

急性脑出血患者血清炎症因子和氧化应激产物的动态监测及其临床意义

代全德 司金春 徐忠海 杨春海 张建平

【摘要】 目的 探讨急性脑出血患者血清炎症因子和氧化应激产物的动态变化及临床意义。方法 测定180例健康对照者及180例急性脑出血患者发病24 h内、3 d、7 d及14 d时血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、超氧化物歧化酶、丙二醛和总抗氧化能力的含量,并分别将以上指标与急性脑出血出血量大小、病情严重程度进行相关性分析,利用ROC曲线分析其对急性脑出血恶化的临床预测意义。结果 急性脑出血患者不同时期内血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、超氧化物歧化酶、丙二醛含量均高于正常对照组,而总抗氧化能力含量则低于正常对照组;血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8和超氧化物歧化酶、丙二醛血清浓度与患者脑出血量大小、病情严重程度呈正性相关,总抗氧化能力呈显著负相关;炎症因子和氧化应激产物的血清浓度对急性脑出血恶化具有显著的预测价值。结论 血清炎症因子和氧化应激产物参与了脑出血的病理生理过程,对于患者病情控制、预后改善具有重要临床意义。

【关键词】 脑出血; 氧化性应激; 血清炎症因子; 动态监测

The change of inflammatory cytokines and products of oxidative stress in the patients with acute cerebral hemorrhage and its clinical significance Dai Quande, Si Jinchun, Xu Zhonghai, Yang Chunhai, Zhang Jianping. Department of Neurology, the First People's Hospital of Shangqiu City, Shangqiu 476100, China

Corresponding author: Dai Quande, Email: dqd6321@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the change of inflammatory cytokines and products of oxidative stress in the patients with acute cerebral hemorrhage and its clinical significance. **Methods** TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, SOD, MDA and T-AOC were measured in 180 healthy persons and 180 patients after the onset of ACH at 24 h, 3 d, 7 d and 14 d. Correlation analyzes were performed respectively between bleeding quantity or serious degree in patients with ACH and the above indicators. ROC curve was exploited to analysis its clinical prediction significance to the deterioration of ACH. **Results** TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, SOD and MDA in ACH patients were higher than those in healthy controls, and T-AOC was lower; There was a positive correlation between brain bleeding quantity or severity and the contents of TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, SOD and MDA in ACH patients. There was a negative correlation between the size of brain bleeding or serious degree and the contents of T-AOC. The inflammatory cytokines and products of oxidative stress in the patients had its clinical prediction significance to the deterioration of ACH. **Conclusions** The inflammatory cytokines and products of oxidative stress can participate in the severity of the brain edema in ACH patients. It has important clinical significance for patients with disease control and improved prognosis.

【Key words】 Cerebral hemorrhage; Oxidative stress; Inflammatory cytokines; Dynamic monitoring

急性脑出血 (acute cerebral hemorrhage, ACH) 临床常见, 病理生理过程较为复杂, 病死率、致残率较高, 严重危害了患者生命质量^[1]。血清炎症因子和氧化应激产物的动态监测对研究急性脑出血的病理生理过程和预测疾病进展具有重要意义, 现阶段关于该方面的研究较少。有文献指出急性脑出血的病理机制与氧化应激产物所引起的脑组织损伤有关^[2], 也有研究表明急性脑出血患者血清炎症因子浓度升高^[3-4], 它们参与了脑损伤的病理过程。本研究对急性脑出血患者血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 等炎症因子和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、总抗氧化能力 (total antioxidant capacity, T-AOC) 等氧化应激产物的浓度进行了动态监测, 旨在探讨其在脑出血急性期病理生理过程中发挥的作用与临床意义。

资料与方法

一、一般资料

选取 2010 年 7 月至 2013 年 7 月间我院收治的 180 例急性脑出血患者为研究对象, 其中男 114 例, 女 66 例; 年龄 44~83 岁, 平均 (63.81±11.26) 岁; 合并高血压者 122 例, 合并糖尿病者 32 例, 存在血脂异常者 46 例。全部患者入院时病程均在 24 h 内, 临床诊断均符合全国第四届脑血管病学术会议制定的诊断标准, 并由颅脑 CT 确诊。排除月经期妇女、合并急慢性炎症感染疾病、恶性肿瘤、严重肝肾脏器病变、重症糖尿病、脑梗死或混合性脑卒中、自身免疫系统疾病、存在凝血系统障碍、脑血管先天性畸形、外伤性颅脑损伤者。另选 180 例健康志愿者作为对照组, 其中男 106 例, 女 74 例; 年龄 45~86 岁, 平均 (64.17±12.64) 岁。两组对象在年龄与性别构成上无显著性差异, 具有可比性。

二、方法

1. 检测方法: 标本的采集: 观察组急性脑出血患者分别于发病 24 h 内、3 d、7 d、14 d 清晨抽取空腹静脉血 5 ml, 对照组仅抽取一次清晨空腹静脉血 5 ml。两组患者标本采集后室温下静置 0.5 h, 3 000 r/min 离心 10 min, 离心半径 $r=8$ cm。待血清

分离出后, 精密量取 0.25 ml 上层血清液, -20 °C 冰箱冻存, 待检。检测方法: 将冻存的血清标本常温下解冻, 血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8 的含量测定应用双抗体夹心酶联免疫吸附法 (ELISA 法), 试剂盒由深圳晶美有限公司提供。血清 TNF- α 浓度的测定采用平衡放射免疫法, 试剂盒购于武汉伊来瑞特生物科技有限公司。血清超氧化物歧化酶的浓度测定应用黄嘌呤氧化酶 (XOD) 法, 血清丙二醛含量的检测应用硫代巴比妥酸化学比色法, 总抗氧化能力的血清含量测定采用斐林类物质比色法, 试剂盒均由南京建成生物科技工程研究所提供。检测时严格按照说明书步骤规范操作。

2. 分组依据: 脑出血量的测量计算方法: 以急性脑出血患者发病 24 h 内的颅脑 CT 片为计算依据, 应用多田式算法。脑出血量的计算以出血体积为准: 出血量 (ml) = $\pi/6 \times$ 长 (cm) \times 宽 (cm) \times 高 (cm)。脑出血量大小不同的患者分组: 出血量 <15 ml 者判定为小量出血组, 有 86 例符合小量组标准; 出血量在 15~30 ml 之间者为中量出血组, 共有 45 例; 出血量 >30 ml 为大量出血组, 有 49 例符合标准。

按病情严重程度不同将急性脑出血患者分为三组: 意识清且肌力 III 级以上者符合轻型, 共 54 例; 出现中等程度意识障碍, 且肌力 II~III 级者判定为中型, 有 50 例符合标准; 出现重度意识障碍, 肌力 0~I 级者为重型, 共 76 例。

三、急性脑出血疾病恶化的判定

观察组全部患者均于急性脑出血发病后的 24 h 内开展神经功能状况评定, 评分工具为美国国立卫生研究院神经功能缺损评分量表 (NIHSS), 将患者发病后 14 d 内 NIHSS 评分增加 >3 分或死亡视为疾病恶化。

四、统计学处理

应用 SPSS 13.0 统计学软件对数据进行分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 的形式表示, 两组间的比较采用独立样本的 t 检验。相关性检验应用 Pearson 相关分析, 采用 ROC 曲线下面积分析各项指标对疾病恶化的预测价值。认为 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

结 果

一、血清炎症因子与氧化应激产物的动态监测急性脑出血患者血清炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、

IL-6、IL-8 和氧化应激产物超氧化物歧化酶、丙二醛、总抗氧化能力的浓度与对照组的比较:急性脑出血发病后的不同时间段内血清 TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8 和超氧化物歧化酶、丙二醛的浓度显著高于对照组,总抗氧化能力含量明显低于对照组 ($P<0.05$)。急性脑出血患者血清炎症因子和氧化应激产物的动态变化:患者发病 14 d 时的血清炎症因子和氧化应激产物浓度与发病 24 h、3 d、7 d 时相比,均有显著下降;总抗氧化能力含量明显上升,差异有统计学意义 ($P<0.05$),结果见表 1, 2。

二、血清炎症因子与氧化应激产物含量与出血量的相关性

统计不同出血量的急性脑出血患者发病 24 h 时的血清炎症因子、氧化应激产物含量,分析其相关性,结果见表 3。由表 3 知,脑出血量不同时,血清炎症因子和氧化应激产物的浓度也各不相同。对二者进行 Pearson 相关分析后,血清 TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8 和超氧化物歧化酶、丙二醛血清浓度与患者脑出血量大小具有显著正相关性,总抗

氧化能力呈显著负相关。

三、血清炎症因子、氧化应激产物与病情严重程度相关性

分析急性脑出血患者发病 24 h 时的血清炎症因子、氧化应激产物含量与病情严重程度关系,结果表明急性脑出血患者血清 TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8 和超氧化物歧化酶、丙二醛浓度越高,病情越重,见表 4。对二者进行 Pearson 相关分析后,血清 TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8 和超氧化物歧化酶、丙二醛血清浓度与疾病严重程度呈正相关性,总抗氧化能力呈负相关。

四、血清炎症因子和氧化应激产物的临床意义

应用 ROC 曲线分析血清炎症因子 TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8 和氧化应激产物超氧化物歧化酶、丙二醛、总抗氧化能力对急性脑出血恶化的预测价值,结果见表 5。由表 5 知,炎症因子和氧化应激产物的血清浓度对急性脑出血恶化具有显著的预测价值。

表 1 血清炎症因子的动态监测 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | TNF-α | IL-1β | IL-6 | IL-8 |
|---------|-----|------------------------------|---------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 观察组 | 180 | | | | |
| 发病 24 h | | 129.31 ± 31.04 ^{ab} | 7.30 ± 1.89 ^{ab} | 64.87 ± 10.36 ^{ab} | 58.81 ± 5.48 ^{ab} |
| 发病 3 d | | 170.32 ± 32.98 ^{ab} | 8.03 ± 2.90 ^{ab} | 61.65 ± 13.27 ^{ab} | 60.76 ± 5.19 ^{ab} |
| 发病 7 d | | 110.01 ± 31.11 ^{ab} | 7.70 ± 2.69 ^{ab} | 53.78 ± 15.49 ^{ab} | 48.81 ± 4.75 ^{ab} |
| 发病 14 d | | 67.28 ± 21.97 ^a | 5.47 ± 2.01 ^a | 45.69 ± 11.38 ^a | 37.01 ± 5.40 ^a |
| 对照组 | 180 | 32.04 ± 21.35 | 3.81 ± 0.44 | 7.26 ± 1.83 | 20.07 ± 3.20 |

注:与对照组比较, ^a $P<0.05$;与发病 14 d 比较, ^b $P<0.05$

表 2 氧化应激产物血清含量的动态监测 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | SOD(U/ml) | MDA(nmol/ml) | T-AOC(U/ml) |
|---------|-----|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| 观察组 | 180 | | | |
| 发病 24 h | | 86.47 ± 0.18 ^{ab} | 5.41 ± 0.63 ^{ab} | 14.05 ± 4.88 ^{ab} |
| 发病 3 d | | 96.50 ± 0.71 ^{ab} | 5.20 ± 0.41 ^{ab} | 14.22 ± 5.10 ^{ab} |
| 发病 7 d | | 92.90 ± 0.65 ^{ab} | 5.12 ± 0.49 ^{ab} | 14.37 ± 4.07 ^{ab} |
| 发病 14 d | | 70.91 ± 0.83 ^a | 4.90 ± 0.38 ^a | 16.85 ± 5.01 ^a |
| 对照组 | 180 | 62.23 ± 0.33 | 2.71 ± 0.37 | 18.91 ± 3.62 |

注:与对照组比较, ^a $P<0.05$;与发病 14 d 比较, ^b $P<0.05$

表 3 出血量不同的急性脑出血患者血清炎症因子、氧化应激产物含量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 出血量 | 例数 | TNF-α(pg/ml) | IL-1β(pg/ml) | IL-6(pg/ml) | IL-8(pg/ml) | SOD(U/ml) | MDA(nmol/ml) | T-AOC(U/ml) |
|-----|----|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| 小量 | 86 | 77.01 ± 38.29 | 3.88 ± 1.15 | 27.35 ± 9.97 | 41.05 ± 7.25 | 53.19 ± 1.17 | 4.31 ± 0.90 | 8.11 ± 3.06 |
| 中量 | 45 | 130.12 ± 24.33 ^a | 7.13 ± 2.01 ^a | 60.88 ± 36.65 ^a | 57.42 ± 6.44 ^a | 87.13 ± 0.52 ^a | 5.22 ± 0.70 ^a | 13.97 ± 5.02 ^a |
| 大量 | 49 | 180.21 ± 46.02 ^{ab} | 12.35 ± 2.27 ^{ab} | 83.99 ± 31.79 ^{ab} | 65.81 ± 8.29 ^{ab} | 97.62 ± 3.36 ^{ab} | 6.13 ± 0.82 ^{ab} | 15.35 ± 4.81 ^{ab} |
| r 值 | | 0.694 | 0.319 | 0.299 | 0.409 | 0.307 | 0.377 | -0.285 |
| P 值 | | 0.014 | 0.032 | 0.031 | 0.028 | 0.032 | 0.030 | 0.031 |

注:与小量组比较, ^a $P<0.05$;与中量组比较, ^b $P<0.05$; P 值为相关检验的显著性系数

表4 不同疾病分型的急性脑出血患者血清炎症因子、氧化应激产物浓度的比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 疾病分型 | 例数 | TNF- α (pg/ml) | IL-1 β (pg/ml) | IL-6(pg/ml) | IL-8(pg/ml) | SOD(U/ml) | MDA(nmol/ml) | T-AOC(U/ml) |
|------------|----|----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 轻型 | 54 | 80.12 \pm 40.31 | 4.01 \pm 1.09 | 40.33 \pm 10.01 | 42.88 \pm 9.01 | 60.03 \pm 3.25 | 4.10 \pm 0.78 | 8.25 \pm 3.10 |
| 中型 | 50 | 135.82 \pm 23.99 ^a | 7.03 \pm 2.25 ^a | 65.22 \pm 19.96 ^a | 60.52 \pm 7.79 ^a | 89.22 \pm 0.81 ^a | 5.05 \pm 0.89 ^a | 12.98 \pm 4.90 ^a |
| 重型 | 76 | 181.92 \pm 49.33 ^{ab} | 12.40 \pm 2.30 ^{ab} | 88.20 \pm 28.14 ^{ab} | 66.32 \pm 9.13 ^{ab} | 99.80 \pm 4.23 ^{ab} | 6.25 \pm 1.03 ^{ab} | 16.01 \pm 5.22 ^{ab} |
| <i>r</i> 值 | | 0.651 | 0.403 | 0.300 | 0.411 | 0.371 | 0.429 | -0.301 |
| <i>P</i> 值 | | 0.015 | 0.029 | 0.031 | 0.028 | 0.030 | 0.026 | 0.028 |

注: 与轻型组比较, ^a*P*<0.05; 与中型组比较, ^b*P*<0.05; *P* 值为相关检验的显著性系数

表5 ROC 曲线分析血清炎症因子和氧化应激产物的浓度对疾病恶化的预测价值

| 项目 | ROC 曲线下面积 | 95%置信区间 | 灵敏度(%) | 特异度(%) |
|-----------------------|-----------|-------------|--------|--------|
| TNF- α (pg/ml) | 0.808 | 0.701~0.892 | 82.98 | 70.05 |
| IL-1 β (pg/ml) | 0.812 | 0.700~0.883 | 73.38 | 81.22 |
| IL-6(pg/ml) | 0.799 | 0.690~0.855 | 78.31 | 64.36 |
| IL-8(pg/ml) | 0.770 | 0.687~0.817 | 76.20 | 70.22 |
| SOD(U/ml) | 0.814 | 0.731~0.874 | 90.15 | 70.10 |
| MDA(nmol/ml) | 0.860 | 0.788~0.936 | 89.90 | 69.95 |
| T-AOC(U/ml) | 0.795 | 0.648~0.881 | 91.22 | 68.97 |

讨 论

急性脑出血发病急、病情进展快, 临床病死率、致残率极高, 预后很不理想。研究指出, 急性脑出血的发病机制与血肿周围脑组织的继发性损伤密切相关^[5]。近年来, 有关急性脑出血血肿周围脑组织的继发性损伤研究成为了临床关注的热点。急性脑出血患者继发性的脑组织损伤能刺激机体内的内皮细胞、星形细胞与胶质细胞分泌 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子, 这些细胞因子诱导了某些炎症效应分子的表达, 使其直接参与了急性脑出血的病理生理发生、发展进程^[6-7]。氧化应激效应是生物体内氧化物与抗氧化物动态平衡被破坏而表现出的潜在损伤状态, 是脑出血时脑组织氧化损伤的基本机制之一^[8]。因此, 探讨急性脑出血患者发病后炎症因子和氧化应激产物血清浓度的动态变化及临床意义, 很有希望成为治疗急性脑出血的新思路与新方法。

本研究通过对比急性脑出血患者和正常健康人群血清中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 的浓度发现, 患者体内血清炎症因子的血清含量高于正常对照组; 随着出血量的增大和疾病严重程度的增加, TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 的血清浓度也随之增加。该结果提示细胞炎症因子是急性脑出血患者疾病进展的重要参与者, 通过血清细胞炎症因子的含量测定对急性脑出血的病情的严重程度具有关键意义。这是因为具有神经毒性的炎症因子, 它能促使

局部血管急速收缩, 引发出血部位周围脑组织缺血缺氧, 损伤加重; 它能诱导炎症反应发生, 刺激炎症介质释放, 加重疾病进程; 它可以影响血管内皮细胞的通透性, 破坏血脑屏障^[9]。

有研究指出, 氧化应激反应参与了急性脑出血患者脑组织损伤的病理过程^[10]。丙二醛是生物体内产生、自身损害毒性最大的氧化应激产物, 它参与了脂质过氧化反应过程, 其血清浓度可以准确及时地反映出人体内脂质过氧化的速度与强度, 帮助了解脑组织中自由基的损伤程度^[11]。超氧化物歧化酶是一种高度专一歧化超氧阴离子酶, 它的存在对氧自由基的清除具有重要意义。生物体内酶类与非酶类的抗氧化物质总称为总抗氧化能力, 它是衡量人体自身抗氧化能力大小的整体指标。血清内超氧化物歧化酶、总抗氧化能力的含量能反映出生物体受到自由基攻击时的防御能力, 当超氧化物歧化酶浓度增加时, 自由基清除力随之增强, 神经保护作用显著增加。本研究通过对比急性脑出血患者和正常健康人群血清中超氧化物歧化酶、丙二醛、总抗氧化能力的浓度发现, 患者血清超氧化物歧化酶、丙二醛的含量高于正常对照组, 总抗氧化能力含量低于正常对照组; 随着急性脑出血发病时间的延长, 患者血清超氧化物歧化酶、丙二醛含量呈下降趋势, 总抗氧化能力含量开始上升。随着出血量的增大和疾病严重程度的增加, 超氧化物歧化酶、丙二醛的血清浓度也随之增加。该结果也说明, 氧化

应激效应是生物体抗氧化作用降低的病理过程, 氧化应激产物的血清含量上升标志着体内有害化学基团浓度增多。这种有害化学基团含量的迅速增加, 极易导致脑组织细胞线粒体功能受损, 引发脑细胞组织毒性增强, 导致神经元脂质和过氧化损伤加重。本研究结果显示, 炎症因子和氧化应激产物的血清浓度对急性脑出血恶化具有显著的预测价值。该结果可为临床提供重要的指导依据, 对疾病控制、个体化治疗方案制定和疗程具有一定的实际意义^[12]。

综上, 对血清炎症因子和氧化应激产物的浓度动态监测能帮助临床尽早制订治疗方案、确定治疗剂量与时间, 对病情控制、改善预后尤为重要。

参 考 文 献

- [1] 王兴池. 急性脑出血患者血清 ICAM-1 和 TNF- α 水平测定及分析[J]. 山东医药, 2011, 51(51): 66-67.
- [2] 张斯萌, 王文, 黄丹, 等. 急性脑卒中患者血清氧化应激指标测定及临床意义[J]. 微循环学杂志, 2012, 22(4): 42-43.
- [3] Katsuno M, Yokota H, Yamamoto Y, et al. Increased regional interleukin-4 during the acute stage of severe intracranial disorders[J]. *Neurol Med Chir*, 2006, 46(10): 471-475.
- [4] 张明伟, 彭俊, 刘阳, 等. 脑出血急性期 MMP-9、IL-6、TNF- α 的临床动态观察与相关性研究[J]. 四川医学, 2010, 31(11): 1606-1608.
- [5] Hua Y, Wu J, Keep RF, et al. Tumor necrosis factor-alpha increases in the brain after intracerebral hemorrhage and thrombin stimulation[J]. *Neurosurgery*, 2006, 58(3): 542-550.
- [6] Nguyen J, Gogusev J, Knapnougel P, et al. Protein tyrosine kinase and p38 MAP kinase pathways are involved in stimulation of matrix metalloproteinase-9 by THF- α in human monocytes[J]. *Immunol Lett*, 2006, 106(1): 34-41.
- [7] Lee JG, Lee SH, Park DW, et al. Phosphatidic acid as a regulator of matrix metalloproteinase-9 expression via the THF- α signaling pathway[J]. *FEBS Letters*, 2007, 581(4): 778-793.
- [8] Slotkin A, Seidler FJ. Oxidative stress from diverse developmental neurotoxicants antioxidants protect against lipid peroxidation without preventing cell loss[J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2010, 32(2): 124-131.
- [9] 白爱国. 白细胞介素-6、白细胞介素-8 及肿瘤坏死因子- α 与脑出血患者出血量及预后的关系[J]. 中国实用医刊, 2011, 39(19): 43-44.
- [10] Allen CL, Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke[J]. *Int J Stroke*, 2009, 4(6): 461-470.
- [11] Ozkul A, Akyol A, Yenisey C, et al. Oxidative stress in acute ischemic stroke[J]. *J Clin Neurosci*, 2007, 14(11): 1062-1066.
- [12] 阮世宏, 郑秀珏, 潘向东, 等. 血清炎症因子浓度对急性脑出血恶化的预测价值[J]. 浙江临床医学, 2013, 15(11): 1636-1638.

(收稿日期: 2014-01-08)

(本文编辑: 戚红丹)

代全德, 司金春, 徐忠海, 等. 急性脑出血患者血清炎症因子和氧化应激产物的动态监测及其临床意义 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(3): 398-402.

中 华 临 床 医 生 杂 志