

不同类型的急性脑梗死患者辅助性 T 细胞及甲基 CpG 结合蛋白 2 表达水平变化及其临床意义

高英英 杨良瑞 应佐华

【摘要】 目的 探讨不同类型的急性脑梗死患者辅助性 T 细胞(CD4⁺ T cells, CD4⁺ T 细胞)及甲基 CpG 结合蛋白 2(Methyl-CpG-binding protein 2, MeCP2)表达水平变化及其临床意义。**方法** 选取本院 2017 年 2 月 - 2019 年 2 月收治的急性脑梗死患者 156 例作为病例组,按照请奥加兰(Organon, ORG)治疗急性脑卒中临床研究(Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment, TOAST)分型对病例组进行分组:A 组($n=82$)为大动脉粥样硬化组,B 组($n=33$)为心源性栓塞组,C 组($n=41$)为小动脉闭塞组;同期体检健康者 155 例作为对照组;检测 156 例病例组和 155 例体检健康者外周血中 CD4⁺ T 细胞、MeCP2 表达水平。**结果** A 组 CD4⁺ T 细胞表达水平明显低于 B 组、C 组以及对照组($P<0.05$);B 组 CD4⁺ T 细胞表达水平明显高于 C 组和对照组($P<0.05$)。病例组 MeCP2 表达水平明显高于对照组($P<0.05$);A 组 MeCP2 表达水平明显高于 B 组、C 组和对照组($P<0.05$)。CD4⁺ 细胞表达水平与 A 组呈负相关($B=-1.822, P<0.001$)。**结论** 不同急性脑梗死亚型中 CD4⁺ T 细胞表达水平不一样,对于大动脉粥样硬化型的脑梗死患者 CD4⁺ T 细胞表达水平下降,而 MeCP2 表达水平的升高也预示急性脑梗死的风险增大,说明 CD4⁺ T 细胞表达水平检测对于急性脑梗死的分型具有一定的意义,而 MeCP2 表达水平的变化可以作为预防急性脑梗死的重要指标。

【关键词】 急性脑梗死 CD4⁺ T 细胞 临床意义 甲基 CpG 结合蛋白 2

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2021)02-0149-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.02.003

The levels of regulatory T cells and MeCP2 protein in patients with different types of acute stroke Gao Yingying, Yang Liangrui, Ying Zuohua. Department of Arrhythmia, Qinghai Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Hospital, Xining Qinghai 810007

【Abstract】 Objective To explore the levels of regulatory T cells and methyl-CpG-binding protein 2 (MeCP2) in patients with different types of acute stroke. **Methods** 156 patients with acute cerebral infarction between February 2017 to February 2019 were enrolled in this study. The patients were classified based on the TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) classification, Group A ($n=82$, large artery atherosclerosis), group B ($n=33$, cardiogenic embolism) and group C ($n=41$, small artery occlusion). 155 healthy subjects were enrolled as the control group. The number of CD4⁺ T cells and the expression levels MeCP2 in the peripheral blood were analyzed. **Results** The number CD4⁺ T cells in group A were significantly lower than those in group B, group C, and the control group ($P<0.05$); The number of CD4⁺ T cells in group B were significantly higher than those in group C and control group ($P<0.05$). The MeCP2 expression levels in stroke patients were significantly higher than the control subjects ($P<0.05$); the MeCP2 levels of group A were significantly higher than that of group B, group C, and the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The number of CD4⁺ T cells and the levels of MeCP2 varies in different acute stroke subtypes. They may facilitate the classification of acute cerebral infarction.

【Key words】 Acute stroke CD4⁺ T cells Clinical significance MeCP2

急性脑卒中是致死率和发病率较高的疾病之一,随着我国老龄化日渐加重,脑卒中发病率仍然在急剧升高,有研究显示其中大多数都是缺血性脑卒中^[1]。在急性缺血性脑卒中的病情演变中动脉会产生病理性

粥样硬化,随之产生大量的粥样斑块,造成破裂导致血栓的形成率大幅升高,管腔狭窄甚至导致闭塞^[2]。在斑块的产生和破裂中炎症反应的过量激化和斑块内部胶原代谢异常、血管新生大幅增加等病理性改变

起到了很大的作用^[3]。CD4⁺ T 细胞是一种调节体内免疫应答和炎症反应的细胞群,在机体自身、肿瘤、移植免疫病中起到了较大的作用^[4]。甲基 CpG 结合蛋白 2 是甲基化 CpG 结合蛋白中的一类,在神经系统发育、控制脑源性营养成分、稳定突出兴奋以及控制平衡等方面起到较大作用。有研究表明,急性缺血性脑卒中急性期调节性 T 细胞 CD4⁺ T 细胞及 MeCP2 表达水平会有一定变化^[5]。所以,本研究取本院收治的 156 例急性脑梗死患者和同期 155 例体检健康者的临床资料进行分析,以探讨不同类型的急性脑梗死患者调节性 T 细胞 CD4⁺ T 细胞及 MeCP2 表达水平变化及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 2 月 - 2019 年 2 月本院收治的急性脑梗死患者 156 例(病例组)和同期体检健康者 155 例(对照组)作为研究对象。纳入标准:(1)患者符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[6]中诊断标准;(2)既往无脑卒中史;(3)患者发病时间在 24 h 以内。排除标准:(1)患者有心、肝、肺等重要脏器功能障碍;(2)患者现有肿瘤或既往有肿瘤病史;(3)患者有其它慢性、免疫性疾病。病例组 156 例,其中男 77 例,女 79 例;年龄 20~60 岁,平均年龄(44.52±9.34)岁;病程 1~15 h,平均病程(7.62±2.23)h。对照组 155 例,其中男 78 例,女 77 例;年龄 21~61 岁,平均年龄(43.53±8.54)岁。2 组一般资料比较无明显差异($P>0.05$)(表 1)。本研究所有入选研究对象均为自愿参与本研究,且签署知情同意书,本研究已经本院伦理委员会批准。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	男[n(%)]	女[n(%)]
病例组($n=156$)	44.52±9.34	77(49.36)	79(50.64)
对照组($n=155$)	43.53±8.54	78(50.32)	77(49.68)

1.2 TOAST 分型标准和 CD4⁺ T 细胞、甲基 CpG 结合蛋白 2(MECP2)表达水平检测

TOAST 分型标准:颅内任何部位的大血管堵塞,梗死灶处于近端颅内以及颅外动脉粥样硬化狭窄面积在 50% 以上则为大动脉粥样硬化脑梗死;符合典型腔隙性脑梗死的临床症状、基底神经节以及脑干梗死的临床症状(梗死灶直径 ≤ 1.5 cm)为小动脉闭塞性脑梗死;有确诊病史或者有心房颤动的征兆,或者确诊心脏血栓形成的患者为心源性脑梗死。

CD4⁺ T 细胞、MeCP2 表达水平检测:CD4⁺ T 细胞表达水平采用上海信帆生物科技有限公司的 T 细胞亚群检测试剂盒进行检测;MeCP2 表达水平采用上海泽叶生物科技有限公司的人甲基 CpG 结合蛋白 2(MECP2)检测试剂盒进行检测;检测过程严格按照说明书执行。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0;CD4⁺ T 细胞、MeCP2 表达水平的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验、组内比较均采用配对样本 t 检验;计数资料以例数(n)或百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组以及各亚组与对照组 CD4⁺ T 细胞表达水平比较

病例组 CD4⁺ T 细胞表达水平与对照组比较无明显差异($P>0.05$);C 组 CD4⁺ T 细胞表达水平与对照组比较无明显差异($P>0.05$);A 组 CD4⁺ T 细胞表达水平明显低于 B 组、C 组以及对照组($P<0.05$);B 组 CD4⁺ T 细胞表达水平明显高于 C 组和对照组($P<0.05$)(表 2)。

表 2 病例组以及各亚组与对照组 CD4⁺ T 细胞表达水平比较($\bar{x}\pm s$,%)

组别	CD4 ⁺ T 细胞
病例组($n=156$)	7.49±1.64
A 组($n=82$)	6.72±1.35
B 组($n=33$)	8.56±2.01*
C 组($n=41$)	7.79±1.49*△
对照组($n=155$)	7.51±1.59*△

注:与 A 组比较,* $P<0.05$;与 B 组比较,△ $P<0.05$

2.2 病例组以及各亚组与对照组 MeCP2 表达水平比较

B 组与 C 组和对照组 MeCP2 表达水平无明显差异($P>0.05$);C 组与对照组 MeCP2 表达水平无明显差异($P>0.05$);病例组 MeCP2 表达水平明显高于对照组($P<0.05$);A 组 MeCP2 表达水平明显高于 B 组、C 组和对照组($P<0.05$)(表 3)。

表 3 病例组以及各亚组与对照组 MeCP2 表达水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	MeCP2 表达水平
病例组($n=156$)	491.56±221.19*
A 组($n=82$)	552.45±211.22
B 组($n=33$)	449.12±141.52△
C 组($n=41$)	465.12±192.60△
对照组($n=155$)	419.15±169.45△

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 A 组比较,△ $P<0.05$

2.3 脑卒中 TOAST 分型各亚组与 CD4⁺ T 细胞和 MeCP2 表达水平的相关性分析

为进一步明确 CD4⁺ T 细胞和 MeCP2 表达水平与脑卒中 TOAST 分型的相关性,进行 logistic 回归分析显示,同时以 A 组、B 组、C 组为因变量,以 CD4⁺ T 细胞和 MeCP2 表达水平为自变量,CD4⁺ T 细胞表达水平与 A 组呈负相关($B = -1.822, P < 0.001$);CD4⁺ T 细胞表达水平与 B 组和 C 组未见相关性;MeCP2 表达水平与 A 组、B 组、C 组未见相关性(表 4~6)。

表 4 CD4⁺ T 细胞和 MeCP2 表达水平与 A 组的 logistic 回归分析

指标	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
CD4 ⁺ T 细胞表达水平	-1.822	0.257	50.185	<0.001	0.162	0.098~0.268
MeCP2 表达水平	0.112	0.084	1.778	0.184	1.118	0.869~1.210

表 5 CD4⁺ T 细胞和 MeCP2 表达水平与 B 组的 logistic 回归分析

指标	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
CD4 ⁺ T 细胞表达水平	-0.263	0.137	3.685	0.854	0.769	0.728~1.245
MeCP2 表达水平	0.006	0.003	3.025	0.082	1.006	0.999~1.012

表 6 CD4⁺ T 细胞和 MeCP2 表达水平与 C 组的 logistic 回归分析

指标	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
CD4 ⁺ T 细胞表达水平	-322.445	20789.473	0.000	0.988	0.000	—
MeCP2 表达水平	0.511	93.371	0.000	0.996	1.667	—

3 讨 论

脑卒中属于急性脑血管疾病,主要由于脑部的血管突然破裂或者因为堵塞而造成血液不能流进大脑而产生的脑组织损伤的一种疾病。而脑卒中包括缺血性和出血性脑卒中,其中缺血性脑卒中发病率远高于出血性脑卒中^[7]。其病因目前研究发现大致与血管性方面的因素、不健康的生活习惯、遗传等有关。目前临床上一般采取药物和手术治疗,但预后较差,所以说预防较为重要^[8]。

急性缺血性脑卒中又分为大动脉粥样硬化、心源性栓塞和小动脉闭塞。大动脉粥样硬化是包含颅内、颅外大动脉或者分支因为粥样硬化而导致的动脉管腔面积缩小 50%或以上,或者影像学检查显示有血管堵塞等表现^[9]。临床大多表现为语言丧失、意识丧失、运动障碍,小脑和脑干有损害的体征等,头部影像学检查显示,显示大脑皮质、脑干、小脑或者半球皮质内梗死灶直径达到 1.5 cm 或者以上。心源性栓塞是因为心脏的栓子所导致的疾病,临床

表现与大动脉粥样硬化大致相同^[10]。如果患者在起病以前含有 1 根以上血管所在区域的脑卒中,或者含有系统性栓塞,并且确定 ≥ 1 条栓子来自于心脏,同时排除栓子因大动脉粥样硬化所致,便可以明确心源性栓塞诊断。小动脉闭塞可导致腔隙综合征,其中包含纯运动性、感觉性、感觉运动型脑卒中等;且影像检查难以发现异常,同时脑干、皮质下梗死面积直径在 1.5 cm 以上可排除该类型^[11]。CD4⁺ T 细胞是一种可以独特免疫调节能力的 T 细胞亚群,可以采取免疫负性的调整方式来降低自身反应性 T 细胞的应答,反向调整机体的免疫炎症应答,稳定免疫耐受^[12]。有研究显示,CD4⁺ T 细胞在急性缺血性脑卒中中有着重要的作用,可以阻止急性脑缺血后促炎因子反应的增加和抑制中性粒细胞、淋巴细胞以及小胶质细胞的活性和脑组织浸润,进而降低脑组织免疫炎症性受损的产生^[13-14]。MeCP2 是一种具有转录调节功能的因子,其作用机理是,采取识别 CpG 结合域和甲基化 DNA 的结合,从而达到控制基因表达的效果,是稳定中枢神经系统发生发育和功能的重要因子。当 MeCP2 基因能力失控时难以向对应的下游靶基因达到抑制的效果,进而使基因的应答异常,导致疾病产生^[15-16]。有研究显示,在不同类型的急性缺血性脑卒中患者中 CD4⁺ T 细胞表达水平不同^[17-18]。本研究结果显示,A 组 CD4⁺ T 细胞表达水平明显低于 B 组、C 组以及对照组,CD4⁺ T 细胞表达水平与 A 组呈负相关。这提示不同类型的急性脑梗死亚型中 CD4⁺ T 细胞表达水平不一样,对于大动脉粥样硬化型的脑梗死患者 CD4⁺ T 细胞表达水平下降。有研究显示,急性缺血性脑卒中患者 MeCP2 表达水平会有变化^[19-20]。本研究结果显示,病例组 MeCP2 表达水平明显高于对照组。这提示急性脑梗死患者 MeCP2 表达水平会升高。

综上所述,不同类型的急性脑梗死亚型中 CD4⁺ T 细胞表达水平不一样,对于大动脉粥样硬化型的脑梗死患者 CD4⁺ T 细胞表达水平下降,而 MeCP2 表达水平升高也预示急性脑梗死的风险增大,说明 CD4⁺ T 细胞表达水平检测对于急性脑梗死的分型具有一定的意义,而 MeCP2 表达水平的变化可以作为预防急性脑梗死的重要指标。

参 考 文 献

[1] 张敏,王清,李红丽. 急性脑卒中患者心理弹性现况及其影响因

- 素研究[J]. 护理学报, 2018, 25(9): 75-78.
- [2] 谷奕, 巩纯秀, 梁学军. 婴儿伴急性脑卒中样发作的特殊类型糖尿病一例[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(11): 886-888.
 - [3] 张刘春华, 孙书勤. 体感振动音乐疗法在急性脑卒中后康复的应用进展[J]. 中国康复, 2019, 34(10): 545-548.
 - [4] 张媛媛, 杨晶, 张国平, 等. 异基因造血干细胞移植术后 CD4⁺ T 细胞中缺乏 SIRT1 诱发急性移植植物抗宿主病[J]. 中南大学学报(医学版), 2018, 43(7): 697-703.
 - [5] 汪云云, 谢小华. 急性缺血性脑卒中发生早期神经功能恶化影响因素的研究进展[J]. 护理研究, 2019, 33(4): 595-599.
 - [6] 中华医学会神经病学分会. 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 11-28.
 - [7] Tanious A, Pothof AB, Boitano LT, et al. Timing of carotid endarterectomy after stroke[J]. *Ann Surg*, 2018, 268(3): 449-456.
 - [8] Giorda CB, Avogaro A, Maggini M, et al. Incidence and risk factors for stroke in type 2 diabetic patients: the DAI study[J]. *Stroke*, 2007, 38(4): 1154-1160.
 - [9] Furie KL, Jayaraman MV. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2018, 49(3): 509-510.
 - [10] 陈小灵, 罗丹阳, 刘伟, 等. 韩国修订缺血性脑卒中 TOAST 分型研究[J]. 川北医学院学报, 2019, 34(5): 504-507.
 - [11] 彭斌. 急性缺血性脑卒中的诊治[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(2): 122-126.
 - [12] 王宁, 金敬一, 姜凤良, 等. CD226 对 CD4⁺ T 细胞调节作用的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(2): 287-290, 295.
 - [13] 沈晨芳, 薛向阳, 江明华, 等. UVC 诱导 CD4⁺ T 细胞表面 CRT 分子表达的动力学特征[J]. 免疫学杂志, 2018, 34(10): 875-879 + 885.
 - [14] 沈琳, 侯玉丽, 王文静, 等. HIV/AIDS 患者骨髓抑制与 CD4⁺ T 细胞计数及 HIV 病毒载量相关性分析[J]. 中国热带医学, 2019, 19(7): 630-633.
 - [15] 颀奎, 彭智翔, 郭光亮, 等. Hunt-Hess IV、V 级颅内动脉瘤手术治疗的分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(11): 156-157.
 - [16] Ohashi M, Korsakova E, Allen D, et al. Loss of MECP2 leads to activation of P53 and neuronal senescence[J]. *Stem Cell Reports*, 2018, 10(5): 1453-1463.
 - [17] Qiu Z. Deciphering MECP2-associated disorders: disrupted circuits and the hope for repair[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2018, 48(51): 30-36.
 - [18] 李定安, 陈思宇, 李红妮. 脑卒中患者外周血 CD4⁺, CD25⁺ 及 CD4⁺, CD28⁻ T 细胞的变化及临床意义[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(23): 2082-2085, 2089.
 - [19] Ke HU, Hong Q, Li-Jing L, et al. MeCP2 promotes the inhibitory effect on inflammatory factors synthesis in RAW246. 7 caused by alpinetin and its molecular mechanism[J]. *Current Immunology*, 2019, 53(5): 106-109.
 - [20] Gao Z, Chenwan CY, ZHANG Meng, et al. The effects of puerarin on the expressions of CaM, CaMK II, MECP2, BDNF and Akt in oxygen and glucose deprivation cell models[J]. *Journal of Xian Jiaotong University(Medical Sciences)*, 2019, 23(11): 66-67.

(2020-08-28 收稿)

(上接第 148 页)

- [2] Zhou L, Zhang J, Wang C, et al. Tanshinone inhibits neuronal cell apoptosis and inflammatory response in cerebral infarction rat model[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2017, 30(2): 123-129.
- [3] Sun L, Zhou XE, Jiang J, et al. Growth differentiation factor-15 levels and the risk of contrast induced nephropathy in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: A retrospective observation study[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0197609.
- [4] Heringlake M, Charitos EI, Erber K, et al. Preoperative plasma growth-differentiation factor-15 for prediction of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 317.
- [5] 田嘉莹, 盛宝英, 韩凤, 等. Th17 通过 NF- κ B 和 P38 调控急性脑梗死大鼠炎症损伤的实验研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(8): 719-721.
- [6] 钟春荣, 符传艺, 杨杰. RIP1/RIP3 通路在大鼠急性脑梗死中的作用[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(17): 2872-2875.
- [7] Sun W, Li G, Zeng X, et al. Clinical and imaging characteristics of cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation combined with cerebral artery stenosis[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(8): 720-732.
- [8] 刘希奇, 李孝庆, 姚彦, 等. 急性脑梗死患者血清 CXCL16 GDF15 Lp-PLA2 水平变化及临床意义[J]. 河北医学, 2019, 25(3): 580-584.
- [9] Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(21): 11514-11519.
- [10] 张艺馨. GDF-15 的过表达通过 Foxo3a 信号通路在心脏移植冷缺血再灌注损伤中起保护作用[D]. 长春: 吉林大学, 2017.
- [11] Yuan Z, Li HQ, Qi Q, et al. Plasma levels of growth differentiation factor-15 are associated with myocardial injury in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 28221.
- [12] 陈晓兰. 舒肝解郁胶囊对急性脑梗死患者 UCH-L1、Fibulin-5 和 GDF-15 水平的影响[J]. 河北医药, 2019, 41(8): 1179-1182.
- [13] Wesseling M, De Poel JH, De Jager SC. Growth differentiation factor 15 in adverse cardiac remodelling: from biomarker to causal player[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(4): 1488-1501.
- [14] Xie S, Lu L, Liu L. Growth differentiation factor-15 and the risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective studies[J]. *Clin Cardiol*, 2019, 42(5): 513-523.
- [15] Andersson C, Preis SR, Beiser A, et al. Associations of circulating growth differentiation factor-15 and ST2 concentrations with subclinical vascular brain injury and incident stroke[J]. *Stroke*, 2015, 46(9): 2568-2575.
- [16] 焦光美, 单海雷, 康玲玲, 等. 脑梗死大鼠脑组织生长分化因子-15 的表达及其与神经功能损害的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(2): 154-158.

(2020-08-24 收稿)