

· 论著 ·

脑白质疏松症患者外周血 T 淋巴细胞亚群变化及其临床意义研究

田志刚, 钟平, 刘时华, 杨紫葵

【摘要】 目的 分析脑白质疏松症(LA)患者外周血T淋巴细胞亚群变化及其临床意义。方法 选取2017年1—11月安徽医科大学附属宿州医院收治的LA患者77例,根据病情严重程度分为轻度组27例、中度组36例、重度组14例;另选取同期于安徽医科大学附属宿州医院体检健康者20例作为对照组。比较4组受试者一般资料和实验室检查指标,外周血T淋巴细胞亚群与LA严重程度的相关性分析采用Spearman秩相关分析。**结果** 4组受试者性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$);4组受试者年龄、收缩压、舒张压比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。4组受试者空腹血糖(FPG),血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、同型半胱氨酸(Hcy)水平及外周血 CD_8^+ T淋巴细胞分数比较,差异无统计学意义($P>0.05$);中度组、重度组患者外周血 CD_4^+ T淋巴细胞分数高于对照组、轻度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman秩相关分析结果显示,外周血 CD_4^+ T淋巴细胞分数与LA严重程度呈正相关($r_s=0.796, P<0.05$)。**结论** LA患者外周血 CD_4^+ T淋巴细胞分数明显升高,且外周血 CD_4^+ T淋巴细胞分数与LA严重程度呈正相关。

【关键词】 脑白质疏松症; T淋巴细胞亚群; 相关性

【中图分类号】 R 364 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.03.006

田志刚, 钟平, 刘时华, 等. 脑白质疏松症患者外周血 T 淋巴细胞亚群变化及其临床意义研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (3): 31-33. [www.syxnf.net]

TIAN Z G, ZHONG P, LIU S H, et al. Change and clinical significance of peripheral blood T-lymphocyte subsets in patients with leukoaraiosis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (3): 31-33.

Change and Clinical Significance of Peripheral Blood T-lymphocyte Subsets in Patients with Leukoaraiosis TIAN Zhi-gang, ZHONG Ping, LIU Shi-hua, YANG Zi-kui

Department of Neurology, Suzhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Suzhou 234000, China

Corresponding author: ZHONG Ping, E-mail: drzhongping@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the change and clinical significance of peripheral blood T-lymphocyte subsets in patients with leukoaraiosis. **Methods** A total of 77 patients with leukoaraiosis were selected in Suzhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University from January to November 2017, and they were divided into A group (with mild leukoaraiosis, $n=27$), B group (with moderate leukoaraiosis, $n=36$) and C group (with severe leukoaraiosis, $n=14$) according to the severity of illness, meanwhile a total of 20 healthy volunteers were selected as control group. General information and laboratory examination results were compared in the four groups, and correlation between peripheral blood T-lymphocyte subsets and leukoaraiosis was analyzed by Spearman rank correlation analysis. **Results** No statistically significant differences of gender was found in the four groups ($P>0.05$), while there were statistically significant differences of age, SBP and DBP in the four groups ($P<0.05$). No statistically significant differences of FPG, serum level of TC, TG, LDL, HDL or Hcy, or peripheral blood CD_8^+ cell percentage was found in the four groups ($P>0.05$), while peripheral blood CD_4^+ cell percentage in C group and D group was statistically significantly higher than that in control group and A group, respectively ($P<0.05$). Spearman rank correlation analysis results showed that, peripheral blood CD_4^+ cell percentage was positively correlated with the severity of leukoaraiosis ($r_s=0.796, P<0.05$). **Conclusion** Peripheral blood CD_4^+ cell percentage is significantly elevated in patients with leukoaraiosis, and it is positively correlated with the severity of leukoaraiosis.

【Key words】 Leukoaraiosis; T-lymphocyte subsets; Correlation

脑白质疏松症(LA)是Hachiski于1987年首先提出的影像学诊断术语,主要用来描述CT上脑白质区域

异常的低密度信号^[1]。近年来,随着医学影像技术的发展,LA检出率逐渐升高。研究发现,约25%的老年人(年龄 ≥ 65 岁)存在不同程度的脑白质改变^[2]。LA病灶区域动脉存在明显硬化、细动脉玻璃样变性等^[3]。

动脉硬化是一种慢性免疫炎性反应^[4]，而T淋巴细胞是免疫系统重要的活性细胞，其中CD₄⁺T淋巴细胞约占65%、CD₈⁺T淋巴细胞约占35%，且两者均可反映T淋巴细胞亚群功能。CD₄⁺T淋巴细胞启动迟发性超敏反应，诱导巨噬细胞活化，可造成肝细胞损伤；CD₈⁺T淋巴细胞是细胞毒性T淋巴细胞，可清除病原体 and 感染的靶细胞^[5]。本研究旨在分析LA患者外周血T淋巴细胞亚群变化及其临床意义，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1—11月安徽医科大学附属医院宿州医院收治的LA患者77例，均符合文献[6]中的LA诊断标准，且经颅脑MRI检查确诊。排除标准：

(1)存在继发性高血压者；(2)存在严重心、肺、肝、肾功能不全者；(3)其他原因(如中毒、脑炎、特异性脑白质疾病、多发性硬化、结节病、放射性脑病、Alzheimer病、一氧化碳中毒等)所致白质病变者；(4)存在自身免疫系统疾病者；(5)近期有感染或使用激素者。根据病情严重程度将所有患者分为轻度组27例、中度组36例、重度组14例。另选取同期于安徽医科大学附属医院宿州医院体检健康者20例作为对照组。本研究经安徽医科大学附属医院医学伦理委员会审核批准，受试者及其家属均签署知情同意书。

1.2 观察指标

1.2.1 一般资料 收集所有受试者一般资料，包括性别、年龄、血压(收缩压、舒张压)。根据《中国血压测量指南》中的标准，使用江苏鱼跃医疗设备股份有限公司生产的台式血压计测量所有受试者卧位血压。

1.2.2 实验室检查指标 采集所有受试者清晨空腹静脉血3ml，1000 r/min离心3min，取血清，采用日立系列7180型全自动生化分析仪检测空腹血糖(FPG)及血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、同型半胱氨酸(Hcy)水平；采用美国BD公司生产的流式细胞仪检测外周血CD₄⁺、CD₈⁺T淋巴细胞分数。

1.3 LA严重程度判定标准 参照Fazekas标准评估脑室旁脑白质病变(PWML)及深部脑白质病变(DWML)，

PWML评分：0分为无病灶，1分为呈帽状病灶，2分为呈光滑的晕圈状病灶，3分为病灶延伸到深部白质，且形状不规则；DWML评分：0分为无病灶，1分为呈点状病灶，2分为呈融合性病灶，3分为呈大面积融合病灶。总评分1~2分为轻度LA，总评分3~4分为中度LA，总评分5~6分为重度LA^[6]。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件进行数据处理，计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，多组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用SNK-q检验；计数资料分析采用 χ^2 检验；相关性分析采用Spearman秩相关分析。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 4组受试者性别比较，差异无统计学意义(P>0.05)；4组受试者年龄、收缩压、舒张压比较，差异有统计学意义(P<0.05，见表1)。

表1 4组受试者一般资料比较
Table 1 Comparison of general information in the four groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)
对照组	20	12/8	57.0 ± 10.4	113 ± 5	71 ± 5
轻度组	27	15/12	65.5 ± 8.4	132 ± 4	80 ± 5
中度组	36	20/16	71.8 ± 4.8	140 ± 5	82 ± 4
重度组	14	6/8	76.5 ± 3.7	149 ± 4	83 ± 4
F (χ^2) 值		0.867 ^a	20.590	115.780	18.900
P 值		0.361	<0.001	<0.001	<0.001

注：1 mm Hg=0.133 kPa；^a为 χ^2 值

2.2 实验室检查指标 4组受试者FPG，血清TC、TG、LDL、HDL、Hcy水平，外周血CD₈⁺T淋巴细胞分数比较，差异无统计学意义(P>0.05)。4组受试者外周血CD₄⁺T淋巴细胞分数比较，差异有统计学意义(P<0.05)；中度组、重度组患者外周血CD₄⁺T淋巴细胞分数高于对照组、轻度组，差异有统计学意义(P<0.05，见表2)。

2.3 相关性分析 Spearman秩相关分析结果显示，外周血CD₄⁺T淋巴细胞分数与LA严重程度呈正相关($r_s=0.796$, P<0.05)。

表2 4组受试者实验室检查指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of laboratory examination results in the four groups

组别	例数	FPG(mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL(mmol/L)	HDL (mmol/L)	Hcy (μmol/L)	CD ₄ ⁺ T淋巴细胞分数 (%)	CD ₈ ⁺ T淋巴细胞分数 (%)
对照组	20	5.7 ± 1.4	4.1 ± 0.9	1.6 ± 0.9	2.4 ± 0.7	1.2 ± 0.3	10.1 ± 6.8	33.6 ± 4.6	22.0 ± 2.6
轻度组	27	6.3 ± 1.9	4.3 ± 0.9	1.8 ± 1.1	2.5 ± 0.7	1.1 ± 0.3	9.8 ± 5.2	34.3 ± 7.3	21.6 ± 5.8
中度组	36	5.8 ± 1.8	4.0 ± 0.8	1.5 ± 0.7	2.3 ± 0.8	1.1 ± 0.4	11.2 ± 6.4	42.4 ± 7.6 ^{ab}	21.4 ± 5.2
重度组	14	5.9 ± 2.2	4.1 ± 1.0	1.6 ± 0.9	2.4 ± 0.8	1.1 ± 0.4	11.6 ± 5.8	44.2 ± 6.1 ^{ab}	22.6 ± 4.3
F 值		0.435	0.593	1.221	0.311	0.336	0.602	12.140	0.218
P 值		0.729	0.622	0.307	0.817	0.800	0.671	0.001	0.884

注：FPG=空腹血糖，TC=总胆固醇，TG=三酰甘油，LDL=低密度脂蛋白，HDL=高密度脂蛋白，Hcy=同型半胱氨酸；与对照组比较，^aP<0.05；与轻度组比较，^bP<0.05

3 讨论

LA 是常见的脑白质病变之一, 是一种大脑结构性改变, 主要累积具有高级功能的白质束。近年来, 随着人口老龄化进程加剧, LA 发生率逐渐升高。目前, LA 的发病机制尚不完全明确, 可能与免疫功能紊乱有关^[5]。T 淋巴细胞亚群是免疫系统的主要组成成分, 包括 CD₄⁺ 和 CD₈⁺T 淋巴细胞, 其中 CD₄⁺ T 淋巴细胞识别由 13 ~ 17 个氨基酸组成的外源性抗原肽, 受自身主要组织相容性复合体 II (MHC II) 分子限制, 活化后可分化为不同类型辅助性 T (Th) 淋巴细胞; CD₈⁺T 淋巴细胞识别由 8 ~ 10 个氨基酸残基组成的内源性抗原肽, 受自身主要组织相容性复合体 I (MHC I) 分子限制, 活化后可分化为细胞毒性 T 细胞并特异性杀伤效应靶细胞。CD₄⁺ 和 CD₈⁺T 淋巴细胞相互调节并表现出对免疫应答的辅助和抑制, 以维持正常的生理功能。

本研究结果显示, 4 组受试者年龄、收缩压、舒张压间有差异, 与既往研究结果一致^[7], 提示年龄、收缩压、舒张压可能是 LA 严重程度的影响因素, 分析其原因可能为: (1) 随着年龄增长机体发生退行性变化, 导致机体功能障碍、免疫功能低下; (2) 血压升高是多种疾病的危险因素, 会导致 LA 病情加重。MORAES-PINTO 等^[8]研究表明, CD₄⁺ 和 CD₈⁺T 淋巴细胞的数量和比例是免疫调节的关键因素。CD₄⁺T 淋巴细胞受到抗原刺激后可分化为不同类型 Th 细胞, 其中 Th1 细胞可分泌白介素 2 (IL-2)、干扰素 γ (INF- γ) 等, Th2 细胞可分泌白介素 4 (IL-4)、白介素 5 (IL-5)、白介素 6 (IL-6) 等^[9]。研究表明, IL-6 可透过血-脑脊液屏障, 通过介导炎症反应而导致神经功能损伤^[10], 与脑小血管疾病有关^[11]。近年研究表明, IL-6 与 LA 严重程度有关^[12]。动物实验发现, LA 病变区域的脑小血管周围巨噬细胞及小神经胶质细胞较多^[13], 而巨噬细胞和小神经胶质细胞可分泌肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、增加血管通透性、破坏血-脑脊液屏障^[14]。本研究结果还显示, 中度组、重度组患者外周血 CD₄⁺T 淋巴细胞分数高于对照组、轻度组; Spearman 秩相关分析结果显示, 外周血 CD₄⁺T 淋巴细胞分数与 LA 严重程度呈正相关。

综上所述, LA 患者外周血 CD₄⁺T 淋巴细胞分数明显升高, 且外周血 CD₄⁺T 淋巴细胞分数与 LA 严重程度呈正相关; 但本研究样本量较小, 且 LA 患者均服用过调脂、降糖药物, 有可能会对 T 淋巴细胞亚群造成一定影响, 因此所得结果结论仍有待进一步研究证实。

作者贡献: 田志刚进行文章的构思与设计, 数据收集、整理、分析, 结果分析与解释, 负责撰写论文及英文的修订; 田志刚、钟平、刘时华、杨紫葵进行研究的实施与可行性分析; 田志刚、刘时华、杨紫葵进行论文

的修订; 钟平、刘时华负责文章的质量控制及审校; 钟平对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] HACHINSKI V C, POTTER P, MERSKEY H. Leukoaraiosis [J]. *Arch Neurol*, 1987, 44 (1): 21-23.
- [2] SZOLNOKI Z. Pathomechanism of leukoaraiosis: a molecular bridge between the genetic, biochemical, and clinical processes (a mitochondrial hypothesis) [J]. *Neuromolecular Med*, 2007, 9 (1): 21-33.
- [3] MOODY D M, THORE C R, ANSTROM J A, et al. Quantification of afferent vessels shows reduced brain vascular density in subjects with leukoaraiosis [J]. *Radiology*, 2004, 233 (3): 883-890. DOI: 10.1148/radiol.2333020981.
- [4] WOLF D, STACHON P, BODE C, et al. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis [J]. *Hamostaseologie*, 2014, 34 (1): 63-71. DOI: 10.5482/HAMO-13-09-0050.
- [5] BERTOLOTI M, LONARDO A, MUSSI C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and aging: epidemiology to management [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (39): 14185-14204. DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.14185.
- [6] FAZEKAS F, CHAWLUK J B, ALAVI A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1987, 149 (2): 351-356. DOI: 10.2214/ajr.149.2.351.
- [7] 赵素芳, 姚晓光, 李南方, 等. 高血压人群脑白质变性危险因素调查 [J]. *中华高血压杂志*, 2013, 21 (6): 573-576.
- [8] MORAES-PINTO M I, ONO E, SANTOS-VALENTE E C, et al. Lymphocyte subsets in human immunodeficiency virus-unexposed Brazilian individuals from birth to adulthood [J]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2014, 109 (8): 989-998. DOI: 10.1590/0074-0276140182.
- [9] 金伯泉. 医学免疫学 [M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 105-107.
- [10] ZHANG H, TIAN Z, WANG J. Behavioral evaluation of transgenic mice with CNS expression of IFN- α by elevated plus-maze and Porsolt swim test [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 479 (3): 287-291. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.05.082.
- [11] JENNY N S, FRENCH B, ARNOLD A M, et al. Long-term assessment of inflammation and healthy aging in late life: the Cardiovascular Health Study All Stars [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012, 67 (9): 970-976. DOI: 10.1093/gerona/glr261.
- [12] 黄敬, 操礼琼, 张良兵, 等. 血清 hs-CRP 和 IL-6 浓度与脑白质病变的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23 (8): 825-828.
- [13] SHOAMANESH A, KWOK C S, BENAVENTE O. Cerebral microbleeds: histopathological correlation of neuroimaging [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 32 (6): 528-534. DOI: 10.1159/000331466.
- [14] PAN W, KASTIN A J. Tumor necrosis factor and stroke: role of the blood-brain barrier [J]. *Prog Neurobiol*, 2007, 83 (6): 363-374. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2007.07.008.

(收稿日期: 2018-01-02; 修回日期: 2018-03-15)

(本文编辑: 李洁晨)