

论著·临床研究

脑心通胶囊调节急性脑梗死患者 Th17/Treg 平衡及相关细胞因子水平的价值*

亓敏, 曲芸芸[△]

(山东中医药大学第二附属医院检验科, 山东济南 250001)

摘要:目的 分析脑心通胶囊调节急性脑梗死患者辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞(Th17/Treg)平衡及相关细胞因子水平的价值。方法 选取该院 2016 年 2 月至 2018 年 5 月收治的急性脑梗死患者 104 例,根据治疗方法不同分为对照组($n=52$)和观察组($n=52$)。对照组采用抗凝、降脂等对症治疗,观察组在对照组基础上联合脑心通胶囊治疗,分析 2 组患者治疗后的临床疗效。结果 观察组总有效率为 90.38%,对照组为 73.08%,观察组患者总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。2 组治疗前 Th17 比例、Treg 比例、Th17/Treg、肽素、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、血管生成素-2(Ang-2)水平组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组治疗后 Treg 比例、Ang-2 高于对照组, Th17 比例、Th17/Treg、肽素、hs-CRP 水平低于对照组($P<0.05$)。2 组治疗前简易智力状态量表(MMSE)评分、日常生活能力量表(ADL)评分组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组治疗后 MMSE 评分、ADL 评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论

脑心通胶囊可调节急性脑梗死患者外周血 Th17/Treg 平衡,降低肽素、hs-CRP 的表达,提高 Ang-2 的表达,改善患者认知功能和生活能力。

关键词:脑心通胶囊; 急性脑梗死; 辅助性 T 细胞 17; 调节性 T 细胞; 认知功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.17.011 中图法分类号:R743.9

文章编号:1673-4130(2019)17-2092-04 文献标识码:A

Value of Naoxintong capsule in regulating Th17/Treg balance and cytokine levels in patients with acute cerebral infarction*

QI Min, QU Yunyun[△]

(Department of Clinical Laboratory, Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250001, China)

Abstract: Objective To analyze the value of Naoxintong capsule in regulating the balance of helper T cell 17/regulatory T cell (Th17/Treg) and the level of cytokines in patients with acute cerebral infarction. **Methods** Totally 104 patients with acute cerebral infarction admitted to our hospital from February 2016 to May 2018 were divided into control group ($n=52$) and observation group ($n=52$) according to different treatment methods. The control group was treated with anticoagulation and lipid-lowering symptoms. The observation group was treated with Naoxintong capsule on the basis of the control group. The clinical efficacy of the two groups was analyzed. **Results** The total effective rate was 90.38% in the observation group and 73.08% in the control group. The total effective rate in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in Th17 ratio, Treg ratio, Th17/Treg, peptide, hs-CRP and Ang-2 levels between the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, Treg ratio and Ang-2 in the observation group were higher than those in the control group, while Th17 ratio, Th17/Treg, peptide and hs-CRP levels in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in MMSE score and ADL score between the two groups before treatment ($P>0.05$). The scores of MMSE and ADL in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Naoxintong capsule can regulate the balance of Th17/Treg in peripheral blood of patients

* 基金项目:山东省中医药科技发展计划项目(2017-108)。

作者简介:亓敏,女,主管技师,主要从事细胞免疫方向的研究。△ 通信作者, E-mail:604063808@qq.com。

with acute cerebral infarction, reduce the expression of peptide and hs-CRP, increase the expression of Ang-2, and improve the cognitive function and living ability of patients.

Key words: naoxintong capsule; acute cerebral infarction; helper T Cell 17; regulatory T cell; cognitive function

急性脑梗死是临床常见的急性脑血管疾病,由于脑血管狭窄或闭塞导致的脑血流中断,继而引起局灶性神经功能缺损,致死率、致残率较高^[1]。已有的研究发现,氧自由基损伤、神经元能量耗竭、神经细胞凋亡、免疫炎性反应、炎性细胞因子等参与神经功能损害过程。辅助性 T 细胞 17(Th17)主要分泌促炎性因子,调节性 T 细胞(Treg)主要分泌抗炎性因子,二者在机体内环境稳定时保持相对平衡,一旦 Th17/Treg 平衡被打破可引起多种炎症性疾病。有研究发现, Th17/Treg 失衡参与急性脑梗死的发生发展过程^[2]。

中医学理论将急性脑梗死归于“脑卒中”“中风”范畴,其基本病理机制为气虚血瘀。气虚则无力行血,多种瘀血、痰浊内生、阳化风动而致脑脉痹阻^[3]。脑心通胶囊具有益气活血、化瘀通络之功效,常应用于治疗气虚血瘀、脉络阻塞所致的缺血性脑血管疾病^[4]。本研究分析了脑心通胶囊调节急性脑梗死患者 Th17/Treg 平衡及相关细胞因子水平的价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2016 年 2 月至 2018 年 5 月收治的急性脑梗死患者 104 例,分为对照组和观察组。对照组 52 例,男 31 例,女 21 例;年龄 35~75 岁,平均(57.07±11.24)岁;发病时间 2~47 h,平均(13.02±2.11)h;梗死灶平均体积(4.98±1.48)cm³。观察组 52 例,男 28 例,女 24 例;年龄 35~75 岁,平均(56.95±11.35)岁;发病时间 2~47 h,平均(13.08±2.19)h;梗死灶平均体积(5.10±1.46)cm³。纳入标准:(1)符合中华医学会神经科学分会 2010 年制订的《各类脑血管疾病诊断要点》^[5]中相关诊断标准;(2)经 CT 检查确诊;(3)美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分>4 分;(4)3 周内无抗血小板聚集、激素、抗菌药物等免疫抑制剂或抗炎药物治疗史者。排除标准:(1)合并严重肝肾、内分泌、造血系统、神经系统疾病者;(2)合并急性、慢性感染性疾病者;(3)合并恶性肿瘤、蛛网膜下腔出血、颅内动脉瘤、短暂性脑缺血发作者;(4)过敏体质者。2 组急性脑梗死患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组采用西医常规治疗,用甘露醇脱水降颅压、尿激酶溶栓、阿司匹林抗凝、辛伐他汀调脂、胞二磷胆碱营养脑神经,并控制血压、血糖、维持水电解质平衡。观察组在对照组基础上联合脑

心通胶囊(咸阳步长制药有限公司)治疗,4 粒/次,每日 3 次。

1.2.2 检测方法 分别于治疗前、治疗 2 周后抽取患者空腹静脉血,采用流式细胞术检测 Th17 比例、Treg 比例,计算 Th17/Treg。检测仪器:美国 EB 公司 FACS Calibur 流式细胞仪。另取 1 份血标本,以转速 3 500 r/min、离心半径 10 cm 离心 10 min,分离血清检测肽素、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、血管生成素-2(Ang-2)。检测方法:ELISA 法,检测仪器为德国 BMG 公司 FLUOstar Omega 型全自动酶标仪,试剂盒生产厂家为南京建成生物工程研究所。

1.2.3 观察指标 观察 2 组患者 Th17 比例、Treg 比例、Th17/Treg、肽素、hs-CRP、Ang-2 水平变化情况。疗效评价标准:采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分评价,痊愈:评分减少>90%;显效:评分减少 90%~45%;有效:评分减少 44%~18%;无效:评分减少<18%。总有效率(%)=显效率+有效率。采用简易智力状态量表(MMSE)评分对患者治疗前和治疗后认知功能进行评价,分数越低,表示患者认知功能越差。采用日常生活能力量表(ADL)评分对患者治疗前和治疗后的生活能力进行评价,分数越低,表示患者生活能力越差。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件处理数据, Th17 比例、Treg 比例、Th17/Treg 水平等计量指标以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用两独立样本 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者疗效比较 观察组总有效率为 90.38%,对照组为 73.08%,观察组患者总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者疗效比较 $[n(\%)]$

组别	<i>n</i>	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	52	11(21.15)	14(26.92)	13(34.21)	14(26.92)	38(73.08)
观察组	52	18(34.62)	17(32.69)	12(23.08)	5(8.77)	47(90.38)
χ^2						5.216
<i>P</i>						0.022

2.2 2 组患者 Th17 比例、Treg 比例、Th17/Treg 水平比较 2 组治疗前 Th17 比例、Treg 比例、Th17/Treg 水平组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组治疗后 Treg 比例高于对照组, Th17 比例、

Th17/Treg 低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者 肽素、hs-CRP、Ang-2 水平比较 2 组治疗前肽素、hs-CRP、Ang-2 水平组间比较, 差异无统

计学意义 ($P > 0.05$)。观察组治疗后 Ang-2 水平高于对照组, 肽素、hs-CRP 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 2 组患者 Th17 比例、Treg 比例、Th17/Treg 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Th17 比例 (%)		Treg 比例 (%)		Th17/Treg	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	52	5.36 ± 0.94	3.78 ± 0.81	5.74 ± 0.85	7.24 ± 0.91	1.49 ± 0.34	0.67 ± 0.29
观察组	52	5.40 ± 0.88	3.24 ± 0.59	5.68 ± 0.91	7.95 ± 0.93	1.50 ± 0.38	0.50 ± 0.21
t		0.224	3.886	0.347	3.935	0.141	3.424
P		0.412	0.000	0.364	0.000	0.444	0.000

表 3 2 组患者 肽素、hs-CRP、Ang-2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	肽素 (pmol/L)		hs-CRP (mg/L)		Ang-2 (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	52	7.10 ± 1.74	5.12 ± 1.32	16.85 ± 3.36	13.84 ± 2.87	26.05 ± 2.84	32.14 ± 2.76
观察组	52	7.06 ± 1.82	3.55 ± 0.87	16.79 ± 3.30	8.97 ± 2.21	25.97 ± 2.93	40.05 ± 3.01
t		0.115	7.161	0.092	9.695	0.141	13.967
P		0.454	0.000	0.463	0.000	0.444	0.000

2.4 2 组患者 MMSE 评分、ADL 评分比较 2 组治疗前 MMSE 评分、ADL 评分组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组治疗后 MMSE 评分、ADL 评分高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组患者 MMSE 评分、ADL 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	MMSE 评分		ADL 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	52	17.25 ± 2.94	20.94 ± 3.17	23.10 ± 7.98	42.65 ± 9.45
观察组	52	17.11 ± 2.91	25.79 ± 3.53	23.18 ± 7.86	58.14 ± 10.21
t		0.224	7.372	0.052	8.029
P		0.404	0.000	0.480	0.000

3 讨 论

近年来随着生活方式的改变, 脑血管病的发病率逐渐升高, 由此引起的致死率、致残率较高^[6]。动脉粥样硬化、炎症反应、脂质代谢异常等参与病程进展, 患者可出现一侧肢体偏瘫、吞咽困难、失语等神经功能缺损症状, 不仅严重影响患者的生存质量, 还可加重家庭和社会的负担^[7]。西医学治疗急性脑梗死多采用抗凝、溶栓、改善循环、营养神经等对症治疗为主, 以减轻病残程度。但仍有部分患者疗效欠佳, 遗留严重的神经功能缺损^[8]。

中医学理论认为, 中风是由于气虚导致的瘀血、痰浊内生侵犯脑窍所致, 脏腑功能失调、气候骤变、劳倦内伤、过食肥甘厚味、七情过极等是其促发因素, 导

致血随气逆、脑脉痹阻, 继而引起昏仆不遂。治则以化痰通络、益气活血为法^[9]。脑心通胶囊由黄芪、丹参、红花、当归、赤芍、川芎、水蛭、地龙、全蝎、乳香、没药等中药经现代提取工艺精制而成。方中黄芪为君, 功擅补气升阳、利水消肿。丹参为臣, 可活血祛瘀、消肿止痛; 佐以红花、当归、赤芍活血通经、散瘀止痛; 川芎活血行气、祛风止痛; 水蛭活血破瘀、通经消积; 地龙清热平肝、通络止喘; 全蝎息风止痉、通络散结; 乳香、没药活血行气、消肿止痛。诸药合用, 共奏化痰通络、益气活血之功效^[10-11]。

本研究采用脑心通胶囊辅助治疗者总有效率高于采用西医常规治疗者, 提示脑心通胶囊可更好地减轻急性脑梗死患者的神经功能缺损程度。这是由于脑心通胶囊中的活血化瘀类中药可降低血液黏度, 促进侧支循环建立, 保护血管内皮细胞功能, 抑制血小板异常聚集, 防止血栓形成, 进而改善脑组织局部微循环^[12]。

有研究发现, Th17、Treg 细胞数量、功能的变化可引起机体免疫状态变化, 促发慢性炎症反应, Th17/Treg 失衡是造成自身免疫系统疾病的重要原因之一^[13]。急性脑梗死的病理基础之一是动脉粥样硬化, Th17 可引起颈动脉内膜增厚, Th17 分泌的细胞因子可促进或放大脑缺血区域的炎症损伤^[14]。与 Th17 相反, Treg 可通过分泌抑炎因子而抑制炎症反应, 调节机体免疫稳态^[15]。本研究中采用脑心通胶囊辅助治疗者治疗后 Treg 比例高于采用西医常规治疗者, Th17 比例、Th17/Treg 低于采用西医常规治疗者, 提

示脑心通胶囊可调节急性脑梗死患者外周血 Th17/Treg 平衡,维持机体免疫稳态,减轻脑组织炎性损伤。

肽素是血管加压素的前体,其性质稳定,临床常通过检测肽素水平而评估血管加压素水平。而血管加压素可收缩血管、升高血压,并参与机体应激反应^[16]。hs-CRP 是一种非特异性急性时相蛋白,当机体发生组织缺血、缺氧、炎性损伤时血清 hs-CRP 水平迅速升高,与血管炎症、动脉粥样硬化关系密切^[17]。Ang-2 可促使血管新生,有助于建立侧支循环,挽救缺血半暗带细胞活性,减轻脑组织水肿,保护神经功能^[18]。本研究中采用脑心通胶囊辅助治疗者治疗后 Ang-2 水平高于采用西医常规治疗者,肽素、hs-CRP 水平低于采用西医常规治疗者。这一结果提示,脑心通胶囊可减轻机体炎性反应,帮助建立侧支循环、改善脑血流,有利于保护神经功能。

急性脑梗死不仅可导致一侧肢体偏瘫、言语功能障碍等后遗症而降低患者的日常生活活动能力,还会引起血管性痴呆而降低认知功能^[19-20]。本研究发现,采用脑心通胶囊辅助治疗者治疗后 MMSE 评分、ADL 评分高于采用西医常规治疗者。这一结果提示,脑心通胶囊可改善急性脑梗死患者的认知功能和生活能力,进而提高其生存质量。

4 结 论

脑心通胶囊可调节急性脑梗死患者外周血 Th17/Treg 平衡,降低肽素、hs-CRP 的表达,提高 Ang-2 的表达,改善患者认知功能和生活能力。

参考文献

[1] 周锦霞,李国珍,程伟,等.大动脉粥样硬化型脑梗死与分支动脉疾病型脑梗死的临床特点对比[J].重庆医学,2017,46(4):513-516.

[2] 孙树成.脑心通胶囊治疗急性脑梗死的临床疗效[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(2):235-237.

[3] 李玉鹏,刘斌,邢成文.尤瑞克林联合依达拉奉治疗对急性脑梗死患者脑血流动力学的影响及其安全性[J].中国医药,2017,12(9):1348-1351.

[4] 杨敏慧,刘爱群,向光红.丁苯酞联合脑心通胶囊治疗脑梗死的效果及对侧支循环血流速度的影响[J].中国医药导报,2018,15(33):93-97.

[5] 中华医学会神经科学分会.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):60-61.

[6] 邹琼,杨春祥,蔡谋善.脑脉泰对皮质下缺血性脑血管病患者认知,脑白质结构 MRI 影像的影响[J].医学临床研究,2017,34(8):1575-1577.

[7] TAKAHASHI M, HASHIMOTO M, UEHARA M. Prepa-

ration of a small acute-phase cerebral infarction phantom for diffusion-weighted imaging[J]. Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi, 2018, 74(6):531-538.

[8] 林敏,王伟,洪文跃.脑心通联合依达拉奉治疗糖尿病伴脑梗死患者的临床疗效及对血管内皮功能变化影响研究[J].中国生化药物杂志,2016,36(9):112-115.

[9] 马传花,冉刚.脑心通胶囊联合依达拉奉治疗急性脑梗死临床观察[J].新中医,2016,7(3):23-25.

[10] 田怡,欧阳松,王家祺,等. Hcy, hs-CRP 与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化关系的研究[J].现代生物医学进展,2016,16(20):3853-3855.

[11] 熊维,常飞.脑心通胶囊联合丹红注射液治疗急性脑梗死的临床疗效及其机制探讨[J].华中科技大学学报(医学版),2016,45(1):74-77.

[12] 张丹莉.丁苯酞氯化钠注射液联合脑心通胶囊对急性脑卒中患者血清炎症因子水平及生活质量影响[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(2):8-10.

[13] 曲芸芸,康继,亓敏,等.脑心通胶囊对急性脑梗死患者细胞免疫功能的影响[J].中国医药科学,2018,8(5):16-18.

[14] BUTCHER M J, WASEEM T C. Smooth muscle Cell-Derived Interleukin-17C plays an atherogenic role via the recruitment of proinflammatory interleukin-17A + T Cells to the aorta[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(8):1496-1506.

[15] ARAKI Y, FURUICHI M, NOKURA H, et al. Influence of preexisting cognitive impairment on rehabilitation outcomes in patients with cerebral infarction [J]. Brain Nerve, 2018, 70(6):651-660.

[16] 朱巍,王志英,鲍洪雅,等.脑心通胶囊治疗急性脑梗死疗效及对细胞炎症因子凝血功能和血液流变学的影响[J].中华中医药学刊,2017,35(6):68-71.

[17] 李海龙,姚慧娟.血清 P-选择素、超敏 C-反应蛋白表达与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化程度及斑块性质的相关性分析[J].现代医院,2016,16(3):335-337.

[18] 杨廷海,张洪伟,殷建保,等.脑心通胶囊联合尿激酶溶栓治疗急性脑梗死的临床疗效及其对血清中 VEGF、Ang-2 的影响[J].世界中西医结合杂志,2017,12(10):1405-1407.

[19] MEMBERS W G, MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E J, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American heart association [J]. Circulation, 2016, 133(4):e38.

[20] 秦文欣,姜美玲,程谟国,等.丁苯酞软胶囊联合尤瑞克林对急性脑梗死患者血管内皮功能及日常生活能力的影响[J].中国医药科学,2018,8(10):30-32.

(收稿日期:2018-12-20 修回日期:2019-02-28)