

# 血清炎症因子联合 NIHSS 评分评价急性缺血性卒中患者病情的临床研究

喻恒 龙崇荣 王亮

**【摘要】** 目的 探讨急性缺血性卒中患者血清炎症因子及美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分变化对病情评价的临床意义。方法 分别检测 90 例急性缺血性卒中患者治疗前后血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平和 NIHSS 评分变化,并与正常对照受试者进行比较。结果 根据梗死灶体积将患者分为大型( $> 10 \text{ cm}^3$ )、中型( $5 \sim 10 \text{ cm}^3$ )和小型( $< 5 \text{ cm}^3$ )共 3 个亚组,治疗前 3 组患者血清 IL-6、TNF- $\alpha$  和 hs-CRP 水平均高于正常对照组( $P < 0.01$ ),治疗后各项炎症因子和 NIHSS 评分降低,与治疗前差异仍有统计学意义(均  $P < 0.01$ )。结论 血清炎症因子水平和 NIHSS 评分可作为急性缺血性卒中患者的病情评价和疗效监测指标。

**【关键词】** 脑缺血; 白细胞介素 6; 肿瘤坏死因子 $\alpha$ ; C 反应蛋白质

## Serum inflammatory cytokines combined with NIHSS to evaluate the condition of patients with acute ischemic stroke

YU Heng<sup>1</sup>, LONG Chong-rong<sup>1</sup>, WANG Liang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Emergency, Chongqing Shapingba District People's Hospital, Chongqing 400030, China

<sup>2</sup>Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: LONG Chong-rong (Email: 1311551243@qq.com)

**【Abstract】** **Objective** To explore the changes of serum inflammatory cytokines and National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score in acute ischemic stroke patients and their clinical significances on patients' condition assessment. **Methods** The serum levels of three cytokines, including interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), were measured and compared between 90 acute ischemic stroke patients (ischemic stroke group) and 50 healthy people (normal control group). The above-mentioned three cytokines and NIHSS scores were compared between before and after treatment in ischemic stroke group. **Results** Patients in ischemic stroke group were divided into three subgroups according to different infarct sizes: large ( $> 10 \text{ cm}^3$ ), medium ( $5 \sim 10 \text{ cm}^3$ ) and small ( $< 5 \text{ cm}^3$ ). The serum levels of three cytokines were significantly higher in three subgroups than those in the normal control group before treatment ( $P < 0.01$ ). Compared with before treatment, both the serum levels of three cytokines and the NIHSS scores in ischemic stroke patients reduced significantly after treatment ( $P < 0.01$ , for all). **Conclusion** Serum levels of inflammatory cytokines and NIHSS scores in patients with acute ischemic stroke can be used for condition assessment and efficacy monitoring.

**【Key words】** Brain ischemia; Interleukin-6; Tumor necrosis factor-alpha; C-reactive protein

脑卒中为全球第二大死亡原因和成人首位致残原因<sup>[1]</sup>,给社会和家庭带来了沉重负担。其中以急性缺血性卒中发病率最高,我国为 43.70 ~

78.90%<sup>[2]</sup>。研究表明,炎症在急性缺血性卒中的发病机制中起重要作用<sup>[3-4]</sup>,与脑血管病之间的关系越来越受到关注。研究显示,白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)等炎症因子的变化与缺血性卒中的严重程度具有一定相关性<sup>[5-6]</sup>。笔者对 90 例急性缺血性卒中患者治疗前后血清 IL-6、TNF- $\alpha$  和 hs-CRP 等炎症因子水平及美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分变

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.09.014

作者单位: 400030 重庆市沙坪坝区人民医院急诊科(喻恒,龙崇荣); 400016 重庆医科大学附属第一医院神经内科(王亮)

通讯作者: 龙崇荣 (Email: 1311551243@qq.com)

化进行评价,并与同期接受体格检查的健康志愿者进行比较,旨在进一步探讨血清炎性因子和NIHSS评分共同评价急性缺血性卒中病情严重程度及疗效监测的临床意义。

## 资料与方法

### 一、观察对象

1. 病例选择 (1)符合1995年第四届全国脑血管病会议制定的诊断标准<sup>[7]</sup>,并经头部CT或MRI所证实。(2)发病<24h入院。(3)排除合并呼吸系统或其他系统感染、急性冠脉综合征、肺栓塞或深静脉血栓、肿瘤等疾病。(4)本试验遵循的程序符合重庆市沙坪坝区人民医院和重庆医科大学附属第一医院医学伦理委员会制定的伦理学标准,同时向患者及家属交代相关病情并签署知情同意书。

2. 一般资料 (1)急性缺血性卒中组:选择符合标准并于2010年6月-2012年12月在重庆市沙坪坝区人民医院和重庆医科大学附属第一医院住院治疗的急性缺血性卒中患者90例,男性50例,女性40例;年龄47~80岁,平均(60.50±10.40)岁。按照Pullicino等<sup>[8]</sup>制定的公式计算梗死灶体积,并分为大型(>10 cm<sup>3</sup>)、中型(5~10 cm<sup>3</sup>)和小型(<5 cm<sup>3</sup>),其中小型者36例、中型者22例、大型者32例。(2)正常对照组(对照组):选择同期在两院接受体格检查,且性别、年龄等资料相匹配的健康志愿者50例,男性27例,女性23例;年龄46~75岁,平均(58.00±11.87)岁。两组受试者性别、年龄等社会人口学特征比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$ ,表1),均衡可比。

### 二、观察方法

1. 治疗方法 根据患者病情选择甘露醇、甘油果糖降低颅内压,适当控制血压,同时进行抗血小板聚集、抗凝、降纤维蛋白原、调节水电解质平衡及预防感染等常规治疗。

2. 观察指标 (1)炎性因子测定:急性缺血性卒中组患者于治疗前和治疗后第7天时、正常对照组受试者于体格检查时抽取空腹肘静脉血3~5 ml,分离血清,-70℃保存备用。血清IL-6和TNF- $\alpha$ 检测采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA),试剂盒购自上海森雄科技实业有限公司;血清聚合酶链反应(CRP)采用胶乳增强免疫比浊法,试剂盒由上海捷门生物技术合作公司提供。(2)神经功能评价:分别于治疗前和治疗后第7天时对急性缺血性卒中

表1 急性缺血性卒中组与正常对照组受试者社会人口学特征的比较

Table 1. Comparison of demographic data between acute ischemic stroke group and normal control group

Group	N	Sex case (%)		Onset age ( $\bar{x} \pm s$ , year)
		Male	Female	
Control	50	27 (54.00)	23 (46.00)	58.00 ± 11.87
Ischemic stroke	90	50 (55.56)	40 (44.44)	60.50 ± 10.40
$\chi^2$ or $t$ value			0.320	0.031
$P$ value			0.797	0.859

组患者进行NIHSS评分,共15项内容,包含每一主要脑动脉病变可能出现的神经系统检查项目,以及精神状态、感觉功能、瞳孔反应和足底反射项。根据患者入院时神经功能缺损程度分为:轻度,NIHSS评分<7分;中度,NIHSS评分7~15分;重度,NIHSS评分>15分。

### 三、统计分析方法

采用SPSS 14.0统计软件进行数据计算与分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组各项实验室指标的比较行单因素方差分析,两两比较行LSD- $t$ 检验;急性缺血性卒中患者各项炎性因子与NIHSS评分之间的关系采用Spearman秩相关分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、急性缺血性卒中各亚组(梗死灶分型)患者血清炎性因子水平的变化

与正常对照组相比,急性缺血性卒中各亚组患者血清IL-6、TNF- $\alpha$ 和hs-CRP水平升高,而且随着梗死灶体积的增加,逐渐升高(均 $P<0.01$ ,表2)。

### 二、各项炎性因子与NIHSS评分的相关分析

急性缺血性卒中组患者入院时NIHSS评分与血清IL-6( $r_s = 0.468, P = 0.002$ )、TNF- $\alpha$ ( $r_s = 0.428, P = 0.005$ )和hs-CRP( $r_s = 0.439, P = 0.004$ )水平呈正相关关系(均 $P<0.01$ )。

与治疗前相比,治疗后急性缺血性卒中组患者血清IL-6、TNF- $\alpha$ 和hs-CRP水平,以及NIHSS评分均降低,差异具有统计学意义( $P<0.01$ ,表3)。

## 讨 论

急性缺血性卒中的常见病因为动脉粥样硬化,后者是在多种危险因素损伤动脉内膜的基础上对

**表 2** 急性缺血性卒中各亚组与正常对照组受试者血清炎症因子水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

**Table 2.** Comparison of serum inflammatory cytokines between normal control group and each subgroup of patients with different infarct sizes ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	N	IL-6 (ng/L)	TNF- $\alpha$ ( $\mu$ g/L)	hs-CRP (mg/L)
Control (1)	50	7.80 $\pm$ 1.20	0.93 $\pm$ 0.29	2.21 $\pm$ 1.60
Ischemic stroke				
Large (2)	32	136.30 $\pm$ 11.33	2.27 $\pm$ 0.61	12.66 $\pm$ 3.84
Medium (3)	22	128.52 $\pm$ 10.42	1.67 $\pm$ 0.46	7.87 $\pm$ 2.90
Small (4)	36	116.24 $\pm$ 11.98	1.33 $\pm$ 0.36	5.73 $\pm$ 1.91
F value		48.369	21.156	25.579
P value		0.000	0.006	0.001

IL-6, interleukin-6, 白细胞介素-6; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor-alpha, 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein, 超敏 C-反应蛋白。IL-6: (1):(2),  $t = 80.748$ ,  $P = 0.006$ ; (1):(3),  $t = 70.157$ ,  $P = 0.007$ ; (1):(4),  $t = 63.216$ ,  $P = 0.005$ ; TNF- $\alpha$ : (1):(2),  $t = 13.143$ ,  $P = 0.001$ ; (1):(3),  $t = 9.434$ ,  $P = 0.003$ ; (1):(4),  $t = 5.748$ ,  $P = 0.004$ ; hs-CRP: (1):(2),  $t = 17.077$ ,  $P = 0.005$ ; (1):(3),  $t = 11.372$ ,  $P = 0.006$ ; (1):(4),  $t = 9.691$ ,  $P = 0.005$

**表 3** 急性缺血性卒中组患者治疗前后各项炎症因子和 NIHSS 评分的比较( $\bar{x} \pm s$ )

**Table 3.** Comparison of various inflammatory cytokines and NIHSS score in patients with acute ischemic stroke before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	N	IL-6 (ng/L)	TNF- $\alpha$ ( $\mu$ g/L)	hs-CRP (mg/L)	NIHSS (score)
Pre-treatment	90	132.21 $\pm$ 12.13	1.79 $\pm$ 0.53	8.99 $\pm$ 3.49	12.64 $\pm$ 2.52
Post-treatment	90	109.33 $\pm$ 12.70	1.37 $\pm$ 0.52	4.16 $\pm$ 2.69	7.74 $\pm$ 4.13
t value		8.303	6.266	10.058	7.774
P value		0.005	0.002	0.004	0.006

IL-6, interleukin-6, 白细胞介素-6; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor-alpha, 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein, 超敏 C-反应蛋白; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表

损伤作出的炎症-纤维增生性反应的结果。近年来,在缺血性卒中的病理过程中,血管损伤引起的炎症反应及炎症进一步引起的血管内皮损伤受到广泛关注。脑组织缺血后,包括巨噬细胞在内的炎症细胞分泌的炎症因子如 IL-6、TNF- $\alpha$  等可以促进肝脏 hs-CRP 的产生,并可影响脑组织基质金属蛋白酶(MMPs)的生成<sup>[9-10]</sup>,后者可使血-脑脊液屏障通透性增加,促进炎症反应。已有研究表明,血清 IL-6 水平升高与脑卒中严重程度和患者预后明显相关。因此,IL-6 可以作为梗死灶部位炎症反应程度的一项预测指标<sup>[11]</sup>。发生腔隙性梗死时,血清 TNF- $\alpha$  水平升高与神经功能缺损程度明显相关,并可通过激活白细胞黏附分子的表达而促使大脑穿支动脉发

生闭塞<sup>[12]</sup>。在本研究中,我们测定了急性缺血性卒中患者血清急性期炎症标志物,并对不同神经功能缺损程度患者和治疗 1 周后炎症标志物的变化进行分析,结果显示:急性缺血性卒中组患者血清 IL-6、TNF- $\alpha$  和 hs-CRP 水平均明显高于对照组,并与神经功能缺损程度之间具有一致性。提示急性缺血性卒中患者血清炎症因子水平与梗死灶大小密切相关,梗死灶体积越大、炎症因子水平升高越明显,此与其他相关研究结果基本一致<sup>[13-14]</sup>。推测其原因可能为:急性缺血性卒中患者梗死灶体积越大,局部炎症反应越严重,引起的免疫应答反应越强烈,而产生的炎症因子越多,表达水平亦明显升高;而且炎症因子可以通过促进兴奋性氨基酸的释放,进而激活补体,并刺激血管内皮细胞进一步加重缺血性脑损伤。急性缺血性卒中组患者经药物治疗 1 周后,随着 NIHSS 评分降至接近轻度损伤上限值时,血清炎症因子水平亦明显下降。由此可见,在缺血性卒中急性期监测 IL-6、TNF- $\alpha$  和 hs-CRP 表达变化,既有助于判断病灶大小、病情严重程度,又可间接判断疗效和预测预后。鉴于本研究病例数较少,上述结论尚有待循证医学证据的支持。

综上所述,缺血性卒中急性期血清 IL-6、TNF- $\alpha$  和 hs-CRP 表达变化可以反映梗死灶体积和神经功能缺损程度;测定上述 3 种炎症因子水平,同时结合 NIHSS 评分,有助于评价缺血性卒中的严重程度、判断疗效、预测预后。

### 参 考 文 献

- [1] Dalal PM, Bhattacharjee MA, Vairale JY. WHO-global stroke initiative-mumbai stroke registry: a report on incidence of first-ever-stroke during resurvey 2009. *Int J Stroke*, 2012, 7:E3.
- [2] Sun H, Zou X, Liu L. Epidemiological factors of stroke: a survey of the current status in China. *J Stroke*, 2013, 15:109-114.
- [3] Zhang P, Huang Z, Gui Y, Zhu B, Niu X, Yan H, Yue X, Li T, Xu Y. Correlation between levels of serum homocystein, high sensitivity C-reactive protein and subtypes of large-artery atherosclerosis ischemic stroke. *Life Science J*, 2013, 10:3145-3149.
- [4] Zeng LL, Chen SD. Advance in research of biomarker in stroke. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 11:171-174. [曾丽莉, 陈生弟. 脑卒中生物学标志研究进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2011, 11:171-174.]
- [5] Ren MS, Wang YS, Zhang MY, Wang L. Observation of IL6 and TNF- $\alpha$  in elderly acute ischemic stroke patients. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2007, 7:471-472. [任美书, 王玉顺, 张明义, 王琳. 老年急性缺血性脑卒中患者血清白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  的观察. *中国现代神经疾病杂志*, 2007, 7:471-472.]

- [6] Zhang MY, Han JY, Zhang Y, Dai ZH. The effect of serum tumor necrosis factor- $\alpha$  on the prognosis of patients with acute ischemic cerebral stroke. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2007, 7:268-271. [张明义, 韩俊英, 张蕴, 戴志华. 血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 对急性缺血性脑卒中患者预后的影响. *中国现代神经疾病杂志*, 2007, 7:268-271.]
- [7] Chinese Neurological Society, Chinese Neurosurgical Society. Diagnostic essentials of all kinds of cerebrovascular diseases. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 1996, 29:379-380. [中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点. *中华神经科杂志*, 1996, 29:379-380.]
- [8] Pullicino P, Nelson RF, Kendall BE, Marshall J. Small deep infarcts diagnosed on computed tomography. *Neurology*, 1980, 30:1090-1096.
- [9] Castillo J, Rodriguez I. Biochemical changes and inflammatory response as markers for brain ischemia: molecular markers of diagnostic utility and prognosis in human clinical practice. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 17(Suppl 1):7-18.
- [10] Huang Y, Zhou GX, LI XY. The effect of interleukin and matrix metalloproteinase on the vulnerability of carotid atherosclerotic plaque and cerebral infarction. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 12:349-353. [黄燕, 周广喜, 李秀艳. 白细胞介素和基质金属蛋白酶对颈动脉粥样硬化斑块易损性及脑梗死的影响. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12:349-353.]
- [11] Nakase T, Yamazaki T, Ogura N, Suzuki A, Nagata K. The impact of inflammation on the pathogenesis and prognosis of ischemic stroke. *J Neurol Sci*, 2008, 271:104-109.
- [12] Sotgiu S, Zanda B, Marchetti B, Fois ML, Arru G, Pes GM, Salaris FS, Arru A, Pirisi A, Rosati G. Inflammatory biomarkers in blood of patients with acute brain ischemia. *Eur J Neurol*, 2006, 13:505-513.
- [13] Whiteley W, Wardlaw J, Dennis M, Lowe G, Rumley A, Sattar N, Welsh P, Green A, Andrews M, Sandercock P. The use of blood biomarkers to predict poor outcome after acute transient ischemic attack or ischemic stroke. *Stroke*, 2012, 43:86-91.
- [14] Isahaya K, Yamada K, Yamatoku M, Sakurai K, Takaishi S, Kato B, Hirayama T, Hasegawa Y. Effects of edaravone, a free radical scavenger, on serum levels of inflammatory biomarkers in acute brain infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012, 21:102-107.

(收稿日期:2013-08-06)

## 第七届亚洲癫痫外科大会征文通知

为了进一步推进亚洲癫痫外科乃至世界癫痫外科的发展,加强亚洲各国功能神经外科医师的交流合作,提升亚洲癫痫外科在国际学术界的地位,由亚洲癫痫外科学会主办、北京三博脑科医院承办的第七届亚洲癫痫外科大会(7th AESC)拟定于2013年10月25-26日在北京世纪金源香山商旅酒店召开。届时将邀请国内外癫痫外科领域著名专家作专题报告,为该专业的神经内外科及相关学科医师提供交流平台。同期还将举办第六届北京三博国际神经科学论坛。欢迎广大医师积极参加,踊跃投稿。

1. 征文内容 立体脑电图描记术(SEEG);神经网络;颞叶癫痫;颞叶以外癫痫;大脑半球切除术;非切除术包括切断术、大脑皮质双极电凝、多处软脑膜下横切术(MST)、迷走神经刺激术(VNS)、伽马刀治疗和脑深部电刺激术(DBS);术前、术中、术后的抗癫痫药物应用;癫痫持续状态的外科治疗;癫痫的解剖学、影像学、病理学和神经心理学研究;脑电图监测等。

2. 征文要求 尚未在国内外公开发表的论文摘要1份,包括目的、方法、结果、结论四部分;并于文题下注明作者姓名、工作单位(具体到科室)、邮政编码、联系方式 and Email 地址。

3. 投稿方式 (1)Email 投稿,请发送至:aescbeijing@163.com,并于主题中注明会议征文字样。(2)在线投稿,请登录会议网站:www.aescbeijing.org,按要求注册投稿。

4. 联系方式 北京市海淀区香山一棵松50号北京三博脑科医院。联系人:徐珊,刘菲,关宇光。联系电话:(010)62856929,62856913,62856701。传真:(010)62856902。Email 地址:aescbeijing@163.com。详情请登录会议网址http://www.aescbeijing.org。

## 第一届中国小儿神经外科国际大师讲习班通知

欧洲小儿神经外科协会(ESPN)对以欧洲为主的小儿神经外科年轻医师的规范化培训课程(ESPN course)始于1987年,距今有26年的历史。2013年金秋(10月10-23日)的北京,首都医科大学宣武医院神经外科将迎来两位欧洲小儿神经外科协会与国际小儿神经外科协会(ISPN)前任主席、国际著名小儿神经外科大师:Maurice Choux 教授(法国)和 Concezio Di Rocco 教授(意大利),首次专程对中国小儿神经外科医师进行面对面授课培训,并进行手术演示。

联系方式:北京市西城区长椿街45号首都医科大学宣武医院神经外科。联系人:曾高。联系电话:13911239104。Email 地址:zengrogoss@163.com。