较差异无统计学意义, $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$ 高于未感染组($P<0.05$),见表 4。

表 4 感染组与未感染组患者外周血 T 细胞亚群水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of the levels of peripheral blood T lymphocytes between the infection group and the no infection group($\bar{x}\pm s$)

指标	感染组 ($n=45$)	未感染组 ($n=57$)	t 值	P 值
CD_3^+ (%)	70.63±14.02	64.85±10.33	2.397	0.018
CD_4^+ (%)	38.50±9.15	34.11±8.26	2.541	0.013
CD_8^+ (%)	26.21±6.27	25.18±6.24	0.826	0.411
$\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$	1.47±0.27	1.35±0.23	2.423	0.017

3 讨论

肺部感染是糖尿病肾病血液透析患者的常见并发症,目前研究认为引起肺部感染的机制包括四

点^[7-8]:第一,糖尿病肾病患者本身血糖水平较高,有利于病原菌感染与繁殖;第二,糖尿病肾病血液透析患者免疫力较差,肺泡吞噬细胞杀灭病原菌的能力减弱;第三,糖尿病引起机体肺部微血管病变,肺组织对氧气的弥散功能异常,气体交换功能减弱,也会增加肺部感染风险;第四,支气管黏膜纤毛运动减弱,黏膜屏障对致病菌的抵抗能力下降。上述因素共同作用增加肺部感染风险,而且肺部感染也会进一步引起免疫功能减退,加重病情发展。

本研究结果显示,感染组患者外周血 CD_3^+ 、 CD_4^+ 表达水平高于未感染组, CD_8^+ 表达水平比较差异无统计学意义, $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$ 高于未感染组。T 细胞根据其细胞表面标志物分为 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ T 细胞,是参与免疫应答的主要 T 细胞亚群,在接受抗原刺激后迅速活化、参与炎症反应、发挥细胞免疫功能^[9-10]。正常情况下, CD_3^+ 、 CD_4^+ 和 CD_8^+ T 细胞百分率维持平衡状态^[11]。当发生感染后,T 细胞亚群百分率也随之改变,主要表现为 CD_3^+ 和 CD_4^+ T 细胞百分率上升^[12]。

免疫球蛋白是免疫系统的重要组成部分,属于免疫活性分子,作用是抗原识别受体、分化抗原。本研究发现,感染组血清 IgG、IgA、IgM 水平高于未感染组。IgG 是血清免疫球蛋白的主要成分,约占血清中免疫球蛋白总含量的 75%,当机体免疫细胞被抗原激活后,浆细胞分泌大量的 IgG,与抗原特异性结合^[13]。IgA 在血清免疫球蛋白的占比仅次于 IgG,占 10%~20%,主要存在于呼吸道黏膜组织中,能抑制致病菌附着于呼吸道上皮,发挥重要的免疫屏障作用^[14]。IgM 主要由脾脏和淋巴结中浆细胞分泌合成,具有杀菌、激活补体、免疫调理和凝集作用,在 B 细胞介导体液免疫的早期阶段,机体血清 IgG 尚分泌不充足,故在感染早期主要由 IgM 发挥抗感染作用,在临床上 IgM 通常被视为早期感染的标志物^[15-16]。

PCT 是降钙素的前肽,正常情况下血液中 PCT 浓度很低,而在发生感染后 PCT 在早期即可短时间迅速升高^[17-18]。在受到致病菌感染时,脂多糖、细菌毒素和炎症介质诱导下 CALC-1 基因表达,进一步分泌更多的 PCT^[19]。CRP 是全身性炎症反应急性期的标志物,CRP 可与脂蛋白结合,激活补体系统,产生大量炎症介质。目前研究^[20-21]发现,血清 CRP 水平降低与糖尿病肾病的发生及预后有一定关联,但与糖尿病肾病血液透析继发肺部感染是否相关尚不可知。本研究发现,感染组血清 PCT、CRP 水平高于未感染组;这与既往研究^[22-23]观点相似。杨琨

等^[24]研究报道表示,血液透析患者继发肺部感染患者的血清 PCT 水平高于未感染患者,PCT 高水平是血液透析继发肺部感染的高危因素。

综上所述,糖尿病肾病血液透析继发肺部感染患者免疫功能较差、炎症反应明显。临床上可根据外周血 T 细胞亚群、血清免疫球蛋白以及 PCT、CRP 监测患者病情变化。

参考文献

[1] 应莹,陈绍娟,何灵燕. 糖尿病肾病患者血液透析合并肺部感染的影响因素及治疗后疗效分析[J]. 中国医师杂志,2023,25(5):744-747.

[2] 朱德礼,李建平,张元丽,等. 糖尿病肾病患者血液透析期肺部感染特点及参芪固肾汤疗效分析[J]. 中国病原生物学杂志,2023,18(9):1096-1100.

[3] 许春香,李晔,蒋建中. 老年 2 型糖尿病肾病血液透析期间肺部感染的危险因素分析[J]. 中南医学科学杂志,2021,49(5):536-539.

[4] Kamat IS,Ramachandran V,Eswaran H,*et al.* Procalcitonin to distinguish viral from bacterial pneumonia:a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Infect Dis,2020,70(3):538-542.

[5] Zakariah NA,Bajuri MY,Hassan R,*et al.* Is procalcitonin more superior to hs-CRP in the diagnosis of infection in diabetic foot ulcer? [J]. Malays J Pathol,2020,42(1):77-84.

[6] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志,2021,37(3):255-304.

[7] 陈铅琴,侯涛. 糖尿病肾病患者肺部感染的病原菌分布及危险因素[J]. 公共卫生与预防医学,2022,33(2):137-139.

[8] 王爱媛,张婷,李春双,等. 糖尿病肾病患者血 CD64、Alb、IL-6 表达及其与合并肺部感染的关系和预后影响因素[J]. 中国老年学杂志,2022,42(3):547-550.

[9] Natalini A,Simonetti S,Favaretto G,*et al.* OMIP-079: cell cycle of CD₄⁺ and CD₈⁺ naive/memory T cell subsets, and of Treg cells from mouse spleen[J]. Cytometry A,2021,99(12):1171-1175.

[10] Nishida K,Kawashima A,Kanazawa T,*et al.* Clinical importance of the expression of CD₄⁺CD₈⁺ T cells in renal cell carcinoma[J]. Int Immunol,2020,32(5):347-357.

[11] Saigusa R,Winkels H,Ley K. T cell subsets and functions in atherosclerosis[J]. Nat Rev Cardiol,2020,17(7):387-401.

[12] Kruglova TS,Fomina DS. The informative value of CD₃⁺CD₄⁺ and CD₃⁺CD₈⁺ T-cell count and cHIS scale as predictors of severe COVID-19 when using interleukin-6 receptor blockers in the in-hospital setting[J]. Ter Arkh,2022,94

(11):1294-1302.

[13] Nguyen-Contant P,Embong AK,Kanagaiah P,*et al.* S protein-reactive IgG and memory B cell production after human SARS-CoV-2 infection includes broad reactivity to the S2 subunit[J]. mBio,2020,11(5):e01991-e01920.

[14] van Elslande J,Houben E,Depypere M,*et al.* Diagnostic performance of seven rapid IgG/IgM antibody tests and the Euroimmun IgA/IgG ELISA in COVID-19 patients[J]. Clin Microbiol Infect,2020,26(8):1082-1087.

[15] Sun BQ,Feng Y,Mo XN,*et al.* Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients[J]. Emerg Microbes Infect,2020,9(1):940-948.

[16] Padoan A,Cosma C,Sciacovelli L,*et al.* Analytical performances of a chemiluminescence immunoassay for SARS-CoV-2 IgM/IgG and antibody kinetics [J]. Clin Chem Lab Med,2020,58(7):1081-1088.

[17] Sui YD,Xin WN,Feng LL. Comparison of the clinical application values of PCT,hs-CRP and SAA detection in the early diagnosis of sepsis[J]. Pak J Med Sci,2020,36(7):1683-1687.

[18] Xu YB,Ouyang Y,Zhao D. Curative effects of vancomycin and cefotaxime combined with gamma globulin respectively in neonatal septicemia and their influences on PCT,CRP and hs-CRP[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2020,24(8):4486-4494.

[19] Le YJ,Shi YW. MALAT1 regulates PCT expression in sepsis patients through the miR-125b/STAT3 axis[J]. J Clin Lab Anal,2022,36(5):e24428.

[20] Bilgin S,Kurtkulagi O,Atak Tel BM,*et al.* Does C-reactive protein to serum albumin ratio correlate with diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus? The CARE TIME study[J]. Prim Care Diabetes,2021,15(6):1071-1074.

[21] Liu LL,Gao BX,Wang JW,*et al.* Reduction in serum high-sensitivity C-reactive protein favors kidney outcomes in patients with impaired fasting glucose or diabetes[J]. J Diabetes Res,2020,2020:2720905.

[22] 任洁,何然,印霞,等. PCT 和 D-D 及血流变学与慢性肾病血液透析继发肺部感染的关系分析[J]. 热带医学杂志,2023,23(12):1733-1737,1793.

[23] 荆堂堂,沈冬明,严春霞. 慢性肾脏病血液透析期间合并感染患者血清 PCT、HCT、ALB 水平变化及其临床意义[J]. 海南医学,2023,34(6):845-848.

[24] 杨琨,李沁芸,刘佳丽,等. 降钙素原与白细胞计数联合检测在维持性血液透析患者合并肺部感染中的临床诊断价值[J]. 临床肾脏病杂志,2020,20(7):557-561.