

本文引用: 蔡润泽, 曹芳茜, 姚艳丽, 等. Th17/Treg 细胞功能轴在抑郁性精神压力诱导老年人动脉粥样硬化中的中介效应[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(5): 404-410. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.05.006.

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2023)31-05-0404-07

## Th17/Treg 细胞功能轴在抑郁性精神压力诱导老年人动脉粥样硬化中的中介效应

蔡润泽<sup>1</sup>, 曹芳茜<sup>1</sup>, 姚艳丽<sup>1</sup>, 张 华<sup>1,2</sup>, 刘振东<sup>1,2</sup>, 张春菊<sup>1</sup>

(1. 山东第一医科大学临床与基础医学院, 山东省济南市 250117; 2. 山东省医学科学院基础医学研究所, 山东省济南市 250062)

**[摘要]** **[目的]** 探讨 Th17/Treg 细胞功能轴在抑郁性精神压力诱导老年人动脉粥样硬化中的中介效应。**[方法]** 2018 年 5 月—2019 年 8 月在山东济南地区入选 60 岁及以上社区老年受试者 539 例, 采用老年抑郁量表(GDS)评估受试者的抑郁性精神压力。依据 GDS 得分五分位将受试者分为低抑郁压力组( $n=349$ )和高抑郁压力组( $n=190$ )。采用颈总动脉内膜中膜厚度(CCA-IMT)及颈-股动脉脉搏波传导速度(cfPWV)评估动脉粥样硬化和僵硬程度。检测受试者高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及外周血 Th17 和 Treg 细胞频率及其效应因子。**[结果]** 与低抑郁压力组比较, 高抑郁压力组的 CCA-IMT、cfPWV、hs-CRP、Th17 细胞频率、白细胞介素 17(IL-17)、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、IL-6、IL-23、维甲酸相关核孤儿受体(ROR $\gamma$ t)mRNA 表达及 Th17/Treg 细胞比率分别升高了 24.58%、18.22%、51.59%、44.79%、77.60%、55.94%、61.49%、41.13%、72.11% 和 150.00% (均  $P<0.001$ ); Treg 细胞频率、IL-10、转化生长因子  $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)及叉头框蛋白 P3(Foxp3)mRNA 表达分别下降了 36.53%、32.96%、27.65% 和 35.35% (均  $P<0.001$ )。校正混杂因素后, GDS 得分与 CCA-IMT、cfPWV、hs-CRP、Th17 细胞频率、IL-17、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-23、ROR $\gamma$ t mRNA 表达水平及 Th17/Treg 细胞比率呈独立正相关(均  $P_{校正}<0.001$ ), 与 Treg 细胞频率、IL-10、TGF- $\beta$ 1 及 Foxp3 mRNA 表达水平呈独立负相关(均  $P_{校正}<0.001$ )。Hayes Process 分析结果显示, hs-CRP、Th17/Treg 功能轴相关指标在 GDS 与 CCA-IMT 和 cfPWV 之间具有显著的中介调控作用(均  $P_{校正}<0.001$ )。**[结论]** 抑郁性精神压力是老年人动脉粥样硬化的独立危险因素。慢性炎症反应可能是抑郁性精神压力诱导老年人动脉粥样硬化重要的中介调控因子。

**[关键词]** 抑郁性精神压力; 动脉粥样硬化; 慢性炎症; 中介效应

**[中图分类号]** R5

**[文献标识码]** A

### Mediating effect of Th17/Treg cell functional axis on arteriosclerosis induced by depressive stress in the elderly

CAI Runze<sup>1</sup>, CAO Fangqian<sup>1</sup>, YAO Yanli<sup>1</sup>, ZHANG Hua<sup>1,2</sup>, LIU Zhendong<sup>1,2</sup>, ZHANG Chunju<sup>1</sup>

(1. School of Clinical and Basic Medical Sciences, Shandong First Medical University, Jinan, Shandong 250117, China; 2. Institute of Basic Medicine, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan, Shandong 250062, China)

**[ABSTRACT]** **Aim** To explore the mediating effect of Th17/Treg cell functional axis on arteriosclerosis induced by depressive stress in older adults. **Methods** From May 2018 to August 2019, 539 older individuals aged 60 and above were enrolled in community in Jinan area, Shandong. Geriatric depression scale (GDS) was used to evaluate depressive stress of the participants. According to the quintile of the GDS scores, participants were divided into low depressive stress group ( $n=349$ ) and high depressive stress group ( $n=190$ ). Common carotid intima-media thickness (CCA-IMT) and carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) were used to assess arteriosclerosis and stiffness. The serum level of high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and the frequencies of peripheral blood Th17 and Treg cells and relative cytokines

**[收稿日期]** 2022-08-11

**[修回日期]** 2023-01-09

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81973139); 山东省大学生创新创业训练计划项目(S202110439131); 山东省自然科学基金项目(ZR2022MH179); 山东省医药卫生科技发展计划项目(202103010686)

**[作者简介]** 蔡润泽, 研究方向为心脑血管病, E-mail: 3449426763@qq.com。通信作者张春菊, 副教授, 研究方向为动脉粥样硬化病理生理机制, E-mail: zhangchunju94@163.com。

were detected. **Results** Compared with the low depressive stress group, CCA-IMT, cfPWV, Th17 cell frequencies, the levels of hs-CRP, interleukin-17 (IL-17), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), IL-6 and IL-23, the expression of retinoic acid receptor-related orphan receptory $\gamma$ t (ROR $\gamma$ t) mRNA, and the ratio of Th17/Treg cells in the high depressive stress group increased by 24.58%, 18.22%, 51.59%, 44.79%, 77.60%, 55.94%, 61.49%, 41.13%, 72.11% and 150.00% respectively; while the Treg cell frequencies, the levels of IL-10 and transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), and the expression of forkhead box protein P3 (Foxp3) mRNA decreased by 36.53%, 32.96%, 27.65% and 35.35% respectively (all  $P < 0.001$ ). After adjusting for confounding factors, GDS score was independently and positively correlated with CCA-IMT, cfPWV, Th17 cell frequencies, hs-CRP, IL-17, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-23, ROR $\gamma$ t mRNA expression, and Th17/Treg cells ratio, whereas it was independently negatively correlated with Treg cell frequencies, IL-10, TGF- $\beta$ 1, and Foxp3 mRNA expression (all  $P < 0.001$ ). The results of Hayes Process analysis showed that hs-CRP, Th17/Treg cells ratio, IL-17, and IL-10 played significant mediating roles in the correlations of GDS with CCA-IMT and cfPWV. **Conclusions** Depressive stress is an independent risk factor for arteriosclerosis in the elderly. Chronic inflammation may be an important mediating effector in the process of arteriosclerosis induced by depressive stress.

[KEY WORDS] depressive stress; arteriosclerosis; chronic inflammation; mediating effect

动脉粥样硬化是造成老年人死亡和生活质量下降的主要危险因素之一。精神性压力,特别是抑郁性精神压力是老年人常见的心理精神性问题。研究表明<sup>[1]</sup>,抑郁性精神压力与动脉粥样硬化的发生发展密切相关。但抑郁性精神压力增加动脉粥样硬化发生发展风险的潜在机制仍未阐明。Yang等<sup>[2]</sup>研究发现,辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)/调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)功能轴失衡可显著促进动脉粥样硬化的发生与发展。而慢性精神性压力是免疫系统稳态失衡的重要危险因素<sup>[3]</sup>。但抑郁性精神压力是否通过Th17/Treg细胞功能轴诱导老年人动脉发生硬化,目前尚不清楚。本研究旨在探讨Th17/Treg细胞功能轴在抑郁性精神压力诱导老年人动脉粥样硬化的中介效应。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究受试者

2018年5月—2019年8月在山东济南地区入选60岁及以上社区老年受试者539例,其中,男性223例,女性316例,年龄 $70.27 \pm 5.56$ 岁。高血压定义为未服用降压药的情况下,收缩压 $\geq 140$  mmHg和(或)舒张压 $\geq 90$  mmHg,或正在服用降压药物。糖尿病为空腹血糖 $\geq 7.0$  mmol/L,或随机血糖 $\geq 11.1$  mmol/L,或正在服用降糖药物<sup>[4]</sup>。吸烟为累积吸烟超过100支。饮酒为在过去饮酒超过6个月,且平均每周不少于1次<sup>[5]</sup>。排除标准:各种精神性疾病、痴呆症、帕金森病、脑梗死、脑出血、脑肿瘤、继发性高血压、心肌梗死、心力衰竭、肾功能不全和透析治疗、结缔组织疾病、恶性肿瘤、严重肝脏疾病、不能到诊所就诊以及不愿或难以提供知情同

意书。本研究严格遵守《赫尔辛基宣言》规定的道德原则,并通过山东省医学科学院基础医学研究所伦理委员会审查通过。所有受试者均已签署知情同意书。

### 1.2 抑郁性精神压力的判定及分组

采用老年抑郁量表15(geriatric depression scale-15, GDS-15)简表评估受试者的抑郁性精神压力。该简表广泛适用于对老年人的慢性抑郁性精神压力的评估,具有较好的信度和效度,其Cronbach's  $\alpha$ 为0.895<sup>[6]</sup>。GDS-15简表包含15个条目,每个条目的答案为“是”和“否”,分别得1分和0分,总得分为0~15分,得分越高表示抑郁性精神压力越严重。鉴于本研究对象是从社区入选的老年受试者,大部分受试者只是存在抑郁性的精神压力而不是抑郁症患者,为充分阐明高抑郁性精神压力与慢性炎症反应水平及动脉粥样硬化的关系,本研究依据GDS得分五分位将受试者分为低抑郁压力组( $Q_{1+2+3}$ , 349例)和高抑郁压力组( $Q_{4+5}$ , 190例)。

### 1.3 颈动脉内膜中膜厚度检测

采用动脉内膜厚度和弹性作为评估指标。采用装备有7.5 MHz线性阵检测探头以及心电图触发装置的GE7高分辨率超声检测仪(GE Medical Systems Ultrasound Israel Ltd.)检测受试者的左、右侧颈总动脉。由经验丰富的临床超声医生进行检查。通过对记录左、右颈动脉的二维超声图像进行测量,评估颈动脉内膜中膜厚度(common carotid artery intima-media thickness, CCA-IMT)。测量前壁、侧壁和中壁获得三个界面的二维超声图像,采用测量的最大IMT值进行后续分析。

### 1.4 颈-股动脉脉搏波传导速度测定

颈-股动脉脉搏波传导速度(carotid femoral pulse wave velocity, cfPWV)是测量动脉僵硬度的金

指标<sup>[7]</sup>。采用 AtCor 型脉搏波传导速度检测仪进行检测。受试者去枕平卧,将 cfPWV 压力感受器置于右侧颈动脉和股动脉搏动最明显的部位,测量这两点间的体表距离输入计算机。采集连续 3 个清晰的波形,计算机自动计算结果以备后续分析。所有测量均由对仪器操作熟练的调查员完成。

### 1.5 外周血 Th17 及 Treg 细胞频率检测

使用含有 0.2 mL 肝素钠的收集试管对所有受试者抽取隔夜空腹静脉血样,并在 2 h 内处理,外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)用 Ficoll 密度梯度法纯化。将 PBMC 等量加入试管进行表面染色和细胞内染色。细胞在 4℃ 下与藻红蛋白结合的抗 CD4<sup>+</sup>细胞孵育 20 min 以检测 Th17 细胞;与周甘叶绿素蛋白结合的抗 CD4<sup>+</sup>和异硫氰酸荧光素结合的抗 CD25<sup>+</sup>细胞共同孵育 30 min 以检测 Treg 细胞。表面染色后,固定和渗透/破膜后用异硫氰酸荧光素结合的抗人白细胞介素 17(interleukin-17, IL-17)(Th17 细胞)或藻红蛋白结合的抗人叉头框蛋白 P3(forkhead box P3, Foxp3, Treg 细胞)染色。用磷酸盐缓冲溶液洗涤后,对染色细胞进行再悬浮后用流式细胞仪分析。

### 1.6 RT-PCR 反应

Trizol 法提取总 RNA,由总 RNA 反转录得到 cDNA。维甲酸相关核孤儿受体(retinoid related orphan receptor gamma t, ROR $\gamma$ t)的引物序列为正向 5'-TGA GAA GGA CAG GGA GCC AA-3',反向 5'-CCA CAG ATT TTG CAA GGG ATC A-3';Foxp3 的引物序列为正向 5'-GAG AAG CTG AGT GCC ATG CA-3',反向 5'-AGA GCC CTT GTC GGA TGA T-3';内参 GAPDH 的引物序列为正向 5'-ACC CAG AAG ACT-3',反向 5'-TTC TAG ACG GCA GGT CAG GT-3'。采用 ABI Prism 7900 基因序列检测分析系统生成标准曲线并完成分析。采用管家基因 GAPDH 进行标化。

### 1.7 酶联免疫吸附试验

采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(Bender MedSystems, Vienna, Austria)测定血清高敏 C 反应蛋白(high sensitive C-reaction protein, hs-CRP)以及 Th17 细胞效应因子 IL-17、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )、IL-6、IL-23 和 Treg 细胞效应因子 IL-10、转化生长因子  $\beta$ 1(transforming growth factor  $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)。IL-17 最小检测质量浓度为 0.5 ng/L, IL-6 为 1.0 ng/L, IL-10 为 1.0 ng/L, IL-23 为 1.0 ng/L, TNF- $\alpha$  为小于 4.0 ng/L, TGF- $\beta$ 1 为 1.0 ng/L。所有样品均检测 2 遍,取平均值进行后续分析。

### 1.8 统计学处理

连续性变量采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 Student's *t* 检验。分类变量采用例数及百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Pearson 相关分析评估两个连续变量之间的相关性,采用多元线性逐步回归分析可能的独立影响因素。采用 Hayes Process 程序分析慢性炎症的中介效应。所有分析均采用 SPSS 26.0 软件包完成。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线资料

与低抑郁压力组比较,高抑郁压力组患者的吸烟率、高血压史、收缩压、舒张压、心率、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDLC)及空腹血糖水平显著升高( $P < 0.05$ ;表 1)。

表 1. 一般临床资料比较

Table 1. Comparison of general clinical data

基线资料	低抑郁压力组 ( <i>n</i> = 349)	高抑郁压力组 ( <i>n</i> = 190)	<i>t</i> / $\chi^2$ 值	<i>P</i>
年龄/岁	70.05 $\pm$ 5.57	70.66 $\pm$ 5.55	1.204	0.229
男性[例(%)]	154(44.13)	69(36.32)	3.094	0.079
吸烟/[例(%)]	22(6.30)	38(20.00)	23.328	0.000
饮酒/[例(%)]	98(20.08)	46(24.21)	0.941	0.332
高血压史/ [例(%)]	261(74.79)	168(88.42)	14.083	0.000
降压治疗/ [例(%)]	174(49.86)	110(57.89)	3.819	0.074
糖尿病史/ [例(%)]	49(14.04)	26(13.68)	0.013	0.909
降糖治疗/ [例(%)]	29(8.31)	17(8.95)	0.064	0.800
体质指数/ (kg/m <sup>2</sup> )	24.98 $\pm$ 3.18	25.41 $\pm$ 3.37	1.466	0.143
收缩压/mmHg	142.37 $\pm$ 16.51	152.94 $\pm$ 16.17	7.157	0.000
舒张压/mmHg	72.31 $\pm$ 10.86	75.53 $\pm$ 11.11	3.265	0.001
心率/(次/min)	70.79 $\pm$ 6.34	72.41 $\pm$ 5.89	2.907	0.004
TC/(mmol/L)	4.7 $\pm$ 0.76	4.91 $\pm$ 0.74	3.014	0.003
高密度脂蛋白胆 固醇/(mmol/L)	1.23 $\pm$ 0.32	1.23 $\pm$ 0.31	0.116	0.908
LDLC/(mmol/L)	2.79 $\pm$ 0.59	3.01 $\pm$ 0.54	4.308	0.000
TG/(mmol/L)	1.59 $\pm$ 0.57	1.69 $\pm$ 0.60	1.984	0.048
空腹血糖/ (mmol/L)	5.64 $\pm$ 1.10	5.88 $\pm$ 1.28	2.287	0.023

2.2 两组动脉粥样硬化指标和 Th17/Treg 功能轴指标水平

与低抑郁压力组比较,高抑郁压力组的颈动脉厚度和僵硬度、hs-CRP、Th17 细胞频率、IL-17、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-23、Th17/Treg 比值及 ROR $\gamma$ t mRNA 表达

分别升高了 24.58%、18.22%、51.59%、44.79%、77.60%、55.94%、61.49%、41.13%、150.00% 和 72.11% (均  $P<0.001$ );而 Treg 细胞频率、IL-10、TGF- $\beta$ 1 及 Foxp3 mRNA 表达分别下降了 36.53%、32.96%、27.65% 和 35.35% (均  $P<0.001$ ;表 2)。

表 2. 动脉粥样硬化指标和 Th17/Treg 功能轴指标比较

Table 2. Comparison of arteriosclerosis index and Th17/Treg functional axis index between two groups

指标	低抑郁压力组( $n=349$ )	高抑郁压力组( $n=190$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$
CCA-IMT/mm	1.18 $\pm$ 0.30	1.47 $\pm$ 0.33	10.008	<0.001
cfPWV/(m/s)	10.10 $\pm$ 1.18	11.94 $\pm$ 1.60	13.961	<0.001
hs-CRP/( $\mu$ g/L)	1.26 $\pm$ 0.60	1.91 $\pm$ 0.61	11.832	<0.001
Treg 细胞频率/%	6.05 $\pm$ 1.90	3.84 $\pm$ 1.77	13.216	<0.001
Foxp3 mRNA	12.05 $\pm$ 4.25	7.79 $\pm$ 3.33	12.848	<0.001
IL-10/(ng/L)	15.14 $\pm$ 5.16	10.15 $\pm$ 5.03	10.901	<0.001
TGF- $\beta$ 1/(ng/L)	999.25 $\pm$ 276.64	722.92 $\pm$ 261.10	11.299	<0.001
Th17 细胞频率/%	0.96 $\pm$ 0.46	1.39 $\pm$ 0.54	9.424	<0.001
ROR $\gamma$ t mRNA	11.33 $\pm$ 5.33	19.50 $\pm$ 5.31	17.051	<0.001
IL-23/(ng/L)	193.90 $\pm$ 83.71	273.66 $\pm$ 106.62	8.922	<0.001
IL-6/(ng/L)	21.76 $\pm$ 11.31	35.14 $\pm$ 11.95	12.867	<0.001
TNF- $\alpha$ /(ng/L)	47.50 $\pm$ 20.37	74.07 $\pm$ 23.16	13.262	<0.001
IL-17/(ng/L)	17.63 $\pm$ 8.00	31.31 $\pm$ 10.47	15.691	<0.001
Th17/Treg 比值	0.20 $\pm$ 0.16	0.50 $\pm$ 0.44	9.071	<0.001

2.3 相关与回归分析

Pearson 相关分析结果显示,GDS 得分与 CCA-IMT、cfPWV、hs-CRP、Th17 细胞频率、ROR $\gamma$ t mRNA、Th17/Treg 比值、IL-17、IL-6、IL-23、TNF- $\alpha$  呈显著正相关,与 Treg 细胞频率、IL-10、TGF- $\beta$ 1 和 Foxp3 mRNA 呈负相关( $P<0.001$ )。CCA-IMT 及 cfPWV 与 hs-

CRP、Th17 细胞频率、IL-17、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-23、Th17/Treg 比值呈显著正相关,与 Treg 细胞频率、IL-10、TGF- $\beta$ 1 呈负相关( $P<0.001$ ,表 3)。校正包括年龄、性别、血压、血脂各指标、空腹血糖、高血压史、糖尿病史、血脂代谢紊乱史及相关治疗史在内的混杂因素后,这种相关性仍显著存在( $P_{校正}<0.001$ ,表 4)。

表 3. 相关性分析

Table 3. Correlation analysis

指标	GDS 得分		CCA-IMT		cfPWV	
	相关系数	$P$	相关系数	$P$	相关系数	$P$
CCA-IMT	0.477	<0.001	—	—	0.592	<0.001
cfPWV	0.599	<0.001	0.592	<0.001	—	—
hs-CRP	0.503	<0.001	0.353	<0.001	0.377	<0.001
Treg 细胞频率	-0.555	<0.001	-0.306	<0.001	-0.428	<0.001
Foxp3 mRNA	-0.550	<0.001	-0.278	<0.001	-0.343	<0.001
IL-10	-0.495	<0.001	-0.286	<0.001	-0.360	<0.001
TGF- $\beta$ 1	-0.487	<0.001	-0.248	<0.001	-0.327	<0.001
Th17 细胞频率	0.451	<0.001	0.294	<0.001	0.343	<0.001
ROR $\gamma$ t mRNA	0.570	<0.001	0.373	<0.001	0.459	<0.001
IL-23	0.488	<0.001	0.306	<0.001	0.387	<0.001
IL-6	0.517	<0.001	0.296	<0.001	0.385	<0.001
TNF- $\alpha$	0.589	<0.001	0.249	<0.001	0.367	<0.001
IL-17	0.586	<0.001	0.337	<0.001	0.394	<0.001
Th17/Treg 比值	0.545	<0.001	0.346	<0.001	0.432	<0.001

注:“—”表示无法获取。



表 4. 多元线性回归分析  
Table 4. Multiple linear regression analysis

指标	GDS 得分		CCA-IMT		cfPWV	
	β 值(95% CI)	P	β 值(95% CI)	P	β 值(95% CI)	P
CCA-IMT	0.52(0.037 ~ 0.054)	<0.001	—	—	1.229(0.804 ~ 1.654)	<0.001
cfPWV	0.31(0.272 ~ 0.344)	<0.001	0.052(0.033 ~ 0.071)	<0.001	—	—
hs-CRP	0.16(0.088 ~ 0.121)	<0.001	0.594(0.435 ~ 0.754)	<0.001	0.137(0.104 ~ 0.171)	<0.001
Treg 细胞频率	-0.39(-0.439 ~ -0.342)	<0.001	-1.596(-2.111 ~ -1.080)	<0.001	-0.517(-0.621 ~ -0.413)	<0.001
Foxp3 mRNA	-0.74(-0.846 ~ -0.641)	<0.001	-2.842(-3.905 ~ -1.780)	<0.001	-0.776(-0.996 ~ -0.556)	<0.001
IL-10	-0.86(-1.000 ~ -0.720)	<0.001	-3.794(-5.146 ~ -2.441)	<0.001	-1.085(-1.363 ~ -0.806)	<0.001
TGF-β1	-44.75(-52.035 ~ -37.461)	<0.001	-155.486(-229.253 ~ -81.720)	<0.001	-50.530(-65.693 ~ -35.366)	<0.001
Th17 细胞频率	0.06(0.050 ~ 0.077)	<0.001	0.313(0.186 ~ 0.440)	<0.001	0.091(0.065 ~ 0.117)	<0.001
RORγt mRNA	1.14(0.979 ~ 1.295)	<0.001	5.915(4.379 ~ 7.451)	<0.001	1.737(1.425 ~ 2.048)	<0.001
IL-23	14.39(11.828 ~ 16.943)	<0.001	68.099(44.041 ~ 92.158)	<0.001	20.144(15.248 ~ 25.040)	<0.001
IL-6	1.90(1.565 ~ 2.227)	<0.001	8.191(5.074 ~ 11.308)	<0.001	2.638(2.000 ~ 3.276)	<0.001
TNF-α	4.28(3.695 ~ 4.874)	<0.001	10.646(4.604 ~ 16.688)	<0.001	4.521(3.301 ~ 5.740)	<0.001
IL-17	1.87(1.611 ~ 2.123)	<0.001	8.223(5.638 ~ 10.809)	<0.001	2.291(1.765 ~ 2.817)	<0.001
Th17/Treg 比值	0.06(0.049 ~ 0.064)	<0.001	0.268(0.191 ~ 0.344)	<0.001	0.076(0.061 ~ 0.092)	<0.001

注：“—”表示无法获取。

2.4 慢性炎症反应中介效应分析  
中介效应分析结果显示,hs-CRP、Th17/Treg 功能轴相关因子在 GDS 与 CCA-IMT 和 cfPWV 之间具有显著的中介调控作用(表 5)。

表 5. hs-CRP、Th17/Treg 功能轴相关因子在 GDS 与 CCA-IMT 和 cfPWV 之间的中介效应  
Table 5. Mediating effects of hs-CRP and Th17/Treg functional axis on the correlations of GDS with CCA-IMT and cfPWV

指标	GDS 与 CCA-IMT		GDS 与 cfPWV	
	中介效应(95% CI)	P	中介效应(95% CI)	P
hs-CRP	0.20(0.11 ~ 0.28)	<0.001	0.24(0.13 ~ 0.38)	<0.001
Th17 细胞频率	0.13(0.04 ~ 0.22)	<0.001	0.18(0.06 ~ 0.33)	<0.001
Treg 细胞频率	0.17(0.05 ~ 0.28)	<0.001	0.28(0.09 ~ 0.51)	<0.001
Th17/Treg 比值	0.13(0.07 ~ 0.18)	<0.001	0.31(0.17 ~ 0.47)	<0.001
IL-17	0.13(0.07 ~ 0.18)	<0.001	0.28(0.01 ~ 0.54)	<0.001
IL-10	0.08(0.01 ~ 0.15)	<0.001	0.14(0.04 ~ 0.26)	<0.001
IL-23	0.14(0.06 ~ 0.22)	<0.001	0.19(0.09 ~ 0.33)	<0.001
IL-6	0.13(0.05 ~ 0.21)	<0.001	0.20(0.09 ~ 0.33)	<0.001
TNF-α	0.14(0.10 ~ 0.17)	<0.001	0.23(0.11 ~ 0.36)	<0.001
TGF-β1	0.11(0.04 ~ 0.17)	<0.001	0.15(0.06 ~ 0.26)	<0.001

3 讨论

抑郁性精神压力是老年人常见的精神压力。Almeida 等<sup>[8]</sup> 研究显示,抑郁与动脉粥样硬化密切相关,抑郁会加速动脉粥样硬化的发生发展。本研究采用 CCA-IMT 和 cfPWV 综合评估受试者系统性

的动脉内膜中膜厚度和僵硬度发现,高抑郁压力组受试者的动脉粥样硬化和僵硬度显著高于低抑郁压力组,即使在校正年龄、性别、血压、血脂和血糖等混杂因素后,抑郁压力得分与 CCA-IMT 和 cfPWV 仍显著正相关。这表明,抑郁性精神压力是老年人动脉粥样硬化的独立危险因素。

动脉粥样硬化被认为是一种慢性炎症性疾病,与 Th17/Treg 细胞轴功能稳态失衡密切相关<sup>[9-12]</sup>。Th17 细胞和 Treg 细胞是 CD4<sup>+</sup>T 细胞的一个亚群,其特异性的标志分别是转录因子 ROR $\gamma$ t 和 Foxp3。CD4<sup>+</sup>T 细胞在单一 TGF- $\beta$  作用下, Foxp3 mRNA 表达上调,细胞分化为 Treg 细胞,分泌 IL-10、TGF- $\beta$ 1 等效应因子,抑制炎症反应。而 CD4<sup>+</sup>T 细胞在 TGF- $\beta$  和 IL-6 共同作用下, ROR $\gamma$ t mRNA 表达上调,细胞分化为 Th17 细胞,分泌 IL-17、IL-6、IL-23、TNF- $\alpha$  等效应因子,具有很强的促进炎症反应作用<sup>[13-14]</sup>。生理状态下, Th17 和 Treg 细胞相互制约并维持平衡,发挥正常的生物学功能。炎症发生时, ROR $\gamma$ t mRNA 表达上调,而 Foxp3 mRNA 表达则受到抑制,导致 Th17/Treg 细胞轴功能稳态失衡,促进炎症的发生<sup>[13-15]</sup>。研究发现, Th17/Treg 细胞轴功能失衡可促进动脉粥样硬化斑块的形成和动脉 IMT 的增加<sup>[10,16]</sup>。与此一致,本研究结果也显示, CCA-IMT 及 cfPWV 与 hs-CRP 和 Th17/Treg 细胞轴功能独立相关。

研究表明,精神性压力可促进慢性炎症反应发生和发展<sup>[17-18]</sup>。Scaini 等<sup>[18]</sup>研究显示,抑郁可通过破坏细胞的线粒体自噬和损害线粒体功能诱发炎症反应发生,显著提高患者血液中的 hs-CRP 水平。本研究中,高抑郁压力组受试者的慢性炎症反应水平显著高于低抑郁压力组,相关及回归分析结果也显示抑郁性压力与血清 hs-CRP 水平升高及 Th17/Treg 细胞轴功能失衡显著相关。但慢性炎症反应在精神性压力与动脉粥样硬化相关性中的作用目前仍不清楚。

为阐明 hs-CRP 及 Th17/Treg 细胞轴在精神性压力促进动脉粥样硬化中的作用,本研究采用 Hayes Process 方法进行分析,在校正相关混杂因素后,结果显示,在抑郁性压力与 CCA-IMT 增厚和 cfPWV 升高之间, hs-CRP 及 Th17/Treg 细胞轴发挥了独立且重要的中介调控作用。这表明慢性炎症反应是精神性压力促进动脉粥样硬化的重要调控因子。本研究结果还显示, hs-CRP 及 Th17/Treg 细胞轴在抑郁性压力与 CCA-IMT 之间的中介作用强于在抑郁性压力与 cfPWV 之间的中介作用,这可能与 CCA-IMT 反映的主要是动脉粥样硬化,而 cfPWV 反映的主要是动脉弹性和僵硬硬度有关, IMT 与慢性炎症的关系可能较 cfPWV 更密切<sup>[19]</sup>。

综上所述,精神性压力是老年人动脉粥样硬化的独立危险因素;慢性炎症反应是精神性压力诱导老年动脉粥样硬化的中介效应因子。鉴于精神性

压力是老年人最常见的心理精神性问题,因此在老年人的健康管理中,应注意精神心理的变化,并进行积极的疏导,尽可能消除老年人的精神压力,以降低炎症反应水平,预防动脉粥样硬化以及心脑血管疾病的发生和发展。但本研究入选的受试者为社区老年人,与临床抑郁症患者存在一定的差异。且研究为横断面研究设计且样本量较小,采用 GDS 得分的五分位将入选的老年受试者进行分组,可能导致研究数据出现偏倚,研究结果需要在大量多中心的队列研究中得到证实。

#### [参考文献]

- [1] FIORANELLI M, BOTTACCIOLI A G, BOTTACCIOLI F, et al. Stress and inflammation in coronary artery disease: a review psychoneuroendocrineimmunology-based [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2031.
- [2] YANG J, HAO T, LIU Y, et al. Th17/Treg balance and indoleamine 2,3 dioxygenase activity in periodontitis-associated atherosclerotic patients [J]. *J Int Med Res*, 2022, 50(2): 3000605221080877.
- [3] WESTFALL S, CARACCI F, ZHAO D Y, et al. Microbiota metabolites modulate the T helper 17 to regulatory T cell (Th17/Treg) imbalance promoting resilience to stress-induced anxiety-and depressive-like behaviors [J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 91: 350-368.
- [4] JI L N, CHAN J C N, YU M, et al. Early combination versus initial metformin monotherapy in the management of newly diagnosed type 2 diabetes: an east Asian perspective [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(1): 3-17.
- [5] LI K, SONG H J, WEI F, et al. High salt intake damages myocardial viability and induces cardiac remodeling via chronic inflammation in the elderly [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 952691.
- [6] 赵豪飞, 何嘉悦, 谭素素, 等. 老年抑郁量表在不同性别老年人群中的测量等值性 [J]. *中国临床心理学杂志*, 2019, 27(3): 543-545.  
ZHAO H F, HE J Y, TAN S S, et al. Measurement invariance of the geriatric depression scale across gender [J]. *Chin J Clin Psychol*, 2019, 27(3): 543-545.
- [7] 陈冰莹, 李烈友, 周国祥, 等. 高血压患者脉压、颈动脉内膜中层厚度和颈动脉脉搏波传导速度的关系 [J]. *中华高血压杂志*, 2020, 28(3): 243-250.  
CHEN B Y, LI L Y, ZHOU G X, et al. The relationship between carotid-femoral pulse wave velocity and pulse pressure, carotid intima-media thickness in the patients with hypertension [J]. *Chin J Hyperten*, 2020, 28(3): 243-250.
- [8] ALMEIDA O P, DRAPER B, PIRKIS J, et al. Anxiety, depression, and comorbid anxiety and depression: risk fac-

- tors and outcome over two years [J]. *Int Psychogeriatr*, 2012, 24(10): 1622-1632.
- [9] SAIGUSA R, WINKELS H, LEY K. T cell subsets and functions in atherosclerosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(7): 387-401.
- [10] HE X, LIANG B, GU N. Th17/Treg imbalance and atherosclerosis [J]. *Dis Markers*, 2020, 2020: 8821029.
- [11] 毕千叶, 冯磊, 马琦欣, 等. 炎症因素在自身免疫性疾病与动脉粥样硬化中的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(5): 437-441.
- BI Q Y, FENG L, MA Q X, et al. Research progress on the association of inflammatory factors in the pathogenesis of autoimmune diseases and atherosclerosis [J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(5): 437-441.
- [12] LIU Z D, LU F H, PAN H, et al. Correlation of peripheral Th17 cells and Th17-associated cytokines to the severity of carotid artery plaque and its clinical implication [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221(1): 232-241.
- [13] LING X, WANG T, HAN C, et al. IFN- $\gamma$ -primed HUC-MSCs significantly reduced inflammation via the Foxp3/ROR- $\gamma$ t/STAT3 signaling pathway in an animal model of multiple sclerosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 835345.
- [14] WANG C, HUANG C F, LI M. Sodium houttuynia alleviates airway inflammation in asthmatic mice by regulating FoxP3/ROR $\gamma$ T expression and reversing Treg/Th17 cell imbalance [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 103: 108487.
- [15] HOU X, ZHU F F, ZHENG W W, et al. Protective effect of *Schistosoma japonicum* eggs on TNBS-induced colitis is associated with regulating Treg/Th17 balance and reprogramming glycolipid metabolism in mice [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 1028899.
- [16] 孙晓林, 刘振东, 王舒健, 等. 原发性高血压患者 Th17 细胞及其相关细胞因子与颈动脉内膜中膜厚度的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(2): 155-158.
- SUN X L, LIU Z D, WANG S J, et al. Th17 cell and Th17-associated cytokines related to carotid artery intima-media thickness in essential hypertension patient [J]. *Chin J Arterioscler*, 2016, 24(2): 155-158.
- [17] MAZZA M G, DE LORENZO R, CONTE C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 89: 594-600.
- [18] SCAINI G, MASON B L, DIAZ A P, et al. Dysregulation of mitochondrial dynamics, mitophagy and apoptosis in major depressive disorder: does inflammation play a role? [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(2): 1095-1102.
- [19] SWART R, SCHUTTE A E, VAN ROOYEN J M, et al. Selenium and large artery structure and function: a 10-year prospective study [J]. *Eur J Nutr*, 2019, 58(8): 3313-3323.
- (此文编辑 许雪梅)