

[文章编号] 1007-3949(2007)15-02-0151-02

•研究简报•

不同体积脑梗死患者血清白细胞介素 10 含量动态观察

周琳, 唐震宇, 夏健, 唐海元, 申向民

(中南大学湘雅医院神经内科, 湖南省长沙市 410008)

[关键词] 神经病学; 急性脑梗死; 白细胞介素 10; 脑梗死体积

[摘要] 目的 观察急性脑梗死患者血清白细胞介素 10 含量的动态变化及与梗死体积大小的关系。方法 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测急性脑梗死患者发病后 1 天、3 天、7 天及 14 天的血清白细胞介素 10 水平, 并按病灶大小分为大、中、小脑梗死组, 并进行组间比较。结果 脑梗死后第 1 天, 血清白细胞介素 10 水平与对照组相比差异无显著性, 3 天后开始上升, 7 天时达高峰; 血清白细胞介素 10 水平以大梗死组最明显, 中、小梗死组次之; 14 天时恢复至基础水平。结论 急性脑梗死患者梗死后 3~7 天血清白细胞介素 10 水平显著增高。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

Changes of Interleukin-10 in Patients with Acute Cerebral Infarction of Different Volume

ZHOU Lin, TANG Zhen Yu, XIA Jian, TANG Hai Yuan, and SHEN Xiang-Min

(Department of Neurology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China)

[KEY WORDS] Acute Cerebral Infarction; Interleukin-10; Cerebral Infarct Volume

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the change of interleukin-10 (IL-10) level in patients with acute cerebral infarction (ACI) and its relation with the volume of infarction. **Methods** Patients with ACI were divided into three groups of the large, the midst and the small by the volume of infarction and made group comparison. The serum level of IL-10 was measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) at 1, 3, 7 and 14 days after cerebral infarction. **Results** Compared with control group, the serum level of IL-10 was not increased at 1st day after cerebral infarction, but increased at 3th and 7th day after cerebral infarction, especially in the large size of infarction group, with a maximum increase at 7th day, the midst and the small were lower. The serum level of IL-10 reached the baseline at 14th day. **Conclusion** The serum level of IL-10 is significantly increased from 3 to 7 days after cerebral infarction.

缺血性脑卒中可引起急性炎症反应, 导致炎症细胞因子表达上调, 中性细胞和单核巨噬细胞向组织损伤区迁移。白细胞介素 10 (interleukin 10, IL-10) 是一种抗炎因子, 具有强大的抗炎作用。本实验拟观察急性脑梗死患者血清中 IL-10 含量的变化, 探讨 IL-10 是否参与缺血性脑卒中的炎症反应以及其与梗死灶体积大小的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本组共 44 例, 其中男 24 例, 女 20 例, 年龄 45~91 岁, 平均 61.9 ± 9.4 岁。均为发病 24 h 内住我院的脑梗死患者, 诊断均符合 1995 年全国第四届脑血管病会议制定的标准, 且均在入院后 3 天内行头颅 CT 或 MRI 检查证实。按 Pullicino 公式计算脑梗死体积, 即: 脑梗死体积 (cm^3) = 长 \times 宽 \times CT 扫描阳性

层面数 $\times \pi/6$ 。按脑梗死灶体积大小将病例分为小梗死灶组 ($1.6 \sim 4 \text{ cm}^3$, $n = 14$), 中梗死灶组 ($4.1 \sim 10 \text{ cm}^3$, $n = 15$) 和大梗死灶组 ($> 10 \text{ cm}^3$, $n = 15$)。伴有自身免疫性疾病、恶性肿瘤、感染及严重心、肝、肾疾病或 3 个月内有脑卒中史者均排除在外。对照组为门诊健康体检者 19 例, 其中男 11 例, 女 8 例, 年龄 43~77 岁, 平均 60.9 ± 7.6 岁。

1.2 标本采集

两组在起病后第 1、3、7、14 天分别抽取静脉血 3 mL, 离心后取上层血清于 -20°C 冰箱冻存待测。

1.3 血清白细胞介素 10 测定

采用双抗体夹心酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 测定, 试剂盒购自华美生物工程公司。应用美国 BIO RAD 公司生产的自动酶标仪进行比色分析, 获取样本的吸光度值, 依据标准曲线计算出测定物的浓度值。

1.4 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两样本均数比较用 t 检验, 多样本均数比较用方差分析, 方差不齐用 Tamhane's T_2 检验。

[收稿日期] 2006-09-22 [修回日期] 2007-01-22

[作者简介] 周琳, 博士研究生, 主治医师, 主要研究方向为脑血管病及痴呆, E-mail 为 zhoulin90117@sina.com。唐震宇, 博士研究生, 主要研究方向为脑血管病及痴呆。夏健, 博士, 主治医师, 主要研究方向为脑血管病。

2 结果

脑梗死后第1天,血清IL-10水平与对照组相比差异无显著性;3天后开始上升,约为对照组的3

倍;7天时达高峰,上升约6倍左右,以大面积脑梗死组最明显;14天时恢复至基础水平(表1)。

表1. 不同体积脑梗死患者白细胞介素10含量的比较($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

组别	梗死1天	梗死3天	梗死7天	梗死14天
大梗死组	25.88 \pm 7.24	79.83 \pm 11.19 ^{abc}	154.25 \pm 26.93 ^{abc}	28.92 \pm 9.58
中梗死组	25.82 \pm 6.08	54.75 \pm 12.58 ^{ab}	92.17 \pm 16.11 ^{ab}	26.11 \pm 5.22
小梗死组	25.80 \pm 5.98	34.75 \pm 9.79 ^a	62.17 \pm 10.18 ^a	26.01 \pm 5.42
对照组	25.87 \pm 6.37	25.79 \pm 6.39	25.91 \pm 6.34	25.77 \pm 6.41

a为 $P < 0.001$,与对照组相比; b为 $P < 0.001$,与小面积脑梗死组相比; c为 $P < 0.001$,与中面积脑梗死组相比。

3 讨论

白细胞介素10(IL-10)是与Th2细胞有关的一种细胞因子,可由多种细胞产生,包括T细胞(CD4⁺和CD8⁺)、B细胞、单核细胞、巨噬细胞和树突细胞,具有强大的抗炎作用。IL-10抑制活化的单核巨噬细胞产生IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10自身、IL-12、IL-18、粒单细胞集落刺激因子、粒细胞集落刺激因子、单核细胞集落刺激因子、肿瘤坏死因子、白血病抑制因子和血小板活化因子。IL-10对IL-1和肿瘤坏死因子产生的抑制效应是其抗炎活性的关键所在,因为这两种细胞因子对炎症通路和过程通常具有协同效应,通过诱导次级介质如趋化因子、前列腺素和血小板活化因子来扩大炎症反应^[1]。

多个试验表明IL-10对急性脑梗死具有保护作用。大脑中动脉闭塞30 min和3 h后,侧脑室注射IL-10 1 mg,可减少脑梗死体积20.7%,静脉注射5 mg/h或15 mg/h,可以减少脑梗死体积30.7%^[2]。短暂性全脑缺血后,亚冬眠体温疗法联合应用IL-10对海马CA1区神经元有长时程保护作用^[3]。IL-10基因缺陷小鼠比野生型小鼠脑梗死体积增大约30%;脑皮质培养时,IL-10基因缺陷小鼠对缺氧及缺血缺糖更敏感,而在培养基中加入IL-10后可减轻神经元损害,呈剂量依赖性^[4]。

脑缺血后,IL-10能抑制单核巨噬细胞产生IL-6和肿瘤坏死因子 α ,减少细胞间黏附分子1和基质金属蛋白酶释放^[5-7],调节凋亡蛋白在患者脑脊液中的出现^[8],减轻兴奋性氨基酸毒性作用^[9],抑制诱导型一氧化氮合酶产生^[10]。IL-10对脑梗死有神经保护作用。

本研究表明脑梗死后3天,血清IL-10显著增加,第7天达高峰,第14天恢复至基础水平,以大面积脑梗死组最明显,与梗死体积呈一定的量化关系。

脑缺血后急性炎症反应于24~48 h达高峰^[11],而IL-10于3~7天达高峰,提示IL-10的增加可能是继发于急性炎症反应,梗死体积大炎症反应重,IL-10的水平相应增高对其产生抑制作用,进而产生脑保护作用。

脑缺血后可导致急性炎症反应,IL-10作为一种抗炎因子,对脑梗死有脑保护作用,但脑梗死后IL-10的增加较迟,提示脑梗死后早期应用IL-10可能改善预后,可在今后的研究中做进一步探讨。

[参考文献]

- [1] 任大宾, 孙仁宇. 白介素10的抗炎功能及其分子机制[J]. 国外医学·呼吸系统分册, 2005, 25(3): 175-178.
- [2] Spera PA, Ellison JA, Feuerstein GZ, Barome FC. IL-10 reduces rat brain injury following focal stroke [J]. *Neurosci Lett*, 1998, 251(3): 189-192.
- [3] Dietrich WD, Busto R, Bethea JR. Postischemic hypothermia and IL-10 treatment provide long-lasting neuroprotection of CA1 hippocampus following transient global ischemia in rats [J]. *Exp Neurol*, 1999, 158(2): 444-450.
- [4] Grilli M, Barbieri I, Basudev H, Brusa R, Casati C, Lozza G, et al. Interleukin 10 modulates neuronal threshold of vulnerability to ischemic damage [J]. *Eur J Neurosci*, 2000, 12(7): 2 265-272.
- [5] Yang Z, Zingarelli B, Szabo C. Crucial role of endogenous interleukin-10 production in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Circulation*, 2000, 101: 1 019-026.
- [6] Malefyt RW, Abrams J, Bennet B, Figdor CG, Vries JE. Interleukin 10 inhibits cytokine synthesis by human monocytes [J]. *J Exp Med*, 1991, 174: 1 209-220.
- [7] Silvestre JS, Mallat Z, Tamarat R, Duriez M, Tedgui A, Levy BI. Regulation of matrix metalloproteinase activity in ischemic tissue by interleukin 10: role in ischemia-induced angiogenesis [J]. *Circ Res*, 2001, 89: 259-264.
- [8] Tarkowski E, Rosengren L, Blomstrand C, Jensen C, Ekholm S, Tarkowski A. Intrathecal expression of proteins regulating apoptosis in acute stroke [J]. *Stroke*, 1999, 30: 321-327.
- [9] Grilli M, Barbieri I, Basudev H, Brusa R, Casati C, Lozza G. Interleukin 10 modulates neuronal threshold of vulnerability to ischemic damage [J]. *Eur J Neurosci*, 2000, 12: 2 265-272.
- [10] Gunneth CA, Berg DJ, Faraci FM. Vascular effects of lipopolysaccharide are enhanced in interleukin 10-deficient mice [J]. *Stroke*, 1999, 30: 2 191-196.
- [11] Carci JH, Liu KF, Relton JK. Interleukin 1 receptor antagonist decreases the number of necrotic neurons in rats with middle cerebral artery occlusion [J]. *Am J Pathol*, 1995, 147(2): 1 477-486.

(此文编辑 许雪梅)