

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.21.006

脑梗死合并脑动脉狭窄患者血清炎症细胞因子、Hcy 水平与 IMT 值的变化及相关性研究*

孔庆飞¹,徐媛^{2△},班立芳¹,班勇³,周文明³,冯少阳⁴

1. 河南省郑州市第六人民医院检验科,河南郑州 450015;2. 河南省郑州市第九人民医院神经内科,河南郑州 450053;3. 河南省郑州市第六人民医院神经内科,河南郑州 450015;
4. 河南省郑州市第六人民医院超声科,河南郑州 450015

摘要:目的 探讨脑梗死合并脑动脉狭窄患者血清炎症细胞因子、同型半胱氨酸(Hcy)水平与颈动脉内膜中层厚度(IMT)值的变化及相关性。**方法** 选取 2015 年 7 月至 2018 年 10 月郑州市第六人民医院收治的 94 例脑梗死合并脑动脉狭窄患者作为研究对象,根据脑动脉狭窄程度分为Ⅰ级(25 例)、Ⅱ级(40 例)和Ⅲ级(29 例)。静脉采血检测血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-8、C 反应蛋白(CRP)等炎症细胞因子和 Hcy 水平,并通过颈动脉彩超检测 IMT 值。根据 IMT 值将患者分为颈动脉内膜正常组(32 例)、颈动脉内膜增厚组(46 例)、颈动脉内膜斑块形成组(16 例)。**结果** 脑动脉狭窄Ⅱ级患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-8、CRP、Hcy 水平及 IMT 值均高于Ⅰ级患者,Ⅲ级患者上述指标水平均高于Ⅰ级和Ⅱ级患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。颈动脉内膜增厚组患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-8、CRP 和 Hcy 水平均高于颈动脉内膜正常组患者,颈动脉内膜斑块形成组患者上述指标水平均高于颈动脉内膜正常组和颈动脉内膜增厚组,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究对象血清 CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8、Hcy 水平与 IMT 值均呈明显正相关($r=0.484,0.370,0.394,0.519,0.441$,均 $P<0.05$)。**结论** 血清炎症细胞因子、Hcy 水平与颈动脉 IMT 值存在相关性,三者共同参与脑梗死合并脑动脉狭窄的发生、发展过程。

关键词:脑梗死; 脑动脉狭窄; 颈动脉内膜中层厚度; 炎症细胞因子; 同型半胱氨酸

中图分类号:R743.33;R544.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2020)21-3094-04

The changes and correlation among serum inflammatory cytokines,Hcy and IMT in patients with cerebral infarction complicated with cerebral arterial stenosis*

KONG Qingfei¹,XU Yuan^{2△},BAN Lifang¹,BAN Yong³,ZHOU Wenming³,FENG Shaoyang⁴

1. Department of Clinical Laboratory,the Sixth People's Hospital of Zhengzhou,Zhengzhou,Henan 450015,China;2. Department of Neurology,the Ninth People's Hospital of Zhengzhou,Zhengzhou,Henan 450053,China;3. Department of Neurology,the Sixth People's Hospital of Zhengzhou,Zhengzhou,Henan 450015,China;4. Department of Ultrasound,the Sixth People's Hospital of Zhengzhou,Zhengzhou,Henan 450015,China

Abstract: Objective To investigate the changes and correlation of serum inflammatory cytokines,homocysteine (Hcy) and carotid intima-media thickness (IMT) in patients with cerebral infarction complicated complicated with cerebral artery stenosis. **Methods** From July 2015 to October 2018,94 patients with cerebral infarction complicated with cerebral artery stenosis in the Sixth People's Hospital of Zhengzhou were selected as the research objects. According to the degree of cerebral artery stenosis,they were divided into grade Ⅰ (25 cases),grade Ⅱ (40 cases) and grade Ⅲ (29 cases). The serum levels of tumor necrosis factor α (TNF- α),interleukin(IL)-6,IL-8,C-reactive protein (CRP) and Hcy were detected by venous blood sampling,and carotid artery IMT was detected by carotid artery color Doppler ultrasound. According to the IMT value of carotid artery,the patients were divided into carotid intima normal group (32 cases),carotid intima thickening group (46 cases) and carotid intima plaque formation group (16 cases). **Results** The serum levels of TNF- α ,IL-6,IL-8,CRP,Hcy and IMT in patients with grade Ⅱ cerebral artery stenosis were higher than those in patients with grade Ⅰ,and the levels of the above indicators in patients with grade Ⅲ were higher than those in pa-

* 基金项目:郑州市科技攻关计划项目(20150109)。
作者简介:孔庆飞,男,副主任技师,主要从事临床生化及免疫学研究。△ 通信作者,E-mail:761746546@qq.com。

tients with grade I and grade II ($P<0.05$). The serum levels of TNF- α , IL-6, IL-8, CRP and Hcy in the carotid intima thickening group were higher than those in the carotid intima normal group, and the levels of the above indexes in the carotid intima plaque formation group were higher than those in the carotid intima normal group the carotid intima thickening group ($P<0.05$). The levels of CRP, TNF- α , IL-6, IL-8 and Hcy were positively correlated with IMT ($r=0.484, 0.370, 0.394, 0.519, 0.441$, all $P<0.05$). **Conclusion** The levels of inflammatory cytokines and Hcy were correlated with carotid IMT, which were involved in the occurrence and development of cerebral infarction complicated with cerebral artery stenosis.

Key words: cerebral infarction; cerebral artery stenosis; carotid intima-media thickness; inflammatory cytokines; homocysteine

脑梗死是由于脑组织缺氧缺血性坏死而导致的局灶性神经功能缺损,急骤起病是其临床主要特点,病情进展十分迅速,病死率与致残率均较高,对人们的生命健康和生活质量均可造成严重影响^[1]。脑梗死的发病机制较为复杂,多项研究表明,脑动脉狭窄是脑梗死发生的独立危险因素,其中颈动脉内膜对于评估脑动脉狭窄的病情和预后具有一定帮助,血清炎症细胞因子和同型半胱氨酸(Hcy)主要参与机体血栓形成与血管内皮损伤过程,可导致脑动脉狭窄的发生^[2-5]。本研究通过检测脑梗死合并脑动脉狭窄患者血清炎症细胞因子、Hcy 水平与颈动脉内膜中层厚度(IMT)值的变化并分析之间的相关性,旨在为脑梗死的发生、发展及预后监测提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 7 月至 2018 年 10 月郑州市第六人民医院收治的 94 例脑梗死合并脑动脉狭窄患者为研究对象,临床表现和辅助检查均符合诊断标准^[6],排除患有恶性肿瘤、免疫性疾病、感染性疾病,以及心、肝、肾脏器严重异常患者。其中男 52 例,女 42 例;年龄 45~80 岁,平均(56.97±8.40)岁;病程 1~14 年,平均(6.58±1.46)年;根据脑动脉狭窄程度分为 I 级(狭窄程度<50%,25 例)、II 级(狭窄程度 50%~70%,40 例)和 III 级(狭窄程度>70%,29 例)。所有研究对象及家属均知情同意,并通过郑州市第六人民医院医学伦理委员会审批通过。

1.2 方法 所有研究对象均抽取空腹静脉血 5 mL 于干燥试管内,应尽量避免溶血、脂血等情况。1 500 r/min 离心 10 min 取上层血清,检测如不能在 24 h

内完成,应将标本冻存于≤-20℃的冰箱中不超过 72 h。采用多重微球流式免疫荧光发光法(仪器型号 Beckman Coulter Navios 10 COLORS/3 LASER 流式细胞仪,试剂购自青岛瑞斯凯尔生物科技有限公司)检测研究对象血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6 和 IL-8 水平;采用乳胶免疫比浊法(仪器型号 Siemens ADVIA 2400 全自动生化分析仪,试剂购自宁波美康生物科技股份有限公司)检测研究对象血清 C 反应蛋白(CRP)水平;采用酶比色法(仪器型号 Roche cobas c 311 全自动生化分析仪,试剂购自瑞士罗氏诊断)检测研究对象血清 Hcy 水平。所有研究对象进行颈动脉彩超,根据颈动脉 IMT 值分为颈动脉内膜正常组(IMT<1.0 mm,32 例)、颈动脉内膜增厚组(IMT 1.0~1.5 mm,46 例)和颈动脉内膜斑块形成组(IMT>1.5 mm,16 例)。

1.3 统计学处理 所有数据均采用 SPSS22.0 统计软件进行分析处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验,采用 Pearson 相关进行相关性分析。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同狭窄程度患者血清炎症细胞因子、Hcy 水平、IMT 值比较 研究对象脑血管狭窄不同程度间血清 TNF- α 、IL-6、IL-8、CRP、Hcy 水平、IMT 值差异均有统计学意义($P<0.05$),并且脑动脉狭窄 II 级患者上述指标水平均高于 I 级患者,III 级患者上述指标水平均高于 I 级和 II 级患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 不同狭窄程度患者血清炎症细胞因子、Hcy 水平、IMT 值的比较($\bar{x}\pm s$)							
组别	<i>n</i>	TNF- α (μ g/L)	IL-6(μ g/L)	IL-8(ng/L)	CRP(mg/L)	Hcy(μ mol/L)	IMT(mm)
I 级组	25	64.59±13.86	85.78±19.62	146.88±26.35	63.55±8.59	23.72±5.35	0.90±0.21
II 级组	40	88.41±15.23	114.11±22.70	185.33±32.78	84.41±11.06	35.39±7.91	1.11±0.25
III 级组	29	109.10±20.23	132.37±24.10	225.71±36.85	104.25±16.12	49.54±9.40	1.52±0.36
<i>F</i>		48.182	31.673	39.456	73.288	73.591	34.932
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 不同程度颈动脉内膜患者血清炎症细胞因子、Hcy 水平比较 颈动脉内膜正常组、颈动脉内膜增厚组、颈动脉内膜斑块形成组组间血清 TNF- α 、IL-6、IL-8、CRP、Hcy 水平差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),并且颈动脉内膜增厚组上述指标水平均高于颈动脉内膜正常组,颈动脉内膜斑块形成组上述指标水

平均高于颈动脉内膜正常组和颈动脉内膜增厚组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 研究对象血清炎症细胞因子、Hcy 与 IMT 值的相关性 研究对象血清 CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8、Hcy 水平与 IMT 值均呈正相关 ($r = 0.484、0.370、0.394、0.519、0.441$,均 $P < 0.05$)。

表 2 不同程度颈动脉内膜患者血清炎症细胞因子、Hcy 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	IL-6($\mu\text{g/L}$)	IL-8(ng/L)	CRP(mg/L)	Hcy($\mu\text{mol/L}$)
颈动脉内膜正常组	32	67.26 $\pm$ 13.81	92.64 $\pm$ 20.49	156.24 $\pm$ 33.34	68.28 $\pm$ 12.76	26.86 $\pm$ 8.41
颈动脉内膜增厚组	46	95.98 $\pm$ 18.83	118.48 $\pm$ 22.47	193.96 $\pm$ 36.69	88.92 $\pm$ 14.27	39.09 $\pm$ 9.56
颈动脉内膜斑块形成组	16	109.23 $\pm$ 19.93	133.31 $\pm$ 25.50	231.80 $\pm$ 39.98	107.07 $\pm$ 17.16	49.22 $\pm$ 10.30
<i>F</i>		39.064	19.112	25.387	42.619	30.350
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨 论

脑梗死合并脑动脉狭窄的病理基础主要为动脉粥样硬化、血栓形成和血管内皮损伤,其中颈动脉 IMT 值是评价动脉粥样硬化及预测脑血管发病的指标之一^[7]。本研究发现,脑梗死患者随着脑动脉狭窄程度的加重,颈动脉 IMT 值逐渐升高,这与以往研究结果相符^[8],提示颈动脉 IMT 值对于评估脑梗死的病情发展具有重要意义。

研究表明,动脉粥样硬化是一个慢性炎症反应过程,TNF- α 、IL-6、IL-8 和 CRP 等炎症细胞因子大量分泌释放,并在体内聚集,促进脂质沉积和血栓形成,同时还可导致斑块破裂和血管内皮损伤,最终诱发机体缺血性脑动脉再狭窄^[9]。TNF- α 在炎症反应中,通过介导免疫毒性和细胞毒性等,改变血管内壁通透性并加剧血管内皮损伤,同时还可诱导 IL-6、IL-8 等其他炎症细胞因子分泌,介导凝血反应,促进血管内皮细胞黏附及血栓形成,加重脑组织缺血缺氧性损伤,进而导致缺血性脑动脉再狭窄的发生,细胞因子水平与脑组织梗死面积及神经功能受损程度存在一定关系^[10-12]。CRP 是细胞急性损伤中合成的急性时相蛋白,是一种炎症反应标志物,参与动脉粥样硬化过程,直接诱导脑动脉狭窄^[13]。本研究发现,随着研究对象脑动脉狭窄程度的加重,血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 和 CRP 等炎症细胞因子水平明显升高,这与以往研究结果一致^[14-15],说明炎症细胞因子参与机体血管内皮损伤、血栓形成和动脉粥样硬化的病理过程,对于脑梗死合并脑动脉狭窄的诊断及病情发展程度的判断具有重要作用。

Hcy 是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中产生的一个重要物质,国内外许多学者均认为 Hcy 水平升高是动脉粥样硬化发生的一个独立危险因素,其可以诱导炎症细胞因子的大量释放,促使机体出现慢性炎症反

应,直接或间接导致血管内皮细胞损伤,同时,还可以促进血管平滑肌细胞和氧自由基的生成,影响低密度脂蛋白的氧化,并抑制内皮细胞增殖,导致血栓形成^[16-18]。本研究发现,随着研究对象脑动脉狭窄程度的加重,血清 Hcy 水平也随之升高,说明 Hcy 参与脑动脉狭窄的病理过程。

本研究还发现,随着颈动脉内膜程度的加重,研究对象血清 CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8、Hcy 水平均明显升高,并且上述指标水平与 IMT 值均呈正相关,这与以往研究结果相符^[19],说明血清炎症细胞因子、Hcy 与 IMT 值的变化密切相关,可较好地预测颈动脉粥样硬化的进展情况,为脑梗死的发生、发展提供一定依据。

综上所述,血清炎症细胞因子、Hcy 水平与颈动脉 IMT 值存在相关性,三者共同参与脑梗死合并脑动脉狭窄的发生、发展过程。

参考文献

[1] HUANG H L, WANG N, ZHOU H, et al. Study on influence of transient ischemic attack on subsequent cerebral infarction [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20 (24):5164-5167.

[2] JIANG Y, LIU X, DU Y, et al. rs1234313 and rs45454293 are risk factors of cerebral arterial thrombosis, large artery atherosclerosis, and carotid plaque in the Han Chinese population; a case-control study [J]. BMC Neurol, 2019, 19(1):31-37.

[3] SUN W, LI G, ZENG X, et al. Clinical and imaging characteristics of cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation combined with cerebral artery stenosis[J]. J Atheroscler Thromb, 2018, 25(8):720-732.

[4] 薛有平, 雷毅, 刘峰, 等. Hcy、IMA、MPO、hs-CRP 与脑血管病患者病变程度的相关性分析[J]. 临床和实验医学杂

- 志, 2018, 17(4): 376-379.
- [5] FINN C, GIAMBRONE A E, GIALDINI G, et al. The association between carotid artery atherosclerosis and silent brain infarction: a systematic review and meta-analysis [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(7): 1594-1601.
- [6] 中华神经科学会中华神经外科学会. 各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(1): 379-380.
- [7] NEZU T, HOSOMI N, AOKI S, et al. Carotid intima-media thickness for atherosclerosis [J]. J Atheroscler Thromb, 2016, 23(1): 18-31.
- [8] LUCATELLI P, RAZ E, SABA L, et al. Relationship between leukoaraiosis, carotid intima-media thickness and intima-media thickness variability: preliminary results [J]. Eur Radiol, 2016, 26(12): 4423-4431.
- [9] CHEN L, YANG Q, DING R, et al. Carotid thickness and atherosclerotic plaque stability, serum inflammation, serum MMP-2 and MMP-9 were associated with acute cerebral infarction [J]. Exp Ther Med, 2018, 16(6): 5253-5257.
- [10] LU W J, ZENG L L, WANG Y, et al. Blood microRNA-15a correlates with IL-6, IGF-1 and acute cerebral ischemia [J]. Curr Neurovasc Res, 2018, 15(1): 63-71.
- [11] CHEN Y, ZHAO Y. Curative efficacy of penicillin combined with edaravone on acute cerebral infarction and their effects on serum TNF- α and NDS score in rats [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(1): 223-228.
- [12] VANDECASTEELE S J, DE VRIESE A S, VANHOOREN G T. Reversion of cerebral artery stenoses due to tuberculomas with TNF- α antibodies [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2012, 114(7): 1016-1018.
- [13] XU R, YIN X, XU W, et al. Assessment of carotid plaque neovascularization by contrast-enhanced ultrasound and high sensitivity C-reactive protein test in patients with acute cerebral infarction: a comparative study [J]. Neurol Sci, 2016, 37(7): 1107-1112.
- [14] 赵旭, 王鹏, 李荣, 等. 急性脑梗死患者脑动脉狭窄与炎症细胞因子的相关性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(1): 39-41.
- [15] ZANG R S, ZHANG H, XU Y, et al. Serum C-reactive protein, fibrinogen and D-dimer in patients with progressive cerebral infarction [J]. Transl Neurosci, 2016, 7(1): 84-88.
- [16] YANG Z, WANG L, ZHANG W, et al. Plasma homocysteine involved in methylation and expression of thrombomodulin in cerebral infarction [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 473(4): 1218-1222.
- [17] PIAO X, WU G, YANG P, et al. Association between homocysteine and cerebral small vessel disease: a meta-analysis [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 27(9): 2423-2430.
- [18] WU W, GUAN Y, XU K, et al. Plasma homocysteine levels predict the risk of acute cerebral infarction in patients with carotid artery lesions [J]. Biochem Mol Neurobiol, 2016, 53(4): 2510-2517.
- [19] 梅炳银. 脑梗死患者脂联素、瘦素及炎症细胞因子水平与颈动脉内中膜厚度的相关性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(14): 34-36.

(收稿日期: 2020-02-25 修回日期: 2020-07-03)

(上接第 3093 页)

- [5] 赵珂, 夏鹏程, 张志军, 等. 4 828 株大肠埃希菌的临床分布及耐药分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(14): 1765-1768.
- [6] 祝丙华, 林虎, 张蓉, 等. 2013—2017 年老年病医院大肠埃希菌临床分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(15): 2256-2260.
- [7] 沈继录, 潘亚萍, 徐元宏, 等. 2005—2014 年 CHINET 大肠埃希菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(2): 129-140.
- [8] 郭亮, 张传领, 王白永. 血流感染中大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌耐药特征及基因分型[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(23): 2855-2858.
- [9] 李耘, 吕媛, 郑波, 等. 中国细菌耐药监测研究 2017—2018 革兰氏阴性菌监测报告[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(19): 2508-2528.
- [10] 赵铮, 杨飞翔. 2014—2018 年十堰地区大肠埃希菌临床分布及耐药性变迁[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(21): 2641-2645.
- [11] 潘玫, 陈山, 李稳, 等. 大肠埃希菌耐药特征及质粒介导喹诺酮耐药基因分布[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(1): 15-19.
- [12] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 241-251.
- [13] 王佳, 高辉, 徐益, 等. 鲍曼不动杆菌的临床分布及耐药变迁[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(11): 1955-1957.
- [14] 韩云港, 王伟, 杨立涛, 等. 2016—2018 年河南某医院临床分离菌分布及耐药性分析[J]. 中国抗菌药物杂志, 2020, 45(5): 463-470.
- [15] 甄鹏, 谷丽, 陈亚利, 等. 老年人尿路感染大肠埃希菌的药敏结果及耐药危险因素分析[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(12): 1372-1376.
- [16] 胡付品. 2005—2014 年 CHINET 中国细菌耐药性监测网 5 种重要临床分离菌的耐药性变迁[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(1): 93-99.

(收稿日期: 2020-02-25 修回日期: 2020-06-30)