

·短篇论著·

系统性红斑狼疮患者不同巨细胞病毒感染状态
淋巴细胞亚群分析王凛介¹ 朱科达¹ 刘风云¹ 马佳星¹ 陶丽红¹ 张辰伟²

【摘要】目的 探讨系统性红斑狼疮(SLE)患者不同巨细胞病毒(CMV)感染状态淋巴细胞亚群的特征,为临床诊断系统性红斑狼疮提供依据。**方法** 选取2016年6月至2019年6月于南京中医药大学附属张家港医院的SLE住院患者共96例,其中合并巨细胞病毒血症患者18例(巨细胞病毒血症组)、巨细胞病毒病患者50例(巨细胞病毒病组)和无CMV感染者28例(对照组)。获取3组患者的一般资料、常规实验室指标、CMV DNA拷贝数和外周血淋巴细胞亚群计数;并比较CMV感染者的上述指标,分析不同CMV感染状态下淋巴细胞亚群的特征。**结果** 巨细胞病毒血症组患者和巨细胞病毒病组患者的红细胞沉降率($t=-0.141$ 、 $P=0.025$, $t=-0.194$ 、 $P=0.003$) CRP水平显著高于对照组($t=-0.563$ 、 $P=0.010$),巨细胞病毒病组患者CRP($t=-0.854$ 、 $P=0.006$)、环磷酰胺治疗例数($\chi^2=-6.139$ 、 $P=0.013$)、血CMV DNA拷贝数($t=-0.355$ 、 $P=0.041$)均显著高于巨细胞病毒血症组。巨细胞病毒血症组患者与对照组患者总淋巴细胞计数、CD3⁺T细胞、CD3⁺CD4⁺T细胞、CD3⁺CD8⁺T细胞、CD19⁺B细胞和CD56⁺CD16⁺NK细胞计数差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。巨细胞病毒病患者总淋巴细胞计数($t=0.933$ 、 $P<0.001$)、CD3⁺T细胞($t=0.177$ 、 $P=0.018$)、CD3⁺CD4⁺T细胞($t=0.207$ 、 $P<0.001$)、CD3⁺CD8⁺T细胞($t=0.169$ 、 $P<0.001$)和CD19⁺B细胞($t=0.320$ 、 $P=0.023$)显著低于对照组患者。**结论** 淋巴细胞计数减低(尤其是CD4⁺T细胞计数减低)常见于SLE患者伴发CMV感染中常见,是系统性红斑狼疮患者CMV感染诊断的潜在生物标记物。

【关键词】 系统性红斑狼疮;巨细胞病毒;淋巴细胞亚群;CD4⁺T细胞

Analysis on lymphocyte subsets of different cytomegalovirus infection status in patients with systemic lupus erythematosus Wang Linjie¹, Zhu Keda¹, Liu Fengyun¹, Ma Jiaxing¹, Tao Lihong¹, Zhang Chenwei².

¹Department of Rheumatology and Immunology, Zhangjiagang Hospital, Nanjing University of Chinese Medicine, Zhangjiagang 215600, China; ²Department of Rheumatology and Immunology, Zhangjiagang First People's Hospital, Zhangjiagang 215600, China

Corresponding author: Zhu Keda, Email: zjghyq100@163.com

【Abstract】Objective To investigate the characteristic of lymphocyte subsets of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in different status of cytomegalovirus (CMV) infection and to provide new basis for clinical diagnosis of SLE. **Methods** Total of 96 inpatients with SLE admitted to Zhangjiagang Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine from June 2016 to June 2019 were selected, including 18 patients with cytomegaloviremia (cytomegaloviremia group), 50 patients with cytomegalovirus disease (cytomegalovirus disease group), and 28 patients without CMV infection (control group). General clinical data, routine laboratory indicators, CMV DNA copies and peripheral blood lymphocyte subsets of the three groups were analyzed, respectively. The above indicators were compared among patients with different CMV infection status, and the characteristics of lymphocyte subsets in different status of CMV infection were analyzed. **Results** The erythrocyte sedimentation rate ($t=-0.141$, $P=0.025$; $t=-0.194$, $P=0.003$) of cytomegaloviremia group and cytomegalovirus disease group were significantly higher than those of control group and CRP level of cytomegalovirus disease group was significantly higher than that of control group

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.06.011

基金项目: 江苏省卫生健康委2019年度医学科研立项项目(No. Z201954)

作者单位: 215600 张家港市, 南京中医药大学附属张家港医院风湿免疫科¹; 215600 张家港市, 张家港市第一人民医院风湿免疫科²

通信作者: 朱科达, Email: zjghyq100@163.com

($t = -0.854$, $P = 0.006$). The cases treated with cyclophosphamide ($\chi^2 = -6.139$, $P = 0.013$) and the copies of CMV DNA in blood ($t = -0.355$, $P = 0.041$) in cytomegalovirus disease group were significantly higher than those of cytomegaloviremia group, all with significant differences. There were no significant differences in total lymphocyte count, CD3⁺ T cells, CD3⁺CD4⁺ T cells, CD3⁺CD8⁺ T cells, CD19⁺ B cells and CD56⁺CD16⁺ NK cells between the cytomegaloviremia group and the control group (all $P > 0.05$). Total lymphocyte count ($t = 0.933$, $P < 0.001$), CD3⁺ T cells ($t = 0.177$, $P < 0.001$), CD3⁺CD4⁺ T cells ($t = 0.207$, $P < 0.001$), CD3⁺CD8⁺ T cells ($t = 0.169$, $P < 0.001$) and CD19⁺ B cells ($t = 0.320$, $P = 0.023$) were significantly lower in patients with cytomegalovirus disease than those of control group. **Conclusions** Low lymphocyte count (especially CD4⁺ T cell count) was common in patients with SLE complicated with CMV infection, which was a potential biomarker for the diagnosis of CMV infection in patients with SLE.

【Key words】 Systemic lupus erythematosus; Cytomegalovirus; Lymphocyte subsets; CD4⁺ T cell

严重感染是系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 患者住院治疗的主要原因和不良预后因素之一^[1-2], 其中巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 作为DNA疱疹病毒, 几乎可以感染不同胚层起源的所有细胞; 不仅可加重自身免疫功能紊乱, 也是促进SLE病情发展甚至死亡的重要因素^[3]。一般而言, CMV感染为人群普遍易感的病原体之一, 只有当机体在诸如SLE等外因导致自体免疫机能下降或缺失时, 潜在的病毒才会被激活而出现临床症状。研究显示, CMV是住院SLE患者最常见的机会性感染 (opportunistic infection, OI) 病原体, 比例高达60%以上^[4-5]。尽管目前已有抗-CMV检测等多种方法可用于CMV感染检测^[6], 但临床上对于SLE复发和CMV现症感染间的区分仍有一定困难。

SLE患者CMV感染可以表现从无症状到严重多器官功能障碍等^[7], 既可以出现在初诊的SLE患者中, 也可以出现在治疗稳定期SLE患者中^[8]。SLE患者CMV感染的不同临床表现可能与T细胞功能状态异常相关^[9-10], SLE患者可合并T淋巴细胞下降, 且SLE疾病活动可伴随淋巴细胞的进一步下降并导致感染风险增加^[11]。调节T细胞数量、功能下降和细胞因子失衡 (如IL-2生成下降、IL-17生成增加等) 与感染后过度炎症反应和免疫防御功能障碍相关^[12-13]。此外, 自然杀伤细胞 (natural killer cells, NK cells)、B细胞、补体功能异常和免疫球蛋白紊乱也与SLE患者感染风险增加相关^[14-15]。中国医学科学院北京协和医院的一项研究显示, 出现机会性感染的SLE患者NK细胞、T细胞和B细胞多个淋巴细胞亚群计数均显著减少^[16]。但目前对于SLE患者不同淋巴细胞亚群变化与CMV感染后状态尚缺乏深入研究, 本研究旨在通过回顾性研究SLE患者不同巨细胞病毒 (CMV) 感染疾病状态下淋巴细胞亚群, 现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

选取2016年6月至2019年6月于南京中医药大学附属张

家港医院住院的96例SLE患者。

纳入标准为: ①年龄 ≥ 18 岁; ②符合SLE诊断标准; ③入院时进行外周血淋巴细胞亚群检查。排除标准: ①合并其他自身免疫性疾病; ②曾接受利妥昔单抗或托利单抗等生物制剂治疗; ③合并其他病原体活动性感染。本研究已通过本院伦理委员会批准 (批号: 2016-zyy05)。

本研究入组患者CMV感染诊断采用中国《器官移植受者巨细胞病毒感染临床诊疗规范 (2019版)》^[17]中CMV感染标准: 无论是否存在临床症状 (区别潜伏期), 只要在任何体液和组织标本中分离出病毒或检测到病毒蛋白 (抗原) 或核苷酸即定义为CMV感染。其早期诊断可通过外周血或尿液的CMV DNA核酸定量检测、CMV早期抗原pp65检测以及CMV血清学抗体IgM和IgG检测实现。通常CMV载量 $> 10^3$ 拷贝/ml为病毒复制阳性, CMV-pp65抗原1个以上细胞阳性即可报告阳性; CMV IgG阳性提示既往隐性感染或显性CMV感染史, CMV IgM是近期感染CMV的回顾性指标, 若短期内CMV IgM进行性升高, 提示患者近期曾发生CMV感染。当怀疑CMV病毒感染但血液CMV结果为阴性时, 尤其常规抗CMV治疗无效时, 需要进行病理学活检。若患者无CMV感染相关临床表现, 但外周血中可检测到CMV DNA (≥ 500 拷贝/ml), 则定义为巨细胞病毒血症。若患者既符合巨细胞病毒血症也出现CMV相关临床表现 (如发热、肺炎或视网膜炎等), 则定义为巨细胞病毒病。若患者外周血CMV DNA检测为阴性, 住院期间也无CMV感染相关症状, 则定义为无CMV感染。

二、临床信息采集

本研究通过电子病历系统获取患者一般人口统计学信息: SLE诊断史、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-反应蛋白 (C reactive protein, CRP)、补体3 (complement 3, C3)、补体4 (complement 4, C4)、系统性红斑狼疮疾病活动指数评分 (systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI) 的数据, 并从每位患者病历中提取皮质类固醇和 (或) 免疫抑制剂的使用和剂量。患者住院期间若进行多次检测, 采用其首次检测结果。

三、CMV相关检测和流式细胞学检测

患者外周血经EDTA抗凝后离心分离获取上层血浆,采用CMV DNA血液诊断试剂盒进行提取,采用荧光定量PCR (quantitative real-time, PCR) 方法检测CMV DNA含量^[18]。CMV DNA载量检测阈值为500拷贝/ml。

采用EPICS-XL流式细胞仪检测新鲜EDTA抗凝外周血中不同淋巴细胞亚群,采用的单克隆抗体为抗-CD3/CD8/CD4和抗-CD3/CD16CD56/CD19。采用双平台法计算不同淋巴细胞亚群的细胞数。

四、统计学处理

数据分析采用SPSS 16.0软件完成。对连续性变量进行正态性检验和方差齐性检验,年龄、ESR、CRP、C3、C4、SLEDAI、SLE病史、感染持续时间、强的松剂量、羟氯喹治疗剂量、吗替麦考酚酯剂量、CMV DNA浓度、环孢霉素剂量采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,并通过独立样本 t 检验进行组间两两比较,三组红细胞沉降率、血CRP和抗体等指标的样本均数差异采用SPSS 25.0行ANOVA分析。对于分类变量采用Pearson卡方检验(性别)或Fisher精确检验(血生化指标和药物治疗)。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、入组患者的基线资料

本研究共纳入96例住院SLE患者,其中合并巨细胞病毒血症患者18例(巨细胞病毒血症组)、巨细胞病毒病患者50

例(巨细胞病毒病组)、无CMV感染者28例(对照组);入组患者中男性10例、女性86例。巨细胞病毒血症组患者($t = -0.141$ 、 $P = 0.025$)和巨细胞病毒病组患者($t = -0.194$ 、 $P = 0.003$)的红细胞沉降率均显著高于对照组;巨细胞病毒病组患者血CRP ($t = -0.563$ 、 $P = 0.010$)、环磷酰胺治疗例数 ($\chi^2 = -6.139$ 、 $P = 0.013$) 显著高于对照组;巨细胞病毒组患者红细胞沉降率 ($t = -0.047$ 、 $P = 0.038$)、CRP水平 ($t = -0.854$ 、 $P = 0.006$) 和血CMV DNA载量 ($t = -0.355$ 、 $P = 0.041$) 均显著高于巨细胞病毒血症组患者,差异均有统计学意义,见表1。

二、三组患者淋巴细胞亚群比较

进一步分析3组患者不同淋巴细胞亚群计数,如表2所示,巨细胞病毒血症组患者与对照组患者总淋巴细胞计数、CD3⁺ T细胞、CD3⁺CD4⁺ T细胞、CD3⁺CD8⁺ T细胞、CD19⁺ B细胞和CD56⁺CD16⁺ NK细胞计数差异均无统计学意义,而巨细胞病毒病患者总淋巴细胞计数 ($t = 0.933$ 、 $P < 0.001$)、CD3⁺ T细胞 ($t = 0.177$ 、 $P = 0.018$)、CD3⁺CD4⁺ T细胞 ($t = 0.207$ 、 $P < 0.001$)、CD3⁺CD8⁺ T细胞 ($t = 0.169$ 、 $P < 0.001$)、CD19⁺ B细胞 ($t = 0.320$ 、 $P = 0.023$) 和CD56⁺CD16⁺ NK细胞 ($t = 0.173$ 、 $P = 0.030$) 计数均显著低于对照组患者。巨细胞病毒病患者总淋巴细胞计数 ($t = 0.442$ 、 $P < 0.001$)、CD3⁺ T细胞 ($t = 0.002$ 、 $P < 0.001$)、CD3⁺CD4⁺ T细胞 ($t = 0.169$ 、 $P < 0.001$)、CD3⁺CD8⁺ T细胞 ($t = 0.207$ 、 $P = 0.002$) 和CD19⁺ B细胞 ($t = 0.458$ 、 $P = 0.006$) 显著低于巨细胞病毒血症患者,但二者在CD56⁺CD16⁺ NK细胞计数差异无统计学意义。

表 1 入组患者的一般资料

	对照组 (28例)	巨细胞 病毒血症组 (18例)	巨细胞 病毒病组 (50例)	统计量/ P 值	统计量/ P^a 值	统计量/ P^b 值	统计量/ P^c 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	31.2 \pm 9.5	30.1 \pm 8.6	33.9 \pm 10.0	$F = 0.034/0.966$	$t = 0.017/0.537$	$t = -0.41/0.341$	$t = -0.063/0.268$
性别 [例 (%)]				$\chi^2 = 0.022/0.785$	$\chi^2 = 0.002/0.999$	$\chi^2 = 0.010/0.999$	$\chi^2 = 0.018/0.999$
男	3 (10.71)	2 (11.11)	5 (10.00)				
女	25 (89.29)	16 (88.89)	45 (90.00)				
红细胞沉降率 ($\bar{x} \pm s$, mm/h)	25.32 \pm 14.01	39.18 \pm 15.76	44.35 \pm 17.52	$F = 0.312/0.733$	$t = -0.141/0.025$	$t = -0.194/0.003$	$t = -0.047/0.038$
CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	14.81 \pm 6.05	10.21 \pm 4.76	38.68 \pm 9.75	$F = 2.785/0.067$	$t = 0.109/0.533$	$t = -0.563/0.010$	$t = -0.854/0.006$
C3 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	0.73 \pm 0.31	0.66 \pm 0.20	0.61 \pm 0.18	$F = 0.073/0.929$	$t = 0.032/0.868$	$t = 0.308/0.903$	$t = 0.004/0.935$
C4 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	0.14 \pm 0.06	0.15 \pm 0.09	0.11 \pm 0.06	$F = 0.095/0.909$	$t = -0.024/0.749$	$t = 0.071/0.631$	$t = 0.063/0.512$
SLEDAI ($\bar{x} \pm s$)	8.86 \pm 4.01	8.97 \pm 4.59	9.60 \pm 4.31	$F = 0.009/0.992$	$t = -0.04/0.712$	$t = -0.026/0.356$	$t = -0.020/0.423$
SLE病史 ($\bar{x} \pm s$, 月)	62.2 \pm 30.7	53.9 \pm 25.4	59.4 \pm 22.9	$F = 0.016/0.984$	$t = 0.039/0.118$	$t = 0.013/0.644$	$t = -0.031/0.203$
感染持续时间 ($\bar{x} \pm s$, 周)	—	1.32 \pm 0.37	1.50 \pm 0.74	—	—	—	$t = -0.069/0.533$

续表 1

强的松剂量 ($\bar{x} \pm s$, mg/d)	43.15 ± 19.53	45.83 ± 22.17	42.98 ± 20.81	$F = 0.004/$ 0.997	$t = -0.020/$ 0.508	$t = 0.001/$ 0.514	$t = 0.018/$ 0.367
羟氯喹治疗 [例 (%)]	11 (39.29)	4 (22.22)	14 (28.00)	$\chi^2 = 0.431/$ 0.935	$t = 1.452/$ 0.228	$t = 1.050/$ 0.306	$t = 0.227/$ 0.761
羟氯喹剂量 ($\bar{x} \pm s$, mg/d)	395 ± 52	405 ± 27	376 ± 62	$F = 0.054/$ 0.947	$t = -0.027/$ 0.603	$t = 0.052/$ 0.551	$t = 0.153/$ 0.714
环磷酰胺治疗 [例 (%)]	7 (25.00)	8 (44.44)	27 (54.00)	$\chi^2 = 0.257/$ 0.741	$t = 1.885/$ 0.170	$t = 6.139/$ 0.013	$t = 0.484/$ 0.487
环磷酰胺剂量 ($\bar{x} \pm s$, mg/周)	276 ± 79	320 ± 40	390 ± 91	$F = 0.448/$ 0.640	$t = -0.080/$ 0.120	$t = -0.206/$ 0.031	$t = -0.250/$ 0.217
环孢霉素治疗 [例 (%)]	1 (3.57)	2 (11.11)	5 (10.00)	$\chi^2 = 0.341/$ 0.800	$\chi^2 = 1.022/$ 0.552	$\chi^2 = 1.045/$ 0.411	$\chi^2 = 0.018/$ 0.999
环孢霉素剂量 ($\bar{x} \pm s$, mg/d)	200 ± 236	150 ± 177	155 ± 40	$F = 0.036/$ 0.965	$t = 1.866/$ 0.349	$t = 2.478/$ 0.921	$t = -0.100/$ 0.742
吗替麦考酚酯治疗 [例 (%)]	6 (21.43)	2 (11.11)	10 (20.00)	$\chi^2 = 0.083/$ 0.759	$\chi^2 = 0.812/$ 0.453	$\chi^2 = 0.022/$ 0.881	$\chi^2 = 0.720/$ 0.494
吗替麦考酚酯剂量 ($\bar{x} \pm s$, g/d)	1.25 ± 0.42	1.45 ± 0.29	1.53 ± 0.27	$F = 0.195/$ 0.824	$t = -0.068/$ 0.703	$t = -0.095/$ 0.575	$t = -0.039/$ 0.856
CMV DNA浓度 ($\bar{x} \pm s$, 拷贝/ml)	—	1 705 ± 805	3 706 ± 1 268	—	—	—	$t = -0.355/$ 0.041

注: ^a: 巨细胞病毒血症组 vs. 对照组; ^b: 巨细胞病毒病组 vs. 对照组; ^c: 巨细胞病毒血症组 vs. 巨细胞病毒病组; “—”: 无相关数据;

SLEDAI: 系统性红斑狼疮疾病活动指数评分

表 2 不同 CMV 疾病状态患者的淋巴细胞亚群分析 ($\bar{x} \pm s$, 个/ μ l)

组别	例数	淋巴细胞总数	CD3 ⁺ T	CD3 ⁺ CD4 ⁺ T	CD3 ⁺ CD8 ⁺ T	CD19 ⁺ B	CD56 ⁺ CD16 ⁺ NK
对照组	28	1 550 ± 134	1 225 ± 584	578 ± 267	586 ± 241	260 ± 59	61 ± 24
巨细胞病毒血症组	18	1 315 ± 2 076	1 151 ± 604	498 ± 260	602 ± 208	327 ± 62	41 ± 20
巨细胞病毒病组	50	75 ± 126	502 ± 95	191 ± 84	301 ± 101	128 ± 52	32 ± 17
F 值		1.575	1.378	1.570	1.152	2.892	0.556
P 值		0.013	0.043	0.014	0.020	0.040	0.036
t_1 值		0.250	0.018	0.043	-0.009	-0.162	0.119
P_1 值		0.896	0.637	0.428	0.814	0.483	0.292
t_2 值		0.933	0.177	0.207	0.169	0.320	0.173
P_2 值		< 0.001	0.018	< 0.001	< 0.001	0.023	0.030
t_3 值		0.442	0.002	0.169	0.207	0.458	0.064
P_3 值		< 0.001	< 0.001	0.001	0.002	0.006	0.371

注: t_1 、 P_1 : 巨细胞病毒血症组 vs. 对照组; t_2 、 P_2 : 巨细胞病毒病组 vs. 对照组; t_3 、 P_3 : 巨细胞病毒血症组 vs. 巨细胞病毒病组

讨 论

CMV感染后不仅可通过在宿主细胞内病毒复制导致细胞损伤, 还可通过炎症反应导致SLE发作, 从而引起全身器官损伤^[19-20]。同时CMV感染的临床表现也与SLE有一定重叠, 治疗使用糖皮质激素和免疫抑制剂均可改善发热症状和炎症反应相关损伤^[21], 使部分出现CMV感染的SLE患者症状被掩盖。因此, 仅从临床症状对活动性CMV感染和SLE发作进行鉴别十分困难。既往关于CMV感染的研究主要集中于实体器官移植和造血干细胞移植^[22]和获得性

免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)^[23]等患者, 尤其作为CD4⁺ T细胞小于100个/ μ l的AIDS患者, CMV感染的二级预防是改善患者预后的重要方法。但目前对于CD4⁺ T细胞对于SLE患者CMV感染的免疫生物标志物的价值尚缺乏深入的研究。

目前对于自身免疫病患者CMV感染危险因素的了解尚十分有限。Takizawa等^[24]开展的一项纳入了7 377例自身免疫病患者的大规模多中心回顾性研究显示, CMV感染率最高的为SLE患者(151例), 并且有75%的CMV感染者表现为巨细胞病毒病, 与巨细胞病毒血症患者相比, 巨细胞病

毒病患者1年内接受免疫抑制剂、糖皮质激素治疗的比例显著增高。另一项针对自身免疫病(主要是SLE)患者的回顾性研究显示,与未感染CMV的患者相比,CMV感染者治疗所用泼尼松龙平均剂量更高(25.9 mg/d vs. 9.0 mg/d)、硫唑嘌呤使用率更高(35% vs. 5.6%, $P = 0.045$)、淋巴细胞计数更低(743个/ μ l vs. 1 062个/ μ l)。本研究显示,96例SLE住院患者中68例并发CMV感染(70.83%),其中巨细胞病毒血症和巨细胞病毒病比例分别为18.75%和52.08%,且CMV DNA拷贝数也显著高于巨细胞病毒血症患者、总淋巴细胞计数显著低于巨细胞病毒血症患者,但巨细胞病毒血症患者淋巴细胞计数与对照组差异无统计学意义。提示住院SLE患者CMV感染大多数为现症感染者,可能与淋巴细胞计数下降有关。

CD4⁺ T细胞在先天性和适应性免疫反应中发挥核心作用,接受免疫抑制治疗的患者中,CD4⁺ T细胞下降也与机会性感染风险增加显著相关^[25-26]。CD4⁺ T细胞在被激活并分化为不同亚群(即Th1、Th2和Th17细胞),在激活巨噬细胞和树突状细胞中发挥中心作用。淋巴细胞下降是SLE患者常见的现象之一,发病率可在20%以上,部分研究甚至可高达90%以上。SLE患者可伴有抗淋巴细胞抗体阳性,一方面可导致淋巴细胞消耗增加,另一方面还可通过多种细胞毒作用导致淋巴细胞凋亡增加,另外部分SLE治疗药物也可导致淋巴细胞下降^[27]。SLE患者可伴多个CMV感染的危险因素,如泼尼松使用、免疫抑制剂使用、年龄和病程等,不同研究也甄别出不同的危险因素,但淋巴细胞减少是多数研究提示的共同因素,与本研究结果一致。此外,本研究还表明,CMV感染者淋巴细胞亚群水平也差异CMV感染的不同状态相关,并发巨细胞病毒病SLE患者的B细胞、T细胞和NK细胞显著减少。这表明,合并巨细胞病毒病SLE患者可合并多个淋巴细胞亚群功能异常,其中常见淋巴细胞降低、尤其是CD4⁺ T细胞计数减低。

综上,SLE患者伴发CMV感染时淋巴细胞计数减低(尤其是CD4⁺ T细胞计数减低)。本研究为识别出CMV感染风险的患者并确定治疗策略提供了新的依据。

参 考 文 献

- [1] 谢悦胜, 张晓, 张光峰, 等. 系统性红斑狼疮死亡病例的临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(10): 1500-1503.
- [2] Adwan MH, Qasem U, Mustafa KN. In-hospital mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a study from Jordan 2002-2017[J]. Rheumatol Int, 2020, 40(5): 711-717.
- [3] Sekigawa I, Nawata M, Seta N, et al. Cytomegalovirus infection in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Clin Exp Rheumatol, 2002, 20(4): 559-564.
- [4] Bek B, Boeckh M, Lepenies J, et al. High-level sensitivity of quantitative pp65 cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay for diagnosis of CMV disease in AIDS patients and follow-up[J]. J Clin Microbiol, 1996, 34(2): 457-459.
- [5] Sebastiani GD, Iuliano A, Canofari C, et al. Cytomegalovirus infection in systemic lupus erythematosus: report of four cases challenging the management of the disease, and literature review[J]. Lupus, 2019, 28(3): 432-437.
- [6] 冯文雅, 刘钢. 儿童巨细胞病毒感染诊治进展[J]. 传染病信息, 2019, 32(3): 265-269.
- [7] Berman N, Belmont HM. Disseminated cytomegalovirus infection complicating active treatment of systemic lupus erythematosus: an emerging problem[J]. Lupus, 2017, 26(4): 431-434.
- [8] 陈怡雯, 苏婷, 张美华, 等. 以皮肤损害为首要表现的巨细胞病毒感染一例[J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(4): 236-240.
- [9] Iliopoulos AG, Tsokos GC. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus[J]. Semin Arthritis Rheum, 1996, 25(5): 318-336.
- [10] Qin L, Qiu Z, Hsieh E, et al. Association between lymphocyte subsets and cytomegalovirus infection status among patients with systemic lupus erythematosus: A pilot study[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(39): e16997.
- [11] Ng WL, Chu CM, Wu AK, et al. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus[J]. QJM, 2006, 99(1): 37-47.
- [12] Mak A, Kow NY. The pathology of T cells in systemic lupus erythematosus[J]. J Immunol Res, 2014, 2014: 419029.
- [13] 杨思园, 顾红岩, 崔蓉, 等. 外周血白细胞计数、淋巴细胞百分比和C-反应蛋白与呼吸道病毒检出率的相关性[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018, 12(6): 565-569.
- [14] 孙鹏, 刘尧, 胡劲辉, 等. 补体C3与C4和IL-23在系统性红斑狼疮患者感染诊断中的价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(4): 570-573.
- [15] 任立敏, 李妍, 张春芳, 等. 系统性风湿病合并巨细胞病毒感染的临床特点及其相关危险因素分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(35): 2772-2776.
- [16] 秦岭, 邱志锋, 谢静, 等. 系统性红斑狼疮合并机会性感染的疾病谱及其外周血淋巴细胞亚群特点分析[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(1): 32-36.
- [17] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植受者巨细胞病毒感染临床诊疗规范(2019版)[J]. 器官移植, 2019, 10(2): 142-148.
- [18] Boutolleau D, Deback C, Geli J, et al. Evaluation of the LightCycler 480 real-time PCR system for the measurement of CMV, EBV, HHV-6 and BKV viral loads in whole blood[J]. Pathol Biol (Paris), 2010, 58(2): 166-169.
- [19] Soderberg-Naucler C. Autoimmunity induced by human cytomegalovirus in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Res Ther, 2012, 14(1): 101.
- [20] Saraca LM, Lazzari L, di Giuli C, et al. Cytomegalovirus myocarditis in a patient with systemic lupus erythematosus (SLE) successfully treated with ganciclovir[J]. IDCases, 2018, 12: 4-6.
- [21] Chatham WW, Kimberly RP. Treatment of lupus with corticosteroids[J]. Lupus, 2001, 10(3): 140-147.
- [22] 姚遥, 李晓莉, 杨冰玉, 等. 恶性血液病患者二次造血干细胞

- 移植后巨细胞病毒及EB病毒感染的研究[J]. 中华器官移植杂志, 2018, 39(4): 227-231.
- [23] Shieh AC, Guler E, Tirumani SH, et al. Clinical, imaging, endoscopic findings, and management of patients with CMV colitis: a single-institute experience[J]. Emerg Radiol, 2020, 27(3): 277-284.
- [24] Takizawa Y, Inokuma S, Tanaka Y, et al. Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: multicentre survey in a large patient population[J]. Rheumatology (Oxford), 2008, 47(9): 1373-1378.
- [25] 尹科, 何盛华, 郭楠, 等. HIV/AIDS患者机会性感染与CD4⁺ T淋巴细胞间的关联性[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(2): 167-170.
- [26] 陈乐波, 董建华, 许书添, 等. 肾病综合征合并重症感染的临床特征与危险因素[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2018, 27(1): 18-23.
- [27] 冯秀南, 袁艺, 宿凯笙, 等. 系统性红斑狼疮患者外周血T淋巴细胞亚群的分布及其与疾病活动和预后的关系[J]. 吉林大学学报(医学版), 2019, 45(6): 1415-1421.
- (收稿日期: 2020-02-19)
(本文编辑: 孙荣华)

王凜介, 朱科达, 刘风云, 等. 系统性红斑狼疮患者不同巨细胞病毒感染状态淋巴细胞亚群分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020, 14(6): 501-506.