

· 论 著 ·

急性脑梗死患者血清 IL-1 β 、IL-8 及 TNF- α 的临床意义

凌 欣

(山东中医药大学附属医院检验科, 山东济南 250014)

摘要:目的 探讨急性脑梗死患者血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-8(IL-8)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平的变化及其临床意义。方法 用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测 187 例急性脑梗死患者血清 IL-1 β 、IL-8 及 TNF- α 的水平,并与 150 例健康者进行比较。结果 急性脑梗死患者不同梗死体积亚组血清 IL-1 β 、IL-8 及 TNF- α 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),并且随梗死体积的增加而增高。结论 急性脑梗死患者血清 IL-1 β 、IL-8 及 TNF- α 水平增高,其升高的程度与梗死体积密切相关,可用于其病情评估、疗效监测和预后判断。

关键词:急性脑梗死; 白细胞介素; 肿瘤坏死因子- α

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.10.044

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)10-1419-02

Clinical significance of IL-1 β , IL-8 and TNF- α expression in patients with acute cerebral infarction

Ling Xin

(Department of Clinical Laboratory, Shandong Provincial TCM University, Ji'nan, Shandong 250014, China)

Abstract: Objective To explore the changes and clinical significance of the serum concentrations of serum IL-1 β , IL-8 and TNF- α in patients with acute cerebral infarction. **Methods** Serum concentrations of IL-1 β , IL-8 and TNF- α from 187 patients with acute cerebral infarction and 150 healthy donors were determined by enzyme linked immunosorbent assay(ELISA). **Results** The serum levels of IL-1 β , IL-8 and TNF- α were markedly higher in the 3 different infarct size subgroups than in the control group, and the 3 indexes were statistically increased with increasing infarct size. **Conclusion** Serum levels of IL-1 β , IL-8 and TNF- α increased markedly in patients with acute cerebral infarction, which was closely related to infarct size, and could be used as the indicators for severity assessment, therapy monitoring and prognosis judgement in acute cerebral infarction patients.

Key words: acute cerebral infarction; interleukin; tumor necrosis factor- α

急性脑梗死是严重威胁人类健康和生命的常见疾病,其发病率、致残率、死亡率都很高。脑梗死是多种因素引起的疾病,其中炎症反应在疾病的发生和发展中起重要的作用。随着脑梗死机制研究的不断深入,脑缺血早期的炎症反应及其损伤作用日益受到关注,各种细胞因子在炎症反应中扮演了重要的角色,为此笔者检测了 187 例急性脑梗死患者血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-8(IL-8)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平,并与健康者作比较,旨在探讨 3 种细胞因子在脑梗死发展过程中的相互关系及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取于 2012 年 1 月至 2014 年 1 月在本院住院的急性脑梗死患者 187 例作为患者组。其中男 102 例,年龄 49~77 岁,平均 61.7 岁;女 85 例,年龄 48~75 岁,平均 60.9 岁。纳入研究患者的诊断均符合 1995 年全国第四届脑血管病会议制定的诊断标准,并经头颅 CT 或 MRI 确诊,均为首次发病。患者脑梗死症状出现后 24 h 内入院,排除感染、创伤、手术因素以及患有自身免疫性疾病、恶性肿瘤、心肌梗死,严重的心、肝肾疾病者。按 Pullicino 公式计算脑梗死灶体积,将纳入研究的患者分为大、中等、小梗死组 3 个亚组,其中小梗死组 59 例($< 4 \text{ cm}^3$),中等梗死组 51 例($4 \sim 10 \text{ cm}^3$),大梗死组 77 例($> 10 \text{ cm}^3$)。另外选取同期于本院进行健康体检且合格者 150 例,作为对照组,均无心、肝、肺、肾等重要脏器疾患,肝肾功能正常,其中男 80 例、女 70 例,年龄 45~75 岁,平均 62.1 岁。对照组与患者组性别、年龄等临床资料进行统计比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法 急性脑梗死组于诊断明确 24 h 内抽取空腹静脉

血 3 mL, 3 000 r/min 离心 15 min, 吸取上层血清, $-70 \text{ }^\circ\text{C}$ 超低温冰箱保存待测。采用双抗体夹心酶联免疫吸附测定(ELISA)对血清 IL-1 β 、IL-8 及 TNF- α 水平进行检测。试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,检测方法严格按照试剂盒说明书步骤进行操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清 IL-1 β 、IL-8 及 TNF- α 水平的比较 患者 3 项检测指标水平均高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 患者组与对照组血清 IL-1 β 、IL-8 及 TNF- α 水平的比较($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	<i>n</i>	IL-1 β	IL-8	TNF- α
对照组	150	25.7 \pm 8.9	93.6 \pm 22.7	24.2 \pm 9.8
患者组	187	146.6 \pm 32.5	168.6 \pm 40.1	66.4 \pm 20.9
<i>P</i>		< 0.05	< 0.05	< 0.05

表 2 不同体积脑梗死患者血清 IL-1 β 、IL-8、TNF- α 水平的比较($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	<i>n</i>	IL-1 β	IL-8	TNF- α
大梗死组	77	163.9 \pm 38.4*	200.2 \pm 45.4 ∇	79.1 \pm 29.6 ∇
中等梗死组	51	144.9 \pm 28.5 Δ	180.5 \pm 42.7 Δ	63.6 \pm 24.5 Δ
小梗死组	59	126.6 \pm 25.4 ∇ *	143.2 \pm 38.4 ∇ *	46.6 \pm 18.6 ∇ *

*: $P < 0.01$, Δ : $P < 0.05$, 与大梗死组比较; ∇ : $P < 0.01$, ∇ : $P < 0.05$, 与中梗死组比较。

2.2 不同体积脑梗死组血清 IL-1 β 、IL-8 及 TNF- α 水平的比较 不同体积脑梗死组血清 IL-1 β 、IL-8 及 TNF- α 水平随脑梗死体积的增加依次增高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

3 讨 论

急性脑梗死的病理生理机制极为复杂,越来越多的研究证实,炎性反应在急性脑梗死的病理机制中起着极为重要的作用^[1]。炎性反应不仅是急性脑梗死发病的危险因素,还可以通过多种机制参与急性脑梗死的发生、发展^[2],并贯穿于脑梗死的发生、发展及转归的全部过程。细胞因子作为重要的炎症介质,被公认为是急性脑梗死发病机制中的关键因素。目前,无论是动物模型研究还是临床试验均表明炎性反应参与了急性脑梗死的发生。

IL-1 β 、IL-8、TNF- α 是重要的炎性细胞因子,在机体的防御及炎性活动中发挥着重要作用^[3]。IL-1 由 IL-1 α 和 IL-1 β 两种异构体组成。其中 IL-1 β 是在脑组织中存在的主要形式^[4]。在正常情况下,IL-1 β 浓度极低,当脑组织受到损伤时,其水平明显增高。IL-1 β 来源比较广泛,单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞、脑星形胶质细胞和小胶质细胞等均可表达 IL-1 β 。当脑组织受到损伤时,胶质细胞被激活,可释放较高水平的 IL-1 β 。IL-1 β 释放增多,可诱导血管内皮细胞表达黏附分子,使大量白细胞聚集并释放炎症介质,加重炎性反应。IL-1 β 可以激活脑内小胶质细胞,使其释放其他的炎性因子,并对 IL-1 β 介导的炎性效应发挥协同作用^[5]。IL-1 β 还可激活内皮细胞产生组织因子、抑制抗凝蛋白等发挥促凝作用,提高多巴胺活性,加重神经细胞损害的程度^[6]。研究表明,IL-1 β 与神经元死亡密切相关,直接向脑缺血大鼠脑室内或脑组织内注入 IL-1 β 后会导致脑损伤加重,梗死体积增大^[7]。IL-1 β 在缺血性脑损伤中发挥重要作用,以 IL-1 β 为靶点的治疗是一种新的治疗策略^[8]。本研究显示,急性脑梗死患者 IL-1 β 水平较对照组人群明显升高,并且与梗死体积密切相关,表明 IL-1 β 在急性脑梗死的发生、发展中扮演了重要角色。IL-8 是由单核细胞、巨噬细胞、血管内皮细胞和 T 细胞等多种细胞产生的一种多肽蛋白质,不但对免疫效应细胞具有强烈的趋化作用,促进其释放多种生物活性物质,而且参与免疫效应细胞与内皮细胞黏附过程的调节^[9]。本研究中,急性脑梗死患者 IL-8 水平明显高于对照组,并与梗死体积呈正相关。TNF- α 是一种生物学效应多样的细胞因子,主要由单核-巨噬细胞分泌,其他类型细胞如淋巴细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞等也具有产生和释放 TNF- α 的能力^[10]。TNF- α 可作用于血管内皮细胞,使血管通透性升高,诱导黏附分子的产生和释放氧化酶、蛋白酶等,加重组织损伤^[11]。同时,其神经毒性可促进细胞死亡,血管屏障被破坏而导致脑水肿^[12]。本研究表明,急性脑梗死患者 TNF- α 浓度大幅升高,随梗死体积增加而增加。

综上所述,急性脑梗死组患者 IL-1 β 、IL-8 及 TNF- α 的表达水平均明显高于对照组,而且急性脑梗死组不同梗死体积亚组血清 IL-1 β 、IL-8 及 TNF- α 水平随梗死体积的增加依次增高。其机制可能是在发生脑缺血性应激反应后,大量炎性细胞浸润和激活引起强烈的免疫应答过程,致使相关炎性细胞大量分泌细胞因子 IL-1 β 、IL-8 及 TNF- α ^[13]。梗死体积越大,其升高越明显,这可能是由于患者梗死体积越大,坏死组织形成的抗原就愈多,刺激免疫系统产生 IL-1 β 、IL-8 及 TNF- α 越高,机体的应激反应程度越激烈,引起的免疫反应越强。同时 TNF- α 可影响脑基质金属蛋白酶生成,进一步增强了血脑屏障的通透性和炎性反应,IL-8 可以促进中性粒细胞黏附内皮细胞及

穿透血管壁,显著增强中性粒细胞的脱颗粒,释放蛋白酶等功能,促进脑实质中性粒细胞浸润及局部缺血损害,加重缺血性脑损伤。因此,血清中 IL-1 β 、IL-8 及 TNF- α 的升高不仅是急性脑梗死后脑损伤的标志,还可以预示脑梗死的体积,反映机体对脑梗死的应激反应程度。因此可以考虑将患者急性期血清炎性因子升高的水平作为早期判断脑损害范围及程度的指标,有助于判断病灶大小、病情轻重及估计预后。

由此可见,IL-1 β 、IL-8 及 TNF- α 是一组在急性脑梗死发病机制中发挥重要作用的细胞因子,相互作用和调节制约,其水平的升高表明患者免疫系统处于早期激活状态,而且其水平与急性脑梗死患者梗死体积密切相关,可用于其病情评估、疗效监测和预后判断。

参考文献

- [1] Zeng L, Wang Y, Liu J, et al. Pro-inflammatory cytokine network in peripheral inflammation response to cerebral ischemia[J]. *Neurosci Lett*, 2013, 548(548): 4-9.
- [2] Rodríguez-Yanez M, Castillo J. Role of inflammatory markers in brain ischemia[J]. *Curr Opin Neurol*, 2008, 21(3): 353-357.
- [3] 黄焕章, 周丹, 李洪, 等. 炎性细胞因子水平和急性脑梗死恶化相关研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2009, 12(14): 3-5.
- [4] Olsson S, Holmegaard L, Jood K, et al. Genetic variation within the interleukin-1 gene cluster and ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2012, 43(9): 2278-2282.
- [5] Greenhalgh AD, Brough D, Robinson EM, et al. Interleukin-1 receptor antagonist is beneficial after subarachnoid haemorrhage in rat by blocking haem-driven inflammatory pathology[J]. *Dis Model Mech*, 2012, 5(6): 823-833.
- [6] Kawai Y, Kaidoh M, Yokoyama Y, et al. Pivotal roles of lymphatic endothelial cell layers in the permeability to hydrophilic substances through collecting lymph vessel walls: effects of inflammatory cytokines[J]. *Lymphat Res Biol*, 2014, 12(3): 124-135.
- [7] Rotondo R, Barisione G, Mastracci L, et al. IL-8 induces exocytosis of arginase 1 by neutrophil polymorphonuclears in nonsmall cell lung cancer[J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(4): 887-893.
- [8] Smith CJ, Emsley HC, Udeh CT, et al. Interleukin-1 receptor antagonist reverses stroke-associated peripheral immune suppression[J]. *Cytokine*, 2012, 58(3): 384-389.
- [9] Ormstad H, Aass HC, Lund-Srensen N, et al. Serum levels of cytokines and C-reactive protein in acute ischemic stroke patients, and their relationship to stroke lateralization, type, and infarct volume[J]. *J Neurol*, 2011, 258(4): 677-685.
- [10] Cure MC, Tufekci A, Cure E, et al. Low-density lipoprotein subfraction, carotid artery intima-media thickness, nitric oxide, and tumor necrosis factor alpha are associated with newly diagnosed ischemic stroke[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2013, 16(4): 498-503.
- [11] Zhao D, Hou N, Cui M, et al. Increased T cell immunoglobulin and mucin domain 3 positively correlate with systemic IL-17 and TNF- α level in the acute phase of ischemic stroke[J]. *Clin Immunol*, 2011, 31(4): 719-727.
- [12] Works MG, Koenig JB, Sapolsky RM. Soluble TNF receptor 1-secreting ex vivo-derived dendritic cells reduce injury after stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33(9): 1376-1385.
- [13] Siniscalchi A, Gallelli L, Malferrari G, et al. Cerebral stroke injury: the role of cytokines and brain inflammation[J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2014, 25(2): 131-137.