

[文章编号] 1671-587X(2026)02-0499-08

DOI:10.13481/j.1671-587X.20260222

急性缺血性卒中患者血清中细胞因子水平和免疫状态变化及危险因素分析

尤久琳^{1,2}, 冯良枢¹, 李 鑫², 王新宇¹, 王 爽¹, 朱明勤¹, 赵灵敏¹, 苏醒麒¹, 王 晶¹, 冯加纯¹,
王 川¹, 马 迪¹

(1. 吉林大学第一医院神经内科, 吉林 长春 130021; 2. 青岛大学附属医院神经内科,
山东 青岛 266000)

[摘 要] **目的:** 探讨急性缺血性卒中 (AIS) 患者血清中细胞因子水平和免疫状态, 阐明同型半胱氨酸 (Hcy) 水平、卒中后感染和吸烟等因素对 AIS 患者免疫反应的影响。**方法:** 选取 AIS 患者共 53 例, 收集患者基础信息, 并于发病 72 h 内收集患者血清样本, 测定患者血清中各细胞因子水平, 包括 Hcy、白细胞介素 (IL)-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17A、 γ 干扰素 (IFN- γ) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)。根据 Hcy 水平三分位数、卒中发生后并发感染和吸烟情况分别进行患者分组。比较各组患者基线资料和上述细胞因子水平的差异; 采用多元线性回归模型分析 AIS 患者中各细胞因子水平与 Hcy 水平、吸烟情况及其他基线指标的相关性。**结果:** 与低水平 Hcy 组比较, 高水平 Hcy 组患者血清中 IL-6 和 IFN- γ 水平明显升高 ($P < 0.05$)。多元线性回归分析, Hcy 水平与 IFN- γ 水平间有关联 ($\beta = 0.363$, $P < 0.05$)。与非感染组比较, 感染组患者血清中 IL-4 水平明显升高 ($P < 0.01$), 血清中 IFN- γ /IL-4 比值呈降低趋势, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与非吸烟组比较, 吸烟组患者血清中 IL-2、IL-6、IL-10 和 IFN- γ 水平明显升高 ($P < 0.05$)。**结论:** AIS 患者中, 高水平 Hcy 和吸烟与患者血清中多种促炎因子水平升高有关联, 卒中后感染的发生与患者血清中抑炎性细胞因子的水平升高有关联。

[关键词] 急性缺血性卒中; 细胞因子; 免疫平衡; 同型半胱氨酸; 吸烟; 卒中后感染

[中图分类号] R743.3 **[文献标志码]** A

Changes in serum cytokine levels, immune status and risk factor analysis in patients with acute ischemic stroke

YOU Jiulin^{1,2}, FENG Liangshu¹, LI Xin², WANG Xinyu¹, WANG Shuang¹, ZHU Mingqin¹,
ZHAO Lingmin¹, SU Xingqi¹, WANG Jing¹, FENG Jiachun¹, WANG Chuan¹, MA Di¹

(1. Department of Neurology, First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China;
2. Department of Neurology, Affiliated Hospital, Qingdao University, Qingdao 266000, China)

[收稿日期] 2025-06-05 **[录用日期]** 2025-07-29

[基金项目] 吉林省科技厅自然科学基金项目 (20210101269JC, YDZJ202201ZYTS037); 吉林省财政厅医疗卫生人才专项 (JLSWSRCZX2023-89); 吉林大学第一医院第十四届院青年发展基金项目 (2023 年); 吉林大学第一医院横向课题研究项目 (2024YX0063)

[作者简介] 尤久琳 (1993—), 女, 山东省潍坊市人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事神经病学基础和临床方面的研究。

[通信作者] 马 迪, 副教授, 博士研究生导师 (E-mail: madi2017@jlu.edu.cn);

王 川, 主治医师 (E-mail: wangchuan39@126.com)

©《吉林大学学报 (医学版)》编辑部, 开放获取遵循 CC BY-NC-ND 协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

ABSTRACT Objective: To discuss the levels of cytokines and the immune status in the serum of patients with acute ischemic stroke (AIS), and to clarify the effects of factors such as homocysteine (Hcy) level, post-stroke infection, and smoking on the immune response in AIS patients. **Methods:** A total of 53 AIS patients were selected. Basic information of the patients was collected, and serum samples were collected within 72 h of onset. The levels of various cytokines in the serum of the patients were measured, including Hcy, interleukin (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, interferon- γ (IFN- γ), and tumor necrosis factor- α (TNF- α). The patients were grouped according to the tertiles of Hcy level, the occurrence of post-stroke infection, and smoking status, respectively. The differences in baseline data and the levels of the above cytokines were compared among the patients in various groups; multiple linear regression models were used to analyze the correlations between the levels of various cytokines and Hcy level, smoking status, and other baseline indicators in AIS patients. **Results:** Compared with low Hcy level group, the serum levels of IL-6 and IFN- γ in the patients in high Hcy level group were significantly increased ($P < 0.05$). Multiple linear regression analysis showed an association between Hcy level and IFN- γ level ($\beta = 0.363$, $P < 0.05$). Compared with non-infection group, the serum level of IL-4 in the patients in infection group was significantly increased ($P < 0.01$), while the IFN- γ /IL-4 ratio in serum of the patients showed a decreasing trend, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). Compared with non-smoking group, the serum levels of IL-2, IL-6, IL-10, and IFN- γ in the patients in smoking group were significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion:** In AIS patients, high Hcy level and smoking are associated with increased levels of multiple pro-inflammatory cytokines in the serum of the patients, and the occurrence of post-stroke infection is associated with increased levels of anti-inflammatory cytokines in the serum of the patients.

KEYWORDS Acute ischemic stroke; Cytokine; Immune balance; Homocysteine; Smoking; Post-stroke infection

我国脑卒中疾病负担沉重, 2020年40岁以上人群新发卒中340万例, 患病达1 780万例, 死亡230万例^[1]。免疫反应进程贯穿缺血性卒中的发生发展过程, 且二者之间交互影响: 一方面, 免疫反应通过促进动脉粥样硬化^[2-3]、引发神经免疫损伤^[4]和神经细胞凋亡等过程, 影响缺血性卒中的发生发展; 另一方面, 缺血性卒中事件可改变机体的免疫状态^[5], 进一步影响患者长期功能结局。

细胞因子水平是反映机体免疫状态的重要指标。健康状态下, 各类细胞因子可维持机体免疫平衡^[6]; 当机体免疫状态受危险因素影响时, 某种细胞因子含量过高、过低或比例失衡可引起免疫紊乱^[6], 促进脑动脉粥样硬化的发生^[2-3], 加剧脑组织的缺血性损伤^[4], 或影响卒中后感染等合并症的发生^[7]。因此, 探讨急性缺血性卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 患者免疫状态的影响因素有助于发现新的临床干预靶点。

AIS患者人群常合并长期吸烟和同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 水平过高等突出特点, 这些因素可能参与免疫调节。目前, 针对AIS患者开展吸烟对免疫或细胞因子水平影响的研究较少, 但在

肺部疾病^[8-9]、慢性疼痛^[10]和肝病^[11]患者人群中及动物^[12]或细胞^[13]等实验室研究中已发现吸烟对免疫的促炎影响。同样, Hcy与AIS患者适应性免疫关系的临床研究较少。

本研究基于AIS患者的血清数据, 分析AIS患者血清中多种细胞因子水平和免疫状态指标 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ)/白细胞介素 (interleukin, IL)-4比值, 探讨AIS患者中Hcy水平、卒中后感染和吸烟等多种危险因素对其免疫的影响, 以期对AIS患者的临床干预提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2017年10月—2019年10月于吉林大学第一医院神经内科住院的AIS患者。纳入标准: 发病时间在72 h之内, 美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分为4~13分, 患者年龄18~80岁, 并签署本研究知情同意书。

排除标准: ①并发其他颅内动脉疾病 (如动脉夹层、颅内动脉瘤和颅内血管畸形等)、自身免疫性疾病、血管炎性疾病或恶性肿瘤者; ②发病后已

进行静脉溶栓治疗或血管内机械取栓治疗者或曾接受免疫治疗者;③发病原因考虑为颅内动脉栓塞者;④明显肝功能异常者,丙氨转氨酶或天门冬氨酸转氨酶高于正常值上限的3倍;⑤明显肾功能异常者,肌酐清除率 $<0.6\text{ mL}\cdot\text{s}^{-1}$ 或血清肌酐 $>265\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$;⑥近1个月有严重外伤史或重大手术史者。患者入院时询问既往病史并记录患者年龄、高血压史和糖尿病史。于患者入院第1天使用黄色分离胶促凝管采集血液 3 mL , $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $3\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 5 min ,取上清,于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冻存。

1.2 患者生化指标测定

将患者入院后采集的血清标本送至吉林大学第一医院检验科,测定血清中低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、尿酸(uric acid, UA)和Hcy水平。使用细胞珠阵列(cytometric bead array, CBA)人辅助性T细胞(helper T cell, Th)1/Th2/Th17试剂盒(美国BD公司),根据说明书测定患者血清中细胞因子水平,包括IL-2、IL-6、IL-4、IL-10、IL-17A、IFN- γ 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)。参考试剂盒说明书制备细胞因子标准品,将捕获珠添加到各试管中,包括样品、标准品和阴性对照品,于无光室温条件下孵育 30 min 。使用流式细胞仪检测患者血清中细胞因子水平,检测前使用细胞仪设置珠进行校准。

1.3 患者分组

本研究共纳入53例患者,分别根据Hcy水平、卒中发生后并发感染情况和吸烟情况进行分组。

1.3.1 Hcy水平分组 所有患者均于入院后抽血并测定血清中Hcy水平。根据Hcy水平的三分位数,将患者分为低水平Hcy组、中水平Hcy组和高水平Hcy组。低水平Hcy组患者血清中Hcy水平 $\leq 11.3\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,共17例;中水平Hcy组患者血清中Hcy水平为 $11.3\sim 17.0\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,共18例;高水平Hcy组患者血清中Hcy水平 $\geq 17.0\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,共18例。

1.3.2 卒中发生后并发感染情况分组 感染组由以下2项标准共同定义:①存在感染的临床症状,包括尿频和尿急等尿道感染临床表现及咳嗽、咳痰和气喘等肺部感染临床表现以及发热等;②存在感染相关的实验室证据或影像学证据,包括白细胞计数 $>10\times 10^9\text{ L}^{-1}$,尿液细菌或白细胞升高,以及胸部CT提示肺部感染等。非感染组则纳入未见

感染临床症状且未出现相关实验室证据和影像学证据患者。剔除3例实验室化验或影像学检查数据缺失患者,4例有轻微感染症状但实验室化验和影像学检查难以判断有无新近感染者。最终,感染组纳入患者15例,非感染组纳入患者31例。

1.3.3 吸烟情况分组 记录患者吸烟情况。吸烟组纳入烟龄超过1年、至今未戒或戒烟不满6个月且每日吸烟数量超过10支的患者26例。非吸烟组仅包含从未吸烟的患者20例。剔除6例已戒烟超过5年者,1例仅偶尔吸烟者。

1.4 统计学分析

采用SPSS 25.0统计软件进行统计学分析,采用GraphPad Prism 7软件绘制统计图。AIS患者性别、高血压史和糖尿病史为计数资料,以 $n(\%)$ 表示,组间差异比较采用 χ^2 检验。患者年龄、LDL-C和UA水平、NIHSS评分以及细胞因子IL-2、IL-6、IL-10、IFN- γ 、IL-4、IL-17A和TNF- α 水平及IFN- γ /IL-4比值均不符合正态分布,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验,2组间比较采用Mann-Whitney U 检验。采用多元线性回归模型分析Hcy水平、吸烟和其他基线指标水平与上述细胞因子水平的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者基线资料和血清中细胞因子水平

根据患者Hcy水平分组后,3组患者的年龄、性别、高血压史、糖尿病史、吸烟史、NIHSS评分、LDL-C水平和UA水平等比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

3组患者血清中IL-6和IFN- γ 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$),IL-2、IL-10、IL-4、IL-17A和TNF- α 水平及IFN- γ /IL-4比值比较差异无统计学意义($P>0.05$)。组间两两比较,与低水平Hcy组患者比较,中水平Hcy组患者血清中IL-6水平明显升高($P<0.05$),高水平Hcy组患者血清中IL-6和IFN- γ 水平均明显升高($P<0.05$)。随着Hcy水平升高,患者血清中IL-2水平和IFN- γ /IL-4比值也呈升高趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.2 卒中后有无感染组患者基线资料和血清中细胞因子水平

卒中后感染组和非感染组患者基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。与非感染组

表 1 3 组患者基线资料

Tab. 1 Baseline data of patients in three groups

Data	Low level of Hcy group (<i>n</i> =17)	Medium level of Hcy group (<i>n</i> =18)	High level of Hcy group (<i>n</i> =18)	χ^2/Z	<i>P</i>
Gender [<i>n</i> (%)]					
Female	4(23.5)	6(33.3)	5(31.6)	0.42	0.81
Male	13(76.5)	12(66.7)	13(68.4)		
Age [<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75), year]	59(39,67)	59(35,78)	61(36,78)	0.71	0.70
NIHSS score [<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75)]	7(4,11)	9(4,11)	7.5(5,11)	0.10	0.95
Smoking [<i>n</i> (%)]	8(47.1)	13(72.2)	10(55.6)	2.38	0.31
Hypertension [<i>n</i> (%)]	10(55.6)	10(55.6)	12(66.7)	0.49	0.79
Diabetes [<i>n</i> (%)]	6(33.3)	4(22.2)	6(33.3)	0.84	0.66
LDL-C [<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75), mmol·L ⁻¹]	3.1(2.4,3.5)	2.7(2.0,3.6)	3.1(2.4,3.5)	0.63	0.73
UA[<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75), μmol·L ⁻¹]	310(238,399)	325(206,657)	310(195,442)	0.54	0.76

表 2 3 组患者血清中细胞因子水平

Tab. 2 Serum cytokine levels of patients in three groups

[*M*(*P*25,*P*75)]

Group	IL-2 [$\rho_B/(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$]	IL-6 [$\rho_B/(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$]	IL-10 [$\rho_B/(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$]	IFN- γ [$\rho_B/(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$]	IL-4 [$\rho_B/(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$]	IL-17A [$\rho_B/(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$]	TNF- α [$\rho_B/(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$]	IFN- γ / IL-4
Low level of Hcy (<i>n</i> =17)	0.63 (0.35,0.75)	2.82 (1.83,5.92)	0.87 (0.38,1.42)	0.31 (0.01,0.64)	0.46 (0.19,0.82)	3.88 (1.23,4.15)	1.48 (0.38,1.42)	0.63 (0.07,1.51)
Medium level of Hcy (<i>n</i> =18)	0.57 (0.38,1.08)	8.27 (4.43,30.34)*	1.29 (0.78,2.65)	0.52 (0.18,1.14)	0.59 (0.30,0.76)	2.83 (1.42,4.67)	1.41 (0.54,3.63)	1.07 (0.32,2.10)
High level of Hcy (<i>n</i> =18)	0.63 (0.36,1.89)	9.90 (5.25,37.04)*	1.40 (1.00,3.31)	0.98 (0.52,1.96)*	0.65 (0.42,1.05)	3.09 (1.08,4.90)	1.65 (0.43,2.63)	1.20 (0.28,3.56)
<i>H</i>	1.178	7.406	4.512	6.336	2.861	0.151	0.139	1.390
<i>P</i>	0.555	0.013	0.105	0.042	0.239	0.927	0.933	0.499

**P*<0.05 compared with low level of Hcy group.

表 3 感染组和非感染组患者基线资料

Tab. 3 Baseline data of patients in non-infection and infection groups

Data	Non-infection group(<i>n</i> =31)	Infection group(<i>n</i> =15)	χ^2/Z	<i>P</i>
Gender [<i>n</i> (%)]				
Female	9(29.0)	2(13.3)	2.23	0.24
Male	22(71.0)	13(86.7)		
Age [<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75), year]	61(54,63)	52(48,65)	0.66	0.51
NIHSS score [<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75)]	8.0(5.0,10.3)	10.0(7.0,11.0)	−0.83	0.40
Smoking [<i>n</i> (%)]	17(54.8)	11(73.3)	0.94	0.23
Hypertension [<i>n</i> (%)]	16(51.6)	12(80.0)	2.75	0.06
Diabetes [<i>n</i> (%)]	6(19.4)	6(40.0)	1.45	0.14
Hcy [<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75), mmol·L ⁻¹]	13.0(10.7,19.2)	15.7(11.4,20.8)	−1.11	0.27
LDL-C [<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75), mmol·L ⁻¹]	3.1(2.4,3.6)	2.6(2.1,2.8)	1.45	0.15
UA [<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75), μmol·L ⁻¹]	321(293,376)	349(277,364)	−0.08	0.93

患者比较, 感染组患者血清中 IL-4 水平明显升高 ($P<0.01$), IL-2、IL-6、IL-10、IL-17A 和 TNF- α 水平及 IFN- γ /IL-4 比值比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。

2.3 吸烟组和非吸烟组患者基线资料及血清中细胞因子水平

与非吸烟组患者比较, 吸烟组患者中男性比例升高 ($P<0.05$), 其余基线资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 5。与非吸烟组患者比较,

吸烟组患者血清中 IL-2、IL-6、IL-10 和 IFN- γ 水平明显升高 ($P<0.05$), IL-4、IL-17A 和 TNF- α 水平无明显变化, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 吸烟组患者 IFN- γ /IL-4 比值有升高趋势, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 6。

2.4 AIS 患者血清中细胞因子水平的影响因素

以患者年龄、性别、高血压史、糖尿病史、NIHSS 评分和 LDL-C 水平及 UA 水平等基线资料为自变量, 以 IL-2、IL-6、IL-10、IFN- γ 、IL-4、

表 4 感染组和非感染组患者血清中细胞因子水平
Tab. 4 Serum cytokine levels of patients in infection and non-infection groups [M(P25, P75)]

Group	IL-2 [$\rho_B/(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$]	IL-6 [$\rho_B/(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$]	IL-10 [$\rho_B/(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$]	IFN- γ [$\rho_B/(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$]	IL-4 [$\rho_B/(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$]	IL-17A [$\rho_B/(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$]	TNF- α [$\rho_B/(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$]	IFN- γ / IL-4
Non-infection ($n=31$)	0.46 (0.35, 0.79)	5.86 (2.05, 19.24)	1.23 (0.74, 1.59)	0.62 (0.19, 1.12)	0.48 (0.23, 0.68)	3.15 (1.42, 4.24)	0.98 (0.49, 2.20)	1.25 (0.64, 3.87)
Infection ($n=15$)	1.00 (0.37, 4.55)	7.55 (4.77, 25.34)	1.31 (0.83, 3.84)	0.59 (0.18, 1.80)	0.78 (0.58, 1.36)	3.25 (1.78, 6.37)	1.82 (0.64, 2.72)	0.90 (0.18, 1.71)
Z	-1.828	-0.867	-1.266	-0.375	-3.202	-1.184	-1.008	1.886
P	0.068	0.386	0.206	0.708	0.001	0.237	0.313	0.059

表 5 吸烟组和非吸烟组患者基线资料
Tab. 5 Baseline data of patients in smoking and non-smoking groups

Data	Non-smoking group ($n=20$)	Smoking group ($n=26$)	χ^2/Z	P
Gender [$n(\%)$]				
Female	10(50.0)	4(15.4)	6.40	0.01
Male	10(50.0)	22(84.6)		
Age [M(P25, P75), year]	59.0(43.5, 64.8)	60.5(53.5, 65.0)	-0.62	0.54
NIHSS score [M(P25, P75)]	8.0(6.0, 10.0)	10.0(6.5, 11.0)	-1.40	0.14
Diabetes [$n(\%)$]	8(40.0)	4(15.4)	3.55	0.06
Hypertension [$n(\%)$]	15(75.0)	14(53.9)	2.17	0.14
Hey [M(P25, P75), $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$]	12.45(10.30, 21.20)	15.45(11.20, 19.70)	-0.62	0.54
LDL-C [M(P25, P75), $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$]	2.97(2.41, 3.58)	2.89(2.17, 3.26)	0.81	0.53
UA [M(P25, P75), $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$]	321.0(278.5, 365.5)	331.0(263.8, 366.8)	-0.06	0.95

表 6 吸烟组和非吸烟组患者血清中细胞因子水平
Tab. 6 Serum cytokine levels of patients in smoking and non-smoking groups [M(P25, P75)]

Group	IL-2 [$\rho_B/(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$]	IL-6 [$\rho_B/(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$]	IL-10 [$\rho_B/(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$]	IFN- γ [$\rho_B/(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$]	IL-4 [$\rho_B/(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$]	IL-17A [$\rho_B/(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$]	TNF- α [$\rho_B/(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$]	IFN- γ / IL-4
Non-smoking ($n=20$)	0.40 (0.32, 0.78)	3.65 (1.66, 10.10)	1.17 (0.68, 1.42)	0.29 (0.15, 0.62)	0.60 (0.39, 1.05)	3.93 (1.00, 4.80)	1.64 (0.43, 2.63)	0.68 (0.38, 1.20)
Smoking ($n=26$)	0.66 (0.44, 1.51)	8.68 (4.67, 28.17)	1.52 (1.01, 3.48)	0.80 (0.37, 1.80)	0.57 (0.24, 0.82)	3.06 (1.54, 5.27)	1.01 (0.51, 2.38)	1.33 (0.18, 2.52)
Z	-1.995	-2.149	-2.117	-2.087	-1.131	-1.220	-0.687	-1.147
P	0.046	0.032	0.034	0.037	0.258	0.903	0.492	0.251

IL-17A 和 TNF- α 水平及 IFN- γ /IL-4 比值为因变量, 进行多元线性回归分析, 结果显示: 各种细胞因子水平均未受到任何基线指标的显著影响 ($P>0.05$)。以患者吸烟情况和 Hcy 水平为自变量, 以各细胞因子水平为因变量, 多元线性回归分析结果显示: AIS 患者血清中 IFN- γ 水平与 Hcy 水平有关联 ($\beta=0.363, P<0.05$); IFN- γ 水平与患者吸烟情况有关联 ($P<0.05$)。

3 讨论

Th 细胞广泛参与脑梗死发生发展和修复过程, 其不同亚群可分泌特征性的细胞因子, 参与不同的病理生理过程。一类亚群为促炎性 Th 细胞, 包括 Th1 和 Th17 细胞, 可通过分泌促炎细胞因子来促进炎症损伤^[3]、诱导神经细胞凋亡^[14]甚至加剧组织破坏; 另一类亚群细胞为抑炎性 Th 细胞, 包括 Th2 和调节性 T 细胞, 参与血管生成^[15]、微环境调节^[16]和神经元再生^[17]等促进修复的过程。各亚群细胞间互相拮抗, 共同维持免疫平衡。

Th1 细胞应答的关键特征是 IFN- γ 的产生。IFN- γ 参与缺血性卒中后的延迟免疫反应, 是 M1 表型胶质细胞激活的精确启动子; 活化的 M1 小胶质细胞在缺血脑组织中增殖并分泌趋化因子和炎症细胞因子, 二者交互作用, 加剧脑组织炎症^[3]。IL-2 亦由 Th1 细胞分泌, 发挥促炎作用^[3]。此外, Th1 和 Th17 细胞分泌的 IL-17A、IL-6 及 TNF- α 等细胞因子均在炎症和自身免疫进程中发挥促炎作用^[18]。Th2 细胞特征则是释放 IL-4 和 IL-10 等抑炎细胞因子发挥保护作用。IL-4 可抑制 TNF- α 、IL-6 和趋化因子等表达, 拮抗 Th1 细胞反应, 减轻缺血脑组织炎症损伤, 促进神经生成^[19], 并诱导小胶质细胞向 M2 表型极化, 从而改善脑梗死患者的长期预后^[20]。IL-10 可通过活化 B 细胞中 NF- κ B 通路抑制炎症反应, 并已被证实可减小脑梗死体积^[21]。在 AIS 患者中, 上述细胞因子之间的平衡被打破。IFN- γ /IL-4 比值可反映 Th1 和 Th2 细胞亚群的相对比重, IFN- γ /IL-4 比值升高表明 Th1 细胞占据优势, 免疫偏向促炎状态; IFN- γ /IL-4 比值降低表明 Th2 细胞占比高, 免疫偏向抑炎状态。上述细胞因子及其平衡受多方面因素调节, 包括患者 Hcy 水平及吸烟史等, 同时也影响卒中后感染的发生。

高 Hcy 血症常见于心脑血管疾病患者, Hcy 水平升高可促进 T 细胞增殖并刺激其分泌多种促炎细胞因子, 进而加速动脉粥样硬化进程^[22]。研究^[23]

表明: 体外实验中, Hcy 可影响 T 细胞中线粒体的代谢, 通过促进线粒体活性氧产生和提高线粒体膜电位, 诱导 IFN- γ 分泌; 动物模型实验中, 高 Hcy 可抑制调节性 T 细胞功能, 加速动脉粥样硬化发展。综上, Hcy 对不同 Th 细胞亚型具有不同调节作用, 可引起 Th 细胞亚群及相关细胞因子失衡, 从而导致不良结局发生。本研究结果显示: Hcy 高水平组患者血清中促炎细胞因子 IL-6 和 IFN- γ 水平明显升高, IFN- γ /IL-4 比值亦有升高趋势, 提示该组患者免疫平衡被打破, 免疫状态偏向促炎方向, Th1 特征性免疫反应可能占主导地位, 该结果为了解 Hcy 对脑梗死患者发病及预后的影响提供了参考。

感染是 AIS 的常见并发症, 以肺部感染和泌尿道感染为主, 其发病机制与卒中后免疫抑制有密切关联。导致卒中后感染的重要机制为 Th 细胞从 Th1 表型转变为 Th2 表型^[24], 其特征表现为 Th1 型细胞因子与 Th2 型细胞因子比值降低^[25]。本研究比较了感染组和非感染组 AIS 患者的免疫状态, 包括血清中多种细胞因子水平和 Th1 型细胞因子与 Th2 型细胞因子比值, 即 IFN- γ /IL-4 比值。结果显示: 感染组患者血清中 Th2 型细胞因子 IL-4 水平明显升高, 且 IFN- γ /IL-4 比值有降低趋势, 提示卒中后感染患者的免疫平衡被打破, Th2 型免疫占优势, 免疫抑制程度较重, 提示免疫抑制状态可能是卒中后感染发生的重要原因。

吸烟是脑动脉粥样硬化发生进而诱发 AIS 的重要危险因素, 其致病机制包括对血管内皮的损伤、氧化应激及其介导的免疫紊乱和血管炎症。研究^[10-11]表明: 香烟烟雾可以通过 CD40-CD40L 通路影响小鼠 Th 细胞分化, 引起多种促炎细胞增殖, 促进小鼠和人上皮细胞促炎细胞因子的表达^[11], 包括 TNF- α 、IL-17A、IL-27、IL-1 和 IL-6 等。本研究结果显示: 吸烟组患者血清中 IL-2、IL-6、IL-10 和 IFN- γ 水平明显升高, 其中 IL-2 和 IFN- γ 均为 Th1 细胞分泌的特征性细胞因子; 吸烟患者血清中 IFN- γ /IL-4 比值有升高趋势, 提示 Th1 和 Th2 细胞亚群失衡, Th1 型免疫占优势。然而, 2 组患者性别构成差异明显, 吸烟组患者以男性居多, 吸烟对 AIS 患者免疫状态的影响仍需扩大样本量进一步验证。

综上, 炎症反应贯穿 AIS 的发生发展、修复和转归过程, AIS 患者出现免疫状态紊乱, 免疫平衡

被打破。促炎性免疫细胞及相关细胞因子可促进神经系统炎症反应,导致神经损伤等不良结局;抑炎性免疫细胞及细胞因子则参与神经修复过程。抑制促炎性免疫进程的过度激活具有神经保护作用。本研究基于患者血清学化验结果,为AIS患者的免疫状态评估提供了依据。高水平Hcy和吸烟等危险因素可激活机体促炎性免疫进程,提示临床中需严格管控。但抑炎性免疫进程占比提高可能增加卒中后感染风险,因而免疫状态平衡应维持在合理范围内。由于本研究规模有限,且影响患者免疫状态的因素众多,上述因素与AIS免疫平衡的关系仍需进一步探讨。未来可进一步扩大样本量,纳入更多潜在影响因素,以进一步分析各因素对AIS患者免疫反应的影响,并开展患者预后的长期随访,从而为实际临床诊疗提供更具参考价值的数据。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

尤久琳参与研究选题、数据收集、统计学分析和论文撰写,冯良枢和李鑫参与数据整理,王新宇参与统计学分析,王爽参与数据整理,朱明勤、赵灵敏、苏醒麒和王晶参与统计学分析,冯加纯和王川参与研究选题,马迪参与研究选题、论文审阅及修改。

[参考文献]

- [1] TU W J, ZHAO Z P, YIN P, et al. Estimated burden of stroke in China in 2020 [J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(3): e231455.
- [2] JONES P W, MALLAT Z, NUS M. T-cell/B-cell interactions in atherosclerosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2024, 44(7): 1502-1511.
- [3] LAZARSKI C A, FORD J, KATZMAN S D, et al. IL-4 attenuates Th1-associated chemokine expression and Th1 trafficking to inflamed tissues and limits pathogen clearance [J]. PLoS One, 2013, 8(8): e71949.
- [4] ZHENG Y X, REN Z L, LIU Y, et al. T cell interactions with microglia in immune-inflammatory processes of ischemic stroke [J]. Neural Regen Res, 2025, 20(5): 1277-1292.
- [5] WANG H Q, ZHANG S Y, XIE L L, et al. Neuroinflammation and peripheral immunity: Focus on ischemic stroke [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 120: 110332.
- [6] DONG C. Cytokine regulation and function in T cells [J]. Annu Rev Immunol, 2021, 39: 51-76.
- [7] EMSLEY H C A, HOPKINS S J. Post-stroke immunodepression and infection: an emerging concept [J]. Infect Disord Drug Targets, 2010, 10(2): 91-97.
- [8] CHEN G, MU Q, MENG Z J. Cigarette smoking contributes to Th1/Th2 cell dysfunction *via* the cytokine milieu in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2023, 18: 2027-2038.
- [9] CHEN J, WANG X Y, SCHMALEN A, et al. Antiviral CD8⁺ T-cell immune responses are impaired by cigarette smoke and in COPD [J]. Eur Respir J, 2023, 62(2): 2201374.
- [10] HEYN J, LUCHTING B, AZAD S C. Smoking associated T-cell imbalance in patients with chronic pain [J]. Nicotine Tob Res, 2020, 22(1): 111-117.
- [11] EL-ZAYADI A R. Heavy smoking and liver [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(38): 6098.
- [12] LIANG Y, SHEN Y, KUANG L J, et al. Cigarette smoke exposure promotes differentiation of CD4⁺ T cells toward Th17 cells by CD40-CD40L costimulatory pathway in mice [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 13: 959-968.
- [13] OROSZ Z, CSISZAR A, LABINSKY N, et al. Cigarette smoke-induced proinflammatory alterations in the endothelial phenotype: role of NAD(P)H oxidase activation [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292(1): H130-H139.
- [14] SAINO O, TAGUCHI A, NAKAGOMI T, et al. Immunodeficiency reduces neural stem/progenitor cell apoptosis and enhances neurogenesis in the cerebral cortex after stroke [J]. J Neurosci Res, 2010, 88(11): 2385-2397.
- [15] ALBINI A, MARCHISONE C, DEL GROSSO F, et al. Inhibition of angiogenesis and vascular tumor growth by interferon-producing cells: a gene therapy approach [J]. Am J Pathol, 2000, 156(4): 1381-1393.
- [16] JIAN L, HU Y Q, GAO M J, et al. Promoted generation of T helper 1-like regulatory T cells after transient middle cerebral artery occlusion in type-2 diabetic mice [J]. Immunol Invest, 2023, 52(4): 482-498.
- [17] HENDRIX S, NITSCH R. The role of T helper cells in neuroprotection and regeneration [J]. J Neuroimmunol, 2007, 184(1): 100-112.
- [18] 李茵, 李晓东, 宋光元, 等. 骨髓间充质干细胞治疗自身免疫性肝炎小鼠模型的效果及其免疫调控机制 [J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(7): 1351-1357.
- [19] TIAN Y, ZHU P, LIU S S, et al. IL-4-polarized BV2 microglia cells promote angiogenesis by secreting

- exosomes[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2019, 28(4): 421-430.
- [20] LIU X R, LIU J, ZHAO S F, et al. Interleukin-4 is essential for microglia/macrophage M2 polarization and long-term recovery after cerebral ischemia [J]. *Stroke*, 2016, 47(2): 498-504.
- [21] WANG Y C, LIN S, YANG Q W. Toll-like receptors in cerebral ischemic inflammatory injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8(1): 134.
- [22] 王 维, 房砚文, 宫 萍. 急性轻型缺血性卒中患者静脉溶栓后早期神经功能恶化的危险因素分析[J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(6): 617-622.
- [23] FENG J, ZHANG Z M, KONG W, et al. Regulatory T cells ameliorate hyperhomocysteinaemia-accelerated atherosclerosis in apoE^{-/-} mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 84(1): 155-163.
- [24] FAURA J, BUSTAMANTE A, MIRÓ-MUR F, et al. Stroke-induced immunosuppression: implications for the prevention and prediction of post-stroke infections[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 127.
- [25] PRASS K, MEISEL C, HÖFLICH C, et al. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation[J]. *J Exp Med*, 2003, 198(5): 725-736.