

·论著·

脑梗死患者血中IL-6、IL-8及TNF- α 水平与血液凝固状态的相关性分析

来小音^{1a}, 汪璐^{1a}, 张盼^{1b}, 杨雪莲^{1a}, 孙家兰^{1a}, 胡荣郭^{1a}, 卜碧涛², 李龙宣^{1a}

摘要 目的:探讨急性脑梗死患者血中白细胞介素6(IL-6)、IL-8及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的变化与血液凝固状态之间的关系。**方法:**急性脑梗死患者74例,根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分不同分为轻度卒中组41例和中重度卒中组33例,纳入同期住院的非脑梗死患者30例为对照组。检测血清中IL-6、IL-8和TNF- α ,血栓弹力图(TEG)检测凝血状态。分析细胞因子与凝血状态之间的关系。**结果:**脑梗死组患者血中反应血凝块硬度的G值明显高于对照组($P<0.05$),中重度脑卒中组反应血凝块硬度的G和MA值水平均较对照组增高($P<0.05$);脑梗死组IL-6和TNF- α 高于对照组($P<0.05$),中重度卒中组IL-6和TNF- α 明显高于对照组($P<0.05$);中重度组IL-8明显高于轻度卒中组($P<0.05$);脑卒中患者血中TNF- α 的变化与TEG中的G值呈正相关($r=0.295, P=0.015$)。**结论:**IL-6及TNF- α 参与了脑梗死血液高凝状态的形成;IL-8与病情严重程度相关;TNF- α 与血凝块的硬度相关,可能是促进脑梗死患者血栓形成的重要因素。

关键词 血栓弹力图;脑梗死;白介素-6;白介素-8;肿瘤坏死因子- α

中图分类号 R741;R741.02;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.06.002

来小音, 汪璐, 张盼, 等. 脑梗死患者血中IL-6、IL-8及TNF- α 水平与血液凝固状态的相关性分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(6): 275-277, 295.

Correlation between Coagulation and IL-6, IL-8, and TNF- α Levels in Patients with Cerebral Infarction

LAI Xiao-yin^{1a}, WANG Lu^{1a}, ZHANG Pan^{1b}, YANG Xue-lian^{1a}, SUN Jia-lan^{1a}, HU Rong-guo^{1a}, BU Bi-tao², LI Long-xuan^{1a}. 1. a. Department of Neurology, b. Clinical Laboratory, Shanghai Gongli Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai 200135, China; 2. Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Objective: To investigate the relationship between coagulation and the changes in levels of Interleukin-6 (IL-6), IL-8, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in patients with acute cerebral infarction.

Methods: We recruited 74 patients with acute cerebral infarction. Patients were divided into the mild stroke group (n=41) and moderate-to-severe stroke group (n=33) according to severity of symptoms based on the National Institute of Health stroke scale (NIHSS) score. In addition, 30 patients without cerebral infarction and hospitalized during the same time as the cerebral infarction group were recruited as the control group. Coagulation was evaluated by thromboelastography, and serum levels of IL-6, IL-8, and TNF- α were detected by chemiluminescence analysis. We studied changes in cytokines between the groups and analyzed their relationship with coagulation. **Results:** The G-value reflecting clot hardness was higher in the cerebral infarction group than in the control group ($P<0.05$), and the increase in G-value and MA was greater in the moderate-to-severe stroke group compared to the control group ($P<0.05$). Compared to the IL-6 and TNF- α levels of the control group, those of the cerebral infarction group were higher ($P<0.05$) and those of the moderate-to-severe stroke group were significantly higher ($P<0.05$). IL-8 level in the moderate-to-severe stroke group was higher than that in the mild stroke group ($P<0.05$). Changes in serum TNF- α levels in cerebral infarction patients showed a positive correlation to G-value in TEG ($r=0.295, P=0.015$). **Conclusion:** IL-6 and TNF- α are involved in the coagulation of blood in patients with cerebral infarction. IL-8 is related to the severity of disease. TNF- α is related to the hardness of the clot which may be an important factor in promoting thrombosis in patients with cerebral infarction.

Key words thromboelastography; cerebral infarction; interleukin-6; interleukin-8; tumor necrosis factor- α

作者单位

1. 上海市浦东新区公利医院 a. 神经内科, b. 检验科

上海 200135

2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科

武汉 430030

基金项目

上海市浦东新区科技发展基金 (No. PKJ2018-Y07)

上海市卫生系统优秀人才培养计划项目 (No.2017BR051);

上海市卫生和计划生育委员会科研基金 (No.201540157);

浦东新区卫生和计划生育委员会学科带头人培养计划

(No.PWRd2017-10)

收稿日期 2018-12-15

通讯作者 李龙宣

longxuanlee2006@yaho.com

卜碧涛

bubitao@tjh.tjmu.edu.cn

血液循环中的细胞因子在炎症中起重要作用,而炎症过程往往伴随着凝血系统的改变,包括血栓形成、血液高凝状态和血凝块不能正常溶解等^[1]。因此认为炎性细胞因子参与了血液凝固的过程。

白细胞介素6(Interleukin 6, IL-6)、白介素8(Interleukin 8, IL-8)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)参与大多数急、慢性炎症性疾病^[2],但细胞因子对血液凝固过程的确切影响机制尚不清楚。血栓弹

力图(thombelastography, TEG)是检测从血小板聚集、血凝块形成、纤维蛋白交联到最终血凝块溶解,以评估血液凝固全过程的方法^[3]。本研究拟通过检测脑梗死患者血中IL-6、IL-8和TNF- α 变化,分析其与TEG参数之间的相关性,以了解细胞因子与血凝块的形成和溶解之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 研究对象 选取2017年10月至2018年6月我科收治的急性脑梗死患者74例,其中男42例,女32例;年龄38~93岁,平均年龄(71.43 $\pm$ 11.36)岁。根据患者入院时美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分分为轻度卒中组(NIHSS $\leq$ 4分)和中重度卒中组(NIHSS评分 $>$ 4分)。同时纳入同期住院的非脑梗死患者30例为对照组,排除心、脑、肾脏疾病及感染和免疫性疾病者,其中男18例,女12例;平均年龄(73.41 $\pm$ 8.11)岁。

1.1.2 纳入和排除标准 ①纳入标准:发病 $<$ 72 h,符合急性缺血性卒中诊断标准,首次发病,入组前未服用抗血小板或抗凝药物 $>$ 3个月。②排除标准:脑出血、心源性卒中、血小板功能异常和凝血功能异常、严重肝肾疾病、血栓性疾病、感染、自身免疫性疾病和肿瘤。

1.2 方法

入院24 h内抽取空腹血液标本5 mL,分离血清,使用Immulite1000分析仪(西门子公司,德国)的化学发光检测法检测IL-6、IL-8和TNF- α ,同时进行血常规、肝肾功能、电解质、血脂、同型半胱氨酸等常规血液学检查;另取3~4 mL注入含有枸橼酸钠溶液的抗凝管,于90 min内使用TEG-5000分析仪(HaemoscopeCor公司,美国)进行TEG检测。

入院1周内行CT血管成像(computed tomography

angiography, CTA)或磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)检查评估颅内血管及彩色超声检查评估颅外血管。

1.3 统计学处理

采用SPSS 17.0软件处理数据,使用GraphPad Prism 6.0制图。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,方差分析,两两比较采用LSD检验;若方差不齐则使用Tamhane's T2检验。计数资料以率表示, χ^2 检验。两组数据间的相关性采用pearson相关性分析。双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

纳入的急性脑梗死患者74例中,轻度卒中组41例,中重度卒中组33例,各组之间一般临床资料及血液常规检验差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

2.2 各组TEG参数和细胞因子比较

与对照组相比,脑梗死组患者血中反应血凝块硬度的G值明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2-1。中重度脑卒中组反应血凝块硬度的G和MA值水平均较对照组增高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2-2。

2.3 各组细胞因子比较

脑梗死组IL-6和TNF- α 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3-1。中重度卒中组IL-6和TNF- α 明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);中重度组IL-8明显高于轻度卒中组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表3-2。

2.4 细胞因子与TEG各参数之间的相关性分析

进一步分析IL-6、IL-8、TNF- α 与TEG参数之间的相关性,结果显示,脑卒中患者血中TNF- α 的变化与TEG中的G值呈正相关($r=0.295, P=0.015$),见图1。

表1 3组一般资料比较

组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	男/女	高血压/[例(%)]	糖尿病/[例(%)]	吸烟/[例(%)]
对照组	30	73.41 $\pm$ 8.11	18/12	18(60.00)	8(26.67)	10(33.33)
轻度卒中组	41	71.11 $\pm$ 10.52	22/19	29(70.73)	13(31.71)	13(31.71)
中重度卒中组	33	71.95 $\pm$ 11.40	20/13	26(78.79)	15(45.45)	14(42.42)

组别	颅内血管狭窄/[例(%)]	LDL/(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	PLT/($\times 10^9$ /L, $\bar{x}\pm s$)	HCY/(μ mol/L, $\bar{x}\pm s$)
对照组	-	2.48 $\pm$ 1.00	184.45 $\pm$ 57.44	19.85 $\pm$ 6.36
轻度卒中组	13(31.71)	2.47 $\pm$ 0.65	180.03 $\pm$ 49.78	20.10 $\pm$ 5.54
中重度卒中组	8(24.24)	2.56 $\pm$ 0.84	189.71 $\pm$ 50.46	23.46 $\pm$ 8.68

注:LDL:低密度脂蛋白(low-density lipoprotein);HCY:同型半胱氨酸(homocysteine);PLT:血小板(platelet)

表 2-1 脑梗死组和对照组 TEG 参数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	R/min	K/min	Angle/degree	MA/mm	G/(d/sc)	LY30/%
对照组	30	5.27±0.81	1.29±0.42	70.17±7.40	59.00±5.63	8394.66±1714.36	0.21±0.38
脑梗死组	74	5.08±1.04	1.31±0.44	70.04±6.97	63.44±5.52	9509.75±2628.19	0.16±0.14
P值	-	0.422	0.817	0.934	0.116	0.031	0.437

表 2-2 症状严重程度不同脑梗死组和对照组 TEG 参数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	R/min	K/min	Angle/degree	MA/mm	G/(d/sc)	LY30/%
对照组	30	5.27±0.81	1.29±0.42	70.17±5.63	62.08±4.56	8394.66±1714.36	0.21±0.38
轻度卒中组	41	5.20±1.14	1.35±0.48	70.77±7.08	63.48±6.53	9117.60±2508.60	0.18±0.17
中重度卒中组	33	4.89±0.84	1.26±0.36	68.85±6.82	65.73±6.39	10141.54±2764.14	0.13±0.06
P值	-	NS	NS	NS	0.044	0.016	NS

表 3-1 脑梗死组和对照组细胞因子比较(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IL-6	IL-8	TNF- α
对照组	30	3.94±1.78	38.26±56.45	8.36±2.04
脑梗死组	74	6.14±5.19	46.35±61.88	9.38±2.36
P值	-	0.011	0.582	0.047

表 3-2 症状严重程度不同脑梗死组和对照组细胞因子比较
(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IL-6	IL-8	TNF- α
对照组	30	3.94±1.78	38.26±56.45	8.36±2.04
轻度卒中组	41	5.56±5.95	32.62±49.66	9.01±2.42
中重度卒中组	33	7.15±3.41	71.38±74.80	10.06±2.16
P值	-	0.019 ^①	0.031 ^②	0.034 ^①

注:与对照组比较, ^①P<0.05;与轻度卒中组比较, ^②P<0.05

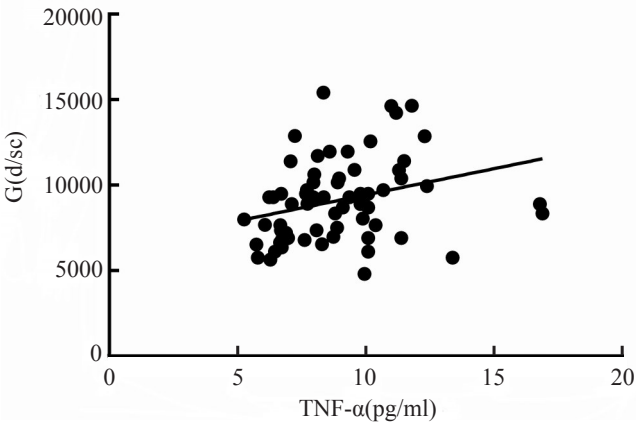


图1 脑卒中患者血中TNF- α 水平与TEG中G值呈正相关($r=0.295, P=0.015$)

3 讨论

炎症事件与血栓性血管疾病之间有明确的联系。严重炎症的一个标志是异常的凝血系统,这被认为是循环炎症分子增加的结果^[4]。炎症影响凝血过程的途径包括:①炎症时,机体释放的肿瘤坏死因子和白介素

类细胞因子作用于内皮细胞,增加纤溶酶原激活抑制物的合成,导致纤溶酶生成减少和纤溶活性减低,下调纤维蛋白溶解和蛋白C抗凝血途径^[5];②炎症时,释放的细胞因子导致内皮细胞损伤,组织因子释放增多,激活FX,启动外源性凝血级联反应;同时触发内源性凝血途径,导致凝血系统激活^[6];③炎症时,内皮细胞合成血小板活化因子(platelet activated factor, PAF)增多,增加血小板计数和血小板反应,同时内皮损伤使血管性血友病因子释放增多,促使血小板粘附和聚集,纤维蛋白结构发生变化,导致病理性血凝块形成^[7]。可见,高凝和异常纤维蛋白溶解对血流变有着重要的影响。

产生细胞因子IL-6是炎症通过组织因子激活凝血的主要机制之一^[8],IL-6是炎症反应的调控者,促进动脉硬化的发生发展^[9]。TNF- α 是单核—巨噬细胞分泌的细胞因子,能够介导炎症反应的级联激活,对患者血管内皮损伤及凝血发挥一定的作用^[10]。本研究发现,在脑卒中患者血中IL-6和TNF- α 增加,且在症状严重的患者中增加更为明显,并伴随着反映血栓硬度的G值增加,由此可见急性脑梗死患者血液处于高凝状态的同时伴有明显的细胞因子改变,提示IL-6和TNF- α 的增加与脑梗死的发生密切相关。进一步分析发现,TNF- α 水平与TEG中G值呈正相关,提示炎症反应的激活与血栓形成明显相关,炎症介质分泌增多影响血栓的形成,增加了血栓的硬度,导致血栓难以溶解,从而导致脑梗死的发生。

细胞因子IL-8是CXC家族的成员,参与炎症反应。在正常人血液中加入IL-8后,血凝块形成明显增快,交联纤维蛋白增加^[11],并且凝固的血液中IL-8增加,而血凝块溶解后IL-8减少,提示IL-8与血凝块的形成有关,并且这种相关以纤维蛋白依赖性方式发生^[12]。

[6] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52: 745-748.
[7] 李艳, 彭启松. 高胆红素血症患儿肝肾功能指标、血清心肌酶水平变化及意义[J]. 山东医药, 2013, 53: 83-84.
[8] Gotink MJ, Benders MJ, Lavrijsen SW, et al. Severe neonatal hyperbilirubinemia in the Netherlands.[J]. Neonatology, 2013, 104: 137-142.
[9] Stein PK, Carney RM, Freedland KE, et al. Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease.[J]. J Psychosom Res, 2015, 48: 493-500.
[10] Arcentales A, Caminal P, Diaz I, et al. Classification of patients

undergoing weaning from mechanical ventilation using the coherence between heart rate variability and respiratory flow signal[J]. Physiol Meas, 2015, 36: 1439-1452.
[11] Beauchaine TP, Thayer JF. Heart rate variability as a transdiagnostic biomarker of psychopathology[J]. Int J Psychophysiol, 2015, 98: 338-350.
[12] Ozdemir R, Olukman O, Karadeniz C, et al. Effect of unconjugated hyperbilirubinemia on neonatal autonomic functions: evaluation by heart rate variability[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017: 1-7.
[13] 郭志梅, 刘芳, 周春风, 等. 新生儿黄疸对心率变异性的影响及其临床意义[J]. 临床军医杂志, 2010, 38: 592-594.

(本文编辑:王晶)

(上接第277页)

本研究发现,症状较重的脑卒中患者血中IL-8的水平明显高于轻度卒中患者,提示IL-8与脑卒中的严重程度有关,这与以往研究结果一致^[13]。遗憾的是本研究未发现IL-8与TEG参数之间的相关性。分析其原因,血凝块的形成不仅受到纤维蛋白原浓度、纤维蛋白网络结构的影响,更受到凝血因子、血小板数量和功能等的影响。本研究未对影响血凝块形成的多重因素进行细化研究,因此进一步详细研究细胞因子对凝血过程中多种因素的影响是未来研究的重要问题。

综上所述,脑梗死往往伴随着炎症反应的激活,而炎症反应的激活进一步促进血液高凝状态的产生,导致血栓硬度增加。因此,观察循环炎症的影响对进一步明确脑梗死血栓形成的机制具有重要的意义。但本研究纳入样本量较小,炎性细胞因子与脑梗死患者血凝块形成之间的确切关系及其影响血栓形成的机制尚需进一步研究证实。

参考文献

[1] Choi G, Schultz M, Levi M, et al. The relationship between inflammation and the coagulation system[J]. Swiss Med Wkly, 2006, 136: 139-144.
[2] Bester J, Pretorius E. Effects of IL-1 β , IL-6 and IL-8 on erythrocytes,

platelets and clot viscoelasticity[J]. Sci Rep, 2016, 6: 32188.
[3] Elliott A, Wetzel J, Roper T, et al. Thromboelastography in patients with acute ischemic stroke[J]. Int J Stroke, 2015, 10: 194-201.
[4] Pretorius E, du Plooy JN, Bester J. A Comprehensive Review on Eryptosis[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 39: 1977-2000.
[5] Levi M, Poll TV. Coagulation in patients with severe sepsis[J]. Semin Thromb Hemost, 2015, 41: 9-15.
[6] Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation[J]. Br J Haematol, 2005, 131: 417-430.
[7] Bissinger R, Artunc F, Qadri S, et al. Reduced Erythrocyte Survival in Uremic Patients Under Hemodialysis or Peritoneal Dialysis[J]. Kidney Blood Press Res, 2016, 41: 966-977.
[8] Levi M, van der Poll T. Two-way interactions between inflammation and coagulation[J]. Trends Cardiovasc Med, 2005, 15: 254-259.
[9] Sun H, Zou X, Liu L. Epidemiological factors of stroke: a survey of the current status in china[J]. J Stroke, 2013, 15: 109-114.
[10] Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee[J]. Circulation, 2008, 117: e25-146.
[11] Bester J, Matsailwe C, Pretorius E. Simultaneous presence of hypercoagulation and increased clot lysis time due to IL-1 β , IL-6 and IL-8 [J]. Cytokine, 2018, 110: 237-242.
[12] Campbell RA, Vieira-de-Abreu A, Rowley JW, et al. Clots Are Potent Triggers of Inflammatory Cell Gene Expression: Indications for Timely Fibrinolysis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37: 1819-1827.
[13] Shishkova VN, Adasheva TV, Remenik AY, et al. Prognostic significance of clinical-anthropometric, biochemical, metabolic, vascular-inflammatory and molecular-genetic markers in the development of the first ischemic stroke[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2018, 118: 4-11.

(本文编辑:王晶)

(上接第287页)

[10] Vespa PM, Nuwer MR, Juhász C, et al. Early detection of vasospasm after acute subarachnoid hemorrhage using continuous EEG ICU monitoring[J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1997, 103: 607-615.
[11] 刘畅, 王薇薇, 吴逊. 长程脑电图监测对评估昏迷患者预后的应用价值[J]. 中华神经科杂志, 2007, 40: 667-670.
[12] 王晓梅, 黄光, 孙利, 等. 重症脑血管疾病的脑电图改良分级标准研究[J]. 中华神经医学杂志, 2010, 9: 379-382.
[13] HOCKADAY JM, POTTS F, EPSTEIN E, et al. ELECTROENCEPHALOGRAPHIC CHANGES IN ACUTE CEREBRAL ANOXIA FROM CARDIAC OR RESPIRATORY ARREST[J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1965, 18: 575-586.
[14] 刘力学, 樊双义, 夏学林. 重症脑血管病患者持续脑电监测及预后分析[J]. 北京医学, 2018, 40: 421-423.

[15] 曾静, 汪峰, 刘星辰, 等. 动态脑电监测对急危重症脑血管病的预后评估[J]. 临床荟萃, 2016, 2: 221-223.
[16] 吴琴, 牛小媛. 120例重症脑血管病患者脑电图分级比较[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8: 816-818.
[17] 房东东, 王胜男, 林镇洲, 等. 利用脑电图反应性分级对脑血管病意识障碍患者预后的预测[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2015, 3: 143-146.
[18] 徐金元, 龚敏操. 重症脑血管病患者脑电图分级情况及其与临床预后的关系[J]. 中华全科医学, 2018, 7: 1097-1099, 1157.
[19] 徐丹. ECBER脑电图分级标准在脑血管病意识障碍预后预测中的应用[J]. 中国现代医生, 2018, 14: 8-10.
[20] 何荣新. 长程脑电监测应用于重症脑血管病患者预后评估[D]. 广西中医药大, 2016.

(本文编辑:王晶)