

高血压脑出血后血浆脂联素浓度变化及其与炎症因子相关性研究

王 宏,王文宏*,游 洋,苏 正

(东南大学医学院附属中大医院神经外科,江苏 南京 210009)

[摘要] 目的:高血压脑出血后血浆脂联素浓度变化及其与炎症因子相关性研究。方法:选择 43 例脑出血患者及 30 例对照组患者,用酶联免疫法检测其入院后第 1、2、3、5、7 天的血浆脂联素浓度及入院时白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)浓度,放射免疫法检测高敏 C-反应蛋白(CRP)浓度,分析高血压脑出血后血浆脂联素与炎症因子之间的相关性。结果:患者脑出血后,血浆脂联素浓度在 6 h 内明显升高,在 24 h 达高峰,持续 2 d 后逐渐下降。实验组血浆脂联素浓度、CRP、IL-6 及 TNF- α 均不同程度高于对照组。相关分析显示血浆脂联素浓度与炎症因子之间呈正相关。结论:高血压脑出血患者血浆脂联素呈动态变化过程,且可能与 CRP、IL-6 及 TNF- α 共同参与了脑出血后的炎症反应,是脑出血后脑组织损伤的重要机制之一。

[关键词] 血浆脂联素;高血压脑出血;高敏 C-反应蛋白;白介素-6;肿瘤坏死因子- α

[中图分类号] R544.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-4368(2012)03-378-04

The change of plasma adiponectin level and its correlation with inflammatory cytokines after hypertensive cerebral hemorrhage

WANG Hong, WANG Wen-hong*, YOU Yang, SU Zheng

(Department of Neurosurgery, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] **Objective:** To detect the change of plasma adiponectin and its correlation with inflammatory cytokines after hypertensive cerebral hemorrhage. **Methods:** Blood samples of 30 cases in control group and 43 patients with hypertensive cerebral hemorrhage were obtained 1, 2, 3, 5, and 7 days after hospitalization. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and radioimmunoassay were used to measured concentrations of plasma adiponectin, interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). **Results:** After hypertensive cerebral hemorrhage, the level of plasma adiponectin increased immediately within 6 h, reached the peak at 24 h, and decreased gradually after 2 days. The adiponectin concentration was higher in patients with hypertensive cerebral hemorrhage than control group during 7 days. The levels of plasma IL-6, CRP, and TNF- α in patients with hypertensive cerebral hemorrhage were significantly higher than those in control group, and were associated with adiponectin level. **Conclusion:** The change of plasma adiponectin was a dynamic process. Together with IL-6, CRP, and TNF- α , plasma adiponectin may be involved in the inflammatory responses injury after cerebral hemorrhage.

[Key words] plasma adiponectin; hypertensive cerebral hemorrhage; C-reactive protein (CRP); interleukin-6 (IL-6); tumor necrosis factor- α (TNF- α)

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(3): 378-381]

脑出血后继发性炎症反应与原发性血肿直接损伤共同作用,导致脑水肿、血脑屏障破坏及神经组织损伤,诱发细胞死亡或凋亡,从而影响预后^[1-3]。脂联素是近年来发现由脂肪细胞分泌的一种蛋白质,有广泛而活跃的生物学作用,属于可溶性防御

性胶原家族成员^[4]。多项研究表明,脂联素参与糖、脂质代谢,增加胰岛素敏感性,参与炎症反应及抑制动脉硬化的作用。本研究测定高血压脑出血患者血浆脂联素浓度的变化,以及高敏 C-反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,分析其与脑出血的关系,并探讨其临床意义。

[基金项目] 江苏省自然科学基金资助(BK2010419)

*通讯作者, E-mail: wangwenhong@hotmail.com

1 对象与方法

1.1 对象

2010 年 9 月~2011 年 6 月急诊入院的 50 例脑出血患者,纳入标准:①符合第四届全国脑血管病学术会议修订的脑出血诊断标准;②经头颅 CT 和全脑血管造影证实;③年龄≤70 岁;④均为首次出血。排除标准:①脑动脉瘤或血管畸形破裂出血者;②外伤性血肿;③脑肿瘤卒中或者其他部位肿瘤;④脑疝晚期(双侧瞳孔散大)者;⑤合并急慢性炎症以及严重肝肾疾病或其他原因致出、凝血指标异常者。结果 43 例纳入研究范围,男 23 例,女 20 例。平均年龄 56 岁(42~70 岁),脑出血后平均入院时间 2.7 h(0.3~6.0 h)。对照组 30 例是 2010 年 6 月~2011 年 6 月急诊入院除外脑出血伴严重软组织损伤的患者,男 18 例,女 12 例,平均年龄 57 岁(44~70 岁)。排除既往存在神经系统疾病、颅脑损伤、使用抗血小板及抗凝药物或其他系统疾病如尿毒症、肝硬化、恶性肿瘤或慢性的心肺疾病患者。

1.2 方法

记录患者入院时的一般临床资料及实验室资料。对照组血标本在入院时获得,脑出血患者在入院时抽取(标记为第 0 天),并在第 1、2、3、5、7 天早晨 8 点分别留取标本。血标本立即放入无菌 EDTA 试管中,并在 4℃ 3 000 r/min 离心 10 min,收集血浆。血浆储存在-70℃冰箱待检。血浆脂联素、IL-6 及 TNF-α 浓度用酶联免疫法,CRP 用放射免疫法测定。

1.3 统计学方法

所有资料经 SPSS11.0 统计软件处理,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较用 *q* 检验,脂联素与其他变量的关系用 Spearman 相关分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验组与对照组一般资料比较

两组临床资料和实验室检查结果经比较,性别、年龄、体质指数、心率、白细胞计数、血红蛋白含量、血钾含量等无统计学差异。实验组收缩压、舒张压、血糖水平及 D-二聚体明显高于对照组(*P* < 0.01, 表 1)。

2.2 脂联素、CRP、IL-6 及 TNF-α 含量分析

入院时实验组血浆脂联素水平、CRP、IL-6 及 TNF-α 含量均明显高于对照组(表 2)。入院后血浆脂联素水平呈一动态变化过程,其浓度在 6 h 内明显升高,在 24 h 达高峰,持续 2 d 后,逐渐下降。其

浓度在 7 d 内都明显高于对照组(图 1)。

2.3 入院时血浆脂联素与 CRP、IL-6 及 TNF-α 相关性分析

入院时浆脂联素水平与 CRP(*r* = 0.904, *P* < 0.001)、IL-6(*r* = 0.819, *P* < 0.001)及 TNF-α(*r* = 0.845, *P* < 0.001)明显正相关(图 2~4)。

表 1 患者一般临床资料及实验室检查结果

Table 1 General clinical and laboratory characteristics in the patients and controls

	实验组(n=43)	对照组(n=30)
性别(男/女)	23/20	18/12
年龄(岁)	65 ± 12	64 ± 8
体质指数(kg/m ²)	25.5 ± 2.3	24.8 ± 1.8
入院时间(h)	2.7 ± 1.2	2.7 ± 1.5
收缩压(mmHg)	186 ± 25*	138 ± 6
舒张压(mmHg)	102 ± 13*	83 ± 6
心率(次/min)	80.2 ± 16.5	76.9 ± 11.7
体温(℃)	36.9 ± 0.3	36.8 ± 0.3
呼吸频率(次/min)	18 ± 2	18 ± 1
白细胞计数(×10 ⁹ 个/L)	8.8 ± 3.3	8.5 ± 1.4
血红蛋白(g/L)	132.0 ± 12.0	131.5 ± 11.0
血糖(mmol/L)	9.8 ± 1.3*	5.2 ± 1.6
血钾(mmol/L)	3.9 ± 0.5	4.0 ± 0.3
凝血酶原时间(s)	13.2 ± 1.4	12.6 ± 1.0
部分活化凝血酶原时间(s)	36.5 ± 5.6	35.3 ± 4.0
纤维蛋白原(g/L)	4.0 ± 1.5	3.9 ± 0.6
D-二聚体(mg/L)	2.2 ± 0.5*	0.4 ± 0.1

与对照组比较, **P* < 0.01。

表 2 脂联素、CRP、IL-6 及 TNF-α 浓度

Table 2 The concentrations of adiponectin, CRP, IL-6 and TNF-α

	实验组(n = 43)	对照组(n = 30)	<i>P</i> 值
脂联素(μg/ml)	13.70 ± 3.61	5.72 ± 1.52	0.000
CRP(mg/L)	7.20 ± 2.55	5.00 ± 1.33	0.000
IL-6(pg/ml)	67.23 ± 12.26	6.15 ± 2.65	0.000
TNF-α(pg/ml)	126.09 ± 30.55	24.38 ± 11.58	0.000

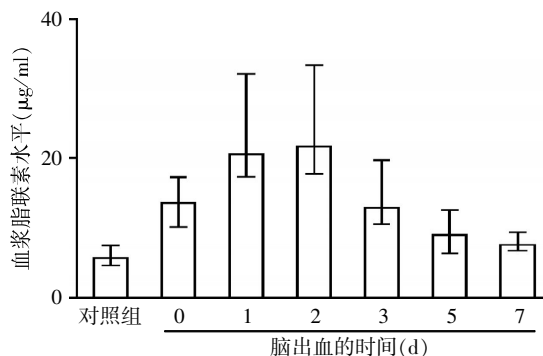


图 1 脑出血后血浆脂联素变化

Figure 1 Change of plasma adiponectin concentration after hypertensive cerebral hemorrhage

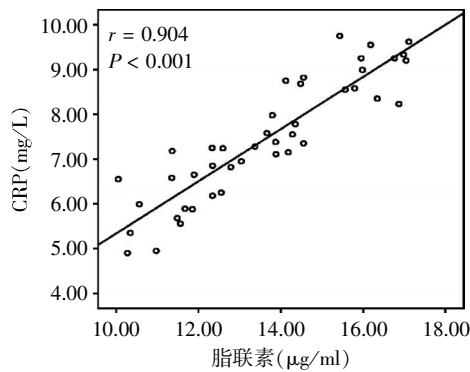


图 2 脑出血后脂联素水平与 CRP 相关性

Figure 2 Correlation of plasma adiponectin level with CRP after hypertensive cerebral hemorrhage

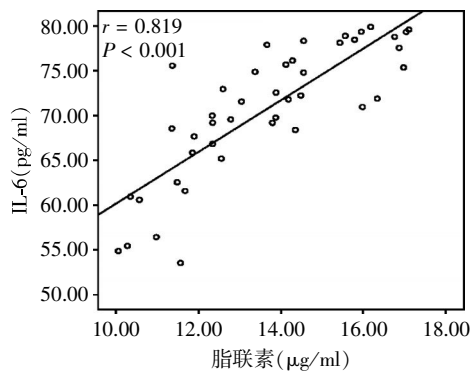


图 3 脑出血后脂联素水平与 IL-6 相关性

Figure 3 Correlation of plasma adiponectin level with IL-6 after hypertensive cerebral hemorrhage

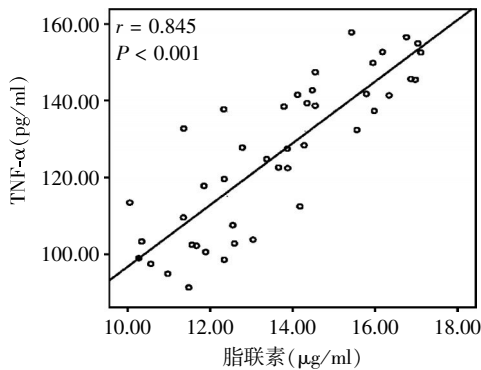


图 4 脑出血后脂联素水平与 TNF-α 相关性

Figure 4 Correlation of plasma adiponectin level with TNF-α after hypertensive cerebral hemorrhage

3 讨论

高血压脑出血是临床常见病,其急性期病死率可达 50%~75%。在脑出血的急性期,多种细胞因子参与继发性脑损伤的病理生理过程^[5-6]。脂联素为脂肪组织特异分泌的一种蛋白,在脂肪细胞中表达丰富。CRP 是一种急性时相反应蛋白,是反映炎症的重要指标,炎症反应时引起 CRP 含量增加,进而激活

补体系统,产生大量终末产物,损伤脑血管内膜^[7]。IL-6 是目前研究较多的一种炎症因子,其中枢神经系统主要来源于神经内皮细胞、活化的星形胶质细胞、小胶质细胞及巨噬细胞等。不同浓度的 IL-6 对中枢神经系统发挥的作用不同:正常神经细胞中低浓度 IL-6 具有中枢介导、神经修复等生理作用,但在脑出血后继发的高浓度 IL-6 参与神经损伤^[8]。TNF-α 主要由单核-巨噬细胞产生,既是能进行免疫调节的细胞因子,也具有广泛的生物学功能。TNF-α 参与机体的生长发育和维持内环境稳定的生理过程,同时又介导感染、创伤及免疫应答反应。TNF-α 表达过量可诱导细胞分泌基质金属蛋白酶,从而分解细胞外基质,包括血管内皮细胞的基底膜,使血脑屏障受损,引发血管源性脑水肿。有学者认为 TNF-α 可能是触动因子,即高血压脑出血对脑组织产生暴发损伤后,免疫细胞与具有免疫潜能的细胞(如血管内皮细胞、星形细胞)被激活后首先表达 TNF-α,然后其他相同或相似的细胞被再激活表达 IL-6 等炎症因子^[9]。

本研究结果显示脑出血后患者血浆脂联素浓度呈动态变化过程,且其 7 d 内浓度高于对照组。本研究结果与 Wang 等^[10]研究结果有相似之处,该研究表明脑出血患者血浆脂联素浓度和脑损害的严重程度及早期病死率存在一定的关系,脑出血患者血浆脂联素浓度高于对照组,并指出脂联素可作为一种早期病死率的独立预测因素。

体内外研究证实,脂联素参与脑损伤的病理生理过程。生理状态下,动物脑皮层和垂体可表达丰富的脂联素^[11-12],而在脑外伤的动物脑皮层亦有高水平的脂联素 mRNA 表达^[13]。本研究发现血浆脂联素浓度与 CRP、IL-6 及 TNF-α 含量呈明显正相关,提示其可能在炎症反应中扮演重要角色。但众多证据表明,脂联素参与抗炎反应^[14-18]。脂联素能阻断 TNF-α 诱导的核转录因子-κB 活性;抑制巨噬细胞内脂质积聚及清道夫受体的表达和活性,进而抑制巨噬细胞向泡沫细胞转变;抑制各种生长因子介导血管中层平滑肌细胞的增殖和向内膜下迁移。也有研究表明生理浓度的脂联素可以减少巨噬细胞分泌 TNF-α 和 IL-6,并以剂量依赖方式抑制 TNF-α 诱导的细胞内黏附因子-1、E-选择素和血管细胞黏附因子-1 在人主动脉内皮细胞表面的表达。因此本文推测脑出血后患者脂联素浓度变化及其与炎症因子之间的可能关系为:①脑出血后血脑屏障破坏,受损脑组织处的脂联素直接释放入血;②通过神经

内分泌系统调节炎症因子,使脂联素含量增高。随着系统消耗,脂联素逐渐降低;③脑出血后脂联素与炎症因子之间无因果关系,可能仅为一种伴发现象。

脂联素的具体作用机制尚未阐明,众多证据表明脂联素与高血压的发生关系密切,进而影响脑出血的发生率,脑出血后脂联素浓度增高,与IL-6及TNF- α 等炎症因子共同参与其后续的病理生理过程,因此进一步阐明脂联素的具体抗炎机制及与高血压的关系,明确脂联素的作用时间窗,开发合理的脂联素类药物,对防治脑卒中及改善脑卒中的预后意义重大。

本研究不足之处在于仅对脑出血后患者的脂联素水平进行了动态的观察,如果对CRP、IL-6及TNF- α 含量进行动态检测,分析与脂联素的动态变化关系,将更进一步明确脂联素的作用及与促炎因子的关系。同时本实验中的对照组如选择健康人群可能会更具有统计学意义。

[参考文献]

- [1] Reuter B, Bugert P, Stroick M, et al. TIMP-2 gene polymorphism is associated with intracerebral hemorrhage [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 28(6): 558-563
- [2] 董晓巧, 俞文华, 张祖勇, 等. IL-11, sICAM-1 和 TNF- α 与脑出血预后的分析 [J]. *中华神经外科*, 2009, 25(1): 46-48
- [3] Huang M, Hu YY, Dong XQ. High concentrations of procoagulant microparticles in the cerebrospinal fluid and peripheral blood of patients with acute basal ganglia hemorrhage are associated with poor outcome [J]. *Surg Neurol*, 2009, 72(5): 481-489
- [4] Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to Clq, produced exclusively in adipocytes [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(45): 26746-26749
- [5] Katsuno M, Yokota H, Yamamoto Y, et al. Increased regional interleukin-4 during the acute stage of severe intracranial disorders [J]. *Neurol Med Chir(Tokyo)*, 2006, 46(10): 471-475
- [6] 金鑫, 赵涵, 王俊芳, 等. β 内啡肽对脑出血患者免疫系统功能的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2003, 83(16): 1409-1412
- [7] Masotti L, Ceccarelli E, Forconi S, et al. Prognostic role of C-reactive protein in very old patients with acute ischaemic stroke [J]. *J Intern Med*, 2005, 258(2): 145-152
- [8] Hemich-Noack P, Prehn JH, Kriegelstein J. TGF beta1 protects hippocampal neurons against degeneration caused by transient global ischemia. Dose-response relationship and potential neuroprotective mechanisms [J]. *Stroke*, 1996, 27(9): 1609-1614
- [9] Taupin V, Toulmond S, Serrano A, et al. Increase in IL-6, IL-1 and TNF levels in rat brain following traumatic lesion. Influence of pre-and post-traumatic treatment with R05 4864, a peripheral-type (P site) benzodiazepine ligand [J]. *J Neuroimmunol*, 1993, 42(2): 177-185
- [10] Wang WH, Yu WH, Dong XQ, et al. Plasma adiponectin as an independent predictor of early death after acute intracerebral hemorrhage [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2011, 412(17-18): 1626-1631
- [11] Wilkinson M, Brown R, Imran SA, et al. Adipokine gene expression in brain and pituitary gland [J]. *Neuroendocrinology*, 2007, 86(3): 191-209
- [12] Psilopanagioti A, Papadaki H, Kranioti EF, et al. Expression of adiponectin and adiponectin receptors in human pituitary gland and brain [J]. *Neuroendocrinology*, 2009, 89(1): 38-47
- [13] Brown R, Thompson HJ, Imran SA, et al. Traumatic brain injury induces adipokine gene expression in rat brain [J]. *Neurosci Lett*, 2008, 432(1): 73-78
- [14] Vaverkova H, Karasek D, Novotny D, et al. Positive association of adiponectin with soluble vascular cell adhesion molecule sVCAM-1 levels in patients with vascular disease or dyslipidemia [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 197(2): 725-731
- [15] Liao W, Yu C, Wen J, et al. Adiponectin induces interleukin-6 production and activates STAT3 in adult mouse cardiac fibroblasts [J]. *Biol Cell*, 2009, 101(5): 263-272
- [16] Lappas M, Permezel M, Rice GE. Leptin and adiponectin stimulate the release of proinflammatory cytokines and prostaglandins from human placenta and maternal adipose tissue via nuclear factor-kappaB, peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma and extracellularly regulated kinase 1/2 [J]. *Endocrinology*, 2005, 146(8): 3334-3342
- [17] Haugen F, Drevon CA. Activation of nuclear factor-kB by high molecular weight and globular adiponectin [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(11): 5478-5486
- [18] Ouchi N, Walsh K. A novel role for adiponectin in the regulation of inflammation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(7): 1219-1221

[收稿日期] 2011-09-26