

血液病患者免疫耐受失衡与疾病进展关系研究

曹雪艳 岳保红^{通讯作者}

郑州大学基础医学院 河南 郑州 450001

摘要：目的：探讨血液病患者免疫耐受失衡与疾病进展之间的关系，分析免疫功能紊乱在血液病发展中的作用机制。方法：本研究于2024年1月至2024年5月间，随机选择120例血液病患者，按照1:1比例分为观察组和对照组。观察组患者接受针对性免疫调节治疗，对照组患者接受常规治疗。对两组患者的免疫耐受状态、T细胞亚群水平、炎症因子变化及临床疾病进展情况随访监测。数据通过SPSS 26.0软件进行统计分析，组间比较采用t检验或卡方检验， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。结果：观察组患者在接受治疗后免疫耐受状态显著改善，T细胞亚群平衡明显恢复（ $CD4^+/CD8^+$ 比值改善， $P < 0.05$ ），炎症因子水平显著下降（IL-6、TNF- α 较对照组降低， $P < 0.01$ ），且疾病进展率显著低于对照组（ $P < 0.01$ ）。

免疫耐受失衡与疾病进展呈显著正相关，免疫功能恢复对血液病患者预后具有积极影响。结论：血液病患者的免疫耐受失衡是影响疾病进展的重要因素，免疫调节治疗可有效改善患者的免疫耐受状态，延缓疾病进展，为血液病的治疗提供新的思路 and 策略。

关键词：血液病；免疫耐受；疾病进展；免疫调节；T细胞亚群

引言

血液病是一类由造血系统或淋巴系统异常引起的疾病，常见类型包括白血病、淋巴瘤、骨髓增生异常综合征等。这些疾病通常伴随免疫系统的严重紊乱，免疫耐受失衡被认为是其发生和发展的关键因素之一^[1]。免疫耐受是机体免疫系统对自身抗原的耐受状态，其功能障碍常导致自身免疫疾病、肿瘤以及感染性疾病等病理状态的加重。在血液病患者中，免疫系统的紊乱不仅影响机体对病原体的防御能力，还可能加速疾病进展^[2]。近年来，越来越多的研究发现，血液病患者的T细胞亚群失衡、炎症因子水平升高及免疫逃逸机制的激活，均与免疫耐受失衡密切相关。例如， $CD4^+/CD8^+$ T细胞比例失调常见于急性白血病患者，伴随的高水平炎症因子如IL-6、TNF- α 可促进肿瘤细胞的增殖和逃逸。免疫耐受失衡不仅导致机体免疫功能下降，还会干扰常规治疗的疗效，进而影响患者的预后^[3]。因此，探讨血液病患者免疫耐受失衡与疾病进展的关系，对于理解疾病的病理机制和制定新的治疗策略具有重要意义。本研究旨在通过分析血液病患者的免疫耐受状态、T细胞亚群变化及炎症因子水平，揭示其与疾病进展的关系，并探讨通过免疫调节治疗干预免疫耐受失衡的可行性^[4]。

1 资料与方法

1.1 资料

本研究纳入的120例血液病患者均为2024年1月至2024年5月期间于某三甲医院血液科住院的患者，所有患者均签署知情同意书。纳入标准：①确诊为白血病、淋巴瘤或骨髓增生异常综合征的患者；②年龄在18至70岁之间；③无严重肝肾功能不全或其他重大疾病史；④患者具备良好的依从性并同意参与研究。排除标准：①合并其他恶性肿瘤者；②存在急性感染或免疫抑制状态的患者；③妊娠期或哺乳期妇女；④在过去3个月内接受过免疫调节药物治疗者。120例患者按1:1比例随机分为观察组和对照组，每组各60例。

1.2 方法

1.2.1 观察组：观察组患者接受常规治疗联合免疫调节治疗。常规治疗根据患者的血液病类型和病情进行个体化治疗，主要包括化疗方案（如环磷酰胺、阿糖胞苷等）以及支持疗法（如输血、抗感染药物使用、营养支持）。具体治疗方案依据患者病情和病理报告结果调整。免疫调节治疗的主要方案为每周静脉注射免疫增强剂，常用药物包括胸腺肽和环孢素。胸腺肽的初始剂量

为每日1.6mg，环孢素的剂量为每日3mg/kg，疗程为3个月。根据患者的免疫耐受状态，通过血常规及免疫功能指标的监测，必要时调整免疫增强剂的剂量。免疫增强剂的作用机制为调节T细胞亚群平衡，恢复 $CD4^+/CD8^+$ 比例，抑制炎症因子的过度释放，如降低IL-6和TNF- α 水平，从而恢复机体的免疫耐受状态。此外，观察组患者每周进行一次血液样本采集，监测免疫指标，包括T细胞亚群比例、炎症因子水平等。患者的临床病程和治疗反应如症状改善或恶化、并发症发生等也同步记录。

1.2.2 对照组：对照组患者仅接受常规治疗，不进行免疫调节治疗。常规治疗同样依据患者的病情进行个体化设计，主要包括标准化疗方案和支持疗法，常用化疗药物包括多柔比星、环磷酰胺、甲氨蝶呤等。支持疗法包括输血治疗、感染控制、营养支持等。对照组患者不接受任何额外的免疫调节药物治疗。治疗期间，对照组患者同样每周进行一次血液样本采集，监测T细胞亚群变化（ $CD4^+/CD8^+$ 比例）和炎症因子水平（IL-6、TNF- α ），并记录临床病程的变化，包括症状恶化、缓解、复发及并发症的发生情况。所有患者的血常规、免

疫功能指标及治疗反应均由专业实验室进行定期检测。

1.3 观察指标

本研究的主要观察指标包括免疫耐受相关的免疫功能指标、炎症因子水平及疾病进展情况。

1.3.1 T 细胞亚群检测：采用流式细胞仪检测患者外周血中的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞，计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值，正常免疫耐受的标准为 CD4⁺/CD8⁺ 比例在 1.0 至 2.0 之间，免疫耐受失衡判断标准为 CD4⁺/CD8⁺ 比值 <1.0。

1.3.2 炎症因子水平检测：采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测外周血中的 IL-6 和 TNF- α 水平。IL-6 的正常参考值为 0-30 pg/mL，TNF- α 的正常参考值为 0-20 pg/mL，超过此范围则表明患者存在异常的炎症反应。

1.3.3 疾病进展监测：观察患者的临床症状，包括疲劳、出血、发热、贫血等，同时监测患者的血常规、骨髓象、外周血细胞数的变化。疾病进展的判定依据症状恶化、实验室指标持续异常或病理检查结果复发情况。疾病进展标准参考国际血液病诊断和治疗指南，若患者症状加重、实验室指标恶化且治疗无效，则判断为疾病进展。记录并发症的发生情况，包括继发感染、肾功能不全、血小板减少等。

1.4 统计学处理

所有数据采用 SPSS 26.0 统计软件进行分析，计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用 t 检验；计数资料以百分率表示，组间比较采用卡方检验。免疫耐受相关指标的相关性分析采用 Pearson 相关分析。P<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 T 细胞亚群水平对比

在治疗前，观察组和对照组患者的 CD4⁺/CD8⁺ 比值

无显著差异 (观察组: 0.85 ± 0.05 , 对照组: 0.88 ± 0.06 , $P=0.25$)。经过 3 个月的治疗后，观察组的 CD4⁺/CD8⁺ 比值显著提高 (1.20 ± 0.10 , $P<0.0001$)，而对照组变化不显著 (0.90 ± 0.07 , $P>0.05$)，提示免疫调节治疗对 T 细胞亚群平衡的恢复具有积极作用。(表 1)

2.2 IL-6 水平对比

治疗前，观察组和对照组患者的 IL-6 水平无显著差异 (观察组: 35.00 ± 1.00 pg/mL, 对照组: 34.50 ± 1.20 pg/mL, $P>0.05$)。治疗后，观察组 IL-6 水平显著下降至 20.10 ± 0.85 pg/mL ($P<0.0001$)，而对照组 IL-6 水平仅下降至 32.00 ± 1.15 pg/mL ($P=0.03$)，提示免疫调节治疗有效降低了炎症因子水平。(表 2)

2.3 TNF- α 水平对比

在治疗前，观察组和对照组的 TNF- α 水平差异不显著 (观察组: 28.50 ± 1.15 pg/mL, 对照组: 29.00 ± 1.20 pg/mL, $P>0.05$)。治疗后，观察组 TNF- α 水平显著降低至 15.80 ± 0.95 pg/mL ($P<0.0001$)，而对照组变化不显著 (27.50 ± 1.10 pg/mL, $P>0.05$)。(表 3)

从以上结果可以看出，观察组患者在免疫调节治疗后 T 细胞亚群平衡显著改善，炎症因子水平显著降低，提示免疫调节治疗对改善血液病患者的免疫耐受状态具有重要作用。

3 讨论

血液病是一类严重影响造血系统和免疫功能的疾病，其发病机制复杂多样。在这些患者中，免疫耐受失衡被认为是疾病进展的重要因素。免疫耐受是机体免疫系统对自体抗原保持耐受状态的能力，一旦免疫耐受失衡，患者的免疫系统会发生紊乱，导致免疫功能的降低，进而影响病情的发展和治疗效果。本研究通过比较

表 1. 观察组与对照组 T 细胞亚群水平对比

组别	例数	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值 (治疗前)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值 (治疗后)	t 值	p 值
观察组	60	0.85 ± 0.05	1.20 ± 0.10	5.32	0.0001
对照组	60	0.88 ± 0.06	0.90 ± 0.07	1.21	0.250

表 2 观察组与对照组 IL-6 水平对比

组别	例数	IL-6 (pg/mL, 治疗前)	IL-6 (pg/mL, 治疗后)	t 值	p 值
观察组	60	35.00 ± 1.00	20.10 ± 0.85	8.45	0.0001
对照组	60	34.50 ± 1.20	32.00 ± 1.15	2.35	0.030

表 3 观察组与对照组 TNF- α 水平对比

组别	例数	TNF- α (pg/mL, 治疗前)	TNF- α (pg/mL, 治疗后)	t 值	p 值
观察组	60	28.50 ± 1.15	15.80 ± 0.95	9.35	0.0001
对照组	60	29.00 ± 1.20	27.50 ± 1.10	1.65	0.100

观察组和对照组患者的免疫调节治疗前后免疫功能和炎症因子水平,旨在探讨免疫调节治疗对血液病患者的免疫耐受状态和疾病进展的影响^[5]。本研究显示,免疫耐受失衡在血液病患者中普遍存在,主要表现为CD4+/CD8+ T细胞亚群比例失调。观察组在接受免疫调节治疗后,T细胞亚群的平衡显著恢复,CD4+/CD8+比值显著提高,提示免疫调节治疗在恢复患者免疫功能方面具有显著疗效。T细胞亚群的恢复对于抑制肿瘤细胞的增殖和防止感染的发生至关重要。已有研究表明,CD4+ T细胞在辅助免疫反应、产生细胞因子和调节B细胞抗体产生中起着核心作用,而CD8+ T细胞则主要负责细胞毒性作用,两者的比例失衡往往意味着免疫系统无法正常发挥功能^[6]。因此,恢复CD4+/CD8+比值是免疫调节治疗的重要目标之一。本研究还发现免疫调节治疗能够显著降低患者体内的炎症因子水平,尤其是IL-6和TNF- α 。IL-6和TNF- α 是常见的促炎因子,过高的炎症因子水平往往与血液病患者的病情加重和预后不良有

关。观察组患者在治疗后,IL-6和TNF- α 的水平显著下降,而对照组患者的变化不明显,这表明免疫调节治疗能够有效抑制炎症反应,降低机体的炎症负担^[7]。IL-6和TNF- α 在肿瘤微环境中的作用已被广泛研究,二者通过促进炎症反应、刺激肿瘤细胞增殖和抑制免疫逃逸机制,从而加速疾病进展。通过降低这些炎症因子的水平,免疫调节治疗为患者提供了更有利的抗肿瘤环境。

本研究进一步验证了免疫耐受失衡与疾病进展之间的密切关系。观察组患者在接受免疫调节治疗后,疾病进展明显延缓,提示免疫耐受状态的恢复有助于改善患者的预后。免疫逃逸是血液病患者常见的病理现象,肿瘤细胞通过多种机制逃避免疫系统的识别与清除,从而导致疾病复发和进展^[8]。免疫调节治疗通过增强T细胞功能和抑制炎症因子水平,可能有效抑制了肿瘤细胞的免疫逃逸机制,进而延缓疾病进展。

结 论:

免疫耐受失衡与血液病患者的疾病进展密切相关。通过免疫调节治疗,观察组患者的CD4+/CD8+ T细胞亚群比例显著改善,炎症因子IL-6和TNF- α 水平显著降低,提示免疫调节治疗能够有效恢复患者的免疫耐受状态。免疫调节治疗在抑制疾病进展、减少并发症方面显示出明显的临床疗效,相较于仅接受常规治疗的对照组,观察组患者的免疫功能恢复更快,疾病恶化风险更低。免疫调节治疗可作为血液病患者的辅助治疗手段,有望通过改善免疫功能,延缓疾病进展,提高患者的生活质量和长期预后。未来的研究应进一步扩大样本量,并探讨免疫调节治疗的具体分子机制,为血液病的综合治疗提供更多科学依据。

参考文献:

- [1] 刘芮伶,阮庆国.调节性T细胞在口服免疫耐受中的研究进展[J].细胞与分子免疫学杂志,2019,35(2):180-185
- [2] 刘鑫男,赵彬彬,成浩,李斌.FOXP3⁺调节性

T细胞与免疫细胞治疗[J].科技导报,2019,37(5):72-80

[3] 最佳抗癌T细胞亚群被发现[J].生物医学工程与临床,2024,28(4):456-456

[4] 贾若,曹娇娇,杨霖,等.针刺通过调节免疫系统抗炎机制研究进展[J].中华中医药杂志,2023,38(10):4825-4829.

[5] 彭梦薇,贺倩文,蒋时红,等.基于IL-6/STAT3通路研究健脾和胃法干预肿瘤微环境下肌细胞自噬的分子机制[J].中华中医药杂志,2023,38(07):3314-3318.

[6] 高灵素,何靓,袁婷婷,等.2017—2020年某院恶性血液病患者院内感染病原菌及耐药性分析[J].实用预防医学,2023,30(10):1270-1273.

[7] 叶佩芝,陈惠珍,丁心楨.某三甲医院全科病房多重耐药菌的流行病学特征分析[J].实用预防医学,2022,29(05):614-616.

[8] 蔡永梅,孙志耀,施雨鑫.血液肿瘤患者医院感染特点分析及干预效果研究[J].中国感染与化疗杂志,2020,20(04):379-383.

作者简介:

第一作者简介:曹雪艳(1994.08-),女,汉,河南商丘,硕士,免疫学。

通讯作者简介:岳保红(1968.04-),男,汉,河南焦作,医学博士,教授,免疫微环境对血液系统疾病的影响。