

老年人代谢综合征对淋巴细胞亚群的影响

吴晓琰, 陆怡, 施小梅

[摘要] 目的 了解老年人代谢综合征对患者淋巴细胞亚群的影响。方法 将入选的 1105 名老年人分为代谢综合征组和非代谢综合征组,以流式细胞术测定患者 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 、 CD_{19}^+ 、自然杀伤(NK)细胞。结果 CD_3^+ 、 CD_{19}^+ 、NK 细胞在两组间没有显著性差异,而 CD_4^+/CD_8^+ 在代谢综合征组下降($P < 0.05$),并随代谢综合征合并症的增加而下降($P < 0.001$)。多因素回归分析显示代谢综合征有致 CD_4^+/CD_8^+ 降低的效应。结论 老年人代谢综合征同时伴随着细胞免疫调节功能的紊乱。

[关键词] 代谢综合征;免疫;淋巴细胞

Changes of T lymphocyte Subsets Associated with Metabolic Syndrome in the Aged WU Xiao-yan, LU Yi, SHI Xiao-mei. Department of Geriatrics, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation of subtypes of the lymphocytes with metabolic syndrome in the aged. **Methods** 955 aged male and 150 aged female were recruited to a cross-sectional case-control study. CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , CD_{19}^+ , NK cell was measured with flow cytometry. **Results** CD_3^+ , CD_{19}^+ , NK cells showed no difference in cases and in controls. CD_4^+/CD_8^+ ratio declined in subjects with metabolic syndrome, and the ratio declined further with the more criteria. The analysis of multiple analysis regression showed that metabolic syndrome depressed CD_4^+/CD_8^+ ratio in the aged. **Conclusion** Metabolic syndrome was correlated with the disorder of immunity.

Key words: metabolic syndrome; immunity; lymphocyte

[中图分类号] R592 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2008)05-0424-03

[本文著录格式] 吴晓琰,陆怡,施小梅.老年人代谢综合征对淋巴细胞亚群的影响[J].中国康复理论与实践,2008,14(5): 424-426.

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)对人类健康的威胁已经引起全世界的关注。代谢综合征增加患 2 型糖尿病和动脉粥样硬化性疾病的风险。近年的研究显示,2 型糖尿病和动脉粥样硬化性疾病都与慢性炎症有关。机体的炎症过程是由炎症细胞及其相关的细胞因子、化学因子等共同参与调节的。目前对代谢综合征相关的细胞因子、炎症介质等的研究较多,比较一致地认为,代谢综合征往往伴随着一个慢性的亚临床的炎症过程,这个慢性炎症过程可能是导致 2 型糖尿病和动脉粥样硬化性疾病的元凶。本研究通过对老年人代谢综合征患者的 T 淋巴细胞亚群的变化研究,揭示老年人代谢综合征患者的免疫功能的变化。

1 对象和方法

1.1 研究对象 入选标准:60 岁以上,除外最近 6 个月内急性感染和肿瘤患者。共入选 1105 例,均为我院老年科门诊的保健对象,男性 955 例,女性 150 例。按 MS 定义进行分组:MS 组 825 例,男 715 例,女 110 例;对照组 280 例,男 240 例,女 40 例。

1.2 诊断标准 MS 参照 2005 年 4 月国际糖尿病联盟(IDF)第一届国际糖尿病前期暨代谢综合征大会上颁布的定义^[1];2 型糖尿病诊断参照 1999 年 WHO 的 DM 诊断标准;空腹血糖异常按照 IDF 定义;餐后

2 h 血糖异常按照 1997 年美国糖尿病学会(ADA)糖耐量异常(IGT)的标准定义。患者有典型的心绞痛症状同时心电图有心肌缺血改变或运动平板试验阳性,或既往有心肌梗死病史,或冠脉造影检查发现冠状动脉狭窄 $> 50\%$,诊断为冠心病。

1.3 基本参数测定 包括身高、体重、腰围、臀围、血压(收缩压 SBP 和舒张压 DBP),计算体质指数(BMI)。

1.4 血液生化测定 所有研究对象均禁食 8 h 后和进食后 2 h 后从肘静脉抽取血标本,测定空腹和餐后 2 h 血糖(FBG、PBG,氧化酶法)、三酰甘油(TG,甘油磷酸氧化酶法)、总胆固醇(CHO,酶比色法)、高密度脂蛋白(HDL,酶比色法)、低密度脂蛋白(LDL,酶比色法)、载脂蛋白 A_1 (ApoA₁, ELISA 法)、载脂蛋白 B (ApoB, ELISA 法)、脂蛋白(a) [Lp(a), 免疫浊度法]、空腹和餐后 2 h 血清胰岛素(serum insulin, FINS 和 PINS, 放免双抗法)、丙氨酸转氨酶(ALT, 酶比色法)、天冬氨酸转氨酶(AST, 酶比色法)、肌酐(Cr, 酶比色法)、尿酸(Ura, 尿酸氧化酶法)、糖化血红蛋白(HbA_{1c}, 微柱法)、尿白蛋白/肌酐(Alb/Cr, 免疫浊度法及酶比色法)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP, 免疫浊度法)、血浆凝血酶时间、血浆凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原(TT、PT、APTT、Fib, 光电比浊法)、抗凝血酶-III(AT-III, 免疫浊度法)、血浆蛋白 C、血浆 D-2 聚体、血浆组织型纤溶酶原激活物活性、血浆纤溶酶原激活抑制物-1 活性、血浆纤维连接蛋白、血小板膜蛋白(proC、D-Dimers、TPA、PAI-1、Fn、GMP-

基金项目:上海市自然科学基金项目(06ZR14126)。

作者单位:复旦大学附属华山医院老年科,上海市 200040。作者简介:吴晓琰(1973-),女,浙江杭州市人,硕士,主治医师,主要从事老年病的诊治和研究工作。

140, ELISA 法,试剂为上海太阳生物技术有限公司)、1 min 血小板聚集度、最大血小板聚集度[PAG(1)、PAG(M),光电比浊法,ADP 为诱导剂]。计算胰岛素抵抗指数($HOMA-IR = FINS \times FBG / 22.5$)以及胰岛素敏感指数[$ISI = 1 / (FINS \times FBG)$]。

1.5 淋巴细胞亚群的测定 取空腹血,以肝素抗凝,Epics XL 型流式细胞仪(Backman Coulter 公司;caltacg 试剂,Burlingame CA 公司)测定 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 、 CD_4^+ / CD_8^+ 、 CD_{19}^+ 、NK 细胞、TBNK 细胞及血白细胞(WBC,流式法)、中性粒细胞、淋巴细胞百分率及绝对值(N、L, Wright 染色血涂片分类)、血小板(PLT,光学发光电阻抗法)、红细胞(RBC,电阻抗法)。

1.6 冠状动脉钙化积分测定 研究对象行 SIEMENS 64 排 CT 心脏冠脉积分(coronary artery calcification, CAC)检查,相当于心脏,心电触发;原始图像经工作站

处理,计算冠脉钙化积分。
1.7 统计学方法 采用 SPSS 11.5 软件进行统计学分析。两组间各计量资料采用 Mann-Whitney U 检验,计数资料进行 χ^2 检验。MS 诊断标准中的合并指标项数与 CD_4^+ / CD_8^+ 关系采用方差分析方法。以 CD_4^+ / CD_8^+ 的自然对数为因变量,对各危险因素单因素分析中 $P < 0.1$ 的因素提取为自变量,进行多元线性回归分析, $P < 0.05$ 的因素进入回归模型。

2 结果

2.1 一般资料 MS 组的 BMI、腰围、尿酸、ALT、FBG、PBG、HbA_{1c}、FINS、PINS 增高,HOMA-IR 升高,ISI 降低;TG、ApoB 升高,HDL、ApoA 降低;AT-III、hs-CRP 增高;冠脉钙化积分增高(均 $P < 0.05$)。两组间其他指标无显著性差异($P > 0.05$)。具体见表 1。

表 1 两组一般情况及生化指标比较

变量	MS 组(n=825)	对照组(n=280)	P	变量	MS 组(n=825)	对照组(n=280)	P
年龄(岁)	79.26±7.86	81.25±6.37	0.06	LDL(mmol/L)	2.68±0.82	2.49±0.63	0.10
BMI(kg/m ²)	26.12±3.29	23.10±3.41	<0.001	ApoA	1.07±0.23	1.16±0.24	<0.05
腰围(cm)	95.2±8.5	85.1±8.4	<0.001	ApoB	0.78±0.21	0.67±0.20	<0.05
收缩压(mmHg)	136.81±18.88	130.50±14.58	0.05	Lp(a)	173.23±161.73	168.61±156.05	0.44
舒张压(mmHg)	76.27±11.23	74.63±8.59	0.15	PAG(1)	27.31±14.04	26.74±13.58	0.41
尿酸(mmol/L)	0.38±0.11	0.34±0.08	<0.01	PAG(M)	36.16±19.62	36.91±18.85	0.39
肌酐(μmol/L)	107.27±31.23	87.02±23.81	0.09	TT	11.72±2.03	11.70±2.03	0.35
Alb/Cr	17.30±80.84	17.65±91.49	0.09	PT	15.01±2.15	15.18±1.99	0.25
ALT(U/L)	22.92±16.47	18.32±10.32	<0.05	APTT	31.32±4.98	31.76±5.24	0.47
AST(U/L)	23.98±15.51	21.36±6.03	0.39	Fib	4.14±0.96	4.25±1.06	0.34
FBG(mmol/L)	6.17±2.04	5.13±0.61	<0.001	PLT	192.62±63.18	176.36±57.81	0.06
PBG(mmol/L)	9.34±3.55	7.24±2.22	<0.001	AT-III	266.92±60.96	238.08±39.26	<0.001
HbA _{1c}	6.17±0.87	5.67±0.58	<0.001	ProC	5.48±5.10	4.77±1.98	0.14
FINS	13.30±15.14	10.63±17.94	<0.001	D-Dimers	0.48±0.65	0.46±0.19	0.10
PINS	89.31±68.98	65.84±66.91	<0.01	TPA	8.81±4.72	9.21±5.88	0.49
HOMA-IR	4.00±5.44	2.77±8.61	<0.001	PAI-1	35.57±27.72	31.43±10.36	0.08
ISI	0.03±0.02	0.05±0.06	<0.001	Fn	267.95±66.23	261.71±62.10	0.21
CHO(mmol/L)	4.69±1.08	4.54±0.76	0.32	GMP-140	13.38±3.98	12.76±1.62	0.49
TG(mmol/L)	1.78±1.21	1.07±0.41	<0.001	hs-CRP	4.69±2.80	3.96±3.24	<0.01
HDL(mmol/L)	1.13±0.30	1.38±0.35	<0.001	CAC	508.45±853.04	147.93±291.81	<0.001

注:1 mmHg=0.133 kPa。

MS 组男性的构成比更高,合并高血压、糖尿病、IGT、高脂血症、冠心病及痛风的比例增高(均 $P < 0.05$);而两组之间脑梗死的发病率无显著性差异($P > 0.05$)。具体见表 2。

表 2 两组间性别与合并症比较

变量	MS 组		对照组		χ^2	P
	n	%	n	%		
男性	715	86.7	240	85.7	0.86	<0.05
高血压	740	89.7	135	30.3	43.65	<0.001
糖尿病	380	46.1	25	8.9	24.83	<0.001
IGT	210	25.5	30	10.7	5.34	<0.05
高脂血症	605	73.3	25	8.9	70.76	<0.001
痛风	250	30.3	20	7.1	12.15	<0.001
脑梗死	205	24.8	65	23.2	0.06	0.81
冠心病	585	70.9	105	37.5	19.90	<0.001

2.2 MS 与淋巴细胞及其亚群的关系 MS 组白细胞

及中性粒细胞增高($P < 0.05$),但两组间淋巴细胞总数及比例无显著性差异,两组之间 CD_3^+ 、 CD_{19}^+ 、NK 细胞无显著性差异;MS 组 CD_4^+ / CD_8^+ 降低($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组间白细胞、淋巴细胞及其亚群比较

变量	MS 组(n=825)	对照组(n=280)	P
WBC($10^9/L$)	6.52±2.20	6.03±1.88	<0.05
N($10^9/L$)	4.25±2.08	3.90±1.81	<0.05
N(%)	63.24±10.58	62.23±11.02	0.31
L($10^9/L$)	1.57±0.58	1.44±0.53	0.08
L(%)	25.70±9.70	25.44±9.42	0.43
CD_3^+ (%)	60.89±11.74	61.89±8.81	0.25
CD_4^+ / CD_8^+	2.02±0.89	2.71±1.28	<0.05
CD_{19}^+ (%)	8.67±5.44	7.89±6.14	0.10
NK(%)	23.04±11.61	20.12±8.63	0.07

2.3 MS 合并指标项数与 CD_4^+ / CD_8^+ 的关系 将 MS

组按符合诊断标准的指标项数分组, CD_4^+ / CD_8^+ 随 MS 符合项数的增多而降低($F = 14.857, P < 0.001$)。见表 4。

表 4 符合 MS 项数与 CD_4^+ / CD_8^+ 降低的关系

符合项数	n	%	CD_4^+ / CD_8^+
≤1(对照组)	280	25.34 %	2.71 ± 2.43
2	375	33.94 %	2.14 ± 1.18
3	260	23.53 %	1.98 ± 1.11
4	190	17.19 %	1.90 ± 0.64

注: $F = 14.857, P < 0.001$ 。

2.4 多因素回归分析 以 CD_4^+ / CD_8^+ 的自然对数为因变量,以年龄、性别、BMI、高血压、高脂血症、糖尿病、FBG 异常、IGT、MS 为自变量进行多元线性回归,结果显示,在校正了年龄、BMI、性别、高血压、高脂血症、糖尿病、FBG 异常、IGT 后,MS 有致 CD_4^+ / CD_8^+ 降低的效应。见表 5。

表 5 CD_4^+ / CD_8^+ 自然对数的多元线性回归模型

自变量	回归系数	F	P
年龄(岁)	-0.004	0.451	0.50
性别(男性/女性)	-0.017	0.021	0.88
BMI	0.016	1.419	0.24
高血压	0.062	0.229	0.64
高脂血症	0.304	5.015	<0.05
糖尿病	0.192	2.897	0.09
FBG	-0.001	0.001	0.98
IGT	0.001	0.001	0.97
MS	-0.161	7.300	<0.001
常数项	0.609		

3 讨论

代谢系统和免疫系统是生存所需最基本的系统。免疫反应和代谢调节高度相关,相互依赖,可被视为中枢的稳态机制。代谢综合征是以肥胖为中心,多个代谢异常聚合的一种病理状态。与代谢综合征相关的疾病如 2 型糖尿病、动脉粥样硬化等都与慢性炎症有关,而代谢综合征的核心肥胖目前被多数研究视为低度的系统性炎症状态,受到病理学和免疫学的关注。越来越多的动物试验和流行病学研究显示,炎症标记物和 MS 相关性疾病具有联系。这使我们推测,慢性亚临床的炎症状态是 MS 病理的基石并导致其并发症^[2]。

在本项研究中,CRP 在 MS 组升高,表明 MS 患者处于慢性炎症状态。炎症介质如 CRP、 α_1 -糖蛋白、瘦素、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)与肥胖相关,脂肪细胞具有分泌和调节上述炎症介质的功能。在某种意义上,MS 应被视为一种免疫代谢性疾病。

最近的研究集中于餐后血糖导致的炎症,这是高糖血症有害的原因之一。血糖可调节炎性因子 mRNA 的表达以及血清浓度。血糖正常者这些改变会迅速常态化,而 MS 患者餐后血糖增高,使系统性的炎症反应扩大和持续,这推动了 2 型糖尿病和冠心病的发展^[3]。有研究发现,MS 患者血糖增高可通过激活白细胞,上

调炎症前标志物如细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、TNF- α 以及白介素 6(IL-6),引起外周炎症从而使 2 型糖尿病和冠心病的危险增高^[4-5]。

在本项研究中,MS 组与对照组之间 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、NK 及 TBNK 值无显著性差异,说明 T、B 细胞总数无显著性差异。而 MS 组 CD_4^+ / CD_8^+ 降低,表明机体呈现免疫抑制趋势和免疫调节功能紊乱。T 淋巴细胞是机体免疫系统的重要组成部分, CD_4^+ / CD_8^+ 比值反映 T_H 与 T_S 之间的功能平衡状况。在校正了年龄、BMI、性别、高血压、高脂血症、糖尿病、FBG 异常、IGT 后,MS 有致 CD_4^+ / CD_8^+ 降低效应,且随符合 MS 的项数增多而降低。

T 淋巴细胞调控网络失衡与疾病的发生发展有关。激活的 T 细胞移入血管壁中,被浸润的脂肪包围,免疫活化的 T 细胞通过自身表面抗原和受体的表达及分泌细胞因子,参与动脉粥样硬化的发生和发展,导致损害。 CD_4^+ 存在于动脉硬化斑中,可诱导体抗体产生; CD_8^+ 在动脉硬化早期具有细胞毒性,可参与损伤及激活补体,使血管内皮细胞完整性和功能屏障受损,诱发免疫复合物(CIC)黏附和沉积于血管基底膜上,可使血管通透性增加,并可固定补体成分,为动脉粥样硬化的启动因子。T 淋巴细胞调控网络由此将 MS、炎症、动脉粥样硬化联系起来。

MS 者存在慢性炎症现象,这不仅体现在炎症介质的变化,也体现在淋巴细胞亚群的变化上,主要是 CD_4^+ / CD_8^+ 比值降低,而且随着符合 MS 指标的增多,该比值的下降更加明显。本研究将 MS 与淋巴细胞亚群的变化联系起来,试图将淋巴细胞亚群的检测作为衡量代谢综合征预后的一个因素。进一步的研究应包括淋巴细胞亚群的变化与代谢综合征定义外的主要合并症,如心脑血管疾病的相关性的研究,以及代谢综合征治疗前后淋巴细胞亚群的变化等,进一步证实淋巴细胞亚群的变化在代谢综合征及其并发症中的重要性,以期临床评估代谢综合征提供一个简便可靠的变量。

[参考文献]

[1] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome - a new worldwide definition[J]. Lancet, 2005, 366 :1059 - 1062 .
[2] Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines-novel link between inflammation and vascular function? [J]. Physiol Pharmacol, 2006, 57(4) :505 - 528 .
[3] Kempf K, Rose B, Herder C, et al. Inflammation in metabolic syndrome and type 2 diabetes: Impact of dietary glucose[J]. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1084 :30 - 48 .
[4] Reilly MP, Rohatgi A, McMahon KJ, et al. Plasma cytokines, metabolic syndrome, and atherosclerosis in humans[J]. Invest Med, 2007, 55(1) :26 - 35 .
[5] Kempf K, Rose B, Herder C, et al. The metabolic syndrome sensitizes leukocytes for glucose-induced immune gene expression[J]. Mol Med, 2007, 85(4) :389 - 396 .

(收稿日期:2008-02-27)