

• 论 著 •

炎症因子水平与老年缺血性脑血管病患者介入治疗预后的关系研究^{*}

李占增¹, 任英巧², 伍淑玲¹, 陆艳卉¹, 郭佳¹

(1. 河北省唐山市人民医院神经内科, 河北唐山 063000; 2. 唐山利康医院神经内科, 河北唐山 063000)

摘要:目的 探讨核因子(NF)- κ B、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、血管细胞黏附因子-1(VCAM-1)及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平与老年缺血性脑血管病患者介入治疗预后的关系。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2019 年 9 月唐山市人民医院神经内科收治的老年缺血性脑血管病患者 86 例为观察组, 同期健康体检者 59 例为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测两组 NF- κ B、IL-1、IL-6、IL-8、VCAM-1 水平; 采用免疫比浊法检测两组 hs-CRP 水平。比较两组 NF- κ B、IL-1、IL-6、IL-8、hs-CRP、VCAM-1 水平; 分析 NF- κ B、IL-1、IL-6、IL-8、hs-CRP、VCAM-1 水平与老年缺血性脑血管病患者介入治疗预后的相关性。**结果** 观察组治疗前 hs-CRP、NF- κ B、IL-1、IL-6、IL-8 及 VCAM-1 水平均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后预后良好患者 hs-CRP、NF- κ B、IL-1、IL-6、IL-8 及 VCAM-1 水平均低于预后不良患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。相关性分析结果显示, 老年缺血性脑血管病患者介入治疗预后与 hs-CRP、NF- κ B、IL-1、IL-6、IL-8 及 VCAM-1 水平均呈负相关($P < 0.05$)。**结论** hs-CRP、NF- κ B、IL-1、IL-6、IL-8 及 VCAM-1 在老年缺血性脑血管病患者中呈高表达, 且与患者介入治疗预后相关, 可用于患者的预后评估。

关键词: 缺血性脑血管病; 介入治疗; 核因子- κ B; 血管细胞黏附因子-1; 超敏 C 反应蛋白

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.18.012 **中图法分类号:** R743.3

文章编号: 1673-4130(2020)18-2228-04 **文献标识码:** A

Relationship between inflammatory factors levels and prognosis of elderly patients with ischemic cerebrovascular disease after interventional therapy^{*}

LI Zhanzeng¹, REN Yingqiao², WU Shuling¹, LU Yanhui¹, GUO Jia¹

(1. Department of Neurology, Tangshan People's Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China;

2. Department of Neurology, Tangshan Likang Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the levels of nuclear factor (NF)- κ B, interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), vascular cell adhesion factor-1 (VCAM-1), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and prognosis of elderly patients with ischemic cerebrovascular disease after interventional therapy. **Methods** A total of 86 elderly patients with ischemic cerebrovascular disease admitted to the Department of Neurology, Tangshan People's Hospital from January 2018 to September 2019 were selected as the observation group, and 59 healthy people during the same period were selected as the control group. Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect the levels of NF- κ B, IL-1, IL-6, IL-8 and VCAM-1, and the levels of hs-CRP were detected by immunoturbidimetry. The levels of NF- κ B, IL-1, IL-6, IL-8, hs-CRP and VCAM-1 were compared between the two groups. The correlations between the levels of NF- κ B, IL-1, IL-6, IL-8, hs-CRP, VCAM-1 and prognosis of elderly patients with ischemic cerebrovascular disease after interventional therapy were analyzed. **Results** The levels of hs-CRP, NF- κ B, IL-1, IL-6, IL-8 and VCAM-1 in the observation group before treatment were higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of hs-CRP, NF- κ B, IL-1, IL-6, IL-8 and VCAM-1 in patients with good prognosis were lower than those in patients with poor prognosis, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that the prognosis of inter-

^{*} 基金项目: 河北省卫生和计划生育委员会科研基金重点科技研究计划(20191610)。

作者简介: 李占增, 男, 主治医师, 主要从事脑血管疾病的临床研究。

本文引用格式: 李占增, 任英巧, 伍淑玲, 等. 炎症因子水平与老年缺血性脑血管病患者介入治疗预后的关系研究[J]. 国际检验医学杂志,

ventional therapy in elderly patients with ischemic cerebrovascular disease negatively correlated with the levels of hs-CRP, NF- κ B, IL-1, IL-6, IL-8 and VCAM-1 ($P < 0.05$). **Conclusion** hs-CRP, NF- κ B, IL-1, IL-6, IL-8 and VCAM-1 highly express in elderly patients with ischemic cerebrovascular disease, and relate to the prognosis of patients with interventional therapy, and could be used for prognostic evaluation.

Key words: ischemic cerebrovascular disease; interventional therapy; nuclear factor- κ B; vascular cell adhesion factor-1; high-sensitivity C-reactive protein

缺血性脑血管病是一类不同程度的脑血管缺血性疾病的总称,好发于老年人群,常见诱因包括高血压、心脏病等^[1]。患者主要的发病机制为血管管壁病变,导致脑部血液供应障碍,脑组织发生不同程度的缺血、缺氧,从而引起脑组织坏死,造成持久的慢性损害,严重者将会引起神经功能缺损^[2]。抗凝、稳定粥样硬化斑块、抗血栓及介入治疗是老年缺血性脑血管病的常用治疗方法,能明显改善患者症状,延缓病情发展,促进脑部血流供应恢复正常^[3-4]。但是,部分患者治疗过程中由于缺乏有效的方法进行疾病评估,导致预后较差^[5]。既往研究表明,老年缺血性脑血管病的发生、发展常伴有炎症因子水平异常,包括核因子(NF)- κ B、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、血管细胞黏附因子-1(VCAM-1)及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP),不同炎症因子在老年缺血性脑血管病患者中的表达存在差异^[6]。介入治疗是老年缺血性脑血管病常用的治疗方法,在改善患者症状,延缓病情发展的同时可降低病死率。目前,关于炎症因子与介入治疗患者预后的研究较少,因此,本研究以老年缺血性脑血管病患者为研究对象,探讨 NF- κ B、IL-1、IL-6、IL-8、VCAM-1 及 hs-CRP 在老年缺血性脑血管病患者中的表达及与介入治疗预后的关系,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2019 年 9 月唐山市人民医院神经内科收治的老年缺血性脑血管病患者 86 例作为观察组,其中男 52 例,女 34 例;年龄 60~81 岁,平均(69.46 $\pm$ 4.61)岁;动脉狭窄率 66%~73%,平均(69.74 $\pm$ 3.86)%;体质量 51~83 kg,平均(67.46 $\pm$ 5.78)kg。选择同期健康体检者 59 例作为对照组,其中男 32 例,女 27 例;年龄 61~82 岁,平均(70.41 $\pm$ 4.67)岁;体质量 50~84 kg,平均(68.11 $\pm$ 5.82)kg。两组性别、年龄、体质量等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)观察组均符合缺血性脑血管病诊断标准^[7],经动脉造影、CT 或 MRI 确诊;(2)年龄 ≥ 60 岁;(3)符合介入治疗适应证;(4)伴有不同程度头痛、头晕及意识障碍等。排除标准:(1)合并肝肾功能障碍、活动性出血、自身免疫性疾

病;(2)合并交流障碍、精神异常、恶性肿瘤;(3)临床病历资料不完整;(4)妊娠期及哺乳期女性。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 介入治疗前常规给予维持颅内压稳定、调节血脂、稳定粥样硬化斑块等治疗^[8]。观察组所有患者均行自膨胀式支架介入治疗。介入治疗前 4 d 口服阿司匹林 1~3 片(单片剂量为 100 mg);术中行全脑血管造影检查,经右股动脉置入 8F 动脉鞘,全身肝素抗凝后,采用 5F 猪尾导管完成主动脉弓和全脑血管造影,测量病变血管;行全身麻醉,采用 6F 导管放置在狭窄病变的近心端,以微导丝通过狭窄血管,选择合适球囊,在微导丝引导下通过狭窄部位,确认球囊对病变部位进行覆盖后完成 1~2 次扩张,每次 6~8 s,去除球囊;选择合适的自膨胀式支架,沿着导丝到达病变部位。患者手术后常规口服氯吡格雷 75 mg/d,阿司匹林 100 mg/d^[9]。

1.3.2 预后评估 患者术后 3 d 再次进行造影,血管狭窄率 $< 30.0\%$ 为预后良好,血管狭窄率 $\geq 30.0\%$ 为预后不良。

1.3.3 炎症因子水平检测 (1)标本采集,所有研究对象采集空腹静脉血 5 mL,置于抗凝管中,3 500 r/min 离心 30 min,离心后取血清置于-80℃冰箱中保存待测。(2)检测方法,采用酶联免疫吸附试验检测 NF- κ B、IL-1、IL-6、IL-8 及 VCAM-1 水平;采用免疫比浊法检测 hs-CRP 水平。观察组于治疗前、治疗后 1 d 进行检测;对照组于体检当日进行检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数表示,两组间比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关进行相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组炎症因子水平比较 观察组治疗前 hs-CRP、NF- κ B、IL-1、IL-6、IL-8 及 VCAM-1 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 观察组不同预后患者炎症因子水平比较 观察组 86 例患者中,62 例经介入治疗后预后良好,24 例经介入治疗后预后不良。治疗后预后良好患者 hs-CRP、NF- κ B、IL-1、IL-6、IL-8 及 VCAM-1 水平均低

于预后不良患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 炎症因子水平与患者介入治疗预后的相关性

相关性分析结果显示,老年缺血性脑血管病患者介入治疗预后与 hs-CRP、NF-κB、IL-1、IL-6、IL-8 及 VCAM-1 水平均呈负相关($P<0.05$)。见表 3。

表 1 两组炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	hs-CRP(mg/L)	NF-κB(ng/L)	IL-1(ng/L)	IL-6(ng/L)	IL-8(ng/L)	VCAM-1(ng/L)
观察组	86	15.22±1.43	1.63±0.44	13.29±1.21	23.49±2.59	21.59±2.11	15.32±1.05
对照组	59	3.14±0.79	0.67±0.18	4.34±0.79	9.45±1.32	8.56±0.69	2.58±0.63
<i>t</i>		6.392	5.417	9.363	6.225	6.121	5.402
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 观察组不同预后患者炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

预后情况	<i>n</i>	hs-CRP(mg/L)	NF-κB(ng/L)	IL-1(ng/L)	IL-6(ng/L)	IL-8(ng/L)	VCAM-1(ng/L)
良好	62	5.41±0.69	0.94±0.21	6.31±0.98	11.23±1.32	14.39±2.41	5.68±0.67
不良	24	18.32±1.69	1.95±0.52	16.22±1.49	28.43±2.65	24.12±2.59	18.32±1.21
<i>t</i>		5.396	7.031	6.451	4.584	5.608	6.783
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 炎症因子水平与患者介入治疗预后的相关性分析

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
hs-CRP	-0.674	0.034
NF-κB	-0.682	0.031
IL-1	-0.609	0.037
IL-6	-0.713	0.015
IL-8	-0.743	0.011
VCAM-1	-0.691	0.029

3 讨 论

老年缺血性脑血管病病因较为复杂,常伴有炎症因子的共同参与。NF-κB 蛋白能选择性地结合于 B 细胞 κ 轻链上,调控基因表达,直接参与外界的刺激反应^[9-10]。同时,NF-κB 在细胞炎症反应、免疫应答中也发挥着重要作用。IL-1 主要由内皮细胞、单核细胞等分泌,包括 IL-1α 与 IL-1β,均能与免疫球蛋白相互结合,也可刺激集落因子、血小板生长因子等,在机体免疫应答、组织修复中发挥重要作用^[11]。IL-6 属于白细胞介素的一种,主要由 T 淋巴细胞、角质细胞、纤维母细胞等产生,能刺激并参与机体免疫反应,提高细胞的增殖及分化能力。IL-8 属于趋化因子家族中的一种细胞因子,能调节人类生理、病理过程,亦可通过各种机制吸引、激活中性粒细胞,诱导机体局部发生炎症反应,实现杀菌和细胞损伤的目的。VCAM-1 主要表达于血管内皮细胞,能与迟现抗原-4 相互作用,参与白细胞穿越血管壁到达炎症反应部位的过程,也可与滤泡辅助性 T 细胞相互作用^[12]。hs-CRP 属于一种急性时相反应蛋白,在健康人体中表达水平较低或不表达,但是当机体受到微生物入侵、组织损

伤等炎性刺激时,其表达水平升高。本研究结果表明,hs-CRP、NF-κB、IL-1、IL-6、IL-8 及 VCAM-1 在健康人群中水平较低,但是在老年缺血性脑血管病患者中持续的应激反应将会引起 hs-CRP、NF-κB、IL-1、IL-6、IL-8 及 VCAM-1 水平持续升高,加剧病情发展。

介入治疗是老年缺血性脑血管病患者常用的治疗方法,该方法通过在阻塞的血管内放置支架,直接开通阻塞血管,从而帮助患者恢复缺血脑组织的血流供应,能阻断缺血引起的“瀑布效应”,对于不同类型缺血性脑血管病均具有良好的治疗效果^[13]。有研究发现,采用介入方式治疗缺血性脑血管病患者能降低药物使用剂量及药物不良反应的发生率,还能延长患者生存期,提高患者生活质量^[14]。介入治疗的使用使得狭窄的血管在未完全闭塞前恢复正常,可为患者的后续治疗奠定基础。同时,介入治疗也可改善局部血流供应,能促进脑功能重塑。但是,部分患者治疗过程中由于缺乏有效的预测、评估方法,导致患者远期预后较差。本研究结果显示,治疗后预后不良患者 hs-CRP、NF-κB、IL-1、IL-6、IL-8 及 VCAM-1 水平均高于预后良好患者;进一步行相关性分析发现,hs-CRP、NF-κB、IL-1、IL-6、IL-8 及 VCAM-1 水平与老年缺血性脑血管病患者介入治疗预后呈负相关,其水平越高,患者预后越差,提示临床可将 hs-CRP、NF-κB、IL-1、IL-6、IL-8 及 VCAM-1 用于评估老年缺血性脑血管病患者的预后,对其水平进行检测有助于了解患者病情,指导临床治疗。但是,本研究纳入的样本量较少,结果仍需大样本的前瞻性研究进一步验证。

4 结 论

与健康人群比较,老年缺血性(下转第 2235 页)

- [2] CARDENAS-GONZALEZ M, SRIVASTAVA A, PAVK-OVIC M A, et al. Identification, confirmation, and replication of novel urinary MicroRNA biomarkers in lupus nephritis and diabetic nephropathy[J]. Clin Chem, 2017, 63(9):1515-1526.
- [3] NAVARRO Q E, NAVARRO Q R, PACHECO L L, et al. Integrated analysis of microRNA regulation and its interaction with mechanisms of epigenetic regulation in the etiology of systemic lupus erythematosus[J]. PLoS One, 2019, 14(6):e0218116.
- [4] SUO Q F, SHENG J, QIANG F Y, et al. Association of long non-coding RNA GAS5 and miR-21 levels in CD4(+) T cells with clinical features of systemic lupus erythematosus[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(1):345-350.
- [5] WANG W, GAO J, WANG F. MiR-663a/MiR-423-5p are involved in the pathogenesis of lupus nephritis via modulating the activation of NF- κ B by targeting TNIP2[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(8):3796-3803.
- [6] CHEN X, YANG T, WANG W, et al. Circular RNAs in immune responses and immune diseases[J]. Theranostics, 2019, 9(2):588-607.
- [7] TIAN S, LIU X, FAN Q, et al. Microarray expression and functional analysis of circular RNAs in the glomeruli of NZB/W F1 mice with lupus nephritis[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(4):2813-2824.
- [8] CHEN C C, LU C S, QIAN Y, et al. Urinary miR-21 as a potential biomarker of hypertensive kidney injury and fibrosis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):17737.
- [9] MURALIDHARAN J, RAMEZANI A, HUBAL M, et al. Extracellular microRNA signature in chronic kidney disease[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2017, 312(6):982-991.
- [10] TRIONFINI P, BENIGNI A. MicroRNAs as master regulators of glomerular function in health and disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(6):1686-1696.
- [11] 苏美玲, 肖红波, 葛雅婷, 等. 血清 miR-4762-5p 在鉴别 IV 型和 IV+V 型狼疮性肾炎中的临床意义[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2017, 46(2):205-209.
- [12] KHOSHMRISAFI M, KIANMEHR N, FALAK R, et al. Elevated expression of miR-21 and miR-155 in peripheral blood mononuclear cells as potential biomarkers for lupus nephritis[J]. Int J Rheum Dis, 2019, 22(3):458-467.
- [13] NAKHJAVANI M, ETEMADI J, POURLAK T, et al. Plasma levels of miR-21, miR-150, miR-423 in patients with lupus nephritis[J]. Iran J Kidney Dis, 2019, 13(3):198-206.

(收稿日期:2020-01-06 修回日期:2020-06-19)

(上接第 2230 页)

脑血管病患者存在 hs-CRP、NF- κ B、IL-1、IL-6、IL-8 及 VCAM-1 水平的变化;hs-CRP、NF- κ B、IL-1、IL-6、IL-8 及 VCAM-1 水平与老年缺血性脑血管病患者介入治疗预后具有相关性,可用于患者的预后评估,指导临床治疗。

参考文献

- [1] 陈仁波, 盖国忠, 谢雁鸣, 等. 应用倾向性评分方法分析脉血康胶囊对缺血性脑血管病治疗结局的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(1):104-108.
- [2] 国萍, 葛汝丽. 丁苯酞软胶囊对缺血性脑血管病患者的治疗效果分析[J]. 医学美学美容, 2019, 28(2):26-27.
- [3] FANN Y W, LIM Y A, CHENG Y L, et al. Evidence that NF- κ B and MAPK signaling promotes NLRP inflammasome activation in neurons following ischemic stroke[J]. Molecular Neurobiology, 2017, 55(4):1-15.
- [4] 李冬松, 王世君, 郝锦英, 等. 血清 hs-CRP 水平与急性脑梗死病情程度及近期预后的相关性分析[J]. 河北医学, 2017, 23(6):1005-1008.
- [5] 孙锐, 齐尧, 梅丽霞. 颈部彩超在诊断缺血性脑血管病中的应用价值[J]. 中国医药指南, 2018, 16(9):56-57.
- [6] 魏芳, 全秀清, 马琳, 等. 脑苷肌肽对老年脑梗死患者 hs-CRP、VEGF、TGF- β 1 水平及疗效的影响[J]. 中国临床研究, 2018, 31(1):9-12.
- [7] 盛鹏杰. 缺血性脑血管病[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2010:45-53.
- [8] CHEN F Y, FANG X Y, ZHANG H. Effect of polydatin on expression of p53 and Notch1 in brain tissue of ischemic cerebrovascular disease[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2018, 32(1):133-138.
- [9] 王强, 孙建怀, 国义民. 创伤性脑出血患者脑组织 IL-1 β 、TNF- α 与 NF- κ B 水平变化与其预后的关系分析[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(12):1653-1654.
- [10] 何保明. 醒脑静注射液联合尼卡地平治疗蛛网膜下腔出血的疗效及对疾病相关蛋白的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(4):494-497.
- [11] BRUTTO V J, CHATURVEDI S, DIENER H C, et al. Antithrombotic therapy to prevent recurrent strokes in ischemic cerebrovascular disease: JACC scientific expert panel[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(6):786-803.
- [12] 柴志强, 卢树苹, 乔翠峰, 等. 冠状动脉分叉病变患者治疗前后血清血管细胞黏附分子-1 和超敏 C 反应蛋白水平变化及临床意义[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(12):37-40.
- [13] 杨继东, 许敏. 介入治疗缺血性脑血管疾病的近远期疗效及并发症观察分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(52):102.
- [14] 苏华实, 谢锐填, 陈洪鑫, 等. 银杏叶软胶囊等中西药物疗法联合介入技术治疗缺血性脑血管疾病的应用研究[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(5):23-24.

(收稿日期:2020-01-02 修回日期:2020-05-20)