DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.17.013
第26卷第17期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 17
1542 2004年9月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Sep. 2004

论著

文章编号:1000-5404(2004)17-1542-03

脑出血患者血清、脑脊液中IL-1β和脑损伤关系的研究

李 玮,徐志熊,王景周,周红杰,王 琳,张莉莉,高 东 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所神经内科,重庆 400042)

提 要:目的 探讨炎性因子IL-1β与脑出血患者神经元损伤的关系。方法 标本来源:脑出血患者53例及对照组25例;依据"脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准"对患者进行神经功能缺损评分;ELISA法测定脑出血急性期(<3 d)及恢复期(>21 d)患者的血清、脑脊液IL-1β、NSE的含量变化。结果 脑出血急性期患者血清、脑脊液中IL-1β水平明显升高,与病情严重程度及NSE含量显著相关。结论 IL-1β变化与脑出血急性期神经细胞损伤有关。

关键词:脑出血;白细胞介素-1β;神经元特异性烯醇化酶
中图法分类号:R392.11;R743.34 文献标识码:A

Relationship of interleukin-1β in serum and cerebrospinal fluid with brain damage in intracerebral hemorrhage patients

LI Wei, XU Zhi-xiong, WANG Jing-zhou, ZHOU Hong-jie, WANG Lin, ZHANG Li-li, GAO Dong (Department of Neurology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: **Objective** To explore the relationship of the changes of IL-1β with hemorrhagic brain injury in intracerebral hemorrhage (ICH) patients. **Methods** Subjects without organic diseases in the central nervous system were divided into ICH group ($n=53$) and control group ($n=25$). The neurological deficiency was accessed by "clinical accessing standard of neurological function in stroke". The serum and cerebrospinal fluid (CSF) were collected during acute phase (<3 d) and recovery phase (>21 d). Neuron-specific enolase (NSE) and IL-1β were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** During the acute phase of ICH, levels of both IL-1β and NSE increased markedly in serum and CSF. During the recovery phase, the levels of IL-1β and NSE in CSF were still higher than those in the control group. Changes of IL-1β level were correlated with the clinical outcomes and NSE levels. **Conclusion** IL-1β may be associated with hemorrhagic brain damage during the acute phase of ICH.

Key words: intracerebral hemorrhage; IL-1β; neuron-specific enolase

影响脑出血后神经损伤的机制十分复杂。除出血破坏及血肿占位效应等直接损伤外,脑出血后的间接损伤可能更为重要。近年研究证实,脑出血后炎症反应参与血肿周围组织损伤[1,2]。白细胞介素-1β(Interlenkin-1β, IL-1β)是具有多向性生物功能的炎症介质,对炎症和免疫反应具有调节作用。本研究主要观察脑出血患者血清和脑脊液中IL-1β含量,以及反应神经元损伤程度的神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)的变化规律,探讨二者相关性,以进一步了解炎性因子IL-1β与神经损伤的关系。

1 材料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 脑出血组(ICH) 为2001年9月至2003年3月本院神经内科住院病人。53例,其中男性34例,女性19例。年龄28~83(60.8±12.9)岁。依据全国第四次脑血管病学术会议诊断标准明确诊断,并经头颅CT(或MRI)检查证实。依据"脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)"[3],将患者病情分为轻型(0~15分)、中型(16~30分)、重型(31~45分)。

1.1.2 对照组 为同期住院患者,25例,其中男性10例,女性15例。年龄18~74(48.3±15.3)岁。经头颅CT(或MRI)除外中枢神经系统器质性疾病,排除心、肝、肾、肺疾病。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 入院次晨7:00空腹抽取肘静脉血4 ml,加入肝素抗凝管中,混匀,置4 ℃冰箱内静置1~2 h后取出离心,取上清液。于同日上午9:00床旁行常规腰椎穿刺术,留取脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)2 ml。标本均放入-70 ℃冰箱保存待测。

基金项目:重庆市卫生局科研基金资助项目(00-1007)
Supported by the Foundation for the Key Scientific Research Project of Bureau of Public Health of Chongqing (00-1007)
作者简介:李 玮(1975-),女,河北省蠡县人,硕士,医师,主要从事急性脑血管病方面的研究。电话:(023)68757363
通信作者:王景周,电话:(023)68757363
收稿日期:2003-10-16;修回日期:2004-06-12

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

于急性期(acute phase)(病程 3 d 内)及恢复期(recovery phase)(> 21 d)各采集血和 CSF 1 次。对照组于入院后 3 d 内采集血和 CSF 1 次。

1.2.2　NSE、IL-1β 含量测定　　采用 ELISA 双抗夹心法。

1.3　统计学方法

测定结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用 SPSS10.0 统计软件进行 t 检验、秩和检验、直线回归分析。

2　结果

2.1　脑出血患者血清和 CSF 中 IL-1β 含量变化

脑出血急性期患者血清和 CSF 中 IL-1β 含量显著高于对照组($P<0.01$); 恢复期患者 CSF 中 IL-1β 有所下降, 但仍高于对照组(表 1)。

表 1　脑出血患者血清和 CSF 中 IL-1β 含量变化(pg/ml)

Tab 1　Changes of IL-1β in CSF and serum of ICH patients (pg/ml)

Group	n	Serum	n	CSF
Acute phase	48	3.57±0.53 **	41	2.32±0.17 **
Recovery phase	27	2.24±0.18	22	2.17±0.12 *
Control	25	2.17±0.17	23	2.08±0.13

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$, *vs* control

2.2　脑出血患者血清和脑脊液中 NSE 含量变化

脑出血急性期患者血清和脑脊液中的 NSE 均较对照组明显升高($P<0.01$)。恢复期患者脑脊液中 NSE 基本降至正常。血清 NSE 与对照组比较无明显差异($P>0.05$)(表 2)。

表 2　脑出血患者血清、脑脊液中 NSE 含量变化(μg/L)

Tab 2　Changes of NSE in CSF and serum of ICH patients (μg/L)

	n	Serum	n	CSF
Acute phase	48	46.93±28.16 **	41	67.95±37.48 **
Recovery phase	27	10.08±0.97	22	13.93±6.21 *
Control	25	9.46±1.31	23	11.87±1.53

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$, *vs* control

2.3　脑出血急性期病情程度与患者血清、CSF 中 IL-1β 和 NSE 含量变化的关系

脑出血急性期患者血清、CSF 中 IL-1β、NSE 含量与患者病情程度相关, 病情程度越重, IL-1β、NSE 升高越明显(表 3、4)。

2.4　脑出血患者血清和脑脊液中 IL-1β 与 NSE 含量的关系

脑出血急性期患者的 IL-1β 及 NSE 含量在血清($r=0.597$)及脑脊液($r=0.698$)中均呈正相关性且差异显著($P<0.01$)。

表 3　不同病情程度脑出血患者急性期血清 IL-1β、NSE 含量

Tab 3　Contents of IL-1β and NSE in ICH patient serum during the acute phase of different courses of illness

Group	n	IL-1β (pg/ml)	NSE (μg/L)
Control	25	2.17±0.17	9.46±1.31
Mild	20	3.24±0.41 *	15.92±1.60 *
Middle	19	3.56±0.34 **	48.03±14.79 **
Severe	9	4.29±0.36 **	113.63±17.82 **

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$, *vs* control

表 4　不同病情程度脑出血患者急性期脑脊液 IL-1β、NSE 含量

Tab 4　Contents of IL-1β and NSE in ICH patient CSF during the acute phase of different courses of illness

Group	n	IL-1β (pg/ml)	NSE (μg/L)
Control	23	2.08±0.13	11.87±1.53
Mild	16	2.27±0.16 *	23.21±2.31 **
Middle	19	2.34±0.14 **	75.47±18.39 **
Severe	6	2.40±0.08 **	163.47±25.72 **

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$, *vs* control

3　讨论

影响脑出血后神经损伤的机制错综复杂。近年的研究证实, 脑出血血肿周围存在炎症反应[1,2], 该反应参与血肿周围组织损害。

在炎症过程中, 白细胞渗出可以吞噬和降解外来物、免疫复合物和坏死组织细胞, 构成机体防御环节; 但同时也可通过释放酶、炎症介质和毒性自由基等引起组织损伤。IL-1 称为淋巴细胞活化因子, 按其结构分为 IL-1α 和 IL-1β 两种。生理情况下主要来源于单核-巨噬细胞, 脑内的神经元、阿米巴样小胶质细胞、星形细胞和血管内皮细胞也可少量合成。脑损伤后血液中的单核细胞进入脑内, 也可能是脑内 IL-1 的来源之一。其主要作用是参与 T 和 B 细胞的增殖分化, 刺激造血细胞, 参与炎症反应, 是一个重要的炎性介质, 也是炎症反应中的一个共同因子。

IL-1β 是具有多向性生物功能的炎症介质, 对炎症和免疫反应具有调节作用。近来研究表明 IL-1β 是参与缺血性脑损伤的介质之一[4,5]。脑外伤、中枢神经系统感染、蛛网膜下腔出血等病变亦有 IL-1β 的参与。但对其在出血性脑损害中主要发挥何种作用尚缺乏了解, 仍需进一步探讨。本实验结果显示: 脑出血急性期患者血清和 CSF 中 IL-1β 含量显著升高; 脑出血恢复期患者 CSF 中 IL-1β 虽有下降但仍显著高于对照组, 患者病情越重 IL-1β 升高越明显, 初步提示 IL-1β 升高与神经损伤有关。

NSE 与中枢神经系统疾病的关系已引起国内外学者的极大关注。研究证实 NSE 的升高与中风、癫痫等多种神经系统疾病病情严重程度及预后相关[6~8]。本实验就患者神经功能缺损评分与血清及脑脊液中的 NSE 含量的关系进行研究。研究表明: 脑出血急性期患者血清、脑脊液中的 NSE 含量明显高于对照组。急性期血液、脑脊液中 NSE 水平与病情严重程度显著正相关, 即病情越重, NSE 含量越高。恢复期患者 NSE 水平多降至正常。少数病情危重患者脑脊液中 NSE 含量仍显著高于对照组。由此进一步证实了 NSE 是一个敏感的特异性反应神经元损伤程度的指标, 尤其是脑脊液中 NSE 含量可以更直接反应神经细胞损伤的状况。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

对 IL-1β 与 NSE 含量变化进行相关性检验，显示 IL-1β 与 NSE 含量变化呈明显正相关。由此我们从患者病情程度及 NSE 含量变化两方面证实：脑出血患者脑 IL-1β 含量升高参与了神经损伤的病理生理过程。

炎症反应对于组织损伤具有双重的影响作用，如何对脑出血后的炎症反应进行合理调控，减少炎性因子的神经损伤作用，还需要进行进一步深入探讨。

参考文献：

[1] Gong C, Hoff J T, Keep R F. Acute inflammatory reaction following experimental intracerebral hemorrhage in rat[J]. Brain Res, 2000, 871(1): 57－65.

[2] Xue M, Del Bigio M R. Intracerebral injection of autologous whole blood in rats: time course of inflammation and cell death[J]. Neurosci Lett, 2000, 283(3): 230－232.

[3] 中华神经外科学会. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381－383.

[4] Holmin S, Mathiesen T. Intracerebral administration of interleukin-1β and induction of inflammation, apoptosis, and vasogenic edema[J]. J Neurosurg, 2000, 92(1): 108－120.

[5] Wang X, Barone F C, Aiyar N V, *et al*. Interleukin-1 receptor and receptor antagonist gene expression after focal stroke in rats[J]. Stroke, 1997, 28(1): 155－162.

[6] Herrmann M, Curio N, Jost S, *et al*. Release of biochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue is associated with short and long term neuropsychological outcome after traumatic brain injury[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 70(1): 95－100.

[7] De Giorgio C M, Heck C N, Rabinowicz A L, *et al*. Serum neuron specific enolase in the major subtypes of status epilepticus[J]. Neurology, 1999, 52(4): 746－749.

[8] Wunderlich M T, Ebert A D, Kratz T, *et al*. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage[J]. Stroke, 1999, 30(6): 1190－1195.

（编辑 栗 嘉）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2004)17-1544-02

脑脊液置换对结核性脑膜炎患者病情康复的影响

Effects of exchange of cerebrospinal fluid on functional recovery in patients with tuberculous meningitis

黄志玉，高 唱，王景周，王 琳，周红杰 （第三军医大学大坪医院野战外科研究所神经内科，重庆 400042）

我科对结核性脑膜炎住院患者在常规抗痨治疗基础上，进行了脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)置换和鞘内注药，取得了较好临床疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择自 1999 年 5 月至 2002 年 1 月住我院的结核性脑膜炎患者 63 例。全部病例符合临床诊断标准。其中脑膜炎 39 例，脑膜脑炎 24 例。有颅内高压表现 38 例，脑膜刺激征 27 例，视神经乳头水肿 21 例，结核中毒症状 9 例，意识障碍 17 例，精神症状 12 例，颅神经麻痹 7 例，偏瘫 5 例，下肢截瘫 3 例，尿潴留及尿失禁 2 例，癫痫 8 例。将全部病例分为对照组和治疗组。治疗组 35 例，男 21 例，女 14 例，年龄 28～66 (41.6±15.7)岁。对照组 28 例，男 17 例，女 11 例。年龄 26～68 (42.3±14.8)岁；两组病例在性别、年龄、病情程度、伴发疾病、住院时间等无显著差异($P>0.05$)。

1.2 方法

两组患者均采用常规治疗与护理。①对照组：通过静脉及口服途径给药，采用常规三联抗结核药(异烟肼 0.6 g/d，静脉滴注；利福平 450 mg/d，口服；盐酸乙胺丁醇 750 mg/d，口服)治疗。②治疗组：在以上常规治疗同时，行 CSF 置换疗法。即腰穿时在常规脱水基础上放出 CSF 5～10 ml，分别测定 CSF 常规、生化、TB-PCR、抗酸染色找抗酸杆菌等。然后用等量生理盐水注入蛛网膜下腔内：每注入 2 ml，回抽 1 ml，缓慢注入生理盐水后，再回抽 CSF 10 ml；再用以上方法将生理盐水 10 ml 注入蛛网膜下腔内，再回抽 CSF 10 ml；最后生理盐水 10 ml 加异烟肼 0.1 g，地塞米松 5 mg 鞘内注射，注入方法同前。每隔 2～3 d 治疗 1 次，症状消失可 1 周 2 次，体征消失后 1～2 周 1 次，直至 CSF 检查基本正常。

1.3 疗效评定

用 Barthel 指数评定患者日常生活能力；CSF 压力和常规、生化，患者症状、体征，判断功能恢复情况。入院及出院时各评定 1 次。此外，病程 6 个月时患者复诊，通过常规查体及头颅 CT 扫描，确定患者是否遗留语言障碍、颅神经麻痹、脑积水、二便障碍、肢体瘫痪等后遗症。

1.4 统计学处理

采用 t 检验。

2 结果

入院时两组患者的 Barthel 指数和腰穿 CSF 压力、蛋白含量均十分接近，无显著差异($P>0.05$)。出院时两组各项指标有所改善，且治疗组与对照组差异显著($P<0.01$)，见表 1。

（下转 1548 页）

作者简介：黄志玉(1970－)，女，湖北省荆州市人，主管护师，主要从事神经疾病的康复与护理方面的研究。电话：(023)68757343

收稿日期：2003-10-16；修回日期：2004-06-18

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net