

# 急性脑血管病并全身炎症反应综合征及多器官功能障碍综合征患者 TNF- $\alpha$ 及 IL-6 水平的变化

田晶 刘海波 崔勇 张晓红 常红

**【摘要】** 目的 探讨外周血 TNF- $\alpha$  及 IL-6 在急性脑血管病 (ACVD) 引发全身炎症反应综合征 (SIRS) 及多器官功能障碍综合征 (MODS) 发病过程中的变化规律以及与病情变化的相关性。方法 对 153 例患者根据患者病情发展演变特点分为 3 组: 急性单纯脑血管病组 (ACVD)、急性脑血管病引发全身炎症反应组 (ACVD 引发 SIRS 组)、急性脑血管病引发多器官功能障碍组 (ACVD 引发 MODS 组), 采用 ELISA 测定 ACVD 患者外周血 TNF- $\alpha$  及 IL-6 表达。结果 (1) 患者发病第 3 天 TNF- $\alpha$  及 IL-6 表达明显升高; (2) 对于 TNF- $\alpha$  及 IL-6 的表达, ACVD 引发 SIRS 组与单纯 ACVD 组相比较,  $P < 0.01$ , ACVD 引发 MODS 组与 ACVD 引发 SIRS 组相比较,  $P < 0.01$ , 而且其表达升高的程度均随着病情的加重而呈升高趋势; (3) MODS 积分越高, TNF- $\alpha$  及 IL-6 的表达也越高, 且  $P < 0.05$ ; (4) ACVD 引发 MODS 患者中, 死亡组与存活组相比较, 死亡组的血清 TNF- $\alpha$  及 IL-6 的表达明显高于存活组,  $P < 0.01$ 。结论 IL-6 与 TNF- $\alpha$  在 ACVD 发病的急性期可能参与了炎症反应过程, 并随着病情的加重而呈现递增趋势。

**【关键词】** 脑血管障碍; 全身炎症反应综合征; 多器官功能障碍; 肿瘤坏死因子类; 白细胞介素 6

**The change of TNF- $\alpha$  and IL-6 levels in patients with acute cerebrovascular disease complicated with systemic inflammatory response syndrome and multiple organ dysfunction syndromes** TIAN Jing\*, LIU Hai-bo, CUI Yong, ZHANG Xiao-hong, CHANG Hong. \*Department of Neurology, the Fourth Hospital of Jilin University (Chinese FAW General Hospital), Changchun 130011, China  
Corresponding author: LIU Hai-bo, Email: hhbliuli@hotmai.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the variation of TNF- $\alpha$  and IL-6 in the pathogenesis of the disease in patients with acute cerebrovascular disease (ACVD) leading to systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) as well as the correlation between them and the disease changes. **Methods** Based on the patient characteristic of the evolution of the disease, 153 patients are divided into three groups: The group of ACVD alone, the group of acute cerebrovascular disease induced systemic inflammatory response, and the group of acute cerebrovascular disease induced multiple organ dysfunction. The method of ELASA was used to measure the expression of TNF- $\alpha$  and IL-6 in the peripheral blood of patients with ACVD. **Results** The expression of TNF- $\alpha$  and IL-6 was significantly increased in the third day of the disease onset; To the expression of TNF- $\alpha$  and IL-6, there is great difference between the group of ACVD induced SIRS compared with the group of simple ACVD ( $P < 0.01$ ), and as well as the group of ACVD induced MODS compared with ACVD induced SIRS ( $P < 0.01$ ), in which its elevated expression degree are as the disease worsens and showed an increasing trend; With the MODS integration becoming higher, the expression of TNF- $\alpha$  and IL-6 is also higher ( $P < 0.05$ ); In the patient with ACVD induced MODS, TNF- $\alpha$  and IL-6 in the serum of the death group was significantly higher than that of the survival group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** In the acute phase of patients with acute cerebrovascular disease, IL-6 and TNF- $\alpha$  may be involved in the inflammatory response process, and showed

an increasing trend as the disease worsens.

**【Key words】** Cerebrovascular disorders; Systemic inflammatory response syndrome; Multiple organ failure; Tumor necrosis factors; Interleukin-6

广泛的流行病学调查研究表明,脑血管疾病已是近年来最主要的高致死性、高致残性的几种常见疾病之一,它与心脏病、恶性肿瘤一起构成了多数国家的三大致死性疾病。我们在临床工作中发现,急性脑血管病(acute cerebral vascular disease, ACVD)患者的死亡原因中只有小部分是死于原发的脑部疾病如脑梗、中枢性呼吸循环衰竭等,而很多患者往往引发全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),临床救治困难,成为ACVD患者死亡的重要原因。

本课题研究了153例ACVD患者血清细胞因子TNF- $\alpha$ 及IL-6的表达,通过研究其变化规律,来探讨它们与ACVD引发SIRS/MODS的内在联系,分析其在ACVD引发SIRS/MODS时的可能的免疫机制,为临床上进行早期诊断及进一步治疗提供理论依据及相关的实验室指标。

## 资料与方法

### 一、研究对象

1. 对象的选择及分组:根据中国第四届脑血管学术会议各类脑血管病的诊断标准<sup>[1]</sup>,选择无亲缘关系的ACVD患者153例,均为2010年10月至2012年3月期间在吉林大学第一医院、第二医院、第四医院收治的住院患者,所有患者均于发病3d内入院,并经过头部CT或MRI检查确诊。其中男95例(62.09%),女58例(37.91%),男女比例为1.64:1,年龄范围39~90岁,平均年龄(54.12 $\pm$ 10.56)岁。其中脑梗死(cerebral infarction, CI)患者105例:其中基底节区脑梗死34例,多发性脑梗死23例,脑叶脑梗死18例,丘脑脑梗死16例,脑干脑梗死14例。脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)患者48例:其中基底节区脑出血18例,丘脑脑出血16例,脑叶脑出血4例,小脑脑出血2例,脑干脑出血7例,脑室脑出血1例。

根据患者病情发展演变特点分为3组:(1)急性单纯脑血管病组(单纯ACVD组):共60例,男39例,女21例,平均年龄(52.15 $\pm$ 11.36)岁;其中脑梗死41例:基底节区脑梗死18例,多发性脑梗死12例,脑叶脑梗死5例,丘脑脑梗死4例,脑干脑梗死2例;脑出血19例:基底节区脑出血11例,丘脑脑出

血4例,脑叶脑出血3例,脑干脑出血1例。(2)急性脑血管病引发全身炎症反应组(ACVD引发SIRS组):共45例,男26例,女19例,平均年龄(55.13 $\pm$ 14.53)岁;其中脑梗死31例:基底节区脑梗死4例,多发性脑梗死9例,脑叶脑梗死8例,丘脑脑梗死5例,脑干脑梗死5例;脑出血14例:基底节区脑出血5例,丘脑脑出血5例,脑叶脑出血1例,脑干脑出血2例,脑室脑出血1例。(3)急性脑血管病引发多器官功能障碍组(ACVD引发MODS组):48例,男30例,女18例,平均年龄(52.11 $\pm$ 13.55)岁;脑梗死33例:基底节区脑梗死12例,多发性脑梗死2例,脑叶脑梗死5例,丘脑脑梗死7例,脑干脑梗死7例;脑出血15例:基底节区脑出血2例,丘脑脑出血7例,脑干脑出血4例,小脑脑出血2例。

2. 对照组:共40例,其中,男22例,女18例,随机选择无亲缘关系的健康体检者,平均年龄(53.75 $\pm$ 11.78)岁,无高血压、糖尿病、脑血管病,同时排除心脏、肝脏、肾脏、血液病等各种疾病病史。

3. 诊断标准:(1)ACVD诊断标准:均符合中国第四届脑血管学术会议各类脑血管病的诊断标准,并经过头部CT或MRI等影像学检查确诊。(2)SIRS诊断标准:依据1991年美国胸科医师学和危重病学会制定的诊断标准至少符合以下两项指标:①体温大于38.0 $^{\circ}$ C或小于36.0 $^{\circ}$ C;②心率大于90次/min;③呼吸大于20次/min或PaCO<sub>2</sub>小于32 mm Hg(4.3 kPa);④白细胞计数大于12.0 $\times 10^9$ /L或中性杆状核粒细胞(未成熟细胞)大于0.10。(3)MODS诊断标准:依据1995年中国危重病医学会制定的MODS诊断标准进行病情分期诊断及严重程度评分标准,积分<9分为轻型MODS患者;积分 $\geq$ 9分为重型MODS患者;所有入选患者如有下列情况之一者则被排除:①发病前两周内有感染或炎症性疾病病史;②部分心脏疾患,包括急性心肌炎、急性冠状血管疾病(如急性心肌梗死、心绞痛等)及心脏瓣膜病等;③近期使用过激素;④恶性肿瘤、自身免疫系统疾病、肝脏、肾脏、血液疾病等。

### 二、方法

1. 标本采集与处理:单纯ACVD组、ACVD引发SIRS组及ACVD并发MODS组发病3d内以及正常对照组清晨空腹抽取肘静脉血3 ml放于普通试管中,室温下留置1 h,3000 r/min离心10 min,抽取上

层血清置于一70℃冰箱保存。

2. TNF-α的检测: 肿瘤坏死因子检测试剂盒由北京邦定生物医学公司提供。按照试剂盒要求操作。

3. IL-6的检测: IL-6检测试剂盒由北京邦定生物医学公司提供。按照试剂盒要求操作。

三、统计学方法

采用 SPSS 12.0 软件分析, 各项试验数据均用均数±标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 显著性检验进行 *t* 检验、组间比较采用方差分析。

结 果

1. 各组 TNF-α、IL-6 的表达的比较: 患者发病 3 d 内可以检测到 TNF-α、IL-6 的表达均明显升高, 且经过统计学检验分析, 下面各组比较的差异均有显著性: (1) 单纯 ACVD 组、ACVD 引发 SIRS 组、ACVD 引发 MODS 组分别与对照组相比较, 均高于对照组, 差异明显 ( $P < 0.01$ ); (2) 单纯 ACVD 组与 ACVD 引发 SIRS 组相比较, 差异明显 ( $P < 0.01$ ); (3) ACVD 引发 MODS 组与 ACVD 引发 SIRS 组比较, 差异明显 ( $P < 0.01$ ), 而且其升高的程度随着病情的加重而呈升高趋势, 结果见表 1。

表1 试验组与对照组血清 TNF-α 及 IL-6 的变化 (pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TNF-α	IL-6
正常对照组	40	12.18±1.98	41.59±6.98
单纯 ACVD 组	60	16.37±2.56 <sup>a</sup>	63.45±10.93 <sup>a</sup>
ACVD 引发 SIRS 组	45	23.15±4.69 <sup>ab</sup>	105.46±19.49 <sup>ab</sup>
ACVD 引发 MODS 组	48	34.35±5.48 <sup>abc</sup>	164.25±26.46 <sup>abc</sup>
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01

注: 与正常对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与单纯 ACVD 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.01$ ; 与 ACVD 引发 SIRS 组比较, <sup>c</sup> $P < 0.01$

2. MODS 积分与 TNF-α、IL-6 表达的关系: 本研究结果显示, ACVD 引发 MODS 患者根据积分的不同进行比较, 结果显示 MODS 积分越高, TNF-α、IL-6 表达越高,  $P < 0.05$ , 结果见表 2。

表2 ACVD 引发 MODS 不同积分组 TNF-α 及 IL-6 的表达 (pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TNF-α	IL-6
引发 MODS 组 < 9 分	29	29.86±4.56	145.36±19.58
引发 MODS 组 ≥ 9 分	19	41.59±3.49	197.42±15.68
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05

3. MODS 死亡组患者与存活组患者血清 TNF-α、IL-6 的表达比较: 本研究结果显示在 ACVD 引发 MODS 死亡组患者与存活组患者血清 TNF-α、IL-6 的

表达有显著性差异,  $P < 0.01$ 。结果见表 3。

表3 引发 MODS 死亡组与存活组 TNF-α、IL-6 表达 (pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TNF-α	IL-6
存活组	33	26.98±5.48	149.26±25.45
死亡组	15	39.59±2.65 <sup>a</sup>	198.29±11.57 <sup>a</sup>

注: 与存活组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$

讨 论

SIRS 是由原发的感染性或非感染性因素引起的免疫系统功能紊乱, 自身调节失衡后, 单核-巨噬细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞 (PMN)、库普弗细胞等多种细胞被激活, 产生 CK, 从而形成细胞因子网络, 并相互作用, 产生细胞因子的级联效应, 出现难以控制的全身性过度炎症反应, 导致大量的炎性介质释放入血, 发生一系列连锁反应, 即瀑布效应, 引起内环境稳态被破坏, 机体各器官功能受损, 导致 MODS 的发生<sup>[1-3]</sup>。与 MODS 发生有关的 CK 主要是 TNF-α、IL-1、IL-6 等<sup>[3-4]</sup>, 它们可以直接损伤血管内皮细胞, 增强血管的通透性; 同时可以促进其他因子的释放, 从而诱发和加重 SIRS, 最终导致 MODS 甚至多器官功能衰竭综合征 (MOF) 的发生。有学者认为<sup>[4-5]</sup> TNF-α、IL-1、IL-6 是引起机体损害及死亡的早期炎症介质中的核心因子, 对判断 MODS 的严重程度及预后起着非常重要的作用。

TNF-α 是机体炎症反应中最重要的炎症因子, 目前的研究认为是炎症反应的启动物质, 也是最早发挥作用的前炎性因子, 具有广泛的生物学效应, 可作用于多种细胞。

在本课题中, 对于正常对照组, 我们发现存在着 TNF-α 一定水平的表达, 有研究表明<sup>[5-6]</sup>, 基础量的 TNF-α 对正常的生长发育是很重要的, 其中包括神经元和胶质细胞的生存和功能维持, TNF-α 在缺血应激中有神经保护作用, 能使轴索在损伤后再生。在本课题中, 各组 ACVD 患者发病 3 d 内, 血清 TNF-α 均较对照组有显著增高, 其升高的程度随着病情的加重而呈逐步增加的趋势, ACVD 引发 MODS 组患者明显高于单纯 ACVD 组, ACVD 引发 MODS 组又明显高于 ACVD 引发 SIRS 组, 在 ACVD 引发 MODS 组以不同积分分组的情况下, 积分 ≥ 9 分组的各指标明显高于积分 < 9 分组, 且差异具有显著性; 在 ACVD 引发 MODS 组的患者中, 死亡组患者上述各项指标均明显高于存活组, 通过本课题研究, 我们发现在, TNF-α 指标的变化随着病情的加重而成动态演变过程, 表明 TNF-α 可能参与了 ACVD 的炎症反应的病理生理过程。提示

TNF- $\alpha$  不仅是一种有效的肿瘤杀伤因子,也是机体炎症反应和免疫应答过程中的重要调节因子。对于 ACVD 组,在引发 SIRS 和 MODS 的过程中,TNF- $\alpha$  作为重要的细胞因子之一,表达明显升高,考虑 TNF- $\alpha$  在疾病进展过程中可能起着重要的作用,因此可以看出,脑血管病作为原发性损伤可以促使 TNF- $\alpha$  的过度表达,引起机体多个器官发生炎症反应甚至功能障碍,而 TNF- $\alpha$  的过度表达同时又进一步加重原发性脑损害,形成恶性循环,从而使 TNF- $\alpha$  的表达进一步升高<sup>[7-8]</sup>。

机体在病理状态下,TNF- $\alpha$  可以过度表达,介导脑缺血后耐受的神经毒性连锁反应,TNF- $\alpha$  能通过促进凝血增加内皮细胞通透性,诱导黏附分子及激活核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B),增加炎症细胞因子的产生,加重机体各脏器组织的损害,还可释放氧化酶、蛋白酶等,引起继发性脑损害,这与我们的研究结果相符合。

资料显示<sup>[8]</sup>,TNF- $\alpha$ 、IL-6 参与 ACVD 的全身炎症反应损伤的主要机制可能有:(1)促进炎症反应,TNF- $\alpha$  能增强血管内皮细胞的通透性,对中性、单核及淋巴细胞均有趋化作用,导致白细胞在局部的聚集、浸润,并促进 IL-1、IL-6 等细胞因子和黏附分子的表达,进一步调节免疫反应。(2)诱导敏感靶细胞的凋亡。(3)经内皮细胞的激活作用,引起血小板聚集因子(PAF)、血栓素(TXA)、凝血因子Ⅷ等因子的增加,促进凝血状态和血管收缩,最终引起血栓和出血。

本研究结果表明,IL-6 在 ACVD 发病的急性期可能参与了炎症反应过程,并随着病情的加重而呈现递增趋势,其升高的程度与 TNF- $\alpha$  呈正相关,表明其变化在炎症反应中具有协同及放大作用,与 ACVD 后脑水肿的进程相一致;另外,我们的研究结果还表明,在 ACVD 引发 MODS 时,患者的 IL-6 较正常对照组升高近数倍以上,较血清 TNF- $\alpha$  的变化更为显著,这可能说明 IL-6 较 TNF- $\alpha$  对机体内外源性的各种刺激所

引发的表达更加明显。由此我们可以考虑,在 ACVD 的发病过程中,存在有 TNF- $\alpha$ 、IL-6 介导的免疫反应,对 TNF- $\alpha$ 、IL-6 表达水平的检测,可以为判断病情进展提供参考信息。

动物实验和临床观察的资料均表明<sup>[9-10]</sup>,ACVD 这一非感染性疾病与免疫学有着密切的关系,发病后机体有明显的细胞免疫和体液免疫的变化,免疫机制贯穿于 ACVD 的病因、发生、发展的全过程。由此,可以认为在发生 ACVD 时,进一步促进了以 IL-6 和 TNF- $\alpha$  为代表的下游细胞因子的释放,同时通过炎症反应的“瀑链式效应”,促进炎症反应的放大,最终发展为 MODS 和 MOF。

#### 参 考 文 献

- [1] 王今达,王宝恩.多脏器失常综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准.中国危重病急救医学,1995,7:344-346.
- [2] 中华神经科学会.各类脑血管疾病诊断要点.中华神经科杂志,1996,29:370-380.
- [3] 李庆荣,龙治平.SIRS与MODS的相关性研究.中华实用医学,2001,3:36-38.
- [4] 林久座,缪克强,张海霞,等.急性脑梗死早期血清TNF- $\alpha$ 和IL-6水平的变化及其意义.浙江大学学报-医学版,2010,39:415-418.
- [5] 宋春伶,姚建华,南善姬,等.丹红注射液对脑梗死患者白细胞介素-1、6及肿瘤坏死因子- $\alpha$ 的影响.中国老年学杂志,2011,13:2452-2455.
- [6] 刘海波,田晶,赵节绪,等.急性脑血管病引发全身炎症反应综合征/多器官功能障碍综合征临床流行病学分析.中华流行病学杂志,2008,8:294-296.
- [7] 刘海波,田晶,赵节绪,等.急性脑血管病引发多器官功能障碍综合征患者外周血有核细胞Toll-4受体的表达.中华急诊医学杂志,2009,18:302-304.
- [8] 陈芳梅,尹琦.血清IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 表达与急性脑梗死损伤的相关性.中国老年学杂志,2011,9:3509-3511.
- [9] 王光胜,王元伟,陈孝东,等.急性脑梗死患者血清炎症因子的变化及其与近期预后的关系.中华老年心脑血管病杂志,2011,6:538-540.
- [10] Worthmann H, Tryc AB, Goldbecker A, et al. The temporal profile of inflammatory markers and mediators in blood after acute ischemic stroke differs depending on stroke outcome. Cerebrovasc Dis, 2010, 30: 85-92.

(收稿日期:2013-08-26)

(本文编辑:戚红丹)