

• 论 著 •

慢性肾病患者外周血 T 淋巴细胞及 NK 细胞中 TIGIT 的表达和意义^{*}

陈 微¹, 聂倩武¹, 郝俊峰¹, 肖 亮², 付 勇³, 杨军平^{2Δ}

1. 江西中医药大学研究生院, 江西南昌 330004; 2. 江西中医药大学附属医院检验科, 江西南昌 330006; 3. 江西中医药大学附属医院针灸科, 江西南昌 330006

摘 要:目的 探讨慢性肾病(CKD)患者外周血 T 淋巴细胞及 NK 细胞中基于 T 淋巴细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸的抑制性结构域(TIGIT)的表达及意义。方法 选取 2020 年 9 月至 2021 年 12 月在江西中医药大学附属医院肾病科治疗的 97 例 CKD 2~4 期患者作为 CKD 组, 同期体检的 23 例健康志愿者作为健康对照(HC)组。采用流式细胞术检测 CD4⁺ T 淋巴细胞、CD8⁺ T 淋巴细胞、自然杀伤(NK)细胞 TIGIT 的表达水平, 比较 CKD 组与 HC 组及不同 CKD 分期患者各淋巴细胞亚群 TIGIT 的表达差异。分析 TIGIT 的表达水平与临床实验室指标的相关性。结果 与 HC 组相比, CKD 组 CD4⁺ T 淋巴细胞、CD8⁺ T 淋巴细胞以及 NK 细胞 TIGIT 的表达水平均升高($P<0.05$)。CKD 组 CD4⁺ T 淋巴细胞、CD8⁺ T 淋巴细胞以及 NK 细胞 TIGIT 的表达水平随 CKD 分期的增加而有升高趋势, CKD 4 期患者 CD4⁺ T 淋巴细胞 TIGIT 的表达水平高于 CKD 3 期和 2 期患者, 差异均有统计学意义($P<0.05$), CKD 4 期患者 CD8⁺ T 淋巴细胞和 NK 细胞 TIGIT 表达水平高于 CKD 2 期患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关性分析显示: CD4⁺ T 淋巴细胞数和 CD8⁺ T 淋巴细胞数分别与 CD4⁺ T 淋巴细胞和 CD8⁺ T 淋巴细胞 TIGIT 的表达水平呈负相关($P<0.05$); CD4⁺ T 淋巴细胞、CD8⁺ T 淋巴细胞和 NK 细胞 TIGIT 的表达水平与估算的肾小球滤过率(eGFR)均呈负相关($P<0.05$), 与肌酐、胱抑素 C 呈正相关($P<0.05$); CD4⁺ T 淋巴细胞、NK 细胞 TIGIT 表达水平与尿素氮呈正相关($P<0.05$)。结论 CKD 患者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞、CD8⁺ T 淋巴细胞和 NK 细胞 TIGIT 表达异常, 而且 TIGIT 的表达与 CKD 分期及免疫系统功能障碍有关。

关键词:慢性肾病; T 淋巴细胞; 自然杀伤细胞; 基于 T 淋巴细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸的抑制性结构域

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.14.003

中图法分类号:R446.62

文章编号:1673-4130(2023)14-1676-05

文献标志码:A

Expression and significance of TIGIT in peripheral blood T lymphocytes and NK cells of patients with chronic kidney disease^{*}

CHEN Wei¹, NIE Qianwu¹, HAO Junfeng¹, XIAO Liang², FU Yong³, YANG Junping^{2Δ}

1. Graduate School of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang, Jiangxi 330006, China; 3. Department of Acupuncture and Moxibustion, Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang, Jiangxi 330006, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression and significance of T-cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif domain(TIGIT) in peripheral blood T lymphocytes and natural killer(NK)cells in patients with chronic kidney disease (CKD). **Methods** A total of 97 patients with CKD stage 2—4 who were treated in the Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine from September 2020 to December 2021 were enrolled as the CKD group, and 23 healthy volunteers who underwent physical examination during the same period were enrolled as the healthy control (HC) group. The expression levels of TIGIT in CD4⁺ T lymphocytes, CD8⁺ T lymphocytes and natural killer (NK) cells were detected by flow cytometry. The differences in the expression of TIGIT in lymphocyte subsets between CKD group and HC group and different stages of CKD patients were compared. The correlation between TIGIT expression level and clinical laboratory indicators was analyzed. **Results** Compared

^{*} 基金项目:国家自然科学基金委员会地区科学基金项目(81260578);江西中医药大学校级科技创新团队发展计划(CXTD22012);江西中医药大学校级研究生创新专项资金项目(JZYC21S08)。

作者简介:陈微,女,在读硕士研究生,主要从事慢性肾病的中西医结合治疗研究。Δ 通信作者, E-mail:89757520@qq.com。

with the HC group, the CKD group had significant increases in the expression of TIGIT in CD4⁺ T lymphocytes, CD8⁺ T lymphocytes and NK cells ($P < 0.05$). The expression level of TIGIT in CD4⁺ T lymphocytes, CD8⁺ T lymphocytes and NK cells in CKD group increased with the increase of CKD stage. The expression level of TIGIT in CD4⁺ T lymphocytes in CKD stage 4 patients was higher than that in CKD stage 3 and CKD stage 2 patients, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The expression level of TIGIT in CD8⁺ T lymphocytes and NK cells in CKD stage 4 patients was higher than that in CKD stage 2 patients, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the number of CD4⁺ T lymphocytes and CD8⁺ T lymphocytes were negatively correlated with the expression level of TIGIT in CD4⁺ T lymphocytes and CD8⁺ T lymphocytes, respectively ($P < 0.05$). The expression levels of TIGIT in CD4⁺ T lymphocytes, CD8⁺ T lymphocytes and NK cells were negatively correlated with estimated glomerular filtration rate (eGFR, $P < 0.05$), and positively correlated with creatinine and cystatin C ($P < 0.05$). The expression levels of TIGIT in CD4⁺ T lymphocytes and NK cells were positively correlated with urea nitrogen ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of TIGIT in CD4⁺ T lymphocytes, CD8⁺ T lymphocytes and NK cells in peripheral blood of patients with CKD is abnormal, and the expression of TIGIT is related to CKD stage and immune system dysfunction.

Key words: chronic kidney disease; T lymphocyte; natural killer cells; T-cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif domain

慢性肾病(CKD)是指存在肾脏结构或功能异常,持续时间超过 3 个月,并且表现为进行性或不可逆的肾损伤^[1]。许多 CKD 最终的共同病理表现是肾脏纤维化,并且逐渐发展为慢性肾衰竭。CKD 发展到终末期的患者需要进行肾脏替代治疗,生活质量降低。CKD 给患者和社会带来了巨大的经济负担。CKD 发展的过程中,由于存在毒素的潴留、代谢紊乱、炎症和氧化应激、矿物质-骨代谢紊乱等情况,患者体内同时存在免疫应激与免疫功能缺陷,导致机体的免疫功能失调^[2]。既往的研究表明 CKD 患者的免疫失调主要表现为细胞免疫功能失调,以免疫细胞数量减少和产生细胞因子的能力降低为特征^[3]。T 淋巴细胞是调节细胞免疫的关键细胞,它的改变会影响细胞免疫功能。有免疫缺陷的 CKD 患者中,T 淋巴细胞介导的免疫反应出现异常,CKD 患者的 T 淋巴细胞不仅功能低下,其数量通常也是异常减少的^[4]。此外,终末期 CRF 患者中存在 T 淋巴细胞功能障碍,例如 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群中的调节性 T 淋巴细胞减少^[5-6]。因此,CKD 的发生与进展和免疫功能特别是 T 淋巴细胞的数量和功能密切相关。

免疫细胞表面的共刺激分子是免疫系统的重要组成部分,具有调控免疫细胞活化和自身免疫反应的功能^[7]。基于 T 淋巴细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸的抑制性结构域(TIGIT)为共刺激分子,在 T 淋巴细胞和自然杀伤(NK)细胞中高表达,TIGIT 的结构由细胞外部分免疫球蛋白样结构域、跨膜部分 1 型跨膜结构域及细胞内部分免疫受体蛋白酪氨酸抑制基序 3 部分组成^[8]。YU 等^[9]于 2009 年首次报道 TIGIT 是一种传递抑制性信号的受体,TIGIT 独特的调节功能及同其他免疫抑制性受体的协同效应能够抑制免疫反应和免疫细胞的增殖,在多种肿瘤、自身

免疫性疾病、慢性感染性疾病的发生、发展过程中都有重要作用^[10-11]。但 TIGIT 作为一种抑制性共刺激分子是否参与 CKD 的发病过程和疾病进展还未见报道。因此,本研究对 TIGIT 在 CKD 中的表达和意义进行初步探索。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2020 年 9 月至 2021 年 12 月于江西中医药大学附属医院肾病科住院治疗的 CKD 2~4 期患者和同期体检的健康志愿者纳入研究分别作为 CKD 组和健康对照(HC)组。CKD 组有 97 例患者,其中男 55 例,女 42 例;年龄(50.58 ± 12.83)岁;原发性肾病 56 例,继发性肾病 41 例(12 例为糖尿病肾病,17 例为高血压肾病,12 例为其他原因所导致的 CKD)。CKD 患者的临床诊断和分期标准参照文献^[12],排除自身免疫性疾病、肿瘤、感染性疾病等其他疾病。根据分期标准又将 CKD 组分为 3 个亚组,其中 CKD 2 期患者组 25 例作为 G2 组,CKD 3 期患者组 37 例作为 G3 组,CKD 4 期患者组 35 例作为 G4 组。HC 组有 23 例健康者,其中男 12 例,女 11 例;年龄(44.39 ± 10.82)岁;心、肺、肝、肾等重要脏器功能正常,无炎症或其他免疫性疾病。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性。本研究经江西中医药大学附属医院伦理委员会批准(批准号:JZFYKYLL2019001),CKD 患者和健康志愿者均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 Bricyte E6 型流式细胞仪购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司。流式细胞抗体藻红蛋白标记的 TIGIT(PE-TIGIT)抗体、多甲藻叶绿素蛋白标记的 CD3(PerCP-CD3)抗体、异硫氰酸荧光素标记的 CD4(FITC-CD4)抗体、别藻青蛋白标记的 CD8(APC-CD4)抗体、别藻青蛋白标记的 CD56

(APC-CD56)抗体及相应的同型对照均购自美国 Bio-legend 公司。人淋巴细胞分离液购自北京索莱宝科技公司。PBS 缓冲液购自北京中杉金桥生物有限公司。P800 型全自动生化分析仪购自罗氏公司。

1.3 方法

1.3.1 标本采集及外周血单个核细胞(PBMC)提取

受试者均禁食 10 h 左右于清晨使用 EDTA 抗凝管抽取外周血 5 mL,标本采集后在 4 h 内按照人淋巴细胞分离液说明书提取 PBMC,PBMC 经生理盐水重悬后调整细胞密度为 1.0×10^6 个/mL 备用。

1.3.2 流式细胞术检测 流式上样管分别设置阴性对照管、样本管,每管各加入 PBMC 悬液 50 μ L,然后在 1 号样本管和阴性对照管分别加入 CD3、CD4、CD8、TIGIT 单克隆流式抗体及相应同型对照抗体各 5 μ L;2 号样本管和阴性对照管分别加入 CD3、CD56、TIGIT 单克隆流式抗体及相应同型对照抗体各 5 μ L;充分混匀后室温避光孵育 30 min,最后加入 450 mL PBS,室温避光孵育 30 min,上机检测。

1.3.3 流式细胞术圈门策略 对流式细胞术结果进行可视化处理,主要处理步骤有:(1)以前向散射(FSC)为横坐标、侧角散射(SSC)为纵坐标,在流式细胞图中圈出淋巴细胞群;(2)在圈定的淋巴细胞群中以 CD3 为横坐标,分别以 CD4、CD8、CD56 为纵坐标设门,在淋巴细胞群中分别圈出 T 淋巴细胞($CD3^+$)、 $CD4^+$ T 淋巴细胞、 $CD8^+$ T 淋巴细胞、NK 细胞($CD3^+CD56^+$);(3)在圈出的 $CD4^+$ T 淋巴细胞、 $CD8^+$ T 淋巴细胞、NK 细胞群中以 TIGIT 为横坐标,SSC 为纵坐标,圈出 $TIGIT^+CD4^+$ T 淋巴细胞、 $TIGIT^+CD8^+$ T 淋巴细胞、 $TIGIT^+$ NK 细胞,TIGIT 的表达水平以各淋巴细胞亚群中 TIGIT 阳性细胞百分比表示;(4)根据上述方法计算 T 淋巴细胞及其亚群占总淋巴细胞的百分比并对细胞进行计数。

1.3.4 相关指标的检测或计算 血肌酐、尿素氮、尿酸、胱抑素 C 和 C 反应蛋白等均采用 P800 型全自动生化分析仪进行检测,操作严格按照说明书进行,估算的肾小球滤过率(eGFR)计算使用肾病饮食改良公式: $eGFR [mL / (min \cdot 1.73 m^2)] = 186 \times (血肌酐)^{-1.154} \times 年龄^{-0.203}$,若为女性则还要乘以 0.742。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 和 GraphPad

Prism 8.0 软件分析数据并绘图。计数资料以例数或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 SNK- q 检验;不符合正态分布或方差不齐的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数秩和检验。连续变量之间的相关性采用 Pearson 相关进行分析。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HC 组与 CKD 组各淋巴细胞亚群中 TIGIT 表达水平比较 与 HC 组比较,CKD 组 $CD4^+$ T 淋巴细胞、 $CD8^+$ T 淋巴细胞、NK 细胞中 TIGIT 表达水平均升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 HC 组与 CKD 组 TIGIT 在各淋巴细胞亚群中的表达水平的比较 [$M(P_{25}, P_{75}), \%$]

淋巴细胞亚群	HC 组($n=23$)	CKD 组($n=97$)	P
$CD4^+$ T 淋巴细胞	10.0(7.1,11.0)	13.0(9.6,19.0)	0.002
$CD8^+$ T 淋巴细胞	9.5(7.4,12.0)	12.0(9.2,16.0)	0.010
NK 细胞	9.9(7.7,11.0)	17.0(12.0,28.0)	<0.001

2.2 TIGIT 的表达水平与淋巴细胞亚群细胞数的相关性 CKD 组 $CD4^+$ T 淋巴细胞、 $CD8^+$ T 淋巴细胞、NK 细胞 TIGIT 表达水平与细胞数量关系的散点图,见图 1。Pearson 相关性分析显示, $CD4^+$ T 淋巴细胞数与 $CD4^+$ T 淋巴细胞 TIGIT 表达水平呈负相关($r = -0.377, P < 0.001$); $CD8^+$ T 淋巴细胞数与 $CD8^+$ T 淋巴细胞 TIGIT 表达水平呈负相关($r = -0.384, P < 0.001$);NK 细胞数与 NK 细胞 TIGIT 表达水平无明显相关性($r = -0.071, P = 0.480$)。

2.3 CKD 组不同淋巴细胞亚群 TIGIT 表达水平与 CKD 分期的关系 CKD 2~4 期患者 $CD4^+$ T 淋巴细胞、 $CD8^+$ T 淋巴细胞、NK 细胞 TIGIT 表达水平均有随 CKD 分期的增加而升高的趋势。 $CD4^+$ T 淋巴细胞 TIGIT 表达水平:G4 组高于 G3 组和 G2 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$); $CD8^+$ T 淋巴细胞和 NK 细胞 TIGIT 表达水平:G4 组均高于 G2 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见图 2。

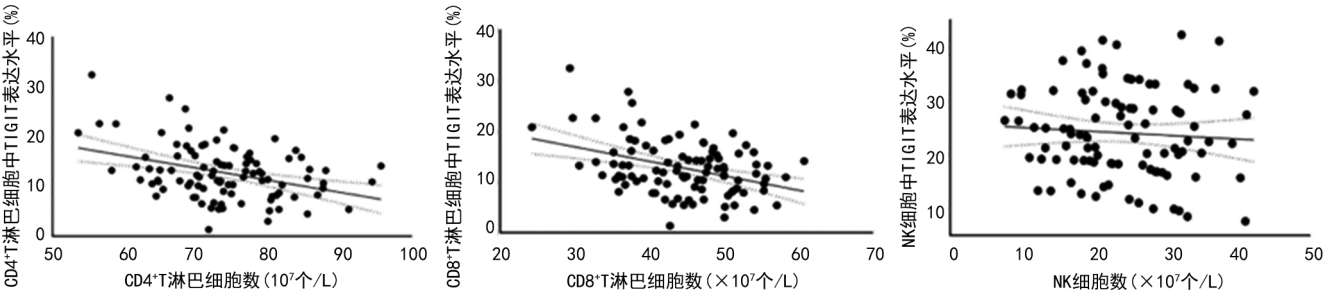
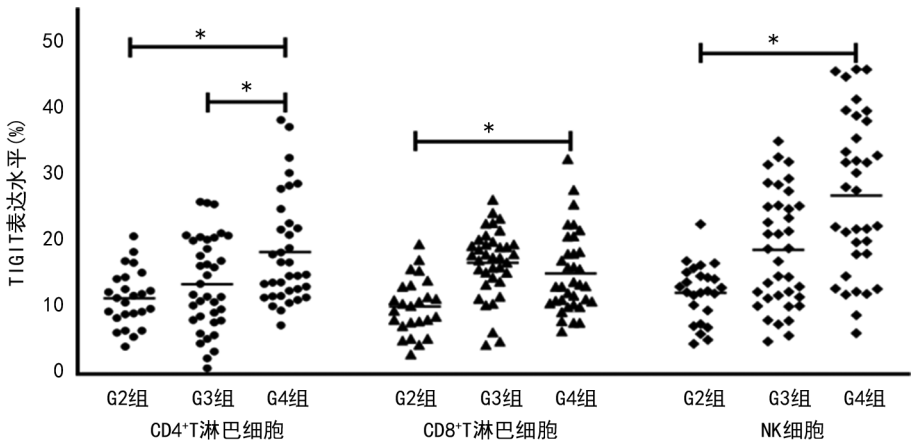


图 1 TIGIT 表达水平与 3 个淋巴细胞亚群细胞数的相关性



注：* 表示差异有统计学意义。

图 2 CKD 2~4 期患者不同分期 TIGIT 的表达水平比较

2.4 TIGIT 表达水平与 eGFR 及血液生化指标的相关性 CKD 组 CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞、NK 细胞 TIGIT 表达水平与 eGFR 及血液生化指标的相关性分析结果见表 2。CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞、NK 细胞 TIGIT 表达水平与 eGFR 呈负相关($P<0.05$),与肌酐、胱抑素 C 呈正相关($P<0.05$),与尿酸、C 反应蛋白无明显相关性($P>0.05$),CD4⁺T 淋巴细胞、NK 细胞 TIGIT 表达水平与尿素氮呈正相关($P<0.05$),CD8⁺T 淋巴细胞 TIGIT 表达水平与尿素氮无明显相关性($P>0.05$)。

指标	CD4 ⁺ T 淋巴细胞	CD8 ⁺ T 淋巴细胞	NK 细胞
	TIGIT 表达水平	TIGIT 表达水平	TIGIT 表达水平
eGFR	-0.324 **	-0.334 **	-0.470 **
肌酐	0.294 **	0.426 **	0.534 **
尿素氮	0.244 *	0.165	0.345 **
胱抑素 C	0.272 **	0.370 **	0.498 **
尿酸	0.096	-0.008	0.140
C 反应蛋白	-0.060	0.005	0.178

注：* $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

3 讨 论

尽管 CKD 的免疫学发病机制尚不完全清楚,但毋庸置疑的是 CKD 的发生、发展都与免疫系统密不可分,免疫动态平衡的破坏会通过 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的自身反应导致 CKD 的发生,这可能会损害肾脏的不同部位,导致肾小球、肾小管及间质持续损伤,肾小球硬化的形成及肾纤维化的发生,肾功能逐渐减退,并最终发展为终末期肾病。同时,肾脏中存在多种自身免疫性疾病的靶标。一些自身免疫性疾病会导致肾脏的损害,如系统性红斑狼疮性肾炎、过敏性紫癜性肾炎^[13]。T 淋巴细胞和 NK 细胞作为免疫系统重要的组成部分,在 CKD 的发病过程中具有重要作用,同时 CKD 患者随着病情进展出现 T 淋巴

细胞和 NK 细胞的功能障碍和数量减少,这种现象在终末期肾病中变得特别明显^[14]。因此,探讨 T 淋巴细胞和 NK 细胞在 CKD 发生、发展过程中的具体作用有重要意义。

TIGIT 作为一种传递抑制性信号的受体,具有向免疫细胞传导负性信号,抑制免疫细胞活化和分泌细胞因子的作用,与天然免疫细胞(树突状细胞、NK 细胞)以及适应性免疫细胞(T 淋巴细胞)存在密切关系^[15]。TIGIT 被其配体激活后,在大多数 NK 细胞和多种 T 淋巴细胞亚群中表达,包括记忆和激活的 T 淋巴细胞、调节性 T 淋巴细胞和滤泡 T 辅助细胞^[16-18],并且已被证实能在多种疾病患者的 CD8⁺T 淋巴细胞和 CD4⁺T 淋巴细胞中异常高表达。此外,有研究表明外周血 TIGIT⁺CD4⁺T 淋巴细胞百分比与尿微量清蛋白、尿 IgG、尿转铁蛋白等肾损伤指标及患者的不良临床结局密切相关^[19]。

为了研究 TIGIT 表达水平与 CKD 的关系,本研究采用流式细胞术检测了 97 例 CKD 患者和 23 例健康者各淋巴细胞亚群的 TIGIT 表达水平,发现相较于 HC 组,CKD 组 CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞、NK 细胞的 TIGIT 表达水平均升高($P<0.05$)。这似乎与 TIGIT 的抑制性免疫调节作用不符,但实际上并非如此,CKD 患者 TIGIT 表达水平的升高是由于自身免疫应答异常,可能进一步促进 B 细胞的活化,导致疾病的进一步发展。ABBAS 等^[20]发现 TIGIT 分子具有直接或间接抑制淋巴细胞活化的作用。本研究结果表明, TIGIT 的表达抑制了 CD4⁺和 CD8⁺T 淋巴细胞的活化,导致 CD4⁺和 CD8⁺T 淋巴细胞数的减少,而 NK 细胞数与 NK 细胞 TIGIT 的表达水平无明显相关性。这可能是由于 CKD 2~4 期患者 NK 细胞数量变化受 TIGIT 表达的影响较小或本研究样本量较小的缘故。本研究还根据 CKD 分期将 CKD 患者分为 G2、G3、G4 组,进一步分析了 TIGIT 的表达水平与 CKD 分期的关系,并对不同分期患者各淋巴细胞亚群的 TIGIT 表达水平进行了分析,发

现 CKD 组 CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞、NK 细胞 TIGIT 的表达水平有随 CKD 分期的增加而升高的趋势,表明 CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞、NK 细胞 TIGIT 的表达水平与 CKD 的严重程度有关。本研究还表明 CKD 2~4 期患者 CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞、NK 细胞中 TIGIT 表达水平与 eGFR 呈负相关,与肌酐、胱抑素 C 呈正相关,与尿酸、C 反应蛋白无明显相关性,CD4⁺T 淋巴细胞、NK 细胞 TIGIT 表达水平与尿素氮呈正相关,CD8⁺T 淋巴细胞 TIGIT 表达水平与尿素氮无明显相关性,更进一步证实了 TIGIT 的表达水平与 CKD 的严重程度有关。

综上所述,CKD 患者 T 淋巴细胞及 NK 细胞 TIGIT 的表达水平升高,其表达与 CKD 分期、淋巴细胞数减少、eGFR 及疾病相关的血液生化指标密切相关。笔者推测,TIGIT 参与了 CKD 的免疫调节,并且有可能成为 CKD 免疫治疗过程中的重要靶点。后续的研究中需增加肾穿刺病理检查结果的分析,研究肾组织病变微环境中 TIGIT 变化,扩大样本量或进行动物实验等继续深入研究 TIGIT 在 CKD 发生、发展中的作用。

参考文献

[1] OLSEN E, VAN GALEN G. Chronic renal failure-causes, clinical findings, treatments and prognosis[J]. Vet Clin North Am Equine Pract, 2022, 38(1): 25-46.

[2] FANOURIAKIS A, KOSTOPOULOU M, CHEEMA K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(6): 713-723.

[3] 李晓颖, 吴欣, 于黔. 慢性肾脏病患者的免疫状态[J]. 现代医药卫生, 2017, (18): 2805-2809.

[4] 譙羽, 熊加川, 赵景宏. 外周血 T 淋巴细胞亚群对慢性肾脏病患者发生终点事件的预测价值[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(5): 438-445.

[5] FATHI F, ATAPOUR A, ESKANDARI N, et al. Regulatory T-cells and their impacts on cytokine profile of end-stage renal disease patients suffering from systemic lupus erythematosus[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2019, 33: 2058738419863238.

[6] FATHI F, ATAPOUR A, ESKANDARI N, et al. Regulatory T-cells and their impacts on cytokine profile of end-stage renal disease patients suffering from systemic lupus erythematosus[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2019, 33: 2058738419863238.

[7] LEIBLER C, THIOLAT A, ELSNER R A, et al. Costimulatory blockade molecules and B-cell-mediated immune

response; current knowledge and perspectives[J]. Kidney Int, 2019, 95(4): 774-786.

[8] ZHENG Q, XU J, GU X, et al. Immune checkpoint targeting TIGIT in hepatocellular carcinoma[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(7): 3212-3224.

[9] YU X, HARDEN K, GONZALEZ L C, et al. The surface protein TIGIT suppresses T cell activation by promoting the generation of mature immunoregulatory dendritic cells[J]. Nat Immunol, 2009, 10(1): 48-57.

[10] YEO J, KO M, LEE D H, et al. TIGIT/CD226 axis regulates anti-tumor immunity[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14(3): 200.

[11] 陈俊贤. 基于“怒伤肝”理论探讨应激大鼠免疫调控受体 TIGIT 的表达作用及意义[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2020.

[12] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组. 慢性肾脏病筛查诊断及防治指南[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(1): 28-34.

[13] SATO Y, YANAGITA M. Immune cells and inflammation in AKI to CKD progression[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2018, 315(6): 1501-1512.

[14] DOUNOUI E, DUNI A, NAKA K K, et al. The innate immune system and cardiovascular disease in ESKD: monocytes and natural killer cells[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2021, 19(1): 63-76.

[15] LIU X G, HOU M, LIU Y. TIGIT, a novel therapeutic target for tumor immunotherapy[J]. Immunol Invest, 2017, 46(2): 172-182.

[16] BLAZKOVA J, HUITING E D, BODDAPATI A K, et al. Correlation between TIGIT expression on CD8⁺ T cells and higher cytotoxic capacity[J]. J Infect Dis, 2021, 224(9): 1599-1604.

[17] JUDGE S J, DARROW M A, THORPE S W, et al. Analysis of tumor-infiltrating NK and T cells highlights IL-15 stimulation and TIGIT blockade as a combination immunotherapy strategy for soft tissue sarcomas[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2): e001355.

[18] CHEN F, XU Y, CHEN Y, et al. TIGIT enhances CD4⁺ regulatory T-cell response and mediates immune suppression in a murine ovarian cancer model[J]. Cancer Med, 2020, 9(10): 3584-3591.

[19] 黄自坤, 罗忠勤, 李雪, 等. 系统性红斑狼疮患者外周血 CD4⁺T 细胞 TIGIT 的表达和意义[J]. 免疫学杂志, 2017, 33(6): 512-518.

[20] ABBAS A R, BALDWIN D, MA Y, et al. Immune response in silico (IRIS): immune-specific genes identified from a compendium of microarray expression data[J]. Genes Immun, 2005, 6(4): 319-331.