

## 缺血性脑卒中合并脑微出血患者认知功能及血清细胞因子变化的研究

朱洁,张敏

(重庆市第四人民医院神经内科,重庆 400016)

**[摘要]** **目的** 探讨缺血性脑卒中合并脑微出血(CMB)患者的认知功能及血清中白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的变化情况。**方法** 回顾性分析该院神经内科 2017 年 1—12 月收治的 88 例缺血性脑卒中患者的临床资料,根据患者是否合并 CMB 分为 CMB 组和非 CMB 组,每组各 44 例。对所有患者的认知功能进行蒙特利尔量表认知功能评分,均采酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平。**结果** CMB 组患者抽象思维、注意力与计算力、视空间执行、记忆力、定向力、语言等认知功能评分均显著低于非 CMB 脑卒中组,两组间比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );CMB 组血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平均高于非 CMB 组,两组间比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 缺血性脑卒中合并 CMB 患者的认知功能减退,血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平较单纯缺血性脑卒中组升高。

**[关键词]** 缺血性脑卒中;脑微出血;白细胞介素-1 $\beta$ ;白细胞介素-6;肿瘤坏死因子- $\alpha$

**[中图分类号]** R743.32 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)11-1909-03

**Study on changes of cognitive function and serum cytokine in patients with ischemic stroke complicated with cerebral microbleeds**

ZHU Jie, ZHANG Min

(Department of Neurosurgery, Chongqing Municipal Fourth People's Hospital, Chongqing 400016, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the changes of cognitive function, serum IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  in the patients with cerebral ischemic stroke complicating cerebral microbleeding (CMB). **Methods** The clinical data in 88 cases of cerebral ischemic stroke in the neurosurgery department of this hospital from January to December 2017 were retrospectively analyzed. The patients were divided into the non-CMB group and CMB group according to whether complicating CMB, 44 cases in each group. The Montreal cognitive assessment was performed for the cognitive function evaluation in all cases. The levels of serum IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  were detected by adopting ELISA. **Results** The cognitive function scores of abstract thinking, attention, computing power, visual space execution, memory, orientation and language in the CMB group were significantly lower than those in the non-CMB group, and the differences between the two groups were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The levels of serum TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 in the CMB group were higher than those in the non-CMBs group, and the differences between the two groups were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion**

The cognitive functions of the patients with cerebral ischemic stroke complicating CMB is declined and the levels of serum TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 are increased compared with the simple cerebral ischemic stroke group.

**[Key words]** ischemic stroke; cerebral microbleeding; IL-1 $\beta$ ; IL-6; TNF- $\alpha$

血管性认知功能障碍(vascular cognitive impairment, VCI)是指由各种血管性因素引起的不同程度认知功能损害的综合征。脑微出血(cerebral microbleeds, CMB)是脑小血管病变的影像学表现之一<sup>[1]</sup>。常规 MRI 扫描不敏感,梯度回波 T2 加权成像或磁敏感加权成像(SWI)可检出。研究<sup>[2-4]</sup>发现白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等的变化与脑损伤程度相关。CMB 在缺血性脑卒中患者中的发病率较高,常导致认知障碍并出现血清特定标记物的变化<sup>[5]</sup>。本研究对缺血性脑卒中合并 CMB 患者进行认知功能评估,并检测血清中

IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  的变化,尝试为缺血性脑卒中合并 CMB 提供临床诊断依据,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析重庆市第四人民医院 2017 年 1—12 月收治的 88 例缺血性脑卒中患者的临床资料。根据患者是否合并 CMB 分为 CMB 组和非 CMB 组,每组各 44 例。CMB 组:男 22 例,女 22 例;年龄 51~77 岁,平均(63.5 $\pm$ 6.2)岁。非 CMB 组:男 24 例,女 20 例;年龄 52~77 岁,平均(64.1 $\pm$ 6.7)岁。两组患者性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。纳入标准:(1)《中国急

表 1 两组患者认知功能比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	语言能力	抽象思维	定向力	注意能力和计算力	视空间和执行功能	延迟回忆
非 CBM 组	4.48±0.45	1.18±0.55	6.61±0.58	5.88±0.75	4.86±0.57	3.34±0.63
CMB 组	3.19±0.78	0.59±0.62	5.96±0.78	4.87±0.75	3.75±0.59	2.63±0.66
<i>t</i>	3.083	2.339	2.412	2.355	3.724	2.585
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

性缺血性脑卒中诊治指南 2014》诊断为缺血性脑卒中；(2)患者自愿参加，签署知情同意书。(3)行头颅 CT 或 MRI 检查，排除脑创伤、脑肿瘤。本研究经本院伦理委员批准通过且患者均签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 影像学检查** 所有患者均于发病 36 h 内进行头颅 MRI 检查，应用超导型磁共振 1.5T，行常规 MRI、扩散加权成像(DWI)、磁敏感成像(SWI)序列等检查。影像科医师阅片并对 CMB 进行判断。CMB 直径通常为 2~5 mm，也可大至 10 mm，病灶在 CT、FLAIR、T1 和 T2 序列上均不可见，在 SWI 上表现为圆形或卵圆形小灶信号丢失。

**1.2.2 认知功能评分** 由经过培训的神经内科专科医师采用蒙特利尔量表(MoCA)<sup>[6]</sup>，通过统一的语言、测评工具对认知功能进行评分。该量表共 11 个检查项目，总分 30 分，其中包含定向力、语言能力、注意力和计算力各 6 分，延迟回忆、视空间及执行功能各 5 分和抽象思维 2 分 6 个认知领域，26 分及以上为正常，评分越低，认知功能越差。

**1.2.3 生化指标测定** 患者禁食 10 h，空腹采集静脉血 5 mL。血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  的检测采用酶联免疫吸附试验(ELISA)，3 种 ELISA 试剂盒均为晶美生物工程有限公司产品。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS20.0 统计学软件对数据进行分析。计量资料用  $\bar{x}\pm s$  表示，采用 *t* 检验。以  $P<0.05$  差异有统计学意义。

## 2 结果

CMB 组认知功能各项评分均显著低于非 CBM 组，两组间比较，差异有统计学意义( $P<0.05$ )，见表 1。CMB 组患者血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平分别为(74.61±36.72)、(13.29±5.82)、(34.55±7.03)pg/mL；非 CBM 组患者血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平分别为(8.29±3.16)、(6.01±2.17)、(6.01±2.17)pg/mL，CMB 组血清中 3 项指标均高于非 CBM 组(表 2)。

表 2 两组患者血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平比较( $\bar{x}\pm s$ , pg/mL)

组别	IL-1 $\beta$	IL-6	TNF- $\alpha$
非 CBM 组	8.29±3.16	6.01±2.17	19.93±4.27
CMB 组	74.61±36.72	13.29±5.82	34.55±7.03
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05

## 3 讨论

动脉是脑卒中的病理基础<sup>[7]</sup>。脑动脉粥样硬化可致血管闭塞、组织缺血缺氧，患者意识水平下降、认知功能减退及情绪障碍等<sup>[8]</sup>。缺血性脑卒中是因脑部血液循环障碍，缺血、缺氧所致的局限性脑组织缺血性坏死或软化的总称，其发病机制复杂，致残、致死率高。脑小血管占脑血管绝大部分，其病变最常见的病因为脑小动脉硬化，因其较高的发病率脑小血管病日益受到重视。CMB 是微小血管病变导致的含铁血黄素沉积，与年龄、血压及心脏疾病及蛋白尿的产生相关，与卒中后神经功能障碍、不良临床结局密切相关<sup>[9-11]</sup>。

IL-1 $\beta$  是一种炎症反应标志物，组织损伤及炎症可使其快速升高<sup>[12]</sup>。脑卒中患者病情的进展过程中血清中 IL-1 $\beta$  会随之变化。本研究结果表明，脑卒中合并 CMB 组血清 IL-1 $\beta$  水平显著高于非 CBM 组( $P<0.05$ )，其原因可能为缺血性脑卒中患者炎症反应与 CMB 的严重程度呈正相关<sup>[13]</sup>。IL-6 是免疫系统中参与炎症反应的重要因子，多项研究证实 IL-6 参与脑卒中的炎症反应，高浓度的 IL-6 能使白细胞和内皮细胞的黏附性增强，在脑水肿的形成和血脑屏障的破坏等方面有着重要作用<sup>[11]</sup>。MASADA 等<sup>[12]</sup> 发现缺血性脑卒中患者血清 IL-1 和 IL-6 的升高可以促使血管内皮细胞表达细胞间黏附分子(ICAM-1)等，介导中性粒细胞聚集于缺血区。ICAM-1 是黏附分子重要的因子之一，ICAM-1 的基因上有核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)结合位点，激活后的 NF- $\kappa$ B 诱导 ICAM-1 的高效表达，同时 ICAM-1 也是 NF- $\kappa$ B 活化的重要刺激物之一<sup>[13]</sup>。在炎症反应中 TNF- $\alpha$  可刺激 IL-1 $\beta$ 、IL-6 等表达，从而加重炎症反应；高表达的 TNF- $\alpha$  还具有神经毒性，会加速神经细胞的坏死<sup>[14]</sup>。神经系统中神经元、小胶质细胞、血管内皮细胞均可产生 TNF- $\alpha$ 。神经损伤、脑细胞缺血、坏死均可致其血清水平上升，是脑缺血后神经细胞损伤的临床检验标志物<sup>[15]</sup>。本研究结果表明，脑卒中合并 CMB 患者血清 IL-6、TNF- $\alpha$  水平较高于非 CBM 组患者。

综上所述，缺血性脑卒中合并 CMB 血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平升高。这些指标均与脑卒中的发生、进展、预后关系密切，对血清中相关指标的检测对部分病情严重，或因条件限制不能及时行影像学检查的患者具有较实用的临床价值。

## 参考文献

- [1] 小强,吴君仓.脑微出血对认知功能的影响及其发病机制研究进展[J].中华神经科杂志,2012,45(3):192-194.
- [2] 赵琳,陈兴东,戴琼艳.转录因子 FOXO3a 在富氢液减轻大鼠全脑缺血再灌注损伤中的作用[J].中华医学杂志,2015,95(6):457-461.
- [3] 付晓雪,王笑嫔,公立平. IL-17、IL-23 在急性脑出血患者血清中的表达及意义[J].中国实验诊断学,2016,20(5):768-770.
- [4] 张申,赵丹鹏,刘扬,等.艾地苯醌对缺血性脑卒中后抑郁患者血清神经细胞因子、单胺类递质代谢及炎症反应的影响[J].中华老年医学杂志,2015,34(6):612-615.
- [5] 刘少平,韩利蓉,余卉,等.急性脑梗死血清 Hcy、hs-CRP 及 NSE 的水平变化[J].心脑血管病防治,2016,16(2):127-128.
- [6] 王彦超,于艳辉.缺血性脑卒中血管性认知障碍的危险因素分析[J].中国实用神经疾病杂志,2017,20(4):30-33.
- [7] ZHIYAN H, NIN L, BAOYUN C, et al. Rehabilitation nursing for cerebral stroke patients within a suitable recovery empty period[J]. Iran J Public Health, 2017, 46(2):180-185.
- [8] 李晓,赵辉林,孙贝贝,等. MR 测定颈动脉易损斑块特征与急性缺血性脑卒中的关系[J].实用放射学杂志,2017,33(3):373-377.
- [9] BARNAURE I, MONTANDON M L, RODRIGUEZ C, et al. Clinicoradiologic correlations of cerebral microbleeds in advanced age[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2017, 38(1):39-45.
- [10] PASQUINI M, BENEDICTUS M R, et al. Incident cerebral microbleeds in a cohort of intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2016, 47(3):689-694.
- [11] WARDLAW J M, MAKIN S. Blood-brain barrier failure as a core mechanism in cerebral small vessel disease and dementia: evidence from a cohort study[J]. Alzheimers Dementia, 2017, 13(6):634-643.
- [12] MASADA T, HUA Y, XI G, et al. Overexpression of interleukin-1 receptor antagonist reduces brain edema induced by intracerebral hemorrhage and thrombin[J]. Acta Neurochir, 2003(86):463-467.
- [13] GOEBELER M, GILLITZER R, KILIAN K, et al. Multiple signaling pathways regulate NF-kappaB-dependent transcription of the monocyte chemoattractant protein-1 gene in primary endothelial cell[J]. Blood, 2001, 97(1):46-55.
- [14] 宫柏琪,左占杰,高凌根,等.动脉硬化性脑梗死患者血清 Hcy、hs-CRP 和 UA 水平检测的意义[J].现代生物医学进展,2015,15(35):6945-6947.
- [15] SABA M A, VALEH T, EHTERAM H, et al. Diagnostic value of neuron-specific enolase (NSE) and cancer antigen 15-3 (CA 15-3) in the diagnosis of pleural effusions[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2017, 18(1):257-261.
- (收稿日期:2018-11-18 修回日期:2019-01-30)
- (上接第 1908 页)
- [5] VAARASMAKI M, RAUDASKOSKI T. Pregnancy and delivery after a cesarean section[J]. Duodecim, 2017, 133(4):345-352.
- [6] HIRSCH E, ELUE R, WAGNER J, et al. Severe perineal laceration during operative vaginal delivery; the impact of occiput posterior position[J]. J Perinatol, 2014, 34(12):898-900.
- [7] CHIA C C, HUANG S C. Third- and fourth-degree perineal laceration in vaginal delivery[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2012, 51(1):148-152.
- [8] NICHOLS C M, LAMB E H, RAMAKRISHNAN V. Differences in outcomes after third- versus fourth-degree perineal laceration repair: A prospective study[J]. Am J Obstet Gynecol, 2005, 193(2):530-534.
- [9] HANDA V L, BLOMQUIST J L, MCDERMOTT K C, et al. Pelvic floor disorders after vaginal birth: effect of episiotomy, perineal laceration, and operative birth[J]. Obstet Gynecol, 2012, 119(2/1):233-239.
- [10] KAPLAN A L. Prevention of perineal laceration[J]. Feldsher Akush, 1951(3):34-38.
- [11] 蔡文智.助产技能实训[M].北京:人民卫生出版社,2015:118-119.
- [12] 邓开玉.助产技能学[M].武汉:湖北科学技术出版社,2014:66-67.
- [13] STASTNY P, GOLAS A, BLAZEK D, et al. A systematic review of surface electromyography analyses of the bench press movement task[J]. PLoS One, 2017, 12(2):e0171632.
- [14] 彭海燕,刘瑞景,白一婷,等.常规会阴侧切对产后女性盆底功能的近期影响[J].河北医药,2017,39(1):138-139.
- [15] 黄凤艳,许俐,刘平,等.会阴裂伤在孕前 BMI 与产后盆底肌功能障碍关联性中的中介作用[J].山东大学学报(医学版),2019,57(2):99-104.
- [16] 曾丽华,张爱霞,朱珠,等.会阴按摩对产时会阴损伤影响的 Meta 分析[J].护理学报,2018,25(13):46-51.
- [17] WISSING F R, RYU S M, MENKE H. Scar contracture with hyperextension in the wrist due to extravasation in the childhood - two-stage scar correction with the dermal regeneration template integra R and skin graft[J]. Handchir Mikrochir Plast Chir, 2017, 49(5):337-340.
- [18] GUO J D, LIN Q, SHAO Y, et al. miR-29b promotes skin wound healing and reduces excessive scar formation by inhibition of the TGF-beta 1/Smad/CTGF signaling pathway[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2017, 95(4):437-442.
- (收稿日期:2018-11-14 修回日期:2019-01-26)