

急性脑梗死患者外周血T淋巴细胞、B淋巴细胞亚群和NK细胞的变化及临床意义

黄铭娜,任丽,吴锡骅,冯季灵,苏施雅

佛山市禅城区中心医院神经内科,广东 佛山 528000

【摘要】 目的 探讨急性脑梗死患者外周血T淋巴细胞、B淋巴细胞亚群和NK细胞的变化及临床意义,旨在为急性脑梗死的临床诊疗提供参考。**方法** 选取佛山市禅城区中心医院神经内科2017年1月至2018年2月期间收治的168例急性脑梗死患者纳入观察组,同时选择40例健康体检者纳入对照组。观察组患者入院日及治疗1个月后进行神经功能缺损程度评分,将患者分为重度缺损组($n=45$),中度缺损组($n=65$),轻度缺损组($n=58$)。治疗1个月,根据疗效分为预后良好组($n=120$),预后不佳组($n=48$)。比较不同组别患者入组次日的血清T淋巴细胞、B淋巴细胞亚群和NK细胞水平。**结果** 观察组患者入组次日的血清CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK细胞及B淋巴细胞水平分别与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);血清CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、B淋巴细胞水平在轻度缺损组、中度缺损组及重度缺损组依次降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);预后良好组患者的血清CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK细胞及B淋巴细胞水平分别为(56.3±8.8)%、(31.1±6.2)%、1.1±0.7、(9.0±2.5)%、(10.9±3.1)%,明显高于预后不佳组的(45.2±7.9)%、(24.1±4.9)%、0.7±0.4、(7.2±2.1)%、(8.1±2.4)%,血清CD8⁺水平为(25.2±2.5)%,明显低于预后不佳组的(26.9±2.8)%,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 急性脑梗死患者存在细胞免疫和体液免疫功能的下降,监测血清T淋巴细胞、B淋巴细胞亚群和NK细胞的变化对判断病情严重程度及评估预后具有重要的临床意义。

【关键词】 急性脑梗死;T淋巴细胞;B淋巴细胞;NK细胞;免疫功能;预后

【中图分类号】 R743.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)16-2055-03

Changes of peripheral blood T lymphocyte, B lymphocyte subsets, and NK cells in patients with acute cerebral infarction and their clinical significance. HUANG Ming-na, REN Li, WU Xi-hua, FENG Ji-ling, SU Shi-ya. Department of Neurology, Foshan Chancheng District Central Hospital, Foshan 528000, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the changes and clinical significance of T lymphocyte, B lymphocyte subsets, and NK cells in peripheral blood of patients with acute cerebral infarction, and to provide reference for the clinical diagnosis and treatment of acute cerebral infarction. **Methods** A total of 168 patients with acute cerebral infarction treated in Department of Neurology, Foshan Chancheng District Central Hospital from January 2017 to February 2018 were selected as the research subjects and included into the observation group. At the same time, 40 healthy subjects undergoing physical examination were selected as the control group. According to the neurological deficit scores (NDS) on admission day and one month after treatment, the patients in the observation group were divided into the severe defect group ($n=45$), the moderate defect group ($n=65$), and the mild defect group ($n=58$). According to the curative effect one month after treatment, the patients were divided into good prognosis group ($n=120$) and poor prognosis group ($n=48$). The levels of T lymphocyte, B lymphocyte subsets, and NK cells on the next day after grouping were compared among different groups. **Results** The serum levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, NK cells, and B lymphocytes in the observation group were significantly different with those in the control group ($P<0.05$); the level of serum CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, and B lymphocytes in the mild defect group, the moderate defect group and the severe defect group decreased in turn, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels serum CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, NK cells, and B lymphocyte in good prognosis group was (56.3±8.8)%, (31.1±6.2)%, 1.1±0.7, (9.0±2.5)%, (10.9±3.1)%, significantly lower than (45.2±7.9)%, (24.1±4.9)%, 0.7±0.4, (7.2±2.1)%, (8.1±2.4)% in poor prognosis group, and the serum CD8⁺ level was (25.2±2.5)%, significantly lower than (26.9±2.8)% in poor prognosis group ($P<0.05$). **Conclusion** There is a decrease in cellular immunity and humoral immune function in patients with acute cerebral infarction. Monitoring the changes of serum T lymphocyte, B lymphocyte subsets, and NK cells is of important clinical significance in judging the severity of the disease and evaluating the prognosis.

【Key words】 Acute cerebral infarction; T lymphocytes; B lymphocytes; NK cells; Immune function; Prognosis

随着我国人口老龄化的加剧、生活方式的转变及生活节奏的加快,急性脑梗死等脑血管疾病的发病率有逐年上升的趋势,且发患者群的年龄不断年轻化^[1]。急性脑梗死的发病机制复杂,动脉粥样硬化是在其发生、发展过程中起到重要作用^[2-3]。近年来,免疫功能的变化在脑血管疾病进展中的作用受到越来越广泛的关注^[4]。外周血T、B淋巴细胞及自然杀伤细胞(NK细胞)的变化是反映机体免疫功能状态的重要指标。本研究通过探讨急性脑梗死患者外周血T淋巴细胞、B淋巴细胞亚群和NK细胞的变化及临床意义,旨在为急性脑梗死的临床诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取佛山市禅城区中心医院神经内科2017年1月至2018年2月收治的168例急性脑梗死患者纳入观察组。纳入标准:①年龄50~80岁;②符合第4次全国脑血管病会议制定的相关诊断标准^[5],均经头颅影像学检查(CT或MRI)证实;③首次发病,发病时间超过24 h,且就诊时间 \leq 3 d;④患者或家属对本研究知情同意。排除标准:①脑出血、脑外伤、颅内感染或肿瘤患者;②合并严重的心、肝、肺、肾等脏器功能衰竭,自身免疫性疾病、长期服用免疫调节药物以及恶性肿瘤的患者。168例患者中男性90例,女性78例;年龄50~80岁,平均(67.2 \pm 13.5)岁。选取同期健康体检者40例纳入对照组,其中男性23例,女性17例;年龄48~76岁,平均(65.4 \pm 21.7)岁。两组受检者的性别、年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 研究方法

1.2.1 分组方法 观察组患者分别于入院日及治疗1月后采用《卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》^[6]评价神经功能缺损程度(NDS)。先根据入院日NDS进行病情严重程度分组,其中45例31~46分者纳入重度缺损组,65例16~30分者纳入中度缺损组,58

例0~15分者纳入轻度缺损组。治疗1个月后进行预后判断,其中基本痊愈指NDS减少65%~90%,患者可以生活自理,肌力 \geq Ⅳ级;显效指NDS减少41%~64%,肌力 \geq Ⅲ级,可自行走动;进步指NDS减少20%~40%,生活无法自理,肌力改善Ⅰ级;无效NDS减少 $<$ 20%,但是症状体征改善不明显;恶化指病情进展甚至死亡。其中,基本痊愈、显效及进步者共120例纳入预后良好组,无效、恶化者共48例纳入预后不佳组。

1.2.2 外周血T淋巴细胞、B淋巴细胞亚群和NK细胞的检测 所有受检者在入组次日抽取空腹静脉血5 mL,3 000 r/min离心10 min,分离保存血清,置于-70℃条件下待测。采用美国Becton Dickinson公司生产的FACSCalibur流式细胞仪进行检测,计算T淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)和NK细胞、B淋巴细胞(CD19⁺)数量。

1.3 统计学方法 应用SPSS17.0统计软件进行数据分析,计量数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两两计量资料比较采用 t 检验,多组计量资料比较采用方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受检者的免疫指标比较 观察组(轻度、中度及重度缺损)患者的血清CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK细胞及B淋巴细胞水平与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);血清CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、B淋巴细胞水平在轻度缺损组、中度缺损组及重度缺损组依次降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);而CD8⁺、NK细胞在三组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 不同预后急性脑梗死患者的免疫指标比较 预后不佳组患者血清CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK细胞及B淋巴细胞水平明显低于预后良好组,血清CD8⁺水平明显高于预后良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表1 对照组及不同病情程度急性脑梗死患者的免疫指标比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 例数 | CD3 ⁺ (%) | CD4 ⁺ (%) | CD8 ⁺ (%) | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | NK细胞 (%) | B淋巴细胞 (%) |
|-------|----|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 对照组 | 40 | 66.4 \pm 4.8 | 38.4 \pm 4.2 | 22.1 \pm 3.8 | 1.7 \pm 0.5 | 14.7 \pm 4.2 | 12.2 \pm 2.1 |
| 轻度组 | 58 | 59.2 \pm 3.4 ^a | 32.6 \pm 2.9 ^a | 24.6 \pm 1.9 ^a | 1.2 \pm 0.4 ^a | 12.2 \pm 3.8 ^a | 11.3 \pm 1.8 ^a |
| 中度组 | 65 | 54.5 \pm 2.7 ^{ab} | 28.1 \pm 2.5 ^{ab} | 25.2 \pm 2.0 ^a | 1.0 \pm 0.3 ^{ab} | 11.8 \pm 3.5 ^a | 9.8 \pm 1.3 ^{ab} |
| 重度组 | 45 | 46.3 \pm 2.1 ^{abc} | 25.4 \pm 1.9 ^{abc} | 26.3 \pm 1.8 ^a | 0.8 \pm 0.1 ^{abc} | 11.5 \pm 3.4 ^a | 8.6 \pm 1.2 ^{abc} |
| F 值 | | 25.868 | 32.117 | 12.364 | 11.371 | 9.146 | 10.647 |
| P 值 | | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与轻度组比较,^b $P<0.05$;与中度组比较,^c $P<0.05$ 。

表2 不同预后急性脑梗死患者的免疫指标比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 例数 | CD3 ⁺ (%) | CD4 ⁺ (%) | CD8 ⁺ (%) | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | NK细胞 (%) | B淋巴细胞 (%) |
|-------|-----|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------|---------------|----------------|
| 预后良好组 | 120 | 56.3 \pm 8.8 | 31.1 \pm 6.2 | 25.2 \pm 2.5 | 1.1 \pm 0.7 | 9.0 \pm 2.5 | 10.9 \pm 3.1 |
| 预后不佳组 | 48 | 45.2 \pm 7.9 | 24.1 \pm 4.9 | 26.9 \pm 2.8 | 0.7 \pm 0.4 | 7.2 \pm 2.1 | 8.1 \pm 2.4 |
| t 值 | | 5.541 | 4.124 | 3.258 | 3.789 | 2.964 | 5.452 |
| P 值 | | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

3 讨论

急性脑梗死是临床上最常见的脑血管病之一,其发病率占全部脑卒中的41%~79%,因而具有发病率高、致残率高和死亡率高的临床特点,严重威胁我国居民身体健康和生命安全^[7]。急性脑梗死发病机制较为复杂,其中动脉粥样硬化斑块破裂、血小板聚集及血栓形成是引起本病的重要原因^[8]。随着对急性脑梗死病理生理、病因及损伤机制研究的深入,免疫功能紊乱与急性脑梗死之间关系越来越受到临床重视^[9]。在机体免疫系统中,T淋巴细胞是代表机体细胞免疫功能的最重要的免疫细胞,其主要作用包括参与机体识别抗原、产生细胞因子及参与细胞免疫应答。CD3⁺、CD4⁺细胞是T淋巴细胞各亚群中最重要的组成部分,其中CD3⁺可以反映T淋巴细胞的总量,CD4⁺通过发挥辅助、诱导作用参与免疫应答,因而CD3⁺、CD4⁺细胞的数量及功能状态可作为反映机体细胞免疫功能状态最重要的指标^[10-11];CD8⁺是细胞毒性T淋巴细胞,其数量过多时则可对机体造成损伤。正常情况下,机体中各T淋巴细胞亚群保持动态平衡,尤其是CD4⁺/CD8⁺比值可反映机体免疫状态的变化。NK细胞具有靶向杀伤的作用,可独立发挥细胞毒效应而不依赖于抗原刺激,通常被认为是机体细胞免疫的组成部分^[12]。体液免疫效应的发挥主要以效应B细胞生成抗体,进而产生保护效应^[13]。本研究中,观察组(轻度、中度及重度缺损)患者血清CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK细胞及B淋巴细胞水平与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。说明了急性脑梗死患者存在免疫功能紊乱,包括细胞免疫和体液免疫。急性脑梗死引发免疫功能下降的机制尚不清楚,BERCZI^[14]认为急性脑梗死免疫功能下降的机制是因为脑缺血增强了下丘脑-垂体-肾上腺轴功能活动,进而促进机体大量肾上腺皮质激素的产生,机体的免疫功能受到抑制;但FIORINA等^[15]则通过研究指出脑梗死患者细胞免疫功能下降与循环中肾上腺皮质激素浓度的关系不大,主要受到血浆褪黑素(MT)水平降低的影响。

本研究对不同病情程度及不同预后急性脑梗死患者外周血T淋巴细胞、B淋巴细胞亚群和NK细胞水平进行了比较,发现血清CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、B淋巴细胞水平在轻度缺损组、中度缺损组及重度缺损组依次降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);预后不佳组患者血清CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK细胞及B淋巴细胞水平明显低于预后良好组,血清CD8⁺水平明显高于预后良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。说明了病情重、预后不佳的患者其免疫功能紊乱更加明

显。神经功能缺损程度重的患者其免疫功能降低明显,更容易合并肺部感染等并发症,引起多脏器功能衰竭,进而预后不佳,对于这部分患者更应关注其免疫功能状态^[16-17]。

综上所述,急性脑梗死患者存在细胞免疫和体液免疫功能的下降,监测血清T淋巴细胞、B淋巴细胞亚群和NK细胞的变化对判断病情严重程度及预后评估具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] 武玲,王锋.湖北省40岁以上居民脑卒中的流行趋势和危险因素分析[J].中国实用神经疾病杂志,2017,20(22):23-26.
- [2] 刘利宁,李毓新,吉智,等.急性脑梗死患者CISS分型与血同型半胱氨酸、超敏C反应蛋白的相关性研究[J].海南医学,2016,27(11):1747-1749.
- [3] 王佳楠,张雄伟,王翠玉,等.急性双侧脑梗死的病因分型及发病机制分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(8):826-829.
- [4] 侯纪洪,卓建明,钟文光,等.双歧杆菌四联活菌片对重症脑卒中患者营养状况及免疫指标的影响[J].中国乡村医药,2016,23(7):6-7.
- [5] 中华神经科学会,中华神经外科学会.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):319-324.
- [6] 中华医学会神经病学分会.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准[J].中华神经科杂志,1996,29(6):381-383.
- [7] 孙海欣,王文志.我国脑卒中流行状况及其防控策略[J].中华神经科杂志,2017,50(12):881-884.
- [8] 张伟.他汀类药物对急性脑梗死患者动脉粥样硬化的影响[J].中国现代医生,2014,52(1):53-54,57.
- [9] 徐姗姗,简志宏.T淋巴细胞在缺血性脑卒中的作用[J].国际神经病学神经外科学杂志,2015,42(5):467-470.
- [10] 侯慧清,边焕茹,孙大宝,等.进展性与非进展性脑梗死患者阿托伐他汀治疗前后T淋巴细胞亚群的变化[J].脑与神经疾病杂志,2013,21(6):415-418.
- [11] 王聪聪,邢红霞,田小军,等.缺血性脑卒中后抑郁与T淋巴细胞分化群的相关性[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2016,23(1):48-50,54.
- [12] 孟洁,覃学勇.胸腺肽 α_1 对维持性血液透析患者外周血T淋巴细胞亚群、NK细胞及IL-2水平的影响[J].海南医学,2016,27(10):1599-1601.
- [13] 王育.B淋巴细胞与免疫五项在新生儿缺氧缺血性脑病中的检测意义[J].中国妇幼保健,2017,32(22):5601-5605.
- [14] BERCZI I. The stress concept and neuroimmunoregulation in modern biology [J]. Ann N Y Acad Sci, 1998, 30(851): 3-12.
- [15] FIORINA P, LATTUADA G, SILVESTRINI C, et al. Disruption of nocturnal melatonin rhythm and immunological involvement in ischaemic stroke patients [J]. Scand J Immunol, 1999, 50(2): 228-231.
- [16] 张新颜,闫福岭,邵伟波,等.检测单核细胞HLA-DR和T淋巴细胞亚群变化对脑卒中相关性肺炎的预测价值[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2013,20(6):396-399.
- [17] 霍阳,高智玉,高旭光.急性脑卒中患者预后的影响因素分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2014,16(3):240-242.

(收稿日期:2019-05-30)