

• 临床检验研究论著 •

急性颅脑损伤患者血清和脑脊液白细胞介素-1 β 表达的意义*

李娜¹, 程晋成², 齐一龙², 张文娟¹, 孙灵迪¹, 邵先安¹

(中国人民解放军第一二三医院: 1. 检验科; 2. 重症监护病房, 安徽蚌埠 233015)

摘要:目的 探讨急性颅脑损伤患者血清及脑脊液白细胞介素-1 β (IL-1 β)表达及其临床意义。方法 将 36 例颅脑损伤患者根据格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分分为轻度损伤组($n=15$)和中重度损伤组($n=21$),另选择 19 例同期非神经系统疾病的外科手术前患者作为对照组。采用双抗体夹心酶联免疫吸附测定(ELISA)对患者脑脊液和血清的 IL-1 β 浓度进行检测。结果 中重度损伤组患者血清 IL-1 β 浓度为(11.17 ± 3.68) $\mu\text{g/L}$,明显高于轻度损伤组[(5.78 ± 1.89) $\mu\text{g/L}$]($t=5.305, P=0.000$)和对照组[(3.91 ± 1.10) $\mu\text{g/L}$]($t=8.245, P=0.000$)。中重度损伤组患者脑脊液 IL-1 β 浓度为(9.24 ± 4.01) $\mu\text{g/L}$,显著高于轻度损伤组[(5.09 ± 1.97) $\mu\text{g/L}$]($t=3.771, P=0.001$)和对照组[(2.40 ± 1.13) $\mu\text{g/L}$]($t=7.153, P=0.000$)。患者血清 IL-1 β 浓度高于脑脊液($t=4.426, P=0.000$)。结论 急性颅脑损伤患者脑脊液和血清 IL-1 β 水平与颅脑损伤的程度有关。

关键词:急性颅脑损伤; 白细胞介素 1; 酶联免疫吸附测定; 硬膜下积液; 血清

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.23.014

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)23-3136-02

Significance of interleukin-1 β in serum and cerebrospinal fluid of patients with acute craniocerebral trauma*

Li Na¹, Chen Jincheng², Qi Yilong², Zhang Wenjuan¹, Sun Lingdi¹, Shao Xian'an¹

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Intensive Care Unit, the 123th Hospital of Chinese

People's Liberation Army, Bengbu, Anhui 233015, China)

Abstract:Objective To investigate the expression of interleukin-1 β (IL-1 β) in serum and cerebrospinal fluid of patients with acute craniocerebral trauma and its clinical significance. **Methods** 36 patients with acute craniocerebral trauma were divided into mild group($n=15$) and moderate and severe injury group($n=21$) according to their Glasgow coma scale(GCS) scores. Another 19 patients without neural diseases before surgery in corresponding period were selected as control group. Double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) was used to detect the IL-1 β concentration in serum and cerebrospinal fluid. **Results** The serum IL-1 β concentration of patients in moderate and severe injury group was (11.17 ± 3.68) $\mu\text{g/L}$ which was significantly higher than those in mild group[(5.78 ± 1.89) $\mu\text{g/L}$]($t=5.305, P=0.000$) and control group[(3.91 ± 1.10) $\mu\text{g/L}$]($t=8.245, P=0.000$). The cerebrospinal fluid IL-1 β concentration of patients in moderate and severe injury group was (9.24 ± 4.01) $\mu\text{g/L}$ which was markedly higher than those in mild group[(5.09 ± 1.97) $\mu\text{g/L}$]($t=3.771, P=0.001$) and control group[(2.40 ± 1.13) $\mu\text{g/L}$]($t=7.153, P=0.000$). Serum IL-1 β concentrations of patients were obviously higher than those in cerebrospinal fluid($t=4.426, P=0.000$). **Conclusion** IL-1 β levels in cerebrospinal fluid and serum of patients with acute craniocerebral trauma were associated with the extent of craniocerebral trauma.

Key words: craniocerebral trauma; interleukin-1; enzyme-linked immunosorbent assay; subdural effusion; serum

急性颅脑损伤在神经内、外科是一种常见病、多发病。急性颅脑损伤后相继发生一系列炎症反应,致使颅脑损伤后中枢神经系统内环境改变,神经细胞受损,同时也促进受损神经细胞的修复^[1-3]。细胞因子是低分子可溶性多肽,由免疫细胞在受免疫原或者其他刺激诱导产生的一类小分子物质,与机体免疫调节密切相关,参与炎症反应的发生、发展等生理、病理过程,在急性颅脑损伤中可能发挥着重要的作用^[4-5]。有资料显示在出血性与缺血性脑血管疾病时细胞因子的变化可能与颅脑损伤的严重程度相关^[6-7]。但对于急性颅脑损伤患者血清及脑脊液中白细胞介素-1 β (IL-1 β)有何改变,且其改变是否与颅脑损伤程度相关目前尚未见报道,笔者收集了 36 例同时有脑脊液和血清的急性颅脑损伤患者的资料进行研究分析,以期对相关疾病严重程度的评估和有效治疗提供新的视角。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2011 年 6 月至 2013 年 3 月住院的颅脑损伤患者 36 例,将其作为颅脑损伤组,其中,男 21 例,女 15 例;年龄 18~82 岁,平均(48.3 ± 17.0)岁。其中,15 例轻

度颅脑损伤患者作为轻度损伤组,入院时的格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分大于 12 分;21 例中、重度颅脑损伤患者作为中重度损伤组,入院时 GCS ≤ 12 分;均为伤后 24 h 内入院,头颅 CT 证实无其他部位的严重合并伤,既往无神经系统疾病和脑外伤史,无心、肝、脾、肺、肾等重要的脏器疾病史。选择同期住院的非神经系统疾病的外科手术前患者脑脊液或血清标本 19 例作为对照组,其中,男 11 例,女 8 例;年龄 18~76 岁,平均(46.9 ± 15.7)岁。

1.2 方法

1.2.1 标本的采集 36 例急性颅脑损伤患者均于入院后第 1 天内腰穿抽取脑脊液 2 mL,空腹采肘静脉血 4 mL。脑脊液采集后即刻离心,2 500 r/min 离心 15 min,取其上清液于-20℃冰箱内保存待用。静脉血采集后,静止 30 min,再以 4 000 r/min 离心 15 min,取血清于-20℃冰箱内保存待用。

1.2.2 颅脑损伤严重程度的评估 患者颅脑损伤严重程度以 GCS 进行评估,具体评估办法按照有关文献[8]进行。

1.2.3 细胞因子的测定 采用双抗体夹心酶联免疫吸附测定

* 基金项目:南京军区医学课题资助项目(09MB122)。作者简介:李娜(1986~),女,硕士研究生,主要从事分子免疫诊断的研究工作。

△ 通讯作者, E-mail: XAShao1@126.com。

(ELISA)法检测标本 IL-1 β 浓度(均购于美国 R&D 公司)。依照说明书所述步骤进行操作,即设空白对照孔,其他各孔均先加入 40 μ L 样本稀释液,再在孔中分别加入血清、脑脊液和不同浓度的标准品,之后用封板膜封板置于 37 $^{\circ}$ C 温育 30 min,洗板 5 次,然后除空白孔外,加入酶标试剂 50 μ L,用封板膜封板后置于 37 $^{\circ}$ C 温育 30 min,洗板 5 次,每孔先加入显色剂 A 50 μ L,再加入显色剂 B 50 μ L,轻轻震荡混匀,37 $^{\circ}$ C 避光显色 15 min,最后每孔再加入终止液 50 μ L 终止反应,以空白孔调零,应用酶标仪测 450 nm 的光密度(OD)值,以标准品浓度为横坐标,OD 值为纵坐标,在坐标轴上绘出标准曲线,根据样品的 OD 值由标准曲线计算出相应待测样本的浓度。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

中重度损伤组患者血清 IL-1 β 浓度为 $(11.17 \pm 3.68) \mu\text{g/L}$,明显高于轻度损伤组 $[(5.78 \pm 1.89) \mu\text{g/L}]$ ($t=5.305, P=0.000$)和对照组 $[(3.91 \pm 1.10) \mu\text{g/L}]$ ($t=8.245, P=0.000$);轻度损伤组患者血清 IL-1 β 浓度与对照组也存在明显差异 ($t=3.653, P=0.001$)。中重度损伤组患者脑脊液 IL-1 β 浓度为 $(9.24 \pm 4.01) \mu\text{g/L}$,显著高于轻度损伤组 $[(5.09 \pm 1.97) \mu\text{g/L}]$ ($t=3.771, P=0.001$)和对照组 $[(2.40 \pm 1.13) \mu\text{g/L}]$ ($t=7.153, P=0.000$);轻度损伤组患者脑脊液 IL-1 β 浓度也高于对照组 ($t=5.061, P=0.000$)。进一步对所有患者脑脊液和血清进行配对分析显示,血清 IL-1 β 浓度高于脑脊液 ($t=4.426, P=0.000$)。

3 讨论

炎症反应是由多种细胞因子介导参与的一个连锁式反应过程^[9],在发生急性颅脑损伤时,炎症反应参与颅脑损伤的一系列病理、生理过程。尽管中枢神经系统有血脑屏障,但作为小分子的这些炎症细胞因子可以透过血脑屏障发挥着双刃剑作用,一方面过表达也致使神经细胞生存的内环境失去平衡,使得神经元细胞变性、受损^[10],另一方面,适当浓度的细胞因子存在可能对神经细胞的修复发挥正面作用^[11]。

IL-1 β 的编码基因定位于 2q14,其成熟分子是由 153 个氨基酸组成,该分子主要是由单核细胞和巨噬细胞分泌,星型胶质细胞、少突神经胶质细胞等也可以分泌少量 IL-1 β 。正常生理情况下血液中 IL-1 β 含量甚微,但在炎症因子的刺激下,单核细胞激活后可分泌大量的 IL-1 β 进入血液循环^[12-13],在各种疾病的病程中扮演了非常重要的作用^[14]。在颅脑损伤时,由于血脑屏障的破坏,IL-1 β 进入脑组织,在其他炎症因子的协同作用下促进细胞活化,诱导其他炎症介质的产生,进一步促进炎症发生及神经的损伤。Rasouli 等^[6]研究发现 IL-1 β 具有脑血管扩张作用,在颅脑损伤后的缺血再灌注损伤中,通过核因子 kappa B(NF- κ B)调控黏附分子基因的表达发挥始动因子的作用。本研究显示,在急性颅脑损伤和对照组血清中,IL-1 β 浓度高于脑脊液,提示发生颅脑损伤时外周血是该炎症因子优势产生部位。中、重度颅脑损伤患者脑脊液 IL-1 β 浓度为 $(9.24 \pm 4.01) \mu\text{g/L}$,明显高于轻度损伤患者和对照组;轻度损伤患者脑脊液 IL-1 β 浓度明显高于对照组。同样,血清中的结果是类似的。因此,从以上实验结果显示,急性颅脑损伤患者脑脊液和血清中的 IL-1 β 水平均明显增高,并且与颅脑损伤的程度密切相关。IL-1 β 可能在急性颅脑损伤后的病理过程中发

挥重要的作用,针对这些细胞因子为靶点的治疗可能会为急性颅脑损伤患者有效恢复提供可选择的治疗途径。

参考文献

- [1] 蒋敏,李端,李辉.胶质细胞参与颅脑损伤所致高级脑功能的损害[J].神经解剖学杂志,2012,28(5):521-526.
- [2] Nadeau S, Filali M, Zhang J, et al. Functional recovery after peripheral nerve injury is dependent on the pro-inflammatory cytokines IL-1 β and TNF: implications for neuropathic pain[J]. J Neurosci, 2011, 31(35): 12533-12542.
- [3] Gabay E, Wolf G, Shavit Y, et al. Chronic blockade of interleukin-1 (IL-1) prevents and attenuates neuropathic pain behavior and spontaneous ectopic neuronal activity following nerve injury[J]. Eur J Pain, 2011, 15(3): 242-248.
- [4] Yang C, Hong T, Shen J, et al. Ketamine exerts antidepressant effects and reduces IL-1 β and IL-6 levels in rat prefrontal cortex and hippocampus[J]. Exp Ther Med, 2013, 5(4): 1093-1096.
- [5] Austin PJ, Moalem-Taylor G. The neuro-immune balance in neuropathic pain: involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines[J]. J Neuroimmunol, 2010, 229(1/2): 26-50.
- [6] Rasouli J, Lekhraj R, White NM, et al. Attenuation of interleukin-1 β by pulsed electromagnetic fields after traumatic brain injury[J]. Neurosci Lett, 2012, 519(1): 4-8.
- [7] Neurath MF, Finotto S. IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation and inflammation-associated cancer[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2011, 22(2): 83-89.
- [8] Büyükcım F, Kaya U, Karakiliç ME, et al. Predicting the outcome in children with head trauma: comparison of FOUR score and Glasgow Coma Scale[J]. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2012, 18(6): 469-473.
- [9] Coccia M, Harrison OJ, Schiering C, et al. IL-1 β mediates chronic intestinal inflammation by promoting the accumulation of IL-17A secreting innate lymphoid cells and CD4(+) Th17 cells[J]. J Exp Med, 2012, 209(9): 1595-1609.
- [10] Stenkowski PL, Smith PA. Long-term IL-1 β exposure causes subpopulation-dependent alterations in rat dorsal root ganglion neuron excitability[J]. J Neurophysiol, 2012, 107(6): 1586-1597.
- [11] 张圣恭,白玉,王良荣,等.参麦注射液对外伤性脑损伤大鼠血清神经元烯醇化酶-一氧化碳氮内皮素水平的影响[J].中华中医药学刊, 2010, 28(3): 583-585.
- [12] Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, et al. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS)[J]. Am Heart J, 2011, 162(4): 597-605.
- [13] Gillette DD, Shah PA, Cremer T, et al. Analysis of human bronchial epithelial cell proinflammatory response to Burkholderia cenocepacia infection: inability to secrete IL-1 β [J]. J Biol Chem, 2013, 288(6): 3691-3695.
- [14] Lukens JR, Barr MJ, Chaplin DD, et al. Inflammasome-derived IL-1 β regulates the production of GM-CSF by CD4(+) T cells and $\gamma\delta$ T cells[J]. J Immunol, 2012, 188(7): 3107-3115.

(收稿日期:2013-06-03)