

# TBNK 淋巴细胞检测在健康管理中的应用 专家共识

中华医学会健康管理学分会

通信作者:郭清,浙江中医药大学,杭州 310053, Email: louisguoqing@126.com; 曾强,解放军总医院第二医学中心 国家老年疾病临床医学研究中心,北京 100039, Email: ZQ301@126.com

**【摘要】** 淋巴细胞亚群中的 T 细胞、B 细胞和自然杀伤(NK)细胞即 TBNK 淋巴细胞是机体重要的免疫细胞,检测其水平变化能提示机体免疫状态的改变。目前 TBNK 淋巴细胞检测已成熟运用于临床多种疾病的诊疗,为其在健康管理中的应用提供了理论依据。在健康管理中开展 TBNK 淋巴细胞检测,有助于监测机体免疫状态,评估机体健康风险,分析疾病的发病机制,预测疾病进展风险,有效满足不同人群的健康管理需求。为更好地响应“健康中国 2030”国家行动,贯彻以预防为主的健康管理方针,提高医学工作者对 TBNK 淋巴细胞检测应用于健康管理的意识,由中华医学会健康管理学分会牵头组织国内健康管理和临床检验领域多位专家,制定了本共识。共识介绍了健康管理中开展 TBNK 淋巴细胞检测的主要方法和结果判读,总结了 TBNK 淋巴细胞检测用于健康管理人群的疾病风险评估和疾病管理的临床研究证据,重点归纳了应用 TBNK 淋巴细胞检测进行健康管理的随访路径,并介绍了相应的免疫调节措施。本共识旨在通过多学科合作,共同推进健康管理的创新服务模式,早日实现“未病先防,已病防变”的健康管理核心理念。

**【关键词】** 淋巴细胞亚群; T 细胞; B 细胞; 自然杀伤细胞; 流式细胞术; 免疫; 健康管理

**基金项目:**国家自然科学基金(81872920,72174183);军队保健专项(19BJZ24)

## Expert consensus on the application of TBNK lymphocytes detection for health management

Chinese Health Management Association

Corresponding authors: Guo Qing, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China, Email: louisguoqing@126.com; Zeng Qiang, Health Management Institute, the Second Medical Center & National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China, Email: ZQ301@126.com

人民健康是民族昌盛和国家富强的重要标志。随着我国经济社会发展,我国民众的预期寿命及整体健康水平都不断提高。但伴随工业化、城镇化及人口老龄化进程加快,国民健康也面临许多新问题新挑战:超过 70% 的居民处于亚健康状态;慢性病患者基数不断扩大,因慢性病死亡的比例也持续增

加,2019 年我国因慢性病导致的死亡占总死亡 88.5%,已成为威胁我国居民健康的“头号公敌”<sup>[1-5]</sup>。

为积极应对当前突出的健康问题,我国从国家层面出台《健康中国行动(2019—2030 年)》,围绕疾病预防和健康促进两大核心,从“以治病为中心”

DOI: 10.3760/cma.j.cn115624-20221126-00861

收稿日期 2022-11-26 本文编辑 宋国营

引用本文: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. DOI: 10.3760/cma.j.cn115624-20221126-00861.



转向“以健康为中心”,从注重“治已病”转向“治未病”,形成以预防为主的健康管理模式,强调生命全过程卫生保健服务<sup>[6-7]</sup>。以健康体检与评估、健康危险因素监测与控制以及健康教育与不良行为干预为主要内容的健康管理开始逐渐兴起与发展<sup>[6,8]</sup>。

淋巴细胞亚群中的 T 细胞、B 细胞和自然杀伤(NK)细胞即 TBNK 淋巴细胞是人体重要的免疫细胞,是机体免疫力的重要组成部分<sup>[9-10]</sup>。而“免疫力”指机体抵抗外来侵袭,维护机体内环境稳定,清除变异物质的基本能力,是机体健康的基石<sup>[11]</sup>。目前,TBNK 淋巴细胞检测已全面应用于艾滋病、严重急性呼吸综合征(SARS)、慢性乙型肝炎、手足口病、Epstein-Barr 病毒(EBV)感染、流行性出血热等多种感染性疾病患者的免疫评估及诊治,也逐渐成为自身免疫病、肿瘤、器官移植、血液系统疾病、重症监护医疗、老年医学及保健等学科的免疫监测辅助工具。

TBNK 淋巴细胞检测在疾病领域中的深度开发和应用,为其在健康领域的应用提供了扎实的理论背景。在健康管理中进行 TBNK 淋巴细胞的检测,有助于了解机体当前的免疫力的状态和水平,评估机体健康风险,掌握机体免疫水平及变化,制定个体化健康干预举措,筛查疾病隐患,正确研判临床疗效、意外风险<sup>[11-12]</sup>。参考相关指标变化,完善疾病风险评估范围与方法,精准评估机体免疫,能充分发挥 TBNK 淋巴细胞检测在治未病方面作用,更好地为健康管理提供助力。

### 第一部分 健康管理中开展 TBNK 淋巴细胞检测的意义

#### 一、TBNK 淋巴细胞是免疫系统的关键效应细胞

免疫系统在维持人体健康方面发挥着重要作用:通过免疫防御、免疫监视和免疫自稳这三方面

功能来抵御入侵病原微生物,维护机体内环境稳定,保证机体正常运行<sup>[10]</sup>。而当免疫系统失调时,机体会产生一系列病理变化,导致疾病的发生(表 1)<sup>[10,13]</sup>。

淋巴细胞是人体重要的免疫细胞,占外周血白细胞总数的 20%~45%<sup>[14-15]</sup>。通常根据细胞表面不同的分化抗原(cluster of differentiation, CD)的表达,可将淋巴细胞分为:T 细胞(CD3<sup>+</sup>,65%~75%)、B 细胞(CD19<sup>+</sup>,8%~15%)和 NK 细胞(CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>,5%~10%)<sup>[14-15]</sup>。根据是否表达 CD4 和 CD8,还可将 T 细胞进一步分为辅助/诱导 T 细胞(CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞)和抑制/细胞毒性 T 细胞(CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞)<sup>[11]</sup>。TBNK 淋巴细胞在机体免疫系统中起着重要作用:T 细胞介导细胞免疫应答,作为免疫系统最为重要的细胞群体之一,具有多种生物学功能,如直接杀伤靶细胞、对特异性抗原产生应答反应、辅助或抑制 B 细胞产生抗体以及产生细胞因子等,在机体的免疫应答中占据主导作用;B 细胞介导体液免疫,在抗原刺激下可分化为浆细胞,合成和分泌抗体,在机体的免疫应答中亦起着重要作用;NK 细胞与非特异免疫(即固有免疫)有关,通过识别和杀伤病毒感染细胞/肿瘤细胞参与免疫监视,在机体的免疫应答中起着辅助作用(图 1)<sup>[9-11]</sup>。正常情况下,TBNK 细胞保持一定数量和比例,相互作用,稳定调节,维持着机体的正常免疫功能<sup>[10-11]</sup>。因此,通过对 TBNK 细胞的分析,可帮助了解机体当前的免疫力的状态和水平。

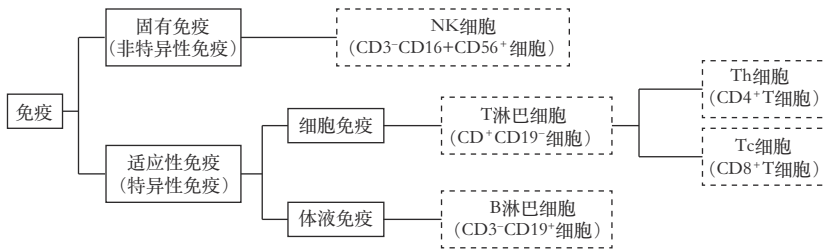
#### 二、健康管理中开展 TBNK 淋巴细胞检测具有重要意义

机体通过复杂的免疫反应维持其内环境的稳定,最终达到一种精妙的“平衡”状态——既保持有效的免疫反应进行免疫防御和免疫监视,同时对宿主自身的损伤降到最低<sup>[13,16]</sup>。平衡的免疫力才是最优的健康状态,免疫低下或免疫亢进的失衡状态都会对机体健康造成危害<sup>[17-18]</sup>;若免疫低下,面对

表 1 免疫系统的正常作用以及失衡表现

作用	正常功能	失衡表现
免疫防御	<ul style="list-style-type: none"> <li>防止外界病原体的入侵</li> <li>清除已入侵病原体及其他有害物质</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>过低或缺失:可发生原发性或继发性免疫缺陷病,或无法清除已入侵病原体而导致感染</li> <li>过强或持续时间过长:可导致机体的组织损伤或功能异常,如发生过敏反应等</li> </ul>
免疫监视	<ul style="list-style-type: none"> <li>随时发现和清除体内出现的“非己”成分,如基因突变产生的肿瘤细胞以及衰老、死亡细胞等</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>功能低下:可能导致肿瘤的发生</li> </ul>
免疫自稳	<ul style="list-style-type: none"> <li>通过自身免疫耐受和免疫调节两种主要机制达到机体内环境的稳定</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>免疫耐受被打破、免疫调节紊乱:会导致自身免疫病和过敏性疾病的发生</li> </ul>





注: NK 细胞即自然杀伤细胞; Th 细胞即辅助性 T 细胞

图1 TBNK 淋巴细胞是机体免疫系统的重要细胞群

外部病原无法有效抵抗和清除,从而出现细菌或病毒感染;对内部病原无法有效监控,不能及时清除衰老和突变细胞,导致癌症发生;若免疫亢进,对外部病原过度反应容易出现过敏反应;对内部抗原过度反应则会发生自身免疫性疾病。

TBnk 淋巴细胞是免疫系统的关键效应细胞,其变化可能提示机体免疫状态的变化情况,可用于监测机体是否存在免疫失衡,以辅助诊断多种疾病,分析疾病的发病机制,观察临床疗效及预后。TBnk 淋巴细胞的功能和变化意义详见表 2 所示。

由此可见, TBnk 淋巴细胞检测是判断免疫力状态、功能和平衡状况的重要指标<sup>[10, 38]</sup>。在健康管理中通过检测 TBnk 淋巴细胞对机体免疫力的评估,有助于:(1)密切监测机体的健康状态和自身免疫防御能力;(2)评估机体健康风险,掌握疾病风险人群免疫力水平及变化,并结合个体自身情况采取物理调理、中医调理、饮食调理以及通过改善睡眠、

运动和服药等措施及时予以干预;(3)反映疾病病情,探讨疾病发病机制,形成疾病预防、控制、干预的闭环管理;(4)掌握疾病治疗过程中的免疫动态变化,评估治疗的临床疗效和意外风险,实施个性化的患者管理<sup>[39-42]</sup>。

## 第二部分 TBnk 淋巴细胞检测的主要方法和结果报告

### 一、TBnk 淋巴细胞检测的主要方法

临床上, TBnk 淋巴细胞主要通过流式细胞术(flow cytometry, FCM)进行分析。FCM 是一种集光学、电子、流体力学、计算机生物学等多个学科的新型检验技术,目前广泛应用于血液学、免疫学、肿瘤学、药理学、分子生物学等学科领域<sup>[43-44]</sup>。FCM 不仅可以对淋巴细胞亚群进行定量检测,并且能够分析其表型和功能,灵敏度高、重复性好,是一种快速、准确的评估和检测机体免疫状态的方法<sup>[45-48]</sup>。FCM 在淋巴细胞亚群检测中,利用各种单克隆抗体与淋巴细胞表面的抗原结合,再配合多色荧光染料,即可把各种不同功能的淋巴细胞亚群区分开来,进而得到各亚群的相对比例(相对计数)<sup>[30]</sup>。近年来,随着 FCM 绝对计数的普及,单平台及其他计数方法的应用,已可获得淋巴细胞的绝对计数结

表 2 TBnk 淋巴细胞的功能和变化意义

淋巴细胞亚群	细胞功能	变化意义
CD4 <sup>+</sup> T 细胞 (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Th1: 分泌细胞因子增强细胞介导的抗感染免疫;迟发型超敏反应的效应细胞<sup>[10-11]</sup></li> <li>Th2: 刺激 B 细胞增殖、分化和产生抗体,辅助体液免疫;参与急性超敏变态反应<sup>[10-11]</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>增多: 生理现象,生命早期相对较多,比例较高<sup>[19-20]</sup>、细菌感染<sup>[19-20]</sup>、肥胖<sup>[21]</sup>、高血糖<sup>[22]</sup>、高血脂<sup>[23]</sup>、高血压<sup>[23]</sup>、心衰<sup>[23]</sup>等</li> <li>减少: 年龄增长<sup>[22]</sup>、睡眠不足<sup>[24]</sup>、吸烟<sup>[25]</sup>、心理压力<sup>[26]</sup>、慢性阻塞性肺疾病急性加重<sup>[27]</sup>、哮喘急性加重<sup>[28]</sup>、糖尿病<sup>[22]</sup>、慢性肾病<sup>[29]</sup>、自身免疫性疾病<sup>[22]</sup>、艾滋病<sup>[20, 30]</sup>等</li> </ul>
CD8 <sup>+</sup> T 细胞 (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>特异性识别并杀伤靶细胞<sup>[10-11]</sup></li> <li>分泌穿孔素、颗粒酶等介质杀伤靶细胞;通过表面 FasL 与靶细胞表面的 Fas 结合诱导靶细胞凋亡<sup>[10-11]</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>增多: 肥胖<sup>[21]</sup>、吸烟<sup>[25]</sup>、高血压<sup>[23]</sup>、心力衰竭<sup>[23]</sup>、心理压力<sup>[26]</sup>、病毒/真菌感染<sup>[19-20]</sup>、系统性红斑狼疮<sup>[30]</sup>等</li> <li>减少: 年龄增长<sup>[31]</sup>、睡眠不足<sup>[24, 32]</sup>、缺乏运动<sup>[33]</sup>、慢性阻塞性肺疾病急性加重<sup>[27]</sup>、哮喘急性加重<sup>[28]</sup>、慢性肾病<sup>[29]</sup>、慢性乙肝进展<sup>[34]</sup>、肿瘤发生<sup>[35]</sup>、类风湿性关节炎<sup>[30]</sup>、糖尿病<sup>[30]</sup>、先天性 CD8<sup>+</sup>细胞缺陷<sup>[19]</sup>等等</li> </ul>
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> 比值	<ul style="list-style-type: none"> <li>反映自身免疫平衡状态<sup>[10-11]</sup></li> <li>下降: 机体处于免疫抑制状态;上升: 机体处于免疫亢进状态<sup>[10-11]</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>升高: 动脉粥样硬化程度加重<sup>[36]</sup>、哮喘急性加重、重症肝炎、移植后排斥反应<sup>[30]</sup>、类风湿性关节炎<sup>[30]</sup>、糖尿病<sup>[30]</sup>等</li> <li>降低: 慢性阻塞性肺疾病急性加重或感染、病毒感染<sup>[30]</sup>、恶性肿瘤<sup>[30]</sup>、自身免疫性疾病、传染性单核细胞增多症<sup>[30]</sup>、急性巨细胞病毒感染<sup>[30]</sup>、再生障碍性贫血<sup>[30]</sup>、骨髓移植恢复期<sup>[30]</sup>、肾病<sup>[30]</sup>、艾滋病<sup>[30]</sup>等</li> </ul>
B 细胞 (CD3 <sup>-</sup> CD19 <sup>+</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>介导体液免疫,递呈抗原、分泌细胞因子参与免疫调节<sup>[10-11]</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>增多: 亚健康状态<sup>[37]</sup>、某些细菌/病毒感染可暂时性增多<sup>[20]</sup>、部分淋巴瘤患儿<sup>[19]</sup>等</li> <li>减少: 吸烟<sup>[25]</sup>、慢性乙肝疾病进展<sup>[34]</sup>、部分白血病患者<sup>[19-20]</sup>、部分 EBV 感染者<sup>[19-20]</sup>、继发性 B 细胞缺陷<sup>[19]</sup>、部分白血病<sup>[19]</sup>、重症联合免疫缺陷<sup>[19]</sup>等</li> </ul>
NK 细胞 (CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>通过分泌穿孔素和抗体依赖细胞介导的细胞毒作用发挥抗肿瘤、抗感染和免疫调节作用<sup>[10-11]</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>增多: 亚健康状态<sup>[37]</sup>、病毒感染<sup>[19-20]</sup>、化学毒物或药物中毒<sup>[19-20]</sup>等</li> <li>减少: 缺乏运动<sup>[33]</sup>、吸烟<sup>[25]</sup>、睡眠缺乏<sup>[32]</sup>、慢性乙肝进展<sup>[34]</sup>、自身免疫性疾病<sup>[22]</sup>、感染性疾病<sup>[19]</sup>、肿瘤发生<sup>[35]</sup>等</li> </ul>

注: Th 为辅助性 T 细胞; NK 细胞为自然杀伤细胞; EBV 为 Epstein-Barr 病毒

果<sup>[30, 49]</sup>。目前,我国和美国均已发布使用流式细胞术进行淋巴细胞亚群检测的指南<sup>[30, 50]</sup>。

相对计数法较为简单,分析各亚群细胞占总淋巴细胞数的百分比<sup>[30]</sup>。但仅检测淋巴细胞亚群的相对计数,对于判断患者的免疫状态存在较大局限,且结果易受各类细胞亚群变化的影响,并不能满足临床和研究的需要<sup>[19, 51]</sup>。在淋巴细胞总数发生变化的情况下,淋巴细胞各亚群可能出现比例未变而数量变化的情况,仅检测相对计数则无法发现异常。绝对计数可为临床更为直观地反映亚群正常比例下的异常数量变化,建议条件允许可同时检测并报告淋巴细胞亚群的相对计数和绝对计数结果。

## 二、TBNK 淋巴细胞检测的结果报告

应用 FCM 进行 TBNK 淋巴细胞分析后,通常报告以下 11 项内容:CD3<sup>+</sup>T 细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞、B 细胞和 NK 细胞的相对计数(百分比)和绝对计数(绝对值)以及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值<sup>[30]</sup>。

### (一) 外周血 TBNK 淋巴细胞检测的正常参考区间

临床检验结果的参考区间是结果报告的重要组成部分,是临床医师合理地解释结果、判断患者免疫状况正常与否的重要标准。然而,FCM 检测的 TBNK 淋巴细胞参考区间(尤其是绝对计数的参考区间)受性别、年龄、种族、营养和环境以及仪器类型及试剂来源的不同而存在差异,近年来已有多篇文献发布了我国不同地区、年龄、民族健康人群的参考区间<sup>[52-55]</sup>。建议实验室可参考已发表文献中的参考区间,有条件的实验室还可针对本地区、本实验室仪器类型、实验方案方法、检测试剂等建立区域人群参考区间及评价体系,来监测和评价体检者的机体免疫功能。表 3 为 2021 年最新发表的一项我国三中心(上海、北京、广州)、表 4 为 2022 年发表的一项我国九省市(湖北、河南、广东、吉林、山东、山西、江苏、浙江、四川)健康成人淋巴细胞亚群参考区间,以供参考<sup>[55-56]</sup>。

### (二) 外周血 TBNK 淋巴细胞检测的结果判读

实验室人员在提供 TBNK 结果时,需要确定数据准确可靠,结果正确适用,且应排除样本问题、实验室操作问题等造成的检测结果异常。实验室人员在使用流式细胞术进行 TBNK 检测以及报告结果之前,需要确认仪器状态正常,室内质控在控,否则不能保证结果稳定可靠。实验室人员还可以根据一些数据间的内部关系初步判断结果的可靠性,

表 3 我国三中心健康成人 TBNK 淋巴细胞检测参考区间<sup>[55]</sup>

淋巴细胞亚群	参考区间(2.5百分位~97.5百分位)
NK 细胞(个/ $\mu$ l)	136.29~880.04
男性	136.29~880.04
女性	136.29~764.99
NK 细胞(%)	6.85~36.98
B 细胞(个/ $\mu$ l)	91.53~498.00
B 细胞(%)	5.05~20.45
CD3 <sup>+</sup> T 细胞(个/ $\mu$ l)	834.47~2 216.80
CD3 <sup>+</sup> T 细胞(%)	52.11~81.55
CD4 <sup>+</sup> T 细胞(个/ $\mu$ l)	395.36~1 264.17
CD4 <sup>+</sup> T 细胞(%)	22.20~50.25
男性	21.92~45.96
女性	24.90~50.97
CD8 <sup>+</sup> T 细胞(个/ $\mu$ l)	269.47~1 059.43
CD8 <sup>+</sup> T 细胞(%)	14.19~43.41
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> 比值	0.60~2.88
18~39 岁	0.55~2.09
40~59 岁	0.65~3.28

注:NK 细胞即自然杀伤细胞

表 4 我国九省市健康成人 TBNK 淋巴细胞检测参考区间<sup>[56]</sup>

淋巴细胞亚群	中位数	参考区间 (2.5百分位~ 97.5百分位)
CD3 <sup>+</sup> T 细胞(%)	68.52	53.33~81.22
CD3 <sup>+</sup> T 细胞(个/ $\mu$ l)	1 464.0	876.8~2 310.0
CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> B 细胞(%)	11.010	5.389~18.230
CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> B 细胞(个/ $\mu$ l)	206.00	95.90~412.10
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> T 细胞(%)	36.66	24.01~49.05
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> T 细胞(个/ $\mu$ l)	752.0	455.7~1 261.0
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T 细胞(%)	25.40	15.71~38.24
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T 细胞(个/ $\mu$ l)	491.0	258.9~958.7
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> NK 细胞(%)	18.370	6.369~34.830
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> NK 细胞(个/ $\mu$ l)	346.0	109.8~780.4

注:NK 细胞即自然杀伤细胞

例如,数据应满足:(CD3<sup>+</sup>+CD19<sup>+</sup>+CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>)%= (100±5)%。否则,可能由样本问题、实验操作问题以及非淋巴细胞(例如白血病细胞)对结果造成干扰导致。此外,实验室应定期参加不同水平的 TBNK 室间质评检测,从而保证本室检测结果的准确性。

同时,实验室人员还需与临床医师进行密切沟通,助力临床医师对检测结果进行正确判读。临床医师在结果判别中既要注意绝对计数的判别,也要判别相对计数的变化。临床医师可以参照前文第二部分中表 2 所列的变化意义,结合临床表现及其他检测指标,对受检者免疫状态进行评估,确定其

是否存在免疫失衡或疾病高危状态,从而制定个体化健康管理、干预或转诊建议(详见第三部分)。

### 第三部分 TBNK 淋巴细胞检测用于健康管理人群的疾病预防和管理

不管全球还是我国,人类健康都面临两大挑战:(1)以糖尿病、心血管病、慢性呼吸道疾病和癌症为代表的慢性非感染性疾病(即慢性病)的大流行<sup>[57]</sup>;(2)越来越多的人处于健康和患病之间的过渡状态(也称潜病状态、病前状态、亚临床状态等)<sup>[3, 58-59]</sup>。既往健康管理的重点和资源多放在慢性病的治疗上,没有从源头控制慢性病上升的因素,导致现在慢性疾病出现井喷。目前世界各国都在推进疾病治疗向健康管理转变,关键是怎么做到早期预防、早期发现、早期控制,以最小的代价获取最大的健康收益。

健康管理是对个体或群体健康状况及影响其健康的危险因素进行全面监测、分析、评估、有效干预的医学行为及过程<sup>[60]</sup>。从预防保健角度看,健康管理需要通过疾病风险因素的筛查和评估,早期发现疾病或疾病高危人群,以期做到早诊断和早治疗;从疾病管理角度看,健康管理需要通过更加积极主动地进行患者管理和效果评估,筛查控制不佳的指标,定期监督急症发作、并发症等情况,以达到维护病情稳定、节约医疗费用支出的目的。

#### 一、疾病预防:疾病风险人群的筛查和评估

筛查和评估疾病风险因素是发现慢性病早期患者及识别可能发生疾病的高危人群的主要措施,可“在严重病变的临床表现发生之前,有效预测和预防慢性病”<sup>[59, 61]</sup>。应对包括行为风险因素(如吸烟、盐/钠摄入过多、缺乏运动等)、代谢风险因素

(如血压升高、超重/肥胖、高血糖、高脂血症等)在内的多种疾病风险因素进行筛查、识别和监测,对处于病前或亚临床状态的疾病风险人群实施特定的干预,并定制预测性预防和个性化医疗服务来预防或延缓疾病发作<sup>[57, 59, 62-63]</sup>。由此可见,筛查、识别和监测疾病风险人群(或者说慢性病前期或亚临床状态人群),对于有效实施疾病预防和健康促进,解决人类健康面临的巨大挑战具有重要意义。

研究显示,疾病风险人群往往存在机体免疫系统整体协调失衡,临床检查多可发现存在免疫功能紊乱或免疫力低下的表现<sup>[37]</sup>。外周血 TBNK 淋巴细胞是判断机体免疫水平的重要指标,其数量和功能在评估宿主免疫方面具有良好的临床应用<sup>[22]</sup>。与常规多项在病后才明显变化的体检指标相比, TBNK 淋巴细胞等免疫相关指标会在机体尚未发生疾病时即发生较大的改变,能更早地预警机体健康状态。若能定期检测 TBNK 淋巴细胞,可以深度了解自己的机体免疫力水平,加大对早期疾病风险的识别和预防,使得我们“由单纯疾病检查向整体健康评估转变”成为可能,能对未见实质性病变的体检者,进行早期预警,便于后续进行精准健康管理,实现真正的“治未病”。不同疾病风险因素导致的 TBNK 淋巴细胞检测指标的变化详见表 5。

#### 二、疾病管理:慢性非传染性疾病(慢性病)人群的疾病风险预警

目前,我国慢性病管理已渐渐从“有病医病”的被动状态向早期筛查、危险因素控制、提前健康管理的主动状态转变<sup>[78]</sup>。通过对患者管理和效果进行定期评估,定期监测随访控制不佳的指标,筛查可能导致疾病加重或急性发作、机会性感染、并发症发生的风险因素,从注重疾病治疗向注重预防、维持患者病情稳定的健康管理延伸。

表 5 不同疾病风险因素导致 TBNK 淋巴细胞检测结果的变化

风险因素	TBNK 淋巴细胞检测结果变化
年龄 <sup>[22, 40, 64]</sup>	CD3 <sup>+</sup> 、CD4 <sup>+</sup> 和 CD8 <sup>+</sup> T 细胞和 B 细胞的数量随年龄增长而逐渐降低
缺乏运动 <sup>[65-66]</sup>	CD8 <sup>+</sup> T 细胞比例升高, CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> 比值 <1 或 >2.5; NK 细胞数量下降
吸烟 <sup>[25]</sup>	CD4 <sup>+</sup> T 细胞数量减少, CD8 <sup>+</sup> T 细胞数量增加; NK 细胞数量减少, B 细胞数量减少
熬夜/睡眠缺乏 <sup>[22, 32, 67]</sup>	CD4 <sup>+</sup> T 细胞、CD8 <sup>+</sup> T 细胞和 NK 细胞的数量下降
超重/肥胖 <sup>[21-22]</sup>	BMI 高或低的个体的淋巴细胞数量没有显著差异, CD8 <sup>+</sup> T 细胞数量增加
血压升高 <sup>[23, 68-69]</sup>	CD4 <sup>+</sup> 和 CD8 <sup>+</sup> T 细胞数量增加
高血糖 <sup>[21-22, 70-72]</sup>	CD3 <sup>+</sup> 、CD4 <sup>+</sup> 、CD8 <sup>+</sup> T 细胞以及 B 细胞数量显著降低, CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> 比值降低
血脂异常 <sup>[22, 73-74]</sup>	B 细胞、CD3 <sup>+</sup> 、CD4 <sup>+</sup> T 细胞数目显著升高
心理压力/精神状态 <sup>[26, 75-76]</sup>	CD3 <sup>+</sup> 、CD4 <sup>+</sup> T 细胞百分比下降, CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> 比值降低; NK 细胞百分比增加
中医阳虚体质 <sup>[77]</sup>	CD3 <sup>+</sup> 、CD4 <sup>+</sup> 、CD8 <sup>+</sup> T 细胞数量下降

注: NK 细胞即自然杀伤细胞; BMI 为体重指数

慢性病的形成与免疫系统功能调节异常密切相关,主要表现为体内慢性炎症水平的增加和长期化<sup>[79-81]</sup>。越来越多的研究结果支持“慢性炎症直接参与了疾病发生、发展和恶化等的病理过程,是导致慢性病发生的原因”的观点<sup>[79-84]</sup>。测定淋巴细胞亚群的变化能提示慢性病患者当前的免疫状态和平衡情况<sup>[22]</sup>。已有学者将淋巴细胞亚群分析用于慢性炎症与疾病风险之间关系的研究<sup>[80]</sup>:通过检测CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、单核细胞、NK细胞、B细胞等细胞亚群来描述个体的免疫功能,以期将来可用于在临床环境中识别高危患者。今后还有可能通过长期随访慢病患者,通过连续的淋巴细胞亚群检测建立患者的个体免疫力基线,通过追踪研究患者的免疫系统的免疫衰老情况,为以抑制慢性炎症为手段的慢性病防治方法的开发奠定基础<sup>[80, 85]</sup>。TBNK淋巴细胞检测结果的变化可提示慢性病人群的疾病风险,具体内容可详见表6。

### 三、健康管理人群的TBNK淋巴细胞检测与随访路径

TBNK淋巴细胞用于健康管理的路径(图2):

1. 若TBNK检测指标在正常参考区间内,保持良好生活状态,定期随访即可。
2. 若TBNK检测指标偏离正常参考区间,则需评估有无慢性病史,根据既往史分为:(1)无慢性病史既往史人群;(2)有既往慢性病既往史人群。
3. 有既往慢性病既往史者,建议转诊至相应疾病专科进行进一步深入的检查和诊疗,待医师确认状态稳定后,回归定期随访。

4. 无慢性病既往史者,则需结合生活方式、临床表现和其他检查指标(如血常规、肝肾功能、影像学等)判断是否存在疾病风险因素:若并无疾病风险因素,可回归定期随访;若存在疾病风险因素,可能处于尚未发生疾病的疾病高危状态或疾病亚临床状态,建议转诊至中医未病科等健康管理相关科室,待确认恢复正常后,回归定期随访。

### 四、调节免疫力的干预措施

#### (一)生活方式干预<sup>[25, 65, 67, 76, 110]</sup>

1. 科学营养膳食:营养素是生物生长发育的物质基础,免疫营养素通过抑制炎症反应、调节免疫功能,促进患者的康复。免疫营养素包括精氨酸、核苷酸、谷氨酰胺、支链氨基酸等。
2. 戒烟酒:养成良好生活习惯,预防疾病。
3. 睡眠充足:良好的睡眠可促进机体CD8<sup>+</sup>细胞生成,可直接杀伤靶细胞,抵御病毒、细菌对机体的侵袭。
4. 缓解紧张压力,消除身心疲劳,保持积极乐观的心态:积极乐观的心态是免疫系统的调节按钮。
5. 科学运动:每周3次、每次30 min以上的中、高强度有氧运动可显著增加机体干扰素分泌,提高机体免疫细胞数量,促进免疫细胞的循环流动并增加抵抗力与心肺耐力,延缓免疫器官衰老。

#### (二)医学干预<sup>[59, 111]</sup>

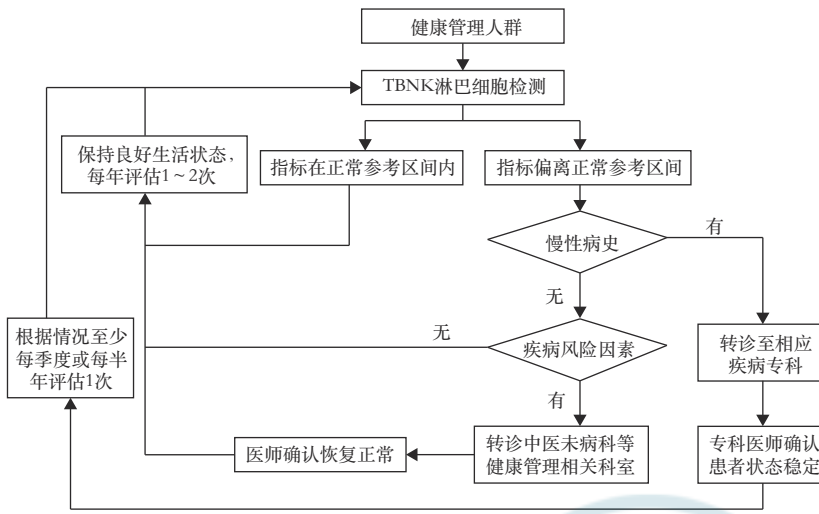
1. 免疫调节剂:当机体免疫力低下时,适用免疫增强剂进行调节。常见的免疫增强剂包括:干扰素、胸腺肽、匹多莫德、免疫球蛋白、单克隆抗体等。
2. 中医中药:中药方剂、针灸、理疗、推拿等。

表6 TBNK淋巴细胞检测用于慢性病人群的疾病风险预警

疾病	TBNK淋巴细胞检测结果变化	风险预警
慢性阻塞性肺疾病 <sup>[27, 86-87]</sup>	CD3 <sup>+</sup> 、CD4 <sup>+</sup> 和CD8 <sup>+</sup> T细胞数量下降,CD8 <sup>+</sup> T细胞百分比上升,CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> 比值下降	疾病进展或发作、感染
哮喘 <sup>[28, 88-89]</sup>	CD4 <sup>+</sup> T细胞百分比上升、CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> 比值上升	疾病进展或发作、感染
糖尿病 <sup>[21-22, 90-92]</sup>	CD3 <sup>+</sup> 、CD4 <sup>+</sup> T细胞减少,CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> 比值失调、CD8 <sup>+</sup> T细胞增加	疾病状态
	TBNK淋巴细胞全系减少	糖尿病足
心血管病 <sup>[36, 93-94]</sup>	CD4 <sup>+</sup> T细胞数量减少	动脉粥样硬化程度加重
慢性肾病 <sup>[29, 95-97]</sup>	TBNK淋巴细胞全系减少	疾病进展、并发症发生
慢性肝病 <sup>[34, 98]</sup>	非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者:NK细胞百分比下降	疾病进展
	慢性乙肝(CHB)患者:TBNK淋巴细胞全系减少	疾病进展
癌症 <sup>[35, 99-102]</sup>	CD4 <sup>+</sup> 、CD8 <sup>+</sup> T细胞、B细胞和NK细胞数量下降、CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> 比值显著升高	癌症发生和进展
	NK细胞百分比上升	患者生存期延长
	CD4 <sup>+</sup> T细胞计数≤450/μl	治疗反应和治疗结局差
系统性红斑狼疮(SLE) <sup>[103-104]</sup>	CD4 <sup>+</sup> 、CD8 <sup>+</sup> T细胞数量减少	机会性感染
桥本甲状腺炎(HT) <sup>[105-106]</sup>	NK细胞百分比升高	病情恶化
类风湿关节炎(RA) <sup>[107-109]</sup>	CD8 <sup>+</sup> T细胞数量下降,而CD4 <sup>+</sup> T细胞亚群表现不同,部分患者无明显升高	疾病发生

注:NK细胞即自然杀伤细胞





注: NK 细胞即自然杀伤细胞

图2 健康管理人员群TBNK淋巴细胞检测与随访路径图

#### 第四部分 结语

目前健康管理中的免疫评估以TBNK淋巴细胞为主,其量化检测已有多种方案,并已在部分医疗机构或健康管理中心开展。通过FCM检测外周血TBNK淋巴细胞,在“治未病”理论指导下创建具有中国特色的健康体检以及独特的健康管理服务模式,制定切实有效的保健和干预方案,可有效满足不同人群的健康管理需求,是顺应预防为主的健康管理方针以及开展人群早筛查、早评估、早干预的实践需要。但仍需进一步普及推广和探索发展,以形成标准化的免疫力检测、评估、干预的闭环体系,提升健康管理水平,实现主动健康管理。

将来还可在有条件的医疗机构或健康管理中心开展更进一步的免疫力量化检测,如淋巴细胞精细亚群检测、淋巴细胞数量+表型+功能的“三位一体”评估或者免疫力综合检查等,探索基于精准、动态、个性化免疫力评估的健康管理方案。

TBNK淋巴细胞检测在健康管理中的应用至今仍是一个较新的范畴,无论其内涵的表述或外延的界定以及许多实践问题均需要在较长时间内才能得到进一步的完善与提高。本共识仅仅是对相关学术理论研究与实践探索的一次初步总结,以期为我国创新完善健康管理的新服务模式以及规范发展健康管理的新行业规范做出努力。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**专家组组长:**郭清(浙江中医药大学);曾强(解放军总医院第二医学中心 国家老年疾病临床医学研究中心)

**核心专家:**唐世琪(湖北大学人民医院);张群(江苏省人民

医院);宋震亚(浙江大学医学院附属第二医院);郑磊(南方医科大学南方医院);汪峰(华中科技大学同济医学院附属同济医院);张卿(天津医科大学总医院);付君(哈尔滨医科大学附属第一医院);洪海鸣(中国科学技术大学附属第一医院);王燕(青岛大学附属医院);吕永曼(华中科技大学同济医学院附属同济医院);吴伟晴(深圳市人民医院);冷松(大连医科大学附属第二医院)

**专家组成员(按姓氏汉语拼音排列):**安书杰(空军军医大学西京医院);曹素艳(北京医院);陈宗涛(重庆西南医院);胡培英(浙江省人民医院);黄红卫(南昌大学第二附属医院);黄燕(四川大学华西医院);全国强(南昌大学第一附属医院);林卫红(温州医科大学附属第一医院);刘春兴(华东疗养院);刘邵辉(中南大学湘雅医院);刘忠(浙江大学医学院附属第一医院);欧阳涓(中山大学附属第一医院);欧阳平(南方医科大学南方医院);商洪涛(江苏省中医院);盛志峰(中南大学湘雅二医院);徐志坚(中国医学科学院肿瘤医院);俞颖(浙江省中医院);袁向珍(内蒙古医科大学附属医院);周卫红(南京鼓楼医院)

#### 参 考 文 献

- [1] Miao J, Wu X. Urbanization, socioeconomic status and health disparity in China[J]. Health Place, 2016, 42:87-95. DOI: 10.1016/j.healthplace.2016.09.008.
- [2] Yang W, Wu B, Tan SY, et al. Understanding Health and Social Challenges for Aging and Long-Term Care in China[J]. Res Aging, 2021, 43(3-4): 127-135. DOI: 10.1177/0164027520938764.
- [3] Xue Y, Huang Z, Liu G, et al. Association analysis of Suboptimal health Status: a cross-sectional study in China[J]. PeerJ, 2020, 8:e10508. DOI: 10.7717/peerj.10508.
- [4] 中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)[J]. 营养学报, 2020, 42(6):521.
- [5] Li X, Song J, Lin T, et al. Urbanization and health in China, thinking at the national, local and individual levels[J]. Environ Health, 2016, 15Suppl 1(Suppl 1): 32. DOI: 10.1186/s12940-016-0104-5.
- [6] 健康中国行动推进委员会. 健康中国行动(2019—2030年)[EB/OL]. (2019-07-09) [2022-11-15]. [http://www.gov.cn/xinwen/2019-07/15/content\\_5409694.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2019-07/15/content_5409694.htm).
- [7] Tan X, Zhang Y, Shao H. Healthy China 2030, a breakthrough for improving health[J]. Glob Health Promot, 2019, 26(4):96-99. DOI: 10.1177/1757975917743533.
- [8] 中华医学会健康管理学分会, 中华健康管理学杂志编委会. 健康管理概念与学科体系的中国专家初步共识[J]. 中华健康管理学杂志, 2009, 3(3):141-147. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-0815.2009.03.005.
- [9] Janeway Jr CA, Travers P, Walport M, et al. The components of the immune system//Immunobiology:

- The Immune System in Health and Disease[M]. 5th edition. New York: Garland Science, 2001.
- [10] 曹雪涛. 医学免疫学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [11] McComb S, Thiriout A, Akache B, et al. Introduction to the Immune System[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 2024: 1-24. DOI: 10.1007/978-1-4939-9597-4\_1.
- [12] 曾强. 新型冠状病毒肺炎对健康管理学科建设带来的启示[J]. *中华健康管理学杂志*, 2020, 14(3): 201-204. DOI: 10.3760/cma.j.cn115624-20200325-00227.
- [13] Chaplin DD. Overview of the immune response[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(2 Suppl 2): S3-S23. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.12.980.
- [14] Cruse JM, Lewis RE, Wang H. Cluster of Differentiation (CD) Antigens//*Immunology Guidebook[M/OL]*. New York: Academic Press, 2004: 47-124.
- [15] Nomenclature for clusters of differentiation (CD) of antigens defined on human leukocyte populations. IUIS-WHO Nomenclature Subcommittee[J]. *Bull World Health Organ*, 1984, 62(5): 809-815.
- [16] A balancing act[J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(10): 901. DOI: 10.1038/ni.2430.
- [17] Schulz-Knappe P, Lautscham G. Monitoring the Balance Between Immune Repression and Stimulation in Cancer Immunotherapy[EB/OL]. (2017-04-18) [2022-11-15]. <https://www.ddw-online.com/monitoring-the-balance-between-immune-repression-and-stimulation-in-cancer-immunotherapy-1370-201704/>.
- [18] Giardino G, Gallo V, Prencipe R, et al. Unbalanced Immune System: Immunodeficiencies and Autoimmunity[J]. *Front Pediatr*, 2016, 4: 107. DOI: 10.3389/fped.2016.00107.
- [19] 中国儿童免疫与健康联盟免疫评估工作组, 中国医师协会儿科医师分会风湿免疫专委会, 中国医师协会儿科医师分会儿童过敏专委会, 等. 流式细胞术分析外周血淋巴细胞亚群在儿科的临床应用专家共识(2019版)[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(6): 424-428. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.06.005.
- [20] 流式细胞术检测 T、B、NK 细胞儿科临床 ABC 手册[J]. *临床儿科杂志*, 2016, 34(5): 375-380. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2016.05.015.
- [21] Touch S, Clément K, André S. T Cell Populations and Functions Are Altered in Human Obesity and Type 2 Diabetes[J]. *Curr Diab Rep*, 2017, 17(9): 81. DOI: 10.1007/s11892-017-0900-5.
- [22] Luo Y, Xie Y, Zhang W, et al. Combination of lymphocyte number and function in evaluating host immunity[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(24): 12685-12707. DOI: 10.18632/aging.102595.
- [23] Rai A, Narisawa M, Li P, et al. Adaptive immune disorders in hypertension and heart failure: focusing on T-cell subset activation and clinical implications[J]. *J Hypertens*, 2020, 38(10): 1878-1889. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002456.
- [24] Kuna K, Szewczyk K, Gabrylska A, et al. Potential Role of Sleep Deficiency in Inducing Immune Dysfunction[J]. *Biomedicine*, 2022, 10(9): 2159. DOI: 10.3390/biomedicine10092159.
- [25] Qiu F, Liang CL, Liu H, et al. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(1): 268-284. DOI: 10.18632/oncotarget.13613.
- [26] Klopach ET, Crimmins EM, Cole SW, et al. Social stressors associated with age-related T lymphocyte percentages in older US adults: Evidence from the US Health and Retirement Study[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(25): e2202780119. DOI: 10.1073/pnas.2202780119.
- [27] Freeman CM, Martinez CH, Todt JC, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are associated with decreased CD4+ & CD8+ T cells and increased growth & differentiation factor-15 (GDF-15) in peripheral blood[J]. *Respir Res*, 2015, 16(1): 94. DOI: 10.1186/s12931-015-0251-1.
- [28] Lee SY, Kim SJ, Kwon SS, et al. Distribution and cytokine production of CD4 and CD8 T-lymphocyte subsets in patients with acute asthma attacks[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2001, 86(6): 659-664. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62295-8.
- [29] Xiong J, Qiao Y, Yu Z, et al. T-Lymphocyte Subsets Alteration, Infection and Renal Outcome in Advanced Chronic Kidney Disease[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 742419. DOI: 10.3389/fmed.2021.742419.
- [30] 中华人民共和国卫生部. WS/T 360-2011 流式细胞术检测外周血淋巴细胞亚群指南[S]. 北京: 中国标准出版社, 2011-12-14.
- [31] Qin L, Jing X, Qiu Z, et al. Aging of immune system: Immune signature from peripheral blood lymphocyte subsets in 1068 healthy adults[J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(5): 848-859. DOI: 10.18632/aging.100894.
- [32] Huang J, Song P, Hang K, et al. Sleep Deprivation Disturbs Immune Surveillance and Promotes the Progression of Hepatocellular Carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 727959. DOI: 10.3389/fimmu.2021.727959.
- [33] Simpson RJ, Lowder TW, Spielmann G, et al. Exercise and the aging immune system[J]. *Ageing Res Rev*, 2012, 11(3): 404-420. DOI: 10.1016/j.arr.2012.03.003.
- [34] Liu X, He L, Han J, et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio and T lymphocytes with the pathogenesis and progression of HBV-associated primary liver cancer[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0170605. DOI: 10.1371/journal.pone.0170605.
- [35] Wang YY, Zhou N, Liu HS, et al. Circulating activated lymphocyte subsets as potential blood biomarkers of cancer progression[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(14): 5086-5094. DOI: 10.1002/cam4.3150.
- [36] Mehu M, Narasimulu CA, Singla DK. Inflammatory Cells in Atherosclerosis[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(2): 233. DOI: 10.3390/antiox11020233.
- [37] Houtveen JH, Kavelaars A, Heijnen CJ, et al. Heterogeneous medically unexplained symptoms and immune function[J]. *Brain Behav Immun*, 2007, 21(8): 1075-1082. DOI: 10.1016/j.bbi.2007.04.008.
- [38] Albert-Vega C, Tawfik DM, Trouillet-Assant S, et al. Immune Functional Assays, From Custom to Standardized Tests for Precision Medicine[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2367. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02367.
- [39] 王前, 王建中. 临床检验医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [40] Tang G, Yuan X, Luo Y, et al. Establishing immune scoring model based on combination of the number, function, and phenotype of lymphocytes[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(10): 9328-9343. DOI: 10.18632/aging.103208.
- [41] Fleisher TA, Oliveira JB. Functional and molecular evaluation of lymphocytes[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114(2): 227-234; quiz 235. DOI: 10.1016/j.jaci.





- 2004.06.001.
- [42] 李先亮, 贾亚男, 王若麟, 等. 创新免疫状态评估体系的建立及其在疾病诊疗中的应用[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(16):1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.16.001.
- [43] Saeys Y, Van Gassen S, Lambrecht BN. Computational flow cytometry: helping to make sense of high-dimensional immunology data[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(7): 449-462. DOI: 10.1038/nri.2016.56.
- [44] Robinson JP, Roederer M. HISTORY OF SCIENCE. Flow cytometry strikes gold[J]. *Science*, 2015, 350(6262): 739-740. DOI: 10.1126/science.aad6770.
- [45] McKinnon KM. Flow Cytometry: An Overview[J]. *Curr Protoc Immunol*, 2018, 120: 5.1.1-5.1.11. DOI: 10.1002/cpim.40.
- [46] Adan A, Alizada G, Kiraz Y, et al. Flow cytometry: basic principles and applications[J]. *Crit Rev Biotechnol*, 2017, 37(2):163-176. DOI: 10.3109/07388551.2015.1128876.
- [47] Yi JS, Rosa-Bray M, Staats J, et al. Establishment of normative ranges of the healthy human immune system with comprehensive polychromatic flow cytometry profiling[J]. *PLoS One*, 2019, 14(12): e0225512. DOI: 10.1371/journal.pone.0225512.
- [48] Maecker HT, McCoy JP, Nussenblatt R. Standardizing immunophenotyping for the Human Immunology Project[J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(3): 191-200. DOI: 10.1038/nri3158.
- [49] Brando B, Barnett D, Janossy G, et al. Cytofluorometric methods for assessing absolute numbers of cell subsets in blood. European Working Group on Clinical Cell Analysis[J]. *Cytometry*, 2000, 42(6): 327-346. DOI: 10.1002/1097-0320(20001215)42:6<327::aid-cyto1000>&t;3.0.co;2-f.
- [50] Gratama JW, Kraan J, Keeney M, et al. H42-A2: Enumeration of immunologically defined cell population by flow cytometry; Approved Guideline-Second Edition (H42-A2) [S]. Pennsylvania: CLSI, 2011.
- [51] Virgo PF, Gibbs GJ. Flow cytometry in clinical pathology[J]. *Ann Clin Biochem*, 2012, 49(Pt 1):17-28. DOI: 10.1258/acb.2011.011128.
- [52] Rudolf-Oliveira RC, Gonçalves KT, Martignago ML, et al. Determination of lymphocyte subset reference ranges in peripheral blood of healthy adults by a dual-platform flow cytometry method[J]. *Immunol Lett*, 2015, 163(1): 96-101. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.11.003.
- [53] Wong WS, Lo AW, Siu LP, et al. Reference ranges for lymphocyte subsets among healthy Hong Kong Chinese adults by single-platform flow cytometry[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2013, 20(4): 602-606. DOI: 10.1128/CVI.00476-12.
- [54] Ding Y, Zhou L, Xia Y, et al. Reference values for peripheral blood lymphocyte subsets of healthy children in China[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(3): 970-973. e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.04.022.
- [55] Xu K, Miao L, Chen W, et al. Establishment of the reference intervals of lymphocyte subsets for healthy Chinese Han adults and its influencing factors[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(19):1495. DOI: 10.21037/atm-21-4031.
- [56] Liu W, Xu J, Pu Q, et al. The reference ranges and characteristics of lymphocyte parameters and the correlation between lymphocyte parameters and routine health indicators in adults from China[J]. *Immun Ageing*, 2022, 19(1):42. DOI: 10.1186/s12979-022-00298-5.
- [57] World Health Organization. Non communicable diseases [EB/OL]. (2022-09-16) [2022-11-15]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.
- [58] Callahan D. The WHO Definition of 'Health' [J]. *Hastings Cent Rep*, 1973, 1(3): 77-87. DOI: 10.2307/3527467.
- [59] Wang W, Yan Y, Guo Z, et al. All around suboptimal health-a joint position paper of the Suboptimal Health Study Consortium and European Association for Predictive, Preventive and Personalised Medicine[J]. *EPMA J*, 2021, 12(4):403-433. DOI: 10.1007/s13167-021-00253-2.
- [60] 孙明, 解夕黎, 贾雯涵, 等. 健康管理理论研究进展及在慢性疾病管理中的应用[J]. 中国医科大学学报, 2022, 51(1): 69-72. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2022.01.014.
- [61] Golubnitschaja O, Costigliola V. General report & recommendations in predictive, preventive and personalised medicine 2012: white paper of the European Association for Predictive, Preventive and Personalised Medicine[J]. *EPMA J*, 2012, 3(1): 14. DOI: 10.1186/1878-5085-3-14.
- [62] Bodrova TA, Kostyushev DS, Antonova EN, et al. Introduction into PPPM as a new paradigm of public health service: an integrative view[J]. *EPMA J*, 2012, 3(1): 16. DOI: 10.1186/1878-5085-3-16.
- [63] World Health Organization. Health promotion and disease prevention through population-based interventions, including action to address social determinants and health inequity[EB/OL]. [2022-11-15]. <http://www.emro.who.int/about-who/public-health-functions/health-promotion-disease-prevention.html>.
- [64] Brauning A, Rae M, Zhu G, et al. Aging of the Immune System: Focus on Natural Killer Cells Phenotype and Functions[J]. *Cells*, 2022, 11(6): 1017. DOI: 10.3390/cells11061017.
- [65] Duggal NA, Niemi G, Harridge S, et al. Can physical activity ameliorate immunosenescence and thereby reduce age-related multi-morbidity?[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(9):563-572. DOI: 10.1038/s41577-019-0177-9.
- [66] Tylutka A, Morawin B, Gramacki A, et al. Lifestyle exercise attenuates immunosenescence; flow cytometry analysis[J]. *BMC Geriatr*, 2021, 21(1): 200. DOI: 10.1186/s12877-021-02128-7.
- [67] Besedovsky L, Lange T, Haack M. The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(3):1325-1380. DOI: 10.1152/physrev.00010.2018.
- [68] Caillon A, Paradis P, Schiffrin EL. Role of immune cells in hypertension[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(12): 1818-1828. DOI: 10.1111/bph.14427.
- [69] Zhang J, Crowley SD. Role of T lymphocytes in hypertension[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 21: 14-19. DOI: 10.1016/j.coph.2014.12.003.
- [70] von Känel R, Mills PJ, Dimsdale JE. Short-term hyperglycemia induces lymphopenia and lymphocyte subset redistribution[J]. *Life Sci*, 2001, 69(3): 255-262. DOI: 10.1016/s0024-3205(01)01127-4.
- [71] Šiklová M, Krauzová E, Svobodová B, et al. Circulating Monocyte and Lymphocyte Populations in Healthy First-Degree Relatives of Type 2 Diabetic Patients at Fasting and during Short-Term Hyperinsulinemia[J].



- Mediators Inflamm, 2019; 2019:1491083. DOI: 10.1155/2019/1491083.
- [72] Ganeva S, Todorova K, Lukanov Ts, et al. Levels of lymphocyte subpopulations in peripheral blood among patients with diabetes[J]. Acta Medica Bulgarica, 2021, 48(1): 75-80. DOI: 10.2478/amb-2021-0012,
- [73] Xu DM, Li Q, Yi JX, et al. Investigation of lymphocyte subsets in peripheral blood of patients with dyslipidemia[J]. Int J Gen Med, 2021, 14: 5573-5579. DOI: 10.2147/IJGM.S326628. eCollection 2021.
- [74] Hubler MJ, Kennedy AJ. Role of lipids in the metabolism and activation of immune cells[J]. J Nutr Biochem, 2016, 34:1-7. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.11.002.
- [75] Brosschot JF, Benschop RJ, Godaert GL, et al. Effects of experimental psychological stress on distribution and function of peripheral blood cells[J]. Psychosom Med, 1992, 54(4): 394-406. DOI: 10.1097/00006842-199207000-00002.
- [76] Bach D, Groesbeck G, Stapleton P, et al. Clinical EFT (Emotional Freedom Techniques) Improves Multiple Physiological Markers of Health[J]. J Evid Based Integr Med, 2019, 24: 2515690X18823691. DOI: 10.1177/2515690X18823691.
- [77] 赵俐黎, 王庆波, 陈利, 等. 火龙灸对亚健康阳虚体质细胞免疫功能的影响[J]. 中医研究, 2017, 30(1):55-57. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6910.2017.01.26.
- [78] 吕兰婷. 国际慢性病管理理论模型对我国的启示[J]. 中国卫生信息管理杂志, 2015, (5):529-534. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5166.2015.05.018.
- [79] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer[J]. Cell, 2010, 140(6): 883-899. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
- [80] Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span[J]. Nat Med, 2019, 25(12): 1822-1832. DOI: 10.1038/s41591-019-0675-0.
- [81] Pahwa R, Goyal A, Jialal I. Chronic Inflammation[EB/OL]. (2022-08-08) [2022-11-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493173/>.
- [82] Fleit HB. Chronic Inflammation, Pathobiology of Human Disease[M]. San Diego: Academic Press, 2014: 300-314.
- [83] Bäck M, Yurdagul A Jr, Tabas I, et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(7): 389-406. DOI: 10.1038/s41569-019-0169-2.
- [84] Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2014, 69 Suppl 1:S4-9. DOI: 10.1093/gerona/glu057.
- [85] Alpert A, Pickman Y, Leipold M, et al. A clinically meaningful metric of immune age derived from high-dimensional longitudinal monitoring[J]. Nat Med, 2019, 25(3):487-495. DOI: 10.1038/s41591-019-0381-y.
- [86] Kim WD, Kim WS, Koh Y, et al. Abnormal peripheral blood T-lymphocyte subsets in a subgroup of patients with COPD[J]. Chest, 2002, 122(2): 437-444. DOI: 10.1378/chest.122.2.437.
- [87] de Jong JW, van der Belt-Gritter B, Koëter GH, et al. Peripheral blood lymphocyte cell subsets in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: association with smoking, IgE and lung function[J]. Respir Med, 1997, 91(2):67-76. DOI: 10.1016/s0954-6111(97)90070-6.
- [88] Wong CK, Lun SW, Ko FW, et al. Activation of peripheral Th17 lymphocytes in patients with asthma[J]. Immunol Invest, 2009, 38(7): 652-664. DOI: 10.1080/08820130903062756.
- [89] Durham SR, Till SJ, Corrigan CJ. T lymphocytes in asthma: bronchial versus peripheral responses[J]. J Allergy Clin Immunol, 2000, 106(5 Suppl):S221-226. DOI: 10.1067/mai.2000.110154.
- [90] Fejfarová V, Jirkovská A, Dubský M, et al. An Alteration of Lymphocytes Subpopulations and Immunoglobulins Levels in Patients with Diabetic Foot Ulcers Infected Particularly by Resistant Pathogens[J]. J Diabetes Res, 2016, 2016:2356870. DOI: 10.1155/2016/2356870.
- [91] Zeng C, Shi X, Zhang B, et al. The imbalance of Th17/Th1/Tregs in patients with type 2 diabetes: relationship with metabolic factors and complications[J]. J Mol Med (Berl), 2012, 90(2):175-186. DOI: 10.1007/s00109-011-0816-5.
- [92] Zhao RX, Li WJ, Lu YR, et al. Increased peripheral proinflammatory T helper subsets contribute to cardiovascular complications in diabetic patients[J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014: 596967. DOI: 10.1155/2014/596967.
- [93] Núñez J, Miñana G, Bodí V, et al. Low lymphocyte count and cardiovascular diseases[J]. Curr Med Chem, 2011, 18(21):3226-3233. DOI: 10.2174/092986711796391633.
- [94] Ammirati E, Cianflone D, Vecchio V, et al. Effector Memory T cells Are Associated With Atherosclerosis in Humans and Animal Models[J]. J Am Heart Assoc, 2012, 1(1): 27-41. DOI: 10.1161/JAHA.111.000125.
- [95] Espi M, Koppe L, Fouque D, et al. Chronic Kidney Disease-Associated Immune Dysfunctions: Impact of Protein-Bound Uremic Retention Solutes on Immune Cells[J]. Toxins (Basel), 2020, 12(5): 300. DOI: 10.3390/toxins12050300.
- [96] Kim SM, Kim HW. Relative lymphocyte count as a marker of progression of chronic kidney disease[J]. Int Urol Nephrol, 2014, 46(7): 1395-1401. DOI: 10.1007/s11255-014-0687-0.
- [97] Xiang FF, Zhu JM, Cao XS, et al. Lymphocyte depletion and subset alteration correlate to renal function in chronic kidney disease patients[J]. Ren Fail, 2016, 38(1): 7-14. DOI: 10.3109/0886022X.2015.1106871.
- [98] Diedrich T, Kummer S, Galante A, et al. Characterization of the immune cell landscape of patients with NAFLD[J]. PLoS One, 2020, 15(3):e0230307. DOI: 10.1371/journal.pone.0230307.
- [99] Xia Y, Li W, Li Y, et al. The clinical value of the changes of peripheral lymphocyte subsets absolute counts in patients with non-small cell lung cancer[J]. Transl Oncol, 2020, 13(12): 100849. DOI: 10.1016/j.tranon.2020.100849.
- [100] Tang YP, Xie MZ, Li KZ, et al. Prognostic value of peripheral blood natural killer cells in colorectal cancer[J]. BMC Gastroenterol, 2020, 20(1): 31. DOI: 10.1186/s12876-020-1177-8.
- [101] Pernot S, Terme M, Radosevic-Robin N, et al. Infiltrating and peripheral immune cell analysis in advanced gastric cancer according to the Lauren classification and its prognostic significance[J]. Gastric Cancer, 2020, 23(1): 73-81. DOI: 10.1007/s10120-019-00983-3.

- [102] Borg C, Ray-Coquard I, Philip I, et al. CD4 lymphopenia as a risk factor for febrile neutropenia and early death after cytotoxic chemotherapy in adult patients with cancer[J]. *Cancer*, 2004, 101(11): 2675-2680. DOI: 10.1002/cncr.20688.
- [103] Yu SL, Kuan WP, Wong CK, et al. Immunopathological roles of cytokines, chemokines, signaling molecules, and pattern-recognition receptors in systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012:715190. DOI: 10.1155/2012/715190.
- [104] Lu Z, Li J, Ji J, et al. Altered peripheral lymphocyte subsets in untreated systemic lupus erythematosus patients with infections[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2019, 52(4):e8131. DOI: 10.1590/1414-431X20198131.
- [105] Liu Y, You R, Yu N, et al. Increased proportions of Tc17 cells and NK cells may be risk factors for disease progression in Hashimoto's thyroiditis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 40: 332-338. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.09.016.
- [106] Rizzo R, Zatelli MC, Rotola A, et al. Increase in Peripheral CD3-CD56brightCD16-Natural Killer Cells in Hashimoto's Thyroiditis Associated with HHV-6 Infection[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 897:113-120. DOI: 10.1007/5584\_2015\_5010.
- [107] Lübbbers J, van Beers-Tas MH, Vosslander S, et al. Changes in peripheral blood lymphocyte subsets during arthritis development in arthralgia patients[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1):205. DOI: 10.1186/s13075-016-1102-2.
- [108] Lai NL, Jia W, Wang X, et al. Risk Factors and Changes of Peripheral NK and T Cells in Pulmonary Interstitial Fibrosis of Patients with Rheumatoid Arthritis[J]. *Can Respir J*, 2019, 2019: 7262065. DOI: 10.1155/2019/7262065.
- [109] Tan J, Chen J. Changes in peripheral blood T lymphocyte subsets predict disease progression in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(2): 1068-1075.
- [110] Venter C, Eyerich S, Sarin T, et al. Nutrition and the Immune System: A Complicated Tango[J]. *Nutrients*, 2020, 12(3):818. DOI: 10.3390/nu12030818.
- [111] Dhama K, Saminathan M, Jacob SS, et al. Effect of immunomodulation and immunomodulatory agents on health with some bioactive principles, modes of action and potent biomedical applications[J]. *Int J Pharmacol*, 2015, 11(4): 253-290. DOI: 10.3923/ijp.2015.253.290.

·读者·作者·编者·

## 本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计:应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究);实验设计(应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等);临床试验设计(应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕4个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(IQR)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于20,要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用 $t$ 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和

频数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用 $\chi^2$ 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析,对具有重复实验数据的回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$ )时,应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 $t$ 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 $q$ 检验等),统计量的具体值(如 $t=3.45$ ,  $\chi^2=4.68$ ,  $F=6.79$ 等)应尽可能给出具体的 $P$ 值(如 $P=0.023$ );当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出95%可信区间。