

高尿酸血症患者外周血 TBNK 淋巴细胞亚群、单核细胞亚群变化

徐玲霞, 宋敏, 王思宇

【关键词】 高尿酸血症; T 淋巴细胞; B 淋巴细胞; 自然杀伤细胞; 单核细胞亚群

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.02.012

【中图分类号】 R589 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2025)02-0158-04

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是由于体内嘌呤代谢紊乱导致的代谢性疾病。随着经济的快速发展和生活方式的改变, HUA 发病率显著上升, 且呈年轻化趋势^[1]。HUA 是痛风最重要的危险因素, 10%的 HUA 患者最终会发展为痛风^[2]。同时, HUA 也是高血压、代谢综合征、慢性肾脏病和心血管疾病的独立危险因素^[3-4]。外周血 TBNK 淋巴细胞亚群和单核细胞亚群是判断机体免疫水平的重要指标^[5]。尽管痛风患者外周血 T 淋巴细胞亚群的异常表达已成为研究热点^[6], 但关于 HUA 与淋巴细胞的研究有限。单核细胞人类白细胞抗原 DR(monocyte human leukocyte antigen-DR, mHLA-DR)是反映免疫状态的指标^[7], 但 HUA 与 mHLA-DR 的关联尚不清楚。本研究回顾性分析 HUA 患者外周血淋巴细胞亚群和单核细胞亚群的分布情况, 为深入探讨 HUA 发病机制提供参考, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2023 年 6 月在树兰(杭州)医院完成 TBNK、单核细胞亚群检查人群为研究对象。纳入标准: (1) 年龄 18 ~ 70 岁、汉族、居住同一市区、健康状况相对良好; (2) 资料完整, 有血常规、基础生化指标、外周血 TBNK 和单核细胞亚群检测结果。排除标准: (1) 处于急性炎症期; (2) 有严重心脏、肝脏、肾脏疾病及甲状腺疾病; (3) 有恶性肿瘤病史; (4) 妊娠期及哺乳期女性; (5) 近 1 个月服用过影响血尿酸代谢的药物。共纳入 182 例, 根据是否患有 HUA (正常嘌呤饮食下, 女性血尿酸

> 360 $\mu\text{mol/L}$, 男性血尿酸 > 420 $\mu\text{mol/L}$)^[8] 分为 HUA 组和对照组。本研究获得树兰(杭州)医院科研伦理委员会批准, 豁免/免除知情同意。

1.2 方法 收集患者临床资料[包括性别、年龄、体质指数(BMI)、吸烟史、饮酒史及疾病史(如高血压病、糖尿病、高脂血症)等]、实验室指标[包括血常规、肝肾功能、TBNK 淋巴细胞亚群及单核细胞亚群等]。采用流式细胞术检测 TBNK 淋巴细胞亚群和单核细胞亚群, 包含 T 细胞、CD4⁺T 细胞、Th1、Th2、Th17、调节性 T 细胞(Treg)、记忆 Treg、纯真 Treg、活化 Treg、B 细胞、B₁ 细胞、B₂ 细胞、过渡 B 细胞、浆母细胞、Pre-naïve B、Naïve B、记忆 B 细胞、调节性 B 细胞(Breg)、单核细胞(Mono)、经典型单核细胞(cMo)、中间型单核细胞(iMo)、非经典型单核细胞(ncMo)、单核细胞 HLA-DR 表达率(mHLA-DR%)、自然杀伤细胞(NK)、NK1、NK2、NK3、树突状细胞(DC)及 NKT 细胞。

1.3 统计方法 采用 SPSS AU 在线统计软件进行数据分析。采用单因素分析法筛选出与 HUA 相关的变量作为本次研究匹配的协变量。符合正态分布的计量资料用均数±标准差描述, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 不符合正态分布的计量资料用中位数(四分位数)描述, 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验; 计数资料用频数和百分比描述, 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 一般资料 182 例患者中患有 HUA 45 例, 占 24.7%。HUA 组和对照组在性别、高血压、糖尿病、高脂血症及饮酒史方面差异均有统计学意义(均 P

作者单位: 310022 杭州, 树兰(杭州)医院

通信作者: 王思宇, Email: wangsiyu0617@163.com

< 0.05)。采用倾向性评分匹配法(PSM)将上述变量作为协变量,进行1:1匹配,卡钳值设置为0.01。经处理后,每组成功匹配43例。两组在各项临床特征上达到了均衡状态(均 $P > 0.05$),见表1。

2.2 TBNK、单核细胞亚群 HUA组Mono、cMo、iMo均高于对照组,记忆B细胞计数和mHLA-DR%低于对照组(均 $P < 0.05$),两组其他TBNK淋巴细胞亚群差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表2。男性

表1 HUA组和对照组PSM前后临床特征比较

项目	PSM前				PSM后			
	对照组(n=137)	HUA组(n=45)	$t(\chi^2)$ 值	P值	对照组(n=43)	HUA组(n=43)	$t(\chi^2)$ 值	P值
年龄(岁)	47.5±9.9	48.5±10.8	0.57	> 0.05	51.1±7.7	48.4±11.0	1.29	> 0.05
体质量指数(kg/m ²)	24.50±10.08	25.38±4.00	0.57	> 0.05	26.87±17.40	25.42±4.09	0.53	> 0.05
男性[例(%)]	73(53.28)	36(80.00)	(10.06)	< 0.05	34(79.07)	34(79.07)	(0.00)	> 0.05
高血压[例(%)]	26(18.98)	20(44.44)	(11.63)	< 0.05	18(41.86)	18(41.86)	(0.00)	> 0.05
糖尿病[例(%)]	16(11.68)	14(31.11)	(9.29)	< 0.05	11(25.58)	13(30.23)	(0.23)	> 0.05
高脂血症[例(%)]	38(27.74)	23(51.11)	(8.31)	< 0.05	24(55.81)	22(51.16)	(0.19)	> 0.05
吸烟史[例(%)]	27(19.71)	8(17.78)	(0.08)	> 0.05	7(16.28)	6(13.95)	(0.09)	> 0.05
饮酒史[例(%)]	29(21.17)	18(40.00)	(6.27)	< 0.05	16(37.21)	16(37.21)	(0.00)	> 0.05
尿酸(μmol/L)	306.19±61.42	474.36±64.04	15.77	< 0.05	324.47±51.50	470.63±62.75	11.81	< 0.05

注: HUA为高尿酸血症,PSM为倾向性评分匹配法

表2 HUA组和对照组PSM后TBNK、单核细胞亚群变化比较

细胞类型	对照组(n=43)	HUA组(n=43)	Z(t)值	P值
T细胞	1 414.36±422.16	1 370.95±540.84	(0.42)	> 0.05
CD4 ⁺ T细胞	738.24(606.11, 984.64)	667.33(550.02, 952.52)	1.16	> 0.05
Th1	139.06(106.64, 206.25)	129.73(97.04, 170.50)	0.93	> 0.05
Th2	392.53±194.21	341.09±187.48	(1.25)	> 0.05
Th17	98.31(75.11, 146.89)	97.46(60.93, 129.91)	0.87	> 0.05
总Treg	56.19(46.10, 74.88)	48.33(33.50, 66.38)	1.82	> 0.05
记忆Treg	22.65(16.47, 30.19)	22.64(14.88, 33.12)	0.36	> 0.05
纯真Treg	30.39(19.65, 50.33)	24.19(14.83, 37.12)	1.56	> 0.05
活化Treg	14.50(10.04, 24.15)	13.94(9.97, 18.78)	0.97	> 0.05
Th17/Treg	1.92±0.69	2.14±0.96	(1.20)	> 0.05
B细胞	230.56(178.35, 314.59)	234.37(138.70, 313.31)	0.55	> 0.05
B ₁ 细胞	12.99(7.36, 28.16)	14.74(4.09, 33.13)	0.38	> 0.05
B ₂ 细胞	217.50(167.76, 261.22)	229.02(132.59, 291.73)	0.25	> 0.05
过渡B细胞	8.71(4.82, 12.12)	7.33(3.34, 12.73)	1.15	> 0.05
浆母细胞	0.79(0.43, 1.43)	0.64(0.20, 1.16)	0.55	> 0.05
Pre-naïve B	9.46(4.52, 19.09)	7.19(1.99, 19.84)	0.39	> 0.05
Naïve B	122.50(98.39, 192.38)	129.14(84.10, 202.23)	0.38	> 0.05
记忆B细胞	19.01(12.04, 27.02)	11.50(6.27, 20.31)	2.24	< 0.05
Breg	45.42(27.80, 67.56)	44.63(19.99, 73.19)	0.48	> 0.05
NK	190.81(108.12, 325.53)	203.27(138.98, 251.17)	0.92	> 0.05
NK1	172.96(96.70, 310.12)	185.00(128.03, 240.75)	0.90	> 0.05
NK2	6.02(4.75, 8.57)	7.06(4.65, 11.79)	1.39	> 0.05
NK3	3.56(2.65, 6.26)	5.03(2.93, 6.92)	1.52	> 0.05
DC	23.48±12.53	24.27±12.81	(0.29)	> 0.05
NKT	97.55±87.47	87.36±90.76	(0.53)	> 0.05
Mono	210.23±96.88	290.75±119.88	(3.43)	< 0.05
cMo	192.87(130.17, 270.26)	279.68(184.66, 352.68)	2.96	< 0.05
iMo	2.42(1.33, 5.00)	4.49(2.62, 7.12)	2.47	< 0.05
ncMo	0.76(0.19, 2.60)	1.70(0.62, 3.55)	1.86	> 0.05
mHLA-DR%	97.67±6.33	88.66±27.50	(2.09)	< 0.05

注: HUA为高尿酸血症,PSM为倾向性评分匹配法,Treg为调节性T细胞,Breg为调节性B细胞,NK为自然杀伤细胞,Mono为单核细胞,cMo为经典型单核细胞,iMo为中间型单核细胞,ncMo为非经典型单核细胞,mHLA-DR%为单核细胞HLA-DR表达率,DC为树突状细胞

HUA 患者 Mono 及 cMo 高于男性对照组 (均 $P < 0.05$); 女性 HUA 患者 NK 细胞 (包括 NK1 和 NK2 亚型) 和 iMo 高于女性对照组, 而记忆 B 细胞则低于女性对照组 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

3 讨论

淋巴细胞属于一类具有特异性免疫功能的白细胞, 其亚群包括 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和 NK 细胞。为了深入了解 HUA 患者的免疫状态, 本研究对 HUA 和非 HUA 人群的 TBNK 淋巴细胞及单核细胞亚群进行分析, 结果显示 HUA 患者 Mono 及 cMo 均高于对照组。这表明在 HUA 状态下, Mono 尤其是 cMo 在炎症反应中起主导作用。cMo 能够迅速响应并迁移到炎症部位, 参与病原体的清除和组织损伤

的修复^[9]。在 HUA 及其相关疾病 (如痛风) 中, cMo 扮演了关键角色, 参与炎症活动的调控^[10]。本研究还发现, HUA 组 iMo 也高于对照组, 并且这一趋势在女性 HUA 患者中尤为突出。这表明在 HUA 病理过程中, iMo 可能通过促进抗原呈递和加剧炎症反应, 对疾病进程产生影响, 也揭示了 HUA 对女性免疫系统可能存在特异性影响。两组 ncMo 差异无统计学意义, 这表明 ncMo 在 HUA 病理过程中可能更多地参与免疫调节和监视功能, 而非直接参与炎症反应。

mHLA-DR 被认为是反映免疫状态的指标^[11], 低水平的 mHLA-DR 表达被视为免疫抑制的标志^[12]。随着感染程度的加重, mHLA-DR 的表达率会逐渐下降^[13]。本研究 HUA 患者的 mHLA-DR 表达率低

表 3 HUA 组和对照组性别间 TBNK、单核细胞亚群变化比较

细胞类型	男性				女性			
	对照组 (n=34)	HUA 组 (n=34)	Z(t) 值	P 值	对照组 (n=9)	HUA 组 (n=9)	Z(t) 值	P 值
T 细胞	1 436.69±456.84	1 436.80±556.37	(0.00)	> 0.05	1 330.00±254.28	1 122.18±413.19	(1.29)	> 0.05
CD4 ⁺ T	742.06(605.10, 1 026.30)	704.39(588.41, 1 027.97)	0.64	> 0.05	765.70±211.77	621.88±254.06	(1.31)	> 0.05
Th1	124.59(97.26, 207.05)	130.07(99.34, 173.89)	0.43	> 0.05	164.71±48.66	132.29±56.93	(1.30)	> 0.05
Th2	406.48±188.61	370.46±193.86	(0.78)	> 0.05	339.85±217.53	230.16±109.50	(1.35)	> 0.05
Th17	102.95(74.98, 151.42)	92.81(61.48, 143.13)	0.99	> 0.05	93.86±36.94	109.63±71.45	(0.59)	> 0.05
总 Treg	56.47(46.67, 76.18)	54.44(33.26, 67.59)	1.46	> 0.05	55.03±18.99	43.29±16.36	(1.41)	> 0.05
记忆 Treg	22.45(15.63, 30.27)	22.70(16.68, 34.27)	0.10	> 0.05	26.19±11.83	20.15±9.80	(1.18)	> 0.05
纯真 Treg	30.88(16.77, 59.91)	24.35(17.11, 37.75)	1.24	> 0.05	28.56±12.74	22.44±15.92	(0.90)	> 0.05
活化 Treg	13.66(10.28, 25.41)	14.49(10.05, 18.65)	0.68	> 0.05	17.85±9.39	14.17±6.80	(0.95)	> 0.05
B 细胞	229.37(178.39, 278.37)	241.63(133.75, 329.23)	0.25	> 0.05	249.62±117.41	199.51±89.73	(1.02)	> 0.05
B ₁ 细胞	10.98(6.25, 24.87)	14.62(3.66, 35.95)	0.80	> 0.05	20.25±11.00	14.62±10.68	(1.10)	> 0.05
B ₂ 细胞	214.06(170.43, 259.54)	243.84(131.70, 313.86)	0.07	> 0.05	229.31±107.16	184.34±83.82	(0.99)	> 0.05
过渡 B 细胞	8.39(5.11, 11.52)	6.85(3.25, 12.26)	1.19	> 0.05	13.23±12.14	8.93±6.40	(0.94)	> 0.05
浆母细胞	0.73(0.36, 1.46)	0.65(0.20, 1.43)	1.03	> 0.05	1.08±0.57	0.69±0.75	(1.24)	> 0.05
Pre-naïve B	8.91(3.60, 16.95)	7.17(2.03, 35.97)	0.05	> 0.05	15.41±8.24	11.07±10.23	(0.99)	> 0.05
Naïve B	122.22(107.83, 192.77)	134.66(82.26, 194.40)	0.49	> 0.05	133.25±84.37	133.06±70.72	(0.01)	> 0.05
记忆 B 细胞	18.76(12.02, 26.40)	14.86(7.67, 23.30)	1.34	> 0.05	19.01(11.12, 29.42)	8.02(5.24, 13.20)	2.08	< 0.05
Breg	41.50(27.72, 66.57)	51.16(26.57, 86.63)	0.48	> 0.05	60.27±27.68	34.05±28.01	(2.00)	> 0.05
NK	200.03(127.34, 347.13)	202.07(135.27, 259.50)	0.18	> 0.05	108.12(86.64, 179.08)	221.13(192.25, 236.22)	2.52	< 0.05
NK1	180.43(107.36, 336.34)	179.10(119.62, 249.25)	0.25	> 0.05	96.70(75.31, 160.72)	193.49(172.09, 220.33)	2.43	< 0.05
NK2	5.69(4.62, 6.78)	6.94(4.93, 10.50)	1.75	> 0.05	9.30(4.44, 13.14)	10.42(4.31, 16.08)	2.52	< 0.05
NK3	3.80(2.66, 7.34)	5.23(2.92, 6.89)	0.90	> 0.05	3.35±1.25	5.94±4.24	(1.76)	> 0.05
DC	20.11(14.11, 30.41)	22.79(14.91, 30.51)	0.41	> 0.05	22.16(11.63, 33.38)	19.59(16.41, 33.70)	0.04	> 0.05
NKT	63.53(35.86, 136.05)	67.78(46.17, 106.96)	0.20	> 0.05	78.48±32.85	51.14±30.19	(1.84)	> 0.05
Mono	199.06(159.71, 261.52)	307.40(207.44, 382.76)	3.18	< 0.05	190.31±112.65	245.74±155.34	(0.87)	> 0.05
cMo	196.37(158.14, 251.61)	298.65(201.72, 355.05)	3.12	< 0.05	184.64±109.73	233.00±154.68	(0.77)	> 0.05
iMo	2.31(1.31, 5.57)	4.45(2.59, 6.62)	1.79	> 0.05	3.87(1.22, 4.40)	7.11(2.49, 10.59)	1.99	< 0.05
ncMo	0.75(0.15, 2.46)	1.78(0.58, 3.64)	1.83	> 0.05	1.93±2.08	1.86±1.34	(0.08)	> 0.05
mHLA-DR %	97.26±7.05	88.42±27.49	(1.82)	> 0.05	99.23±1.40	89.54±29.22	(0.99)	> 0.05

注: HUA 为高尿酸血症, Treg 为调节性 T 细胞, Breg 为调节性 B 细胞, NK 为自然杀伤细胞, Mono 为单核细胞, cMo 为经典单核细胞, iMo 为中间型单核细胞, ncMo 为非经典单核细胞, mHLA-DR% 为单核细胞 HLA-DR 表达率, DC 为树突状细胞

于对照组,这表明 HUA 患者存在免疫抑制。

T 淋巴细胞按功能可分为 Th 细胞、Treg 细胞和细胞毒性 T 细胞(Tc 细胞),其中 Th 细胞和 Treg 细胞皆由 CD4⁺ T 细胞分化而来^[14]。研究发现,HUA 患者存在外周血 CD4⁺ T 细胞升高^[15];然而,本研究未获得类似的结果。这可能与研究设计不同、患者群体异质性、样本量大小及潜在混杂因素等有关。

B 细胞作为适应性免疫的重要成分,在受到抗原刺激后能够迅速分化为浆细胞,分泌抗体以介导体液免疫应答^[16]。本研究发现,HUA 患者的记忆 B 细胞计数低于对照组,且这一差异在女性 HUA 患者中尤为显著。记忆 B 细胞在二次免疫应答中占据着举足轻重的地位,是细胞免疫记忆的主要载体^[17]。HUA 患者记忆 B 细胞计数的减少可能预示着在再次感染时,其免疫记忆和应对能力会受到一定程度的削弱。

NK 细胞作为一类关键的先天免疫细胞,在机体的免疫监视、抗感染、抗肿瘤和免疫调节中发挥重要作用^[18]。高尿酸状态可促使 NK 细胞数量下降^[19]。然而,本研究发现,HUA 组患者 NK 细胞数量相较于对照组并未减少;相反地,女性 HUA 患者 NK 细胞(包括 NK1 和 NK2)计数高于对照组。这表明 HUA 对 NK 细胞活性产生了复杂的影响,且这种影响存在性别差异。但由于本研究中女性样本量相对较小,需更大规模的独立研究来验证。

综上所述,HUA 患者存在明显的免疫功能障碍,主要表现为 Mono 过度活化,尤其是 cMo 显著增加,记忆 B 细胞计数减少及 mHLA-DR%降低,还揭示了性别在 HUA 免疫应答中的差异作用。因此,在 HUA 综合治疗中,应重视免疫功能的评估与调节,以延缓疾病进展并改善患者预后。但本研究存在一些局限性:首先,样本主要来源于本院就诊的患者,可能存在选择偏倚;其次,未能全面收集患者的饮食习惯资料,限制了更深入地分析和解释;此外,本研究主要聚焦于 HUA 患者,并未探讨 HUA 与痛风之间在免疫层面的异同。这有待扩大样本量和参与者类型,以全面揭示 HUA 和痛风的免疫特征。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2020,36(1):1-13.

[2] VITART V, RUDAN I, HAYWARD C, et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout[J]. Nat Genet, 2008, 40(4): 437-442.

[3] JIN X, YANG S J, LU J, et al. Small, dense low-density lipoprotein-cholesterol and atherosclerosis: Relationship and therapeutic strategies[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 8: 804214.

[4] 熊芳,余超,祝玲娟,等.高血压人群不同胰岛素抵抗指数与高尿酸血症的相关性[J]. 中国医学科学院学报,2023,45(3):390-398.

[5] LUO Y, XIE Y L, ZHANG W J, et al. Combination of lymphocyte number and function in evaluating host immunity[J]. Aging, 2019, 11(24): 12685-12707.

[6] WANG B, CHEN S J, QIAN H Y, et al. Role of T cells in the pathogenesis and treatment of gout[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 88: 106877.

[7] ANSARI M A, DAS S, RAI G, et al. Low monocytic HLA-DR expression in critically ill patients of sepsis: An indicator for antimicrobial and/or immunomodulatory intervention[J]. Transpl Immunol, 2023, 81: 101942.

[8] 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(3): 235-248.

[9] HALLY K E, FERRER-FONT L, PILKINGTON K R, et al. OMIP 083: A 21-marker 18-color flow cytometry panel for in-depth phenotyping of human peripheral monocytes[J]. Cytometry A, 2022, 101(5): 374-379.

[10] CHANG J G, TU S J, HUANG C M, et al. Single-cell RNA sequencing of immune cells in patients with acute gout[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 22130.

[11] 张智琪,汪浪,沈雪,等.单核细胞 HLA-DR 百分比与单核细胞绝对计数联合应用对脓毒症预后的评估价值[J]. 中国病原生物学杂志,2021,16(4):384-388,395.

[12] LIU S Y, LUO W J, SZATMARY P, et al. Monocytic HLA-DR expression in immune responses of acute pancreatitis and COVID-19[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4): 3246.

[13] 陈冬萍,林幼萍,曾素芬,等.单核细胞 HLA-DR 表达率动态变化与脓毒症预后的关系[J]. 重庆医学,2016,45(14):1970-1971.

[14] LI Q T, ZOU J, WANG M J, et al. Critical role of histone demethylase Jmjd3 in the regulation of CD4⁺ T-cell differentiation[J]. Nat Commun, 2014, 5: 5780.

[15] YU Q Y, SUN Z Y, WANG Y, et al. Hyperuricemia is accompanied by elevated peripheral CD4⁺ T cells[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 12537.

[16] 中华医学会健康管理学分会. TBNK 淋巴细胞检测在健康管理中的应用专家共识[J]. 中华健康管理学杂志, 2023, 17(2): 85-95.

[17] 刘坛,黄小雨,张勇. 吉兰-巴雷综合征患者外周血记忆性 T 细胞和记忆性 B 细胞亚群的变化及其临床意义[J]. 中国现代医生, 2024,62(6):54-57,66.

[18] 高立超. 高尿酸状态下 NK 细胞、iNKT 细胞亚群及功能变化的研究[D]. 长春:吉林大学,2019.

[19] GIANCACCCHI E, DELFINO D V, FIERABRACCI A. Natural killer cells: Potential biomarkers and therapeutic target in autoimmune diseases[J]? Front Immunol, 2021, 12: 616853.

收稿日期:2024-07-19

(本文编辑:孙海儿)