

# 脑脊液 hs-CRP、IGF-1 及 IL-6 水平与高血压性脑出血神经功能损害程度的相关性

罗 乐 何 俊 刘 刚 杜 琴 魏平波

**【摘要】目的** 探讨脑脊液超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、白介素-6(IL-6)水平与高血压性脑出血病人神经功能损伤程度的关系。**方法** 选择 2017 年 1 月~2019 年 12 月收治高血压性脑出血 164 例和按 4:1 比例匹配同期行蛛网膜下腔神经阻滞采集脑脊液标本但无神经系统疾病的 41 例作为对照组。发病 6 h、48 h、1 周检测脑脊液 hs-CRP、IGF-1、IL-6 水平,采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评定神经损害程度。**结果** 发病 6 h,脑出血病人脑脊液 hs-CRP、IGF-1、IL-6 均明显高于对照组( $P<0.05$ )。发病 48 h,脑脊液 hs-CRP、IGF-1、IL-6 水平及 NIHSS 评分较发病 6 h 均明显提高( $P<0.05$ ),发病 1 周较发病 6 h 均明显降低( $P<0.05$ )。发病 6、48 h,脑脊液 hs-CRP( $r=0.258, P<0.05$ )、IL-6( $r=0.497, P<0.05$ )水平与 NIHSS 评分均呈正相关;发病 1 周,脑脊液 hs-CRP、IL-6 水平与 NIHSS 评分均无明显相关性( $P>0.05$ )。发病 6 h、48 h、1 周,脑脊液 IGF-1 水平与 NIHSS 评分均无明显相关性( $P>0.05$ )。**结论** 脑脊液 hs-CRP、IL-6 与高血压性脑出血病人神经功能损伤程度呈正相,有望作为评估脑出血进展的有效生物学标志物。

**【关键词】** 高血压性脑出血;神经功能损害;脑脊液;超敏 C-反应蛋白;胰岛素样生长因子-1;白介素-6

**【文章编号】** 1009-153X(2021)01-0029-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743.34; Q 786

## Correlation of cerebrospinal fluid levels of hs-CRP, IGF-1 and IL-6 with neurological impairment of patients with hypertensive cerebral hemorrhage

LUO Le, HE Jun, LIU Gang, DU Qin, WEI Ping-bo. Department of Neurosurgery, Mianzhu People's Hospital, Mianzhu 618200, China

**【Abstract】 Objective** To analyze the relationship of cerebrospinal fluid (CSF) levels of high-sensitivity-C reactive protein (hs-CRP), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and interleukin-6 (IL-6) with the neurological impairment of patients with hypertensive cerebral hemorrhage (HCH). **Methods** The CSF levels of hs-CRP, IGF-1 and IL-6 were detected in 146 patients with HCH (HCH group) 6 h, 48 h, and 1 week after onset and in 41 patients without neurological diseases who underwent subarachnoid nerve block and matched by 4:1 ratio using immune transmission turbidimetric method and enzyme-linked immunosorbent assay, respectively. The neurological impairment was assessed by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score 6 h, 48 h, and 1 week after onset. **Results** The CSF levels of hs-CRP, IGF-1 and IL-6 in the HCH group 6 h after onset were significantly higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). The CSF levels of hs-CRP, IGF-1, IL-6 and the NIHSS score in the HCH group, which were significantly lower 1 week after onset than 6 h after onset ( $P<0.05$ ), were significantly higher 48 h after onset than those 6 h after onset ( $P<0.05$ ). CSF levels of hs-CRP and IL-6 were positively correlated with NIHSS score in the patients with HCH 6 h and 48 h after onset ( $P<0.05$ ). CSF level of IGF-1 did not correlate with NIHSS score in the patients with HCH 6 h, 48 h and 1 week after onset ( $P>0.05$ ). **Conclusions** CSF levels of hs-CRP and IL-6 in the patients with HCH are positively correlated with the neurological impairment, which suggests that they may be effective biological markers for evaluating the progress of cerebral hemorrhage.

**【Key words】** Hypertensive cerebral hemorrhage; Cerebrospinal fluid; High-sensitivity C reactive protein; Insulin-like growth factor-1; Interleukin-6; Neurological impairment

高血压性脑出血病死率及致残率较高<sup>[1-3]</sup>,存活病人大多遗留神经功能障碍<sup>[4]</sup>。炎症反应是继发性

脑损害的重要原因<sup>[5]</sup>。超敏 C-反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)可有效反映机体应激程度,胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factors-1, IGF-1)具有脑保护效应<sup>[6]</sup>,白介素-6(interleukin-6)异常上调与脑梗死病人神经损伤程度密切相关<sup>[7]</sup>。本文探讨脑脊液 hs-CRP、IGF-1、IL-6 水平与高血压性脑出血病人神经功能损害的相关

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2021.01.010

作者单位:618200 四川,绵竹市人民医院神经外科(罗 乐、何 俊、刘 刚、杜 琴、魏平波)

通讯作者:魏平波, E-mail: panshe58654@163.com

性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 入组标准:年龄>18 岁;满足中国脑出血诊治指南中高血压脑出血诊断标准<sup>[8]</sup>,出血位于基底节区;首次脑出血;发病时间<6 h;入院时生命体征稳定;病人或家属已签署知情同意书。排除标准:近期有脑卒中史;合并其他影响神经功能疾病;合并严重心肝肾肺功能不全、急慢性感染、凝血功能障碍;脑血管畸形或脑出血破入脑室;存在腰椎穿刺术禁忌症;全身恶性肿瘤;严重内科基础疾病;自身免疫功能障碍;近 1 年内有严重外伤史或重大手术史;孕妇或哺乳期女性。

2017 年 1 月~2019 年 12 月收治符合标准的高血压性脑出血 164 例,其中男 91 例,女 73 例;年龄 43~79 岁,平均(62.71±10.76)岁;发病至入院时间 1~6 h,平均(3.98±1.26)h;脑出血量<15 ml 有 62 例,15~30 ml 有 75 例,>30 ml 有 27 例。按 4:1 比例匹配同期行蛛网膜下腔神经阻滞采集脑脊液标本但无神经系统疾病的 41 例作为对照组,其中男 23 例,女 18 例;年龄 42~76 岁,平均(61.97±11.63)岁。两组性别、年龄无统计学差异( $P>0.05$ )。

1.2 检测方法 脑出血病人发病 6 h、48 h 及 1 周腰椎穿刺术取脑脊液 3 ml;对照组行蛛网膜下腔神经阻滞时采集脑脊液标本 3 ml。室温静置 1 h 以内,超速离心 10 min 取上清液,低温保存待测。免疫透射比浊法测定脑脊液 hs-CRP 水平,试剂盒购自福州迈新生物科技有限公司;双抗体夹心酶联免疫分析法测定 IGF-1、IL-6 水平,试剂盒均购自美国 R&D 公司。

1.3 神经功能评定 发病 6 h、48 h、1 周采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health stroke scale,NIHSS)评定神经损害程度<sup>[9]</sup>。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 24.0 软件处理;计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,采用  $t$  检验和单因素方差分析;计数资料采用  $\chi^2$  检验;采用 Pearson 相关系数分析相关性;检验水准  $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 脑出血病人发病 6 h 脑脊液 hs-CRP、IGF-1 及 IL-6 水平变化 与对照组相比,脑出血病人发病 6 h 脑脊液 hs-CRP、IGF-1、IL-6 水平均明显增高( $P<0.05$ ,表 1)。

2.2 脑出血病人脑脊液 hs-CRP、IGF-1、IL-6 水平及 NIHSS 评分动态变化 发病 48 h,脑脊液 hs-CRP、

表 1 高血压性脑出血病人发病 6 h 脑脊液 hs-CRP、IGF-1、IL-6 水平变化

组别	hs-CRP(mg/L)	IGF-1(μg/L)	IL-6(μg/L)
脑出血组	6.96±2.23*	12.76±3.15*	31.54±7.12*
对照组	1.32±0.45	5.02±1.44	5.65±1.25

注:与对照组相应值比,\* $P<0.05$ ;hs-CRP.超敏 C-反应蛋白;IGF-1.胰岛素样生长因子-1;IL-6.白介素-6

IGF-1、IL-6 水平及 NIHSS 评分较发病 6 h 均明显提高( $P<0.05$ ),发病 1 周较发病 6 h 均明显降低( $P<0.05$ )。见表 2。

2.3 脑出血病人脑脊液 hs-CRP、IGF-1、IL-6 水平与 NIHSS 评分的相关性 发病 6、48 h,脑脊液 hs-CRP( $r=0.258,P<0.05$ )、IL-6( $r=0.497,P<0.05$ )水平与 NIHSS 评分均呈正相关;发病 1 周,脑脊液 hs-CRP、IL-6 水平与 NIHSS 评分均无明显相关性( $P>0.05$ )。发病 6 h、48 h、1 周,脑脊液 IGF-1 水平与 NIHSS 评分均无明显相关性( $P>0.05$ )。

3 讨论

3.1 hs-CRP 与高血压性脑出血病人脑损伤程度的关系 李辉然<sup>[10]</sup>报道 hs-CRP 异常升高是发生高血压性脑出血的危险因素。本文发现,脑出血病人脑脊液 hs-CRP 水平明显高于对照组;而且,脑出血早期 hs-CRP 即明显上升,约 48 h 达高峰,发病 1 周明显降低。这可能与脑出血后脑水肿动态变化有关。研究表明脑出血后脑水肿快速进展,1~2 h 内呈进行性加重,24~48 h 达高峰,持续 1 周左右消退。另外,本文结果显示,发病 6、48 h,脑脊液 hs-CRP 水平与 NIHSS 评分呈正相关。这提示 hs-CRP 参与高血压性脑出血后周围组织水肿形成与炎性反应过程,与脑出血后继发性脑损伤发生密切相关<sup>[11]</sup>。因为脑出血后血肿形成,周围组织局部脑血流量降低,hs-CRP 释放增多,激活及趋化炎症细胞浸润,介导以脑水肿为特征的急性炎症反应,加重神经元损害,导致神经功能损伤,尤其病程活跃期更明显。

3.2 IGF-1 与高血压性脑出血病人脑损伤程度的关系 边立衡等<sup>[12]</sup>研究显示,局灶性脑缺血后分泌大量内源性 IGF-1 与脑损伤程度密切相关。本文发现高血压性脑出血病人脑脊液 IGF-1 水平明显高于对照组,发病 48 h 内达高峰,1 周内降低。原因可能为 IGF-1 参与神经元保护过程,抑制胶质细胞增生及神经元坏死;随脑组织坏死程度增加,血脑屏障通透性提升,机体对 IGF-1 需求增加,引起 IGF-1 重新分布,增加其代谢清除率,外周血 IGF-1 可透过血脑屏

表 2 高血压性脑出血病人脑脊液 hs-CRP、IGF-1、IL-6 水平及 NIHSS 评分动态变化				
评估时间	hs-CRP(mg/L)	IGF-1(μg/L)	IL-6(μg/L)	NIHSS 评分(分)
发病 6 h	6.96±2.23	12.76±3.15	31.54±7.12	13.05±2.57
发病 48 h	10.41±1.14*	16.72±2.57*	37.14±2.63*	14.65±1.64*
发病 1 周	6.54±0.97**	10.51±3.21**	28.67±5.15**	11.14±1.78**

注:与发病 6 h 相应值比,\*  $P<0.05$ ;与发病 48 h 相应值比,#  $P<0.05$ ;hs-CRP. 超敏 C-反应蛋白;IGF-1. 胰岛素样生长因子-1;IL-6. 白介素-6;NIHSS. 美国国立卫生研究院卒中量表

障在转运至脑组织内,保护受累神经细胞,引起脑脊液内 IGF-1 浓度增高。脑组织受损较轻时,IGF-1 浓度异常增加仅均局限于损伤局部;而受损严重时,IGF-1 可弥漫性表达于整个损伤大脑半球,导致脑脊液 IGF-1 浓度上升。但本文相关性分析结果显示脑出血病人脑脊液 IGF-1 浓度与 NIHSS 评分无明显相关性。这与洪明等<sup>[13]</sup>存在差异,可能与样本量局限有关,后续需扩充样本证实。

3.3 IL-6 与高血压性脑出血病人脑损伤程度的关系  
卢俏丽等<sup>[14]</sup>发现,IL-6 异常高表达与脑组织功能受损密切相关。本文发现,脑出血病人脑脊液 IL-6 水平明显高于对照组;发病早期即升高,48 h 达高峰,1 周后逐渐降低。这提示脑脊液 IL-6 可反映高血压性脑出血病人病变进展。另外,本文结果显示,发病 6、48 h,脑脊液 IL-6 水平与 NIHSS 评分呈正相关。原因可能为:高浓度 IL-6 可激活中性粒细胞与血管内皮细胞释放大量促炎介质,趋化于脑组织受损局部,直接损伤血管内皮细胞及神经元细胞,导致脑出血周围组织炎症性浸润,破坏血脑屏障,进一步扩大血肿面积,加重脑组织缺血、缺氧,影响神经功能。

综上所述,高血压性脑出血病人脑脊液 hs-CRP、IGF-1、IL-6 浓度异常增高,与神经功能受损程度密切相关。这提示临床可通过检测脑脊液这些指标的变化预估病人病情变化,以指导临床治疗。

【参考文献】

[1] 贺 鹏,李 冉,罗文凯.硬通道穿刺引流术联合持续腰大池引流术治疗高血压性脑出血破入脑室的疗效[J].中国临床神经外科杂志,2020,25(11):781-782.

[2] 常志锋,王 梅,岳常义,等.经侧裂入路与经颞部皮质入路显微手术治疗高血压性基底节区出血的效果分析[J].中国临床神经外科杂志,2020,25(4):221-222.

[3] 吴春富,梁建广,马思原,等.自制鹭嘴式神经内镜鞘辅助神经内镜手术治疗高血压性脑室出血[J].中国临床神经

外科杂志,2020,25(7):427-429.

[4] Pasi M, Charidimou A, Boulouis G, *et al.* Mixed-location cerebral hemorrhage/microbleeds [J]. Neurology, 2018, 90(2): e119-e126.

[5] 张海垠,黄艳丽. hs-CRP、NSE 在急性脑出血病人诊治过程中的应用价值[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(7): 1119-1121.

[6] 于广亮,高卫丰,万 意. 颅内血肿微创清除术联合吡拉西坦治疗脑出血的疗效及对血清 HMGB-1、IGF-1 水平的影响[J]. 卒中与神经疾病,2019,26(2):178-181.

[7] 张 维,李少泉,彭文龙,等. 血清 IL-6、TNF-α、MMP-9、CRP 水平与高血压脑出血病人预后的相关性分析[J]. 解放军医药杂志,2020,32(3):105-108.

[8] 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. 中国脑出血诊治指南(2019)[J]. 中华神经科杂志,2019,52(12):994-1005.

[9] Young FB, Weir CJ, Lees KR. Comparison of the National Institutes of Health stroke scale with disability outcome measures in acute stroke trials [J]. Stroke, 2005, 36(10): 2187-2192.

[10] 李辉然. 脑出血病人血清 NO、hs-CRP、TNF-α 水平变化 [J]. 山东医药,2017,57(26):47-49.

[11] 张 靖,王 琪. 血清 hs-CRP 及 IL-6 水平与脑出血病人出血量及神经损伤程度的关系[J]. 中国老年学杂志, 2016,36(22):5581-5583.

[12] 边立衡,赵性泉. 急性期胰岛素样生长因子-1 对动脉瘤性蛛网膜下腔出血院内并发症及短期预后的预测作用 [J]. 中国卒中杂志,2019,14(5):414-421.

[13] 洪 明,赵蕾蕾,陈国金. 血清 HMGB1、IGF-1、ficolin-3 在重症颅脑损伤病人中的表达及预后价值[J]. 分子诊断与治疗杂志,2020,12(1):93-98.

[14] 卢俏丽,李 晨,贾志荣. 炎症介质 hs-CRP、IL-6 和 MMP-9 水平与脑微出血的相关性研究[J]. 重庆医学, 2017,46(26):3629-3631.