

# 急性脑出血患者血清炎症因子和 C-反应蛋白的动态监测及在病情恶化中的预测价值

荣玉婷, 汤其强, 任明山

**摘要** **目的** 探讨急性脑出血患者血清炎症因子和 C-反应蛋白(CRP)的动态变化及临床意义。**方法** 测定 120 例健康对照者及 120 例急性脑出血患者发病 24 h 内、3、7 d 及 14 d 时血清肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、白介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、CRP 的水平,并分别将这些指标与出血量的大小、病情严重程度进行相关性分析,利用受试者工作特征曲线分析其对急性脑出血病情恶化的临床预测意义。**结果** 急性脑出血患者不同时期内血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、CRP 水平均高于对照组( $P < 0.05$ );血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 CRP 水平与患者脑出血量大小、病情严重程度呈正相关性( $P < 0.05$ );炎症因子和 CRP 的水平对急性脑出血病情的恶化具有显著的预测价值。**结论** 血清炎症因子和 CRP 参与了脑出血的病理生理过程,且这些指标对于患者病情具有重要的预测价值。

**关键词** 脑出血;血清炎症因子;C-反应蛋白;动态监测;预后

**中图分类号** R 743

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2017)08-1192-04  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.08.020

急性脑出血是临床上较为常见的一种脑血管意外,在急性期容易发生迅速的病情变化,出血量大往往意味着预后极差。因此,积极寻找脑出血中判断病情变化和预后转归的指标极其重要。血清炎症因子和 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平的动态监测对研究急性脑出血的病理生理过程和预测疾病的进展具有重要意义。有文献<sup>[1-2]</sup>指出急性脑出血患者的血清炎症因子水平显著升高,且其参与了脑损伤的病理过程。也有文献<sup>[3]</sup>表明,急性脑出血患者的 CRP 水平与脑出血呈明显的相关性,并可作为独立的预后因素<sup>[4]</sup>。该研究动态监测脑出血发生后患者体内多种血清炎症因子浓度水平,包括肿

瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8,并同时动态监测血清 CRP 的浓度水平,研究分析在脑出血病理生理过程中上述炎症因子及 CRP 发挥的作用及对病情的预测价值。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 选取 2014 年 10 月~2016 年 10 月在安徽省立医院神经内科住院治疗的 120 例急性脑出血患者作为观察组,其中男 72 例,女 48 例,年龄 41~82(62.33 $\pm$ 11.36)岁;其中高血压者 85 例,糖尿病者 22 例,血脂异常者 37 例。所有纳入研究的脑出血患者符合全国第四届脑血管病学术会议制定的诊断标准,且在发病后 24 h 内入院,并采用美国通用电气公司制造的 optima 660 型 CT 机进行颅脑 CT 扫描确诊。排除脑梗死、颅内肿瘤、脑血管畸形、蛛网膜下腔出血、脑室出血、混合性脑出血、外伤性颅内出血患者;排除伴有明显肝、肾功能异常或恶性肿瘤患者;排除近期有感染、近 1 个月服用免疫抑制剂、激素或炎症抑制药物的患者;排除肺栓塞、下肢深静脉血栓形成的患者;排除伴有心脏疾病患者;排除凝血功能障碍、月经期女性患者。另选 120 例健康志愿者作为对照组,其中男 68 例,女 52 例,年龄 41~79(61.05 $\pm$ 10.62)岁。两组患者一般情况差异无统计学意义。本实验所有研究对象在了解了本研究的目的、风险等后签署知情同意书,并且本研究已得到安徽医科大学附属省立医院伦理委员会批准。

## 1.2 方法

**1.2.1 血清炎症因子及 CRP 水平的检测** 分 4 次抽取患者空腹静脉血液 2 ml,抽取时间分别为脑出血发病后第 24 h 内、3、7 及 14 d。将标本放置于无菌试管中离心 20 min(20 $^{\circ}$ C, 1 500 r/min)后收集血清,置于 -70 $^{\circ}$ C 待检。对照组在体检时抽取静脉血一次。采用酶联免疫吸附法对脑出血患者的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 CRP 水平进行检测。酶联免疫吸附法试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技有限公司。操作人员对仪器操作规程熟练,所有的操

2017-05-19 接收

基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:81573807)

作者单位:安徽医科大学附属省立医院神经内科,合肥 230001

作者简介:荣玉婷,女,硕士研究生;

任明山,男,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-

mail: po\_tid@163.com

作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

**1.2.2 分组依据** 根据患者在发病 24 h 内的颅脑 CT 片使用多田公式( $\pi/6 \times a \times b \times c$ ) 计算出血量 (ml)。a 为血肿中最大层面的最大直径 (cm), b 为血肿中的最大层面与 a 的垂直直径 (cm), c 为血肿 CT 水平扫描层厚  $\times$  层数。根据出血量大小分三组: 大量脑出血(出血量  $>30$  ml 者) 共 36 例; 中量脑出血(出血量 15 ~ 30 ml 者) 共 44 例; 小量脑出血(出血量  $<15$  ml 者) 共 40 例。为减少测量误差, 所有患者出血量的计算为同一个人操作完成。根据病情严重程度分三组: 轻型(意识状态清楚肌力 III 级以上者) 共 42 例; 中型(中等程度意识障碍肌力 II ~ III 级者) 共 35 例; 重型(重度意识障碍肌力 0 ~ I 级者) 共 43 例。

**1.3 急性脑出血病情恶化的判定** 在脑出血患者入院后的 24 h 内使用美国国立卫生研究院神经功能缺损评分量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS) [5] 对其进行神经功能评分。该量表使用较为简单方便, 1 d 内可进行多次该量表的检查, 几乎不引起疲劳。为提高评分准确性, 每位患者均由两名神经内科医务人员进行评分, 并取两人所评定分数的平均分为该患者得分。将患者发病后 14 d 内 NIHSS 评分增加  $>3$  分或死亡视为疾病恶化。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 16.0 统计学软件进行分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间差异采用独立样本的  $t$  检验。相关性检验采用 Pearson 相关分析,

采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线下面积分析指标对疾病恶化的预测价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 血清炎症因子与 CRP 水平的动态监测** 急性脑出血患者血清炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 CRP 的浓度水平较对照组显著升高( $P < 0.05$ )。根据血清炎症因子和 CRP 动态变化结果可知, 与患者发病 24 h、3、7 d 时相比, 发病 14 d 时的血清炎症因子和 CRP 水平均有显著下降, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 血清炎症因子、CRP 水平与出血量的相关性

统计不同出血量患者发病 24 h 时的血清炎症因子、CRP 水平, 分析其相关性, 结果见表 2。根据表 2 数据结果可知, 不同出血量患者的血清炎症因子和 CRP 水平也各不相同。对二者进行 Pearson 相关分析后, 血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 CRP 水平与出血量大小呈显著正相关性( $P < 0.05$ )。

### 2.3 血清炎症因子、CRP 水平与病情严重程度的相关性

分析急性脑出血患者发病 24 h 时的血清炎症因子、CRP 水平与病情严重程度的关系, 见表 3。根据表 3 结果可知, 急性脑出血患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 CRP 水平越高则病情越重。对二者进行 Pearson 相关分析后, 血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 CRP 水平与疾病严重程度呈正相关性( $P < 0.05$ )。

表 1 各项指标的动态监测( $n = 120$ , pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	TNF- $\alpha$	IL-1 $\beta$	IL-6	IL-8	CRP
观察					
发病 24 h	115.22 $\pm$ 28.36* #	6.91 $\pm$ 2.02* #	56.75 $\pm$ 8.21* #	52.25 $\pm$ 5.51* #	9.25 $\pm$ 1.02* #
发病 3 d	163.25 $\pm$ 27.62* #	7.03 $\pm$ 2.11* #	57.25 $\pm$ 7.33* #	55.37 $\pm$ 4.54* #	9.32 $\pm$ 1.25* #
发病 7 d	110.83 $\pm$ 20.67* #	6.80 $\pm$ 2.13* #	50.15 $\pm$ 7.56* #	47.54 $\pm$ 4.67* #	6.54 $\pm$ 1.36* #
发病 14 d	52.18 $\pm$ 15.33*	5.49 $\pm$ 1.94*	38.77 $\pm$ 5.27*	35.58 $\pm$ 5.42*	4.42 $\pm$ 1.35** #
对照	30.54 $\pm$ 14.27	2.77 $\pm$ 0.85	7.01 $\pm$ 1.75	20.94 $\pm$ 4.14	4.28 $\pm$ 0.37

与对照组比较: \*  $P < 0.05$ ; 与发病 14 d 比较: #  $P < 0.05$

表 2 出血量不同的患者血清炎症因子、CRP 水平的比较 (pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

出血量	少量( $n = 40$ )	中量( $n = 44$ )	大量( $n = 36$ )	$r$ 值	$P$ 值
TNF- $\alpha$	72.20 $\pm$ 30.52	125.15 $\pm$ 27.21*	170.47 $\pm$ 28.54* #	0.702	0.024
IL-1 $\beta$	3.67 $\pm$ 2.14	7.01 $\pm$ 2.45*	11.24 $\pm$ 1.75* #	0.682	0.030
IL-6	25.21 $\pm$ 10.29	55.78 $\pm$ 15.22*	80.72 $\pm$ 12.73* #	0.640	0.046
IL-8	40.54 $\pm$ 8.26	55.77 $\pm$ 8.45*	59.35 $\pm$ 8.55* #	0.635	0.048
CRP	8.12 $\pm$ 0.88	9.30 $\pm$ 0.85*	10.82 $\pm$ 1.02* #	0.828	0.003

与少量出血组比较: \*  $P < 0.05$ ; 与发病 14 d 比较: #  $P < 0.05$

表3 不同疾病分型的急性脑出血患者血清炎症因子、CRP 水平的比较( pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

项目	轻型( n = 42)	中型( n = 35)	重型( n = 43)	r 值	P 值
TNF- $\alpha$	80.22 $\pm$ 35.02	130.21 $\pm$ 30.39*	185.54 $\pm$ 40.55* #	0.814	0.002
IL-1 $\beta$	4.23 $\pm$ 1.65	6.33 $\pm$ 2.22*	12.50 $\pm$ 2.15* #	0.868	0.001
IL-6	40.52 $\pm$ 9.12	53.25 $\pm$ 18.21*	87.65 $\pm$ 26.22* #	0.362	0.029
IL-8	39.22 $\pm$ 8.75	58.16 $\pm$ 7.36*	62.81 $\pm$ 7.29* #	0.468	0.021
CRP	8.21 $\pm$ 0.90	9.12 $\pm$ 0.82*	10.55 $\pm$ 0.92* #	0.569	0.014

与轻型组比较: \* P < 0.05; 与发病 14 d 比较: # P < 0.05

**2.4 血清炎症因子和 CRP 水平的临床意义** 应用 ROC 曲线分析血清炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 CRP 水平对急性脑出血病情恶化的预测价值, 结果见表 4、图 1。根据表 4 结果可知, 血清炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 CRP 水平对急性脑出血患者病情恶化有显著预测价值。

表4 ROC 曲线分析血清炎症因子和 CRP 水平对疾病恶化的预测价值

项目	ROC 曲线	95%	灵敏度	特异度
	下面积	置信区间	(%)	(%)
TNF- $\alpha$ ( pg/ml)	0.800	0.605 ~ 0.995	81.42	68.05
IL-1 $\beta$ ( pg/ml)	0.860	0.628 ~ 1.000	86.65	72.34
IL-6( pg/ml)	0.770	0.562 ~ 0.978	78.41	68.16
IL-8( pg/ml)	0.775	0.564 ~ 0.986	79.20	66.54
CRP( pg/ml)	0.855	0.645 ~ 1.000	90.15	70.29

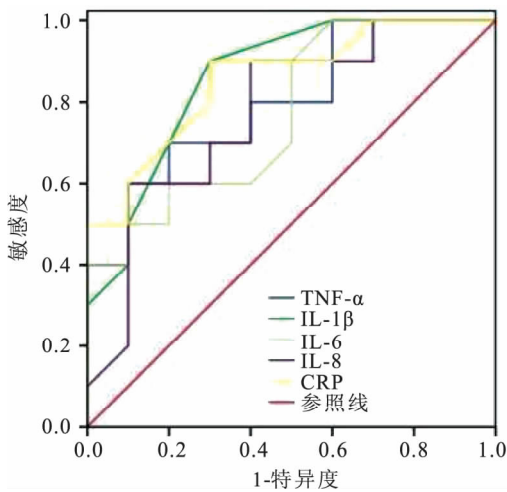


图1 ROC 曲线图

**3 讨论**

在急性脑血管疾病中, 脑出血约占 10% ~ 20%, 是常见的神经系统危急重症, 致残率和死亡率较高。脑出血发病的病理生理机制尚未能完全明确, 目前认为急性脑出血后发生一系列病理生理过程, 包括: ①局部血肿产生占位性效应, 正常脑组织受到直接破坏; ②继发性脑损伤。继发性损伤产生机制的机制复杂且为多种途径, 炎症反应为其中一

个关键的机制。脑出血后除了局部产生炎症反应, 还伴有全身炎症反应。有研究<sup>[6]</sup>指出, 急性脑出血后炎症因子大量释放, 引起脑组织水肿, 并且会在水肿周围出现中性粒细胞聚集, 再次释放各种细胞因子, 加重颅脑损伤。TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等多种炎症因子由体内内皮细胞、星形细胞与胶质细胞释放后诱导炎症效应分子表达, 参与脑出血的病理生理过程<sup>[7]</sup>。此外, IL-17、IL-23 也参与了脑出血后炎症反应过程<sup>[8-9]</sup>。

脑出血后一系列的继发生理和病理损伤在血肿周围组织中发生的变化, 包括脑组织水肿、氧自由基反应、凝血酶的毒性作用、补体激活及炎性损伤反应。这些反应产生的细胞因子诱导 CRP 的产生<sup>[10]</sup>, CRP 产生后不仅是炎症反应的产物, 而且还能加重机体自身的损伤。如 CRP 能够激活补体系统, 造成氧自由基释放增多, 脑血管产生痉挛, 脑血流量因此减少。此外, CRP 水平的增高还可破坏血小板的功能, 影响止血和凝血过程, 从而使脑血流量下降, 进一步加重病情<sup>[11]</sup>。因此, 探讨急性脑出血患者发病后炎症因子和 CRP 水平的动态变化及在病情预测中的价值极其重要。

在本研究中可显示与正常健康人群相比较, 急性脑出血患者血清中的 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 CRP 的浓度水平显著增高, 并且与出血量的多少和疾病严重程度呈正相关性。通过该研究结果可知, 脑出血确实会引起机体产生炎症反应, 释放炎症因子和 CRP, 从而进一步介导炎症反应的发生。此外, 本研究还显示 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 CRP 的浓度水平能够灵敏、快速的反应出脑出血早期脑组织损伤, 对早期神经功能恶化的判断具有较高价值, 其 ROC 曲线下面积的差异无统计学意义, 可通过监测 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 CRP 的浓度水平监测预测早期神经功能恶化, 且具有较高的灵敏度和特异度。且有研究<sup>[12]</sup>显示, 患者入院时的高 CRP 水平是不良预后的独立预测因子, 并且仅与临床出血的严重程度略有关联。

近年来,研究<sup>[13-15]</sup>显示血清炎症因子和 CRP 参与了脑出血的病理生理过程。本研究结果再次证明了 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、CRP 的表达水平与急性脑出血的相关性,并且推测炎症因子和 CRP 的水平对急性脑出血病情的恶化具有显著的预测价值。但具体其作用机制有待于进一步研究。

### 参考文献

- [1] Ewen T, Qiuting L, Chaogang T, et al. Neuroprotective effect of atorvastatin involves suppression of TNF- $\alpha$  and upregulation of IL-10 in a rat model of intracerebral hemorrhage [J]. Cell Biochem Biophys, 2013, 66(2): 337-46.
- [2] Li X, Wang R, Wang X, et al. Relevance of IL-6 and MMP-9 to cerebral arteriovenous malformation and hemorrhage [J]. Mol Med Rep, 2013, 7(4): 1261-6.
- [3] Liu Y, Wang J, Zhang L, et al. Relationship between C-reactive protein and stroke: a large prospective community based study [J]. PLoS One, 2014, 9(9): e107017.
- [4] Di Napoli M, Parry-Jones A R, Smith C J, et al. C-reactive protein predicts hematoma growth in intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 2014, 45(1): 59-65.
- [5] Kwah L K, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [J]. J Physiother, 2014, 60(1): 61.
- [6] Alatas Ö D, Gürger M, Ateşçelik M, et al. Neuron-specific enolase, s100 calcium-binding protein b, and heat shock protein 70 levels in patients with intracranial hemorrhage [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(45): e2007.
- [7] Lan X, Han X, Li Q, et al. Pinocembrin protects hemorrhagic brain primarily by inhibiting toll-like receptor 4 and reducing M1 phenotype microglia [J]. Brain Behav Immun, 2017, 61: 326-39.
- [8] Gopal R, Lin Y, Obermajer N, et al. IL-23-dependent IL-17 drives Th1-cell responses following *Mycobacterium bovis* BCG vaccination [J]. Eur J Immunol, 2012, 42(2): 364-73.
- [9] Waisman A, Hauptmann J, Regen T. The role of IL-17 in CNS diseases [J]. Acta Neuropathol, 2015, 129(5): 625-37.
- [10] Bouki K P, Katsafados M G, Chatzopoulos D N, et al. Inflammatory markers and plaque morphology: an optical coherence tomography study [J]. Int J Cardiol, 2012, 154(3): 287-92.
- [11] Di Napoli M, Godoy D A, Campi V, et al. C-reactive protein in intracerebral hemorrhage time course, tissue localization, and prognosis [J]. Neurology, 2012, 79(7): 690-9.
- [12] Löppönen P, Qian C, Tetri S, et al. Predictive value of C-reactive protein for the outcome after primary intracerebral hemorrhage [J]. J Neurosurg, 2014, 121(6): 1374-9.
- [13] 赵雪艳, 刘红林, 贺维亚, 等. 老年急性脑出血患者脑组织炎症因子、C-反应蛋白表达及临床意义 [J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(10): 2578-80.
- [14] Tapia-Pérez J H, Karagianis D, Zilke R, et al. Assessment of systemic cellular inflammatory response after spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2016, 150: 72-9.
- [15] Wang X M, Zhang Y G, Li A L, et al. Expressions of serum inflammatory cytokines and their relationship with cerebral edema in patients with acute basal ganglia hemorrhage [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(13): 2868-71.

## Dynamic monitoring of inflammatory cytokines and C-reactive protein in patients with acute cerebral hemorrhage and its prognostic value

Rong Yuting, Tang Qiqiang, Ren Mingshan

(Dept of Neurology, The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001)

**Abstract Objective** To explore the dynamic changes of inflammatory cytokines and C-reactive protein (CRP) in patients with acute cerebral hemorrhage and its prognostic value. **Methods** TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 and CRP were measured in 120 healthy persons and 120 patients after the onset of acute cerebral hemorrhage at 24 h, 3, 7 and 14 d. Correlation analyzes were performed respectively between bleeding quantity or serious degree in patients with acute cerebral hemorrhage and the above indicators. Receiver operating characteristic curve was employed to analysis its clinical prediction significance to the deterioration of acute cerebral hemorrhage. **Results** Different periods of serum TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, and CRP in patients with acute cerebral hemorrhage were higher than those in healthy controls ( $P < 0.05$ ). There was a positive correlation between brain bleeding quantity or severity and the contents of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, and CRP in patients with acute cerebral hemorrhage ( $P < 0.05$ ). The inflammatory cytokines and CRP in the patients had its clinical prediction significance to the deterioration of acute cerebral hemorrhage. **Conclusion** The serum levels of inflammatory cytokines and CRP is involved in cerebral hemorrhage in the pathophysiological process, and these indicators have important predictive value for patients.

**Key words** cerebral hemorrhage; inflammatory cytokines; C-reactive protein; dynamic monitoring; prognosis