

# 老年急性脑梗塞患者血清 TNF- $\alpha$ 和 IL-6 水平的变化及其临床意义

木亚斯沙尔 王 英 帕里·加帕尔 张 玲 董俊杰

(新疆维吾尔自治区人民医院 干保三科 新疆 乌鲁木齐 830001)

**摘要 目的:**观察老年急性脑梗塞(ACI)患者血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平的变化并探讨其临床意义。**方法:**选择老年 ACI 患者 53 例,观察以上入选患者入院后第 7d、第 9d 和第 11d 血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平的变化,并与 26 例健康人对照,同时分析 53 例老年 ACI 患者血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平与患者脑梗塞面积及神经功能缺损评分的 Spearman 等级相关性。**结果:**老年 ACI 患者血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平显著高于健康人( $P < 0.01$ );随着治疗的进展与病情的稳定及恢复,患者血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平随之显著下降( $P < 0.05$ );同时患者血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平与病变的严重程度呈正相关性( $P < 0.05$ );治疗 11d 后血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 降低量与病变的严重程度呈正相关性( $P < 0.05$ )。**结论:**在老年 ACI 患者治疗过程中,应进行血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平的动态监测,可提示病变的发生发展并指导临床治疗。

**关键词:**老年;急性脑梗塞;TNF- $\alpha$ ;IL-6;临床意义

**中图分类号:** R743.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2012)27-5327-03

## The Serum TNF- $\alpha$ and IL-6 Level Changes and its Clinical Significance in the Elderly Patients with Acute Cerebral Infarction

Mu Ya Si Sha er, WANG Ying, Pa li·Jiapaer, ZHANG Ling, DONG Jun-jie

(Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, the third Internal Medicine, Urumqi, Xinjiang, 830001, China)

**ABSTRACT Objective:** To observe the serum TNF- $\alpha$  and IL-6 level changes and discuss its clinical significance in the elderly patients with acute cerebral infarction. **Methods:** Collect 53 elderly patients with acute cerebral infarction, observe the serum TNF- $\alpha$  and IL-6 level changes the 7th day, the 9th day and the 11th day after admission and compare with 26 healthy people; analysis the correlation analysis of serum TNF- $\alpha$  and IL-6 levels with disease severity. **Results:** The elderly patients' TNF- $\alpha$  and IL-6 level were statistical higher than the healthy people's ( $P < 0.01$ ); the serum TNF- $\alpha$  and IL-6 levels significantly decreased ( $P < 0.05$ ) with the progress of treatment; the serum TNF- $\alpha$  and IL-6 levels were positively correlated ( $P < 0.05$ ) with the disease severity, the serum TNF- $\alpha$  and IL-6 levels' reduction were positively correlated ( $P < 0.05$ ) with the disease severity after 11 days' treatment. **Conclusion:** In the course of treating elderly patients with ACI, we should dynamic monitor the serum TNF- $\alpha$  and IL-6 levels, it could prompt the development of the lesions and guide the clinical treatment.

**Key words:** The elderly; Acute cerebral infarction; TNF-alpha; IL-6; Clinical significance

**Chinese Library Classification:** R743.33 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2012)27-5327-03

### 前言

急性脑梗死(Acute cerebral infarction, ACI)是一种严重威胁人类健康的疾病,具有高发病率、高死亡率和高发率的特点,给患者家庭及社会带去沉重的经济负担。ACI的发病率约占所有脑血管病变的 75%,西方国家 ACI 的发病率约为 600/10 万,在我国发病率约为 900/10 万<sup>[1-3]</sup>。随着我国人口的老年化,老年性 ACI 的发病率也逐年上升<sup>[4-5]</sup>。肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素 6(IL-6)主要由 T 淋巴细胞和巨噬细胞产生,中枢神经系统中的神经元、小胶质细胞和星形胶质细胞也可以产生,是具有免疫效应与免疫调节功能的多肽类细胞因子,在 ACI 后其血清水平会发生改变<sup>[6-8]</sup>。本研究观察了老年 ACI 患者血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平的变化并探讨其临床意义,

旨在指导 ACI 的临床治疗,现将结果报告如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料

选择 2011 年 11 月~2012 年 3 月期间,在我科住院治疗的老年 ACI 患者 53 例,其中男性 32 例,女性 21 例,年龄 62~73 岁,平均年龄  $68.5 \pm 4.5$  岁。以上患者均符合全国第四届脑血管病会议制定的缺血性脑血管病诊断标准<sup>[9]</sup>,入院后均经头颅 CT 或 MRI 证实,且均为年龄  $> 60$  岁的初发 ACI 患者,入院时格拉斯哥预后评分(Glasgow Outcome Scale, GOS)均  $> 8$  分,经治疗后病情稳定无进展,且患者无其他脏器器质性病变,无恶性肿瘤病史,无血液系统疾病及免疫系统疾病;入院后排除了短暂性脑缺血(TIA)病变。另取同期体检的健康人 26 例,其中男性 15 例,女性 11 例,年龄 63~72 岁,平均年龄  $69.2 \pm 4.9$  岁。两组患者年龄、性别比较无统计学差异,具有可比性。

#### 1.2 检测方法

作者简介 木亚斯沙尔(1972-),女,主治医师,主要研究方向:老年脑血管病,电话:0991-8563838,13579276698

(收稿日期:2012-06-01 接受日期:2012-06-23)

以上者入院后及入院后第 7 d、第 9 d 和第 11 d 在清晨空腹采取静脉血 4 mL, 4℃ 以 2000r/min 连续离心 20 min, 吸取上清液后置于 -20℃ 保存待测。采取酶联免疫吸附法(ELISA)使用 TNF-α 和 IL-6 试剂盒检测, 操作过程严格按照说明说进行。

1.3 脑梗塞体积及神经功能缺损分类标准

老年 ACI 患者入院时根据头颅 CT 检查, 采用多田法计算梗死体积并将患者分类: (1)轻度梗塞: 梗塞体积合计 < 10cm<sup>3</sup>; (2)中度梗塞: 梗塞体积合计介于 10~50 cm<sup>3</sup>; (3)重度梗塞: 梗塞体积 > 50 cm<sup>3</sup>; 同时根据全国第四届脑血管病会议制定的神经功能缺损程度评分标准将患者分类: (1)轻度缺损: 评分 10~15 分; (2)中度缺损: 评分 16~30 分; (3)重度缺损: 评分 31~45 分<sup>[3]</sup>。

1.4 统计学方法

计量资料数据采取  $\bar{X} \pm S$  表示, 使用 SPSS16.0 统计学软件行 t 检验及 Spearman 等级相关性分析, 以 P<0.05 为差异具有

统计学意义。

2 结果

2.1 老年 ACI 患者血清 TNF-α 和 IL-6 水平与健康人比较

老年 ACI 患者组入院时血清 TNF-α 和 IL-6 水平分别为 2.34± 0.82ng/ml 和 183.44± 32.51pg/ml, 健康组血清 TNF-α 和 IL-6 值分别为 0.98± 0.46ng/ml 和 97.32± 21.63pg/ml, 组间比较 t=5.663 和 t=4.877, 均 P<0.01, 差异具有高度统计学意义。

2.2 治疗后老年 ACI 患者血清 TNF-α 和 IL-6 水平的变化情况

检测老年 ACI 患者入院后第 7 d、第 9 d 和第 11 d 血清 TNF-α 和 IL-6 水平, 结果显示: 经治疗 7 天后, 老年 ACI 患者血清 TNF-α 和 IL-6 水平较入院时下降, 入院后第 11d 时血清 TNF-α 和 IL-6 水平与入院后第 7d 比较分别 t=4.915 和 t=3.862, 均 P<0.05, 差异具有统计学意义, 提示患者血清 TNF-α 和 IL-6 水平可反应患者治疗后的恢复情况 (见表 1)。

表 1 治疗后老年 ACI 患者血清 TNF-α 和 IL-6 水平的变化情况( $\bar{X} \pm S$ )  
Table 1 The serum TNF-α and IL-6 levels in the elderly patients with ACI after treatment

Detection index	7 days after admission	9 days after admission	11 days after admission
Serum TNF-α(ng/ml)	2.02± 0.73	1.66± 0.58	1.03± 0.37△
Serum IL-6(pg/ml)	171.36± 27.16	143.62± 17.96	112.75± 12.43△

Note: Compared with the 7th day after admission, △P<0.05.

2.3 血清 TNF-α 和 IL-6 水平与病变严重程度的相关性分析

患者入院时血清 TNF-α 水平与脑梗塞面积与神经功能缺损评分均呈正相关(r=0.776 和 r=0.732, P<0.05), 血清 IL-6 水

平与脑梗塞面积与神经功能缺损评分均呈正相关 (r=0.802 和 r=0.745, P<0.05), 见表 2。

表 2 血清 TNF-α 和 IL-6 水平与病变严重程度的相关性分析( $\bar{X} \pm S$ )  
Table 2 The correlation analysis of serum TNF-α and IL-6 levels with severity of disease

Detection index	Cerebral infarct volume(cm <sup>3</sup> )			Neurological deficit score(points)		
	Slight infarction (n=13)	Moderate infarct (n=28)	Heavy infarct (n=12)	Slight defect (n=10)	Moderate defect (n=32)	Heavy defect (n=11)
Serum TNF-α (ng/ml)	2.17± 0.66	2.23± 0.76	2.46± 0.87	2.21± 0.68	2.28± 0.77	2.51± 0.90
Serum IL-6(pg/ml)	171.68± 27.43	178.56± 29.73	192.32± 35.27	172.76± 28.55	180.43± 30.12	196.44± 37.02

2.4 治疗 11d 后血清 TNF-α 和 IL-6 降低量与脑梗塞面积及神经功能缺损改善的 Spearman 等级相关性分析

以上入院时的分组患者, 经治疗 11d 后, 血清 TNF-α 水平降低量与脑梗塞面积与神经功能缺损评分均呈正相关(r=0.736

和 r=0.705, 均 P<0.05), 血清 IL-6 水平降低量与脑梗塞面积与神经功能缺损评分均呈正相关 (r=0.725 和 r=0.698, 均 P<0.05), 见表 3。

表 3 治疗 11d 后血清 TNF-α 和 IL-6 降低量与不同病变程度的相关性分析( $\bar{X} \pm S$ )  
Table 3 The correlation analysis of serum TNF-α and IL-6 levels' reduction with severity of disease after 11days' treatment

Detection index	Cerebral infarct volume(cm <sup>3</sup> )			Neurological deficit score(points)		
	Slight infarction (n=13)	Moderate infarct (n=28)	Heavy infarct (n=12)	Slight defect (n=10)	Moderate defect (n=32)	Heavy defect (n=11)
Serum TNF-α (ng/ml)	1.16± 0.57	1.35± 0.61	1.62± 0.77	1.21± 0.59	1.37± 0.63	1.65± 0.79
Serum IL-6(pg/ml)	64.23± 16.55	73.46± 18.62	82.17± 22.34	65.37± 17.24	75.28± 19.44	80.63± 20.76

### 3 讨论

ACI 的早期阶段,由于患者脑组织的缺氧缺血,甚至灶性区域出现坏死,体内出现大量炎症细胞的浸润与激活,同时产生大量抗原刺激机体的免疫系统,导致患者体内 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、单核细胞等免疫细胞被激活,进而使血清 IL-6 的水平升高,同时,由于患者脑组织的病理改变,引起病变部位神经细胞、星形胶质细胞和单核-巨噬细胞分泌的 TNF- $\alpha$  显著增加<sup>[10-12]</sup>。

IL-6 是一种具有生物学活性及多种免疫调节功能的前炎症细胞因子,可由机体内的单核细胞、T 淋巴细胞、成纤维母细胞、血管内皮细胞及一些肿瘤细胞产生。IL-6 通过刺激血管内皮细胞释放白细胞趋化因子,增加血管内皮细胞与白细胞的粘附性,促进了局部的炎症反应。在此过程中可引起血管内皮细胞的损伤,增加了患者血脑屏障的通透性,而在此过程中产生的氧自由基,可引起病灶处神经细胞的死亡。同时在梗死局部脑组织缺血再灌注时,IL-6 也是重要的促进炎症因子,可引起病灶局部炎症的过度反应,破坏了患者局部的血脑屏障,在增加自由基释放的同时也具有促凝血的作用,诱导的血栓的形成,参与了局部脑组织梗塞的发生及发展。ACI 患者血清 IL-6 水平与正常人相比显著升高,在恢复期其含量也显著下降,可能由于局部脑组织发生缺血坏死后,出现大量炎症细胞的局部浸润及激活,产生了强烈的免疫应答反应,表明 IL-6 参与了 ACI 的病理变化过程<sup>[13-15]</sup>。

TNF- $\alpha$  是一种具有多种功能的细胞因子,具有抗肿瘤,激活单核细胞、中性粒细胞,增强炎症细胞的吞噬作用,促进炎症细胞 IL-6 的合成作用。TNF- $\alpha$  水平与脑血管病变密切相关,在中枢神经系统中 TNF- $\alpha$  由星形胶质细胞、小胶质细胞和神经细胞合成与分泌,作用于下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统,通过刺激机体纤维母细胞与血管内皮细胞产生白细胞粘附因子,加强了白细胞与血管内皮细胞间的粘附性,促进了病变局部血管的收缩与凝血功能,从而加重了患者 ACI 后出现的脑损伤。本研究结果显示,ACI 患者血清 TNF- $\alpha$  水平与正常人相比显著升高,在恢复期其含量显著下降,提示血管内皮损伤与 TNF- $\alpha$  共同参与了脑梗塞的发生发展过程<sup>[16-17]</sup>。

总之,本研究结果表明老年 ACI 患者发病后血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平可显著上升,随着治疗的进展、病情的稳定及恢复,患者血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平显著下降,且患者血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平与患者脑梗塞病灶的大小、脑梗塞病变的严重程度均具有正相关性。因此,在老年 ACI 患者临床治疗过程中,应进行血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平的动态监测,可有效地提示患者病变的发生发展,指导临床合理治疗。

#### 参考文献(References)

- [1] 舒均. 浅谈临床护理路径在脑梗死患者中的应用 [J]. 医学信息, 2010,23(4):1053-1055  
Shu-jun. Discussion on the clinical care pathway in the patients with cerebral infarction [J]. Medical Information, 2010,23(4):1053-1055
- [2] Brea D, Sobrino T. Toll-like receptors 7 and 8 expression is associated with poor outcome and greater inflammatory response in acute ischemic stroke [J]. Clin Immunol, 2011,139(2):193-198
- [3] Nishida H, Horio T, Suzuki Y, et al. Interleukin-6 as an independent predictor of future cardiovascular events in high-risk Japanese

patients: comparison with C-reactive protein [J]. Cytokine, 2011,53(3): 342-346

- [4] 王满侠,张庭华,李小平. 急性脑梗塞患者血清肿瘤坏死因子水平观察及其临床意义 [J]. 临床医学, 2001,21(4):1-2  
Wang Man-xia, Zhang Ting-hua, Li Xiao-ping. The serum tumor necrosis factor levels' observation and its clinical significance in the patients with acute cerebral infarction [J]. Clinical Medicine, 2001,21(4):1-2
- [5] Hudzik B, Szkodziniski J, Danikiewicz A, et al. Effect of omeprazole on the concentration of interleukin-6 and transforming growth factor- $\beta$  1 in patients receiving dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention [J]. Eur Cytokine Netw, 2010,21(4):257-263
- [6] Yang L, Zhang Z, Sun D, et al. The serum interleukin-18 is a potential marker for development of post-stroke depression [J]. Neurol Res, 2010,32(4):340-346
- [8] 吴映曼,蔡毅. 急性脑梗塞患者 IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  的测定及临床意义 [J]. 中国热带医学, 2010,10(8):997-998  
Wu Ying-man, Cai Yi. Clinical significance of serum interleukin-6, interleukin-8 and tumor Necrosis factor- $\alpha$  in patients with acute cerebral infarction [J]. China Tropical Medicine, 2010,10(8):997-998
- [9] 中华医学会神经科学会. 各类脑血管疾病的诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996,29(6):379-380  
Neuroscience of the Chinese Medical Association. Diagnostic criteria of the various types of cerebrovascular disease [J]. Chinese Journal of Neurology, 1996,29(6):379-380
- [10] 李新立,张晓明,刘群才. 脑梗死严重程度与血清 IL-6、TNF- $\alpha$  的关系 [J]. 中国实用医药, 2007,2(19):4-5  
Li Xin-li, Zhang Xiao-ming, Liu Qun-cai. Relationship between serum level of TNF- $\alpha$ , IL-6 and severity degree of cerebral infarction [J]. China Practical Medicine, 2007,2(19):4-5
- [11] Guldiken B, Guldiken S, Turgut B, et al. The roles of oxidized low-density lipoprotein and interleukin-6 levels in acute atherothrombotic and lacunar ischemic stroke [J]. Angiology, 2008,59(2):224-229
- [12] Orion D, Schwammenthal Y, Reshef T, et al. Interleukin-6 and soluble intercellular adhesion molecule-1 in acute brain ischaemia [J]. Eur J Neurol, 2008,15(4):323-328
- [13] Tuttolomondo A, Raimondo D, Sciacca R, et al. Inflammatory cytokines in acute ischemic stroke [J]. Curr Pharm Des, 2008,14(33):3574-3589
- [14] Dziedzic T, Gryz EA, Turaj W, et al. Serum interleukin-6 soluble receptor in relation to interleukin-6 in stroke patients [J]. J Mol Neurosci, 2004,24(2):293-298
- [15] Slevin M, Krupinski J, Mitsios N, et al. Leukaemia inhibitory factor is over-expressed by ischaemic brain tissue concomitant with reduced plasma expression following acute stroke [J]. Eur J Neurol, 2008,15(1): 29-37
- [16] Zaremba J, Skrobanski P, Losy J. Tumor necrosis factor-alpha is increased in the cerebrospinal fluid and serum of ischaemic stroke patients and correlates with the volume of evolving brain infarct [J]. Biomed Pharmacother, 2001,55:258-263
- [17] 魏芳. 脑梗死患者血清白介素-6、白介素-2 及肿瘤坏死因子- $\alpha$  测定的临床意义 [J]. 江西医学检验, 2005,23(1):17-18  
Wei Fang. Clinical significance of IL-6, IL-2 and TNF- $\alpha$  detections in patients with cerebral infarction [J]. Jiangxi Journal of Medical Laboratory Sciences, 2005,23(1):17-18