

急性缺血性脑卒中患者血清 IL-6 水平对神经功能损伤程度及短期预后的影响

乔婷婷^{1,2} 岳保红¹

(1. 郑州大学基础医学院 河南郑州 450000; 2. 黄河水利委员会黄河中心医院 河南郑州 450003)

【摘要】目的 探讨血清白细胞介素-6 (IL-6) 对急性缺血性脑卒中患者神经功能损伤程度及短期预后的影响。方法 选取2023年1月至2024年2月共89例在黄河中心医院首次确诊的急性缺血性脑卒中患者,另取93例健康体检者作为对照组。所有患者入院24小时内完成血液检验、头颅磁共振检查并评估NIHSS评分,根据NIHSS评分将患者分为轻型组、中型组和重型组。患者发病后3个月电话随访了解患者的预后情况,并评估mRS评分。结果 急性缺血性脑卒中组IL-6显著大于健康对照组,差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。随着患者神经功能损伤程度的加重,IL-6水平增高,结果具有统计学意义 ($P<0.05$)。Spearman相关性分析表明,NIHSS评分与IL-6呈正相关, $r=0.4570$, $P<0.0001$ 。年龄、NIHSS评分、IL-6是影响患者3个月预后的因素 ($P<0.05$),3个月mRS评分与IL-6相关性分析,IL-6与3个月mRS评分呈正相关 ($r=0.3529$, $P=0.0007$)。结论 IL-6与急性缺血性脑卒中患者神经功能损伤程度和短期预后有一定的相关性,能够为患者的诊断及治疗提供参考。

【关键词】急性缺血性脑卒中; IL-6; 神经功能损伤程度; 短期预后

Effect of serum IL-6 levels on the degree of neurological impairment and short-term prognosis in patients with acute ischemic stroke

Qiao Tingting^{1,2} Yue Baohong¹

(1. Zhengzhou University School of Basic Medicine Zhengzhou, Henan 450000;

2. Yellow River Conservancy Commission Yellow River Central Hospital Zhengzhou, Henan 450003)

[Abstract] Objective To investigate the effect of serum interleukin-6 (IL-6) on the degree of neurological impairment and short-term outcome in patients with acute ischemic stroke. Methods A total of 89 patients with acute ischemic stroke from January 2023 to February 2024, and 93 healthy medical patients were selected as the control group. All patients completed blood tests, cranial MR and evaluated NIHSS scores within 24 hours of admission, and patients were divided into light, medium and severe groups based on NIHSS scores. Telephone follow-up 3 months after onset to understand the prognosis and evaluate the mRS score. Results IL-6 was significantly greater in the acute ischemic stroke group than in the healthy control group, with a statistically significant difference ($P<0.05$). With the aggravation of the neurological impairment, the IL-6 level increased, and the results were statistically significant ($P<0.05$). Spearman Correlation analysis indicated that the NIHSS score was positively correlated with IL-6, with $r=0.4570$ and $P<0.0001$. Age, NIHSS score, and IL-6 were the factors affecting 3-month outcome ($P<0.05$), the correlation between 3-month mRS score and IL-6, IL-6 and 3-month mRS score ($r=0.3529$, $P=0.0007$). Conclusion IL-6 has a certain correlation with the degree of neurological damage and short-term prognosis in acute ischemic stroke patients, which can provide a reference for the diagnosis and treatment of patients.

[Key words] acute ischemic stroke; IL-6; degree of neurological impairment; short-term prognosis

急性缺血性脑卒中是一种脑部血管忽然堵塞,造成脑组织缺血缺氧引起组织损伤的疾病。它在全球范围内具有高发病率、高患病率、高致残率、高死亡率的特点,给人民的生活带来了沉重的负担^[1,2]。长期慢性炎症引起的血液高凝状态和血栓形成是急性缺血性脑卒中的病理学基础。白介素6 (IL-6) 作为一种重要的促炎因子,在这一过程中发挥着重要作用。IL-6 不仅在急性期可以促进炎症反应,还可能影响神经保护和再生^[3,4]。本研究旨在探讨 IL-6 在急性缺血

性脑卒中的作用,分析其与神经功能损伤及临床预后之间的关系,为进一步研究提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2023 年 1 月至 2024 年 2 月共 89 例在黄河中心医院首次确诊的急性缺血性脑卒中患者和 93 例同期在体检中

心体检的成人。所有急性缺血性脑卒中患者入院 24 小时内完成血液学检查、头颅磁共振检查，并评估美国国立卫生研究所卒中量表 (NIHSS) 评分。

纳入标准:

患者年龄 ≥ 18 岁,均为首次发病,且发病 72h 内入院,符合《中国急性缺血性卒中诊治指南 2023》^[5]相关诊断标准,经头颅MRI等检查确诊。

急性缺血性卒中诊断标准:(1)急性起病;(2)局灶神经功能缺损,少数为全面神经功能缺损;(3)影像学出现责任病灶或症状/体征持续 24h 以上;(4)排除非血管性病因;(5)脑CT/MRI排除脑出血。

排除标准:

- ①合并脑出血及既往有脑卒中病史的患者;
- ②发热及感染的患者,新型冠状病毒感染者;
- ③具有多功能器官衰竭的患者;
- ④自身免疫性疾病患者;
- ⑤近 6 个月口服抗凝药物、避孕药物、雌激素、降脂药物的患者;
- ⑥有恶性肿瘤者;
- ⑦有血液系统疾病如严重贫血、凝血功能障碍者;
- ⑧资料不全及失访的患者。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集

收集患者的临床资料如患者的性别、年龄、吸烟史、饮酒史、收缩压、舒张压以及高血压、糖尿病、冠状动脉疾病患病史。

1.2.2 IL-6 检测

所有患者入院 24 小时内采集静脉血,离心 (3000r/min, 10min)。取血清用全自动化学发光测定仪Ecl8000 检测,试

剂购自深圳普门科技有限公司。

1.2.3 NIHSS评分

根据美国国立卫生研究所卒中量表 (NIHSS) 评分标准,我们对急性缺血性脑卒中患者进行临床神经功能缺损程度评分,根据评分大小分为 3 组:轻型组 ≤ 5 分;5分 $<$ 中型组 ≤ 12 分;重型组 > 12 分。

1.2.4 mRS评分

患者发病 3 个月,电话随访了解患者神经功能恢复情况,并根据改良Rankin量表 (mRS) 进行评分。根据mRS评分分为 2 组,mRS ≤ 2 为预后良好组、mRS > 2 为预后不良组。

1.3 统计学处理

采用SPSS26.0 进行统计学分析,连续变量用均值 \pm 标准差表示,采用独立样本T检验或单因素方差分析,分类变量用卡方检验,用例数或百分数表示。非正态分布资料采用Mann-Whitney U检验或Kruskal-Wallis检验,用中位数和四分位数[M (P25, P75)]表示。利用GraphPad软件 (Prism9) 进行相关性分析,采用Spearman相关分析评估NIHSS评分与炎症指标之间的相关性,P < 0.05 具有统计学意义。

2 结果

2.1 急性缺血性脑卒中组与健康对照组一般资料比较

急性缺血性脑卒中组与健康对照组一般资料比较,如表 1 所示,急性缺血性脑卒中组患高血压、糖尿病、冠心病的概率均显著大于对照组 (P < 0.05),急性缺血性脑卒中组收缩压大于健康对照组 (140VS136, P=0.022)。急性缺血性脑卒中组血清IL-6 表达水平显著大于健康对照组,差异具有统计学意义,如图 1 所示。

表 1 急性缺血性脑卒中组与健康对照组一般资料比较

特征	健康对照组 (n=93)	急性缺血性脑卒中组 (n=89)	t/Z/X ²	P
性别 (男/女) /例 (%)	60 (64.5) /33 (35.5)	58 (65.2) /31 (34.8)	0.008	0.927
年龄/岁	69.91 \pm 10.52	69.39 \pm 12.19	0.309	0.758
吸烟/例 (%)	16 (17.2)	23 (25.8)	2.016	0.156
饮酒/例 (%)	14 (15.1)	23 (25.8)	3.268	0.071
高血压/例 (%)	38 (40.9)	59 (66.3)	11.817	0.001
糖尿病/例 (%)	18 (19.4)	37 (41.6)	10.646	0.001
冠心病/例 (%)	16 (17.2)	37 (41.6)	13.084	0.000
收缩压/mmHg	136.0 (125.5, 150.0)	140.0 (132.0, 157.0)	-2.288	0.022
舒张压/mmHg	82.26 \pm 11.28	85.02 \pm 13.95	-1.473	0.142
IL-6/ (pg/ml)	3.70 (2.15, 5.43)	10.70 (4.16, 32.00)	-6.328	0.000

表 2 不同神经功能损伤程度的患者 IL-6 表达水平比较

	轻型组 (n=54)	中型组 (n=23)	重型组 (n=12)	K	P
IL-6/ (pg/ml)	6.95 (3.45, 17.18)	22.10 (3.70, 38.30)	60.95 (39.35, 77.45)	24.569	0.000

2.2 IL-6 在不同神经功能损伤程度组的表达水平比较

根据 NIHSS 评分，将急性缺血性脑卒中患者分为轻型组 54 人，中型组 23 人，重型组 12 人。随着患者神经功能损伤程度的加重，IL-6 水平增高，结果具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 IL-6 与神经功能损伤程度相关性分析

Spearman 相关性分析显示，NIHSS 评分与 IL-6 呈正相关 ($r = 0.4570$, $P < 0.0001$)，IL-6 随着神经功能损伤程度加重而增高，具有统计学意义，如图 2 所示。

2.4 不同预后状态一般资料比较

根据患病后 3 个月 mRS 评分，将患者分为预后良好组 54 人，预后不良组 35 人。预后不良组与预后良好组比较，性别、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、冠心病、收缩压、舒张压，均无统计学差异 ($P > 0.05$)，预后不良组年龄明显偏大 ($P = 0.004$)，预后不良组 NIHSS 评分明显大于预后良好组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。预后不良组的血清 IL-6 中位数 32.10 (10.50, 59.80) 显著大于预后良好组中位数 6.95 (3.45, 17.18)，如表 3 所示。

2.5 IL-6 与 3 个月 mRS 评分相关性分析

3 个月 mRS 评分与 IL-6 相关性分析，IL-6 与 3 个月 mRS 评分呈正相关 ($r = 0.3529$, $P = 0.0007$)，如图 3 所示。

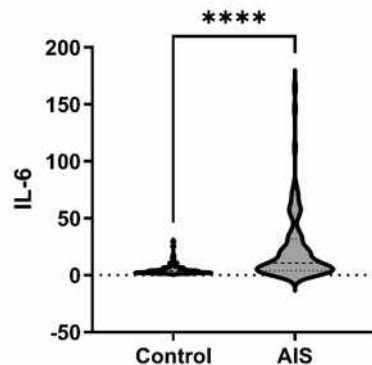


图 1 IL-6 在急性缺血性脑卒中组和健康对照组表达差异

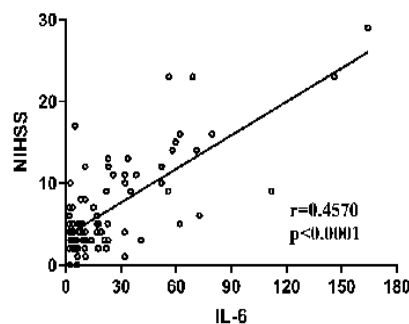


图 2 IL-6 与 NIHSS 评分的相关性分析

表 3 预后良好组与预后不良组一般资料比较

特征	预后良好组 (n=54)	预后不良组 (n=35)	t/Z	P
性别 (男/女) /例 (%)	38 (70.4) /16 (29.6)	20 (57.1) /15 (42.9)	1.637	0.201
年龄/岁	66.44 ± 10.80	73.94 ± 12.95	-2.958	0.004
吸烟/例 (%)	15 (27.8)	8 (22.9)	0.268	0.604
饮酒/例 (%)	15 (27.8)	8 (22.9)	0.268	0.604
高血压/例 (%)	36 (66.7)	23 (65.7)	0.009	0.926
糖尿病/例 (%)	22 (40.7)	15 (42.9)	0.039	0.843
冠心病/例 (%)	18 (33.3)	19 (54.3)	3.838	0.050
收缩压/mmHg	145.69 ± 25.77	153.43 ± 28.11	-1.336	0.185
舒张压/mmHg	84.80 ± 12.39	85.37 ± 16.25	-0.189	0.851
NIHSS	3.50 (2.75, 5.00)	10.00 (6.00, 14.00)	-6.237	0.000
IL-6 (pg/ml)	6.95 (3.45, 17.18)	32.10 (10.50, 59.80)	-4.127	0.000

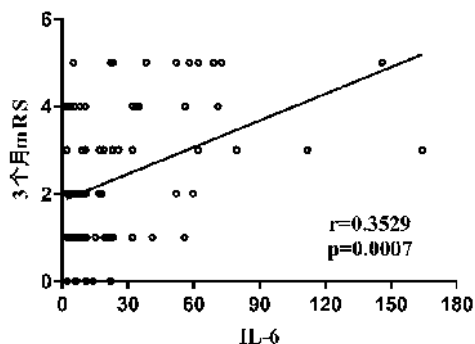


图 3 IL-6 与 3 个月 mRS 评分相关性分析

3 讨论

急性缺血性脑卒中发生后，血液供应不足剥夺了脑细胞的葡萄糖、氧气、ATP，破坏了细胞的稳态，从而引发病理生理过程，包括兴奋毒性、氧化应激、炎症、细胞凋亡和细胞死亡，中风后的炎症不仅局限于受伤的大脑区域，还会持续贯穿整个大脑，全局性脑炎症可能会持续影响中风后不断演变的病理，并影响患者的长期神经预后^[6]。在脑缺血损伤中观察到的炎症过程，即驻留细胞（主要是小胶质细胞）的快速激活，以及中性粒细胞、T 淋巴细胞、单核/巨噬细胞等

进入缺血脑组织,产生大量的促炎介质如IL-6等^[7]。

动脉粥样硬化是造成急性缺血性脑卒中的主要原因。IL-6在急性缺血性脑卒中的形成中起着重要的作用。IL-6通过肝脏、巨噬细胞、平滑肌细胞、内皮细胞、T淋巴细胞等5个通路,促进炎症反应和氧化应激,加速脂质沉积和泡沫细胞形成,从而参与血栓形成和斑块形成,易使斑块破裂。最终,IL-6会加剧动脉粥样硬化的进展^[8]。在缺血缺氧、氧化应激、炎症和血管闭塞等刺激下,IL-6水平升高,部分导致肝脏产生急性期蛋白CRP,从而刺激白细胞募集,形成血栓,最终导致多种心脑血管疾病^[8]。IL-6是一种早期应答分子,在脑卒中的早期阶段急剧增高,参与病灶区炎症的级联反应。它不仅参与局部脑组织损伤,还能够进入血液循环,参与全身性炎症反应。本研究结果显示,急性缺血性脑卒中组IL-6中位数是10.7pg/ml,显著大于健康对照组3.7pg/ml,具有统计学差异($P<0.05$)。与健康对照组相比,急性缺血性脑卒中组IL-6显著增高,表明其体内发生了急性炎症和组织损伤。

IL-6在缺血性脑卒中中具有双重作用,在急性期作为炎症因子,在亚急性期和延长期作为神经营养介质^[4]。IL-6急性缺血性脑卒中时引起炎症损伤,被认为是预后不良的标志

物。其病理机制包括诱导趋化因子表达和细胞内粘附分子的合成,导致炎症免疫级联反应,同时血脑屏障受损导致白细胞浸润^[8]。本研究表明,IL-6在轻型、中型、重型神经功能损伤组的表达是增加的($6.95<22.10<60.95$, $P=0.000$),且具有统计学意义。Spearman相关性分析显示,NIHSS评分与IL-6呈正相关($r=0.4570$, $P<0.0001$)。IL-6水平越高,神经功能损伤程度越重。发病后3个月预后不良组年龄、NIHSS评分显著大于预后良好组,差异具有统计学意义($P<0.05$),预后不良组的患者入院时神经损伤程度更严重。预后不良组的血清IL-6显著大于预后良好组,IL-6与3个月mRS评分呈正相关($r=0.3529$, $P=0.0007$)。该研究表明增高的IL-6与神经功能损伤程度和不良预后有关,与Su J-H等^[8]、Jiang Y等^[9]的研究结果一致。Yao H等^[10]研究表明星形胶质细胞可以分泌IL-6,促进Th1极化为Th2,介导免疫抑制微环境,促进神经发生、血管生成和神经元分化。

综上所述,IL-6与急性缺血性脑卒中的发生相关,IL-6表达水平越高,神经功能损伤程度越严重,患者短期预后不良,IL-6表达水平的监测可以为急性缺血性脑卒中的诊断与治疗提供一定的参考依据。

参考文献:

- [1]Renedo D, Acosta J N, Leasure A C, et al.Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke Across the US From 1990 to 2019[J].JAMA Neurology, 2024, 81 (4): 394-404.
- [2]Tu W-J, Zhao Z, Yin P, et al.Estimated Burden of Stroke in China in 2020[J].JAMA Network Open, 2023, 6 (3): e231455.
- [3]Monsour M, Croci D M, Agazzi S, et al.Contemplating IL - 6, a double - edged sword cytokine: Which side to use for stroke pathology?[J].CNS Neuroscience & Therapeutics, 2022, 29 (2): 493-497.
- [4]Zhu H, Hu S, Li Y, et al.Interleukins and Ischemic Stroke[J].Frontiers in Immunology, 2022, 13: 828447.
- [5]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.中国急性缺血性卒中诊治指南 2023[J].中华神经科杂志, 2024, 27 (6): 523-559.
- [6]Shi K, Tian D-C, Li Z-G, et al.Global brain inflammation in stroke[J].The Lancet Neurology, 2019, 18 (11): 1058-1066.
- [7]Danica Petrovic-Djergovic S N G, David J.Pinsky.Inflammatory disequilibrium in stroke[J].Circulation Research, 2016, 119 (1): 142-158.
- [8]Su J-H, Luo M-Y, Liang N, et al.Interleukin-6: A Novel Target for Cardio-Cerebrovascular Diseases[J].Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 745061.
- [9]Jiang Y, Fan T.IL-6 and stroke recurrence in ischemic stroke[J].Biomarkers in Medicine, 2024, 18 (17-18): 739-747.
- [10]Yao H, Zhang Y, Shu H, et al.Hyperforin Promotes Post-stroke Neuroangiogenesis via Astrocytic IL-6-Mediated Negative Immune Regulation in the Ischemic Brain[J].Frontiers in Cellular Neuroscience, 2019, 13 (13): 201.