

血清脂联素、高敏 C 反应蛋白和白细胞介素-6 对急性脑梗死患者的影响研究

盘毓旻¹ 文治成¹ 贺传沙¹

【摘要】 目的:初步探讨血清脂联素(ADPN)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和白细胞介素-6(IL-6)在急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)中的动态变化,并测定其与 ACI 病情严重程度之间的关系。方法:随机选取于我院就诊的 65 例 ACI 住院患者(ACI 组)及 30 例健康成人(对照组),均于发病后 24 h 内入院,分别在入院时、第 1 周末、第 2 个月末抽取空腹静脉血,采取免疫增强比浊法测定 hs-CRP,采取酶联免疫吸附剂测定(ELISA)法动态检测血清 ADPN、IL-6 的水平,采取改良爱丁堡-斯堪的纳维亚评分(MESSS)评价 ACI 的严重程度,采用方差分析与 Pearson 相关分析,行 SPSS 18.0 统计软件包处理结果。结果:ACI 组 hs-CRP 和 IL-6 水平在发病后入院时、第 1 周末、第 2 个月末均高于对照组($P < 0.05$),ADPN 在入院时、第 1 周末明显降低($P < 0.01$),而第 2 个月末呈升高趋势,但与对照组比较差异无统计学意义。MESSS 在 ACI 入院时、第 1 周末、第 2 个月末时分别为(17.8±10.4)、(14.2±10.3)和(10.7±9.9)。MESSS 与 hs-CRP 水平有统计学意义($r=0.228, P=0.015$),但与 IL-6、ADPN 水平之间差异无统计学意义($r=-0.058, P=0.659; r=0.007, P=0.213$)。结论:血清 hs-CRP、IL-6 水平在 ACI 发病后升高,ADPN 部分时间段降低,说明炎症因子可能参与了 ACI 发生、发展的过程。

【关键词】 脂联素;高敏 C 反应蛋白;白细胞介素-6;急性脑梗死

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2016.11.015

[中图分类号] R743.3 [文献标志码] A

Study of association of serum adiponectin, hs-CRP and IL-6 with acute cerebral infarction

PAN Yumin WEN Zhicheng HE Chuansha

(Department of Neurology, People's Hospital of Changshou Chongqing, Chongqing, Changshou 401220, China)

Corresponding author: PAN Yumin, E-mail: 635644312@qq.com

Abstract Objective: To investigate the dynamic change of Serum adiponectin (ADPN), high sensitivity c-reactive protein (hs-CRP) and interleukin-6 (IL-6) during acute cerebral infarction (ACI), and to analyze the relationship between these factors and the severity of ACI. **Method:** Take a completely random selection of our 65 ACI patients in the hospital, and 30 cases of healthy adults outpatient as control group, both within 24 hours after the onset of hospital. Immune enhancement turbidimetric method to determine the hs-CRP, enzyme-linked immune sorbent assay (ELISA) method to measure the levels of serum ADPN, IL-6 dynamic in the onset of hospital, the first weekend, and end of two months, evaluate the severity of ACI with the improvement of Edinburgh-Scandinavian score (MESSS), analysis to process results using variance analysis and Pearson correlation (SPSS 18.0 statistical software package). **Result:** Level of hs-CRP and IL-6 in ACI group in the admission, first weekend, end of 2 months were higher than control group ($P < 0.05$), ADPN was significantly lower in the onset and the first weekend ($P < 0.01$), while the rising trend in the end of 2 months, but there was no statistically significant difference compared with the control group. Average of MESSS in ACI in admission, first weekend, the end of 2 months respectively was (17.8±10.4), (14.2±10.3), (10.7±9.9). Levels of MESSS and hs-CRP have significant difference ($P=0.015$), while the levels of serum IL-6, ADPN was not. **Conclusion:** Serum hs-CRP, IL-6 levels rised after the onset of ACI, ADPN was reduced in part time, shows that inflammation factors may be involved in Acute Cerebral Infarction.

Key words adiponectin; hs-CRP; interleukin-6; acute cerebral infarction

在脑梗死的病情发展过程中,炎症因子的指标会随着病情的变化而发生相应的变化。因此,炎症因子对于急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)的诊断具有重要作用。研究表明,多种炎症因子参与了 ACI 的发生发展过程,其过程包括炎症

反应和再灌注损伤^[1]。血清脂联素(ADPN)与 ACI 的关系目前尚不清晰,而白细胞介素-6(IL-6)与 ACI 病情的轻重相关,特别是与改良爱丁堡-斯堪的纳维亚评分(MESSS)间的关系目前鲜有报道。MESSS 是判定 ACI 的重要检测指标,本文通过动态观察 65 例 ACI 患者血清中相应炎症因子与 MESSS 的关系,探讨 ACI 与部分炎症因子的关系。

¹重庆市长寿区人民医院神经内科(重庆,401220)
通信作者:盘毓旻, E-mail: 635644312@qq.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2015-01—2016-01 收治的 ACI 住院患者 65 例(ACI 组),其中男 33 例,女 32 例;年龄 43~87 岁,平均(61.28±13.79)岁。所有患者均需符合以下条件:①发病后 24 h 内入院;②临床表现及诊断符合《中国缺血性脑卒中诊治指南 2015》;③经 CT 和/或 MRI 进一步证实(其中大脑前循环梗死者 45 例,后循环梗死者 20 例)。排除标准:①伴有严重的心、肝、肾疾病及糖尿病;②周围血管栓塞疾病;③伴有自身免疫性疾病;④伴发恶性肿瘤;⑤发病前 2 周有炎症病变更或入院时发生感染性疾病者(如上呼吸道感染、肺炎等)。同期随机选取我院体检中心无心脑血管病史,并经体格检查未发现阳性神经系统体征的 30 例健康体检者作为对照组,年龄 41~79 岁,平均(59.93±13.39)岁;与 ACI 组的年龄比较差异无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 测定血清 ADPN、hs-CRP、IL-6 水平 ACI 组患者分别于入院时、第 1 周末、第 2 个月末抽取空腹静脉血,离心机分离血清,放入-20℃冰箱保存,采用免疫增强比浊法测定 hs-CRP,采取酶联免疫吸附剂测定(ELISA)法动态检测血清中 ADPN、IL-6 的水平。

1.2.2 MESSS 评估 MESSS 是目前国内评价脑血管病神经系统功能缺损较为理想的量表之一,该量表包括 7 个项目,满分为 100 分,0~15 分为轻型,16~30 分为中型,31~45 分为重型。所有入选患者在发病后入院时、第 1 周末、第 2 个月末分别

按 MESSS 评分标准进行评分。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计软件包进行统计学分析,所有定量资料以 \bar{x} 表示,计量资料组间比较采用单因素方差分析及两两比较的 SNK 法;MESSS 在不同时间上的比较采用配伍组方差分析及两两比较的 SNK 法;MESSS 与细胞炎性因子水平间相关性采用 Pearson 相关分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACI 组血清 ADPN、hs-CRP 及 IL-6 水平的动态变化

ACI 组 hs-CRP 和 IL-6 水平在入院时($t=18.68, P<0.001$; $t=3.07, P=0.003$)、第 1 周末($t=31.81, P<0.001$; $t=4.91, P<0.001$)、第 2 个月末均高于对照组($t=23.57, P<0.001$; $t=2.89, P=0.001$);ADPN 在入院时与对照组差异无统计学意义($t=1.13, P=0.261$),第 1 周末降低,低于对照组($t=3.08, P=0.003$),而第 2 个月末呈升高趋势,高于对照组($t=3.08, P=0.003$)。ADPN、hs-CRP 及 IL-6 3 者发病后 1 周内的高峰时间不同,其中 hs-CRP、IL-6 于发病后第 1 周末达高峰,随时间推移有下降趋势;而 ADPN 在第 1 周末下降,而第 2 个月末时又具有上升趋势;通过组间 SNK 统计方法分析,发现 ACI 患者在入院时、第 1 周末、第 2 个月末的 ADPN、hs-CRP 及 IL-6 水平间的差异均有统计学意义($F=4.43, P=0.026$; $F=6.43, P=0.015$; $F=9.56, P=0.008$)。见表 1。

表 1 2 组血清 ADPN、hs-CRP 和 IL-6 水平的动态变化

指标	入院时		第 1 周末		第 2 个月末	
	ACI 组	对照组	ACI 组	对照组	ACI 组	对照组
ADPN/(mg·L ⁻¹)	9.04±3.34	8.34±3.72	6.54±2.82	8.27±3.54	10.25±3.31	8.27±3.54
hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	12.63±4.46	2.14±0.76	18.64±4.16	2.04±0.63	11.67±3.20	2.08±0.72
IL-6/(ng·L ⁻¹)	126.59±31.66	106.75±41.48	137.69±28.52	108.62±38.24	123.24±26.24	107.21±36.17

2.2 MESSS 与血清 ADPN、hs-CRP、IL-6 水平之间的统计分析

发现 MESSS 在入院时、第 1 周末、第 2 个月末分别为(15.2±10.3)、(17.8±10.4)和(10.7±9.9)。ACI 发病后第 2 个月末时 MESSS 最低,与入院时、第 1 周末的 MESSS 比较差异有统计学意义($F=18.71, P=0.021$),但 ACI 发病第 1 周末与入院时 MESSS 比较,差异无统计学意义($t=1.43, P=0.155$)。

MESSS 与细胞炎性因子水平间相关性分析,结果发现 MESSS 在不同发病时间得分与血清 IL-6

水平具有相关性($r=0.228, P=0.015$),而与 ADPN、hs-CRP 水平间无明显相关性($r=-0.058, P=0.659$; $r=0.007, P=0.213$)。

3 讨论

缺血性脑损伤多伴有全身炎症反应,此反应是由多种炎性因子介导的一种连锁过程,动脉粥样硬化是 ACI 的主要原因^[2]。MESSS 是评价人体高级中枢损伤严重程度评定的重要的标准之一,对于 ACI 具有重要的评价意义,尤其是对发病时至第 2 个月末预测真实性的价值尤其高^[3]。

ADPN 是一种脂肪因子,由脂肪细胞分泌并释

放入血,对多种组织细胞发挥作用。ADPN 能参与细胞能量代谢、糖脂代谢及动脉粥样硬化的形成等,其具有抗感染、抗动脉粥样硬化及胰岛素增敏的作用,并能促进高密度脂蛋白形成,降低三酰甘油水平^[4]。有实验显示,ADPN 能够抑制巨噬细胞中组织因子的释放,进而抑制血管内血栓形成^[5]。ADPN 直接参与缺血性脑血管病变的发生,低水平 ADPN 可促进 ACI 的进展,还可预测冠状动脉术后心脏及心脑血管事件的发生。ADPN 水平与冠状动脉粥样硬化的严重程度有关^[6]。

此外,ADPN 对急性缺血性脑损伤也具有相对直接的保护作用,ADPN 基因敲除小鼠,行大脑中动脉栓塞后,给予一定剂量的 ADPN 注射可减少 ACI 面积^[7]。临床研究也显示 ADPN 是缺血性脑卒中的分子标志物,经动态检测,本研究中动脉粥样硬化性脑梗死患者 ADPN 值较低,入院当天 ADPN 水平与卒中相关,且与疾病严重程度呈正相关^[8]。ADPN 还与第 2 个月后的不良预后相关,低水平 ADPN 增加了卒中后的病死率,这也与本研究结果一致。ADPN 对动脉粥样硬化的发展具有一定的预测价值,并可反映动脉粥样硬化的程度,其在大血管病变中的作用,越来越为人们所重视^[9]。但 ADPN 的检测方法与基因多态性的不同,可能对实验结果造成影响^[9]。同时,有针对中国汉族人的研究表明,rs2241766 基因多态性与卒中风险相关^[10]。

C 反应蛋白是由巨噬细胞分泌的 IL-6 刺激肝脏细胞时产生的急性时相蛋白。与 hs-CRP 相比,在检测上更精确、更敏感。有研究证实,动脉粥样硬化是一个血管受损后的慢性炎症反应过程,炎症反应的激活可引起动脉粥样硬化斑块的不稳定并可能进而导致 ACI 的发生与发展。另有研究显示,hs-CRP 是炎症的急性时相蛋白中最敏感的指标,是缺血性卒中的独立危险因素。本研究亦提示血液中的 hs-CRP 与 ACI 呈正相关,是不稳定性斑块形成的危险因素^[11]。

hs-CRP 和 IL-6 在 ACI 中主要是对血管内皮直接损害,影响血管通透性,产生氧自由基,使炎症递质升高,少突胶质细胞溶解导致血管内皮及神经细胞死亡^[12]。hs-CRP 和 IL-6 是炎症过程中一种急性期反应物,炎症细胞因子能影响其合成,作为炎症递质网络中一种炎症因子。hs-CRP 在 ACI 的早期可能存在早期诊断的意义。本研究发现 hs-CRP 与 MESSS 之间存在明显相关性,说明其能反映 ACI 病情的严重性^[13]。ACI 后的神经星形胶质细胞能表达 IL-6,且在较长时间内保持较高水平,可能与其对缺血后的脑损伤相关。有研究发现 MESSS 与 IL-6 水平呈相关性,说明 IL-6 水平还可预示 ACI 神经功能缺损程度,反映 ACI 病情的严

重程度^[14]。本研究亦发现 IL-6 水平在所测细胞因子中指标最高,且 IL-6 水平在患者入院时及第 1 周末时明显增高,至第 2 个月末开始下降。同时发现 ACI 患者病情在第 1 周末时最重,MESSS 评分最低,而 IL-6 水平最高,说明 IL-6 与病情严重程度间可能存在一定关系,通过相关分析又发现 MESSS 评分与血清 IL-6 水平存在相关性,说明 IL-6 可反映病情严重程度。MESSS 与 IL-6 间的关系到底如何,尚需大样本研究以进一步核实。

综上所述,炎症因子在 ACI 的发病过程中起着重要作用。其在血管的内环境稳定、糖脂代谢、免疫应答等方面作用显著^[15]。ACI 与血管内皮功能紊乱、氧自由基导致的脂质过氧化反应、脂代谢紊乱及血管炎症反应密切相关,也说明炎症因子在 ACI 发病过程中的重要作用^[16],但具体机制尚需进一步实验证实。

参考文献

- [1] 黄家俊,杜林,汪永强,等. 脑梗死患者颈动脉斑块与炎症因子的相关性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016,19(14):6-8.
- [2] Wang H, Peng D Q. New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity [J]. *Lipids Health Dis*, 2011,10(5):176.
- [3] Tanaka R, Ueno Y, Miyamoto N, et al. Impact of diabetes and prediabetes on the short-term prognosis in patients with acute ischemic stroke [J]. *J Neurol Sci*, 2013,332(1-2):45-50.
- [4] Chen M P, Tsai J C, Chung F M, et al. Hypoadiponec tinemia is associated with ischemic cerebrovascular disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25 (4):821-826.
- [5] Gardener H, Sjoberg C, Crisby M, et al. Adiponectin and carotid intima-media thickness in the northern Manhattan study [J]. *Stroke*, 2012,43(4):1123-1125.
- [6] 李猛,宣之东,于瑞敏,等. 脑梗死患者血清脂联素、瘦素、CRP、IL-6 与颈动脉内中膜厚度相关性研究 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2013,24(2):118-122.
- [7] Hui X, Lam K S, Vanhoutte P M, et al. Adiponectin and cardiovascular health:an update [J]. *Br J Pharmacol*, 2012,165(3):574.
- [8] 梅炳银. 脑梗死患者脂联素、瘦素及炎症因子水平与颈动脉内中膜厚度的相关性研究 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016,19(14):34-36.
- [9] Arregui M, Buijsse B, Fritsche A, et al. Adiponectin and risk of stroke:prospective study and meta-analysis [J]. *Stroke*, 2014,45(1):10-17.
- [10] Gao M, Ding D, Huang J, et al. Association of genetic variants in the adiponectin gene with metabolic syndrome:a case control study and systematic meta-analysis in the Chinese population [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (4):e58412.

- [5] Li J, Deng M, Chen P, et al. Animal models of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2014, 37(8): 606-609.
- [6] Tashkin D P, Murray R P. Smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respiratory Medicine*, 2015, 4(2): 147-151.
- [7] 钟如柱, 许志明, 喻云梅, 等. COPD 患者呼吸道感染铜绿假单胞菌的耐药性及 ESBLs 检测 [J]. *中国临床研究*, 2015, 28(2): 155-158.
- [8] 关炜, 郭娜, 尚芳. 腹针对慢性阻塞性肺疾病呼吸肌疲劳模型大鼠作用研究 [J]. *中国中医急症*, 2016, 25(1): 68-71.
- [9] 夏倩. 人工气道吸痰方法的研究进展 [J]. *护士进修杂志*, 2015, 30(9): 783-786.
- [10] 钟贞, 邓玥, 张婷. 慢性气道炎症黏液高分泌的治疗药物研究进展 [J]. *重庆医学*, 2014, 43(13): 1644-1646.
- [11] 郝玉梅, 刘如月, 秦爱华. 气管插管便捷吸痰器在有创机械通气患者中的应用 [J]. *中华现代护理杂志*, 2014, 20(36): 4675-4676.
- [12] 范江花, 张新萍, 胥志跃, 等. 纤维支气管镜检查 and 肺泡灌洗术在重症肺部感染中应用意义 [J]. *中国小儿急救医学*, 2015, 22(7): 449-453.
- [13] 杨和平, 金润女, 苏伟平, 等. 纤维支气管镜肺泡灌洗在重症肺炎治疗中的应用 [J]. *东南国防医药*, 2015, 17(3): 306-308.
- [14] 梁磊, 杨泽玉, 王亚亭. 纤维支气管镜肺泡灌洗诊治儿童肺炎支原体肺炎临床研究 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2014, 29(6): 434-437.
- [15] 杨雪梅, 朱钧, 魏娜. 纤维支气管镜在 ICU 并发肺部感染中的临床应用 [J]. *内科急危重症杂志*, 2014, 20(4): 268-269.

(收稿日期: 2016-10-11)

(上接第 872 页)

- [11] 周厚杰, 刘宏斌, 郭强, 等. 脑出血患者高敏 C 反应蛋白的变化分析 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(13): 22-23.
- [12] 杨丽萍, 张晓炜, 张国华, 等. 急性脑梗死患者血清 YKL-40、hs-CRP 水平与颈动脉粥样硬化斑块的相关性研究 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2013, 30(4): 306-308.
- [13] Zhou P, Li Y Q, Li W D, et al. Changes in serum high mobility group box-1 protein and high-sensitivity C-reactive protein in patients with acute cerebral infarction and their clinical significance [J]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Jijiu Yi Xue*, 2012, 24(5): 265-268.
- [14] Anogeianaki A, Angelucci D, Cianchetti E, et al. Atherosclerosis: a classic inflammatory disease [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2011, 11(4): 817-825.
- [15] Shen D, Xing S, Chen C. Adiponectin gene polymorphisms contributes to ischemic stroke risk: A meta-analysis [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2015, 16(1): 178-184.
- [16] Jauch E C, Saver J L, Adams H P Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 870-947.

(收稿日期: 2016-08-31)