

2型糖尿病并发慢性肾脏病患者外周血T淋巴细胞亚群变化与肾血管内皮功能障碍的相关性分析

王希敏

(天津市南开医院全科医学科,天津 300100)

摘要:目的 探讨2型糖尿病并发慢性肾脏病患者外周血T淋巴细胞亚群变化与肾血管内皮功能障碍的相关性。方法 选取2018年1月-2020年2月我院收治的2型糖尿病并发慢性肾脏病患者110例作为研究1组,同时选取同时间段我院收治的单纯2型糖尿病患者110例作为研究2组,另外选取同时间段在我院体检的健康人群110例作为对照组。比较三组人群外周血T淋巴细胞亚群水平、肾血管内皮功能、FMD、分析2型糖尿病并发慢性肾脏病患者外周血T淋巴细胞亚群变化与肾血管内皮功能障碍的相关性。结果 研究1组CD3⁺、CD8⁺低于研究2组、对照组,CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺高于研究2组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);研究1组ET-1、sICAM-1等肾血管内皮功能指标高于研究2组、对照组,FMD小于研究2组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);2型糖尿病并发慢性肾脏病患者CD3⁺、CD8⁺与肾血管内皮功能障碍发生呈负相关($r=-0.513, P<0.05, r=-0.645, P<0.05$),CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺高与肾血管内皮功能障碍发生呈正相关($r=0.428, 0.511, P<0.05$)。结论 在2型糖尿病并发慢性肾脏病的期间,外周血T淋巴细胞亚群发挥着重要的作用,同时外周血T淋巴细胞亚群变化与肾血管内皮功能障碍的发生存在明显的关系,可以根据分析结果对患者进行相应的治疗。

关键词:2型糖尿病;慢性肾脏病;外周血T淋巴细胞亚群;肾血管内皮功能障碍

中图分类号:R587.1;R69

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.23.021

文章编号:1006-1959(2021)23-0077-03

Correlation Analysis of T Lymphocyte Subsets in Peripheral Blood with Renal Vascular Endothelial Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Chronic Kidney Disease

WANG Xi-min

(Department of General Medicine, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between the changes of peripheral blood T lymphocyte subsets and renal vascular endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with chronic kidney disease. Methods A total of 110 patients with type 2 diabetes complicated with chronic kidney disease admitted to our hospital from January 2018 to February 2020 were selected as the study group 1, 110 patients with simple type 2 diabetes admitted to our hospital at the same time period were selected as the study group 2, 110 healthy people who underwent physical examination in our hospital at the same time period were selected as the control group. The levels of peripheral blood T lymphocyte subsets, renal vascular endothelial function, FMD were compared among the three groups. The correlation between the changes of peripheral blood T lymphocyte subsets and renal vascular endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with chronic kidney disease was analyzed. Results CD3⁺ and CD8⁺ in study group 1 were lower than those in study group 2 and control group, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were higher than those in study group 2 and control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The renal vascular endothelial function indexes such as ET-1 and sICAM-1 in study group 1 were higher than those in study group 2 and control group, and FMD was lower than that in study group 2 and control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). CD3⁺ and CD8⁺ in patients with type 2 diabetes complicated with chronic kidney disease were negatively correlated with the occurrence of renal vascular endothelial dysfunction ($r=-0.513, P<0.05, r=-0.645, P<0.05$). The high levels of CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were positively correlated with the occurrence of renal vascular endothelial dysfunction ($r=0.428, 0.511, P<0.05$). Conclusion During the period of type 2 diabetes complicated with chronic kidney disease, peripheral blood T lymphocyte subsets play an important role. At the same time, there is a significant relationship between the changes of peripheral blood T lymphocyte subsets and the occurrence of renal vascular endothelial dysfunction, which can be treated according to the analysis results.

Key words: Type 2 diabetes; Chronic kidney disease; Peripheral blood T lymphocyte subsets; Renal vascular endothelial dysfunction

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)指各种因素导致的慢性肾脏功能、结构异常现象,主要有肾功能正常或者是不正常的尿液成分异常、血液异常、病理损伤、影像学结果异常等,同时可能还有不明原因的肾小球滤过率降低(时间>3个月)^[1]。该疾病的发生率较高,患者同时伴随有心血管疾病,显著提高了死亡率。慢性肾脏病的发生与细胞免疫、体液免疫有明显的关系,患者通常伴随有免疫功能紊乱现象,特别是外周血T淋巴细胞功能缺陷,是导致患者发生肾血管内皮功能障碍的主要原

因。因此,明确2型糖尿病并发慢性肾脏病患者的外周血T淋巴细胞亚群情况,预防慢性肾脏病的发生非常重要^[2]。T淋巴细胞亚群水平是判断患者细胞免疫水平的重要指标,常用于免疫性疾病的诊断治疗^[3]。目前,关于2型糖尿病并发慢性肾脏病患者外周血T淋巴细胞亚群变化与肾血管内皮功能障碍相关性的研究较少,且已有研究尚未完全明确其相关性^[4]。本研究结合2018年1月-2020年2月我院收治的2型糖尿病并发慢性肾脏病患者110例临床资料,研究2型糖尿病并发慢性肾脏病患者外周血T淋巴细胞亚群变化与肾血管内皮功能障碍的相关性,现报道如下。

作者简介:王希敏(1983.3-),女,山东夏津人,本科,住院医师,主要从事临床内科疾病的诊治工作

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月-2020年2月天津市南开医院收治的2型糖尿病并发慢性肾脏病患者110例作为研究1组,单纯2型糖尿病患者110例作为研究2组,另外选取同时间段在我院体检的健康人群110例作为对照组。诊断标准:均符合2017年版中国2型糖尿病防治指南中相关慢性肾脏病诊断标准^[6],存在以下症状:①存在典型的症状,75 g无水葡萄糖口服糖耐量实验(OGTT)中2h血糖 ≥ 11.1 mmol/L、随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L、空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L;②无典型症状,仅存在OGTT2h血糖 ≥ 11.1 mmol/L或者是空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,重复测量依然一致则可以确诊。纳入标准:①认知正常、精神正常;②无其他重大感染性疾病。排除标准:①存在其他出血性疾病、血液系统疾病;②合并有其他免疫系统疾病;③心肾功能严重不全;④存在尿路感染;⑤存在恶性高血压。对照组110例,男58例,女52例;年龄54~79岁,平均年龄(72.22 \pm 1.21)岁;研究1组110例,男59例,女51例;年龄54~80岁,平均年龄(72.33 \pm 1.32)岁。研究2组110例,男60例,女50例;年龄54~80岁,平均年龄(72.33 \pm 1.33)岁。三组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),研究可行。本研究经医院伦理委员会审批通过,研究对象知情同意并签署同意书。

表1 三组外周血T淋巴细胞亚群水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (%)
对照组	110	70.72 \pm 4.20	29.48 \pm 3.54	26.87 \pm 4.24	1.12 \pm 0.24
研究1组	110	61.37 \pm 5.12	38.28 \pm 4.94	22.24 \pm 3.18	1.78 \pm 0.35
研究2组	110	58.59 \pm 8.22	45.92 \pm 4.24	19.31 \pm 2.63	2.40 \pm 0.59
F		15.281	14.344	13.807	12.279
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 三组肾血管内皮功能、FMD比较 研究1组ET-1、sICAM-1高于研究2组和对照组,FMD小于研究2组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 三组肾血管内皮功能、FMD比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ET-1(ng/L)	sICAM-1(μ g/L)	FMD(%)
对照组	110	66.28 \pm 7.55	346.00 \pm 35.05	11.13 \pm 2.16
研究1组	110	97.15 \pm 8.76	480.00 \pm 124.02	10.41 \pm 1.26
研究2组	110	220.47 \pm 9.75	608.00 \pm 117.04	7.38 \pm 1.64
F		20.204	21.678	12.289
P		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 患者外周血T淋巴细胞亚群变化与肾血管内皮功能障碍的相关性分析 2型糖尿病并发慢性肾脏病患者CD3⁺、CD8⁺与肾血管内皮功能障碍发生呈负相关($r=-0.513$ 、 -0.645 , $P<0.05$),CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺高与肾血管内皮功能障碍发生呈正相关($r=0.428$ 、 0.511 , $P<0.05$)。

1.2 方法 研究对象均采集肘静脉血3 ml,使用流式细胞仪(CoulterEpicsXL,贝克曼公司)检测T淋巴细胞亚群水平,包括CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺,同时计算CD4⁺/CD8⁺。使用酶联免疫吸附试验检测肾血管内皮功能指标,包括内皮素-1(ET-1)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1),试剂盒由上海锐聪公司提供^[6]。使用彩色超声(飞利浦,HD15000型)诊断仪检测血管内皮依赖性舒张功能(FMD),连续测量3个心动周期取平均值。 $FMD=(D1-D0)/D0\times 100\%$ 。内皮损害判断:FMD低于10%^[7]。比较三组外周血T淋巴细胞亚群水平、肾血管内皮功能、FMD,分析2型糖尿病并发慢性肾脏病患者外周血T淋巴细胞亚群变化与肾血管内皮功能障碍的相关性。

1.3 统计学方法 数据分析使用SPSS 24.0统计软件包,计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用F检验,计数资料采用(n)表示,两组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用Pearson分析外周血T淋巴细胞亚群变化与肾血管内皮功能障碍相关性分析。

2 结果

2.1 三组外周血T淋巴细胞亚群水平比较 研究1组CD3⁺、CD8⁺低于研究2组和对照组,CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺高于研究2组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

3 讨论

2型糖尿病并发慢性肾脏病是多种因素相互作用的结果,其发生机制尚不明确^[8]。近几年,研究发现2型糖尿病并发慢性肾脏病的发生与体液免疫、细胞免疫异常有关;对患者进行肾活检发现,在毛细血管、肾间质、肾小管、肾小球中有免疫物质与人纤维连接素相关抗原沉积,说明免疫因素可能是导致慢性肾脏病发生的重要原因^[9]。另有研究发现^[10],在2型糖尿病并发慢性肾脏病发生的期间,存在Th1、Th2失衡现象。免疫系统被激活后产生的炎症因子会使血管内皮发生损伤,进而会导致血管并发症的发生与发展^[12]。

ICAM-1是单链跨膜黏糖蛋白的一种,可以与细胞表面淋巴细胞相关抗原-1(LFA-1)互相为配体,会对多种免疫反应进行介导与调节^[11]。血清中的sICAM-1水平会与细胞表面ICAM-1数量呈正比。

对血清中的 sICAM-1 水平进行测定可以间接的对内皮细胞表面的 ICAM-1 表达情况进行反映,最终会对炎症程度进行反映。在血糖水平偏高的情况下,血管内皮细胞活化且有大量的淋巴细胞功能相关配体 ICAM-1 表达,会显著增强内皮细胞、T 淋巴细胞的粘附力,且会显著提高内皮细胞炎症损伤^[12]。内皮细胞发生损伤是导致 ET-1 升高的主要原因,血浆中的 ET-1 水平升高可以反映内皮细胞功能情况。故在 2 型糖尿病并发慢性肾脏病发生、发展的期间,细胞免疫功能发挥着重要的作用,且与微血管并发症发生发展也存在紧密的联系^[13]。本研究结果显示,研究 1 组 CD3⁺、CD8⁺ 低于研究 2 组和对照组,CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 高于研究 2 组和对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$),说明 2 型糖尿病并发慢性肾脏病患者存在严重细胞免疫功能异常现象。分析原因可能为 2 型糖尿病并发慢性肾脏病患者肾功出现异常,且随着尿蛋白排泄量的增加不断降低,免疫系统被激活,从而引起免疫功能异常。表明在 2 型糖尿病并发慢性肾脏病患者发生期间,外周血 T 淋巴细胞亚群发挥着重要作用,与既往研究一致^[14]。在正常的生理情况下,肾小球与入球小动脉的内皮细胞是肾脏中 NO 的主要来源,内皮源性 NO 会对球内压平衡进行调节。但是,内皮功能障碍会对肾脏自我调节功能进行改变,小血管调节功能改变、收缩压不断升高会对传入到肾小球压力进行升高,最终会使肾小球发生高血压。长期压力升高可能介导糖尿病肾病发生、发展^[15]。本研究中,研究 1 组 ET-1、sICAM-1 高于研究 2 组和对照组,FMD 小于研究 2 组和对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$),说明在 2 型糖尿病并发慢性肾脏病患者的机体中,存在肾血管内皮功能损伤症状。内源性 NO 缺少是促进糖尿病肾病发生的重要原因,虽然 VEGF 在其他非糖尿病肾病中发挥着保护功效,但是在糖尿病肾病中对病理生理改变发生起着重要作用。长期高血糖会使 NO 生物利用度比较低,而 NO 缺乏会使内皮细胞的生长繁殖功能进行增强,提高巨噬细胞趋化作用,进而使糖尿病肾病不断恶化。本研究中,2 型糖尿病并发慢性肾脏病患者 CD3⁺、CD8⁺ 与肾血管内皮功能障碍发生呈负相关 ($r=-0.513, P<0.05, r=-0.645, P<0.05$),CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 高与肾血管内皮功能障碍发生呈正相关 ($r=0.428, P<0.05, r=0.511, P<0.05$),说明在 2 型糖尿病并发慢性肾脏病患者外周血 T 淋巴细胞亚群变化与肾血管内皮功能障碍存在明显的相关性。

综上所述,在 2 型糖尿病并发慢性肾脏病的期间,外周血 T 淋巴细胞亚群发挥着重要的作用,同时外周血 T 淋巴细胞亚群变化与肾血管内皮功能障碍的发生存在明显的关系,临床上可以根据分析结果对患者进行相应的治疗。

参考文献:

- [1] 陈建志, 沈文光, 符小林, 等. 2 型糖尿病患者血清中血管内皮生长因子、apelin 及血红素氧合酶-1 水平变化及其与糖尿病视网膜病变的相关性研究 [J]. 中华眼底病杂志, 2019, 35(2): 145-149.
- [2] 李丽疆, 郭三敏, 孙健, 等. 非对称二甲基精氨酸、血管内皮生长因子与 2 型糖尿病合并大血管病变的相关性研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(1): 42-45.
- [3] Sun SF, Tang PMK, Feng M, et al. Novel lncRNA Erbb4-IR Promotes Diabetic Kidney Injury in db/db Mice by Targeting miR-29b [J]. Diabetes, 2018, 67(4): 731-744.
- [4] 盛明江. 老年 2 型糖尿病患者血清 SDF-1、血管内皮功能和血脂水平变化及意义 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(1): 103-105.
- [5] 刘爱茹, 马凌云, 于文霞, 等. 清热祛浊胶囊联合利拉鲁肽对湿热瘀阻证 2 型糖尿病患者血管内皮功能的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(10): 83-86.
- [6] Emara M, El-Edel R, Fathy WM, et al. Study the Association of Tumor Necrosis Factor Promoter Polymorphism with Type 2 Diabetic Nephropathy [J]. Mediators Inflamm, 2020 (2020): 1498278.
- [7] 雷晓燕, 陈星星, 罗璇, 等. T 淋巴细胞亚群及多个细胞因子的变化与儿童乙型肝炎病毒相关性肾炎相关性分析 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(9): 700-704.
- [8] 张小彬, 刘丹, 闫晶, 等. 脓毒症患者早期 T 淋巴细胞亚群和自然杀伤细胞水平与肠道损伤及预后的相关性研究 [J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(5): 682-687.
- [9] Jiang S, Fang J, Yu T, et al. Novel Model Predicts Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes [J]. Am J Nephrol, 2020, 51(2): 130-138.
- [10] 翟志伟, 王振军, 张坤宁, 等. 外周血 T 淋巴细胞亚群变化与直肠癌患者新辅助放化疗效果的关系 [J]. 中华普通外科杂志, 2020, 35(5): 397-400.
- [11] 谭昭, 李文歌. 2 型糖尿病患者血清尿酸及尿微量白蛋白水平与慢性血管并发症的相关性 [J]. 中国医科大学学报, 2017, 47(1): 67-72.
- [12] Okada H, Tanaka M, Hasegawa G, et al. Association between Body Weight Gain from 20 Years of Age and Diabetic Nephropathy in Japanese Patients with Type 2 Diabetes [J]. Kidney Blood Press Res, 2019, 44(4): 583-589.
- [13] 裴静英, 董志春, 王璟, 等. 参芪降糖颗粒联合阿托伐他汀对 2 型糖尿病合并代谢综合征胰岛 β 细胞功能、胰岛素抵抗和血管内皮细胞功能的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(7): 1725-1728.
- [14] 王彦春, 张俊峰, 周星璇, 等. 动态监测外周血 NLR 和 PLR 预测 STEMI 合并 2 型糖尿病患者 PCI 术后短期预后的价值 [J]. 广东医学, 2019, 40(4): 142-146.
- [15] Horikawa C, Aida R, Tanaka S, et al. Higher Dietary Intake of Vitamin D Is Associated with Lower Incidence of Diabetic Nephropathy in Japanese Patients with Type 2 Diabetes [J]. Diabetes, 2018, 67(1): 1561-P.

收稿日期: 2021-04-28; 修回日期: 2021-05-11

编辑/宋伟