

· 临床研究 ·

急性颅脑损伤后胰岛素抵抗、血清 IL-6 的相关性研究

陈耀隆, 何朝晖, 刘 浏

(重庆医科大学附属第一医院神经外科 400016)

摘要:目的 探讨不同程度、不同时间段急性颅脑损伤患者血糖、胰岛素水平关系及血清白细胞介素-6(IL-6)的含量变化及临床意义。方法 106 例急性颅脑损伤患者按入院时 GCS 评分分为轻度、中度和重度 3 组,分别于伤后 1、2、3、4、5 d 测定空腹血糖、血清胰岛素值并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),分析急性颅脑损伤程度与 HOMA-IR 之间关系;采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定血清 IL-6 含量,根据 IL-6 的动态变化,分析急性颅脑损伤程度与血清 IL-6 含量之间关系。结果 不同程度的急性颅脑损伤患者血糖、胰岛素水平及 HOMA-IR 比较差异有统计学意义($P < 0.05$),血糖、血清胰岛素和 HOMA-IR 越高,急性颅脑损伤的程度越重,同时血清 IL-6 含量在伤后高于对照组($P < 0.05$),而在重型颅脑损伤中增高较轻型和中型颅脑损伤更为明显($P < 0.05$)。结论 空腹血糖值、HOMA-IR 及血清 IL-6 含量与急性颅脑损伤程度存在相关性,可作为评估急性颅脑损伤严重程度及预后的一个客观指标。

关键词: 颅脑损伤急性病;胰岛素抗药性;白细胞介素 6

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.18.014

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)18-2098-03

Relationship of insulin resistance and IL-6 after acute brain injury

Chen Yaolong, He Zhaohui, Liu Liu

(Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective Analysis of acute brain injury in different degree and different period of time of blood glucose, insulin levels and the relationship between the serum levels of interleukin 6(IL-6) content change and its clinical significance. **Methods** 106 cases of acute brain injury patients according to their GCS scores were divided into mild, moderate and severe group three, respectively, after injury in 1D, 2D, 3D, 4D, 5D determination of fasting blood glucose, serum insulin values and calculated the insulin resistance index(HOMA-IR), analysis of acute craniocerebral injury degree and the relationship between HOMA-IR; using enzyme ELISA(ELISA) method for the determination of the content of serum IL-6, according to the dynamic changes of IL-6, analysis of acute head injury severity and the content of serum IL-6 relationship. **Results** Different degree of acute craniocerebral injury patients blood glucose, insulin levels and HOMA-IR showed significant difference($P < 0.05$), blood glucose, serum insulin and HOMA-IR higher, acute brain injury degree, while the content of serum IL-6 after injury in higher than that of control group($P < 0.05$), while in severe traumatic brain injury in hypertension was light and medium damage was more evident($P < 0.05$). **Conclusion** The fasting blood glucose, HOMA-IR and IL-6 in serum of acute brain injury degree and correlation, can be used as an assessment of acute head injury severity and prognosis in a objective index.

Key words: craniocerebral trauma; acute disease; insulin resistance; interleukin-6

在长期的临床工研究中,作者发现急性颅脑损伤患者伤后血糖、血清胰岛素及炎症因子水平有较大的变化。通过对 106 例急性颅脑损伤患者不同时期的血糖、血清胰岛素、血清白细胞介素-6(IL-6)含量测定,观察其变化,并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),比较急性颅脑损伤分级与血糖、血清胰岛素、血清 IL-6 含量的关系以及对颅脑损伤患者预后的影响,为进一步提高颅脑损伤救治水平提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 重庆医科大学附属第一医院 2011 年 8 月至 2012 年 3 月神经外科住院急性颅脑损伤患者 106 例,其中,男 64 例,女 42 例,年龄 15~61 岁,平均(40.21±17.78)岁。所有患者均于伤后 24 h 入院,既往无糖尿病、神经系统疾病及脑外伤,伤前无心、肺、肝、肾等重要脏器疾病,入院后 GCS 评分(13~15 分)为轻型组 40 例,GCS 评分(9~12 分)为中型组 37 例,GCS 评分(3~8 分)重型组 29 例。正常对照组 20 例,男 13 例,女 7 例,年龄 18~65 岁,平均(40.10±12.20)岁,均排除有

糖尿病、神经系统疾病、脑外伤及心、肺、肝、肾等重要脏器疾病。正常对照组与脑外伤组及脑外伤轻度、中度及重度 3 组之间的性别构成比、年龄经统计学处理差异均无统计学意义,具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有患者分别于伤后 1、2、3、4、5 d 抽取外周静脉血 5 mL 两管,其中一管离心,去血清后保存置于 -70 °C,另一管血测定空腹血糖和空腹血清胰岛素。空腹血糖水平采用葡萄糖氧化酶法测定,空腹血清胰岛素水平采用放射免疫法测定,并采用稳态模式中的 IR 指数(homeostasis model of assesement IR, HOMA-IR)评估 IR 程度: $HOMA-IR = \text{空腹血清胰岛素}(U/mL) \times \text{空腹血糖}(mmol/L) / 22.5$ 。正常对照组取本院同期门诊正常体检者,方法同上。

1.2.2 血清 IL-6 测定 采用酶联免疫吸附(ELISA)方法检测,试剂盒购自北京四正柏生物科技有限公司,各血清样本均按照试剂盒详细说明操作后,在 450 nm 处测吸光度(OD)值,

所有测得的 OD 值都减去空白值后再行计算,根据对倍稀释后的不同浓度标准品的 OD 值在半对数纸上画出标准曲线,根据各样本 OD 值在标准曲线上查出相应的 IL-6 含量。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件分析处理,计算数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 空腹血糖与急性颅脑损伤程度关系 本组 106 例重型颅脑损伤患者伤后连续 5 d 血糖监测显示,伤后第 1 天血糖 (8.67 ± 1.77) mmol/L,明显高于正常者 ($3.9 \sim 6.1$ mmol/L) ($P < 0.01$)。不同程度的急性颅脑损伤患者空腹血糖升高的程度也有明显差异 ($P < 0.01$),在重度颅脑损伤时候,血糖升高相对轻、中度颅脑损伤较为明显,说明血糖升高的水平与急性颅脑损伤程度有一定联系,初步证明了伤后患者血糖水平越高预后相对较差(表 1)。

2.2 血清胰岛素、HORM-IR 与急性颅脑损伤关系 伤后第 1 天血清胰岛素明显增高(正常小于 20 U/L),但轻、中、重度颅脑损伤患者在伤后第 1 天血清胰岛素水平之间对比没有明显差异 ($P > 0.05$,见表 1)。根据血糖及血清胰岛素水平计算出胰岛素抵抗指数,结果说明:颅脑损伤程度越严重,HOMA-IR 的值越高,其中还发现在轻度与中、重度颅脑损伤患者之间相比,HOMA-IR 值差异显著 ($P < 0.01$,见表 1)。

表 1 不同程度颅脑损伤患者的血糖、胰岛素、HOMA-IR 值变化 ($\bar{x} \pm s$)

项目	时间(d)	GCS 评分(分)		
		13~15	9~12	3~8
血糖(mmol/L)	1	7.71±0.82	8.12±0.81 [△]	10.76±1.67 [#]
	2	7.01±0.59	7.64±0.63 [△]	10.88±1.44 [#]
	3	6.21±0.41	6.50±0.41 [▲]	12.79±0.66 [#]
	4	4.85±0.30	5.51±0.30	8.33±0.76 [#]
	5	40.64±0.22	4.92±0.27	7.71±0.64
血清胰岛素(mU/L)	1	23.31±8.11	22.36±6.24	25.03±6.45
	2	16.99±7.02	19.77±6.01	23.71±5.14
	3	14.32±6.31	15.29±5.14 [▲]	18.76±4.55
	4	14.02±5.44	14.32±4.14	15.37±3.27
	5	13.86±5.05	13.46±3.30	11.16±3.25
HOMA-IR 值	1	7.32±3.12	8.61±2.34	11.70±3.67
	2	5.02±2.94	6.87±1.51	10.82±3.46
	3	3.66±1.35	3.45±1.27	6.69±2.23
	4	2.99±1.03	2.89±1.04 [△]	5.41±1.97 [#]
	5	2.87±0.96	2.77±0.82 [△]	5.22±1.34 [#]

[△]: $P < 0.05$,[▲]: $P < 0.01$,与 13~15 分者相比较;[#]: $P < 0.01$,与 13~15 分和 9~12 分者相比较。

2.3 急性颅脑损伤后血清 IL-6 含量的动态变化 急性颅脑损伤后血清 IL-6 含量于伤后第 1 天达到高峰,第 3 天有下降趋势,但仍高于对照组 ($P < 0.05$) 水平(表 2)。

2.4 不同程度急性颅脑损伤后血清 IL-6 含量变化 急性颅脑损伤后从每个时间段血清 IL-6 含量看,轻型组均较中型组和重型组低 ($P < 0.05$),而中型组也低于重型组 ($P < 0.01$),说

明血清 IL-6 含量和急性颅脑损伤程度有密切关系(表 3)。

表 2 急性颅脑损伤后血清 IL-6 动态变化 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	IL-6
对照组(d)	102.34±15.78
脑外伤组	
伤后 1	252.37±118.30 [▲]
伤后 2	237.25±111.23 [△]
伤后 3	222.64±107.32 [△]
伤后 4	217.33±99.17 [△]
伤后 5	209.54±98.01 [*]

[△]: $P < 0.01$,^{*}: $P > 0.05$,与对照组比较;[▲]: $P < 0.05$,与伤后其他时间比较。

表 3 不同程度急性颅脑损伤后血清 IL-6 含量变化 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

伤后时间	损伤程度	IL-6(pg/mL)
第 1 天	轻	186.51±102.17
	中	214.21±118.02
	重	331.52±141.23 [△]
第 2 天	轻	169.24±93.21
	中	185.33±107.04
	重	327.21±151.22 [▲]
第 3 天	轻	156.21±80.06
	中	172.34±105.76
	重	328.33±147.16 [▲]
第 4 天	轻	131.50±60.87
	中	159.71±96.24
	重	325.62±140.56 [▲]
第 5 天	轻	121.34±56.61
	中	156.33±93.31 [▲]
	重	327.22±127.01 [▲]

[△]: $P < 0.01$,与轻、中型损伤比较;[▲]: $P < 0.05$,与轻型组比较。

3 讨 论

3.1 血糖升高是影响创伤性颅脑损伤预后的因素之一,并直接影响患者的死残率 目前部分研究说明,创伤性脑损伤后血清胰岛素水平下降导致血糖水平升高^[1-2]。但随着研究的深入,在动物实验和临床观察中发现,创伤性脑损伤血糖水平升高的同时血胰岛素水平升高,提示脑损伤后血糖升高的原因并非血胰岛素含量降低,而可能与机体产生胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)有关^[3-4]。

IR 是指全身胰岛素的敏感性和反应性下降,导致超常量胰岛素才能引起正常量胰岛素反应的一种状态,常伴有高胰岛素血症,对外源性胰岛素也有一定的抵抗性。胰岛素抵抗最主要的特征是胰岛素刺激的葡萄糖摄取和利用障碍。研究表明,胰岛素抵抗是一种广泛存在的极为重要的病理生理变化,与创伤、应激、感染、肿瘤、妊娠等多种病理生理状况有关^[5]。判断机体有无 IR,必须准确地测定胰岛素敏感性。目前,对于评价胰岛素敏感性这一指标,得到公认的仅有 Defronzo 等^[6]于 1979 年建立的正常血糖-高血胰岛素钳夹技术。多项研究表

明,该技术能准确、可靠地评价人体的胰岛素敏感性,是国内外公认的评价 IR 的金标准。而在此基础上建立的大鼠钳夹技术也成为判断 IR 动物模型是否复制成功的“黄金标准”^[7]。

本课题组在以往动物实验中观察到大鼠创伤性脑损伤后血糖水平升高的同时血胰岛素水平升高,并运用胰岛素钳夹技术证实创伤性脑损伤后大鼠胰岛素敏感性显著降低,存在 IR 现象^[4],但创伤性脑损伤后患者血糖水平升高是否与机体产生 IR 有关需做进一步研究。目前,本课题组运用胰岛素钳夹技术测定人胰岛素敏感性的方法已趋于成熟^[8]。因此,运用胰岛素钳夹技术这一金标准来证实创伤性脑损伤患者是否存在 IR 已具备客观条件。但该技术存在某些问题:测定方法复杂、价格贵、对操作人员要求高,要被广泛用于临床工作有较大困难,所以众多学者一直在探索一种方法简单、价格便宜的检测胰岛素敏感性、评价 IR 的新方法。

1985 年 Matthews 等^[9]发表了另一检测胰岛素抵抗的方法——稳态模型的 HOMA IR。机体的胰岛素抵抗指数 $HOMA\ IR = FINS/22.5e^{-\ln FPG}$ 。认为 HOMA IR 能够较为准确地反映机体胰岛素敏感性。该方法只需测定患者空腹状态下血糖和血清胰岛素值,操作简单,价格便宜,对患者损伤小。若创伤性脑损伤后稳态模型的胰岛素抵抗指数(Homa IR)与正常血糖-高胰岛素钳夹技术测定的胰岛素敏感性密切相关,则可替代胰岛素钳夹技术用于创伤性脑损伤后胰岛素抵抗的动态监测。

IR 的发生机制复杂,涉及到受体前、后及受体等一系列环节及其他一些相关因素,任何一个环节出现异常,均可导致胰岛素抵抗的发生^[10]。

本研究中采用 HOMA-IR 来评价 IR。结果显示,HOMA-IR 在不同程度的急性颅脑损伤患者中有显著差异($P < 0.01$),且 HOMA-IR 与急性颅脑损伤患者的预后明显相关($P < 0.01$),说明 HOMA-IR 是评价急性颅脑损伤严重程度的一个敏感指标。

3.2 IL-6 是由单核细胞、巨噬细胞、T 细胞、B 细胞等多种细胞分泌的一种具有多种生物活性的细胞因子 是炎症免疫反应的重要介质,其不仅作用于免疫系统本身,亦广泛作用于神经、内分泌和心血管等系统。有研究表明,给动物注射 IL-6 后,在抑制胰岛素分泌的同时还降低组织细胞对胰岛素的敏感性。近年来研究表明,IL-6 还能抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 PPAR 基因表达,降低机体组织对胰岛素的敏感性^[11]。IL-6 可通过抑制脂联素的表达参与 IR 的发生。研究表明,脂联素能改善 IR,提高胰岛素敏感性,IL-6 可影响脂联素 mRNA 的表达和分泌。用 IL-6 处理 3T3-L1 细胞,能使脂联素 mRNA 的表达下降 75%,故 IL-6 能通过抑制脂联素的表达而降低胰岛素敏感性,诱导产生 IR^[12]。另有研究发现,IL-6 可降低葡萄糖转运蛋白(GLUT-4) mRNA 表达水平,从而使胰岛素刺激的葡萄糖转运能力降低^[13]。IL-6 可导致脂质代谢紊乱,使 FFA 水平升高,抑制胰岛素在肝脏的清除,导致高胰岛素血症,也可使脂肪酸氧化增加,竞争抑制葡萄糖的氧化^[14],导致 IR。

综上所述,炎症反应在急性脑损伤后的继发脑损害中发挥较为重要的作用^[15],如能在急性颅脑损伤患者中动态监测血清 IL-6 水平,能客观地反映患者损伤的严重程度,也可以作为评价患者预后的客观依据。

参考文献:

- [1] Pentelenyi T. Significance of endocrine studies in the general assessment and prediction of fatal outcome in head injury[J]. Acta Neurochir Suppl(Wien) 1992,55(1):21-24.
- [2] 胡卫星,顾培元,吴幼章,等. 实验性脑损伤超急性期脑糖代谢的变化[J]. 中华实验外科杂志,1998,15(6):553-554.
- [3] 路红社,粟波,朱诚,等. 大鼠颅脑损伤后胰岛素与胰岛素受体的变化[J]. 第二军医大学学报,1998,19(1):36-38.
- [4] 何朝晖,支兴刚,唐文渊,等. 大鼠创伤性脑损伤后胰岛素抵抗的研究[J]. 重庆医科大学学报,2004,29(4):462-465.
- [5] Garvey WT. Multiple defects in the adipose transport system cause cellular insulin resistance in gestational diabetes heterogeneity in the number and a novel abnormality in subcellular localization of GLUT4 glucose transporters [J]. Diabetes,1993,42(13):1773-1785.
- [6] Defronzo RA, Tobin JD, Andres R, et al. Glucose clamp technique method of quantifying insulin secretion and resistance[J]. Am J Physiol,1979,237(2):214-223.
- [7] Edward W, Kraegen, David E, et al. In vivo insulin sensitivity in the rat determined by euglycemic clamp[J]. Am J Physiol,1983,24(1):1-7.
- [8] 汪志红,李启富,张素华,等. 高胰岛素-正葡萄糖钳夹技术的建立[J]. 重庆医科大学学报,2004,29(5):615-617.
- [9] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man[J]. Diabetologia,1985,28(3):412-419.
- [10] Clauser I, Leconte C, Auzan I. Molecular basis of insulin resistance[J]. Horm Res,1992,38(1):5-12.
- [11] Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, et al. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes [J]. Diabetes, 2002,51(18):3391-3399.
- [12] Fasshauer M, Kralisch S, Kliver M, et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes [J]. Biochim Biophys Res Commun,2003,301(9):1045-1050.
- [13] Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6(IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpression in human fat cells from insulin-resistance subjects [J]. J Biol Chem, 2003,278(31):4577-4578.
- [14] Fernandez-Real JM, Broch M, Vendrell J, et al. Interleukin-6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(11):1334-1339.
- [15] 贺晓生. 重视对创伤性脑损伤炎症反应的研究 [J]. 第四军医大学学报,2004,25(6):769-771.