

· 论 著 ·

急性脑梗死患者血清 IL-8、TNF- α 、hs-CRP 的动态监测及临床意义朱友江¹, 朱海波²

(1. 江苏省淮安市淮阴区南陈集中心卫生院检验科, 江苏淮安 223300;

2. 江苏省淮安市淮阴医院老年科, 江苏淮安 223300)

摘要:目的 分析急性脑梗死患者血清白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平及其临床意义。方法 选取 40 例急性脑梗死患者,进行神经功能缺损程度和梗死灶体积评分,检测其血清 IL-8、TNF- α 、hs-CRP 水平;另选取同期体检健康者 40 例作为对照组。结果 急性脑梗死患者血清 IL-8、TNF- α 、hs-CRP 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。患者 IL-8、TNF- α 、hs-CRP 水平均在发病后开始升高,72 h 达峰值,与梗死灶体积、神经功能缺损程度明显相关,第 14 天基本恢复正常。结论 急性脑梗死患者血清 IL-8、TNF- α 、hs-CRP 水平明显升高,并与脑梗死体积、神经功能缺损程度相关,可以此作为指导临床治疗、判断病情及预后的指标。

关键词:急性脑梗死; 白细胞介素-8; 肿瘤坏死因子- α ; 超敏 C 反应蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.13.028

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)13-1868-03

Study on dynamic monitoring and clinical significance of serum IL-8, TNF- α , hs-CRP in patients with acute cerebral infarctionZhu Youjiang¹, Zhu Haibo²

(1. Department of Clinical Laboratory, Nanchenji Central Hospital of Huaiyin District, Huai'an, Jiangsu 223300, China;

2. Geriatric department, Huaiyin Hospital Of Huai'an City, Huai'an, Jiangsu 223300, China)

Abstract: Objective To analyse the serum levels and clinical significance of interleukin-8(IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) in patients with acute cerebral infarction. **Methods** 40 cases of patients with acute cerebral infarction were enrolled in this study. The degrees of neurological impairment and infarct volumes of these patients were evaluated, serum levels of IL-8, TNF- α and hs-CRP were detected as well. 40 cases of healthy individuals were selected as control. **Results** The serum levels of IL-8, TNF- α and hs-CRP in patients with acute cerebral infarction were higher than those in the control group, had statistically significant differences($P < 0.05$). The serum levels of IL-8, TNF- α and hs-CRP in these patients began to rise at the onset of acute cerebral infarction and reached peak in 72 hours, were also correlated with the volumes of infarction and the degrees of neurologic impairment. 14 days after onset of acute cerebral infarction, serum levels of these indexes returned to normal. **Conclusion** The serum levels of IL-8, TNF- α , hs-CRP are significantly elevated in the patients with acute cerebral infarction, which may be correlated with the volumes of infarction and the degree of neurologic impairment, and could be used to guiding clinical treatment and estimating the severity and prognosis of acute cerebral infarction.

Key words: acute cerebral infarction; interleukin-8; tumor necrosis factor- α ; high-sensitivity C-reactive protein

脑梗死的病理生理机制较为复杂,一般认为脑血流受阻导致脑组织缺血缺氧,继而诱发神经细胞坏死、凋亡是其主要机制^[1]。近来随着基础研究的不断深入,发现一些细胞因子如白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP),参与心脑血管疾病的发生、发展^[2]。笔者对 40 例急性脑梗死患者不同时期血清 IL-8、TNF- α 、hs-CRP 水平进行检测,以探讨其在急性脑梗死发病中的作用及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 7 月至 2014 年 7 月在淮安市淮阴区南陈集中心卫生院住院的急性脑梗死患者 40 例纳入急性脑梗死组,男 22 例,女 18 例;年龄 46~75 岁,平均(62.5 \pm 7.2)岁;均为首次发病,且发病后 24 h 内入院;诊断均符合第 4 届全国脑血管病会议制订的诊断标准^[3],并经 CT 或磁共振成像(MRI)证实,排除栓塞性脑梗死、腔隙性脑梗死、心肌梗死、糖尿病、肿瘤、妊娠、感染,以及肝、肾疾病患者。病情程度按第 4 届全国脑血管病会议通过的脑卒中患者神经功能缺损程度(CNDF)评分标准^[4]分为 3 型:轻型(4~15 分)12 例,中型(16~30 分)14 例,重型(31~45 分)14 例。按 Pullicino 法计算

梗死灶体积^[4],分为轻度梗死 14 例,容积小于 5 cm³;中度梗死 16 例,容积 5~10 cm³;重度梗死 10 例,容积大于 10 cm³。同期体检健康者 40 例设为对照组,男 23 例,女 17 例,年龄 40~72,平均(60.8 \pm 8.9)岁。两组年龄及性别差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 所有受试者于入院当天(第 1 天)、第 3、7、14 天;分别在空腹状态下抽取静脉血 4 mL,对照组于体检当天空腹状态下抽取静脉血 4 mL,24 h 内将标本离心(3 000 r/min,20 min),分离血清,置于-20℃冰箱待检,并于 4 周内测定。TNF- α 、IL-8 的检测采用酶联免疫吸附试验(ELISA),试剂由美国 RND systems 提供,应用 Baygene 公司的 ELX800 酶标仪及芬兰 Thermo 公司的 MK2 洗板机,严格按说明书由专人进行操作。hs-CRP 的检测是在抽取空腹静脉血分离血清后,采用散射比浊法测定,应用日本日立 7010 全自动生化分析仪,试剂盒由美国 Beckman 公司提供,具体操作步骤严格按照说明书进行。

1.3 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理与统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用完全随机设计

t 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各时相点血清各检测指标水平变化 患者发病第 1、3、7 天血清 IL-8、TNF- α 、hs-CRP 水平均高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 第 14 天血清 IL-8、TNF- α 、hs-CRP 水平与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 急性脑梗死患者血清各检测指标各时相点水平与对照组比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-8(ng/L)	TNF- α (ng/L)	hs-CRP(mg/L)
对照组	40	52.28 \pm 6.87	56.87 \pm 6.53	4.80 \pm 0.56
急性脑梗死组	40			
第 1 天		76.52 \pm 12.23*	102.51 \pm 15.45*	26.73 \pm 3.98*
第 3 天		87.34 \pm 8.51*	112.38 \pm 11.09*	29.78 \pm 4.34*
第 7 天		69.87 \pm 11.65*	86.44 \pm 12.56*	15.49 \pm 8.73*
第 14 天		58.33 \pm 7.84	60.77 \pm 7.09	5.09 \pm 0.76

*: $P < 0.05$, 与对照组比较。

2.2 不同 CNDF 评分患者第 3 天血清各检测指标水平比较 与 CNDF 分型为轻型患者比较, 第 3 天中型、重型患者血清 IL-8、TNF- α 、hs-CRP 水平均升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同 CNDF 分型患者第 3 天血清各检测指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

CNDF 分型	n	IL-8(ng/L)	TNF- α (ng/L)	hs-CRP(mg/L)
轻型	12	70.42 \pm 8.34	86.28 \pm 18.67	18.89 \pm 6.55
中型	12	78.54 \pm 12.76*	98.90 \pm 14.69*	25.23 \pm 8.90*
重型	14	87.45 \pm 13.88*	119.43 \pm 13.85*	31.36 \pm 7.38*

*: $P < 0.05$, 与 CNDF 评分轻型患者比较。

2.3 不同梗死灶体积患者第 3 天血清各检测指标水平比较 与轻度梗死患者比较, 中度、重度患者血清 IL-8、TNF- α 、hs-CRP 水平均升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同梗死灶体积患者第 3 天血清各检测指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

梗死灶体积	n	IL-8(ng/L)	TNF- α (ng/L)	hs-CRP(mg/L)
轻度	14	65.78 \pm 7.85	89.43 \pm 8.02	17.35 \pm 5.98
中度	16	79.56 \pm 7.86*	100.74 \pm 11.08*	29.23 \pm 8.63*
重度	10	88.24 \pm 8.31*	120.54 \pm 7.89*	36.43 \pm 10.89*

*: $P < 0.05$, 与梗死灶体积轻度患者比较。

3 讨 论

脑梗死是神经系统的常见病、多发病, 其发病率、死亡率、致残率均较高, 目前其发病机制仍不十分清楚。部分研究表明, 脑缺血后存在炎症细胞聚集, 细胞间黏附因子表达增加, 细胞因子表达上调等, 而且抗感染治疗在动物模型上有明显的神经保护作用, 进而提示炎症反应是脑梗死后脑组织缺血、再灌注损伤的重要环节^[5-6]。

TNF- α 是一种多肽类细胞因子, 主要由激活的单核-巨噬细胞分泌产生, T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞、血管内皮细胞及神经元等也是其分泌细胞^[7]。本研究结果显示, 急性脑梗死患者血清 TNF- α 水平较对照组明显升高 ($P < 0.05$), 且与梗死灶体积、神经功能缺损评分相关。Za-

remba 等^[8]研究发现, 脑梗死组织受损后激活星形胶质细胞和小胶质细胞分泌大量的 TNF- α , 引起局部血-脑屏障破坏, 加重局部病理损伤。TNF- α 是重要的调节因子, 参与脑梗死发生、发展的病理生理过程, 它能够上调白细胞和血管内皮细胞上黏附因子的表达, 加剧脑梗死部位的炎症反应, 白细胞黏附于微血管表面, 机械性堵塞微血管, 进一步加重梗死部位的缺血缺氧; TNF- α 还可促进血栓素的合成和释放, 并影响血管舒缩活性物质(如内皮素)的表达, 促进血栓的形成; 此外, 白细胞活化后会释放氧自由基蛋白水解酶, 损伤局部血管, 增加血管通透性, 加重脑水肿^[9]。

IL-8 是主要由单核-巨噬细胞分泌产生的一种细胞趋化因子, 其通过趋化作用调节免疫和炎症反应, 在炎症反应发展及转归中起重要作用^[10]。IL-8 可趋化和激活白细胞, 引起炎症反应, 并生成氧化代谢产物, 释放细胞内酶, 促进神经组织的炎症反应^[11]。IL-8 也对动脉血栓的形成有重要的影响, 有研究发现大鼠的缺血再灌注模型中 IL-8 水平较对照组急剧上升, 提示 IL-8 可能会趋化中性粒细胞和内皮细胞的黏附, 促进中性粒细胞进入缺血损伤部位^[12]。本研究结果显示, 急性脑梗死患者 IL-8 水平明显高于对照组, 可见 IL-8 参与了急性脑梗死后脑组织的病理损伤过程。这与郇炜彦等^[13]报道基本一致。

CRP 为急性时相反应蛋白, 由肝脏合成, 与动脉粥样硬化的发生、演变密切相关, 可预测心脑血管事件的发生^[14]。孙卫亚^[15]研究发现, 脑梗死患者血清 hs-CRP 水平明显高于对照组, 而且重型者明显高于轻型者, 大梗死灶者明显高于小梗死灶者, 与本研究结果一致, 说明 hs-CRP 在脑梗死形成、发展中起一定作用, 血清 hs-CRP 水平在判断脑梗死患者病情及严重程度上具有重要的临床价值。

综上所述, 急性脑梗死患者血清中 IL-8、TNF- α 、hs-CRP 的表达水平明显高于对照组, 提示炎症因子 IL-8、TNF- α 、hs-CRP 在急性脑梗死发病过程中起着重要的作用, 梗死灶体积越大, 炎症反应越强烈, 发病初期即迅速上升, 72 h 左右达峰值, 说明此时急性脑梗死后组织损伤、水肿及炎症反应达顶峰, 持续 2 周左右, 而且浓度变化与脑梗死体积、神经功能缺损程度明显相关。因此, 临床上可以此作为指导治疗、判断病情及预后的指标。

参考文献

- [1] Mogi M, Iwai M, Horiuchi M. New paradigm for brain protection after stroke[J]. Hypertension, 2006, 47(4): 642-643.
- [2] 刘双喜, 刘军, 周军. 急性脑梗死患者 MFF、TNF- α 、IL-8 的变化及临床意义[J]. 医学临床研究, 2009, 26(5): 869-871.
- [3] 中华医学会全国第四届脑血管病学术会议组. 各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 26(6): 379-380.
- [4] 中华医学会全国第四届脑血管病学术会议组. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志, 1996, 26(6): 381-383.
- [5] Khan M, Sekhon B, Jatana M, et al. Administration of N-acetylcysteine after focal cerebral ischemia protects brain and reduces inflammation in a rat model of experimental stroke[J]. J Neurosci Res, 2004, 76(4): 519-527.
- [6] Gill R, Kemp JA, Sabin C, et al. Human C-reactive protein increases cerebral infarct size after middle cerebral artery occlusion in adult rats[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2004, 24(11): 1214-1218.

表 1 两组一般临床情况及妊娠结局比较

组别	n	收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	分娩时孕周 ($\bar{x} \pm s$, 周)	新生儿出生体质量 ($\bar{x} \pm s$, g)	早产儿百分比 (%)
对照组	150	112.1 ± 8.0	74.7 ± 7.8	39.2 ± 1.8	3 434 ± 432	8.7
观察组	123	150.7 ± 7.6	99.4 ± 8.1	35.0 ± 2.1	2 832 ± 490	22.8
t/ χ^2		40.715	25.475	17.954	10.759	10.524
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 两组血清 uE3 和 hPL 水平比较

组别	n	妊娠 28~<32 周		妊娠 32~36 周	
		uE3(ng/mL)	hPL(μ g/mL)	uE3(ng/mL)	hPL(μ g/mL)
对照组	150	13.0 ± 5.5	7.9 ± 2.0	17.9 ± 7.5	8.9 ± 3.2
观察组	123	8.4 ± 2.9	4.7 ± 2.0	13.4 ± 6.8	6.2 ± 3.2
t		8.863	13.276	5.201	6.908
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨 论

胎盘除了具有母胎间物质的交换功能外,在妊娠过程中还具有内分泌功能,可分泌妊娠相关的激素、生长因子,对维持妊娠和胎儿发育有重要的作用。在妊娠期间检测胎盘分泌的激素可以了解胎盘和胎儿的情况。

雌三醇是妊娠期的主要雌激素,其合成过程由胎儿和胎盘共同参与,检测血中雌三醇的水平,特别是 uE3 的浓度,可以了解胎盘功能和胎儿发育情况。uE3 低下与妊娠不良结局密切相关^[6]。研究发现,uE3 低下与妊娠期糖尿病、羊水过少、先兆早产和小于胎龄等有关^[7-8]。hPL 是通过胎盘的合体滋养层细胞合成的激素,hPL 分泌量与胎盘大小成正比,且随孕周增加相应增高。hPL 和 uE3 一起可作为监测胎盘功能的指标。子痫前期与胎盘功能有紧密的联系,胎盘功能不全是子痫前期病理生理的重要环节^[9]。本研究发现,子痫前期孕妇早产儿百分比比健康孕妇高,新生儿出生体质量低下,uE3 和 hPL 在不同的孕周均较健康孕妇低。表明 uE3 和 hPL 与子痫前期不良结局有较紧密的联系。但是,本研究纳入病例数较少,且并非多中心研究,没有进行相关性分析,存在不足。可在后续研究中增加病例数,进行多中心研究,并做相关性分析以进一步了解 uE3 和 hPL 与子痫前期的关系。

综上所述,子痫前期孕妇 uE3 和 hPL 水平下降,与妊娠结

局具有相关性。因此,应该在孕期进行常规的 uE3 和 hPL 监测,充分发挥 uE3 和 hPL 在临床产前监测的价值。此外,要定期进行产前检查,降低不良妊娠结局的发生率。

参考文献

- [1] Weintraub AY, Weiss I, Friger M, et al. Pregnancy and delivery outcomes following a pathological second trimester triple test screening result and a normal karyotype[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25(12): 2606-2609.
- [2] Dutton PJ, Warrander LK, Roberts SA, et al. Predictors of poor perinatal outcome following maternal perception of reduced fetal movements: a prospective cohort study[J]. PLoS One, 2012, 7(7): e39784.
- [3] Lambert G, Brichant JF, Hartstein G, et al. Preeclampsia: an update[J]. Acta Anaesthesiol Belg, 2014, 65(4): 137-149.
- [4] 陶俊. 绒毛外滋养细胞与螺旋动脉重铸及子痫前期[J]. 国际妇产科学杂志, 2011, 38(3): 174-177.
- [5] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 64-71.
- [6] Huang T, Hoffman B, Meschino W, et al. Prediction of adverse pregnancy outcomes by combinations of first and second trimester biochemistry markers used in the routine prenatal screening of Down syndrome[J]. Prenat Diagn, 2010, 30(5): 471-477.
- [7] Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Currier RJ. Second trimester serum predictors of preterm birth in a population-based sample of low-risk pregnancies[J]. Prenat Diagn, 2010, 30(8): 727-733.
- [8] 周倩, 胡晓雨, 蒋宇林, 等. 妊娠中期唐氏综合征筛查血清标志物异常与不良妊娠结局[J]. 中华围产医学杂志, 2013, 16(9): 555-560.
- [9] 孙雯, 陈敦金. 胎盘功能与子痫前期的研究进展[J/CD]. 中华产科学急救电子杂志, 2013, 2(1): 51-54.

(收稿日期: 2015-03-08)

(上接第 1869 页)

- [7] 杨金升. 肿瘤坏死因子在脑卒中时的表达及作用[J]. 国外医学: 脑血管疾病分册, 1996, 4(2): 77-80.
- [8] Zaremba J, Skrobanski P, Losy J. Tumour necrosis factor-alpha is increased in the cerebrospinal fluid and serum of ischemic stroke patients and correlates with the volume of evolving brain infarct[J]. Biomed Pharmacother, 2001, 55(5): 258-263.
- [9] 王瑞, 颜江, 曹健. TNF- α 与脑梗死的关系[J]. 医学理论与实践, 2008, 21(1): 1-4.
- [10] 高瑞利, 左平祥, 林杰, 等. 血清 IL-8、脂蛋白 a 水平与脑梗死的相关性研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2008, 16(4): 416-418.
- [11] 叶建新, 林航, 穆军山. 依达拉奉对急性脑梗死患者血清 IL-8、TNF- α 、hs-CRP 的影响[J]. 神经疾病与精神卫生, 2007, 7(4): 277-278.

- [12] 狄政莉, 万琪, 王洪典, 等. 脑缺血再灌注后 IL-8 与微血管炎症损伤关系的实验研究[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2004, 11(2): 89-90.
- [13] 邵炜彦, 王蓓蕾. 血清中 IL-6、IL-8 及 TNF- α 水平与高血压致急性脑梗死损伤的相关性[J]. 中华神经医学杂志, 2012, 11(3): 269-272.
- [14] 李凤山, 王振海, 刁士元. 急性脑梗死患者血浆纤维蛋白原和 C-反应蛋白水平的改变及其与病情和预后的关系[J]. 临床神经病学杂志, 2008, 21(2): 100-101.
- [15] 孙卫亚. 急性脑梗死患者血清 C-反应蛋白及 TNF- α 浓度变化的临床研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2006, 1(2): 93-95.

(收稿日期: 2015-04-18)