

· 论 著 ·

IL-1 β 、IL-6 和 IL-18 在颅脑损伤患者中的表达及其临床意义

赵嫦姣, 胡阳琼, 段 答, 李 江

(湖南师范大学第二附属医院/中国人民解放军第一六三医院神经外科, 长沙 410003)

摘 要:目的 探究白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 和 IL-18 在颅脑损伤患者中的表达及其临床意义。方法 选取 2012 年 12 月至 2014 年 12 月在该院接受治疗的颅脑损伤患者 163 例(颅脑损伤组), 其中轻度 68 例, 中度 49 例, 重度 46 例。分别留取损伤后 0、1、4、7、15、30 d 的血液标本。另选取健康人 57 例作为对照组, 采用酶联免疫吸附试验检测损伤后各个时间点 IL-1 β 、IL-6 和 IL-18 的水平。结果 与对照组和治疗后比较, 颅脑损伤组治疗前 IL-1 β 、IL-6 和 IL-18 表达水平均显著增高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与对照组比较, 颅脑损伤组治疗后 IL-1 β 、IL-6 和 IL-18 表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。颅脑损伤组患者的 3 种炎症因子水平自入院起逐渐增加, 至治疗后 4 d 最高, 再逐渐降低, 至治疗后 30 d 时 3 种炎症因子水平已低于入院时水平, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。在任意时间点, 轻度颅脑损伤患者的 3 种炎症因子水平均低于中重度颅脑损伤患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 血清 IL-1 β 、IL-6 和 IL-18 表达水平会随着颅脑损伤的严重程度变化, 可作为判断颅脑损伤严重程度的指标。

关键词: 颅脑损伤; 炎症因子; 白细胞介素-18; 白细胞介素-1 β ; 白细胞介素-6

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.07.016 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2017)07-0951-03

Expression of IL-1 β , IL-6 and IL-18 in craniocerebral injury and its clinical significance

ZHAO Changjiao, HU Yangqiong, DUAN Da, LI Jiang

(Department of Neurosurgery, Second Affiliated Hospital of Hunan Normal University/
163 Hospital of PLA, Changsha, Hunan 410003, China)

Abstract: **Objective** To explore the expression of inflammatory cytokines(IL-1 β , IL-6 and IL-18) in craniocerebral injury and its clinical significance. **Methods** A total of 163 patients with craniocerebral injury(craniocerebral injury group) in our hospital from December 2012 to December 2014 were selected, including 68 mild cases, 49 moderate cases and 46 severe cases. Blood samples were collected on 0, 1, 4, 7, 15, 30 d after injury. Other 57 healthy people were selected as the control group. The levels of IL-1 β , IL-6 and IL-18 at each time point were detected by adopting the enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** Compared with the control group and after treatment, the levels of IL-1 β , IL-6 and IL-18 before treatment in the craniocerebral injury group were significantly increased, the difference was statistically significant($P < 0.05$); compared with the control group, the levels of IL-1 β , IL-6 and IL-18 after treatment in the craniocerebral injury group had no statistical difference($P > 0.05$). The levels of IL-1 β , IL-6 and IL-18 in the craniocerebral injury group were gradually increased from the admission, and reached to the highest on 4 d after treatment, then gradually decreased, and were lower than those at admission on 30 d, the difference was statistically significant($P < 0.05$). The levels of IL-1 β , IL-6 and IL-18 at each time point 30 days in the mild injury patients were lower than those in the moderate injury patients, the difference was statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** The expression levels of serum IL-1 β , IL-6 and IL-18 may be changed with the severity degree of craniocerebral injury, which may serve as the indicator for the severity of craniocerebral injury.

Key words: craniocerebral injury; inflammatory factors; IL-1 β ; IL-6; IL-18

颅脑损伤大部分是由于机械撞击等原因造成大脑损伤, 在急诊科重症创伤中所占比例非常高, 病死率高, 并发症多。颅脑损伤从解剖学角度分为头皮、颅骨和脑损伤, 这 3 种病症可以同时存在。按照发病的时间和类型可划分为原发性和继发性, 按照脑内容物是否与外界相通可划分成开放性和闭合性^[1]。该疾病主要表现为颅内血肿、脑挫伤、昏迷等, 属于损伤昏厥范围, 是由于颅内血液瘀积压迫脑组织^[2]。颅脑损伤治疗的重点在于如何快速消除血肿、加快颅内损伤修复、提升患者生活能力和改善中枢神经系统紊乱等^[3]。当颅脑损伤引起发炎时, 机体内会产生大量炎症因子, 形成链式反应, 不仅对神经元伤害较大, 还会引起脑肿胀。有研究表明^[4], 颅脑损伤的程度与白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 和 IL-18 的变化存在某种联系, 本研究通过观测患者不同时期和不同病情状态下 IL-1 β 、IL-6 和 IL-18 变化情况, 研究其临床学意义, 已取得一定研究成果,

现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 12 月至 2014 年 12 月本院接受治疗的颅脑损伤患者 163 例(颅脑损伤组), 均经本院专科医师通过头颅电子计算机断层扫描(CT)或核磁共振成像(MRI)扫描确诊。其中男 76 例, 女 87 例; 年龄 17~70 岁, 平均年龄(56.26 $\pm$ 15.4)岁; 临床表现主要为头晕、呕吐、昏迷、呼吸浅弱和颅内血肿等症状。以上颅脑损伤患者不存在严重脑血管病、癫痫和其他脏器疾病。按照颅脑损伤的程度分为轻度 68 例, 中度 49 例, 重度 46 例, 1 个月内有 21 例患者发生死亡。另选取 57 例健康志愿者作为本研究对照组。各组患者的基本资料如性别、年龄、体质质量等差异无统计学意义($P > 0.05$)。参与本研究的患者或其家属, 以及健康志愿者均自愿签署知情同意书。

1.2 方法 入院时和治疗后 1、4、7、15、30 d 时收集研究对象的血液标本并予以检测。检测前 8 h 禁止摄入食物和水,在空腹的状态下静脉取血 5 mL,将取的血液进行离心,分离出上层血清放入-20 ℃ 的冰箱中保存。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 IL-1β、IL-6 和 IL-18 水平,试剂盒购置于 Santa Cruz 公司,并按照说明书操作完成检测。

1.3 观察指标

1.3.1 治疗前后炎症因子的变化对比 观察颅脑损伤组治疗前后和对照组炎症因子的变化,比较对照组和颅脑损伤组患者的炎症因子表达水平差别,观察并统计 IL-1β、IL-6 和 IL-18 的变化情况。

1.3.2 颅脑损伤组不同病情患者在不同时间炎症因子变化规律 将颅脑损伤程度划分为 3 个级别:轻度、中度和重度。观察颅脑损伤组不同颅脑损伤程度患者在入院时、治疗后 1、4、7、15 和 30 d 时检测 IL-1β、IL-6 和 IL-18 的变化,分别统计并记录到设计的观察表中。

1.4 统计学处理 试验数据的记录及统计学处理采用 SPSS19.0 软件。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析或 *t* 检验;计数资料采用例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 颅脑损伤组治疗前后炎症因子的变化对比 治疗前颅脑

损伤组 3 种炎症因子表达均高于对照组和治疗后,差异有统计学意义($P < 0.05$);颅脑损伤治疗组患者与对照组比较,2 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 颅脑损伤组治疗前、后炎症因子表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	IL-18 (ng/L)	IL-1β(mg/L)	IL-6(pg/mL)
治疗前颅脑损伤组	128.63±12.81*#	183.45±22.16*#	116.32±21.5*#
治疗后颅脑损伤组	26.72±10.82	152.32±12.34	84.17±11.5
对照组	25.74±10.35	120.21±6.25	63.28±11.26
χ^2	25.358	10.264	13.717
<i>P</i>	0.001	0.038	0.021
注:与治疗后颅脑损伤组比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。			

2.2 颅脑损伤组不同程度患者在不同时间炎症因子的变化 颅脑损伤患者的 3 种炎症因子水平自入院起逐渐增加,至治疗后 4 d 最高,再逐渐降低,至治疗后 30 d 时 3 种炎症因子水平已低于入院时水平,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在任意时间点,轻度颅脑损伤患者的 3 种炎症因子水平均低于中、重度颅脑损伤患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 颅脑损伤组不同程度患者在不同时间炎症因子的变化($\bar{x} \pm s$)					
颅脑损伤程度	时间	<i>n</i>	IL-18 (ng/L)	IL-1β(mg/L)	IL-6(pg/mL)
轻度	入院时	68	53.36±10.27	162.32±15.45	113.23±20.37
	第 1 天	68	85.63±14.21	188.27±18.24	149.23±18.25
	第 4 天	68	101.43±17.83#	204.25±23.82#	168.32±20.39#
	第 7 天	65	90.23±10.83	178.29±19.38	130.94±18.34
	第 15 天	63	78.38±8.28	152.63±14.49	118.48±16.98
	第 30 天	62	34.32±6.93#	123.38±8.29#	83.17±11.89#
中、重度	入院时	95	89.73±15.44*	182.39±20.39*	176.24±23.47*
	第 1 天	94	129.32±16.52*	210.42±22.38*	195.24±23.82*
	第 4 天	93	159.45±20.37*#	268.34±24.39*#	225.23±25.19*#
	第 7 天	90	137.62±15.74*	251.89±23.85*	201.78±19.27*
	第 15 天	85	99.54±13.37*	233.47±22.98*	153.48±17.29*
	第 30 天	76	64.37±9.28*#	158.27±10.23*#	123.28±12.28*#

注:与入院时比较,# $P < 0.05$;与轻度比较,* $P < 0.05$ 。

3 讨 论

颅脑损伤是常见的一类神经外科疾病,病因包括各种交通事故伤、高空作业坠落、建筑倒塌及难产等^[5-6]。临床治疗原则是依据颅脑损伤程度来确定治疗方案,轻、中度的颅脑损伤不需要手术治疗,多予以对症治疗^[7-8],而重度颅脑损伤病情较重,多发生昏迷,甚至会造成严重的脑水肿和脑死亡,应及早予以包括手术在内的综合治疗措施^[9-10]。因此,尽早判断此类患者病情,对于确定治疗方案极为必要^[11-12]。目前,已有众多学者从炎症因子表达水平探究颅脑损伤的发生和发展,正常大脑组织中 IL-1β、IL-6 和 IL-18 等炎症因子的水平和活性非常低,而在机体存在病变的情况下,上述炎症因子的水平会急剧增加,活性增强,发生强烈炎症反应^[13-14]。有学者认为,炎症因子水平变化情况与颅脑损伤程度存在着较大关系^[15]。本研究

通过对治疗前与治疗后及与对照组血清 IL-1β、IL-6 和 IL-18 的表达进行对比分析,探讨颅脑损伤的预后。

本研究结果表明,治疗前颅脑损伤组 3 种炎症因子表达均比治疗后和对照组增高,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明治疗前患者体内的炎症因子处于非常活跃的状态,而治疗前患者的病情要比治疗后和对照组严重,可判断炎症因子在病情严重时水平和活性远高于治疗后与健康人群。值得注意的是,颅脑损伤组患者治疗后和对照组 3 种炎症因子水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),说明经有效治疗后患者病情改善,脑组织炎症水平显著降低,循环中 IL-1β、IL-6 和 IL-18 表达水平也显著降低,提示 IL-1β、IL-6 和 IL-18 的表达水平与病情严重程度存在相关性。进一步分析显示,颅脑损伤患者的 3 种炎症因子水平随着治疗进程存在显著的时间演变过程。其表现

在治疗后 4 d 最高,提示此时患者的颅脑组织炎性反应水平达到最高值,这与既往临床研究治疗后 4 d 患者易发生严重脑水肿等并发症的情况相一致。同时,本研究显示在任意时间点,轻度颅脑损伤患者的 3 种炎性因子水平均低于中重度颅脑损伤患者,表明 3 种炎性因子水平与病情严重程度存在相关性,可能随颅脑损伤的加重而不断增加。

综上所述,炎性因子 IL-1 β 、IL-6 和 IL-18 在颅脑损伤患者体内的表达代表患者病情的严重程度,是评价颅脑损伤早期炎性反应损伤程度的重要指标之一,能为患者尽早治疗疾病争取时间,具有重要的临床应用价值,值得推广。

参考文献

- [1] 李天泉,张伟,周恩瑜. 开放性颅脑损伤的临床特点及预后因素分析[J]. 中国现代医学杂志,2015,25(17):89-93.
- [2] 李育平,张恒柱,余磊,等. 纳洛酮治疗急性重症颅脑损伤的 Meta 分析[J]. 中华神经外科疾病研究杂志,2014,13(3):204-208.
- [3] Frugier T, Morganti-Kossmann MC, Oreilly D, et al. In situ detection of inflammatory mediators in post mortem human brain tissue after traumatic injury[J]. J Neurotrauma, 2010, 27(3):497-507.
- [4] 梁敏,汤树洪. 创伤性颅脑损伤中白细胞介素的研究进展[J]. 医学综述,2013,19(20):3689-3692.
- [5] Adams H, Kolias AG, Hutchinson PJ. The Role of Surgical Intervention in Traumatic Brain Injury[J]. Neurosurg Clin N Am, 2016, 27(4):519-528.
- [6] McGinn MJ, Povlishock JT. Pathophysiology of Traumatic Brain Injury[J]. Neurosurg Clin N Am, 2016, 27(4):397-407.
- [7] 王红鑫,刘志雄,刘劲芳. 盐酸纳美芬对急性创伤性颅脑

损伤患者脑保护作用的临床研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2014,41(2):110-114.

- [8] 刘旭. 颅脑损伤治疗的进展研究[J]. 中国实用神经疾病杂志,2011,14(17):89-91.
- [9] 买买提江·卡斯木,拜合提尼沙·吐尔地,石鑫,等. 营养代谢支持与调节对老年重症颅脑损伤患者的影响[J]. 中国老年学杂志,2012,32(21):4622-4624.
- [10] 黄富,肖华. 脑损伤昏迷患者预后评估的研究进展[J]. 临床神经外科杂志,2012,9(4):247-249.
- [11] Tsai YD, Liliang PC, Cho CL, et al. Delayed neurovascular inflammation after mild traumatic brain injury in rats[J]. Brain Inj, 2013, 27(3):361-365.
- [12] Denes A, Thornton P, Rothwell NJ, et al. Inflammation and brain injury: acute cerebral ischaemia, peripheral and central inflammation[J]. Brain Behav Immun, 2010, 24(5):708-723.
- [13] 杨梦心,何柯新,麦静雯. 颅脑损伤患者血清 3 项水平的变化及意义[J]. 检验医学与临床,2014,11(13):1813-1815.
- [14] Ziebell JM, Morganti-Kossmann MC. Involvement of pro- and anti-inflammatory cytokines and chemokines in the pathophysiology of traumatic brain injury[J]. Neurotherapeutics, 2010, 7(1):22-30.
- [15] Helmy A, De Simoni MG, Guilfoyle MR, et al. Cytokines and innate inflammation in the pathogenesis of human traumatic brain injury[J]. Prog Neurobiol, 2011, 95(3):352-372.

(收稿日期:2016-10-13 修回日期:2016-12-07)

(上接第 950 页)

- subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm[J]. Int Immunol, 2016, 28(4):163-171.
- [2] Walker L, Herrath M. CD4⁺ T cell differentiation in type 1 diabetes[J]. Clin Exp Immunol, 2016, 183(1):16-29.
- [3] Guéry L, Hugues S. Th17 Cell Plasticity and Functions in Cancer Immunity [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015:314620.
- [4] Wang C, Collins M, Kuchroo VK. Effector T cell differentiation: are master regulators of effector T cells still the masters[J]. Curr Opin Immunol, 2015, 37:6-10.
- [5] Schmitt N, Ueno H. Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines[J]. Curr Opin Immunol, 2015, 34:130-136.
- [6] Littman DR, Rudensky AY. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation[J]. Cell, 2010, 140(6):845-858.
- [7] Manel N, Unutmaz D, Littman DR. The differentiation of human T(H)-17 cells requires transforming growth factor-beta and induction of the nuclear receptor Rorgammat [J]. Nat Immunol, 2008, 9(6):641-649.

- [8] Volpe E, Servant N, Zollinger R, et al. A critical function for transforming growth factor-beta, interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human T(H)-17 responses[J]. Nat Immunol, 2008, 9(6):650-657.
- [9] Korn T, Bettelli E, Gao W, et al. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T(H) 17 cells [J]. Nature, 2007, 448(7152):484-487.
- [10] 刘积锋,钟小宁,何志义,等. 红霉素可抑制弹性蛋白肽诱导的 CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞分化[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2015,31(3):289-292.
- [11] 邵红伟,杨海林,梁春梅,等. 不同培养环境对 PMBC 中 Treg 和 Th17 细胞分化的影响[J]. 中国免疫学杂志,2015,31(7):874-878.
- [12] 刘文宣,杨磊,张晓琳,等. 伊洛前列素对 Th17 细胞分化的调节作用及其机制[J]. 免疫学杂志,2016,32(1):1-6.
- [13] 罗丽君,徐成高,侍晓云. Th17 细胞的研究进展及与人类疾病的关系[J]. 武警医学,2015,26(10):1059-1061.

(收稿日期:2016-12-28 修回日期:2017-01-24)