

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.17.023

T 淋巴细胞亚群动态监测在肾移植术后肾功能恢复状态
评估中的临床价值*王 倩¹, 柳叶子¹, 李书灵², 李智伟^{1△}

1. 新疆维吾尔自治区人民医院临床检验中心, 新疆乌鲁木齐 830001;

2. 新疆医科大学研究生院, 新疆乌鲁木齐 830054

摘 要:目的 探讨肾移植术后不同恢复期患者外周血 T 淋巴细胞亚群水平的动态变化。方法 收集 2022 年 5 月至 2024 年 4 月在新疆维吾尔自治区人民医院首次接受同种异体肾移植受者 58 例作为研究对象, 其中移植肾源包括尸体肾移植 36 例, 活体肾移植 22 例。根据恢复情况将其分为延迟恢复组(9 例)、术后感染组(17 例)、功能稳定组(32 例)。应用流式细胞术检测延迟恢复、功能稳定和术后感染患者外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD8⁺CD28⁻T 和 CD8⁺CD38⁺T 淋巴细胞亚群百分比和绝对计数, 并采用重复测量方差分析各指标在不同阶段的变化。结果 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD8⁺T 淋巴细胞亚群百分比和绝对计数在延迟恢复组和功能稳定组患者术前、术后 3 d、术后 7 d、术后 14 d、术后 30 d 的差异有统计学意义($P < 0.05$)。CD8⁺CD28⁻T 淋巴细胞亚群百分比在功能稳定组患者术前、术后 3 d、术后 7 d、术后 14 d、术后 30 d 比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。而 CD8⁺CD28⁻T 淋巴细胞亚群绝对计数在功能稳定组和延迟恢复组术前、术后 3 d、术后 7 d、术后 14 d、术后 30 d 比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。感染组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD8⁺CD28⁻、CD8⁺CD38⁺T 淋巴细胞百分比和绝对计数在患者术前、术后 3 d、感染前、感染时、感染恢复、术后 60 d 比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 T 淋巴细胞尤其是 CD4⁺T 淋巴细胞的显著下降可能直接影响移植肾功能的恢复, CD8⁺CD28⁻T 淋巴细胞的增加可能对保护移植肾和促进移植耐受有积极作用, 而 CD8⁺CD38⁺T 淋巴细胞的监测有助于评估机体感染期 T 淋巴细胞的活化状态。此外, 联合 T 淋巴细胞亚群绝对计数和百分比变化趋势结合患者具体用药方案全方位审视移植术后患者免疫功能状态以调整合理的治疗策略更具优势。

关键词:肾移植; T 淋巴细胞亚群; 免疫平衡; 个性化分析

中图法分类号:R446;R692

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)17-2425-08

Clinical value of dynamic monitoring of T lymphocyte subsets in the evaluation
of renal function recovery after renal transplantation*WANG Qian¹, LIU Yezhi¹, LI Shuling², LI Zhiwei^{1△}

1. Clinical Laboratory Center, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830001, China; 2. Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China

Abstract: **Objective** To investigate the dynamic changes of peripheral blood T lymphocyte subsets in patients with delayed recovery, stable function and infection after kidney transplantation. **Methods** A total of 58 patients who received renal allograft transplantation for the first time in the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from May 2022 to April 2024 were collected as the research objects, including 36 cases of cadaver kidney transplantation and 22 cases of living kidney transplantation. According to the recovery situation, they were divided into delayed recovery group (9 cases), postoperative infection group (17 cases), and functional stable group (32 cases). The percentages and absolute counts of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD8⁺CD28⁻T and CD8⁺CD38⁺T lymphocyte subsets in peripheral blood of patients with delayed recovery, stable function and postoperative infection were detected by flow cytometry, and the changes of each index at different stages were analyzed by repeated measures analysis of variance. **Results** There were significant differences in the percentages and absolute counts of CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺T lymphocyte subsets between the delayed

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2023D01C83);新疆维吾尔自治区人民医院院内项目(20210201)。

作者简介:王倩,女,主治医师,主要从事免疫细胞方面的研究。△ 通信作者, E-mail:13899994455@163.com。

引用格式:王倩,柳叶子,李书灵,等. T 淋巴细胞亚群动态监测在肾移植术后肾功能恢复状态评估中的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(17): 2425-2432.

recovery group and the stable function group before surgery and at 3, 7, 14 and 30 days after surgery ($P < 0.05$). The percentage of $CD8^+ CD28^-$ T lymphocyte subsets in patients with stable function before operation, 3 d, 7 d, 14 d and 30 d after operation was significantly different ($P < 0.05$). There were significant differences in the absolute counts of $CD8^+ CD28^-$ T lymphocyte subsets between the stable function group and the delayed recovery group before operation, 3 days, 7 days, 14 days and 30 days after operation ($P < 0.05$). There were significant differences in the percentages and absolute counts of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD8^+ CD28^-$, $CD8^+ CD38^+$ T lymphocytes in the infection group before surgery, 3 days after surgery, before infection, during infection, after infection recovery, and 60 days after surgery ($P < 0.05$). **Conclusion** The significant decrease of T lymphocytes, especially $CD4^+$ T lymphocytes, may directly affect the recovery of renal allograft function, and the increase of $CD8^+ CD28^-$ T lymphocytes may play a positive role in protecting renal allograft and promoting graft tolerance. The monitoring of $CD8^+ CD38^+$ T lymphocytes is helpful to evaluate the activation of T lymphocytes during infection. In addition, it is more advantageous to comprehensively evaluate the immune status of patients after transplantation in combination with the change trend of absolute count and percentage of T lymphocyte subsets and the specific medication regimen of patients to adjust the reasonable treatment strategy.

Key words: kidney transplantation; T lymphocyte subsets; immune balance; personalized analytics

肾移植目前是针对慢性肾功能衰竭最有效的治疗方法,成功的肾移植可显著提高终末期肾病患者的生活质量。然而,移植物功能恢复延迟、移植物排斥反应、全身免疫抑制(ISP)相关的并发症是目前移植领域面临最大的挑战^[1-2]。目前临床上最常使用治疗药物监测(TDM)作为调整免疫抑制剂用量的标准,然而,血清药物水平与移植物受者免疫功能之间缺乏良好的相关性,其主要价值在于防止药物不良反应,而非预防排斥或感染,机体血清药物水平并不能真实地反映受者的免疫状态^[3-5]。因此,移植后准确客观地评价肾移植受者术后的免疫功能状态,以精准调整免疫抑制剂的用量以提高供体器官存活率具有重要意义。本研究监测了肾移植后受者的 T 淋巴细胞亚群的动态变化,以期了解联合免疫抑制治疗下不同功能的 T 淋巴细胞的作用规律,为临床评估药物疗效、优化诊治方案及评估移植肾预后提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2022 年 5 月至 2024 年 4 月在新疆维吾尔自治区人民医院首次接受同种异体肾移植受者 58 例作为研究对象,其中移植肾源包括尸体肾移植 36 例,活体肾移植 22 例。根据恢复情况将其分为延迟恢复组(9 例)、术后感染组(17 例)、功能稳定组(32 例)。纳入标准:(1)延迟恢复组^[6]:符合移植术后 1 周内因 24 h 尿量 < 400 mL、高钾等原因需要血液透析或第一周内连续 3 d 血清肌酐 $> 400 \mu\text{mol/L}$;(2)术后感染组:符合体液培养有明确细菌学特征和(或)典型感染影像学表现,出现典型临床症状,如发热、上呼吸道感染、尿路刺激征等,抗感染治疗后症状好转,感染指标恢复;(3)功能稳定组:符合

移植术后血清肌酐水平显著下降,稳定在正常范围内,明确诊断未发生急性排斥反应和感染。排除标准:(1)新发或具有肿瘤病史;(2)移植前存在严重感染;(3)移植前接受长期免疫抑制治疗;(4)移植后出现不可控制严重感染合并排斥反应。本研究采用回顾性研究方法分析受试者临床生化检测和流式细胞相关检测数据,已获得新疆维吾尔自治区人民医院医学伦理委员会的批准(KY2022041201)。

1.2 仪器与试剂 流式细胞仪(美国 BD 公司,型号:BD FACS Canto)。CD3-Alexa 700(美国 BD 公司,批号:557943)、CD4-PE-Cy7(美国 BD 公司,批号:552775)、CD8-APC-Cy7(美国 BD 公司,批号:557834)、CD28-PerCP-Cy5.5(美国 BD 公司,批号:560685)、CD38-BV421(美国 BD 公司,批号:562445)、溶血素(美国 BD 公司,批号:349202)、鞘液(美国 BD 公司,批号:342003)。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集 收集所有研究对象临床资料,包括姓名、性别、供者类别(亲属或器官捐献)等临床资料。

1.3.2 标本采集 延迟恢复组和功能稳定组移植受者均于清晨空腹、平静状态下采集术前及术后 3、7、14、30 d 静脉血,术后感染组患者采集术前及术后 3 d、感染前、感染时、感染恢复后和 60 d 静脉血 3 mL 于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,颠倒混匀。

1.3.3 T 淋巴细胞亚群的检测 取所有研究对象 EDTA 抗凝管新鲜血液 50 μL ,加入 CD3-Alexa Fluor700、CD4-PE-Cy7、CD8-APC-Cy7、CD28-PerCP-Cy5.5、CD38-BV421 抗体,按照试剂说明书加入相应

的抗体量标记 T 淋巴细胞亚群,避光孵育 20 min,加入 BD 溶血素孵育 8 min,离心弃去上清液,加入鞘液震荡混匀,离心洗涤后重悬细胞。采用 FACS Canto 流式细胞仪检测外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD8⁺CD28⁻、CD8⁺CD38⁺ T 淋巴细胞百分比和绝对计数。

1.3.4 免疫抑制方案 免疫抑制方案均采用 Tac 方案;他克莫司(Tac)+吗替麦考酚酯(MMF)+糖皮质激素三联免疫抑制。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理与统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验。多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。重复测量资料比较采用重复测量方差分析,若时间与处理因素之间存在交互效应,则应当分析单独效应,即组内比较采用单因素重复测量方差分析,不同组间比较采用多变量方差分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组临床资料比较 延迟恢复组、术后感染组、功能稳定组的年龄、性别、供者类别比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 延迟恢复组和功能稳定组 T 淋巴细胞亚群百分比及绝对计数比较

2.2.1 延迟恢复组和功能稳定组 CD3⁺ T 淋巴细胞百分比及绝对计数比较 重复测量方差分析结果显示,延迟恢复组和功能稳定组 CD3⁺ T 淋巴细胞百分比存在时间效应、组间效应和交互效应,差异均有统计学意义($F_{\text{组间}} = 11.977, P_{\text{组间}} = 0.001; F_{\text{时间}} = 40.999, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{交互}} = 1.887, P_{\text{交互}} = 0.040$)。故进一步做单独效应分析。多变量方差分析结果显示,2 组术前 CD3⁺ T 淋巴细胞亚群百分比比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);2 组术后 3、7、14、30 d CD3⁺ T 淋巴细胞亚群百分比比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。延迟恢复组术前、术后 3 d、术后 7 d、术后 14 d、术后 30 d CD3⁺ T 淋巴细胞亚群百分比比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);功能稳定组术前、术后 3 d、术后 7 d、术后 14 d、术后 30 d CD3⁺ T 淋巴细胞亚群百分比比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。重复测量方差分析结果显示,延迟恢复组和功能稳定组 CD3⁺ T 淋巴细胞绝对计数存在时间效应、组间效应和交互效应,差异均有统计学意义($F_{\text{组间}} = 11.620, P_{\text{组间}} = 0.002; F_{\text{时间}} = 95.516, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{交互}} = 14.223, P_{\text{交互}} < 0.001$)。故进一步做单独效应分析。多变量方差分析结果显示,2 组术前和术后 30 d CD3⁺ T 淋巴细胞亚群绝对计数比较,差异

无统计学意义($P > 0.05$);2 组术后 3、7 d、14 d CD3⁺ T 淋巴细胞亚群绝对计数比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。延迟恢复组术前、术后 3 d、术后 7 d、术后 14 d、术后 30 d CD3⁺ T 淋巴细胞亚群绝对计数比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);功能稳定组术前、术后 3 d、术后 7 d、术后 14 d、术后 30 d CD3⁺ T 淋巴细胞亚群绝对计数比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.2.2 延迟恢复组和功能稳定组 CD4⁺ T 淋巴细胞百分比及绝对计数比较 重复测量方差分析结果显示,延迟恢复组和功能稳定组 CD4⁺ T 淋巴细胞百分比存在时间效应、组间效应和交互效应,差异均有统计学意义($F_{\text{组间}} = 15.553, P_{\text{组间}} = 0.001; F_{\text{时间}} = 55.344, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{交互}} = 4.066, P_{\text{交互}} = 0.008$)。故进一步做单独效应分析。多变量方差分析结果显示,2 组术前 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群百分比比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);2 组术后 3、7、14、30 d CD4⁺ T 淋巴细胞亚群百分比比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。延迟恢复组术前、术后 3 d、术后 7 d、术后 14 d、术后 30 d CD4⁺ T 淋巴细胞亚群百分比比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);功能稳定组术前、术后 3 d、术后 7 d、术后 14 d、术后 30 d CD4⁺ T 淋巴细胞亚群百分比比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。重复测量方差分析结果显示,延迟恢复组和功能稳定组 CD4⁺ T 淋巴细胞绝对计数存在时间效应、组间效应和交互效应,差异均有统计学意义($F_{\text{组间}} = 42.847, P_{\text{组间}} < 0.001; F_{\text{时间}} = 115.089, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{交互}} = 37.637, P_{\text{交互}} < 0.001$)。故进一步做单独效应分析。多变量方差分析结果显示,2 组术前和术后 3 d CD4⁺ T 淋巴细胞亚群绝对计数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);2 组术后 7、14、30 d CD4⁺ T 淋巴细胞亚群绝对计数比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。延迟恢复组术前、术后 3 d、术后 7 d、术后 14 d、术后 30 d CD4⁺ T 淋巴细胞亚群绝对计数比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);功能稳定组术前、术后 3 d、术后 7 d、术后 14 d、术后 30 d CD4⁺ T 淋巴细胞亚群绝对计数比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

2.2.3 延迟恢复组和功能稳定组 CD8⁺ T 淋巴细胞百分比及绝对计数比较 重复测量方差分析结果显示,延迟恢复组和功能稳定组 CD8⁺ T 淋巴细胞百分比存在时间效应、组间效应和交互效应,差异均有统计学意义($F_{\text{组间}} = 17.377, P_{\text{组间}} < 0.001; F_{\text{时间}} = 5.931, P_{\text{时间}} = 0.001; F_{\text{交互}} = 2.978, P_{\text{交互}} = 0.032$)。故进一步做单独效应分析。多变量方差分析结果显示,2 组术前、术后 3 d、术后 7 d、术后 14 d、术后 30 d

CD8⁺T 淋巴细胞亚群百分比比较,差异均有统计
意义($P<0.05$)。延迟恢复组术前、术后 3 d、术后 7
d、术后 14 d、术后 30 d CD8⁺T 淋巴细胞亚群百分比
比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);功能稳定组术
前、术后 3 d、术后 7 d、术后 14 d、术后 30 d CD8⁺T 淋
巴细胞亚群百分比比较,差异均有统计学意义($P<$
 0.05)。见表 6。重复测量方差分析结果显示,延迟恢
复组和功能稳定组 CD8⁺T 淋巴细胞绝对计数存在时
间效应和交互效应,差异均有统计学意义($F_{\text{时间}} =$

$85.664, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{交互}} = 13.285, P_{\text{交互}} < 0.001$),
组间效应差异无统计学意义($F_{\text{组间}} = 3.042, P_{\text{组间}} =$
 0.072)。进一步做单独效应分析,结果显示,延迟恢
复组术前、术后 3 d、术后 7 d、术后 14 d、术后 30 d
CD8⁺T 淋巴细胞亚群绝对计数比较,差异均有统计
学意义($P<0.05$);功能稳定组术前、术后 3 d、术后 7
d、术后 14 d、术后 30 d CD8⁺T 淋巴细胞亚群绝对计
数比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 7。

表 1 3 组临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	性别		供者类别	
			男	女	亲属	器官捐献
延迟恢复组	9	35.67±5.31	7(77.78)	2(22.22)	4(44.44)	5(55.56)
术后感染组	17	34.35±5.60	12(70.59)	5(29.41)	6(35.29)	11(64.71)
功能稳定组	32	32.94±7.04	23(71.88)	9(28.12)	12(37.50)	20(62.50)
<i>F</i> / χ^2		0.471	0.175		0.102	
<i>P</i>		0.703	0.908		0.898	

表 2 延迟恢复组和功能稳定组 CD3⁺T 淋巴细胞百分比比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	术前	术后 3 d	术后 7 d	术后 14 d	术后 30 d	<i>F</i>	<i>P</i>
延迟恢复组	9	66.38±6.30	53.39±4.19	54.5±3.52	60.27±3.78	64.28±3.04	148.970	<0.001
功能稳定组	32	68.85±6.63	59.50±6.05	62.4±4.96	66.19±5.87	68.35±4.59	31.385	<0.001
<i>F</i>		0.251	0.875	1.907	2.141	3.144		
<i>P</i>		0.325	0.007	<0.001	0.007	0.017		

表 3 延迟恢复组和功能稳定组 CD3⁺T 淋巴细胞绝对计数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	术前	术后 3 d	术后 7 d	术后 14 d	术后 30 d	<i>F</i>	<i>P</i>
延迟恢复组	9	1 781.44±350.55	578.56±108.26	775.89±136.70	1 379.22±246.54	1 904.22±374.71	128.84	<0.001
功能稳定组	32	1 859.66±374.00	722.41±128.16	1 280.41±254.29	1 905.44±340.90	2 010.16±348.93	155.61	<0.001
<i>F</i>		0.012	0.636	1.492	1.769	0.030		
<i>P</i>		0.623	0.007	<0.001	<0.001	0.461		

**2.2.4 延迟恢复组和功能稳定组 CD8⁺CD28⁻T 淋
巴细胞百分比及绝对计数比较** 重复测量方差分析
结果显示,延迟恢复组和功能稳定组 CD8⁺CD28⁻T
淋巴细胞百分比存在时间效应和交互效应,差异均有
统计学意义($F_{\text{时间}} = 21.117, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{交互}} =$
 $3.324, P_{\text{交互}} = 0.020$),组间效应差异无统计学意义
($F_{\text{组间}} = 0.357, P_{\text{组间}} = 0.554$)。进一步做单独效应分
析,结果显示,延迟恢复组术前、术后 3 d、术后 7 d、术
后 14 d、术后 30 d CD8⁺CD28⁻T 淋巴细胞亚群百分
比比较,差异无统计学意义($P>0.05$);功能稳定组术
前、术后 3 d、术后 7 d、术后 14 d、术后 30 d CD8⁺
CD28⁻T 淋巴细胞亚群百分比比较,差异均有统计学
意义($P<0.05$)。见表 8。重复测量方差分析结果显

示,延迟恢复组和功能稳定组 CD8⁺CD28⁻T 淋巴
细胞绝对计数存在时间效应和交互效应,差异均有统计
学意义($F_{\text{时间}} = 86.151, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{交互}} = 5.106,$
 $P_{\text{交互}} = 0.002$),组间效应差异无统计学意义($F_{\text{组间}} =$
 $1.087, P_{\text{组间}} = 0.304$)。进一步做单独效应分析,结果
显示,延迟恢复组术前、术后 3 d、术后 7 d、术后 14 d、
术后 30 d CD8⁺CD28⁻T 淋巴细胞亚群绝对计数比
较,差异均有统计学意义($P<0.05$);功能稳定组术
前、术后 3 d、术后 7 d、术后 14 d、术后 30 d CD8⁺
CD28⁻T 淋巴细胞亚群绝对计数比较,差异均有统计
学意义($P<0.05$)。见表 9。

**2.3 T 淋巴细胞亚群百分比和绝对计数在术后感染
组患者的变化** 单因素重复测量方差分析结果显示,

术后感染组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD8⁺ CD28⁻、CD8⁺ CD38⁺ T 淋巴细胞百分比存在时间效应,差异均有统计学意义($P<0.05$)。术后感染组 CD3⁺ T 淋巴细胞亚群百分比在术前、术后 3 d、感染前、感染时、感染恢复、术后 60 d 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);CD4⁺ T 淋巴细胞亚群百分比在术前、术后 3 d、感染前、感染时、感染恢复、术后 60 d 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);CD8⁺ T 淋巴细胞亚群百分比在术前、术后 3 d、感染前、感染时、感染恢复、术后 60 d 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);CD8⁺ CD28⁻ T 淋巴细胞亚群百分比在术前、术后 3 d、感染前、感染时、感染恢复、术后 60 d 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);CD8⁺ CD38⁺ T 淋巴细胞亚群百分比在术前、术后 3 d、感染前、感染时、感染恢复、术后 60 d 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 10。单因素重复测量方差分析结果显示,感染组

CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD8⁺ CD28⁻、CD8⁺ CD38⁺ T 淋巴细胞绝对计数存在时间效应,差异均有统计学意义($P<0.05$)。感染组 CD3⁺ T 淋巴细胞亚群绝对计数在术前、术后 3 d、感染前、感染时、感染恢复、术后 60 d 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);CD4⁺ T 淋巴细胞亚群绝对计数在术前、术后 3 d、感染前、感染时、感染恢复、术后 60 d 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);CD8⁺ T 淋巴细胞亚群绝对计数在术前、术后 3 d、感染前、感染时、感染恢复、术后 60 d 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);CD8⁺ CD28⁻ T 淋巴细胞亚群绝对计数在术前、术后 3 d、感染前、感染时、感染恢复、术后 60 d 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);CD8⁺ CD38⁺ T 淋巴细胞亚群绝对计数在术前、术后 3 d、感染前、感染时、感染恢复、术后 60 d 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 11。

表 4 延迟恢复组和功能稳定组 CD4⁺ T 淋巴细胞百分比比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	术前	术后 3 d	术后 7 d	术后 14 d	术后 30 d	<i>F</i>	<i>P</i>
延迟恢复组	9	35.71±3.34	26.49±2.05	28.31±2.58	30.60±3.60	33.54±3.57	38.405	0.001
功能稳定组	32	35.30±3.72	29.80±3.60	33.09±3.39	37.15±3.64	38.64±2.95	68.749	<0.001
<i>F</i>		0.158	1.823	2.747	0.818	1.043		
<i>P</i>		0.768	0.012	<0.001	<0.001	0.002		

表 5 延迟恢复组和功能稳定组 CD4⁺ T 淋巴细胞绝对计数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	术前	术后 3 d	术后 7 d	术后 14 d	术后 30 d	<i>F</i>	<i>P</i>
延迟恢复组	9	874.11±145.79	342.78±60.35	425.22±57.59	613.44±92.88	784.44±114.19	84.200	<0.001
功能稳定组	32	972.28±175.52	359.75±56.96	767.09±134.93	1 041.44±186.27	1 201.97±193.28	644.709	<0.001
<i>F</i>		0.108	0.799	1.249	4.669	5.219		
<i>P</i>		0.223	0.558	<0.001	<0.001	<0.001		

表 6 延迟恢复组和功能稳定组 CD8⁺ T 淋巴细胞百分比比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	术前	术后 3 d	术后 7 d	术后 14 d	术后 30 d	<i>F</i>	<i>P</i>
延迟恢复组	9	27.55±2.32	24.15±2.26	25.34±1.71	25.79±3.41	26.84±3.88	8.282	0.020
功能稳定组	32	31.13±4.79	28.95±3.24	29.79±3.21	29.33±4.20	30.08±4.49	2.781	0.046
<i>F</i>		6.678	0.948	1.087	1.498	4.110		
<i>P</i>		0.037	0.001	<0.001	0.001	0.019		

表 7 延迟恢复组和功能稳定组 CD8⁺ T 淋巴细胞绝对计数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	术前	术后 3 d	术后 7 d	术后 14 d	术后 30 d	<i>F</i>	<i>P</i>
延迟恢复组	9	688.11±79.23	178.89±38.02	225.67±41.25	506.89±76.79	795.67±94.02	36.184	0.001
功能稳定组	32	764.66±96.96	226.50±59.43	299.00±52.33	371.75±65.63	511.06±82.07	68.514	<0.001
<i>F</i>		0.197	2.002	2.886	4.260	8.811		
<i>P</i>		0.301	0.029	0.075	0.001	<0.001		

表 8 延迟恢复组和功能稳定组 CD8⁺CD28⁻T 淋巴细胞百分比比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	术前	术后 3 d	术后 7 d	术后 14 d	术后 30 d	<i>F</i>	<i>P</i>
延迟恢复组	9	28.81±9.54	30.72±7.80	32.01±5.88	33.80±3.27	39.18±7.24	1.523	0.324
功能稳定组	32	27.44±7.28	28.14±7.22	33.15±6.48	36.31±7.94	45.15±8.25	64.409	<0.001
<i>F</i>		0.578	0.167	0.838	1.068	4.549		
<i>P</i>		0.645	0.358	0.638	0.364	0.017		

表 9 延迟恢复组和功能稳定组 CD8⁺CD28⁻T 淋巴细胞绝对计数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	术前	术后 3 d	术后 7 d	术后 14 d	术后 30 d	<i>F</i>	<i>P</i>
延迟恢复组	9	193.78±33.04	55.56±16.55	70.78±13.68	170.33±28.67	312.44±48.93	52.196	<0.001
功能稳定组	32	207.76±39.01	64.62±14.41	101.87±22.07	133.59±25.44	230.84±42.58	76.115	<0.001
<i>F</i>		0.157	0.170	5.111	1.397	4.211		
<i>P</i>		0.643	0.367	0.014	0.013	0.007		

表 10 感染组 T 淋巴细胞亚群百分比比较($\bar{x}\pm s$)

类别	<i>n</i>	术前	术后 3 d	感染前	感染时	感染恢复	术后 60 d	<i>F</i>	<i>P</i>
CD3 ⁺ T	17	67.92±5.15	55.57±4.11	59.16±4.38	53.27±3.76	58.16±4.81	63.68±4.21	49.309	<0.001
CD4 ⁺ T	17	34.35±2.93	27.89±3.13	29.95±2.86	24.98±1.78	26.28±2.41	32.12±2.45	186.925	<0.001
CD8 ⁺ T	17	30.95±3.84	27.89±3.16	28.83±3.59	29.78±3.80	31.58±3.35	29.89±2.41	29.364	<0.001
CD8 ⁺ CD28 ⁻ T	17	27.08±4.30	27.80±4.82	30.04±4.11	28.29±3.65	27.92±3.96	31.22±3.70	17.163	<0.001
CD8 ⁺ CD38 ⁺ T	17	2.61±0.84	2.37±0.67	2.92±0.94	9.99±2.54	10.74±2.81	5.62±1.28	21.731	<0.001

表 11 感染组 T 淋巴细胞亚群绝对计数比较($\bar{x}\pm s$)

类别	<i>n</i>	术前	术后 3 d	感染前	感染时	感染恢复	术后 60 d	<i>F</i>	<i>P</i>
CD8 ⁺ T	17	1 883.35±328.62	739.18±115.26	912.53±172.56	634.94±90.05	770.41±102.70	1 490.53±199.60	56.604	<0.001
CD4 ⁺ T	17	1 008.29±175.00	434.70±81.35	528.76±94.31	307.59±57.17	379.94±62.99	783.23±103.41	127.155	<0.001
CD8 ⁺ T	17	735.18±132.91	287.59±44.26	366.47±64.72	325.82±52.85	431.94±70.04	612.41±130.91	125.872	<0.001
CD8 ⁺ CD28 ⁻ T	17	201.65±38.90	82.53±19.44	111.94±27.64	93.41±22.91	120.47±25.91	191.00±35.16	51.046	<0.001
CD8 ⁺ CD88 ⁺ T	17	26.59±4.98	11.70±2.18	14.00±3.05	11.00±3.16	46.59±11.34	33.88±8.35	27.141	<0.001

3 讨 论

同种异体肾脏移植是目前公认的对终末期肾功能衰竭救治最有效的手段,尽管手术技术、组织配型和免疫抑制剂的发展提高了移植肾的短期生存率,但远期存活率仍是一个值得持续关注的问题^[7],全球每年约有 10 万例器官移植,但 50%的移植器官在术后 10 年内失功^[8-9]。移植器官的植入和免疫抑制剂的应用可引发机体复杂的免疫应答,影响受者的免疫水平,其中淋巴细胞亚群的变化能直观反映免疫状态^[10],对评估移植物存活和指导免疫抑制剂使用具有重要意义。

肾移植术后的免疫管理关键在于平衡免疫抑制以保护移植肾,同时降低感染和肿瘤风险,实现长期的目标:预防排斥反应、促进免疫平衡、诱导免疫耐受。T 淋巴细胞即在移植免疫中发挥核心调控作用,

CD4⁺T 淋巴细胞通过 T 淋巴细胞受体识别供体特异性抗原启动免疫反应,而 CD8⁺T 淋巴细胞激活后释放穿孔素和颗粒酶可直接杀伤移植细胞^[11-12]。因此,免疫抑制作为肾移植后管理中的一大难关,其重要性不容忽视。在本次研究中,肾移植术前后给予患者短期的免疫抑制剂+抗增殖剂+激素,迅速抑制淋巴细胞活化,减少早期排斥风险。延迟恢复组和功能稳定组患者的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞水平在术后 3 d 急剧下降,考虑他克莫司结合其内源性受体并抑制钙调磷酸酶的活性,阻断 T 淋巴细胞活化时的信号传导,抑制白细胞介素(IL)-2 的产生和 T 淋巴细胞增殖。吗替麦考酚酸通过抑制嘌呤合成,阻断 T 淋巴细胞 DNA 合成和细胞增殖。糖皮质激素协同减少 T 淋巴细胞的增殖,诱导 T 淋巴细胞凋亡,降低 T 淋巴细胞表面分子的表达,这些效应共同导致了体内 T 淋

巴细胞数量的快速下降。

本研究结果表明,肾移植术后,延迟恢复组和功能稳定组患者的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T 淋巴细胞亚群呈现时间依赖性变化,且与患者的恢复状况有交互作用,提示不同恢复状况导致 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T 淋巴细胞变化趋势不同。术后 3 d,延迟恢复组 $CD4^+$ T 淋巴细胞下降更显著,且回升速度慢于功能稳定组,提示移植肾功能延迟恢复可能与 $CD4^+$ T 淋巴细胞的显著下降相关,过度减少可导致免疫调节功能不足,进一步影响移植器官的接纳和功能恢复,同时可能削弱机体的防御机制,使患者易感性增加,推迟移植肾的康复进程。此外,主体间效应分析进一步揭示了 2 组患者在 $CD3^+$ 和 $CD4^+$ T 淋巴细胞动态变化上存在显著差异,反映了不同患者群体对移植和术后恢复的不同免疫应答。

$CD8^+$ $CD28^-$ T 淋巴细胞是一群具有极短端粒的免疫抑制细胞,属于增殖能力有限的终末细胞,能识别 MHC-I 类复合物并抑制特异性辅助性 T 淋巴细胞活性^[13]。研究发现,肾移植后延迟恢复组和功能稳定组的 $CD8^+$ $CD28^-$ T 淋巴细胞百分比逐渐增加,后者幅度更大,术后 7 天出现明显累积效应并持续至 30 d,提示这种增长可能与持续同种异体抗原刺激下 CD28 表达的不可逆下调及他克莫司抑制钙调磷酸酶和 NF- κ B 信号通路阻断 T 淋巴细胞激活和增殖有关^[14]。相似的发现在肝脏移植相关研究中也报道,高频率的 $CD8^+$ $CD28^-$ T 淋巴细胞可防止排斥反应,并有助于减少免疫抑制剂的剂量^[15]。据文献显示 $CD8^+$ $CD28^-$ T 淋巴细胞涉及多种途径发挥免疫抑制作用:首先可以促使 APC 表面抑制性分子 IL-3 和 IL-4 的表达增加诱导辅助性 T 淋巴细胞的无反应性,推动免疫耐受状态的形成,其次,CD80 和 CD86 的表达降低,抑制辅助性 T 淋巴细胞的活性,除此之外,还可通过竞争 $CD4^+$ T 淋巴细胞的免疫空间和对其增殖的抑制作用延迟排斥效应细胞的恢复,有效控制了抗供体的免疫反应^[16-18]。由此可见,它们在移植肾功能保护和移植耐受中可能起保护作用,其动态监测对优化移植后免疫调节和评估移植恢复情况具有潜在价值。然而在部分发生排斥反应的患者外周血中, $CD8^+$ $CD28^-$ T 淋巴细胞水平偏低,这可能与它们在免疫应答中的调节作用受损有关,特别在急性排斥反应的患者中, $CD8^+$ $CD28^-$ T 淋巴细胞并没有表现出预期的免疫抑制特性,无法有效地执行其抑制功能,意味着 $CD8^+$ $CD28^-$ T 淋巴细胞可能在免疫应答中发挥双刃剑效应,既促进免疫耐受,又减少对强效免疫抑制剂的依赖,为肾移植后抗排斥治疗和诱导特异性免疫耐受提供了新思路。

在肾移植术后感染患者的监测中,结果显示 $CD3^+$ 和 $CD4^+$ T 淋巴细胞百分比和绝对计数在感染期下降幅度甚至超过了术后 3 d 的药物抑制期,可能与感染导致的淋巴细胞重新分布和病原体诱导的免疫细胞损耗有关^[19-22]。感染恢复后, $CD3^+$ 和 $CD4^+$ T 淋巴细胞亚群虽回升但未完全恢复至术前水平,表明感染期间 T 淋巴细胞大量耗损,免疫系统需较长时间重建。 $CD8^+$ T 淋巴细胞在感染初期被大量激活、增殖、分化为效应 T 细胞攻击病原体感染细胞,感染控制后数量逐步恢复。 $CD8^+$ $CD28^-$ T 淋巴细胞在患者移植术后升高,而在感染时又呈现下降趋势,至恢复后又明显增高,该变化主要受 T 淋巴细胞数量显著减少的影响。 $CD38^+$ 是 T 淋巴细胞活化的晚期标志,T 淋巴细胞表面 TCR 接受病原体抗原刺激后逐步上调,阳性表达的时间较长,因此更有可能反映出肾移植术后感染患者外周循环中的 T 淋巴细胞活化状况^[23]。有趣的是,当机体感染期间 $CD8^+$ $CD38^+$ T 淋巴细胞百分比有大幅升高并延续至感染恢复,当术后 60 d 时明显降低,而 $CD8^+$ $CD38^+$ T 淋巴细胞绝对计数在感染时无直观的变化,主要由于 $CD8^+$ T 淋巴细胞绝对计数在这期间基数少的原因,因此出现不同步的现象。这提示综合分析 T 淋巴细胞亚群的百分比和绝对计数至关重要,单个指标并不能显示患者机体免疫状态的全貌。由于免疫抑制剂可显著抑制淋巴细胞的数量, $CD3^+$ 和 $CD4^+$ T 淋巴细胞亚群绝对计数对评估免疫功能和调整免疫抑制剂剂量更具参考价值,而 $CD8^+$ 、 $CD8^+$ $CD28^-$ T 和 $CD8^+$ $CD38^+$ T 淋巴细胞与 T 淋巴细胞绝对计数密切相关,当细胞数量有限时,难以观察到明显的变化趋势,而这些细胞群的百分比在细胞基础水平很低时仍可表现出有效细胞数量的情况,因此,在监测肾移植术后动态恢复期更具优势。基于此实验结果,推荐临床联合 T 淋巴细胞亚群绝对计数和百分比变化趋势结合患者具体用药方案全方位审视移植术后患者免疫功能状态以调整合理的治疗策略。

本研究详细评估了不同免疫状态下肾移植受者围术期的 T 淋巴细胞亚群水平的变化,发现 T 淋巴细胞亚群的动态变化不仅受到个体恢复状况和时间的影 响,还与感染状态紧密相关,免疫调节功能的不足不仅影响移植器官的接纳和功能恢复,还可能减弱机体的防御能力,延缓康复进程。在肾移植术后一方面要关注于短期的排斥预防,更要着眼于长期的免疫平衡。然而,对于本研究也存在一些局限性:首先,由于样本量有限,分组数据不均,可能会限制研究结果的统计力度和外推性;其次,鉴于当前研究的随访时间较短,且未纳入急性、慢性排斥组,无法全面评估 T

淋巴细胞亚群与肾移植术后患者远期并发症或移植肾的长期功能的关系。最后,本次研究仅限于观察性结果,未能深入机制研究。后期本项目将使用更大的样本量、详尽的分组体系和长期的随访期限来验证这些初步发现,并通过设计机制实验以提高研究的深度和广度。

综上所述,T 淋巴细胞亚群的动态变化可以更精确地评估受者的免疫反应,辅助临床及时准确的优化抑制剂方案,积极有效的应对感染治疗,以期提高患者移植肾的长期存活,改善生活质量,降低并发症的风险。

参考文献

[1] KUPIEC-WEGLINSKI J W. Grand challenges in organ transplantation[J]. *Front Transplant*,2022,1:897679.

[2] CASTILLO-DELGADO C A, GARCÍA-PERDOMO H A, MUSQUERA M, et al. Orthotopic kidney transplantation survival and complications: systematic review and Meta-analysis[J]. *Arab J Urol*,2022,20(4):212-218.

[3] 邵琨,陈冰,周佩军. 免疫抑制剂细胞内浓度测定的研究进展[J]. *器官移植*,2021,12(4):489-495.

[4] 马军,贺强,李先亮. 器官移植受者免疫状态监测最新进展[J]. *器官移植*,2019,10(3):333-335.

[5] Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Technical specification for the diagnosis and treatment on delayed graft function after renal transplantation(2019 edition)[J]. *Organ Transplantation*,2019,10(5):521-525.

[6] 中华医学会器官移植学分会,中国医疗保健国际交流促进会肾脏移植学分会,西安交通大学第一附属医院,等. 中国肾脏移植受者移植植物功能延迟恢复临床诊疗指南[J]. *器官移植*,2024,15(5):684-699.

[7] ESMEIJER K, HOOGEVEEN E K, VAN DEN BOOG P J M, et al. Superior long-term survival for simultaneous pancreas-kidney transplantation as renal replacement therapy; 30-year follow-up of a nationwide cohort[J]. *Diabetes Care*,2020,43(2):321-328.

[8] GRAHAM C N, WATSON C, BARLEV A, et al. Mean lifetime survival estimates following solid organ transplantation in the US and UK[J]. *J Med Econ*,2022,25(1):230-237.

[9] PATRICK G, HICKNER B, KARTHIK G, et al. Trends in survival for adult organ transplantation[J]. *Ann Surg Open*,2024,5(1):e383.

[10] PETRARA M R, SERRAINO D, DI BELLA C, et al. Immune activation, immune senescence and levels of Epstein Barr virus in kidney transplant patients: impact of mTOR inhibitors[J]. *Cancer Lett*,2020,469:323-331.

[11] KOHLGRUBER A C, DEZFULIAN M H, SIE B M, et al. High-throughput discovery of MHC class I - and II -

restricted T cell epitopes using synthetic cellular circuits[J]. *Nat Biotechnol*,2025,43(4):623-634.

[12] JIANG J S, NATARAJAN K, MARGULIES D H. MHC molecules, T cell receptors, natural killer cell receptors, and viral immunoevasins-key elements of adaptive and innate immunity[J]. *Adv Exp Med Biol*,2019,1172:21-62.

[13] WANG L, RONDAAN C, DE JOODE A A E, et al. Changes in T and B cell subsets in end stage renal disease patients before and after kidney transplantation[J]. *Immun Ageing*,2021,18(1):43.

[14] VAFADARI R, KRAAIJEVELD R, WEIMAR W, et al. Tacrolimus inhibits NF-κB activation in peripheral human T cells[J]. *PLoS One*,2013,8(4):e60784.

[15] GENG L, LIU J F, HUANG J J, et al. A high frequency of CD8⁺ CD28⁻ T-suppressor cells contributes to maintaining stable graft function and reducing immunosuppressant dosage after liver transplantation[J]. *Int J Med Sci*,2018,15(9):892-899.

[16] AROSA F A, ESGALHADO A J, PADRÃO C A, et al. Divide, conquer, and sense: CD8⁺ CD28⁻ T cells in perspective[J]. *Front Immunol*,2017,7:665.

[17] XIE L, LIU G H, LIU Y J, et al. In vitro and in vivo CD8⁺ T cell suppression assays[J]. *Bio Protoc*,2021,11(10):e4020.

[18] LIU Q L, ZHENG H Q, CHEN X Y, et al. Human mesenchymal stromal cells enhance the immunomodulatory function of CD8(+)CD28(-) regulatory T cells[J]. *Cell Mol Immunol*,2015,12(6):708-718.

[19] KADOLSKY U D, YATES A J. How is the effectiveness of immune surveillance impacted by the spatial distribution of spreading infections[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*,2015,370(1675):20140289.

[20] ZHANG S F, ASQUITH B, SZYDLO R, et al. Peripheral T cell lymphopenia in COVID-19: potential mechanisms and impact[J]. *Immunother Adv*,2021,1(1):ltab015.

[21] CALAROTA S A, CHIESA A, DE SILVESTRI A, et al. T-lymphocyte subsets in lung transplant recipients: association between nadir CD4 T-cell count and viral infections after transplantation[J]. *J Clin Virol*,2015,69:110-116.

[22] OPATA M M, STEPHENS R. Chronic plasmodium chabaudi infection generates CD4 memory T cells with increased T cell receptor sensitivity but poor secondary expansion and increased apoptosis[J]. *Infect Immun*,2017,85(3):e00744-16.

[23] LI W T, LIANG L, LIAO Q J, et al. CD38: an important regulator of T cell function[J]. *Biomed Pharmacother*,2022,153:113395.