

论著
M M I

基于磁共振血管成像的结核性脑膜炎颅内动脉损害的影像表现与宿主免疫状态的关系

余利生

中山大学附属第三医院粤东医院 神经内科 (广东梅州 514000)

【摘要】 目的：探讨基于磁共振血管成像的结核性脑膜炎(TBM)颅内动脉损害的影像表现与宿主免疫状态的关系。**方法：**选取2018年7月~2020年3月我院收治的结核性脑膜炎患者121例，依据检查结果分为重度狭窄组(19例)、中度狭窄组(35例)、轻度狭窄组(31例)和无狭窄组(36例)。采用流式细胞仪检测各组Th1、Th2、Th17、Treg细胞及血清T细胞亚群(CD4+、CD8+)水平。**结果：**较中度、轻度和正常组，重度狭窄组CD4+、Th1、Th2和Th17明显更高，而Treg和CD8+明显更低($P < 0.05$)；TBM患者颅内动脉狭窄程度与高血脂、糖尿病、高血压、CD4+、Th1、Th2和Th17呈显著正相关($P < 0.05$)。**结论：**结核性脑膜炎患者存在不同程度免疫功能缺失，其表达可作为评估颅内段狭窄的可靠指标。

关键词：磁共振血管成像；结核性脑膜炎；颅内动脉损害；影像表现；免疫状态；T细胞亚群

Relationship Between Imaging Manifestations of Intracranial Artery Damage in Tuberculous Meningitis and Host Immune Status Based on Magnetic Resonance Angiography

Yu Lisheng

Department of Neurology, Yuedong Hospital, Third Affiliated Hospital
of Sun Yat-sen University (Meizhou, Guangdong 514000)

【Abstract】 Objective: To explore the relationship between the imaging manifestation of intracranial artery damage and host immune state in tuberculous meningitis (TBM) based on magnetic resonance angiography. **Methods:** 121 patients with tuberculous meningitis admitted to our hospital from July 2018 to March 2020 were divided into severe stenosis group (19 cases), moderate stenosis group (35 cases), mild stenosis group (31 cases) and no stenosis group (36 cases). The levels of Th1, Th2, Th17, Treg cells and serum T cell subsets (CD4+, CD8+) were measured by flow cytometry. **Results:** Compared with moderate, mild and normal groups, CD4+, Th1, Th2 and Th17 in severe stenosis group were significantly higher, while Treg and CD8+ were significantly lower ($P < 0.05$). The degree of intracranial artery stenosis in TBM patients was positively correlated with hyperlipidemia, diabetes, hypertension, CD4+, Th1, Th2 and Th17 ($P < 0.05$). **Conclusion:** Patients with tuberculous meningitis have different degrees of immune function loss, and its expression can be used as a reliable index to evaluate intracranial stenosis.

Key words: magnetic resonance angiography; tuberculous meningitis; intracranial artery damage; the immune status; T cell subsets; pearson related

我国是结核病高发国之一，约占全球总数的9%，且我国多重耐药结核的负担高居全球前5。结

核病可继发引起诸多病症，其中结核性脑膜炎(TBM)为严重类型，具较高致残率和致死率^[1]。脑血管病是TBM最为常见并发症，发生率约6%~47%，其中大部分为脑梗死，可导致脑组织不可逆损伤，严重影响患者预后。颅内动脉粥样硬化性狭窄是脑梗死的重要病理机制，近来有观点认为，免疫炎症反应失调参与了颅内动脉粥样硬化发生、发

作者简介：余利生，男，广东梅州人，大学本科，副主任医师，研究方向：神经内科。

基金项目：广东省医学科学技术研究基金项目，项目编号：201811515580203。

展的基础病理环节^[2]。调节性 T 细胞(regulatory T cells , Treg) 和辅助性 T 细胞(Th) 17 等为现阶段免疫炎症反应的研究热点, 已被证实在冠心病发生、发展的基础病理环节发挥重要作用, 然而其表达改变是否与 TBM 患者颅内动脉狭窄有关, 仍缺乏系统报道^[3]。基于此背景, 本次研究拟以 TBM 患者为研究对象, 探讨其不同颅内动脉狭窄程度与其免疫状态的关系, 为后续临床预测评估 TBM 患者罹患相关脑血管病风险提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

对我院 2018 年 7 月至 2020 年 3 月我院收治的结核性脑膜炎患者 121 例, 采用磁共振成像(MRI) 检查患者颅内动脉狭窄程度, 并依据检查结果分为重度狭窄组(19 例)、中度狭窄组(35 例)、轻度狭窄组(31 例) 和无狭窄组(36 例)。纳入标准: ①均符合结核性脑膜炎的相关诊断标准; ②入组前 3 个月内未接受过动脉粥样病变相关治疗者; ③并经头部 CT 和(或) MRI 确诊; ④患者家属自愿签署知情同意书。排除标准: ①抗结核治疗无效; ②血液系统疾病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病; ③其他性质的脑膜炎; ④其他病因引起的卒中及动脉狭窄; ⑤伴有严重感染、肝肾功能异常、心血管疾病及精神性病史等。本次研究所纳入病例经我院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 颅内动脉狭窄的磁共振血管成像检查

磁共振扫描仪购置于飞利浦公司, 并采用最大密度投影技术(MIP) 和三维时间飞跃技术(3D - TOF), 不引入造影剂。MRI 诊断发现, 结核性脑膜炎患者颅内动脉狭窄程度不同, 详见图 1、图 2。

1.2.2 外周血 T 细胞亚群及辅助性 T 细胞水平测定

采集入组患者空腹(6h) 外周静脉血 5ml, 采用流式细胞仪(购置于: 美国贝克曼库尔特) 检测 Th1、Th2、Th17、Treg 细胞及血清 T 细胞亚群(CD4 +、CD8 +) 水平。采用酶联免疫吸附法测定入组患者血清 TNF - α 、IL - 6 和 IL - 17, 试剂盒购置于: 南京卡米洛生物工程有限公司。



图 1 为女性 55 岁, CE - MRA 示左侧大脑动脉 M1 段局部狭窄, 头颅 MR 示双侧侧脑室旁、半卵圆中心、右丘脑及左侧基底节区多发点状缺血、腔隙性脑梗塞。图 2 为女性 47 岁, 头颅 CE - MRA: 左侧颈内动脉起始部变细、狭窄, 颅内脑质 MRI 平扫未见异常。MRA 诊断颅内血管狭窄的标准为: 重度狭窄: 血管狭窄端血流信号中断; 中度狭窄: 血管狭窄端血流信号显著缺失; 轻度狭窄: 血流信号存在稍缺失; 正常: 血流信号无显著缺失。

1.3 观察指标

①对比三组患者外周血 T 细胞亚群及辅助性 T 细胞水平; ②采用 Pearson 相关系数进行相关性分析; ③以结核性脑膜炎患者颅内动脉狭窄为因变量采用 logistics 回归模型进行回归分析。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行数据统计。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验。分类变量采用 χ^2 检验或 Fisher 检测。采用 Pearson 相关系数进行相关性分析; 采用 logistics 回归模型进行回归分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受试者一般资料比较

观察组各亚组高血压、糖尿病人数比例、TNF - α 、IL - 6、IL - 17 水平均显著高于对照组, 且随病症分级不断增加, 数值呈逐渐上升趋势(P < 0.05), 详情见表 1。

2.2 各组外周血 T 细胞亚群及辅助性 T 细胞水平比较

观察组各亚组 CD4 +、Th1、Th2 和 Th17 显著高于对照组, Treg 和 CD8 + 显著低于对照组, 且随病症分级不断增加, 数值呈逐渐上升趋势(P < 0.05), 见表 2。

2.3 结核性脑膜炎颅内动脉狭窄的相关性分析

TBM 患者颅内动脉狭窄程度与高血脂、糖尿病、高血压、CD4 +、Th1、Th2 和 Th17 呈显著正

相关($P < 0.05$), 而与 CD8 + 和 Treg 呈显著负相关($P < 0.05$)。详情见表 3。

2.4 结核性脑膜炎颅内动脉狭窄的 logistics 回归分析

以结核性脑膜炎颅内动脉狭窄为因变量纳入 logistics 回归分析发现, 多因素回归结果显示, 糖尿病、高血压 CD4 + 、Th1、Th2 和 Th17、CD8 + 和 Treg 为独立危险因素($P < 0.05$), 详情见表 4。

表 1 两组受试者一般资料比较($n(\%)$, $\bar{x} \pm s$)

维度	无狭窄组($n=36$)	轻度狭窄组($n=31$)	中度狭窄组($n=35$)	重度狭窄组($n=19$)	χ^2/F	P 值
性别(男/女)	20/16	18/13	19/16	10/9	0.52	0.73
年龄(岁)	65.13 $\pm$ 2.57	65.72 $\pm$ 2.45	65.24 $\pm$ 2.54	65.55 $\pm$ 2.67	0.43	0.81
高血压	19(52.78)	22(70.87)	23(65.71)	15(78.95)	4.57	0.00
糖尿病	3(8.33)	11(35.48)	13(37.14)	12(63.16)	5.42	0.00
TNF- α /(ng $\cdot$ L $^{-1}$)	43.87 $\pm$ 4.62	54.32 $\pm$ 4.85	62.75 $\pm$ 5.36	79.75 $\pm$ 5.45	6.45	0.00
IL-6/(ng $\cdot$ L $^{-1}$)	48.64 $\pm$ 3.21	55.72 $\pm$ 3.37	65.64 $\pm$ 3.37	73.64 $\pm$ 3.57	5.67	0.00
IL-17/(pg $\cdot$ ml $^{-1}$)	608.72 $\pm$ 14.37	731.12 $\pm$ 14.57	791.57 $\pm$ 14.56	791.57 $\pm$ 15.47	6.87	0.00
高脂血症	5(13.89)	6(19.35)	9(25.71)	6(31.58)	0.48	0.79
饮酒	9(25.00)	8(25.81)	10(28.57)	6(31.58)	0.51	0.71
吸烟	13(36.11)	12(38.71)	13(37.14)	8(42.16)	0.64	0.65

表 2 各组外周血 T 细胞亚群及辅助性 T 细胞水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CD4 + /%	CD8 + /%	Th1 /%	Th2 /%	Th17 /%	Treg /%
重度狭窄组($n=19$)	47.65 $\pm$ 2.87	21.87 $\pm$ 1.87	5.78 $\pm$ 0.87	0.031 $\pm$ 0.005	1.76 $\pm$ 0.35	3.31 $\pm$ 0.38
中度狭窄组($n=35$)	40.67 $\pm$ 2.65	24.63 $\pm$ 2.38	4.27 $\pm$ 0.43	0.027 $\pm$ 0.001	1.50 $\pm$ 0.38	3.42 $\pm$ 0.66
轻度狭窄组($n=31$)	36.57 $\pm$ 2.47	26.12 $\pm$ 3.45	3.75 $\pm$ 0.62	0.021 $\pm$ 0.003	1.31 $\pm$ 0.35	3.72 $\pm$ 0.57
无狭窄组($n=36$)	30.78 $\pm$ 2.97	31.45 $\pm$ 1.57	3.23 $\pm$ 0.57	0.021 $\pm$ 0.001	1.01 $\pm$ 0.21	7.57 $\pm$ 0.62
F	4.67	5.75	8.75	9.64	5.78	6.86
P	0.00	0.00	0.00	0.00	0.000	0.00

表 3 结核性脑膜炎颅内动脉狭窄的相关性分析

组别	颅内动脉狭窄	
	r	P
高血脂	0.311	0.031
高血压	0.572	0.000
糖尿病	0.542	0.000
CD4 + /%	0.576	0.000
CD8 + /%	-0.645	0.000
Th1 /%	0.567	0.000
Th2 /%	0.556	0.000
Treg /%	-0.545	0.000
年龄	0.183	0.576
Th17 /%	0.488	0.000

表 4 结核性脑膜炎颅内动脉狭窄的 logistics 回归分析

变量	OR 值	95% CI	P 值
糖尿病	2.642	1.345 - 3.456	0.00
高血压	2.645	1.456 - 5.462	0.00
CD4 + /%	3.154	1.542 - 4.264	0.00
CD8 + /%	2.572	1.675 - 3.465	0.00
Th1 /%	3.124	1.456 - 4.978	0.00
Th2 /%	2.546	1.557 - 3.678	0.00
Treg /%	3.124	1.456 - 3.875	0.032
Th17 /%	2.254	1.154 - 3.456	0.052
常数项	1.278	13675 - 1.978	-

3 讨论

众所周知, T 淋巴细胞介导的慢性免疫炎症是机体抵抗结核分枝杆菌的重要环节, 而 T 淋巴细胞的功能丧失或减少是 TBM 病情发生、发展常见病理解改变。IL-6 是机体重要的中枢刺激性因子之一^[4]。IL-17 是由 CD4+ T 细胞分泌, 可通过活化 B 细胞使白细胞沉积加重, 同时可参与调控 IL-6 和 IL-8 等促炎因子表达, 进而促进动脉粥样硬化病情发展^[5]。Uslu 等^[6]证实, IL-6 和 TNF- α 在冠心病患者中表达明显上调。Th17、Treg 是一组可相互作用的 T 细胞亚群, Treg 可通过抑制炎症因子的聚集和表达在动脉粥样硬化中扮演保护角色, 而 Th17 可调控 TNF- α 、IL-17 的表达而使机体病理免疫应答被激活^[7]。

本次实验结果显示, 较中度组、轻度组和正常组, 重度组患者 CD4+、Th1、Th2 和 Th17 明显更高, 而 CD8+ 和 Treg 明显更低, 提示 TBM 患者的免疫功能的改变参与了其颅内动脉狭窄的病理发展。考虑 CD4+ T 细胞分化形成的 Th1 等亚群及各亚群之间的相互作用共同维持了机体的免疫平衡, 而 TBM 的病理发展中常伴随 T 淋巴细胞的功能丧失或减少, 这使得调节性 T 细胞分泌降低, 而更多向 Th1、Th2、Th17 分化, 而后的表达上调可继发加剧泡沫细胞聚集和平滑肌聚集, 进而激活下游炎症因子分泌同时方法炎症效应, 故随着 TBM 病情的逐渐恶化患者免疫功能亦随之降低, 而颅内动脉粥样硬化风险随之升高^[8-9]。Pearson 相关性分析发现, TBM 患者颅内动脉狭窄程度与高血脂、糖尿病、高血压、CD4+、Th1、Th2 和 Th17 呈显著正相关, 而与 CD8+ 和 Treg 呈显著负相关, 证实 TBM 患者颅内血管粥样化病变与其免疫功能缺失有关^[10]。

综上所述, 结核性脑膜炎患者免疫状态与其颅

内动脉狭窄程度密切相关, 临床可通过监测结核性脑膜炎患者外周血 T 细胞亚群及辅助性 T 细胞水平, 以对其颅内动脉狭窄状况进行评估。

参考文献

- [1] 王巧智, 龚德华. 结核病疫情现状和控制策略 [J]. 中国防痨杂志, 2017, 39(3): 198-201.
- [2] 中华医学会结核病学分会结核性脑膜炎专业委员会. 2019 中国中枢神经系统结核病诊疗指南 [J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(7): 400-408.
- [3] 王子鹏, 王敦敬, 王丽, 等. 脑脊液白细胞介素-6, 神经元特异性烯醇化酶和 S100B 蛋白在中枢神经系统感染中的诊断价值 [J]. 中国医师进修杂志, 2020, 43(5): 447-451.
- [4] 陈锐, 樊妮, 关明. 脑脊液细胞因子 IL-6 和 IL-10 表达水平在原发中枢神经系统淋巴瘤中的诊断价值 [J]. 中华检验医学杂志, 2016, 8(9): 10-15.
- [5] 吴亚梅, 王上, 朱婷娜, 等. 甲基苯丙胺对中枢神经系统炎症的影响及机制研究进展 [J]. 生命科学, 2020(8): 816-822.
- [6] USLU A U, KUCUK A, ICLI A, et al. Plasma Atherogenic Index is an Independent Indicator of Subclinical Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus [J]. Eurasian J Med, 2017, 49(3): 193-196.
- [7] 孟俊, 彭奕冰, 王学锋, 等. 多发性硬化症与 EB 病毒及白细胞介素 17/白细胞介素 23 关联性分析 [J]. 诊断学理论与实践, 2017, 7(1): 93-97.
- [8] 唐云, 张建影, 易琼, 等. 心痛泰对动脉粥样硬化兔血清 IL-1, TNF- α 及主动脉 MPO 表达的影响 [J]. 中医药导报, 2020, 360(14): 16-19.
- [9] 汤珂珂, 高祖华, 邱夏桑, 等. 2 型糖尿病动脉粥样硬化患者 CD4⁺CD28⁺ T 细胞亚群的表达及意义 [J]. 心脑血管病防治, 2015, 18(9): 75-80.
- [10] 任振军, 华玮, 居培红, 等. 百令胶囊对 COPD 患者 T 淋巴细胞亚群及炎症因子的影响 [J]. 海南医学, 2020, 31(7): 832-834.