

血清炎症因子与老年急性脑梗死 颈动脉粥样硬化及预后的关系*

耿彪, 宋婷阁, 张鹏举, 姚伟莉 (保定市第二中心医院输血科, 河北涿州 072750)

摘要:目的 探讨老年急性脑梗死(ACI)患者血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)及超敏C反应蛋白(hs-CRP)的表达水平与颈动脉粥样硬化和预后不良的关系。方法 保定市第二中心医院收治的老年ACI患者162例,经颈动脉超声检查分为无斑块组($n=31$),稳定斑块组($n=55$)及不稳定斑块组($n=76$)。根据梗死体积不同分为小梗死组($n=52$)、中梗死组($n=60$)和大梗死组($n=50$)。检测各组患者血清IL-6, TNF- α , MMP-9及hs-CRP水平,并进行比较。应用ROC曲线分析血清IL-6, TNF- α , MMP-9及hs-CRP预测老年ACI患者预后不良的价值。结果 小梗死组、中梗死组和大梗死组血清IL-6(26.92 ± 4.15 , 52.73 ± 7.58 和 75.30 ± 13.74 ng/L), TNF- α (12.50 ± 2.14 和 18.27 ± 2.38 , 30.26 ± 4.68 ng/L), MMP-9(125.60 ± 41.74 , 160.28 ± 50.37 和 202.54 ± 60.93 μ g/L)及hs-CRP(3.25 ± 0.53 , 6.74 ± 1.56 和 10.18 ± 3.15 mg/L)水平依次增高,各组间比较差异均有统计学意义($F=10.182$, 12.308 , 5.974 , 6.283 , 均 $P<0.05$)。无斑块组、稳定斑块组和不稳定斑块组血清IL-6(28.26 ± 4.25 , 49.30 ± 7.16 和 68.42 ± 11.58 ng/L), TNF- α (14.36 ± 2.15 , 20.48 ± 2.73 和 28.24 ± 4.12 ng/L), MMP-9(130.42 ± 43.26 , 158.40 ± 51.25 和 197.63 ± 61.45 μ g/L)及hs-CRP(3.40 ± 0.56 , 6.81 ± 1.60 和 9.34 ± 2.72 mg/L)水平依次增高,各组间比较差异均有统计学意义($F=7.248$, 8.605 , 5.209 , 5.426 , 均 $P<0.05$)。Ⅰ级组、Ⅱ级组和Ⅲ级组血清IL-6(30.14 ± 4.38 , 53.27 ± 7.62 和 74.25 ± 14.20 ng/L), TNF- α (15.27 ± 2.26 , 21.43 ± 2.60 和 30.13 ± 4.75 ng/L), MMP-9(127.42 ± 40.63 , 165.70 ± 52.32 和 210.16 ± 59.13 μ g/L)及hs-CRP(3.51 ± 0.62 , 6.90 ± 1.65 和 9.86 ± 3.07 mg/L)水平依次增高,各组间比较差异均有统计学意义($F=9.603$, 10.214 , 7.206 , 5.816 , 均 $P<0.05$)。预后不良组血清IL-6, TNF- α , MMP-9及hs-CRP水平明显高于预后良好组($P<0.05$)。四项联合预测ACI患者预后不良的AUC(0.894 , 95%CI: $0.832 \sim 0.955$)均明显高于单项,其敏感度和特异度为91.6%和81.7%。结论 IL-6, TNF- α , MMP-9及hs-CRP水平与老年ACI患者颈动脉粥样硬化严重程度和预后相关,四项联合检测有助于预测老年ACI患者预后不良。

关键词:老年急性脑梗死;白细胞介素-6;肿瘤坏死因子- α ;基质金属蛋白酶-9;超敏C反应蛋白;颈动脉粥样硬化

中图分类号:R543.5;R392.11 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2019)04-120-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2019.04.029

Relationship between Inflammatory Factors in Serum and Carotid Atherosclerosis and Prognosis in Elderly Patients with Acute Cerebral Infarction

GENG Biao, SONG Ting-ge, ZHANG Peng-ju, YAO Wei-li (Department of Blood Transfusion,
Baoding Second Central Hospital, Hebei Zhuozhou 072750, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the levels of serum interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and carotid atherosclerosis and poor prognosis in elderly patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** 162 elderly patients with ACI admitted to the Second Central Hospital of Baoding were divided into non-plaque group ($n=31$), stable plaque group ($n=55$) and unstable plaque group ($n=76$). They were divided into small infarction group ($n=52$), middle infarction group ($n=60$) and large infarction group ($n=50$) according to the volume of infarction. The levels of serum IL-6, TNF- α , MMP-9 and hs-CRP were detected and compared. ROC curve was used to analyze the value of serum IL-6, TNF- α , MMP-9 and hs-CRP in predicting the poor prognosis of elderly ACI patients. **Results** Serum levels of IL-6 (26.92 ± 4.15 , 52.73 ± 7.58 and 75.30 ± 13.74 ng/L), TNF- α (12.50 ± 2.14 , 18.27 ± 2.38 and 30.26 ± 4.68 ng/L), MMP-9 (125.60 ± 41.74 , 160.28 ± 50.37 and 202.54 ± 60.93 μ g/L) and hs-CRP (3.25 ± 0.53 , 6.74 ± 1.56 and 10.18 ± 3.15 mg/L) in small infarction group, middle infarction group and large infarction group increased in turn, and there were significant differences among groups ($F=10.182$, 12.308 , 5.974 , 6.283 , all $P<0.05$). The serum levels of IL-6 (28.26 ± 4.25 , 49.30 ± 7.16 and 68.42 ± 11.58 ng/L), TNF- α (14.36 ± 2.15 , 20.48 ± 2.73 and 28.24 ± 4.12 ng/L), MMP-9 (130.42 ± 43.26 , 158.40 ± 51.25 and 197.63 ± 61.45 μ g/L)

* 作者简介:耿彪(1979—),男,本科,主管检验师,主要从事临床检验与输血研究, E-mail: stg43665391@163.com。

L) and hs-CRP (3.40 ± 0.56 , 6.81 ± 1.60 and 9.34 ± 2.72 mg/L) in non-plaque group, stable plaque group and unstable plaque group increased in turn, and there was significant difference among the groups ($F=7.248, 8.605, 5.209, 5.426$, all $P < 0.05$). Serum levels of IL-6 ($30.14 \pm 4.38, 53.27 \pm 7.62$ and 74.25 ± 14.20 ng/L), TNF- α ($15.27 \pm 2.26, 21.43 \pm 2.60$ and 30.13 ± 4.75 ng/L), MMP-9 ($127.42 \pm 40.63, 165.70 \pm 52.32$ and 210.16 ± 59.13 μ g/L) and hs-CRP ($3.51 \pm 0.62, 6.90 \pm 1.65$ and 9.86 ± 3.07 mg/L) in grade I, grade II and grade III groups increased in turn, and there were significant differences among groups ($F=9.603, 10.214, 7.206, 5.816$, all $P < 0.05$). The serum IL-6, TNF- α , MMP-9 and hs-CRP levels in the poor prognosis group were significantly higher than those in the good prognosis group ($P < 0.05$). The four combined prediction of AUC ($0.894, 95\% \text{CI}: 0.832 \sim 0.955$) of ACI patients with poor prognosis was significantly higher than that of the single item, and its sensitivity and specificity were 91.6% and 81.7%, respectively. **Conclusion** The levels of IL-6, TNF- α , MMP-9 and hs-CRP are associated with the severity and prognosis of carotid atherosclerosis in elderly patients with ACI. Four combined tests can help to predict poor prognosis in elderly ACI patients.

Keywords: elderly patients with acute cerebral infarction; interleukin -6; tumor necrosis factor- α ; matrix metalloproteinase-9; high sensitivity C reactive protein; carotid atherosclerosis

老年急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 是一种严重危害老年人群的脑血管疾病, 给社会及家庭带来了沉重的负担^[1]。颈动脉粥样硬化是引起脑梗死的主要原因之一, 而血管内皮细胞功能异常、炎症反应与颈动脉粥样硬化有密切联系。近期的研究表明, 白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 及超敏 C-反应蛋白 (high sensitivity C reactive protein, hs-CRP) 在动脉粥样硬化的发生发展中发挥着重要的作用^[2-4]。为此, 本研究通过检测血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 及 hs-CRP 在老年 ACI 中的水平变化, 分析其与颈动脉粥样硬化斑块和预后不良的关系, 旨在为老年 ACI 的诊疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 1 月~2018 年 12 月保定市第二中心医院收治的老年 ACI 患者 162 例, 其中男性 110 例, 女性 52 例, 年龄 60~84 (68.72 ± 6.90) 岁。纳入标准: ①符合我国第四届全国脑血管病学术会议制定的诊断标准, 并经头部计算机断层扫描 (CT) 和 (或) 核磁共振成像 (MRI) 扫描证实; ②年龄 ≥ 60 岁, 住院病程 < 3 天者。所有患者均于入院次日进行颈动脉超声检查, 测量患者后壁内膜中层厚度 (intima-media thickness, IMT), 判断标准: IMT < 1.1 mm 为正常, $1.1 \sim 1.2$ mm 为增厚, ≥ 1.3 mm 为斑块形成; 根据斑块特点分为: 稳定斑块和不稳定斑块。用半定量法估计斑块严重程度: I 级为单侧斑块 ≤ 2.1 mm; II 级为单侧斑块 > 2.1 mm 或双侧均有斑块, 且其中至少一侧斑块 ≤ 2.1 mm; III 级为双侧斑块均 > 2.1 mm。另外根据发病 3~7 天头颅 CT 计算梗死体积: 小脑梗死灶 ($< 5 \text{ cm}^3$), 中脑梗死灶 ($5 \sim 15 \text{ cm}^3$), 大脑梗死灶 ($> 15 \text{ cm}^3$)。

1.2 方法

1.2.1 检测指标: 所有患者均于入院次日清晨采集空腹静脉血, 采用酶联免疫吸附法检测 IL-6, TNF- α 及 MMP-9, 试剂盒购自上海科新生物科技有限公司; 采用罗氏全自动生化分析仪, 免疫比浊法测定 hs-CRP, 试剂盒购自德国德赛公司。

1.2.2 预后评估: 对 ACI 患者进行治疗 90 天后复查, 采用改良 Rankin 量表 (modified rankin scale, mRS) 评价 ACI 患者预后: 0~2 分为预后良好, 3~5 分为预后不良。其中预后不良患者 70 例, 预后良好患者 92 例。

1.3 统计学分析 采用 SPSS19.0 统计学软件进行单因素方差分析, 组内两两比较采用 SNK- q 检验; 两组间比较采用成组 t 检验。绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 及 hs-CRP 预测老年 ACI 患者预后不良的价值, 曲线下面积 (area under curve, AUC) 比较采用 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 颈动脉超声检查结果 162 例老年 ACI 患者, 小脑梗死灶患者 52 例 (小脑梗死组), 中脑梗死灶患者 60 例 (中脑梗死组), 大脑梗死灶患者 50 例 (大脑梗死组)。检出颈动脉粥样硬化斑块 131 例, 其中 76 例患者发现有不稳定斑块 (不稳定斑块组), 55 例有稳定斑块 (稳定斑块组); 31 例无斑块 (无斑块组)。检出 I 级、II 级和 III 级斑块分别为 35 例, 50 例和 46 例。各组性别、年龄等一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2.2 不同体积的脑梗死患者血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 及 hs-CRP 水平比较 见表 1。大脑梗死组血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 及 hs-CRP 水平明显高于中脑梗死组和小脑梗死组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。且中脑梗死组血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 及

hs-CRP 水平明显高于小梗死组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 不同体积的脑梗死患者血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 及 hs-CRP 水平比较 ($n=162, \bar{x} \pm s$)

项 目	小梗死组($n=52$)	中梗死组($n=60$)	大梗死组($n=50$)	F 值	P 值
IL-6(ng/L)	26.92 \pm 4.15	52.73 \pm 7.58	75.30 \pm 13.74	10.182	<0.001
TNF- α (ng/L)	12.50 \pm 2.14	18.27 \pm 2.38	30.26 \pm 4.68	12.308	<0.001
MMP-9(μ g/L)	125.60 \pm 41.74	160.28 \pm 50.37	202.54 \pm 60.93	5.974	<0.001
hs-CRP(mg/L)	3.25 \pm 0.53	6.74 \pm 1.56	10.18 \pm 3.15	6.283	<0.001

2.3 不同颈动脉粥样硬化斑块患者血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 及 hs-CRP 水平比较 见表 2。不稳定斑块组血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 及 hs-CRP 水平明显高于无斑块组,差异均有统计学意义($P<0.05$),且稳定斑块组血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 及 hs-CRP 水平明显高于无斑块组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 不同颈动脉粥样硬化斑块患者血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 及 hs-CRP 水平比较 ($n=162, \bar{x} \pm s$)

项 目	无斑块组($n=31$)	稳定斑块组($n=55$)	不稳定斑块组($n=76$)	F 值	P 值
IL-6(ng/L)	28.26 \pm 4.25	49.30 \pm 7.16	68.42 \pm 11.58	7.248	<0.001
TNF- α (ng/L)	14.36 \pm 2.15	20.48 \pm 2.73	28.24 \pm 4.12	8.605	<0.001
MMP-9(μ g/L)	130.42 \pm 43.26	158.40 \pm 51.25	197.63 \pm 61.45	5.209	0.008
hs-CRP(mg/L)	3.40 \pm 0.56	6.81 \pm 1.60	9.34 \pm 2.72	5.426	0.005

2.4 不同斑块等级患者血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 及 hs-CRP 水平比较 见表 3。Ⅲ级组血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 及 hs-CRP 水平明显高于Ⅱ级组和Ⅰ级组,差异有统计学意义($P<0.05$),且Ⅱ级组血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 及 hs-CRP 水平明显高于Ⅰ级组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 不同斑块等级患者血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 及 hs-CRP 水平比较 ($n=131, \bar{x} \pm s$)

项 目	Ⅰ级($n=35$)	Ⅱ级($n=50$)	Ⅲ级($n=46$)	F 值	P 值
IL-6(ng/L)	30.14 \pm 4.38	53.27 \pm 7.62	74.25 \pm 14.20	9.603	<0.001
TNF- α (ng/L)	15.27 \pm 2.26	21.43 \pm 2.60	30.13 \pm 4.75	10.214	<0.001
MMP-9(μ g/L)	127.42 \pm 40.63	165.70 \pm 52.32	210.16 \pm 59.13	7.206	<0.001
hs-CRP(mg/L)	3.51 \pm 0.62	6.90 \pm 1.65	9.86 \pm 3.07	5.816	<0.001

2.5 预后不良组和预后良好组血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 及 hs-CRP 水平比较 见表 4。预后不良组血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 及 hs-CRP 水平明显高于预后良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 4 预后不良组和预后良好组血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 及 hs-CRP 水平比较 [$n=162, (\bar{x} \pm s)$]

项 目	预后良好组($n=92$)	预后不良组($n=70$)	t 值	P 值
IL-6(ng/L)	40.26 \pm 5.82	108.37 \pm 25.60	14.835	<0.001
TNF- α (ng/L)	19.38 \pm 2.57	41.60 \pm 6.28	12.914	<0.001
MMP-9(μ g/L)	151.36 \pm 44.60	349.26 \pm 75.93	10.852	<0.001
hs-CRP(mg/L)	4.16 \pm 0.52	16.24 \pm 6.50	15.218	<0.001

2.6 血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 及 hs-CRP 预测老年 ACI 患者预后不良的价值 见表 5。四项联合预测老年 ACI 患者预后不良的 AUC(0.894, 95% CI: 0.832~0.955)均明显高于单项 IL-6(0.814, 95% CI: 0.756~0.875), TNF- α (0.775, 95% CI: 0.716~0.837), MMP-9(0.793, 95% CI: 0.727~0.855)及 hs-CRP(0.836, 95% CI: 0.776~0.894),差异均有统计学意义($Z=6.116, 7.512, 7.163, 5.208$, 均 $P<0.05$),其敏感度和特异度为 91.6%和 81.7%;而单项预测 ACI 患者预后不良的敏感度和特异度均较差。

表5 血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 及 hs-CRP 预测老年 ACI 患者预后不良的价值

项 目	标准误	AUC(95%CI)	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	P 值
IL-6	0.046	0.814(0.756~0.875)	76.0	80.4	77.5	81.3	<0.001
TNF- α	0.054	0.775(0.716~0.837)	77.2	71.3	74.5	74.8	0.008
MMP-9	0.050	0.793(0.727~0.855)	79.5	73.0	76.4	76.2	0.003
hs-CRP	0.038	0.836(0.776~0.894)	81.4	78.5	83.2	79.0	<0.001
四项联合	0.026	0.894(0.832~0.955)	91.6	81.7	84.6	88.5	<0.001

3 讨论 ACI是老年人群常见的脑血管疾病,炎症因子介导的免疫炎性反应可推动动脉粥样硬化斑块病变的进展和斑块结构的改变^[5]。IL-6 是一种具有炎症调节和免疫调节作用的多功能细胞因子,可以诱导肝细胞产生炎症细胞因子参与动脉粥样硬化的发展^[6-7]。TNF- α 是引起全身炎症反应综合征中的主要炎症介质,在脑梗死的发病以及病理过程中通过多种途径发挥重要的作用^[8-9]。hs-CRP 是一种肝脏产生的急性期反应蛋白,直接参与动脉粥样硬化形成,可以诱发血管内膜增厚和斑块破裂导致 ACI 的发生^[10]。MARTINIC-POP-OVIC 等^[11]研究发现, TNF- α 及 IL-6 可刺激 CRP 的产生,作用于血管壁而引起血管壁的损伤,导致血管内皮发生病理变化,进而引起动脉粥样硬化斑块形成。MMP-9 是一种降解细胞外基质的基质金属蛋白酶,可通过不同途径参与脑梗死发病过程^[12]。

本研究结果显示,梗死体积越大,血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 及 hs-CRP 水平越高,提示 IL-6, TNF- α , MMP-9 及 hs-CRP 水平高低与梗死体积密切相关。既往研究表明, TNF- α 和 IL-6 可促进 CRP 的产生,而 TNF- α 又协同 IL-6 产生促炎作用,导致梗死区范围的扩大和脑损伤的加重^[13]。另有研究认为, MMP-9 水平与急性脑卒中的病变体积相关,其水平越高,病变范围越大^[14]。本研究中不稳定斑块组血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 及 hs-CRP 水平明显高于稳定斑块组和无斑块组,且随着颈动脉粥样硬化斑块等级增加,血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 及 hs-CRP 水平亦逐渐升高,与温慧军等^[15]的研究结果相似。KABLAKE-ZIEMBICKA 等^[16]研究认为, IL-6, TNF- α 及 hs-CRP 的表达和释放对颈动脉 IMT 增厚、斑块形成和斑块破裂具有促进的作用。亦有研究发现, MMP-9 与脑梗死患者病情进展有密切联系,可能与 ACI 患者血管损伤增加,导致炎性介质分泌增多有关^[17]。此外,本研究中预后不良组血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 及 hs-CRP 水平明显高于预后良好组,提示血清炎症因子水平变化与老年 ACI 患者病情进展及预后不良相关。ROC 曲线分析显示,四项联合预测老年 ACI 患者预后不良的曲线下面积为 0.894(95%

CI:0.832~0.955),其敏感度和特异度均高于单项指标。这提示血清炎症因子联合检测有助于预测老年 ACI 患者预后不良的准确性。

综上所述,老年 ACI 患者颈动脉粥样硬化与 IL-6, TNF- α , MMP-9 及 hs-CRP 水平升高有关,可在一定程度上反映颈动脉粥样硬化的严重程度,联合检测 IL-6, TNF- α , MMP-9 及 hs-CRP 水平变化对老年 ACI 患者的病情判断及预后评估具有重要的意义。

参考文献:

- [1] HE Qian, WU Cheng, LUO Hong, et al. Trends in in-hospital mortality among patients with stroke in China[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e92763.
- [2] 刘彦君, 梁君蓉, 庞晓宁. 血清趋化素及 hs-CRP 水平对 2 型糖尿病患者无症状亚临床动脉粥样硬化诊断的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(2): 36-40.
- [3] LIU Yanjun, LIANG Junrong, PANG Xiaoning. Clinical significance of serum chemokine and hs-CRP in the diagnosis of subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(2): 36-40.
- [4] PUZ P, LASEK-BAL A. Repeated measurements of serum concentrations of TNF-alpha, interleukin-6 and interleukin-10 in the evaluation of internal carotid artery stenosis progression[J]. Atherosclerosis, 2017, 263(8): 97-103.
- [5] WANG Zhongjuan, DENG Gang, ZHANG Zhuiyang, et al. Noninvasive detection of matrix metalloproteinase-9 in atherosclerotic lesions using technetium-99m-labeled single-photon emission computed tomography in vivo[J]. Nucl Med Commun, 2017, 38(4): 299-305.
- [6] LI Huidong, ZHANG Pei, YUAN Shuaifang, et al. Modeling analysis of the relationship between atherosclerosis and related inflammatory factors[J]. Saudi J Biol Sci, 2017, 24(8): 1803-1809.
- [7] WANG Xueyin, WANG Jinwei, TANG Xun, et al. Linkage and association between interleukin-6 gene polymorphisms and ischemic stroke: a family-based study in the northern Chinese Han population[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2014, 18(11): 761-766.
- [8] HARTMAN J, FRISHMAN W H. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy[J]. Cardiol Rev, 2014, 22(3): 147-151.

(下转 127 页)