

# 急性脑出血患者血清 hs-CRP、IL-6 及高迁移率蛋白-1 变化的临床意义

陈聪, 苏庆杰, 吴海荣, 曾超胜, 周经霞, 刘姝

海南省农垦总医院神经内科, 海南 海口 570311

**摘要:** **目的** 观察急性脑出血患者血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白介素(IL-6)及高迁移率蛋白-1(HMGB-1)水平的浓度,探讨它们在急性脑出血患者中的变化特点及临床意义。**方法** 选取 2013 年 9 月至 2014 年 10 月就诊的 80 例急性脑出血患者和 40 例健康者作为本研究的对象,按照患者的病情程度分为重症组和轻症组各 40 例,收集他们入院时、入院后 3、5、9 h 的血液标本,采用酶联免疫吸附法检测患者 HMGB-1 以及 hs-CRP 的含量,比较不同程度病情在不同时间段的 HMGB-1 以及 hs-CRP 含量变化。并且根据 NIHSS 评分评估患者的神经缺损程度。**结果** 与正常对照组比较,重症组患者与轻症组患者的血清 TNF- $\alpha$  以及 IL-6 水平均明显高于正常对照组,差异具有统计学意义( $P$  均  $<0.01$ );脑出血患者血清 HMGB-1 水平以及 hs-CRP 水平的含量在入院后 3、5、9 h 均低于入院时( $P$  均  $<0.05$ ),重症组患者 HMGB-1 水平以及血清 hs-CRP 水平在各时段均明显高于轻症组患者,差异具有统计学意义( $P$  均  $<0.01$ );脑出血患者 NIHSS 评分均明显高于正常对照组,差异具有统计学意义( $P$  均  $<0.01$ ),重症组患者评分高于轻症组( $P$  均  $<0.01$ )。**结论** HMGB-1 以及血清 hs-CRP 在急性脑出血的发展过程中起着重要作用,对于指导临床进行早期治疗和干预有重要意义。

**关键词:** 急性脑出血; 血清 hs-CRP; 白介素-6; 高迁移率蛋白-1

**中图分类号:** R 743 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)05-0621-03

多数学者认为,脑出血是由于患者高血压小动脉硬化引起,并且患者在出现脑出血之后,很有可能会引起患者的器官和组织发生一系列的病理反应,最终导致患者脑组织缺氧缺血。由于伴随着免疫系统的参与,机体分泌出的各种免疫因子以及蛋白在患者脑出血的过程中发挥着重要的作用<sup>[1]</sup>。高迁移率蛋白-1(HMGB-1)作为一种非常重要的炎性介质,可以放大患者的炎症反应,在患者组织损伤以及修复的过程中起着重要的作用,并且可以抑制多种疾病的发生<sup>[2]</sup>。并且还可以减少外界刺激的干扰,有较强的稳定性,所以本次我院通过对急性脑出血患者血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白介素(IL)-6 及 HMGB-1 的检测探讨其具有的意义。

## 1 材料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2013 年 9 月至 2014 年 10 月在我院就诊的 80 例急性脑出血患者和 40 例健康者作为本研究的对象。急性脑出血患者按照患者的病情程度分为重症组和轻症组各 40 例。重症组 40 例,男性 18 例,女性 22 例;年龄 42~67(53.9 $\pm$ 3.8)岁;

病程 6~38(23.0 $\pm$ 5.6)年。轻症组 40 例,其中男性 17 例,女性 23 例;年龄 44~68(55.7 $\pm$ 3.9)岁;病程 2~47(24.2 $\pm$ 7.3)年。纳入标准<sup>[3]</sup>:(1)符合全国脑血管病学术会议制定的脑出血标准;(2)根据 CT 或磁共振成像,确诊为脑出血患者;(3)无脑出血相关疾病病史;(4)心肝肾功能全部正常。排除标准:(1)患者病情发作至送达医院的时间超过 24 h;(2)在入院之前 3 d 使用过激素、抗生素以及免疫性的药物;(3)并发比较严重的心肝肾疾病或者是其他的器官存在严重的损害;(4)自身免疫系统存在缺陷以及有过肿瘤史的患者。正常对照组患者 40 例,男性 15 例,女性 25 例;年龄 46~63(54.89 $\pm$ 2.89)岁。入选标准<sup>[4]</sup>:(1)不存在脑血管疾病的相关症状;(2)经过医生以及影像学的检测,未发现有脑出血现象。排除标准:同重症组和轻症组。整个研究均已得到患者知情同意,并通过我院伦理委员会批准进行,3 组性别、年龄差异无统计学意义( $P$  均  $>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 方法** 收集所有研究对象入院时以及入院后 3、5、9 h 的血液标本 4 ml,血标本于室温自然凝固后,4 $^{\circ}$ C 3 000r/min 离心 8 min,分离血清置 -80 $^{\circ}$ C 温度下保存,进行批量检测。HMGB-1 以及 hs-CRP 的含量检测采用的是酶联免疫吸附法(ELISA),仪器使用

美国 Bio-RAD680 型酶标仪,具体的操作方法严格按照说明书进行,并且同时对所有研究对象进行不同时间点的神经功能缺损评分(NIHSS);血清炎症因子 IL-6 以及 TNF- $\alpha$  水平的检测采用酶联免疫法,仪器使用德国 mio-RAD680 型酶标仪,按照说明书方法检测。

1.3 观察指标 观察不同程度脑出血患者及正常对照组在不同时间点的血清 hs-CRP、IL-6、HMGB-1、NIHSS、TNF- $\alpha$  以及 IL-6 水平变化情况。

1.4 统计学分析 采用 SPSS18.0 软件包进行数据统计。计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,不同时间点及组间比较采用重复测量方差分析;计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验;等级资料的比较采用秩和检验(Wilcoxon 两样本比较法)。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3 组血清 TNF- $\alpha$  以及 IL-6 水平比较 3 组 TNF- $\alpha$  以及 IL-6 水平比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05, P < 0.01$ );重症组患者与轻症组患者的血清 TNF- $\alpha$  以及 IL-6 水平均明显高于正常对照组( $P$  均  $< 0.01$ );重症组患者的血清 TNF- $\alpha$  以及 IL-6 水平明显高于轻症组患者,差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ )。见表 1。

2.2 3 组 HMGB-1 在不同时间段的含量比较 不同脑出血程度的患者 HMGB-1 含量在不同时间点均高于正常对照组,3 组比较差异具有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ );重症组脑出血患者血清 HMGB-1 含量在入院之后的各个时间段均高于轻症组( $P$  均  $< 0.01$ );入院后 3、5、9 h 脑出血患者的血清 HMGB-1 高于入院时,差异具有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ )。见表 2。

2.3 3 组 NIHSS 评分在不同时间段的比较 不同脑出血程度的患者不同时段 NIHSS 评分均高于正常对照组,3 组比较差异具有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ );重症组脑出血患者 NIHSS 评分在入院之后的各个时间段均高于轻症组( $P$  均  $< 0.01$ );脑出血患者在入院后 3、5 h NIHSS 评分均高于入院时,入院后 9 h 低于入院时差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ )。见表 3。

2.4 3 组不同时间段血清 hs-CRP 浓度比较 不同脑出血程度的患者血清 hs-CRP 水平都明显高于正常对照组,3 组比较差异具有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ );重症组脑出血患者血清 hs-CRP 浓度在入院之后的各个时间段均高于轻症组( $P$  均  $< 0.01$ );脑出血患者在入院后 3、5、9 h 血清 hs-CRP 水平均低于入院时,差异具有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ )。见表 4。

表 1 3 组血清 TNF- $\alpha$  以及 IL-6 水平比较

(pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TNF- $\alpha$	IL-6
重症组	40	98.32 $\pm$ 6.12 <sup>#*</sup>	54.89 $\pm$ 5.09 <sup>#*</sup>
轻症组	40	68.21 $\pm$ 4.21 <sup>#</sup>	33.07 $\pm$ 2.72 <sup>#</sup>
正常对照组	40	19.12 $\pm$ 4.07	16.25 $\pm$ 1.95
F 值		8.4106	36.7969
P 值		0.0149	0.0000

注:与正常对照组比较,<sup>#</sup> $P < 0.01$ ;与轻症组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.01$ 。

表 2 3 组 HMGB-1 在不同时间段的含量比较

( $\mu$ g/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	入院时	入院后 3 h	入院后 5 h	入院后 9 h
重症组	40	9.57 $\pm$ 1.20 <sup>#*</sup>	11.89 $\pm$ 2.10 <sup>#*</sup> $\Delta$ 18.67 $\pm$ 2.89 <sup>#*</sup> $\Delta$ 14.03 $\pm$ 2.11 <sup>#*</sup> $\Delta$		
轻症组	40	3.10 $\pm$ 0.78 <sup>*</sup>	5.21 $\pm$ 0.93 <sup>*</sup> $\Delta$ 15.34 $\pm$ 4.21 <sup>*</sup> $\Delta$	6.34 $\pm$ 2.01 <sup>*</sup> $\Delta$	
正常对照组	40	0.98 $\pm$ 0.21	0.98 $\pm$ 0.21	0.98 $\pm$ 0.21	0.98 $\pm$ 0.21
F 值		83.7850	134.9844	178.0017	129.9027
P 值		0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

注:与正常对照组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.01$ ;与轻症组比较,<sup>#</sup> $P < 0.01$ ;与本组入院时比较, <sup>$\Delta$</sup>  $P < 0.01$ 。

表 3 3 组 NIHSS 评分在不同时间段的比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	入院时	入院后 3 h	入院后 5 h	入院后 9 h
重症组	40	13.74 $\pm$ 2.10 <sup>#*</sup>	15.45 $\pm$ 3.21 <sup>#*</sup> $\Delta$ 17.29 $\pm$ 2.78 <sup>#*</sup> $\Delta$	10.75 $\pm$ 2.09 <sup>#*</sup> $\Delta$	
轻症组	40	9.12 $\pm$ 2.01 <sup>*</sup>	11.78 $\pm$ 2.89 <sup>*</sup> $\Delta$ 14.23 $\pm$ 2.19 <sup>*</sup> $\Delta$	8.09 $\pm$ 2.21 <sup>*</sup> $\Delta$	
正常对照组	40	0.78 $\pm$ 0.11	0.78 $\pm$ 0.11	0.78 $\pm$ 0.11	0.78 $\pm$ 0.11
F 值		179.1291	209.9291	196.3490	182.6577
P 值		0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

注:与正常对照组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.01$ ;与轻症组比较,<sup>#</sup> $P < 0.01$ ;与本组入院时比较, <sup>$\Delta$</sup>  $P < 0.01$ 。

表 4 3 组不同时间段血清 hs-CRP 浓度比较

(mg/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	入院时	入院后 3 h	入院后 5 h	入院后 9 h
重症组	40	39.21 $\pm$ 7.21 <sup>#*</sup>	28.21 $\pm$ 3.21 <sup>#*</sup> $\Delta$ 16.56 $\pm$ 4.21 <sup>#*</sup> $\Delta$	5.67 $\pm$ 0.98 <sup>#*</sup> $\Delta$	
轻症组	40	35.12 $\pm$ 3.67 <sup>*</sup>	26.21 $\pm$ 3.12 <sup>*</sup> $\Delta$ 22.15 $\pm$ 3.12 <sup>*</sup> $\Delta$	4.32 $\pm$ 0.17 <sup>*</sup> $\Delta$	
正常对照组	40	3.62 $\pm$ 1.02	3.62 $\pm$ 1.02	3.62 $\pm$ 1.02	3.62 $\pm$ 1.02
F 值		104.2888	46.3177	60.2919	91.4865
P 值		0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

注:与正常对照组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.01$ ;与轻症组比较,<sup>#</sup> $P < 0.01$ ;与本组入院时比较, <sup>$\Delta$</sup>  $P < 0.01$ 。

## 3 讨论

临床上对于脑出血患者的病理研究发现,患者在出现脑出血之后,首先会出现血肿处急性占位的现象,随后会立即在炎症因子的作用下,出现继发性缺血的现象,这是导致患者脑细胞死亡的首要原因<sup>[5]</sup>。很多学者认为,患者神经功能的损伤是导致继发性水肿的主要原因。还有其他多种原因可以造成患者的脑组织出现水肿现象,炎症因子就在这其中发挥着重要的作用。有相关的研究发现,患者的炎性反应参与脑出血发生与发展的过程。在一些研究动物脑出血

的试验中表明,肿瘤坏死因子以及 IL-6 在疾病的发展中发挥着重要作用<sup>[6-7]</sup>。而且 IL-6 的强诱导剂是 TNF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  的分泌可以引起其他炎症因子比如 IL-6 等的释放, TNF- $\alpha$  是炎症反应中的重要介质,其可以影响患者的血管内皮细胞活性并且对血管炎症具有调节的作用。

HMGB-1 作为与 DNA 结合的蛋白质物质,广泛的分布于患者的各种组织及器官之中,具有多种活性,由于脑出血患者的神经功能损伤,坏死的细胞组织在外界作用的干预下,细胞膜会被损坏<sup>[8-10]</sup>,最后导致患者的 HMGB-1 被动的释放到细胞外。HMGB-1 具有调节多种细胞的成熟分化以及迁移等功能,可调节患者免疫功能以及器官多种分泌功能,具有重要的作用。HMGB-1 可以通过多种方式参与患者体内的炎症反应,如:破坏患者的内皮细胞的屏障作用;诱导黏附因子以及多种炎症因子的释放<sup>[11-12]</sup>。在患者脑出血过程中,给予 HMGB-1 抗体,可以透过患者的血脑屏障,抑制患者 HMGB-1 的释放,改善患者的脑水肿状况,降低患者的胶质细胞活化的数量。许多研究结果表明, HMGB-1 抗体可以明显改善患者的脑出血状况。

而且已经有相关的研究证实,血清 hs-CRP 是急性时相蛋白,是炎症发生或者患者的组织受到损伤时的比较敏感的指标,它产生于肝脏。急性脑血管疾病发生之后,会刺激患者的肝脏合成血清 hs-CRP,并且经过比较经典的突进激活补体,消耗患者的补体,最后释放出炎症介质<sup>[13-16]</sup>。本研究结果表明,患者血清 hs-CRP 的含量在脑出血患者中有明显升高的趋势,并且血清 hs-CRP 也会随着脑出血量的增高而随之会有所升高<sup>[17]</sup>。因此,血清 hs-CRP 可作为预测脑出血严重程度及预后的重要指标,对于指导临床进行早期治疗和干预有重要意义。

## 参考文献

[1] 王咏龙,邹晓辉,党利华,等. 依达拉奉对急性脑梗死患者血清 IL-6 和 hs-CRP 表达影响及临床意义[J]. 中外医学研究,2013, 11(22):27-28.

[2] 丁凯宏,班副植,黄承乐,等. 急性胰腺炎患者血清降钙素原、超敏 C 反应蛋白、白细胞介素 6 水平变化及临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(17):2241-2242.

[3] 刘金花,徐吟亚,付波. 血清降钙素原、超敏 C 反应蛋白及白细胞介素 6 在慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者中的临床应用[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(18):2381-2382.

[4] Shishido H, Zhang H, Okubo S, et al. The Effect of Gender on Acute Hydrocephalus after Experimental Subarachnoid Hemorrhage [J]. Acta Neurochi Suppl, 2016, 121:335-339.

[5] 范永熙,单海滨,李兆然. 急性胰腺炎患者血清 PCT、IL-6 和 hs-CRP 水平变化的临床意义[J]. 中国现代医学杂志,2014, 24(10):46-49.

[6] 王治伟,迟琼. 急性胰腺炎患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 hs-CRP 水平变化及临床意义[J]. 白求恩医学院学报,2012, 10(2):85-87.

[7] 谢淋,丁世芳,蒋桔泉,等. 不同时段 PCI 对 STEMI 患者血清 hs-CRP、IL-6 的影响及临床意义[J]. 华南国防医学杂志,2012, 26(3):233-236.

[8] 俞宁,李通,何宁宇,等. 早期高压氧治疗对急性脑梗死患者血清 hs-CRP、IL-6、IL-8、ET-1 的影响及预后的临床分析[J]. 卒中与神经疾病,2012, 19(3):156-158.

[9] 杨春伍,刘爱举,余年,等. 微创颅内血肿清除术联合依达拉奉治疗老年急性高血压性脑出血疗效分析[J]. 神经损伤与功能重建,2012, 7(4):282-285.

[10] Hasegawa Y, Suzuki H, Uekawa K. Characteristics of cerebrovascular injury in the hyperacute phase after induced severe subarachnoid hemorrhage[J]. Transl Stroke Res, 2015, 6(6):458-466.

[11] 郭凌,胡刚,曹梦娟. PCT、hs-CRP 及 IL-6 的水平变化对急性胰腺炎的临床意义[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2014, 12(23):1471-1474.

[12] 邵伯云. 重症肺炎并发 ARDS 患者血清高迁移率族蛋白 B1 水平及其与病情严重程度的关系[J]. 中国临床研究,2015, 28(2):167-169.

[13] 杨越,赵轲,顾大东. 老年无症状性脑梗死患者颈动脉粥样硬化及其血清 Hcy、hs-CRP 水平的改变[J]. 中华全科医学,2015, 13(10):1635-1637.

[14] 王婧. 血清 IL-6、hs-CRP 和 MMP-9 水平在高血压脑出血患者中的检测价值[J]. 航空航天医学杂志,2015, 26(7):800-801.

[15] 邹治国,刘和俊,周碧蓉. 急性心梗患者介入前后血清炎症细胞因子水平变化与早期预后关系[J]. 安徽医科大学学报,2015, 50(11):1665-1669.

[16] 连晓东,林麒. 血清高敏 C 反应蛋白和白细胞介素 6 水平与脑出血量及神经功能损伤的相关性[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(11):1175-1177.

[17] Bian Y, Zhang P, Xiong Y. Application of the APACHE II score to assess the condition of patients with critical neurological diseases [J]. Acta Neurol Belg, 2015, 115(4):651-656.

收稿日期:2015-12-10 修回日期:2016-02-20 编辑:王海琴