

论著·临床研究

# 高血压脑出血患者肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、血管内皮生长因子、内皮素-1 与其血肿组织的相关性研究\*

霍红艳

(吉林省脑科医院,吉林四平 136000)

**摘要:**目的 探讨高血压脑出血患者肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、血管内皮生长因子(VEGF)、内皮素-1(ET-1)与其血肿组织的相关性。方法 选自该院于 2015 年 1 月至 2016 年 12 月期间收治的高血压脑出血患者 53 例(观察组),收集同期该院尸检正常脑组织标本 50 例(对照组)。采用免疫组织化学法检测正常脑组织和高血压脑出血血肿周围组织 TNF- $\alpha$ 、VEGF、ET-1 表达情况。结果 观察组 TNF- $\alpha$  阳性表达率(88.68%)高于对照组(16.00%),且差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组 VEGF 阳性表达率(86.79%)高于对照组(12.00%),且差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组 ET-1 阳性表达率(83.02%)高于对照组(18.00%),且差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 高血压脑出血患者 TNF- $\alpha$ 、VEGF、ET-1 在血肿周围组织中高表达,呈正相关,具有重要研究意义。

**关键词:**高血压脑出血; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 血管内皮生长因子; 内皮素-1; 血肿组织

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.15.014

**中图法分类号:**R446.6

**文章编号:**1673-4130(2018)15-1842-03

**文献标识码:**A

## Correlation between tumor necrosis factor-alpha,vascular endothelial growth factor,endothelin-1 and hematoma in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage\*

HUO Hongyan

(Brain Hospital of Jilin Province, Siping, Jilin 136000, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the relationship between tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ),vascular endothelial growth factor (VEGF),endothelin-1 (ET-1) and hematoma in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. **Methods** A total of 53 patients with hypertensive intracerebral hemorrhage (observation group) were selected from a hospital from January 2015 to December 2016 year, and 50 cases the normal brain tissue specimens (control group) were collected from the same period in our hospital. Immunohistochemical method was used to detect the expression of TNF- $\alpha$ , VEGF and ET-1 in the brain tissues of normal brain tissue and hypertensive intracerebral hemorrhage. **Results** The observation group TNF- $\alpha$  positive expression rate (88.68%) higher than that of the control group (16.00%,  $P<0.05$ ); the observation group the positive expression rate of VEGF (86.79%) was higher than the control group (12.00%,  $P<0.05$ ); the observation group the positive expression rate of ET-1 (83.02%) was higher than the control group (18.00%,  $P<0.05$ ). **Conclusion** The expression of TNF- $\alpha$ , VEGF and ET-1 in hypertensive intracerebral hemorrhage patients is highly correlated with the surrounding tissues, which is of great significance.

**Key words:** hypertensive intracerebral hemorrhage; tumor necrosis factor alpha; vascular endothelial growth factor; endothelin-1; hematoma

高血压脑出血主要是指在高血压病情况下非外伤性脑实质内的出血,具有进展迅速、起病急骤、致死率高、致死率高级预后差等特点<sup>[1-2]</sup>。高血压脑出血发病率呈不断上升趋势,严重影响人们生活质量和身心健康<sup>[3]</sup>。现代医学认为,高血压脑出血对血肿周围脑组织的损害是复杂的一个病理过程,并且涉及到多

方面机制<sup>[4]</sup>。近年来,临床上研究表明多种因素参与高血压脑出血对血肿周围组织的损害过程,血肿周围组织的继发性损害主要包括脑组织水肿、脑血流量下降、血脑屏障系统破坏及半暗带内一系列炎性反应,随着近年来不断深入研究, TNF- $\alpha$ 、VEGF、ET-1 被发现与高血压脑出血后脑组织的继发性损伤的发生、发

\* 基金项目:吉林省卫生厅科研基金资助课题(2013ZC032)。

作者简介:霍红艳,女,副主任医师,主要从事脑血管病及痴呆的研究。

本文引用格式:霍红艳.高血压脑出血患者肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、血管内皮生长因子、内皮素-1 与其血肿组织的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(15):1842-1844.

展过程密切相关<sup>[5-7]</sup>。故而,本研究旨在探讨高血压脑出血患者 TNF- $\alpha$ 、VEGF、ET-1 与其血肿组织的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选自本院于 2015 年 1 月至 2016 年 12 月期间收治的高血压脑出血患者 53 例(观察组),收集经神经外科手术切除经 MRI 和 CT 等证实为血肿周围脑组织标本。其中男 29 例、女 24 例,患者年龄 45~74 岁、平均年龄(60.73 $\pm$ 5.13)岁。收集同期本院尸检正常脑组织标本 50 例(对照组),其中男 28 例、女 22 例,年龄 46~75 岁、平均(61.39 $\pm$ 4.73)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 主要仪器:德国 Leica 公司生物组织包埋机和石蜡切片机。主要试剂:上海安妍生物有限公司 TNF- $\alpha$ 、VEGF、ET-1 多克隆抗体。

1.3 免疫组织化学法 以 4%中性甲醛溶液对离体标本充分固定,采用取材、脱水、石蜡包埋等方法,再以厚度为 4  $\mu$ m 连续切片,通过脱蜡、脱二甲苯,水化处理后采用链霉素抗生物素-过氧化物酶免疫组织化学检测方法,检测观察组血肿周围脑组织和对照组正常脑组织中 TNF- $\alpha$ 、VEGF、ET-1 表达情况。

1.4 阳性表达结果判定 TNF- $\alpha$ 、VEGF、ET-1 细胞浆阳性表达,且于脑浆内出现棕黄色或者褐色颗粒判定为阳性。采用染色强度和阳性细胞百分比进行评分。(1)阳性染色强度:评分为 0~3 分。①0 分:无色;②1 分:淡棕色;③2 分:棕色;④3 分:深棕黄色或褐色;(2)阳性细胞比:评分为 0~3 分。①0 分:阳性细胞<25%;②1 分:阳性细胞 25%~50%;③2 分:阳性细胞 51%~75%;④3 分:阳性细胞>75%。按照染色强度和阳性细胞百分比两项之和评分,分为 4 个等级:其中以 0 分为阴性,1~2 分为弱阳性(+),3~4 分为阳性(++),5~6 分为强阳性(+++).

1.5 观察指标 (1)观察 TNF- $\alpha$  在正常脑组织和高血压脑出血血肿周围组织表达情况;(2)观察 VEGF 在正常脑组织和高血压脑出血血肿周围组织表达情况;(3)观察 ET-1 在正常脑组织和高血压脑出血血肿周围组织表达情况。

1.6 统计学处理 用 SPSS16.0 统计学软件进行数据分析, $P<0.05$  为差异有统计学意义,计数资料采用  $\chi^2$  检验。

2 结果

2.1 TNF- $\alpha$  在正常脑组织和高血压脑出血血肿周围组织表达比较 观察组 TNF- $\alpha$  阳性表达率(88.68%)高于对照组(16.00%),且差异有统计学意义( $\chi^2=54.614, P<0.05$ ),见表 1。

2.2 VEGF 在正常脑组织和高血压脑出血血肿周围组织表达比较 观察组 VEGF 阳性表达率(86.79%)高于对照组(12.00%),差异有统计学意义( $\chi^2=$

57.574,  $P<0.05$ ),见表 2。

表 1 TNF- $\alpha$  在正常脑组织和高血压脑出血血肿周围组织表达比较

组别	n	TNF- $\alpha$ (n)				阳性率(%)
		—	+	++	+++	
观察组	53	6	14	20	13	88.68
对照组	50	42	8	0	0	16.00

表 2 VEGF 在正常脑组织和高血压脑出血血肿周围组织表达比较

组别	n	VEGF(n)				阳性率(%)
		—	+	++	+++	
观察组	53	7	15	19	12	86.79
对照组	50	44	6	0	0	12.00

2.3 ET-1 在正常脑组织和高血压脑出血血肿周围组织表达比较 观察组 ET-1 阳性表达率(83.02%)高于对照组(18.00%),差异有统计学意义( $\chi^2=3.543, P<0.05$ ),见表 3。

表 3 ET-1 在正常脑组织和高血压脑出血血肿周围组织表达比较

组别	n	ET-1(n)				阳性率(%)
		—	+	++	+++	
观察组	53	9	12	18	14	83.02
对照组	50	41	9	0	0	18.00

3 讨论

高血压脑出血主要是以高血压动脉病变所致的出血,主要为硬化的动脉破裂而引起出血。出血部位多见于小脑、脑干、脑室内、丘脑、壳核、皮层下,以壳核部位的出血最为常见,其次为皮层下和小脑<sup>[8-9]</sup>。由于高血压脑出血的严重危害性和预后不良,需研究高血压脑出血继发脑损伤的机制,在临床上寻找有效治疗方法。

TNF- $\alpha$  是多效性的一种促炎性细胞因子,除巨噬细胞或者单核细胞外 NK 细胞、一些肿瘤细胞及各种免疫细胞也产生 TNF- $\alpha$ 。并且在中枢神经系统 TNF- $\alpha$  主要由星形胶质细胞和小胶质细胞合成和分泌,且认为 TNF- $\alpha$  在高血压脑出血继发性脑损伤中具有重要意义。临床多项研究证实高血压是一种炎症状态,而 TNF- $\alpha$  是关键的一种炎性因子,主要参与了高血压致脑出血及脑损害的一系列过程<sup>[10]</sup>。高血压脑出血患者血肿周围组中 TNF- $\alpha$  含量上升,通过对白细胞的促进浸润、聚集,对血管内皮细胞的损伤等环节造成患者血管源性损伤。因此,本研究探讨高血压脑出血患者血肿周围组织 TNF- $\alpha$  表达尤为重要。李琼等<sup>[11]</sup>学者研究报道显示,高血压脑出血患者血肿周围组织存在 TNF- $\alpha$  高表达,且血清 TNF- $\alpha$  含量显著上

升,认为 TNF- $\alpha$  可能与细胞凋亡相关。本研究结果表明,观察组 TNF- $\alpha$  阳性表达率高于对照组,说明 TNF- $\alpha$  在高血压脑出血血肿周围组织中呈高表达,与李琼等<sup>[11]</sup>研究报道基本一致。

VEGF 在血管内皮细胞增殖过程中具有重要意义,且在增加血管通透性、神经细胞生长及促进血管生成等方面发挥重要作用。临床多项研究证实,VEGF 与脑出血时出血周围的脑水肿和血管新生等密切相关。且临床研究表明,在脑出血早期无论是血肿周边还是外周血均会出现 VEGF 增加<sup>[12]</sup>。高血压脑出血后脑水肿是造成脑出血后继发性脑损伤的一个重要原因。临床研究报道显示,VEGF 参与了脑出血后血肿周围组织的脑水肿和血管再生过程<sup>[13]</sup>。正常情况下脑内无 VEGF 表达,但在多种应激条件下能够促进 VEGF 表达,其中以缺氧、缺血最为强烈,并且在高血压脑出血后血肿周围脑组织缺氧、缺血加重,进一步诱导 VEGF 表达,产生脑水肿而造成脑损伤。张艳利等<sup>[13]</sup>学者研究报道显示,在脑出血血肿周围脑组织中 VEGF 表达明显高于正常脑组织,且与高血压性脑出血急性期血肿周围脑组织损伤关系紧密。本研究结果表明,观察组 VEGF 阳性表达率高于对照组,说明 VEGF 在高血压脑出血血肿周围组织中呈高表达,与张艳利等<sup>[13]</sup>学者研究报道基本一致。

ET-1 广泛存在于中枢神经系统中,其对脑血管的收缩作用强烈。ET-1 在高血压脑出血情况下过程释放和合成,从而对脑出血后脑水肿形成起到促进作用,进一步加重了脑组织的继发性损害。有学者研究报道表明原发性高血压患者血浆 ET-1 水平明显上升,而在高血压脑出血刺激下能够诱导更多的 ET-1 释放,从而加重脑损伤<sup>[14]</sup>。且有学者研究表明,ET-1 与脑出血后继发性脑损伤具有明显相关性<sup>[15]</sup>。本研究结果表明,观察组 ET-1 阳性表达率高于对照组,说明 ET-1 在高血压脑出血血肿周围组织中呈高表达。

#### 4 结 论

高血压脑出血患者 TNF- $\alpha$ 、VEGF、ET-1 在血肿周围组织中高表达,呈正相关,具有重要研究意义。但本文研究还存在一些不足之处,观察样本量相对较少,观察指标相对较少,故而还需在后续研究中增加观察样本量和观察指标深入研究,提供可靠参考依据。

#### 参考文献

[1] OHWAKI K, YANO E, NAGASHIMA H, et al. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement[J]. *Stroke*, 2004, 35(6): 1364-1367.

[2] 邸磊,包金锁. 高血压脑出血的外科治疗研究进展[J]. *中国药物经济学*, 2014, 28(2): 98-99.

[3] TANAKA E, KOGA M, KOBAYASHI J, et al. Blood pressure variability on antihypertensive therapy in acute intracerebral hemorrhage: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-intracerebral hemorrhage study[J]. *Stroke*, 2014, 45(8): 2275-2279.

[4] 周长元,刘俊,侯秋林. 不同手术时机治疗高血压脑出血与术后再出血相关性研究[J]. *河北医学*, 2014, 21(7): 1132-1134.

[5] 李昌,王丽琨,伍国锋,等. 超早期微创技术清除颅内血肿对家兔脑出血模型病灶周围脑组织 ET-1 及 MVD 的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23(26): 21-25.

[6] 郭银玲. 小檗碱对脑出血大鼠脑水肿和血肿周围脑组织中 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 表达水平的影响[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2016, 8(7): 54-57.

[7] 赵建华,田小军,刘艳霞,等. 高血压性脑出血患者不同体液 TNF- $\alpha$  水平动态变化及意义[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2013, 16(15): 1-3.

[8] 张俊,宣宏飞,谢仁龙. 高血压脑出血患者不同手术时机治疗与术后发生再出血及近期疗效的关系研究[J]. *中华全科医学*, 2014, 12(4): 551-553.

[9] TAPIA-PREZ J H, GEHRING S, ZILKE R, et al. Effect of increased glucose levels on short-term outcome in hypertensive spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2014, 118(2): 37-43.

[10] 侯博儒,高俊玮,任海军,等. 高血压性脑出血患者血肿周围组织肿瘤坏死因子- $\alpha$  表达与血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  含量和细胞凋亡的关系[J]. *国际脑血管病杂志*, 2010, 18(1): 31-35.

[11] 李琼,冯来会,刘伯语. 高血压脑出血患者 TNF- $\alpha$  表达与血肿周围组织细胞凋亡的关系[J]. *江苏医药*, 2014, 40(14): 1665-1667.

[12] 王爱岳,李强,周治平,等. HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 在高血压脑出血灶周的表达和意义[J]. *现代预防医学*, 2012, 39(10): 2524-2526.

[13] 张艳利,乔建勇,吴建龙,等. TNF- $\alpha$  及 VEGF 在高血压脑出血血肿周围脑组织中的表达及意义[J/CD]. *世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊)*, 2015, 6(23): 138-139.

[14] 吴海威. 高血压性脑出血患者血内皮素-1、肿瘤坏死因子  $\alpha$  及一氧化氮水平的变化及相关性研究[J]. *中外医学研究*, 2015, 13(18): 33-34.

[15] 张俊士,常娜,贺维亚. 高血压脑出血患者 ET-1、TNF- $\alpha$  及 NO 水平变化及其相关性[J]. *中国卫生标准管理*, 2015, 14(26): 22-23.