

# 吸烟对急性缺血性脑卒中患者淋巴细胞亚群的影响

邓刚,肖君,尚珂,周罗琦,秦川,田代实

**摘要 目的:**探讨吸烟对急性缺血性脑卒中患者外周免疫细胞的影响。**方法:**纳入165例发病在72 h内的急性缺血性脑卒中患者,收集基线临床和实验室数据。采集外周血标本,采用流式细胞术分析淋巴细胞亚群的数量和百分比,并将吸烟者与非吸烟者进行比较。对不同参数进行单因素和多因素 Logistic 回归分析。采用 Spearman 分析来评估吸烟强度与淋巴细胞亚群之间的相关性。**结果:**在急性缺血性卒中患者中,与非吸烟者相比,吸烟者的B细胞数量( $P<0.001$ )和百分比更高( $P=0.009$ ),总T细胞( $P=0.013$ )和抑制性T细胞数量更高( $P=0.032$ )。单因素 Logistic 回归分析显示,吸烟与B细胞数量( $OR=3.384, 95\%CI 1.621 \sim 7.067, P=0.001$ )和百分比( $OR=2.243, 95\%CI 1.095 \sim 4.596, P=0.027$ )、T细胞数量( $OR=2.104, 95\%CI 1.055 \sim 4.196, P=0.035$ )显著相关。相关性分析显示,吸烟强度与B细胞数量、B细胞百分比、T细胞数量呈正相关( $P$ 值分别为0.002、0.009、0.012)。**结论:**吸烟是导致急性缺血性脑卒中患者外周血B细胞数量和百分比增加、T细胞数量增加的独立危险因素。

**关键词** 急性缺血性脑卒中;吸烟;淋巴细胞;免疫反应

中图分类号 R741;R743.3 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20230519

本文引用格式:邓刚,肖君,尚珂,周罗琦,秦川,田代实.吸烟对急性缺血性脑卒中患者淋巴细胞亚群的影响[J].神经损伤与功能重建,2023,18(10):579-583.

作者单位

华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科  
武汉 430030

收稿日期

2023-08-01

通讯作者

田代实

tiands@tjh.tjmu.

edu.cn

**Effect of Smoking on the Lymphocyte Subsets in Patients with Acute Ischemic Stroke** DENG Gang, XIAO Jun, SHANG Ke, ZHOU Luoqi, QIN Chuan, TIAN Daishi. Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

**Abstract Objective:** To investigate the influence of smoking on peripheral immune cells in patients with acute ischemic stroke. **Methods:** A total of 165 patients with stroke onset within 72 hours were enrolled in the present study. Baseline clinical and laboratory data were collected. Peripheral blood samples were obtained, and the count and percentages of lymphocyte subsets were analyzed by flow cytometry, allowing for comparisons between individuals who smoked or not. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed for various parameters. Spearman analysis was employed to assess the correlation between smoking intensity and lymphocyte subsets. **Results:** In patients with acute ischemic stroke, smokers exhibited notably higher count ( $P<0.001$ ) and percentage ( $P=0.009$ ) of B cells, as well as an elevated count of T cells ( $P=0.013$ ) and suppressor T cells ( $P=0.032$ ) when compared to non-smokers. Univariate logistic regression analysis showed a significant association between smoking and count ( $OR=3.384, 95\%CI 1.621 \sim 7.067, P=0.001$ ) and percentage ( $OR=2.243, 95\%CI 1.095 \sim 4.596, P=0.027$ ) of B cells, as well as T cell count ( $OR=2.104, 95\%CI 1.055 \sim 4.196, P=0.035$ ). Furthermore, correlation analysis revealed a positive association between smoking intensity and the count of B cells ( $P=0.002$ ), the percentage of B cells ( $P=0.009$ ), and the count of T cells ( $P=0.012$ ). **Conclusion:** Smoking was an independent risk factor of higher count and percentage of B cells, and a higher count of T cells in patients with acute ischemic stroke.

**Keywords** acute ischemic stroke; smoking; lymphocyte; immune response

卒中是全球范围内导致死亡和残疾的主要原因之一。大量证据表明,卒中后免疫反应对卒中预后很关键,并可能是潜在治疗靶点<sup>[1]</sup>。在急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者中,循环免疫细胞的动态变化已被报道<sup>[2]</sup>,可能与卒中的严重程度相关,并能预测卒中预后<sup>[3,4]</sup>。

吸烟是AIS发生、复发、长期残疾和死亡的确切危险因素<sup>[5]</sup>。其对脑血管系统有害影响的病理机制包括促进内皮功能障碍、全

身炎症、动脉粥样硬化和血小板聚集<sup>[6]</sup>。同时,它对免疫系统有多种复杂的作用,如升高循环中的中性粒细胞和T细胞,降低T细胞活性和免疫球蛋白<sup>[6,7]</sup>。但它对卒中中淋巴细胞亚群的影响很少被研究。本研究纳入发病在72 h内的AIS住院患者,以描述吸烟对AIS后循环淋巴细胞亚群的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

对本院单中心前瞻性收集的连续卒中患者数据库进行回顾性分析(NCT03122002)。招募在2019年3月至2020年12月期间于发病72 h内入院的AIS患者1605例。纳入标准:年龄 $\geq 18$ 岁;临床诊断为AIS并经头颅CT或核磁共振确认;发病72 h内。排除标准:已知自身免疫性或炎症性疾病或入院时有急性感染临床体征;接受静脉溶栓或机械取栓(排除治疗本身对淋巴细胞亚群的影响)。患者住院后,在次日上午5点和6点之间采血。本研究经华中科技大学同济医学院附属同济医院伦理委员会批准,并在入组前已获得患者或其代理人的书面知情同意。

## 1.2 方法

**1.2.1 资料收集** 收集所有患者的基线临床和实验室数据,包括人口统计学、病史、血压、血糖、血脂、生化指标和血浆同型半胱氨酸水平等。入院时采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评估卒中严重程度。根据TOAST标准将缺血性卒中分为3种亚型:大动脉粥样硬化(large artery atherosclerosis, LAA)、心源性栓塞(cardioembolism, CE)及其他原因(包括小动脉闭塞、其他已知原因和不明原因的缺血性卒中)。吸烟状况通过问卷调查来确定。吸烟者是指在过去一年中平均每天至少抽一支烟的患者。不吸烟者被定义为那些从不吸烟或停止吸烟超过半年的人。吸烟负担以包-年来衡量,计算方法是每天吸烟的包数乘以吸烟的年数。

**1.2.2 流式细胞学检测** 使用以下单克隆抗体进行淋巴细胞表型分析:抗CD3、抗CD4、抗CD25、抗CD127、抗CD45RA和抗CD45RO(购于美国BD Biosciences公司)。以无特异性的同型对照作为阴性对照。用FACSCanto流式细胞仪分析细胞。T细胞亚群表型分析的门控策略:B细胞(CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>)、T细胞(CD3<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>)、NK细胞(CD3<sup>-</sup>/CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>)、辅助性T细胞(Th细胞)(CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>)、抑制性T细胞(Ts细胞)(CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>)和调节性T细胞(Treg)(CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>)。计算各型淋巴细胞亚群占总白细胞的百分比。

## 1.3 统计学处理

使用SPSS统计学24.0版本(IBM公司, Armonk, NY, 美国)进行统计分析。分类变量以百分比和频率表示。连续性变量如果为正态分布,则以(均值 $\pm$ 标准差)表示,否则以中位数(四分位数范围, IQR)来表示。对于具有正态分布的变量,组间的差异采用 $t$ 检验

进行比较。分类变量和非正态分布的连续性变量的组间比较分别采用 $\chi^2$ 检验和Mann-Whitney  $U$ 秩和检验。对各组间不同的淋巴细胞亚群参数进行回归分析。首先,它们都被分为较高和较低水平(定义为 $>$ 或 $\leq$ 第三四分位数),然后进行单变量Logistic回归分析。将单因素分析中至少具有边际显著性( $P < 0.1$ )的变量纳入多因素Logistic回归分析模型。所有多因素回归模型中均纳入年龄和性别。采用Spearman方法检测吸烟强度与淋巴细胞亚群的相关性。双尾值 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般特征

共计纳入165例AIS患者,中位年龄为56岁(IQR, 50~62岁);81.8%的患者为男性;合并高血压、糖尿病、高脂血症、冠心病、房颤和卒中病史的患者分别占58.8%、25.5%、24.2%、7.9%、3.0%和15.8%;入院时NIHSS评分中位数为3分(1~5),提示本研究纳入的患者卒中严重程度较轻;目前正在吸烟的患者68例。除性别( $P=0.000$ )、TOAST分型( $P=0.004$ )和血高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平( $P=0.008$ )外,吸烟者和非吸烟者的基线特征差异无统计学意义,见表1。

### 2.2 组间比较

T细胞计数、Ts细胞计数、B细胞计数和B细胞百分比在吸烟者和非吸烟者之间存在显著差异,见表2。其他淋巴细胞亚群参数在AIS患者的吸烟者和非吸烟者之间无明显统计学差异。

### 2.2 单因素和多因素回归分析

单因素Logistic回归分析显示,吸烟与较高水平的B细胞计数( $OR=3.384$ , 95%  $CI$  1.621~7.067;  $P=0.001$ )、B细胞百分比( $OR=2.243$ , 95%  $CI$  1.095~4.596,  $P=0.027$ )和T细胞计数( $OR=2.104$ , 95%  $CI$  1.055~4.196,  $P=0.035$ )显著相关,但与Ts细胞计数( $OR=1.850$ , 95%  $CI$  0.921~3.714,  $P=0.084$ )不相关。对B细胞计数进行单因素分析,年龄、LDL-C和NIHSS的 $P$ 值均为 $< 0.01$ ,对这些变量和性别进行调整后的多因素分析显示,吸烟仍与较高的B细胞计数显著相关( $OR=4.720$ , 95%  $CI$  1.797~12.392,  $P=0.002$ )。同样,在多变量分析中,吸烟与B细胞百分比( $OR=3.194$ , 95%  $CI$  1.329~7.677,  $P=0.009$ )和T细胞计数( $OR=3.321$ , 95%  $CI$  1.300~8.483,  $P=0.012$ )的升高显著相关,见表3。

### 2.3 相关性分析

表1 AIS患者的基线特征

组别	例数	年龄/ [岁, M(IQR)]	男性/ [例(%)]	高血压/ [例(%)]	糖尿病/ [例(%)]	高脂血症/ [例(%)]	冠心病/ [例(%)]	房颤/ [例(%)]	既往卒中 病史/[例(%)]
总体	165	56(50 ~ 62)	135(81.8)	97(58.8)	42(25.5)	40(24.2)	13(7.9)	5(3.0)	26(15.8)
非吸烟者	97	59(51 ~ 65)	67(69.1)	55(56.7)	28(28.9)	23(23.7)	8(8.2)	2(2.1)	11(11.3)
吸烟者	68	57(54 ~ 63)	68(100)	42(61.8)	14(20.6)	17(25.0)	5(7.4)	3(4.4)	15(22.1)
Z/χ <sup>2</sup> 值		-0.061	24.95	0.330	1.538	0.023	0.052	0.155	3.353
P值		0.749	0.000	0.515	0.230	0.849	0.834	0.685	0.063

  

组别	吸烟强度 [包-年, M(IQR)]	TOAST分型/[例(%)]			收缩压/[mmHg, M(IQR)]	舒张压/[mmHg, M(IQR)]	血糖/[mmol/ L, M(IQR)]
		LAA	CE	其他			
总体	0(0 ~ 20)	115(69.7)	21(12.7)	29(17.6)	137(126 ~ 155)	84(77 ~ 93)	5.4(4.9 ~ 6.4)
非吸烟者	0	62(63.9)	0(10.3)	25(25.8)	134(127.5 ~ 151)	81(75 ~ 88.5)	5.33(4.88 ~ 6.05)
吸烟者	30.0(10.0 ~ 37.5)	53(77.9)	11(16.2)	4(5.9)	141.5(129.5 ~ 166.8)	85.5(78 ~ 94.5)	5.65(4.88 ~ 6.01)
Z/χ <sup>2</sup> 值		-12.017	10.570		-0.101	-0.241	-0.023
P值		0.000	0.004		0.857	0.732	0.913

  

组别	NIHSS评分/ [分, M(IQR)]	NIHSS≤5/ [例(%)]	NIHSS>6/ [例(%)]	同型半胱氨酸/ [μmol/L, M(IQR)]	总胆固醇/[mmol/ L, M(IQR)]	甘油三酯/ [mmol/L, M(IQR)]
总体	3(1 ~ 5)	138(83.6)	27(16.4)	12.8(10.8 ~ 16.2)	3.24(2.68 ~ 3.91)	1.21(0.95 ~ 1.63)
非吸烟者	2(0 ~ 4)	81(83.5)	16(16.5)	11.5(9.3 ~ 16.3)	3.37(2.87 ~ 3.90)	1.14(0.88 ~ 1.52)
吸烟者	2(0 ~ 4)	57(83.8)	11(16.2)	13.20(11.4 ~ 15.8)	3.18(2.48 ~ 3.63)	1.31(1.06 ~ 1.69)
Z/χ <sup>2</sup> 值		-0.809	0.007	-1.790	-0.063	-1.366
P值		0.698	0.584	0.066	0.811	0.162

  

组别	低密度脂蛋白胆固醇/ [mmol/L, M(IQR)]	高密度脂蛋白胆固醇/ [mmol/L, M(IQR)]	超敏C反应蛋白/ [mg/L, M(IQR)]	mRS评分/ [分, M(IQR)]	mRS 0-1/ [例(%)]	mRS 2-6/ [例(%)]
总体	1.99(1.54 ~ 2.42)	19.0(13.0 ~ 31.0)	2.05(0.83 ~ 7.85)	1(1 ~ 2)	102(61.8)	63(38.2)
非吸烟者	2.12(1.62 ~ 2.52)	0.95(0.77 ~ 1.07)	3.2(1.0 ~ 7.35)	1(1 ~ 2)	58(59.8)	39(40.2)
吸烟者	1.94(1.44 ~ 2.32)	0.78(0.73 ~ 0.99)	1.75(0.88 ~ 8.95)	1(1 ~ 2)	44(64.7)	24(35.3)
Z/χ <sup>2</sup> 值		-0.201	-2.181	-0.377	-0.263	0.478
P值		0.976	0.008	0.650	0.962	0.523

相关性分析显示,吸烟强度与B细胞数量( $r=0.245, P=0.001$ )、B细胞百分比( $r=0.167, P=0.032$ )、T细胞数量( $r=0.159, P=0.041$ )呈正相关,见表4。

### 3 讨论

卒中可触发复杂的免疫反应,包括先天免疫和适应性免疫,这在卒中后脑损伤和恢复的发病机制中至关重要<sup>[8]</sup>。脑卒中后全身免疫反应的机制尚不完全清楚,可能包括交感神经系统过度激活引起的儿茶酚胺释放增加、糖皮质激素释放以及胆碱能输出的变化等<sup>[9]</sup>。在各项研究中,卒中诱导的外周血淋巴细胞的早期变化并不一致,尽管T细胞和CD4<sup>+</sup>Th细胞的数量和百分比总是减少<sup>[10-12]</sup>。Kraft等<sup>[13]</sup>确定了一些与外周血淋巴细胞亚群(如CD4<sup>+</sup>Th细胞和CD8<sup>+</sup>Ts细胞)显著相关的临床因素,但没有对吸烟情况进行分析。

吸烟是缺血性卒中的一个独立的、可改变的危险因素<sup>[14]</sup>,吸烟强度与卒中风险之间存在剂量-反应关系<sup>[15]</sup>。

戒烟不仅可降低首次卒中的风险,而且可改善复发性缺血性卒中的预后<sup>[16]</sup>。吸烟可同时影响先天免疫反应和适应性免疫反应,并通过减弱防御性免疫或恶化致病性免疫反应,在免疫调节中具有双重作用<sup>[17]</sup>。已证实吸烟者循环T细胞总数增加<sup>[18]</sup>,而对T细胞亚群的影响尚有争议。一些研究报道,在重度吸烟者中,CD4<sup>+</sup>细胞(Th细胞)数量减少、细胞功能受损,CD8<sup>+</sup>细胞(Ts细胞)增加,CD4/CD8比值下降<sup>[19]</sup>。然而,另一项研究证实,吸烟导致CD4<sup>+</sup>细胞选择性的增加,导致CD4/CD8比值显著增加<sup>[20]</sup>。此外,吸烟对人类Treg、B细胞和NK细胞数量的影响如何,研究结果仍然相互矛盾。

本研究比较了AIS患者中吸烟者和非吸烟者的淋巴细胞亚群,发现吸烟者的T细胞计数、B细胞计数和B细胞百分比显著高于非吸烟者。在校正年龄、性别、NIHSS和其他不平衡因素之后仍然如此。此外,本研究发现上述这些淋巴细胞亚群参数与吸烟强度之间存在线性相关。



表2 AIS患者的淋巴细胞亚群分布

组别	例数	T细胞/ ( $\bar{x}\pm s$ )	T细胞百分比/ [%，M(IQR)]	Th细胞/ [M(IQR)]	Th细胞百分比/ [%，M(IQR)]	Ts细胞/ [M(IQR)]
总体	165	1 087.34±379.45	71.46(66.07 ~ 76.57)	697.0(560.0 ~ 925.3)	47.61(41.75 ~ 52.91)	317.3(247.5 ~ 409.8)
非吸烟者	97	1 021.2±383.0	71.3(65.7 ~ 76.9)	665.0(555.0 ~ 914.6)	47.4(41.1 ~ 52.9)	300.0(216.5 ~ 380.0)
吸烟者	68	1 175.9±394.7	71.1(62.3 ~ 76.1)	736.0(562.5 ~ 940.8)	46.9(40.1 ~ 50.9)	353.8(253.3 ~ 429.8)
$t/\chi^2/Z$ 值		-2.018	-1.311	-1.142	-1.024	-1.621
P值		0.013	0.422	0.275	0.701	0.032

  

组别	Ts细胞百分比[%，M(IQR)]	Th/Ts	Treg 百分比	B细胞	B细胞百分比
总体	21.39(17.13 ~ 24.57)	2.31(1.85 ~ 2.83)	4.54(3.84 ~ 5.28)	205.0(154.5 ~ 275.0)	13.36(10.57 ~ 16.80)
非吸烟者	21.4(17.0 ~ 24.0)	2.38(1.82 ~ 2.81)	4.61(3.99 ~ 5.17)	179.0(124.5 ~ 241.5)	13.8(10.6 ~ 15.1)
吸烟者	21.8(17.1 ~ 24.0)	2.36(1.98 ~ 3.20)	4.64(3.88 ~ 5.43)	245.5(170.8 ~ 327.5)	15.3(10.8 ~ 19.5)
$t/\chi^2/Z$ 值	-0.320	-0.002	-0.300	-3.229	-2.746
P值	0.614	0.309	0.734	<0.001	0.009

  

组别	NK 细胞	NK 细胞百分比
总体	178.5(126.8 ~ 268.8)	13.6(8.79 ~ 18.9)
非吸烟者	179.0(129.0 ~ 260.0)	12.8(7.9 ~ 18.9)
吸烟者	191.0(124.0 ~ 272.8)	13.9(8.8 ~ 18.1)
$t/\chi^2/Z$ 值	-0.008	-0.668
P值	0.951	0.517

与之前健康受试者中的报道一致<sup>[18]</sup>，本研究发现吸烟与 AIS 患者中更高的 T 细胞数量相关，并与吸烟强度存在剂量反应关系。吸烟者的 Ts 细胞计数增加，但在校正年龄、性别和 NIHSS 后，其显著性消失。辅助性 T 细胞计数和百分比、CD4/CD8 比值在吸烟者和非吸烟者中均无差异，这与一项针对健康受试者<sup>[21]</sup>的研究相一致，但也有另外一些研究得出了相反的结论<sup>[18,22]</sup>。吸烟强度差异可能是导致这种反差的原因之一，因为既往研究发现，外周血 T 细胞亚群在轻度（10 ~ 19 包·年）与中度吸烟者（20 ~ 49 包·年）中没有差异，但在重度吸烟者（50 ~ 120 包·年）中观察到 CD4/CD8 的减少<sup>[23]</sup>。而在本研究中，吸烟强度较低，中位数仅为 30.0（10.0 ~ 37.5）包·年。这也可能是本研究两组

中调节性 T 细胞、幼稚 T 细胞、记忆性 T 细胞和 HLA-DR<sup>+</sup>T 细胞无明显差异的原因之一。当然也有可能是本研究的样本量较小，无法检测出差异。此外，在本研究中未进一步分析 Th 细胞的分类，即 Th1、Th2 和 Th17 细胞的数量和分布情况。

类似地，在 AIS 患者中，吸烟者具有更高的 B 细胞数量和百分比；这与几项针对健康人群的研究相一致<sup>[18,22,24]</sup>。Jubri 等<sup>[22]</sup>认为 B 细胞的增加源于 CD4<sup>+</sup>细胞（Th 细胞）的增加，后者可由香烟糖蛋白诱导，然后向 B 细胞传递信号以产生抗体。然而，在本研究中，B 细胞的增加是在 CD4<sup>+</sup>细胞没有升高的情况下，这提示了其他可能的机制。

本研究未观察到 2 组间 NK 细胞数量和百分比的差异，而既往研究结果也不尽一致。吸烟者 NK 细胞的变化可能会因不同的疾病环境、采取不同的 NK 细胞表面标记物而有所不同。

本研究有几个局限性。首先，样本量较小，可能无法检测到某些淋巴细胞亚群的差异。其次，本研究未

表3 AIS患者B细胞、B细胞百分比、T细胞和Ts细胞的 Logistic 回归分析

	单因素回归					多因素回归				
	B 值	Wald 值	OR 值	95%CI	P 值	B 值	Wald 值	OR 值	95%CI	P 值
B 细胞	1.242	10.724	3.384	1.621 ~ 7.067	0.001	1.722	11.764	4.720	1.797 ~ 12.392	0.002 <sup>①</sup>
B 细胞百分比	0.899	5.840	2.243	1.095 ~ 4.596	0.027	1.289	7.654	3.194	1.329 ~ 7.677	0.009 <sup>②</sup>
T 细胞	0.622	3.143	2.104	1.055 ~ 4.196	0.035	0.853	4.030	3.321	1.300 ~ 8.483	0.012 <sup>③</sup>
Ts 细胞	0.496	1.959	1.850	0.921 ~ 3.714	0.084	0.375	0.858	1.557	0.724 ~ 3.347	0.257 <sup>②</sup>

表4 AIS患者吸烟强度与淋巴细胞亚群的相关性分析

	B 细胞	B 细胞百分比	T 细胞	T 细胞百分比	Th 细胞	Th 细胞百分比	Ts 细胞	Ts 细胞百分比	Treg	NK 细胞	NK 细胞百分比
r 值	0.245	0.167	0.159	-0.074	0.066	-0.029	0.142	-0.064	0.033	0.040	-0.034
P 值	0.001	0.032	0.041	0.343	0.401	0.712	0.070	0.415	0.671	0.614	0.665

对某些淋巴细胞亚群进行检测,如Th1、Th2和Th17细胞等。第三,本研究未动态检测AIS中淋巴细胞亚群的时间变化。第四,未能校正某些可能的混杂因素,如糖尿病治疗药物等。第五,本研究排除了静脉溶栓和机械取栓的AIS患者,因此未能研究这些治疗措施对淋巴细胞亚群的影响。最后,纳入的卒中患者的症状整体较轻,NIHSS评分较低,因此本研究结果对整个AIS人群的适用性存疑。

总之,本研究发现吸烟与AIS患者循环中较高的B细胞数量和百分比,以及较高的T细胞数量独立相关。由于卒中后淋巴细胞的反应参与了卒中后神经损伤及恢复的病理生理过程,本研究可有助于进一步理解吸烟导致卒中不良预后的机制;同时,通过免疫学干预纠正这些淋巴细胞亚群改变,有可能为AIS的治疗提供新的思路。下一步还需要更大样本量的研究、纳入更严重程度卒中患者,以及进行更详细的淋巴细胞亚群分类分析来证实本研究的结果。

### 参考文献

- [1] Zera KA, Buckwalter MS. The local and peripheral immune responses to stroke: implications for therapeutic development[J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17: 414-435. DOI: 10.1007/s13311-020-00844-3.
- [2] Krishnan S, O'Boyle C, Smith CJ, et al. A hyperacute immune map of ischaemic stroke patients reveals alterations to circulating innate and adaptive cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 203: 458-471. DOI: 10.1111/cei.13551.
- [3] Wang Y, Liu J, Wang X, et al. Frequencies of circulating B- and T-lymphocytes as indicators for stroke outcomes[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 2509-2518. DOI: 10.2147/NDT.S148073.
- [4] 肖兴莉,陈秀.入院早期中性粒细胞/淋巴细胞水平对急性脑梗死病情评估及预后判断的价值[J].*神经损伤与功能重建*, 2021, 16: 231-233. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200694.
- [5] Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention[J].*Circ Res*, 2017, 120: 472-495. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308398.
- [6] Qiu F, Liang CL, Liu H, et al. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down?[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 268-284. DOI: 10.18632/oncotarget.13613.
- [7] Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity[J]. *J Autoimmun*, 2010, 34: J258-J265. DOI: 10.1016/j.jaut.2009.12.003.
- [8] Famakin BM. The immune response to acute focal cerebral ischemia and associated post-stroke immunodepression: a focused review[J]. *Aging*

- Dis*, 2014, 5: 307-326. DOI: 10.14336/AD.2014.0500307.
- [9] Chamorro A, Amaro S, Vargas M, et al. Catecholamines, infection, and death in acute ischemic stroke[J]. *J Neurol Sci*, 2007, 252: 29-35. DOI: 10.1016/j.jns.2006.10.001.
- [10] Iadecola C, Buckwalter M, Anrather J. Immune responses to stroke: mechanisms, modulation, and therapeutic potential[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130: 2777-2788. DOI: 10.1172/JCI135530.
- [11] Li Y, Zhu Z, Huang T, et al. The peripheral immune response after stroke-A double edge sword for blood-brain barrier integrity[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24: 1115-1128. DOI: 10.1111/cns.13081.
- [12] Zera K, Buckwalter M. The Local and Peripheral Immune Responses to Stroke: Implications for Therapeutic Development[J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17: 414-435. DOI: 10.1007/s13311-020-00844-3.
- [13] Kraft P, Drechsler C, Schuhmann M, et al. Characterization of Peripheral Immune Cell Subsets in Patients with Acute and Chronic Cerebrovascular Disease: A Case-Control Study[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 25433-25449. DOI: 10.3390/ijms161025433.
- [14] Shah R, Cole J. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2010, 8: 917-932. DOI: 10.1586/erc.10.56.
- [15] Markidan J, Cole J, Cronin C, et al. Smoking and Risk of Ischemic Stroke in Young Men[J]. *Stroke*, 2018, 49: 1276-1278. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018859.
- [16] Fagerström K. The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation[J]. *Drugs*, 2002, 62 Suppl 2: 1-9. DOI: 10.2165/00003495-200262002-00001.
- [17] Alrouji M, Manouchehrinia A, Gran B, et al. Effects of cigarette smoke on immunity, neuroinflammation and multiple sclerosis[J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 329:24-34. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2018.10.004.
- [18] Andreoli C, Bassi A, Gregg E, et al. Effects of cigarette smoking on circulating leukocytes and plasma cytokines in monozygotic twins[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2015, 53:57-64. DOI: 10.1515/cclm-2013-0290.
- [19] Robbins C, Franco F, Mouded M, et al. Cigarette smoke exposure impairs dendritic cell maturation and T cell proliferation in thoracic lymph nodes of mice[J]. *J Immunol*, 2015, 180: 6623-6628. DOI: 10.4049/jimmunol.180.10.6623.
- [20] Tollerud D, Clark J, Brown L, et al. The effects of cigarette smoking on T cell subsets. A population based survey of healthy caucasians[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1989, 139: 1446-1451. DOI: 10.1164/ajrccm/139.6.1446.
- [21] Elisia I, Lam V, Cho B, et al. The effect of smoking on chronic inflammation, immune function and blood cell composition[J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 19480. DOI: 10.1038/s41598-020-76556-7.
- [22] Jubri Z, Latif A, Top A, et al. Perturbation of cellular immune functions in cigarette smokers and protection by palm oil vitamin E supplementation[J]. *Nutr J*, 2013, 12: 2. DOI: 10.1186/1475-2891-12-2.
- [23] Ginns L, Goldenheim P, Miller L, et al. T-lymphocyte subsets in smoking and lung cancer: Analysis of monoclonal antibodies and flow cytometry[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1982, 126: 265-269. DOI: 10.1164/arrd.1982.126.2.265.
- [24] Mili F, Flanders WD, Boring JR, et al. The associations of race, cigarette smoking, and smoking cessation to measures of the immune system in middle-aged men[J]. *Clin Immunol Immunopathol*, 1991, 59: 187-200. DOI: 10.1016/0090-1229(91)90017-5.

(本文编辑:王晶)