

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.14.008

动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者血清中白细胞介素 17 的变化及临床意义*

王晨辰¹, 赵 英², 李晓明^{1△}

(1. 沈阳军区总医院神经外科, 沈阳 110016; 2. 辽宁省沈阳市红十字会医院体检中心 110013)

摘 要:目的 探讨动脉瘤性蛛网膜下腔出血(SAH)患者血清中白细胞介素-17(IL-17)水平的变化及临床意义。方法 选择 2016 年 12 月至 2017 年 2 月沈阳军区总医院收治的 17 例 SAH 患者,选择 10 例健康体检者作为对照组,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)分别对两组进行血清 IL-17 水平的测定;比较不同脑损伤程度及不同病情严重程度下 SAH 患者血清 IL-17 的表达差异,并分析血清 IL-17 与脑血管痉挛的相关性。结果 SAH 组与对照组血清 IL-17 水平分别为(163.65±16.71)、(90.71±9.88)pg/mL,差异有统计学意义($P<0.001$)。血清 IL-17 水平与 Fisher 分级和 Hunt-Hess 分级呈正相关,与 GCS 评分呈负相关($P<0.05$)。同时发生脑血管痉挛的患者血清 IL-17[(169.57±13.99)pg/mL]明显高于未发生脑血管痉挛患者[(151.72±16.71)pg/mL],差异有统计学意义($P=0.03$)。结论 患者血清 IL-17 水平与 SAH 病情、严重程度相关,同时对预测脑血管痉挛的发生有一定的意义。

关键词:动脉瘤性蛛网膜下腔出血; 白细胞介素; 脑血管痉挛; 脑损伤

中图法分类号:R604

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)14-2052-03

The change and clinical significance of serum interleukin 17 in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients*

WANG Chenchen¹, ZHAO Ying², LI Xiaoming^{1△}

(1. Department of Neurology, the General Hospital of Shenyang Military Command, Shenyang, Liaoning 110016, China; 2. Medical Examination Center, Shenyang Red Cross Hospital, Shenyang, Liaoning 110013, China)

Abstract: Objective To discuss the change and significance of serum interleukin-17(IL-17) level in aneurysmal subarachnoid hemorrhage(SAH) patients. **Methods** A total of 17 patients with SAH were collected in our hospital from December 2016 to February 2017, and 10 healthy patients were selected as control group. The concentrations of IL-17 in serum were measured by ELISA in both SAH group and control group. The serum levels of IL-17 were compared in different grading methods such as GCS score, Fisher grade and Hunt-Hess grade. The correlation between IL-17 and cerebral vasospasm(CVS) were analyzed. **Results** The serum IL-17 level of SAH group was(163.65±16.71)pg/mL, while the level of IL-17 in control group was(90.71±9.88)pg/mL, difference was statistical significance($P<0.001$). Serum level of IL-17 was positively correlated with Fisher grade and Hunt-Hess grade of SAH patients, and negatively correlated with GCS score. Serum IL-17 levels in patients with CVS[(169.57±13.99)pg/mL] were significantly higher than those without CVS[(151.72±16.71)pg/mL], the difference was statistically significant($P=0.03$). **Conclusion** The serum IL-17 level related with severity of SAH and the condition of the disease. And it has certain significance in predicting the occurrence of CVS.

Key words: aneurysmal subarachnoid hemorrhage; interleukin; cerebral vasospasm; cerebral injury

蛛网膜下腔出血(SAH)是神经外科常见的急危重症之一,具有极高的致死率与致残率。近年来研究发现,多种炎症因子与 SAH 患者预后相关,并参与了 SAH 病理生理的发生与发展^[1-4]。有学者指出,白细胞介素-17(IL-17)在类风湿性关节炎、支气管哮喘、系统性红斑狼疮(SLE)等自身免疫性疾病中存在异常的分泌表达^[5],但血清 IL-17 的表达变化与 SAH 发

生、发展的关系研究报道较少。本研究通过检测 SAH 患者血清中 IL-17 的水平,评价其与 SAH 的相关性,为 SAH 的诊断与治疗提供新的思路。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 12 月至 2017 年 2 月沈阳军区总院神经外科收治的 SAH 患者 17 例,其中男

* 基金项目:辽宁省科技攻关项目(2015225022)。

作者简介:王晨辰,女,技师,主要从事神经外科蛛网膜下腔出血方面的研究。△ 通信作者, E-mail:lxm5668sw@sina.com

5 例,女 12 例,平均年龄(57.41 ± 16.37)岁。所有入组患者均经 CT、数字减影造影(DSA)或脑血管造影(CTA)检查确诊为动脉瘤性 SAH。排除标准^[6]:(1)入院时发病已超过 72 h 或即将死亡患者;(2)在外院已接受手术、介入或外科治疗患者;(3)正在使用抗血小板药物或抗凝药物患者;(4)有肝肾心肺功能不全、血液系统疾病、近期有感染性疾病及妊娠患者。选择健康体检者 10 例为对照组,其中男 3 例,女 7 例,平均年龄(63.43 ± 8.50)岁。两组研究对象年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 仪器与试剂 人 IL-17 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测试剂盒全部购自上海纪宁生物试剂有限公司,检测过程严格按照说明书进行。

1.3 方法 所有患者入院后即刻常规抽取静脉血 5 mL,使用促凝剂/分离胶真空抽血管,以 $3\,500\text{ r/min}$, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 离心 10 min,取血清 $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存;抽取对照组研究对象清晨空腹外周血 5 mL,处置方法同上,采用 ELISA 法测定血清 IL-17 表达水平。同时,根据 Glasgow 昏迷量表(GCS)评分标准评定脑损伤程度(13~15 分为轻度,9~12 分为中度,3~8 分为重度)。以 Hunt-Hess 分级评价病情程度,I 级,无症状或轻微头痛及轻度颈强直;II 级,中~重度头痛,颈强直,除有颅神经麻痹外,无其他神经功能缺失;III 级,嗜睡,意识模糊,或轻微的灶性神经功能缺失;IV 级,昏迷,中或重度偏侧不全麻痹,可能有早期的去脑强直及植物神经系统功能障碍;V 级,深昏迷,去大脑强直,濒死状态;以改良 Fisher 分级评价蛛网膜下腔积血量与脑血管痉挛(CVS)关系,根据出血量将患者分为 4 级,I 级,仅见基底池出血;II 级,仅见周边脑池或侧裂池出血;III 级,广泛蛛网膜下腔出血伴脑实质内血肿;IV 级,基底池和周边脑池、侧裂池较厚积血。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行统计学分析,呈正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组与 SAH 患者组血清 IL-17 水平比较 SAH 组血清 IL-17 为(163.65 ± 16.71)pg/mL,对照组 IL-17 为(90.71 ± 9.88)pg/mL,SAH 组血清 IL-17 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.001$)。

2.2 不同 GCS 分级患者之间血清 IL-17 水平比较 根据 GCS 评分标准,轻度患者 9 例,中度患者 4 例,重度患者 4 例,3 组患者的 IL-17 水平分别为(156.30 ± 13.46)、(152.29 ± 7.10)、(185.47 ± 9.56)pg/mL。重度颅脑损伤患者的血清 IL-17 水平显著高于轻度和中度患者,差异有统计学意义($P = 0.003, 0.001$)。

2.3 不同 Hunt-Hess 分级患者之间血清 IL-17 水平比较 以 Hunt-Hess 分级评价病情程度,将入组患者分为 3 组,其中 I~II 级患者 6 例,III 级 6 例,IV 级 5

例,血清 IL-17 水平分别为(154.28 ± 13.05)、(157.98 ± 17.08)、(176.83 ± 14.87)pg/mL。Hunt-Hess IV 级患者血清 IL-17 水平高于其 I~II 级患者,差异有统计学意义($P = 0.025$)。

2.4 不同改良 Fisher 分级患者之间血清 IL-17 水平比较 根据 Fisher 分级评价标准,将入组患者分为 3 组,其中 I~II 级患者 11 例,III 级患者 3 例,IV 级患者 3 例,血清 IL-17 水平分别为(154.77 ± 14.43)、(166.55 ± 8.96)、(185.19 ± 11.30)pg/mL。I~II 级组与 IV 级组患者相比,血清 IL-17 水平差异有统计学意义($P = 0.006$)。

2.5 患者血清 IL-17 水平与发生 CVS 的关系 根据所有入组患者 DSA 及 CTA 检查结果,判断并统计 CVS 的发生情况,其中发生 CVS 的患者 10 例,血清 IL-17 水平为(169.57 ± 13.99)pg/mL;未发生 CVS 的患者 7 例,血清 IL-17 水平为(151.72 ± 16.71)pg/mL。CVS 组血清 IL-17 水平高于非 CVS 组,两组差异有统计学意义($P = 0.03$)。绘制患者血清 IL-17 表达的受试者工作特征曲线,曲线下面积为 0.806,具有一定的预测意义,采用受试者工作特征曲线计算 IL-17 诊断 CVS 的 cut-off 值为 158.00 pg/mL。

3 讨 论

颅内动脉瘤是局部脑血管异常而形成的瘤样突起,多发生在脑底 Willis 环附近,在人群中的发病率约为 3.6%~6.0%。颅内动脉瘤最大的危害在于瘤体破裂引起 SAH,具有高致残率和高致死率的特点。SAH 可引起多种严重的神经系统并发症,其中 CVS 就是 SAH 后最严重的并发症之一。尽管近年来有对该病较多的研究,但对于 SAH 后 CVS 的发生机制尚未得到明确的结论。然而诸多研究证实,炎症反应作为一种重要机制参与了 SAH 后 CVS 的发生发展,多种炎症因子在 SAH 后的表达均发生改变^[1-4]。

IL-17 是一种由 155 个氨基酸组成的同型二聚体,其基因定位于染色体 2q31,是一种主要由活化的 T 细胞产生的致炎细胞因子,可以促进 T 细胞的激活和刺激上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞等产生多种细胞因子,如 IL-6、IL-8、粒细胞-巨噬细胞刺激因子和化学增活素及细胞黏附分子,从而导致炎症产生^[7-8]。以往对于 IL-17 的研究,大多是在如类风湿性关节炎、支气管哮喘、SLE 等一些自身免疫性疾病中^[5]。有报道发现 IL-17 在缺血性脑病中存在水平升高的现象,同时在脑出血患者中也存在表达异常的情况^[9-10]。有实验发现,将大鼠大脑中动脉进行永久性堵塞处理,1 h 后 IL-17 在堵塞侧大脑半球中的水平开始升高,6 d 时达到峰值;此外,外周血中 IL-17 mRNA(+)单核细胞数也在 1 h 后增加,且这一变化先于脑组织中的变化^[11],因此在本研究中选用血清作为研究介质。而另有动物实验发现,大鼠 SAH 后血清 IL-17 的水平有着显著变化,这一变化与脑血管痉挛相关^[12]。

在本研究中,SAH 患者血清 IL-17 水平与对照组比较显著升高,且改良 Fisher 分级越高,血清 IL-17 水平越高,说明其与 SAH 出血程度相关。因此可以推断,SAH 后脑水肿、血脑屏障破坏等因素促进 Th17 细胞、中性粒细胞、NK 细胞等进入炎症部位,释放 IL-17,进一步加重炎症反应,反之,IL-17 也可透过血脑屏障进入血液循环,使外周血 IL-17 水平上升。

在 SAH 后炎症反应急性期中,黏附分子大量表达,一系列级联反应引发内皮功能障碍及钙内流,产生白三烯及 ET-1 等缩血管物质,消耗 NO 诱导 CVS 的发生。而 IL-17 作为一种强大的致炎因子很有可能参与这些生理过程。本研究结果显示,发生 CVS 的患者血清 IL-17 水平显著高于未发生 CVS 组。说明血清 IL-17 水平与 CVS 的发生存在一定的相关性。另外,SAH 后 CVS 的发生导致脑血流量下降,引起继发性缺血性脑损伤,使正常的脑组织细胞坏死。在本研究中,利用 Hunt-Hess 分级和 GCS 评分这两种能够直观反映脑损伤的严重程度的分级评分标准,将入组患者分组,结果显示,Hunt-Hess 分级级别越高,IL-17 的表达也越高;GCS 评分越低,IL-17 的表达水平越高。但是由于本研究的样本量较小,使结果存在一定局限性,因此想要得到更标准的预测临界值及更高的准确度,仍需要更为深入的研究。

综上所述,本研究结果提示 IL-17 可能是参与 SAH 发病过程的重要因子,测定患者血清 IL-17 的水平,对于判断 SAH 患者出血程度、脑损伤严重程度以及预测 CVS 的发生具有重要意义,同时提示 IL-17 可以作为治疗和控制 SAH 诱发的炎症反应的靶向标志物,而 IL-17 拮抗剂可能成为治疗 SAH 的有效药物。

参考文献

[1] MURAKAMI K,KOIDE M,DUMONT T M,et al. Subarachnoid hemorrhage induces gliosis and increased expression of the pro-inflammatory cytokine high mobility group box 1 protein[J]. Transl Stroke Res,2011,2(1): 72-79.

[2] NI W,GU Y X,SONG D L,et al. The relationship be-

(上接第 2051 页)

[7] ZHANG J,ZHU B S,HE J,et al. The spectrum of α - and β -thalassemia mutations in Yunnan Province of South-western China[J]. Hemoglobin,2012,36(5):464-473.

[8] LIN M,WANG Q,ZHENG L,et al. Prevalence and molecular characterization of abnormal hemoglobin in eastern Guangdong of southern China[J]. Clin Genet,2012,81(2):165-171.

[9] LIN M,WEN Y F,WU J R,et al. Hemoglobinopathy;

tween IL-6 in CSF and occurrence of vasospasm after subarachnoid hemorrhage[J]. Acta Neurochir Suppl,2011; 110(Pt 1):203-208.

[3] LAD S P,HEGEN H,GUPTA G,et al. Proteomic biomarker discovery in cerebrospinal fluid for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis,2012,21(1):30-41.

[4] ZHOU M L,SHI J X,HANG C H,et al. Potential contribution of nuclear factor-kappaB to cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits[J]. J Cereb Blood Flow Metab,2007,27(9):1583-1592.

[5] RAYCHAUDHURI S P. Role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis[J]. Clin Rev Allergy Immunol,2013,44(2):183-193.

[6] 冯路,徐菱霜,黄睿. 自发性蛛网膜下腔出血 CTA 阴性患者 21 例分析[J]. 中国现代医生,2012,50(6):147-149.

[7] FOUNTAS K N,TASION A,KAPSALAKI E Z,et al. Serum and cerebrospinal fluid c-reactive protein levels as predictors of vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage clinical article[J]. Neurosurg Focus,2009,26(5): E22.

[8] GABR M A,JING L,HELBLING A R,et al. Interleukin-17 synergizes with IFN γ or TNF α to promote inflammatory mediator release and intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) expression in human intervertebral disc cells[J]. J Orthop Res,2011,29(1):1-7.

[9] 杨彩云,李小梅. 缺氧缺血性脑病新生儿血清 IL-23、IL-17 水平的变化及其临床意义[J]. 中南医学科学杂志,2014,42(3):290-294.

[10] 毕胜,范佳,陈光,等. 脑出血患者外周血 IL-17、IL-23 的表达及意义[J]. 中国老年学杂志,2014,34(15):4315-4316.

[11] WANG D D,ZHAO Y F,WANG G Y,et al. IL-17 potentiates neuronal injury induced by oxygen-glucose deprivation and affects neuronal IL-17 receptor expression[J]. J Neuroimmunol,2009,212(1/2):17-25.

[12] 温志锋. 大鼠蛛网膜下腔出血后血清中 IL-17 含量的变化和意义探讨[D]. 沈阳:中国医科大学,2007.

(收稿日期:2017-10-29 修回日期:2018-01-24)

molecular epidemiological characteristics and health effects on Hakka People in the Meizhou region, southern China[J]. PLoS One,2013,8(2):e55024.

[10] 马占忠,杨辉,林敏,等. 广东韶关地区异常血红蛋白的分子流行病学调查[J]. 实用检验医师杂志,2014,6(3):179-181.

(收稿日期:2017-12-26 修回日期:2018-02-23)