

动脉粥样硬化性缺血性脑血管病患者外周血 TNF- α , IL-6, IL-8 和 WBC 水平与慢性失眠症 PSQI 的相关性研究

邹慧莉¹, 杨伟毅¹, 刘燕²

(1. 西安大兴医院, 西安 710016; 2. 渭南市中心医院神经内科, 陕西渭南 714000)

摘要:目的 分析动脉粥样硬化性缺血性脑血管病患者外周血肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6)、白介素-8 (IL-8) 和白细胞 (WBC) 水平与慢性失眠症匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) 的相关性。方法 将 103 例动脉粥样硬化性缺血性脑血管病患者 (2019 年 1~12 月收治) 分为不伴失眠症组 (PSQI 评分 ≤ 10 分, 共 66 例) 和伴失眠症组 (PSQI 评分 >10 分, 共 37 例)。不伴失眠症组和伴失眠症组均未经治疗行外周血 TNF- α , IL-6, IL-8 和 WBC 检测, 分析两组的外周血 TNF- α , IL-6, IL-8, WBC 和 PSQI 评分差异, 采用 Pearson 秩相关法分析外周血 TNF- α , IL-6, IL-8 和 WBC 与 PSQI 评分之间的相关性。结果 伴失眠症组的 TNF- α (26.49 ± 4.82 nmol/L), IL-6 (16.92 ± 3.44 pg/ml), IL-8 (21.45 ± 3.87 pg/ml) 和 PSQI (16.74 ± 2.25 分) 高于不伴失眠症组 (22.19 ± 4.64 nmol/L, 13.62 ± 3.03 pg/ml, 17.91 ± 3.14 pg/ml 和 6.91 ± 1.93 分), 伴失眠症组的 WBC [$(6.41 \pm 1.28) \times 10^9/L$] 低于不伴失眠症组 [$(8.76 \pm 1.46) \times 10^9/L$], 经 t 检验分析差异均具有统计学意义 ($t=4.450\sim 9.098$, 均 $P<0.05$)。外周血 TNF- α , IL-6 和 IL-8 水平均与 PSQI 呈正相关, 经 Pearson 秩相关法分析 ($r=0.874\sim 0.933$, $P<0.05$); 外周血 WBC 水平与 PSQI 呈负相关, 经 Pearson 秩相关法分析 ($r=-0.843$, $P=0.000$)。结论 动脉粥样硬化性缺血性脑血管病并发慢性失眠症患者具有明显的炎症反应和白细胞浸润, 且炎症反应、白细胞浸润的程度越高, 并发慢性失眠症的程度越严重。

关键词: 动脉粥样硬化性缺血性脑血管病; 慢性失眠症; 匹兹堡睡眠质量指数; 炎症反应

中图分类号: R743.1; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 06-068-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.06.017

Correlation between Levels of TNF- α , IL-6, IL-8 and WBC in Peripheral Blood of Patients with Atherosclerotic Ischemic Cerebrovascular Disease and PSQI in Chronic Insomnia

ZOU Hui-li¹, YANG Wei-yi¹, LIU Yan²

(1. Xi'an Daxing Hospital, Xi'an 710016, China; 2. Department of Neurology, Weinan Central Hospital, Shaanxi Weinan 714000, China)

Abstract: Objective To analyze the correlation between the levels of TNF- α , IL-6, IL-8 and WBC in peripheral blood of patients with atherosclerotic ischemic cerebrovascular disease and chronic insomnia pittsburgh sleep quality index (PSQI). **Methods** A total of 103 patients with arteriosclerosis ischemic cerebrovascular disease (admitted from January to December 2019) were divided into two groups: no insomnia group (PSQI ≤ 10 , 66 cases) and insomnia group (PSQI >10 , 37 cases). Peripheral blood TNF- α , IL-6, IL-8 and WBC were detected in both the non-insomnia group and the insomnia group without treatment, and differences in peripheral blood TNF- α , IL-6, IL-8, WBC and PSQI scores were analyzed. Pearson rank correlation method was used to analyze the correlation between peripheral blood TNF- α , IL-6, IL-8, WBC and PSQI scores. **Results** The levels of TNF- α (26.49 ± 4.82 nmol/ml), IL-6 (16.92 ± 3.44 pg/ml), IL-8 (21.45 ± 3.87 pg/ml) and PSQI (16.74 ± 2.25 point) in the insomnia group were higher than those in the insomnia group (22.19 ± 4.64 nmol/ml, 13.62 ± 3.03 pg/ml, 17.91 ± 3.14 pg/ml and 6.91 ± 1.93 point). The WBC of the insomnia group ($6.41 \pm 1.28 \times 10^9/L$) was lower than that of the insomnia group ($8.76 \pm 1.46 \times 10^9/L$), and the difference was statistically significant after t -test analysis ($t=4.450\sim 9.098$, all $P<0.05$). The levels of TNF- α , IL-6 and IL-8 in peripheral blood were positively correlated with PSQI, and were analyzed by Pearson rank correlation method ($r=0.874\sim 0.933$, all $P<0.05$). WBC level in peripheral blood was negatively correlated with PSQI, which was analyzed by Pearson rank correlation method ($r=-0.843$, $P=0.000$). **Conclusion** Patients with atherosclerotic ischemic

作者简介: 邹慧莉 (1981-), 女, 硕士, 副主任医师, 专业: 神经内科, E-mail: 1489647081@qq.com。

通讯作者: 杨伟毅 (1983-), 男, 主治医师, 专业: 神经内科。

cerebrovascular disease complicated with chronic insomnia had obvious inflammatory reaction and leukocyte infiltration, and the higher the intensity of inflammatory reaction and leukocyte infiltration, the more serious the degree of chronic insomnia.

Keywords: atherosclerotic ischemic cerebrovascular disease; chronic insomnia; pittsburgh sleep quality index (PSQI); inflammatory response

动脉粥样硬化性缺血性脑血管病是一种侧支血管代偿性疾病,除频繁脑缺血引起卒中外,认知功能障碍、慢性失眠症均是其常见功能损伤症状,给患者生活质量带来影响和生命安全带来威胁^[1]。由于动脉粥样硬化可导致脑组织坏死,会使患者不同程度出现神经功能异常,这是动脉粥样硬化性缺血性脑血管病患者慢性失眠症发生的主要原因^[2],目前临床研究显示,慢性失眠症不仅与动脉粥样硬化和脑血管缺血所导致的神经功能损伤有关,同时也可能与炎症反应、白细胞浸润异常有关。由于局部炎症反应、白细胞浸润异常会导致血液循环障碍,导致脑神经组织长期处于缺血、缺氧状态,给睡眠质量带来影响,形成慢性失眠症,但是慢性失眠症患者血清炎症因子改变很多尚没有确切的定论,肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6)是目前已经确定与失眠症相关的炎症因子^[3-4],这使从血清分子学找寻防治动脉粥样硬化性缺血性脑血管病患者慢性失眠症成为可选择方向,查阅文献发现,对动脉粥样硬化性缺血性脑血管病患者睡眠与相关因子研究的报道极少。鉴于此,本研究以血清炎症因子、白细胞计数与动脉粥样硬化性缺血性脑血管疾病病例为研究对象,通过分析患者慢性失眠症与外周血 TNF- α , IL-6, IL-8, WBC 水平与慢性失眠症匹兹堡睡眠质量指数 (pittsburghn sleep

quality index, PSQI) 的相关性,以期对动脉粥样硬化性缺血性脑血管疾病后并发慢性失眠症的防治提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 获得医院伦理委员会批准,以2019年1~12月期间收治的103例动脉粥样硬化性缺血性脑血管疾病病例为研究对象。病例纳入标准:①符合动脉粥样硬化性缺血性脑血管疾病临床诊断标准^[5];②入院未昏迷,在未经治疗情况下可完成PSQI^[6]的失眠情况测评;③患者知情同意且签署知情同意书。病例排除标准:①排除严重肝肾功能不全、动静脉畸形、恶性肿瘤、蛛网膜下腔出血、免疫系统疾病、认知功能障碍疾病的病例;②排除如倒班、睡前饮浓茶、喝咖啡、服用安茶碱、甲状腺素、利他林等的病例;③排除具有胸闷、心悸、瘙痒、咳嗽、夜尿、喘息、尿频、头痛等躯体疾病导致失眠者;④排除由精神因素,社会、家庭和工作等矛盾引起的失眠病例;根据PSQI测评得分分为不伴失眠组 (PSQI评分 ≤ 10 分,共66例)和伴失眠组 (PSQI评分 >10 分,共37例)^[7]。不伴失眠组和伴失眠组病例在基线资料(年龄、性别、体脂比、学历水平)上比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表1。

表1 伴失眠组与不伴慢性失眠组患者的一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

类别	不伴失眠组 (n=66)	伴失眠组 (n=37)	t 或 χ^2	P
年龄 (周岁)	54.43 \pm 3.78	55.26 \pm 3.83	1.064	0.290
性别				
男	35(53.03)	21(56.76)	0.133	0.715
女	31(46.97)	16(43.24)		
体脂比 (kg/m ²)	27.79 \pm 1.18	27.54 \pm 1.09	1.060	0.292
学历				
高中以下	33(50.00)	17(45.95)	0.285	0.867
大专、本科	23(34.85)	13(35.14)		
硕士及以上	10(15.15)	7(18.92)		

1.2 仪器与试剂

1.2.1 主要仪器:全自动化学发光免疫分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子公司生产,型号CL-2200i,国食药监械字2013第3401028号);全自动血细胞分析仪(吉林省维尔医疗器械生产,型号WD-5000,吉食药监械字2011第2400109号)。

1.2.2 主要试剂:人肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)检测试剂盒,人白介素-6(interleukin-6, IL-6)检测试剂盒,人白介素-8(Interleukin-8,

IL-8)检测试剂盒均购自子科生物 ZIKER,包装规格96T/48T,货号ZK-H064。

1.3 方法

1.3.1 外周血指标:入选病例均未经治疗行外周血 TNF- α , IL-6, IL-8 和白细胞计数 (white blood count, WBC) 检测。取静脉血 3ml 送检,采用全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂行血清 TNF- α , IL-6, IL-8 表达水平测定,采用全血细胞分析仪进行 WBC 测定。

1.3.2 PSQI 失眠情况测评: 主要包括睡眠质量测评因子、入睡时间测评因子、睡眠时间测评因子、睡眠效率测评因子、睡眠障碍测评因子、催眠药物测评因子、日间功能测评因子等 7 个方面, 每项分值 0~3 分, 得分越高失眠情况越严重。

1.4 统计学分析 采用 SPSS21.0(中文版) 和 Graphpad Prism(英文版) 软件。数据对比: TNF- α , IL-6, IL-8, WBC, PSQI 评分以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 组间以 t 检验分析; 性别占比、学历水平等以 $[n(\%)]$ 描述, 组间以 χ^2 检验分析。采用 Pearson 秩相关法分析 TNF- α , IL-6, IL-8, WBC 水平与

PSQI 评分之间的相关性, Graphpad Prism 软件绘制 TNF- α , IL-6, IL-8, WBC 水平与 PSQI 评分分布散点图, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 伴失眠组与不伴慢性失眠组患者 TNF- α , IL-6, IL-8, WBC 水平比较 见表 2。通过与不伴失眠组比较, 伴失眠组的 TNF- α , IL-6, IL-8 高于不伴失眠组, WBC 低于不伴失眠组, 经 t 检验分析差异具有统计学意义 ($t=4.450 \sim 8.182$, 均 $P=0.000$)。

表 2 伴或不伴慢性失眠症病例的血清炎症因子、白细胞计数比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	不伴失眠组 ($n=66$)	伴失眠组 ($n=37$)	t	P
TNF- α (nmol/L)	22.19 \pm 4.64	26.49 \pm 4.82	4.450	0.000
IL-6 (pg/ml)	13.62 \pm 3.03	16.92 \pm 3.44	5.049	0.000
IL-8 (pg/ml)	17.91 \pm 3.14	21.45 \pm 3.87	5.043	0.000
WBC ($\times 10^9/L$)	11.76 \pm 1.46	8.41 \pm 1.28	8.182	0.000

2.2 伴失眠组与不伴慢性失眠组患者 PSQI 评分比较 见表 3。通过与不伴失眠组比较, 伴失

眠组的 PSQI 高于不伴失眠组, 经 t 检验分析差异具有统计学意义 ($t=9.098 \sim 15.631$, 均 $P=0.000$)。

表 3 伴或不伴慢性失眠症病例的 PSQI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

项目	不伴失眠组 ($n=66$)	伴失眠组 ($n=37$)	t	P
睡眠质量评分	1.03 \pm 0.16	2.34 \pm 0.48	12.812	0.000
入睡时间评分	0.95 \pm 0.15	2.28 \pm 0.36	13.016	0.000
睡眠时间评分	1.10 \pm 0.18	2.19 \pm 0.39	11.914	0.000
睡眠效率评分	1.04 \pm 0.17	2.51 \pm 0.44	12.615	0.000
睡眠障碍评分	0.91 \pm 0.18	2.39 \pm 0.40	14.682	0.000
催眠药物评分	1.24 \pm 0.22	1.97 \pm 0.53	10.031	0.000
日间功能评分	0.90 \pm 0.20	2.41 \pm 0.43	15.631	0.000
PSQI 总评分	6.91 \pm 1.93	16.74 \pm 2.25	9.098	0.000

2.3 伴失眠组 TNF- α , IL-6, IL-8, WBC 水平与 PSQI 评分的相关性 见图 1。通过对伴失眠组 TNF- α , IL-6, IL-8, WBC 水平与 PSQI 评分进行相关性分析发现, 外周血 TNF- α , IL-6, IL-8 水平均与 PSQI 呈正相关, 经 Pearson 秩相关法分析 $r=0.874\ 3, 0.894\ 0, 0.933\ 9, P=0.014, 0.018, 0.031$ 。外周血 WBC 水平与 PSQI 呈负相关, 经 Pearson 秩相关法分析 ($r=-0.843\ 0, P=0.000$)。

3 讨论

动脉粥样硬化性缺血性脑血管病作为缺血性脑血管病的一个重要类型, 属于动脉粥样硬化发展的晚期, 是成人脑神经功能损伤的最常见病因^[8]。全球动脉粥样硬化性缺血性脑血管病患者年均新发病例可高达 800 万以上, 发病率呈上升趋势, 而年

均累计致死人数可达 100 万以上, 即使存活病例也存在一定程度的神经功能损伤^[9-10]。动脉粥样硬化性缺血性脑血管病患者神经功能损伤可导致认知功能障碍、慢性失眠症等并发症, 对患者生活质量带来严重影响。由于动脉粥样硬化性缺血性脑血管疾病并发慢性失眠症的原因比较复杂, 并且作用机制尚未完全明确, 相关文献报道显示, 慢性失眠症患者存在白细胞的非特异性激活, 并且机体处于低水平的系统性感染状态, 是炎症反应的主要诱导因素, 且动脉粥样硬化或脑动脉缺血伴随患者血供不足及低氧, 导致神经元坏死及炎症产生, 进而使神经退行性变是并发性慢性失眠症的因素之一^[11]。故临床治疗中除失眠症常规用药外, 及早予溶栓术是国内外指南推荐的首选治疗方案。也有文献显示缺血

性脑血管疾病伴失眠患者会涉及多种神经递质的表达失调、神经激素分泌异常,同时人体免疫调节物质会作用于中枢神经系统影响睡眠^[12-13]。因此,动脉粥样硬化性缺血性脑血管疾病患者神经功能不可恢复性和手术引起严重并发症(如再灌注损伤和再灌注闭塞)等均容易进一步加重神经功能缺损^[14-15],也可导致失眠症的进一步加重。

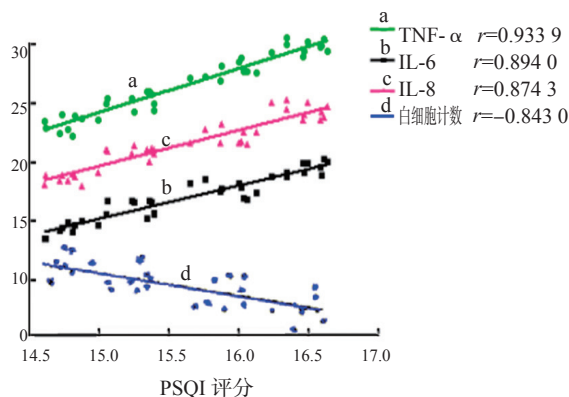


图1 伴失眠症组病例的血清炎症因子表达水平与PSQI评分的分布散点图

在目前脑血管性疾病医学领域,炎症因子与慢性失眠症之间的相关性研究较少。研究显示,IL-6, IL-8高表达可促进慢性失眠症的进展^[16-17]。也有研究显示, TNF- α 是动脉粥样硬化性缺血性脑血管疾病患者慢性失眠症病情发展中的关键细胞因子, TNF- α 可与患者神经功能损伤形成一个互相作用的网络,促进神经功能损伤,加重并发性失眠症的病情^[18-19]。白细胞减少症是指周围白细胞计数持续下降所引起的一组症状,轻症者可表现为头晕、乏力、肢体酸软、食欲减退、精神萎靡、低热等,重症者可导致慢性失眠、认知功能障碍等症^[20-21]。本研究显示,动脉粥样硬化性缺血性脑血管疾病并发性失眠症患者的炎症反应、白细胞浸润均存在明显的异常,且炎症反应、白细胞浸润程度与动脉粥样硬化性缺血性脑血管疾病并发性失眠症患者失眠症状评分存在明显的相关性。在国外动物实验中有所提示。如 THIMGAN 等^[22]在缺血性脑血管疾病模型大鼠实验研究中发现,缺血性脑血管疾病模型大鼠炎症反应、白细胞浸润程度与大鼠睡眠质量密切相关,其推测炎症反应、白细胞浸润是促进缺血性脑血管疾病模型大鼠模型大鼠睡眠质量降低的可能原因。

综上所述,动脉粥样硬化性缺血性脑血管疾病并发性失眠症患者存在明显的炎症反应和白细胞浸润,且炎症反应、白细胞浸润的强度越高,并发性失眠症的程度越严重。炎症反应和白细胞浸润可能是动脉粥样硬化性缺血性脑血管疾病并发性失眠症的一个重要原因,这在动脉粥样硬化性缺血

性脑血管疾病并发性慢性失眠症的防治中具有一定参考意义。然而本研究样本量较小,故仍需后续大样本研究进一步分析。

参考文献:

- [1] 曹光宇, 罗勇. 单纯静脉溶栓与静脉溶栓联合血管内介入治疗对急性缺血性脑血管病的临床疗效比较[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(4): 402-405. CAO Guangyu, LUO Yong. Effect of intravenous thrombolysis and its combination with intravenous intervention on acute ischemic cerebrovascular diseases[J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2020, 22(4): 402-405.
- [2] 薛恒, 张为良, 闫丽, 等. 青年缺血性脑血管病患者危险因素分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2008, 13(11): 562-564. XUE Heng, ZHANG Weiliang, YAN Li, et al. Risk factor analysis of young patients with ischemic cerebrovascular disease[J]. Neural Injury and Functional Reconstruction, 2008, 13(11): 562-564.
- [3] 吴伟, 林传行, 陈书丽. 慢性失眠伴焦虑抑郁患者血清炎症相关标志物研究进展[J]. 医学与哲学, 2017, 38(5B): 18-21. WU Wei, LIN Chuanhang, CHEN Shuli, et al. Research progress of serum inflammatory biomarkers in chronic insomnia patients with anxiety or/and depression[J]. Medicine & Philosophy, 2017, 38(5B): 18-21.
- [4] 夏兰, 刘帅, 陈贵海, 等. 慢性失眠障碍患者血清细胞因子及淀粉样蛋白A水平改变[C]. 哈尔滨: 中国睡眠研究会第十届全国学术年会汇编, 2018: 659-660. XIA Lan, LIU Shuai, CHEN Guihai, et al. Changes in serum cytokine and amyloid A levels in patients with chronic insomnia [C]. Haerbin: Compilation of the tenth National Academic Annual Meeting of Chinese Sleep Research Association, 2018: 659-660.
- [5] RAMIREZ L, KIM-TENSER M, SANOSSIAN N, et al. Trends in acute ischemic stroke hospitalizations in the United States[J]. Journal of the American Heart Association, 2016, 5(5): e003233.
- [6] 路桃影, 李艳, 夏萍, 等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度及效度分析[J]. 重庆医学, 2014, 43(3): 260-263. LU Taoying, LI Yan, XIA Ping, et al. Analysis on reliability and validity of the pittsburgh sleep quality index[J]. Chongqing Medicine, 2008, 43(3): 260-263.
- [7] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2015, 45(7): 534-540. Chinese Society of Neurology, Sleep Disorder Society, Chinese Medical Association. Guideline for the evaluation and treatment of insomnia in Chinese adults[J]. Chinese Journal of Neurology, 2015, 45(7): 534-540.
- [8] 芦晓宏. 通窍活血汤对缺血性脑血管病患者神经功能恢复、血液流变学的影响研究[J]. 四川中医, 2020, 38(3): 102-105. LU Xiaohong. Effect of Tongqiao Huoxue decoction on nerve function recovery and hemorheology for patients with ischemic cerebrovascular disease[J]. Journal of Sichuan of Traditional Chinese Medicine, 2020, 38(3): 102-105.
- [9] TIBÆK M, DEHLENDORFF C, JØRGENSEN H S, et al. Increasing incidence of hospitalization for stroke and transient ischemic attack in (下转第162页)