

● 文献综述 ●

慢性肾功能衰竭细胞免疫功能研究现状

李红 指导 杨霓芝

(广东省中医院 广州 510120)

关键词 细胞免疫功能 慢性肾功能衰竭 综述

中图分类号 R 692.5

文献标识码 A

文献编号: 1671-4040(2004)04-0082-02

慢性肾功能衰竭(CRF)是各种病因引起肾脏损害和进行性恶化的结果。CRF 患者易并发各种感染,临床统计占 80%以上^[1]。是慢性肾功能衰竭加剧的主要因素,又是致患者死亡的主要原因之一。患者易感染部位为呼吸道、泌尿道和肠道。本病患者的结核病发生率远高于一般人群。随着透析治疗方法的广泛开展,本病患者的乙型肝炎交叉感染发生率明显增高;肿瘤的发生率也较一般人群为高。本病患者并发上述疾病往往缺少典型的临床表现,说明 CRF 患者对炎症的反应能力是减低的^[2]。另外尿毒症患者对疫苗(如乙型肝炎疫苗)接种的反应均明显降低^[3]。1985 年,Hume 等发现 CRF 患者移植肾的排斥反应出人意料地弱,移植皮肤的生存时间也延长^[2]。诸多研究表明 CRF 存在免疫功能及防御机能减退。免疫功能低下,主要以细胞免疫损伤为主,T 淋巴细胞总数减少及功能缺陷、白细胞介素-2(IL-2)活性减低,T 淋巴细胞亚群比例失常。

临床上检测外周血中 T 细胞亚群或 Th/Ts 比值,有助于了解机体的免疫状态和某些疾病的辅助诊断或发病机制^[4]。早期的研究发现尿毒症患者血 T 与 B 淋巴细胞都减少,T 淋巴细胞数相对更低^[5]。体外实验表明尿毒症和透析患者循环中 T 细胞计数中度下降(包括总的 T 细胞计数和调节性 T 细胞亚群),维持透析后可改善。尿毒症和透析患者 CD3⁺和 CD4⁺T 细胞亚群保持平衡状态,透析并不影响两者的比例^[6]。张庆怡等应用 McAb 检测 20 例 CRF 患者,结果 CRF 病人的 CD3、CD4 较正常人显著下降,而 CD8 较正常显著增高,CD4/CD8 比值较正常显著下降。Scr 与 CD3、CD4、CD4/CD 比值呈显著负相关,与 CD8 无显著相关性。BUN 与 CD4、CD4/CD8 比值呈显著负相关,与 CD3、CD8 无显著相关性^[7]。王丽萍等观察 CRF 80 例患者,结果 CD3、CD4、CD8 细胞及 CD4/CD8。细胞比值均显著下降,并且在衰竭期和尿毒症期更明显。这些都说明 CRF 患者 T 细胞免疫功能是处于低下或紊乱状态^[8]。

CRF 细胞免疫损伤还表现在患者的 NK 细胞活性明显减低。NK 细胞主要参予机体的非特异性免疫过程,机体抗肿瘤能力的强弱与它的活性的强弱密切相关。血液透析能使 NK 细胞活性增强,但不能使其恢复正常,这可能与清除体内

滞留的毒性物质和消除免疫紊乱的因素有关^[9]。但又有报道血液透析后 NK 细胞活性明显低于血液透析前,即是说血透不能改善 NK 细胞活性^[9]。国内用流式细胞仪分析了 15 例终末期肾衰(ESRF)患者 T 淋巴细胞亚群,结果 CD1(为 NK 细胞表面抗原,可反映 NK 细胞水平)较正常人有明显下降,并发现与血清肌酐水平无明显相关性^[10]。

马路等观察了 40 例 CRF 患者 PHA 刺激 T 淋巴细胞转化和 IL-2 的诱生能力,结果表明,CRF 病 T 淋巴细胞转化及 IL-2 的诱生能力较正常对照组显著降低($P < 0.01$)^[11]。国外研究发现血透患者 T 淋巴细胞合成 IL-2 障碍,细胞膜 IL-2 受体表达自发性增加,血循环中 IL-2 受体水平升高^[12],Th 细胞功能受损,这些可使迟发性变态反应减低和抗体生成减少。研究发现尿毒症患者 IL-2 生成减少,当给予外源性重组 IL-2 后,可纠正 T 细胞的低反应性。提示 IL-2 消耗过多致生物利用度下降可能是 T 细胞对抗原反应性下降的原因。这一理论为联合应用 IL-2 和重组的乙肝疫苗接种原对乙肝疫苗无反应者提供了理论基础^[6]。

另外 CRF 患者中性粒细胞吞噬功能降低,其原因是因尿毒症毒素抑制产生和释放纤维连接蛋白(Fn),使这种对中性粒细胞吞噬功能有协调作用的蛋白血浆浓度明显降低,从而减弱中性粒细胞的吞噬功能。此外,Fn 对网状内皮系统有调控作用,以维持机体的免疫平衡^[2]。

基于上述,CRF 患者细胞免疫功能的受损、紊乱,是一个漫长而复杂的过程,从肾脏病的发生到肾功能衰竭整个过程都存在损伤免疫的各种因素。首先,患者血清中大量代谢产物和毒性物质的滞留,目前较公认的毒素有高血磷、甲状旁腺激素(PTH)、极低密度脂蛋白(VLDL)^[9],尤其是中分子物质可抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的功能,使淋巴细胞转化反应能力及白细胞趋化反应能力降低。如将 CRF 患者的淋巴细胞放入正常人血清作培养,其淋巴细胞功能常可恢复正常。行血液透析或肾移植术成功的患者,多数免疫功能将恢复正常。这些说明,CRF 患者的免疫功能降低,并非淋巴细胞本身有缺陷,而是尿毒症毒素发挥作用的结果^[2]。此外,CRF 患者同时存在贫血、营养不良、代谢性酸中毒等使机体抵抗力下降的诸多因素。管益君等对 51 例 CRF 同步做有关

的“心脏药物”。北大维新的血脂康在国内也被中华医学会作为重点推广药物,自 1996~2003 年组织的全国范围的大型 RCT 7 年中期结果 2001 年 11 月通过卫生部验收,也证明降 LDL-C 带来的有益效应,血脂康也由众多临床及基础研究证明是含有洛伐他汀及其他具有降脂以外的有益成份

的天然类他汀制剂,不但成为目前我国市场上广泛应有的药物,而且已经在新加坡、中东等亚洲国家开拓市场的具我国特色的调脂药。

(收稿日期: 2004-04-16)

肾功能指标及 T 淋巴细胞亚群检测,结果白蛋白 (Alb)、血红蛋白 (Hb) 越低,其细胞免疫功能亦越低,细胞免疫功能低下与 Alb 及 Hb 的降低密切相关 ($P < 0.05$)^[3]。故临床上应重视肾衰患者 Alb 和 Hb 合理纠正,对提高机体的细胞免疫功能,预防继发感染均大为有益。而营养不良亦包括锌、硒、维生素 B₆ 及必需氨基酸等的缺乏^[2]。其中锌是人体多种酶的组成因子或激活因子,缺锌也能使免疫功能减低,造成机体抵抗力减弱;锌还是 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞构成的元素。通过补锌疗法,大部分患者 E- 玫瑰花结试验和淋巴细胞转化试验明显改善,血中免疫球蛋白 IgG、IgM、补体 C3 明显升高,感染发生率明显降低。硒可促进淋巴细胞抗体产生,提高肺泡中谷胱甘肽过氧化酶的活性,加强中性粒细胞的吞噬功能,所以缺硒也是易感染的原因之一^[2]。导致 CRF 病人细胞免疫功能低下是原发因素还是继发因素,尚有待于进一步研究,而寻找理想的免疫调节剂来调整 CRF 患者细胞免疫功能是目前研究的重点之一。

随着我国免疫学的发展,人们开始着手探讨中医证与免疫的关系,希望从免疫方面找到证的微观指标。如有人对 61 例不同病种的脾虚证患者进行植物血凝素 (PHA) 皮试、淋巴细胞转化试验、T 淋巴细胞非特异性酯酶 (ANAE) 标记法、活性 E- 花环形成试验等测定,发现这些指标明显低于正常^[4]。脾虚证患者 T 淋巴细胞亚群的变化基本上是外周总 T 细胞数减少,CD4 细胞百分数降低,CD8 细胞相对升高,CD4/CD8 比值降低。提示辅助性 T 细胞 (TH) 细胞减少,抑制性 T 细胞 (Ts) 增加和功能亢进可能是引起细胞免疫功能低下的重要因素。然而也有报道脾虚证 T 淋巴细胞转化率和 OKT₄ 明显下降,OKT₈ 亦比正常对照组低。认为可能是脾虚早期或中期机体代偿的结果^[5]。临床上,根据多病种肾虚证的检测结果,肾虚证患者多项的细胞免疫指标(包括淋巴细胞转化率、ANAE 阳性细胞数、E- 花环形成率、NK 细胞活性、ConA 诱导的抑制性 T 细胞活性、IL-2 活性、胸腺素活性以及红细胞免疫粘附活性等)均明显低于正常,而且一般是肾阳虚证比肾阴虚证更低。表明肾虚(肾阴虚或肾阳虚)患者细胞免疫功能普遍低下^[5]。肾虚患者 T 细胞亚群的检测结果,大多数是外周总 T 细胞数减少,CD4 (OKT₄) 细胞百分数降低,CD8 (或 OKT₈) 细胞百分数增高,CD4/CD8 比值降低。提示辅助性 T 细胞减少、抑制性 T 细胞增多和功能亢进可能是能引起细胞免疫功能低下的重要因素^[5]。

近年来,中医药对 CRF 的治疗及整体调节作用已受到肾病医学界的关注,而中医药对 CRF 免疫功能的影响也越来越引起广大学者的重视。如淫羊藿可以改善 5/6 肾切除慢性肾功能衰竭大鼠细胞免疫功能和降低大鼠的死亡率^[6]。廖洪军等用传统中药淫羊藿对 34 例透析充分的维持性血液透析患者进行治疗,结果提示中药淫羊藿可以起到改善血液透析患者细胞免疫功能和生存质量的作用^[7]。管益君等用口服冬虫夏草治疗 28 例 CRF 患者,经配对 *t* 检验,OKT₄、OKT₄/OKT₈ 明显升高 (P 均 < 0.05),肾功能各指标均有明显改善 ($P < 0.05 \sim 0.01$),显示冬虫夏草可明显改善肾衰患者的肾功能状态和提高细胞免疫功能^[3]。杨焕荣等在西药治疗的基础上加用黄芪,治疗组治疗后 OKT₄ 降低,OKT₄/OKT₈ 升高,与治疗前比较, $P < 0.01$,而对 CRF 的体液免疫无影响,证

明黄芪具有调整 CRF 患者细胞免疫的作用^[8]。苗勇等在冷冻术制作兔慢性肾功能衰竭模型的基础上,对中药制剂“扶肾液 7 号”对免疫功能的影响进行研究,结果该方能增加肾衰状态下的 T 淋巴细胞各亚群的数量,提高免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 的含量,增强中性粒细胞的吞噬功能^[9]。这些都证实中医药对 CRF 免疫功能具有一定的调节作用。但是,这方面的研究常限于单药或单方的研究,基于 CRF 的复杂性,单方或单药的治疗是远远不够的。因此,在中医学的宝库中寻找最佳的组方还需要进一步深入的研究,而中医方药对 CRF 患者细胞免疫的调节作用机制以及 CRF 细胞免疫与中医“证”的关系尚待阐明。

参考文献

- [1]管益君.慢性肾衰例临床分析[J].山东医药,1987,5(6):26
- [2]吴国荃.慢性肾功能衰竭及替代治疗[M].北京:北京出版社,1997.139
- [3]陈香美.实用肾脏病学[M].北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1995.441
- [4]沈关心,周汝麟.现代免疫学实验技术[M].武汉:湖北科学出版社,1998.296
- [5]王海燕.肾脏病学[M].北京:人民卫生出版社,1996.1385~1402
- [6]董德长.实用肾脏病学[M].上海:上海科学技术出版社,1999.781~782
- [7]张庆怡,矣介玉.慢性肾功能衰竭病人外周血 T 细胞亚群的观察[J].中华肾脏病杂志,1991,7(4):232
- [8]王丽萍,杜建.慢性肾功能衰竭患者免疫功能状态的临床研究[J].中级医刊,1998,33(9):7~9
- [9]Pisa P, et al. Depression in Spontaneous cell-mediated cytotoxicity occurs during hemodialysis[J]. Clin Nephrol, 1987, 27: 289
- [10]程庆烁.流式细胞仪分析终末期肾衰淋巴细胞亚群的变化[J].中华内科杂志,1991,30(8):506
- [11]马路,周文华,顾华,等.慢性肾功能衰竭病人 T 淋巴细胞转化及 IL-2 诱生能力的研究[J].白求恩医科大学学报,1992,18(1):64~65
- [12]Gerd W, Ulrich K, et al. Soluble interleukin 2 receptor and tissue polypeptide antigen serum concentrations in end-stage renal failure[J]. Nephron, 1990, 56: 157
- [13]管益君,胡昭,侯明,等.冬虫夏草对慢性肾功能衰竭 T 细胞亚群的影响[J].中国中西医结合杂志,1992,12(6):338~339
- [14]许长照.脾虚证免疫状态的研究 -61 例分析[J].南京中医学院学报,1984,(4):38
- [15]骆和生,罗鼎辉.免疫中药学[M].北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1999.12
- [16]程庆烁,师锁柱,廖洪军,等.淫羊藿对 5/6 肾功能大鼠细胞免疫功能影响[J].中国中西医结合杂志,1993,13(特集):238
- [17]廖洪军,陈香美,李文戈,等.淫羊藿对血液透析患者生存质量及细胞免疫功能的影响[J].中国中西医结合杂志,1995,15(4):202~204
- [18]杨焕荣,马景春,王秀平,等.黄芪对慢性肾功能衰竭患者免疫功能的影响[J].中西医结合实用临床急救,1997,4(9):404
- [19]苗勇,齐静.扶肾液 7 号对实验性兔慢性肾功能衰竭免疫功能的影响[J].天津中医,1999,16(1):29~31

(收稿日期:2003-12-20)