

急性脑梗死患者血清白介素 -18 动态改变的临床研究

杨 职, 黄 帆, 张 慧, 刘秀琴

(茂名市人民医院神经内科, 广东 茂名 525000)

摘 要:【目的】了解急性脑梗死患者血清白介素 -18(IL-18)动态改变的临床意义。【方法】采用 ELISA 方法动态测定了 46 例急性脑梗死患者和 30 例健康对照者的血清 IL-18 含量。【结果】急性脑梗死患者的血清 IL-18 水平在发病后的第 1 天为 (178 ± 41) ng/L, 第 7 天为 (104 ± 34) ng/L, 均明显高于健康对照组 (65 ± 14) ng/L, P 均 < 0.01 , 而发病后的第 14 天 (88 ± 36) ng/L 和第 21 天 (72 ± 33) ng/L 则与健康对照组之间均无统计学上的差异 (P 均 > 0.05); 患者第 1 天的血清 IL-18 水平明显高于第 7、14、21 天的血清 IL-18 水平 (P 分别 < 0.05 , 0.01 和 0.01); 患者第 7 天的血清 IL-18 水平高于第 21 天的 IL-18 含量 ($P < 0.05$); 而其他各组之间的比较则无明显的统计学意义。【结论】结果提示 IL-18 可能参与了急性脑梗死急性期的发病过程, 动态观察患者的 IL-18 含量变化可能有助于监测急性脑梗死的病情变化。

关键词 脑梗死, 急性; 白细胞介素 -18; 酶联免疫吸附

中图分类号 R741

文献标识码 A

文章编号 1672-3554(2004)04-0368-03

Clinical Study on Dynamic Change of Serum Interleukin-18 (IL-18) Levels in Patients with Acute Cerebral Infarction

YANG Zhi, HUANG Fan, ZHANG Hui, LIU Xiu-qin

(Department of Neurology, Maoming People's Hospital, Maoming 525000, China)

Abstract: 【Objective】To investigate the clinical significance of dynamic change of serum interleukin-18 (IL-18) levels in acute cerebral infarction (ACI) patients. 【Methods】The serum IL-18 levels in 46 patients with ACI on 1st, 7th, 14th, 21st day after the onset and in 30 healthy subjects were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). 【Results】The serum IL-18 levels in the patients with ACI on the 1st and 7th day were significantly higher than that in the healthy subjects (178 ± 41 ng/L, 104 ± 34 ng/L vs 65 ± 14 ng/L, both $P < 0.01$). However, the serum IL-18 levels on the 14th (88.37 ± 35.56 ng/L) and 21st day (72 ± 33 ng/L) after onset of ACI were not significantly different compared to those of healthy subjects (all $P > 0.05$). The serum IL-18 levels on the 1st day were significantly higher than that on the 7th, 14th, and 21st day ($P < 0.05$, 0.01 and 0.01 , respectively). The serum IL-18 levels in patients with ACI on the 7th day after the onset were significantly higher than that on the 21st day ($P < 0.05$). There was no significant difference among the other groups. 【Conclusion】The serum IL-18 levels are significantly elevated in the patients with ACI, which suggests that IL-18 may play an important role in the pathogenesis of ACI, and probably be a prognostic factor of ACI.

Key words: cerebral infarction, acute; interleukin-18; ELISA

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2004, 25(4): 368 - 370]

白细胞介素 -18(interleukin-18, IL-18) 是一种新的细胞因子, 1995 年由 Okamura 等^[1] 从中毒性休

克小鼠肝脏中克隆到的一种由应激诱导的蛋白, 主要由活化的巨噬细胞产生, 其作用是促进 T 细胞增

收稿日期 2004-03-03

基金项目 广东省自然科学基金资助 (Q1894)

作者简介: 杨 职 (1962 -), 男, 广东茂名人, 学士, 副主任医师; 黄 帆, 通讯作者, 中山大学附属第一医院神经科, 博士, 副教授, 基金负责人, 主要从事脑血管病的基础和临床研究。

殖,诱导免疫活性细胞分泌干扰素 γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素1转化酶(ICE)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、细胞内黏附分子-1(ICAM-1),抑制IL-4和IL-10的产生,增强NK及THL细胞的细胞毒活性,加强FasL介导的细胞毒效应。它在高血压病^[2,3]等疾病中明显升高。Zaremba等^[4]报道,缺血性脑中风患者起病的24h内血清IL-18含量明显升高,且与患者的血沉、中风评分、脑CT的低密度值成明显的正相关性。本文则通过动态观察46例急性脑梗死患者血清IL-18水平的变化,旨在探讨IL-18在该病中动态改变的临床意义。

1 材料和方法

1.1 研究对象

急性脑梗死患者46例,为2002年11月-2004年1月本院神经内科的住院病人。男29例,女17例,平均年龄67.3岁(46~84岁),按第二届全国脑血管病学术会议制定的标准^[5]诊断,全部经CT证实。其梗死面积平均为 $459\text{ mm}^2 \pm 357\text{ mm}^2$ ($12 \times 23\text{ mm}^2 \sim 68 \times 43\text{ mm}^2$)。梗死的部位为基底节区12例、脑干5例、双侧颞部12例、双侧额叶及顶部15例、小脑2例,患者均有不同程度的意识障碍,其病时间为3~24h不等。发病超过24h者、腔隙性脑梗死患者及观察期内死亡的患者因资料不全而排除在外,1个月内有特殊治疗史(放疗、化疗、手术、生物学制剂治疗等)有感染、肿瘤或可导致免疫改变的其它合并症如胶原性疾病及自身免疫性疾病等均排除在外。所有病例均于发病后第1、7、14、21d抽外周静脉血待测。

健康对照组:30例均为本院健康体检者,男27例,女13例,平均年龄62.7岁(44~73岁),体检无心、肺、脑、肝、肾及结缔组织疾病,未服用过激素及免疫抑制药物。

1.2 IL-18的测定方法^[2,3]

各受试者均空腹采外周静脉血2mL,离心($3\ 000\text{ r/min}$, $4\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min ,离心半径 $r=15\text{ cm}$),取血清于 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 下待测。IL-18测定采用酶联免疫吸附法(ELISA)。ELISA药盒购自法国Diaclone公司(<http://www.diaclone.com>),严格按药盒说明书进行操作。即在96孔板中加入标准品 $100\text{ }\mu\text{L}$,封板后 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 保温90min后洗板,除空白孔外;每孔

加入生物素标记的IL-18抗体 $50\text{ }\mu\text{L}$,封板后 $30\text{ }^\circ\text{C}$ 保温180min,洗板;每孔加入链霉素亲和素-辣根过氧化物酶 $50\text{ }\mu\text{L}$, $30\text{ }^\circ\text{C}$ 下孵育30min,洗板;每孔加入底物(TMB) $100\text{ }\mu\text{L}$,避光 $30\text{ }^\circ\text{C}$ 保温15min。启动酶标仪,每孔加入终止液(H_2SO_4) $10\text{ }\mu\text{L}$ 混匀,即刻在450nm处读数(5min内),以标准品的浓度和吸光度(A)值作标准曲线,从标准曲线中找出各标本的值为测定值。

1.3 统计学处理

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据的检验用F检验,两组之间的比较用q检验,取 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

急性脑梗死患者血清IL-18含量变化见表1。急性脑梗死患者的血清IL-18水平在发病后的第1天和第7日均明显高于健康对照组(P 均 <0.01),而发病后的第14天和第21天的IL-18含量则与健康对照组之间均无统计学上的差异(P 均 >0.05);患者第1天的血清IL-18水平明显高于第7、14、21天的血清IL-18水平(P 分别 <0.05 , 0.01 和 0.01);患者第7天的血清IL-18水平高于第21天的IL-18含量($P<0.05$);而其他各组之间的比较则无明显的统计学意义。

表1 急性脑梗死患者血清IL-18的含量变化

Table 1 The serum IL-18 levels in the patients with acute cerebral infarction ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Group	n	$C_{\text{IL-18}}$
Acute cerebral infarction		
1 st day	46	178 ± 41 ^{1),2),3)}
7 th day	46	104 ± 34 ^{1),4)}
14 th day	46	88 ± 36
21 st day	46	72 ± 33
Health group	30	65 ± 14

$F=23.57$,1) compared with health group, $P<0.01$; 2) compared with 7th day, $P<0.05$; 3) compared with 14th day and 21st day, $P<0.01$; 4) compared with 21st day, $P<0.05$

3 讨论

有研究表明,IL-18可能参与了其他缺血损伤性疾病的发病过程^[2,3];在急性心肌梗死中,它可作为判断病情预后的指标之一,拮抗IL-18可保护缺血的心肌细胞,改善心肌功能^[6]。临床和实验研究

亦表明^[4,7,8],急性缺血和低氧性脑损伤时存在着明显的炎症反应,巨噬细胞和 T 淋巴细胞处于激活状态而释放大量的炎症细胞因子如肿瘤坏死因子、IL-1 β 、IL-18 等。IL-18 在急性梗死性中风患者的急性期明显升高,非腔隙性脑梗死患者的 IL-18 含量明显高于腔隙性脑梗死患者,且 IL-18 的水平与血沉、脑 CT 的低密度体积等均成明显的正相关性,提示 IL-18 在急性脑梗死的病理生理中起着重要的作用^[4]。在急性缺氧性脑损伤的实验研究中也同样发现^[7,8],新生儿鼠在缺氧后 3 h 开始,缺血的大脑组织中 IL-18 的含量、蛋白和 mRNA 的表达即明显升高,到缺氧后 6~14 d 达高峰,且与神经病理的记分、IL-1 β 的改变成明显的正相关性,提示 IL-18 中缺血性脑损伤的病理生理中起着重要的作用。

本文结果显示,急性脑梗死患者的血清 IL-18 水平在发病后的第 1 天和第 7 天均明显高于健康对照组,而发病后的第 14 天和第 21 天的 IL-18 含量则与健康对照组之间均无统计学上的差异;患者第 1 天的血清 IL-18 水平明显高于第 7、14、21 天的血清 IL-18 水平;患者第 7 天的血清 IL-18 水平高于第 21 天的 IL-18 含量;而其他各组之间的比较则无明显的统计学意义;这与 Zarembo 等^[4]报道的结果相似,且与在其他的缺血性疾病中改变的报道也相似^[2,3]。这提示 IL-18 可能参与了急性脑梗死急性期的发病过程,动态观察患者的 IL-18 含量变化可能有助于监测急性脑梗死的病情变化。

IL-18 在急性脑梗死患者的血液中升高,这可能与下列因素有关^[2-4,6-8]:脑动脉由于血栓堵塞,血供减少,脑组织坏死或粥样斑块破溃,导致炎症细胞(组织损伤后的内皮细胞、巨噬细胞等)激活,炎症细胞因子(IL-18、TNF、IL-1 β 等)释放而使血液中 IL-18 升高;脑梗死急性期,大量坏死的脑组织作为化学性的炎症刺激物,诱导机体的免疫活性细胞产生大量的炎性化学介质如 IL-18 等而致急性脑梗死患者 IL-18 含量升高;急性脑梗死发生时,部分患者的血压急剧升高,使血管痉挛,血管内皮细胞损伤,吸引炎症细胞如中性粒细胞、单核巨噬细胞等的聚集,而使这些免疫活性细胞激活,导致炎症细胞因子如 IL-18 等的释放;由于血压的急剧升高,梗死灶周围的脑血管痉挛,脑组织缺血缺氧,机体处于应激状态,可能通过神经-内分泌因素如大量的释放糖皮质激素等,使骨髓中尚未活化、未

释放入血的免疫活性细胞“紧急动员”,加快成熟和分化,大量的释放入血,而分泌大量的炎症细胞因子如 IL-18 等,使其在血液中的浓度升高;病人发生急性脑梗死后,其机体抵抗力下降,可能易遭感染而激活免疫活性细胞如白细胞等产生和释放大量的 IL-18 到血液中;而 IL-18 又刺激产生大量的 IFN-g,进而产生 IL-8、巨噬细胞炎症蛋白-1a(MIP-1a)和单核细胞趋化因子-1(MCP-1)等,上述因子反过来又加快 IL-18 的产生,从而构成一个复杂的炎症反应网络,有可能形成恶性循环,加重患者的病情,经积极地控制脑梗死及并发症,后病情得到缓解,患者血清 IL-18 的含量也随之下降。

综上所述,IL-18 在急性脑梗死时早期即明显升高,经积极的治疗后而逐渐下降,IL-18 可能参与了急性脑梗死的发病过程,动态观察患者的 IL-18 含量可能有助于监测急性脑梗死的病情变化。

参考文献:

- [1] Okamura H, Tsutsui H, Komatsu T, *et al.* Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells [J]. *Nature*, 1995, 378(6552): 88-91.
- [2] 李高松,马中富,黎镇垣,等. 白介素 18 在原发性高血压危象中改变的意义研究 [J]. *热带医学杂志*, 2004, 4(1): 34-36.
- [3] 黎镇垣,马中富,甄慰菽,等. 动态观察高血压患者血清白细胞介素 18 改变的临床意义 [J]. *标记免疫分析与临床* 2003, 10(1): 1-3.
- [4] Zarembo J, Losy J. Interleukin-18 in acute ischaemic stroke patients [J]. *Neurol Sci*, 2003, 24(3): 117-24.
- [5] 王新德. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. *中华神经精神科杂志*, 1988, 21(1): 59.
- [6] Blankenberg S, Luc G, Ducimetiere P, *et al.* Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) [J]. *Circulation*, 2003, 108(20): 9051-65.
- [7] Hedtjörn M, Leverin A L, Eriksson K, *et al.* Interleukin-18 involvement in hypoxic-ischemic brain injury [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(14): 5910-19.
- [8] Jander S, Schroeter M, Stoll G. Interleukin-18 expression after focal ischemia of the rat brain: association with the late-stage inflammatory response [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002, 22(1): 62-70.

(编辑 刘清海)