

• 诊治分析 •

急性缺血性脑卒中患者血清白介素-2、白介素-6
水平与 NIHSS 评分的相关性分析

刘洁泉, 唐叶丽, 陈邦盛, 邱益贤, 马雄涛, 杨磊

【关键词】 脑卒中, 缺血性, 急性; 细胞因子; 神经炎症; 白介素-2; 白介素-6; HINSS 评分

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.09.016

【中图分类号】 R743 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)09-1175-03

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是由各种原因引起的脑血管供血减少, 局限性脑组织缺血缺氧, 甚至病变坏死, 进而出现神经功能缺损和局灶性功能障碍的一种临床疾病^[1]。世界卒中组织(WSO)于 2022 年发布的最新研究报告指出, AIS 具有发病率高、致残率高、病死率高、复发率高及并发症多等特点, 且 AIS 相关统计数值正呈逐年上升趋势^[2]。在 AIS 的发生发展过程中, 炎症反应起着举足轻重的作用。炎症反应按其作用方式分为生物性、免疫性和化学性三类。研究发现, 通过介导免疫炎症反应, 多种细胞因子(cytokine, CK)在 AIS 的发生和发展中扮演了较为关键的角色^[3-4]。临床发现, 白介素-2(IL-2)、IL-6 等 CK 在预测 AIS 的发展和预后方面有着重要的价值^[5]。为此, 本研究对 58 例 AIS 患者的临床资料进行回顾性分析, 旨在筛选出敏感性、特异性高的 CK, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2023 年 2—12 月在宁波市鄞州区第二医院就诊的 58 例 AIS 患者为研究对象, 纳入标准: (1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》指定的诊断标准^[1]; (2)发病时间至就诊、第一次评估美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、行细胞因子系列实验室检查时间均 ≤ 24 h; (3)就诊后立即行头颅 CT 检查排除脑出血, 并于治疗期间完善脑 MRI 检查, 明确存在急性缺血性脑卒中;

(4)发病前无明显心(除外冠心病)、肺、肝、肾疾病, 肿瘤及肢体功能障碍等。排除标准: (1)出血性脑卒中者; (2)1 个月内接受过大型手术和/或有明显创伤者; (3)有其他严重疾病者, 如先天性心脏病、血液系统疾病、免疫性疾病及精神疾病等; (4)肝肾功能严重异常者; (5)急性或慢性传染病者; (6)恶性肿瘤者; (7)临床资料不完整, 病史不详者。其中男 40 例, 女 18 例; 年龄(66.5 ± 12.0)岁。根据患者入院时 NIHSS 评分将患者分为轻度 AIS 组(0~4 分, 29 例)、中度 AIS 组(5~15 分, 24 例)、重度 AIS 组(> 15 分, 5 例)。另选同期在本院其他科室就诊的 50 例非 AIS 患者为对照组, 均行头颅 CT 检查。本研究获得宁波市鄞州区第二医院医学伦理委员会批准, 所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 方法 收集研究对象年龄, 性别, 慢性病病史(高血压、糖尿病、高血脂及冠心病等), NIHSS 评分, IL-2 及 IL-6 指标[患者首次就诊(24 h 内)完成检测]等。

1.3 统计方法 利用 SPSS 23.0 统计软件进行分析。计量数据用均数 $\pm$ 标准差表示, 多组比较采用方差分析, 多重比较采用 LSD-*t* 检验; 计数数据用例数(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 诊断效能分析采用受试者工作特征(ROC)曲线; 相关性分析采用 Pearson 相关性分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料比较 各组性别、年龄、糖尿病史等差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); 各组高血压、高血脂、冠心病占比差异均统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 各组血清炎症因子水平比较 各组血清 IL-2

基金项目: 宁波市鄞州区农业与社会发展科技项目(2023AS026)

作者单位: 315100 宁波, 宁波市鄞州区第二医院

通信作者: 杨磊, Email: yl45897764@126.com

和 IL-6 水平差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),随着 AIS 严重程度上升,患者血清 IL-2 和 IL-6 水平亦呈上升趋势,见表 2。

2.3 血清 IL-2、IL-6 预测 AIS 的效能 血清 IL-2、IL-6 预测 AIS 的曲线下面积(AUC)分别为 0.644(敏感度为 70.7%, 特异度为 60.0%)、0.948(敏感度为 87.9%, 特异度为 92.0%),见表 3。

2.4 AIS 患者血清 IL-2、IL-6 水平与 NIHSS 评分值

的关系 AIS 患者 IL-2、IL-6 水平与 NIHSS 评分呈正相关($r=0.29、0.32$, 均 $P < 0.05$),见图 1~2。

3 讨论

AIS 是各种原因引起的脑血管供血不足导致的脑组织不可逆损伤。本研究 AIS 组患高血压和高血脂的比例高于对照组。这提示在 AIS 防治工作中,首要的是通过健康教育,从源头上降低 AIS 发病率^[1]。

表 1 各组一般资料比较

指标	轻度 AIS 组(n=29)	中度 AIS 组(n=24)	重度 AIS 组(n=5)	对照组(n=50)	$\chi^2(F)$ 值	P 值
年龄(岁)	63.6±11.4	69.3±11.9	71.8±13.6	66.5±11.1	(1.00)	> 0.05
性别[例(%)]					6.85	> 0.05
男	24(82.76)	12(50.00)	4(80.00)	33(66.00)		
女	5(17.24)	12(50.00)	1(20.00)	17(34.00)		
高血压[例(%)]	22(75.86)	20(83.33)	5(100.00)	23(46.00)	15.60	< 0.05
糖尿病[例(%)]	9(31.03)	7(29.17)	2(40.00)	13(26.00)	0.57	> 0.05
高血脂[例(%)]	9(31.03)	8(33.33)	5(100.00)	6(12.00)	20.44	< 0.05
冠心病[例(%)]	2(6.90)	6(25.00)	3(60.00)	11(22.00)	8.76	< 0.05

注:AIS 为急性缺血性脑卒中

表 2 各组 IL-2、IL-6 水平比较

指标	轻度 AIS 组(n=29)	中度 AIS 组(n=24)	重度 AIS 组(n=5)	对照组(n=50)	F 值	P 值
IL-2	1.47±0.96	2.20±1.06	2.51±1.57	1.37±0.63	6.83	< 0.05
IL-6	5.59±8.20	5.90±5.47	15.70±19.14	0.52±0.57	12.34	< 0.05

注:AIS 为急性缺血性脑卒中,IL-2 为白介素-2;IL-6 为白介素-6

表 3 IL-2、IL-6 表达水平评估 AIS 的 ROC 曲线分析

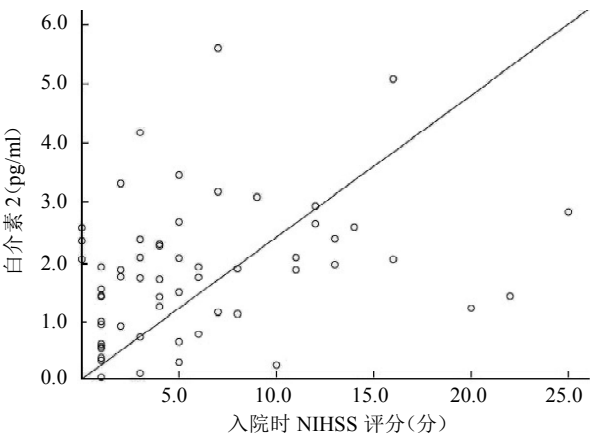
指标	截断值(pg/ml)	AUC	95%置信区间	敏感性	特异性
IL-2	1.385	0.644	0.539 ~ 0.749	0.707	0.600
IL-6	1.355	0.948	0.906 ~ 0.991	0.879	0.920

注:AIS 为急性缺血性脑卒中,IL-2 为白介素-2;IL-6 为白介素-6

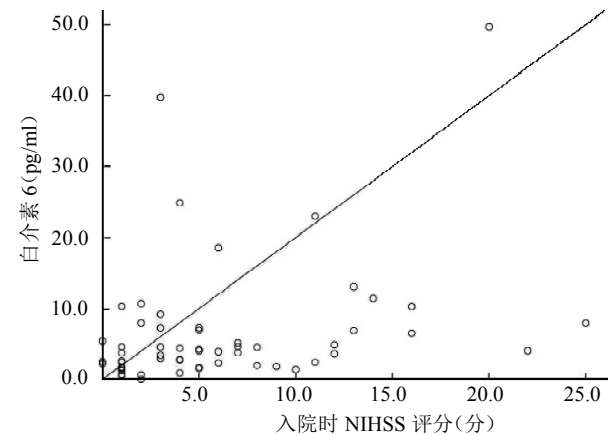
本研究 AIS 患者血清 IL-2 和 IL-6 水平均高于对照组,且随病情严重程度的升高而升高。ROC 分析提示 IL-6 较 IL-2 对 AIS 患者的评价效果更佳。这提示在 AIS 的发生发展过程中,IL-2、IL-6 发挥了

较为重要意义,且 IL-6 的指示效果更佳。但关性分析发现,IL-2、IL-6 水平与 NIHSS 评分虽呈正相关,但 r 值均较低。

IL-2 是一种 α 螺旋型细胞因子,通过与各类受体结合,传递信号影响相关免疫细胞,并与其他细胞因子相互作用,产生协同与拮抗的双重作用及不同效果^[6]。研究发现, AIS 患者血清 IL-2 水平与 AIS 发病率、重症率及 NIHSS 评分有关。这可能与 IL-2 可



注:NIHSS 为美国国立卫生研究院卒中量表
图 1 血清白介素-2 水平与入院 NIHSS 评分的相关分析



注:NIHSS 为美国国立卫生研究院卒中量表
图 2 血清白介素-6 水平与入院 NIHSS 评分的相关分析

促进 NK 细胞增殖^[7],同时影响调节性 T 细胞发挥其免疫作用^[8]有关。针对心血管系统的缺血再灌注研究显示,IL-2 及抗 IL-2 免疫复合物可通过扩增调节性 T 细胞减轻心肌梗死后心脏重构^[9]。动物模型证实,在心肌缺血再灌注病程中 IL-2 表达增加^[10]。由此可知,IL-2 在急性缺血性损伤中具有抗炎作用,并随病情严重程度提高表现出较高表达。多发性硬化小鼠实验发现,小剂量 IL-2 疗法能改善这一由中枢神经系统炎症引起的疾病^[11]。相关研究亦提示,AIS 患者 IL-2 水平与发病时 NIHSS 评分严重程度呈正相关^[12]。IL-2 是否可通过改善神经系统缺血再灌注及炎症,成为治疗 AIS 的潜在策略,有待进一步研究证实。

IL-6 是人体免疫中具有多种免疫调节功能的关键细胞因子。研究证实,抑制 IL-6 在稳定性心血管系统及相关动脉粥样硬化血栓形成等方面有潜在作用^[13]。在脑组织中,IL-6 主要由星形胶质细胞、小胶质细胞及在脑组织损伤或者修复中活化的免疫细胞和神经元产生。故而在急性脑组织损伤和后续脑组织修复过程中常可见 IL-6 表达上调。有研究发现,IL-6 水平与 NIHSS 和 MRS 评分、磁共振图显示的脑梗死面积呈显著正相关^[14]。同时多项研究证实:AIS 患者各时期血清 IL-6 水平有显著差异,血清 IL-6 越高,说明 AIS 患者近期预后越差,可间接反映患者病情严重程度,是发病和预后的独立预测因子^[15-16]。

综上所述,IL-2、IL-6 水平对评估 AIS 患者的病情,协助诊断和治疗有一定帮助。但本研究纳入样本量较少,观察项目有限,未能设置多个时间点进行连续检测等,有待多中心、大样本研究阐明,以便为临床诊断和治疗提供更科学、客观的依据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [2] FEIGINV L, BRAININ M, NORRVING B, et al. World stroke organization (WSO): Global stroke fact sheet 2022[J]. Int J Stroke, 2022, 17(1): 18-29.

- [3] KALRA P, KHAN H, KAUR A, et al. Mechanistic insight on autophagy modulated molecular pathways in cerebral ischemic injury: From preclinical to clinical perspective[J]. Neurochem Res, 2022, 47(4): 825-843.
- [4] JAYARAJ R L, AZIMULLAH S, BEIRAM R, et al. Neuroinflammation: Friend and foe for ischemic stroke[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 142.
- [5] PLUTA R, JANUSZEWSKI S, CZUCZWAR S J. Neuroinflammation in post-ischemic neurodegeneration of the brain: Friend, foe, or both[J]? Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4405.
- [6] POL J G, CAUDANA P, PAILLET J, et al. Effects of interleukin-2 in immunostimulation and immunosuppression[J]. J Exp Med, 2020, 217(1): e20191247.
- [7] KIM M, KIM T J, KIM H M, et al. Multi-cellular natural killer (NK) cell clusters enhance NK cell activation through localizing IL-2 within the cluster[J]. Sci Rep, 2017, 7: 40623.
- [8] MORO A, GAO Z, WANG L, et al. Dynamic transcriptional activity and chromatin remodeling of regulatory T cells after varied duration of interleukin-2 receptor signaling[J]. Nat Immunol, 2022, 23(5): 802-813.
- [9] ZENG Z, YU K, CHEN L, et al. Interleukin-2/anti-interleukin-2 immune complex attenuates cardiac remodeling after myocardial infarction through expansion of regulatory T cells[J]. J Immunol Res, 2016, 2016: 8493767.
- [10] YUAN D S, TIE J J, XU Z C, et al. Dynamic profile of CD4+ T-cell-associated cytokines/chemokines following murine myocardial infarction/reperfusion[J]. Mediat Inflamm, 2019, 2019: 9483647.
- [11] LI J, ZHANG Z, DU S, et al. Interleukin 2 ameliorates autoimmune neuroinflammation by modulating the balance of T helper 17 cells and regulatory T cells in mouse[J]. Ann Clin Lab Sci, 2021, 51(4): 529-534.
- [12] 邢媛,张楠,申致远,等.急性缺血性脑卒中与血浆细胞因子相关性分析研究[J].重庆理工大学学报(自然科学版),2022,36(9):305-311.
- [13] RIDKER P M, RANE M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease[J]. Circ Res, 2021, 128(11): 1728-1746.
- [14] SHAAFI S, SHARIFIPOUR E, RAHMANIFAR R, et al. Interleukin-6, a reliable prognostic factor for ischemic stroke[J]. Iran J Neurol, 2014, 13(2): 70-76.
- [15] 白永莉,王文君,焦海娟.急性缺血性脑卒中患者 PTH、IL-6 表达水平及其与神经功能和近期预后的关系[J].海南医学,2024,35(1):18-23.
- [16] 秦世杰,徐芳,赵明哲,等.炎症细胞因子表达水平与老年缺血性脑卒中患者预后的相关性分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(21):2549-2552.

收稿日期:2024-04-11

(本文编辑:孙海儿)