

· 指南与共识 ·

免疫细胞功能状态量化检测评估与临床应用专家共识

中国医疗保健国际交流促进会肝脏移植学分会 中国医疗保健国际交流促进会肾脏移植学分会
中国医药生物技术协会生物诊断技术分会

【摘要】 免疫系统是维持机体器官功能健康和预防疾病的重要保障，免疫健康管理和疾病免疫治疗目标是恢复免疫系统的正常功能状态。免疫学领域研究解决了如何抑制或提高免疫状态的技术性难题，随之带来亟需回答的问题是如何全面地检测和量化评估免疫状态，这是下一个挑战，目前国际上尚无成熟解决方案。免疫状态量化检测与可视化评估对疾病防控、亚健康状态管理和疾病免疫治疗均具有重要意义。本专家共识针对正常免疫状态定义和免疫细胞功能状态（免疫力）全面量化评估及可视化评分技术手段等问题进行了初步讨论，提出了正常免疫状态相关的基础概念和思考，探讨免疫细胞功能状态量化检测评估方向和原则，并以此为契机，推动免疫力解码以及免疫健康领域基础课题和临床试验的深入研究。

【关键词】 免疫力；免疫细胞；免疫评估；免疫治疗；健康管理

【中图分类号】 R617, R392.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 04-0005-10

Expert Consensus on quantify monitoring and assessment of immune cell function status and clinical application *China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM), Society of Liver Transplantation, Society of Kidney Transplantation; China Medicinal Biotech Association (CMBA), Society of Biological Diagnostics.*

Corresponding authors: He Qiang, Beijing Chaoyang Hospital of Capital Medical University, Beijing 100020, China, Email: heqiang349@sina.com

Li Xianliang, Beijing Chaoyang Hospital of Capital Medical University, Beijing 100020, China, Email: lixianliangbjcy@126.com

【 Abstract 】 The immune system is the important guarantee for maintaining the health of organ function and preventing diseases. The goal of immune health management and immune treatment is to restore the normal function of the immune system. The technical problems of how to inhibit or enhance the immune status has been solved in the field of immunology, but how to comprehensively detect and quantitatively evaluate the immune status is still a challenge. There is no mature solution at present. The quantification detection and visualization evaluation of immune status are of great significance for disease prevention and control, sub-health status management, and immune treatment. This expert consensus has carried out preliminary discussions on the definition of normal immune status and the comprehensive quantitative evaluation and visual scoring techniques of immune cell function status (immune function), put forward the basic concepts and thinking related to normal immune status, discussed the direction and principles of quantitative detection and evaluation of immune cell function status, and taken this as an opportunity to promote the decoding of immunity and the study of basic and clinical trials in the field of immune health.

【 Key words 】 Immunity; Immune cell; Assessment of immunity; Immunotherapy; Health management

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024078

基金项目: 国家自然科学基金 (82370665); 北京市自然科学基金 (7232068、7232065)

通信作者单位: 100020 北京, 首都医科大学附属北京朝阳医院 (贺强、李先亮)

通信作者: 贺强, Email: heqiang349@sina.com; 李先亮, Email: lixianliangbjcy@126.com

免疫系统是人类健康的基石,大多数疾病和健康状况与免疫状态密切相关,因此免疫状态管理是健康核心问题。近年来,免疫抑制剂的发展、肿瘤免疫细胞治疗以及免疫检查点抑制剂等重要研究突破,让临床专家和研究者能有效地抑制或增强免疫状态。免疫学领域亟需回答的问题还有:免疫力如何实现可视化评估?什么是正常的免疫细胞功能状态?如何量化评估免疫细胞功能状态?如何建立免疫细胞功能状态评估标准体系?针对上述问题,目前国内外尚未达成共识。2023年8月28日,国家自然科学基金委员会发布国家重大研究计划:免疫力数字解码研究。传统的研究模式未能系统揭示免疫力生成和演变规律,因此国家集中力量从多角度阐明免疫力的科学内涵,全景式认知健康和疾病状态下,人体免疫系统的运行机制,以新研究范式破解免疫力密码,推动免疫力可视化呈现,不仅在临床疾病治疗中有重大意义,也可以服务于健康中国战略。

为此,中国医药生物技术协会生物诊断技术分会联合中国医疗保健国际交流促进会肝脏移植学分会和肾脏移植学分会,携手组织免疫研究、免疫临床应用以及免疫转化的专家,进行多轮深入探讨和交流,广泛征求不同行业专家意见,推出免疫状态量化检测和可视化评估以及与临床应用场景的专家共识,目的是回答免疫力研究的基本问题和概念,并提供引导思考。针对自身免疫性疾病、血液疾病等领域个体化的特殊免疫评估检测技术和方法,暂不纳入本共识探讨。本共识拟为完善免疫细胞功能状态量化检测及可视化评估领域里的基本理念和观点提供初步思路和借鉴。

1 正常的免疫细胞功能状态内涵

正常的免疫生理功能分为三方面。第一方面是对外防御杀伤功能:免疫系统对外来抗原物质发生免疫应答,最终消灭外来细菌、病毒等,预防感染性疾病的发生。第二方面是对内监视与清除功能:机体通过免疫细胞识别病变细胞突变抗原,并通过非特异性或特异性效应杀伤细胞,清除异常或突变细胞,保持体内细胞正常环境。第三方面是免疫系统内部自稳功能,淋巴细胞能识别并区分“非我”和“自我”抗原物质,当自稳功能出现异常时,会导致自身免疫性疾病发生和其他健康异常状态^[1-3]。上述功能即为免疫力的基础表现,但是目前临床尚无明确的检测方法和可视化评估呈现方案。

细胞是人体健康的核心基本单位,因此我们可通过免疫细胞的功能状态评估检测,来反映人体免疫状态中最重要的部分功能。机体正常的免疫细胞功能状态是人与自然和社会环境相互作用过程中不断变化与适应并趋于动态平衡的状态。免疫细胞功能低下或障碍常常是感染性疾病和恶性肿瘤发生发展的危险因素,而某些免疫细胞亚群功能亢进或失稳也是各种自身免疫性疾病的病理基础^[4-5]。当代威胁人类健康的常见慢性病均与机体免疫细胞功能异常有关,而当前威胁全球的新型冠状病毒感染(COVID-19)的发病、发展和预后更是与机体的免疫功能状态密切相关^[6-7]。

基于对免疫学的理解和研究,根据免疫细胞亚群的功能和分类以及相互作用,利用中医阴阳平衡理论指导,我们认为正常免疫细胞功能状态可以定义为:免疫细胞亚群之间,主要是免疫调节细胞与免疫效应细胞数量和功能的高水平动态平衡。主要表现为以下五个方面:(1)调节性细胞和效应性细胞之间的平衡;(2)T细胞和抗原递呈细胞之间的平衡;(3)T细胞和B细胞以及自然杀伤(natural killer, NK)细胞之间的平衡;(4)CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞之间的平衡;(5)CD4⁺或CD8⁺T细胞亚群内部调节性细胞和效应细胞亚群的平衡^[8]。

研究表明,部分细胞亚群的数量和效能降低,会导致功能相关细胞亚群的代偿激活,以维持机体免疫功能和状态正常。此时,机体有遭受免疫攻击的可能,多见于自身免疫性疾病发作期、器官移植急性排斥反应期、过敏反应和哮喘发作等^[9]。如果免疫系统处于严重低能甚至免疫衰竭状态,会导致肿瘤高发、亚健康以及其他器官功能低下的症状^[10-11]。

领域内学者们经常把提高免疫力作为研究目标。2018年陈列平教授提出“免疫正常化”的概念,即矫正缺陷的免疫机制,将患者体内因肿瘤而降低的免疫反应纠正到正常态,回归到自身应有的水平。陈教授认为,只关注免疫增强,会把免疫反应提高到比正常水平还要高的程度,将带来更大的副作用,因此这种治疗理念是具有误导性的^[12]。免疫正常化理念的提出,是免疫学领域的一个进步。

推荐建议 1:正常的免疫细胞功能状态就是免疫细胞亚群之间,主要是免疫调节细胞和免疫效应细胞数量和功能的高水平动态平衡。免疫细胞功能状态的动态平衡被打破,会导致各种疾病和亚健康问题。维

持免疫细胞功能状态正常水平是免疫系统健康管理和免疫治疗的基本目标。因此,从管理影响免疫状态的高危因素入手,维护免疫状态高水平动态平衡是未来健康管理和疾病免疫治疗的核心理念。

2 常见免疫细胞功能状态检测与评估手段

2.1 血常规部分指标可作为免疫细胞状态初步评估

白细胞计数常被用于免疫细胞状态的基础评估,特别是指导肿瘤患者放化疗。但有数据提示,体检正常的健康人群和肿瘤患者治疗前白细胞计数处于同一基线水平,这和普遍认知的肿瘤患者存在免疫状态降低的事实相矛盾。因此,白细胞计数反映的主要是骨髓增殖状态,而不是免疫状态水平^[13]。

淋巴细胞绝对值和百分比是反映免疫状态的基础指标,可以用来初步评估肿瘤患者的免疫水平,具有一定预后价值。多项针对肿瘤患者的研究证实,尽管白细胞正常,但淋巴细胞百分比和绝对值严重降低,需警惕短期内进入临床免疫衰竭状态,甚至会出现肿瘤加速进展,进入到临床终末期状态,即恶液质状态^[14]。另外,在外科术后早期,免疫状态水平会进一步降低,甚至在术后一个月,多数患者免疫状态指标未能恢复至术前水平。

2.2 淋巴细胞亚群检测可用于评估免疫细胞功能状态

淋巴细胞亚群检测包括常见 CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、B 细胞和 NK 细胞等指标。T 细胞是人体抵御外界抗原的最主要免疫细胞之一,其中 CD4⁺T 细胞是免疫系统的重要辅助细胞。CD4⁺T 细胞水平的变化,曾被认为可反映患者免疫状态。但器官移植领域研究证明,CD4⁺T 细胞无法预测急性排斥反应,也不适合用于指导免疫抑制药物调节^[15]。

相反,显著降低的 CD4⁺T 细胞可预测机会性感染。艾滋病患者体内 CD4⁺T 细胞水平显著下降,可作为诊断参考指标。最新研究发现,COVID-19 易发生于淋巴细胞数量或百分比降低的患者,而重症的发生也是免疫状态衰竭的后果^[16-17]。美国食品药品监督管理局曾经批准一款针对移植患者免疫状态评估的产品,即 CD4⁺T 细胞的 ATP 水平检测 (ImmuKnow)。该检测结果在预测机会性感染方面具有一定价值,但在预测急性排斥反应方面,经过十年器官移植临床验

证尚无足够令人信服的证据^[18-23]。

常规淋巴细胞检测为众多的单点数据集合,无法整合分析,检测方法误差比较大,很少考虑细胞功能方面的因素,没有以正常免疫状态定义作为基础分析理论,数据的临床相关性未得到广泛证实,因此在临床的指导价值受到了一定限制。淋巴细胞亚群检测需要使用流式细胞仪,不同抗体试剂的推荐染色方法和流式细胞仪的操作规范,也需要进一步规范标准化操作,以避免机器和人为误差,未来也需要进一步的检测操作标准化共识来规范推动。

2.3 细胞因子、抗体、补体和基因分析等检测可用于特殊疾病的免疫状态评估

免疫细胞功能状态评估主要是对免疫细胞数量和功能的总体评判和分析,而免疫细胞的功能,特别是 T 细胞的功能,与 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 的表型有重要相关性^[24]。近几年 TCR 多样性研究发现,老年人和肿瘤患者人群 TCR β 的共享克隆减少^[25]。利用单细胞转录组测序技术,可研究不同组织部位和不同肿瘤的免疫细胞在组成、亚型和功能方面的不同,进而发现肿瘤免疫的新靶点,以及与临床预后相关的生物标志物,为肿瘤微环境的免疫细胞成分分析提供了新模式^[26-29]。此外,基于免疫细胞信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 水平的研究,能检测其转录功能改变,用于动态监测患者免疫功能状态、指导免疫治疗,作为疗效评价、复发监测手段可用于肿瘤患者早查早筛^[30-32]。

辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th) 1 和 Th2 细胞因子参与供体细胞的免疫应答, Th1 产生白细胞介素 (interleukin, IL) -2、IL-12 和干扰素 (interferon, IFN) - γ , 可激活细胞免疫反应; Th2 产生 IL-4、IL-5、IL-6 和 IL-10。通过对 IL-2 和 IFN- γ 等参与机体免疫反应的细胞因子进行检测,某种程度上可预测移植术后急性排斥反应的发生或者免疫细胞功能活性程度,对疾病的进展判断有一定帮助^[33]。

微小 RNA (microRNA, miRNA) 在血液中循环并负调节 mRNA 的表达。部分 miRNA 与自身免疫性甲状腺疾病的发生相关, miRNA 125 家族与肿瘤的进展迁移有关,还有研究显示其与炎症相关疾病有关^[34]。关于 miRNA 表达与免疫性疾病发病机制和循环 miRNA 生理变化间的关联报道逐渐增多^[35]。但是,如何从整体评估免疫力,可能还需要深度的相关性研究,这可能也是未来的突破方向之一。

免疫力的评估还可以从间接角度呈现, 例如细环病毒的感染载量, 巨细胞病毒抗体、CD30、外周血补体和免疫球蛋白水平等^[36-37], 都可以间接反映抗病毒免疫力, 也是免疫细胞功能评估的重要组成部分。在某些过敏或自身免疫性疾病中具有重要的诊断价值, 可以考虑作为特殊疾病的免疫力检测手段; 但很难作为健康人群和亚健康人群的全面免疫力评估指标和手段, 因此这部分内容和技术暂不纳入本共识讨论范畴。

推荐建议 2: 免疫功能状态评估可从血常规、淋巴细胞亚群、基因、抗体、补体以及细胞因子等不同层面进行评估。这些评估手段都有一定的局限性, 需要谨慎判断数据与临床表现的相关性。淋巴细胞亚群单点孤立的数据, 在临床应用价值受到一定限制。

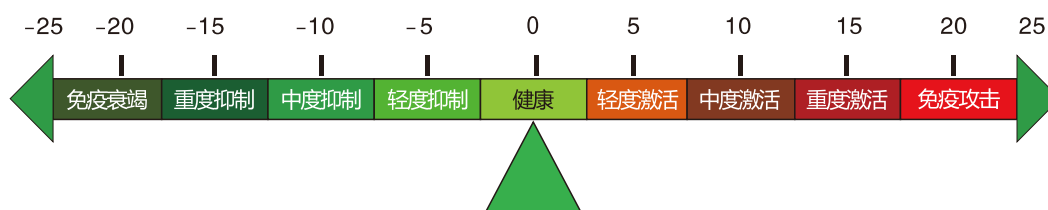
3 创新免疫细胞功能状态量化检测和可视化评估体系

创新的免疫细胞功能状态评估方法是未来免疫学领域的重要挑战。创新的出路首先要基于对正常免疫

状态的理解, 其次根据不同技术平台和检验方案设计不同方法, 然后依赖临床广泛验证, 逐步推广, 最终形成未来免疫细胞功能检测评估的体系性技术方案。目前, 有三个技术层面的创新检测方案值得关注, 并需要深入开展临床研究探讨, 相信会带来临床服务的进步。

3.1 基于淋巴细胞层面的检测方法

根据免疫动态平衡理论, 结合阴阳平衡理论, 按照免疫系统内部免疫细胞功能分工, 分别从抗原递呈细胞系统、T 细胞免疫系统、B 细胞免疫系统和非特异免疫细胞系统 (即 NK 细胞和 NKT 细胞等), 选择 30 个淋巴细胞亚群, 通过流式细胞检测获得 60 个数据; 并根据免疫细胞亚群的相互作用, 分别赋值不同的权重, 建立智能算法模型, 形成一个最终评分, 即全面免疫细胞状态评估分析技术 (Mingdao immune cells analysis, MICA) 和免疫力评分体系 (Mingdao immune system score, MISS) (图 1)。健康人群的 MISS 评分设为 0 分, 负分和正分分别代表免疫细胞功能抑制和免疫细胞功能激活状态^[38-39]。



注: 0 分为免疫平衡状态, 负分为免疫抑制, 正分为免疫激活。

图 1 免疫力评分体系评分尺

Figure 1 Scoring scale for immune scoring system

MICA 是对免疫系统深度分析的个体化免疫图谱, 该分析不仅体现免疫细胞数量、比例和表型的变化, 还结合免疫细胞功能分析、免疫细胞亚群之间相互作用以及免疫平衡代偿的描述, 最终形成一个评分, 从七个维度来解码免疫力。不仅知道免疫力高低数值, 还能分析具体代偿或失代偿的根本原因, 因此可针对性指导免疫治疗和免疫健康管理方案。

未来 MISS 还可考虑纳入淋巴细胞的重要表型, 如程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1)、淋巴细胞活化基因 3、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 等表达情况, 同时增加固有免疫系统的全面评估, 并结合具体疾病的特异性检测, 形成疾病相关性更强、更全面的免疫力

评分体系。

3.2 基于免疫细胞 mRNA 水平的检测

20 世纪 90 年代, 科学家提出一种创新性分子诊断概念, 即利用外周血白细胞基因表达谱中特异性“基因表达指纹”评估人体健康状态^[40]。根据 mRNA 动态检测技术原理, 无论身体细胞处于健康或疾病状态, 都会引起外周血白细胞基因表达发生相应改变, 形成特异性基因表达指纹。

运用该技术原理, 研究团队在外周血白细胞中甄别出能显著区分双极情感障碍、精神分裂症和无精神疾病人群的表达基因^[41]; 发现了膝关节骨性关节炎特征性的基因表达组^[42], 以及可区分非冠心病患者的冠心病特异性表达基因^[43-44]; 在慢性小肠炎症性疾病研究

中,找到能区分活跃期与缓解期克罗恩病的特征性表达基因^[45]。在针对肿瘤疾病的研究中,可检测出大肠癌患病风险。目前,该技术已在加拿大、美国及马来西亚运用于临床检测^[46]。

3.3 基于免疫细胞受体多样性的研究

近几年,免疫细胞受体多样性研究逐渐增多。B细胞和T细胞为识别不同来源抗原,在B细胞受体(B cell receptor, BCR)和TCR多肽链的N端表达大量多样化可变区,其多样性表达是建立获得性免疫的基础。

TCR多样性随着年龄增加而降低,癌症患者人群与健康人群的TCR多样性差别较大。免疫力降低的老年人与癌症患者人群的TCR多样性差别较小,克隆增生显著,TCR β 的共享克隆减少甚至丢失,这也预示着获得性免疫受损。TCR和BCR多样性指数可以作为简单方法来比较不同人群先天性及获得性免疫状态在疾病下的变化,或跟踪同一人群免疫状态在不同疾病阶段的变化^[25, 47]。该技术可以用于不同领域的免疫力初步评估,不过在解读和标准化操作方面还需更多验证,须基于临床长期深入观察,才可以为临床提供相应的诊疗服务。

推荐建议 3: 基于淋巴细胞亚群数量、比例、表型、功能和相互作用的免疫力评分体系可以从多角度量化评估免疫细胞功能状态。基于 mRNA 转录水平的免疫研究和基于 TCR 和 BCR 表型的免疫状态研究,从不同角度完善了免疫细胞功能状态量化评估体系,还需要更多临床试验进一步验证。

4 创新免疫细胞功能状态量化评估体系的应用前景

创新免疫细胞功能状态量化评估体系可用于评估健康人群、亚健康人群和疾病人群,主要有十大应用场景。(1)可量化评估亚健康人群,实现以免疫调节为核心的主动健康管理;(2)联合常规体检,形成免疫体检和常规体检双保险的精准健康状态评估体系;(3)通过免疫力评分,预测罹患癌症高风险,指导癌症相关的深度筛查,将癌症的早筛、早治提前到早防阶段;(4)评估癌症放化疗效果和免疫敏感性,指导放化疗治疗和免疫靶向药物选择,推动癌症个体化治疗方案;(5)针对传染性疾病和危重症患者人群的免疫状态进行监测,指导临床治疗方案,评

估治疗效果;(6)指导器官移植受者进行免疫抑制剂个体化调节管理;(7)帮助确定自身免疫性疾病治疗方向选择;(8)指导评估免疫健康产品和项目的效果,量化评估健康管理过程;(9)评估人群免疫衰老状态,进行抗衰老和保健治疗的检测;(10)为免疫细胞治疗及疫苗接种等免疫治疗相关项目提供疗效观察和治疗指导建议^[8]。目前,相关的临床应用场景已经取得部分进展。

4.1 临床应用场景一:癌症患者群体的免疫状态评估

癌症患者 MISS 评分为负分时,提示免疫力降低,应评估免疫变化趋势,避免免疫状态快速降低。当癌症患者 MISS 评分低于-20分,提示免疫功能严重衰竭,即进入临床恶液质状态,短期内出现临床死亡的风险增加。当 MISS 评分低于-15分时,建议停止放化疗,防止免疫系统崩溃,并积极加强免疫力提高的治疗。值得注意的是,免疫力评分较低、免疫细胞数量不足的患者,应用 PD-1 类药物须慎重,可能导致免疫细胞激活后迅速耗竭,引起癌症的超进展。而免疫过度激活患者,要警惕 PD-1 类药物引起的治疗脱靶作用。

4.2 临床应用场景二:过敏及自身免疫性疾病的免疫细胞状态评估,指导疾病治疗方向

过敏和自身免疫性疾病,传统认为是免疫细胞激活、攻击自身组织导致疾病状态。通过免疫力评分发现,部分自身免疫性疾病患者存在免疫细胞亚群显著降低,而功能相关细胞亚群代偿性激活,引起疾病攻击状态。针对这部分人群,补充降低的免疫细胞亚群,提升免疫力至高水平平衡,可改善疾病治疗的效果,通过免疫细胞治疗可以得到显著疗效,改善甚至治愈(图2),包括常见的过敏、湿疹、哮喘和强直性脊柱炎等病例^[48-49]。更大样本的数据和临床试验是未来深入推广和验证的基础,我们期待相关领域专家能够一起推进这个领域的思考和多中心的临床试验探索。

4.3 临床应用场景三:器官移植受者免疫评估指导用药,精准化个体治疗

器官移植受者如出现短期内 MISS 评分显著升高,或在移植术后一个月内 MISS 评分持续升高,提示机体处于免疫激活状态,针对移植物的攻击性增强,可能会发生急性排斥反应,需提前增加免疫抑制药物剂量或联合应用免疫抑制剂。如果出现 MISS 评分严重降低,提示免疫细胞功能抑制过度,要及时减少免疫抑制药物剂量,避免机会性感染发生^[50-53]。通过免疫力评

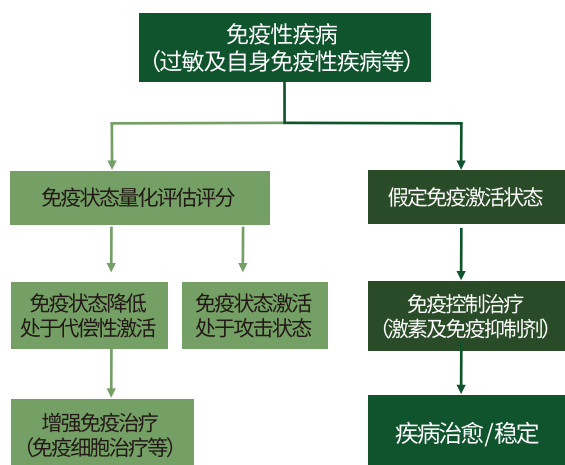


图2 过敏和自身免疫性疾病的免疫细胞功能状态量化评估指导治疗方向选择

Figure 2 Quantitative evaluation of immune cell function status in allergies and autoimmune diseases guides the selection of treatment directions

分管理指导的个体化免疫抑制方案,可显著降低急性排斥反应和机会性感染的发生率。未来在移植领域,针对供者特异性的免疫评估、术前预存抗体情况、术后急性排斥反应、良性肝病肝移植和恶性肿瘤肝移植的不同状态,都可以开展深入的多中心临床试验,进行详细分层研究,推动移植领域免疫量化评估的全面开展。

4.4 临床应用场景四:免疫细胞治疗的评估和指导

基于免疫力量化评估指导免疫细胞治疗,将更加精准地指导选择目标免疫细胞亚群和治疗疗程。不仅可有针对性地补充免疫低下的亚群,也可监测免疫细胞治疗后免疫系统恢复情况,以决定后续治疗方案,做到缺什么补什么、缺多少补多少。近期临床试验研究发现,量化免疫评估体系在癌症患者营养支持治疗、肝衰竭治疗和艾滋病患者人群免疫监测方面都有一定的突破和应用,未来其应用还会有更多的临床探讨和拓展空间。

4.5 临床应用场景五:传染性疾病和危重症患者的免疫监测及治疗效果评估

常见的真菌感染、艾滋病、COVID-19和结核等疾病,都易发于免疫力低下人群。治疗的关键是,针对病原治疗的同时必须提高免疫力。因此评估患者免疫状态,针对性指导治疗方案是必要的。危重症患者也是免疫失衡的高危人群,存在免疫力过度激活或低下,需要的治疗手段和结果截然不同;因此免疫力评估将决定这类患者的治疗方向和预后。

4.6 临床应用场景六:亚健康人群的免疫健康管理

整体人群中70%~75%处于亚健康状态。2019年世界卫生大会正式将“工作倦怠”纳入《国际疾病分类第11次修订本(ICD-11)》。世界卫生组织将“工作倦怠”定义为一种由于长期的工作压力没有得到有效管理而产生的一种综合征,表现为三大症状:感到精力耗竭;与工作产生距离感,对工作产生消极、愤世嫉俗的情绪;职业效能感降低。这意味着工作场景下产生的亚健康症状得到医学专家重视,针对其诊断和管理也成为未来健康管理的考验。

针对亚健康人群,可以通过MISS评分进行客观评估。MISS评分小于-3分,或大于3分的人群,常规体检未发现疾病,可考虑为亚健康人群。对于亚健康人群,可进行以免疫为核心的治未病健康管理。MISS评分为负分的人群,其免疫力的下降会带来癌症高发趋势,因此需要针对癌症进行深度筛查;MISS评分为正分的人群,则需结合自身的健康状态针对自身免疫性疾病进行深度检测。以免疫为核心的疾病筛查,可以检出15/1000的早发疾病。

推荐建议4:免疫力量化评估体系在器官移植、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、细胞治疗和传染性疾病及危重症等领域可发挥重要的免疫监测作用。免疫力评分体系可以定义亚健康人群,在西医治未病领域有了免疫量化指标,为维护机体健康提供了技术手段和理论基础。

5 展望

全面免疫细胞功能状态评估评分体系尚不完善,需要更多的临床验证和更广泛的应用经验,特别是在不同的免疫相关疾病,如癌症、移植供者特异性评估、传染性疾病和亚健康等领域,可以结合目前临床特殊免疫评估手段,针对不同人群建立疾病状态特异性的MISS评分标准和权重,为深入开展临床研究提供思路和解决方向。

科学研究在表观遗传学和人类表型组学等方面,都有很好的进展,这也是未来可以深入研究的领域,深度的免疫力解码工作还需要持续研究,为推动免疫大健康时代的发展一起努力。因此,需要更多临床专家、免疫研究学者和临床中心联合起来,共同开展相关课题申报以及不同疾病的临床试验研究,进行多中心、多病种的真实世界数据验证,获取更多的数据和临床经验,争取在不同疾病领域形成特色免疫力量化

评估专家指南和行业标准。我们也期待通过本共识的发布,吸引更多专家探索免疫状态评估的未来发展道路和方向,为解码免疫力、实现免疫力可视化以及常规大规模应用推广,起到一定作用。

主审专家:

贺 强 首都医科大学附属北京朝阳医院
田普训 西安交通大学附属第一医院
万 钧 香港大学玛丽医院 李嘉诚医学院转化医学中心
李越希 东部战区疾病预防控制中心
徐迎新 中国人民解放军总医院

执笔专家:

李先亮 首都医科大学附属北京朝阳医院
朱继巧 首都医科大学附属北京朝阳医院
许文犁 首都医科大学附属北京朝阳医院
吕少诚 首都医科大学附属北京朝阳医院
周 林 首都医科大学附属北京朝阳医院
刘 喆 首都医科大学附属北京朝阳医院
王剑锋 首都医科大学附属北京朝阳医院

编审专家(按姓氏拼音排序):

陈 正 广州医科大学附属第二医院
陈 刚 华中科技大学同济医学院附属同济医院
陈永兵 首都医科大学附属北京世纪坛医院
程 石 首都医科大学附属北京天坛医院
程 颖 中国医科大学附属第一医院
蔡金贞 青岛大学附属医院
狄亚珍 宁波大学附属妇女儿童医院
窦 剑 河北医科大学第三医院
杜国盛 北部战区总医院
樊 华 首都医科大学附属北京朝阳医院
方佳丽 广州医科大学附属第二医院
高 杰 北京大学人民医院
高 伟 天津市第一中心医院
龚建平 重庆医科大学附属第二医院
顾劲扬 华中科技大学同济医学院附属协和医院
郭 坤 广州医科大学附属第二医院
郭文治 郑州大学第一附属医院
胡晓鹏 首都医科大学附属北京朝阳医院
韩东冬 中日友好医院
黄晓武 复旦大学附属中山医院
黄娅珣 中南大学湘雅二医院
侯百东 中国科学院生物物理研究所
江春平 南京大学医学院附属鼓楼医院

寇建涛 首都医科大学附属北京朝阳医院
郎 韧 首都医科大学附属北京朝阳医院
李素云 中国医学科学院肿瘤医院
李伟华 福建省立医院
李 园 四川大学华西医院
李 勇 中国医学科学院肿瘤医院
李 波 四川大学华西医院
栗光明 首都医科大学附属北京佑安医院
刘 军 山东省立医院
刘连新 中国科学技术大学附属第一医院
刘 浩 中国医科大学附属第一医院
吕 飒 解放军总医院第二医学中心
吕 凌 江苏省人民医院
秦建华 中国科学院大连化学物理研究所
齐海智 中南大学湘雅二医院
邱 涛 武汉大学人民医院
邱 伟 吉林大学第一医院
冉江华 昆明市第一人民医院
桑翠琴 首都医科大学附属北京朝阳医院
时 军 南昌大学附属第一医院
司中洲 中南大学湘雅二医院
宋少华 上海交通大学医学院附属瑞金医院
孙晓东 吉林大学第一医院
孙 利 中国医学科学院肿瘤医院
孙茂森 美国宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院
陶一峰 复旦大学附属华山医院
万赤丹 华中科技大学同济医学院附属协和医院
汪庆强 西京医院
王正昕 复旦大学附属华山医院
王 博 西安交通大学第一附属医院
王长希 中山大学附属第一医院
王东平 中山大学附属第一医院
王继洲 中国科学技术大学附属第一医院
王立明 大连医科大学附属第二医院
王文涛 四川大学华西医院
王彦峰 武汉大学中南医院
王 冠 首都医科大学附属北京潞河医院
王笑梅 首都医科大学附属北京地坛医院
魏 来 华中科技大学同济医学院附属同济医院
魏 林 首都医科大学附属北京友谊医院
魏 建 首都医科大学附属北京友谊医院
翁以炳 首都医科大学附属北京潞河医院

吴忠均 重庆医科大学附属第一医院
 吴建永 浙江大学医学院附属第一医院
 薛 峰 上海交通大学医学院附属仁济医院
 谢海洋 浙江大学医学院附属第一医院
 许卫东 北京大学肿瘤医院
 姚咏明 解放军总医院
 严 冬 首都医科大学附属北京潞河医院
 杨 扬 中山大学附属第三医院
 杨宏伟 北部战区总医院
 杨诏旭 空军军医大学西京医院
 游绍莉 解放军总医院第二医学中心
 岳育红 首都医科大学附属北京朝阳医院
 喻春钊 南京医科大学第二附属医院
 原春辉 北京大学第三医院
 张 峰 江苏省人民医院
 张 彤 中山大学附属第三医院
 张 宇 四川省人民医院
 张 雷 上海长海医院
 张永宏 首都医科大学附属北京佑安医院
 张兴民 北京化工大学生命科学与技术学院
 张志新 四川省人民医院
 张 瑞 首都医科大学附属北京朝阳医院
 赵 勇 中国科学院动物研究所
 赵红川 安徽医科大学第一附属医院
 赵晋明 新疆医科大学第一附属医院
 赵 平 解放军总医院第二医学中心
 赵查理 南方科技大学
 朱志军 首都医科大学附属北京友谊医院
 朱 波 首都医科大学附属北京复兴医院
 周江桥 武汉大学人民医院
 周飞虎 解放军总医院第一医学中心
 周 俭 复旦大学附属中山医院
 庄 莉 树兰(杭州)医院
 邹义洲 中南大学湘雅医学院
 郑 波 北京大学第一医院

利益冲突声明

所有作者均声明不存在利益冲突
 本共识由《器官移植》《中华移植杂志(电子版)》《中国医药生物技术杂志》于 2024 年 6 月共同发表,为保持一致性,文章内容未作改动。

参考文献:

[1] DUNKELBERGER JR, SONG WC. Complement and its role in innate and adaptive immune responses[J]. Cell

- Res, 2010, 20(1): 34-50. DOI: 10.1038/cr.2009.139.
 [2] NETEA MG, DOMÍNGUEZ-ANDRÉS J, BARREIRO LB, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(6): 375-388. DOI: 10.1038/s41577-020-0285-6.
 [3] NETEA MG, SCHLITZER A, PLACEK K, et al. Innate and adaptive immune memory: an evolutionary continuum in the host's response to pathogens[J]. Cell Host Microbe, 2019, 25(1): 13-26. DOI: 10.1016/j.chom.2018.12.006.
 [4] BARRY KC, HSU J, BROZ ML, et al. A natural killer-dendritic cell axis defines checkpoint therapy-responsive tumor microenvironments[J]. Nat Med, 2018, 24(8): 1178-1191. DOI: 10.1038/s41591-018-0085-8.
 [5] 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.
 [6] HOSSEINI A, HASHEMI V, SHOMALI N, et al. Innate and adaptive immune responses against coronavirus[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 132: 110859. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110859.
 [7] PALMER S, CUNNIFFE N, DONNELLY R. COVID-19 hospitalization rates rise exponentially with age, inversely proportional to thymic T-cell production[J]. J R Soc Interface, 2021, 18(176): 20200982. DOI: 10.1098/rsif.2020.0982.
 [8] 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.
 LI XL, JIA YN, WANG RL, et al. Research progress in novel approaches to immune status evaluation and their application in clinical practice[J]. China J Mod Med, 2021, 31(16): 1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.16.001.
 [9] KOWALSKI RJ, POST DR, MANNON RB, et al. Assessing relative risks of infection and rejection: a meta-analysis using an immune function assay[J]. Transplantation, 2006, 82(5): 663-668. DOI: 10.1097/01.tp.0000234837.02126.70.
 [10] PALMER S, ALBERGANTE L, BLACKBURN CC, et al. Thymic involution and rising disease incidence with age[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(8): 1883-1888. DOI: 10.1073/pnas.1714478115.
 [11] LE SAUX S, WEYAND CM, GORONZY JJ. Mechanisms of immunosenescence: lessons from models of accelerated immune aging[J]. Ann N Y Acad Sci, 2012, 1247: 69-82. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06297.x.
 [12] SANMAMED MF, CHEN L. A paradigm shift in cancer immunotherapy: from enhancement to normalization[J]. Cell, 2019, 176(3): 677. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.008.
 [13] FENG F, ZHENG G, WANG Q, et al. Low lymphocyte count and high monocyte count predicts poor prognosis of gastric cancer[J]. BMC Gastroenterol, 2018, 18(1): 148. DOI: 10.1186/s12876-018-0877-9.

- [14] 李瀚, 吕少诚, 贾亚男, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与可切除远端胆管癌远期预后的相关性研究[J]. 解放军医学院学报, 2020, 41(10): 959-962,982. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2020.10.002.
LI H, LYU SC, JIA YN, et al. Correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and long-term prognosis in resectable distal cholangiocarcinoma[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2020, 41(10): 959-962,982. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2020.10.002.
- [15] FERNÁNDEZ-RUIZ M, KUMAR D, HUMAR A. Clinical immune-monitoring strategies for predicting infection risk in solid organ transplantation[J]. Clin Transl Immunology, 2014, 3(2): e12. DOI: 10.1038/cti.2014.3.
- [16] MECKIFF BJ, RAMÍREZ-SUÁSTEGUI C, FAJARDO V, et al. Imbalance of regulatory and cytotoxic SARS-CoV-2-reactive CD4⁺ T cells in COVID-19[J]. Cell, 2020, 183(5): 1340-1353. e16. DOI: 10.1016/j.cell.2020.10.001.
- [17] PENG X, OUYANG J, ISNARD S, et al. Sharing CD4⁺ T cell loss: when COVID-19 and HIV collide on immune system[J]. Front Immunol, 2020, 11: 596631. DOI: 10.3389/fimmu.2020.596631.
- [18] RODRIGO E, LÓPEZ-HOYOS M, CORRAL M, et al. ImmuKnow as a diagnostic tool for predicting infection and acute rejection in adult liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis[J]. Liver Transpl, 2012, 18(10): 1245-1253. DOI: 10.1002/lt.23497.
- [19] BERGLUND D, BENGTSSON M, BIGLARNIA A, et al. Screening of mortality in transplant patients using an assay for immune function[J]. Transpl Immunol, 2011, 24(4): 246-250. DOI: 10.1016/j.trim.2010.12.005.
- [20] XUE F, ZHANG J, HAN L, et al. Immune cell functional assay in monitoring of adult liver transplantation recipients with infection[J]. Transplantation, 2010, 89(5): 620-626. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181c690fa.
- [21] 黄小慧, 张英才, 朱曙光, 等. Cylex ImmuKnow 免疫细胞功能检测在肝移植术后监测中的应用 [J/OL]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2016, 5(5): 311-314. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2016.05.010.
HUANG XH, ZHANG YC, ZHU SG, et al. Application of Cylex Immu Know immune cell function assay in postoperative monitoring after liver transplantation[J/OL]. Chin J Hepatic Surg Electron Ed, 2016, 5(5): 311-314. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2016.05.010.
- [22] QUAGLIA M, CENA T, FENOGLIO R, et al. Immune function assay (immunknow) drop over first 6months after renal transplant: a predictor of opportunistic viral infections?[J]. Transplant Proc, 2014, 46(7): 2220-2223. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.07.050.
- [23] LING X, XIONG J, LIANG W, et al. Can immune cell function assay identify patients at risk of infection or rejection? a meta-analysis[J]. Transplantation, 2012, 93(7): 737-743. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182466248.
- [24] PICARDA E, BÉZIE S, VENTURI V, et al. MHC-derived allopeptide activates TCR-biased CD8⁺ Tregs and suppresses organ rejection[J]. J Clin Invest, 2014, 124(6): 2497-2512. DOI: 10.1172/JCI71533.
- [25] ZHENG C, ZHENG L, YOO JK, et al. Landscape of infiltrating T cells in liver cancer revealed by single-cell sequencing[J]. Cell, 2017, 169(7): 1342-1356. e16. DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.035.
- [26] ZHUO Y, YANG X, SHUAI P, et al. Evaluation and comparison of adaptive immunity through analyzing the diversities and clonalities of T-cell receptor repertoires in the peripheral blood[J]. Front Immunol, 2022, 13: 916430. DOI: 10.3389/fimmu.2022.916430.
- [27] ZHANG L, YU X, ZHENG L, et al. Lineage tracking reveals dynamic relationships of T cells in colorectal cancer[J]. Nature, 2018, 564(7735): 268-272. DOI: 10.1038/s41586-018-0694-x.
- [28] ZHANG Y, CHEN H, MO H, et al. Single-cell analyses reveal key immune cell subsets associated with response to PD-L1 blockade in triple-negative breast cancer[J]. Cancer Cell, 2021, 39(12): 1578-1593. e8. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.09.010.
- [29] ZHENG L, QIN S, SI W, et al. Pan-cancer single-cell landscape of tumor-infiltrating T cells[J]. Science, 2021, 374(6574): abe6474. DOI: 10.1126/science.abe6474.
- [30] ZHOU Z, WU Q, YAN Z, et al. Extracellular RNA in a single droplet of human serum reflects physiologic and disease states[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(38): 19200-19208. DOI: 10.1073/pnas.1908252116.
- [31] BEST MG, SOL N, KOOI I, et al. RNA-seq of tumor-educated platelets enables blood-based pan-cancer, multiclass, and molecular pathway cancer diagnostics[J]. Cancer Cell, 2015, 28(5): 666-676. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.09.018.
- [32] MUTHUKUMAR T, DADHANIA D, DING R, et al. Messenger RNA for FOXP3 in the urine of renal-allograft recipients[J]. N Engl J Med, 2005, 353(22): 2342-2351. DOI: 10.1056/NEJMoa051907.
- [33] AMIRZARGAR A, LESSANPEZESHKI M, FATHI A, et al. Th1/Th2 cytokine analysis in Iranian renal transplant recipients[J]. Transplant Proc, 2005, 37(7): 2985-2987. DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.08.004.
- [34] JIA Y, WEI Y. Modulators of microRNA function in the immune system[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7): 2357. DOI: 10.3390/ijms21072357.
- [35] HASSAN NE, MOSELHY WA, ELDOMANY EB, et al. Evaluation of miRNA-16-2-3P, miRNA-618 levels and their diagnostic and prognostic value in the regulation of immune response during SARS Cov-2 infection[J]. Immunogenetics, 2023, 75(4): 403-410. DOI: 10.1007/s00251-023-01308-6.
- [36] SAWITZKI B, SCHLICKEISER S, REINKE P, et al. Monitoring tolerance and rejection in organ transplant recipients[J]. Biomarkers, 2011, 16(Suppl 1): S42-S50. DOI: 10.3109/1354750X.2011.578754.
- [37] DÖCKE WD, HÖFLICH C, DAVIS KA, et al. Monitoring temporary immunodepression by flow cytometric measurement of monocytic HLA-DR expression: a multicenter standardized study[J]. Clin Chem, 2005, 51(12): 2341-2347. DOI: 10.1373/clinchem.2005.052639.
- [38] VAN GELDER T, VAN SCHAİK RH, HESSELINK DA. Pharmacogenetics and immunosuppressive drugs in

- solid organ transplantation[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10(12): 725-731. DOI: 10.1038/nrneph.2014.172.
- [39] SOOD S, TESTRO AG. Immune monitoring post liver transplant[J]. *World J Transplant*, 2014, 4(1): 30-39. DOI: 10.5500/wjt.v4.i1.30.
- [40] LIEW CC, DZAU VJ. Molecular genetics and genomics of heart failure[J]. *Nat Rev Genet*, 2004, 5(11): 811-825. DOI: 10.1038/nrg1470.
- [41] TSUANG MT, NOSSOVA N, YAGER T, et al. Assessing the validity of blood-based gene expression profiles for the classification of schizophrenia and bipolar disorder: a preliminary report[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2005, 133B(1): 1-5. DOI: 10.1002/ajmg.b.30161.
- [42] MARSHALL KW, ZHANG H, YAGER TD, et al. Blood-based biomarkers for detecting mild osteoarthritis in the human knee[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2005, 13(10): 861-871. DOI: 10.1016/j.joca.2005.06.002.
- [43] MA J, LIEW CC. Gene profiling identifies secreted protein transcripts from peripheral blood cells in coronary artery disease[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2003, 35(8): 993-998. DOI: 10.1016/s0022-2828(03)00179-2.
- [44] VANBUREN P, MA J, CHAO S, et al. Blood gene expression signatures associate with heart failure outcomes[J]. *Physiol Genomics*, 2011, 43(8): 392-397. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00175.2010.
- [45] BURAKOFF R, HANDE S, MA J, et al. Differential regulation of peripheral leukocyte genes in patients with active Crohn's disease and Crohn's disease in remission[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44(2): 120-126. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181a9ef53.
- [46] MARSHALL KW, MOHR S, KHETTABI FE, et al. A blood-based biomarker panel for stratifying current risk for colorectal cancer[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(5): 1177-1186. DOI: 10.1002/ijc.24910.
- [47] CAO S, ZHANG Q, SONG L, et al. Dysregulation of innate and adaptive immune responses in asymptomatic SARS-CoV-2 infection with delayed viral clearance[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(12): 4648-4657. DOI: 10.7150/ijbs.72963.
- [48] LIU D, LIU B, LIN C, et al. Imbalance of peripheral lymphocyte subsets in patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 696973. DOI: 10.3389/fimmu.2021.696973.
- [49] HE YT, ZHOU Y, SHAO Q, et al. Immunoregulatory effects of subcutaneous immunotherapy on lymphocyte subgroups and cytokines in children with asthma[J]. *J Immunol Res*, 2019: 7024905. DOI: 10.1155/2019/7024905.
- [50] 寇建涛, 李先亮, 朱继巧, 等. 自创免疫状态量化评分标准评估肝移植受者术后免疫状态的可行性分析[J]. *中华器官移植杂志*, 2020, 41(6): 362-366. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20191110-00407.
- KOU JT, LI XL, ZHU JQ, et al. Application of Mingdao immune score system for evaluating the immune status of liver transplant recipients[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2020, 41(6): 362-366. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20191110-00407.
- [51] UEMURA T, RILEY TR, KHAN A, et al. Immune functional assay for immunosuppressive management in post-transplant malignancy[J]. *Clin Transplant*, 2011, 25(1): E32-E37. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2010.01303.x.
- [52] LEVITSKY J. Next level of immunosuppression: drug/immune monitoring[J]. *Liver Transpl*, 2011, 17(Suppl 3): S60-S65. DOI: 10.1002/lt.22385.
- [53] NANKIVELL BJ, P'NG CH, O'CONNELL PJ, et al. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity through the lens of longitudinal histology: comparison of cyclosporine and tacrolimus eras[J]. *Transplantation*, 2016, 100(8): 1723-1731. DOI: 10.1097/TP.0000000000001243.

(收稿日期: 2024-02-27)

(本文编辑: 方引超 邬加佳)