

急性脑梗死与 IL-17、IL-10 的关系研究*

吴 伟¹, 许 盼¹, 张慧颖¹, 郝峻巍¹, 金薇娜², 施福东¹, 薛 蓉^{1**}

(1. 天津医科大学总医院 神经内科, 天津 300052; 2. 天津医科大学总医院 神经病学研究所, 天津 300052)

[摘 要] 目的: 探讨急性脑梗死患者血浆中白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-10(IL-10)的含量变化与急性脑梗死的关系。方法: 31 名急性缺血性脑卒中患者为患者组(感染组与非感染组), 同期 15 名体检健康者为对照组, 对两组成员进行神经功能缺损程度评分, 采用酶联免疫吸附法检测患者组发病后第 1、第 3 及第 7 天及对照者外周血血浆中 IL-17、IL-10 的浓度。结果: 与对照组相比, 患者组血浆中 IL-17 水平在梗死后第 1、第 3 及第 7 天时均明显升高($P < 0.05$), 且在第 3 天达峰值; 患者组血浆中 IL-10 水平在脑梗死后第 1 天无明显变化, 第 3 及第 7 天时高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 脑梗后第 3 及第 7 天, 患者组血浆中 IL-17、IL-10 水平随神经功能损害程度加重而升高, IL-10 与 IL-17 呈正相关($r = 0.463, P = 0.00$); 感染组血浆中 IL-10 在第 1、第 3 及第 7 天均高于非感染组, 差异具有统计学意义($P < 0.01$)。结论: IL-17、IL-10 在急性脑梗死时均升高, 其变化有可能与脑梗死后脑组织损伤的程度以及脑梗死后炎症反应的强度有关系, IL-17 升高与 IL-10 呈正相关。

[关键词] 脑梗塞; 白细胞介素 17; 白细胞介素 10; 免疫抑制; 感染

[中图分类号] R743.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2014)03-0315-05

Relationship of Plasma IL-17 and IL-10 Levels with Acute Cerebral Infarction

WU Wei¹, XU Pan¹, ZHANG Huiying¹, HAO Junwei¹, JIN Weina², SHI Fudong¹, XUE Rong¹

(1. Department of Neurology, General Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China;

2. Institute of Neurology, General Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the relationship of plasma interleukin-17 (IL-17) and interleukin-10 (IL-10) changes with acute cerebral infarction (ACI). **Methods:** Thirty-one ACI patients served as patient group (infection group and non infection group), and 15 healthy people served as control group. The degree of neural function defect score was performed in the two groups. Plasma IL-17 and IL-10 levels were measured with enzyme-linked immunosorbent assay at the 1st, 3rd and 7th day after the onset of ACI. **Results:** Compared with control group, IL-17 levels were increased in patient group at the 1st, 3rd and 7th day ($P < 0.05$), and reached the peak at the 3rd day; The plasma levels of IL-10 didn't significantly change at the 1st day and obviously increased at 3rd and 7th day. The levels of IL-17 and IL-10 were increased with the increase of neural function defect degree at 3rd and 7th day; The levels of IL-17 were positively correlated with the levels of IL-10 ($r = 0.463, P = 0.00$). The IL-10 levels were higher in infection group than those in non infection group at 1st, 3rd and 7th day. **Conclusions:** IL-17 and IL-10 levels are increased in ACI, which may be related to the severity of the disease; The levels of IL-17 are positively correlated with the levels of IL-10.

[Key words] brain infarction ; interleukin-17; interleukin-10; immunosuppressive; infection

* [基金项目] 国家自然科学基金青年项目(81301044)

** 通信作者 E-mail: xuerong1403@hotmail.com

网络出版时间: 2014-06-23 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20140623.0019.035.html>

免疫炎症反应是缺血性脑卒中的重要病理机制之一,细胞因子在脑缺血后炎症损伤过程中起着重要作用^[1-2]。研究表明,白细胞介素 17(interleukin-17, IL-17)是脑组织缺血损伤机制中的一个重要因素,缺血性脑卒中后缺血侧脑组织与外周血中的 IL-17 水平均升高^[3-5],但是目前有关于脑卒中后患者外周血 IL-17 水平动态变化的研究较少;IL-10(interleukin-10, IL-10)是一种具有多种抗炎功能的抗炎因子,在脑缺血过程中具有神经保护作用,可以通过多种机制抑制缺血后的炎症反应^[6-8]。IL-10 具有强大的免疫抑制作用。有文献报道,IL-10 的基础水平是脑卒中后感染发生的独立预测因素^[9]。本研究探讨促炎因子 IL-17 和抗炎因子 IL-10 与急性缺血性脑卒中的关系,并观察 IL-10 水平的动态变化及与卒中后感染之间的关系。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选择诊断明确的急性脑梗死患者(患者组)共 31 例,男 18 例,女 13 例;根据梗死后是否发生卒中相关感染,再将 31 例脑梗死患者分为患者感染组和非感染组(简称感染组和非感染组),感染组 5 例,男 2 例,女 3 例,非感染组 26 例,男 16 例,女 10 例。同期体检健康者 15 例(对照组),男 9 例,女 6 例,对照组既往无脑梗死史。患者组与对照组,感染组与非感染组在性别、年龄、危险因素(吸烟、高血压、糖尿病、高血脂症等)比较无统计学差异($P < 0.05$)。

1.2 纳入标准 患病组的纳入标准为发病后 24 h 内入院,急性脑梗死诊断符合 1995 年全国第四届脑血管病会议标准,行头颅 CT 或 MRI 检查证实;排除标准:既往有血液病、恶性肿瘤、慢性炎症性疾病、自身免疫性疾病等病史,近 3 个月内有发热或感染病史、应用抗生素或免疫抑制剂或出现严重肝肾功能异常者,近期手术或创伤。感染组纳入标准为上呼吸道感染(发热($> 38^{\circ}\text{C}$),超过 2 d),有鼻咽、鼻窦和扁桃体等上呼吸道急性炎症表现,出现咳嗽、痰黏稠,肺部出现湿罗音,并出现下列情况之一:发热、白细胞总数和(或)嗜中性粒细胞比例增高、X 线显示肺部有炎性浸润性病变以及病原学培养阳性即可确诊;泌尿系统感染表现为尿频、尿急、尿痛等尿路刺激症状,或有下腹触痛、肾区叩痛,伴或不伴发热,并伴有尿检白细胞男性 > 5 ,女

性大于 10/HP,导尿患者应结合尿培养。

1.3 方法 患者组采集发病后第 1、第 3 及第 7 天的静脉血及对照组静脉血,使用酶联免疫吸附法按照说明书步骤检测血清 IL-17、IL-10 水平,人 IL-17、IL-10 ELISA 试剂盒(北京博奥拓达科技有限公司),同时患者发病后第 1、第 3 及第 7 天进行神经功能缺损程度评分,采用美国国立卫生研究院脑卒中量表(national institutes of health stroke scale,NIHSS)评分。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两独立样本的比较采用独立样本均数间 t 检验,3 个独立样本的比较采用 One-way ANOVA 分析,两指标间的相关分析采用 Bivariate correlate 检验;符合双变量正态分布的资料用 Pearson 相关系数表示相关关系的程度。检验水准为双侧 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 血浆中 IL-17 的变化 脑梗死后第 1、第 3 及第 7 天时血浆中 IL-17 的含量均较对照组明显升高($P < 0.01$),在脑梗死后第 3 天达峰值,而第 7 天下降至第 1 天水平($P > 0.05$),但仍显著高于对照组($P < 0.01$)。第 1 天与第 7 天比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 急性脑梗死患者组与对照组
血浆 IL-17 水平($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of plasma levels of IL-17
between patient group and control group

组别	脑梗死时间	IL-17 (ng/L)
患者组	第 1 天	76.19 \pm 29.28 ⁽¹⁾
	第 3 天	100.41 \pm 35.92 ⁽¹⁾⁽²⁾
	第 7 天	67.85 \pm 34.26 ⁽¹⁾⁽³⁾
对照组		28.01 \pm 3.39

⁽¹⁾与对照组比较, $P < 0.01$;与患者组第 1 天比较,⁽²⁾ $P < 0.01$,⁽³⁾ $P > 0.05$

2.2 急性脑梗死患者血浆中 IL-17 与 NIHSS 评分相关性分析 脑梗死后第 1 天血浆 IL-17 水平与 NIHSS 无相关性,而在脑梗死后第 3 天($r = 0.487$, $P = 0.012$)和第 7 天($r = 0.628$, $P = 0.003$),IL-17 水平与 NIHSS 呈正相关性,脑梗死后第 3 天和第 7 天,患者 NIHSS 评分越高,神经功能损伤越重,血浆中 IL-17 水平越高。见图 1。

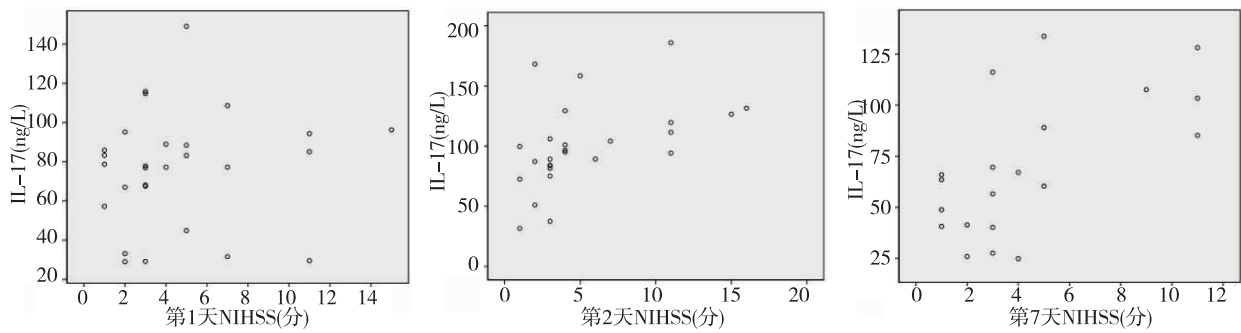


图 1 急性脑梗死患者血浆中 IL-17 水平与 NIHSS 相关性

Fig. 1 Correlation of IL - 17 with NIHSS in acute cerebral infarction patients

2.3 血浆中 IL-10 的变化 与对照组相比,部分患者脑梗死后第 1 天血浆中 IL-10 升高,但与对照组相比差异无统计学差异($P = 0.17$);脑梗死后第 3 天、第 7 天血浆中 IL-10 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 急性脑梗死患者血浆 IL-10 与 NIHSS 评分相关性 脑梗死后第 1 天血浆中 IL-10 水平与 NIHSS 无相关性,而脑梗死后第 3 天($r = 0.467$, $P = 0.016$)及第 7 天($r = 0.684$, $P = 0.001$),IL-10 水平与 NIHSS 呈正相关性。NIHSS 评分越高,神经功能损伤越重,血浆中 IL-10 水平越高。见图 2。

表 2 急性脑梗死患者组与对照组
血浆中 IL-10 水平($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of plasma levels of IL-10
between patient group and control group

组别	脑梗死时间	IL-10 (ng/L)
患者组	第 1 天	171.28 ± 89.27
	第 3 天	218.93 ± 137.35 ⁽¹⁾
	第 7 天	261.52 ± 176.01 ⁽¹⁾
对照组		107.95 ± 12.67

⁽¹⁾与对照组比较, $P < 0.05$

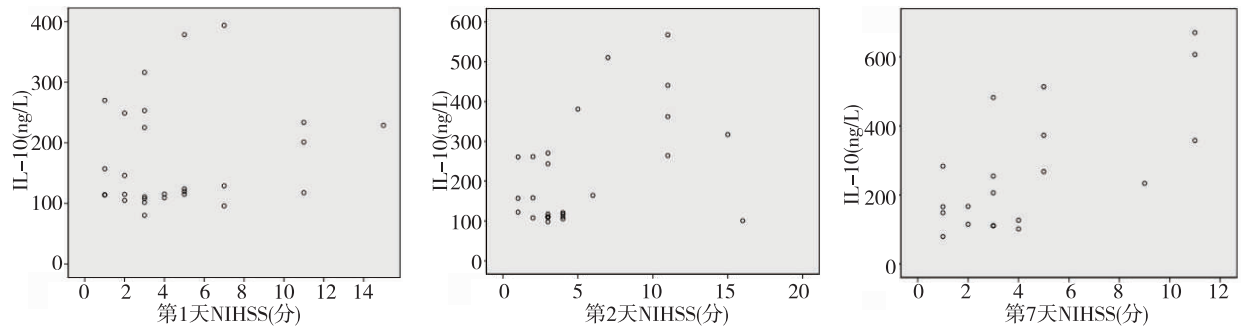


图 2 脑梗死患者血浆中 IL-10 水平与 NIHSS 相关性

Fig. 2 Correlation of IL-10 with NIHSS in acute cerebral infarction patients

2.5 急性脑梗死患者血浆中 IL-17 与 IL-10 相关性 急性脑梗死患者血浆中 IL-17 与 IL-10 水平呈正相关,差异有统计学意义($r = 0.463$, $P = 0.00$),即在急性脑梗死后第 1 天、第 3 天以及第 7 天,血浆 IL-10 水平随着 IL-17 水平的升高而升高。见图 3。

2.6 感染组与非感染组血浆中 IL-10 比较 急性脑梗死后感染组血浆中 IL-10 水平均高于非感染组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

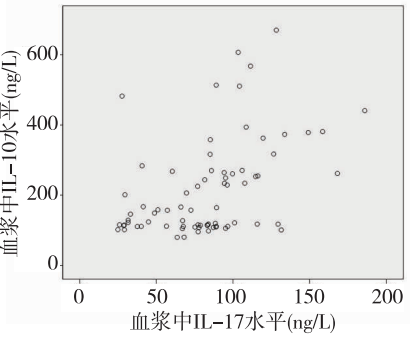


图 3 急性脑梗死患者血浆 IL-17 与 IL-10 相关性
Fig. 3 Correlation of IL-17 with IL-10 in
acute cerebral infarction patients

表 3 感染组与非感染组 IL-10 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of IL-10 levels between infection group and non infection group

脑梗死时间	IL-10(ng/L)	
	感染组	非感染组
第 1 天	274.69 \pm 79.21 ⁽¹⁾	150.10 \pm 73.61
第 3 天	390.34 \pm 118.24 ⁽¹⁾	178.12 \pm 108.12
第 7 天	544.79 \pm 164.94 ⁽¹⁾	214.31 \pm 129.33

⁽¹⁾与非感染组比较, $P < 0.05$

2.7 脑梗死后感染组与非感染组血浆中 IL-17 比较 感染组与非感染组血浆 IL-17 水平在第 1、第 3 及第 7 天比较差异无统计学意义。见表 4。

表 4 感染组与非感染组 IL-17 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of IL-17 levels between infection group and no infection group

脑梗死时间	IL-17(ng/L)	
	感染组	非感染组
第 1 天	82.75 \pm 30.92 ⁽¹⁾	74.76 \pm 29.43
第 3 天	127.54 \pm 34.82 ⁽¹⁾	93.94 \pm 33.79
第 7 天	105.61 \pm 21.59 ⁽¹⁾	61.55 \pm 32.12

⁽¹⁾与非感染组比较, $P > 0.05$

3 讨论

脑梗死缺血损伤的炎症反应由多种细胞因子参与,各细胞因子在脑缺血过程中互相诱导、制约,其中促炎性因子和抗炎性因子相互作用形成一种细胞因子平衡。

IL-17 在脑梗死缺血性炎症反应中具有重要促炎作用。在鼠脑缺血模型中,缺血数天后外周血和脑组织中 IL-17 的表达均升高,脑组织内表达从 1 h ~ 6 d 逐渐增加,6 d 达峰值,并且与脑损伤面积呈正相关;外周血中 IL-17 在 24 h 内迅速升高,48 h 后逐渐下降,第 6 天降至正常水平^[10]。在人缺血脑组织标本中亦检测到 IL-17 高表达,高峰在 3 ~ 5 d,与动物实验结果存在差异^[3]。另外,Kostulas 等^[4]发现脑梗死患者发病 1 ~ 3 d 后外周血中表达 IL-17 单核细胞数量升高,且与神经功能损害程度相关。本研究发现脑梗死患者血浆 IL-17 于发病后第 1 天升高,于第 3 天达峰值,于第 7 天下降至第 1 天水平,但仍明显高于对照组提示血浆中 IL-17 水平在一定程度上能够反映梗死灶局部缺血情况。另外,本研究显示脑梗死后第 3 天和第 7 天,IL-17 水平与 NIHSS 评分呈正相关,即 NIHSS 评分

越高,神经功能损害程度越重,血浆中 IL-17 水平越高,提示血浆中 IL-17 水平可作为脑梗死神经功能损害严重程度的重要指标。

近年来,缺血性卒中后患者外周血中 IL-10 的动态变化尚无统一认识,Nayak 等^[11]发现血清中 IL-10 水平在脑梗死后 24 h 内下降,在 72 h 和 144 h 明显升高;Emsley、Vila 和周琳等^[12-14]人研究发现急性脑梗死患者 24 h 内血清 IL-10 的浓度无明显变化,周琳等^[14]发现血清 IL-10 在脑梗死后第 3 天开始上升,第 7 天达峰值。本研究中急性脑梗死患者 IL-10 水平于梗死后第 3 天开始升高,至少持续 7 天,IL-10 水平与 NIHSS 评分呈正相关性,提示血浆 IL-10 水平亦有可能是反映脑梗死神经功能损害严重程度的重要指标。

Nayak 等^[11]研究发现脑卒中后外周血促炎因子水平 24 h 内明显升高,而 3d 后出现抑炎因子 IL-10 的升高,IL-10 的升高在时间点上相对延后,推测其升高可能是由促炎因子所引起的反馈性升高^[14]。本研究结果中两种因子升高在时间点上的差异也得到了类似的结论。有学者发现 IL-10 的升高有可能出现的更早,Li GZ 等^[15]研究发现脑梗死 48 h 内神经功能缺损严重组中 IL-10 升高。本研究结果显示部分患者在梗死后第 1 天血浆中的 IL-10 就出现了升高现象,但无统计学意义。表明虽然 IL-10 的升高总体滞后于促炎因子,在某些梗死较重的患者中 IL-10 升高可能于发病后 24 h 内,但仍需更多的统计学资料证实。多项实验表明促炎因子和抑炎因子之间有可能存在相互调节的作用。赵海涛等^[16]发现脑梗死患者血浆中抑炎因子 IL-10 水平升高与缺血炎性细胞因子升高有关。Zhai QH 等^[17]发现缺血鼠缺血侧半球中 TNF- α 可能诱导 IL-10 产生,随后 IL-10 抑制 TNF- α 表达。Kostulas 等^[4]发现缺血侧半球中 IL-17 与 IL-10 之间可能存在相互调控作用。但目前尚无对 IL-17 和 IL-10 在急性脑梗死患者中相关性的研究。本研究发现血浆中 IL-17 在脑梗死后第 1 天升高,IL-10 明显升高出现于第 3 天,相关性分析表明缺血性脑梗死后血浆中 IL-10 水平随着 IL-17 的升高而升高。炎性因子对抗炎因子有可能具有重要的调控作用,脑缺血损伤局部炎症反应越强,反馈性的引起抗炎因子升高的作用就更为明显,炎性因子 IL-17 在外周血中的水平升高有可能反馈性引起抑炎因子 IL-10 水平升高。但脑梗死后细胞因子的相互调控关系错综复杂,其确切机制目前尚未完全

明了,仍有待于进一步的研究。

Chamorro 等^[9]发现卒中相关感染患者在发病第 2 天血浆中 IL-10 水平明显升高,且 IL-10 水平越高卒中后感染的风险越大。本研究发现与非感染组相比,脑梗死后感染组血浆中 IL-10 水平明显升高,提示卒中后感染可能与 IL-10 介导的免疫抑制反应相关。目前尚无外周血中 IL-17 水平与脑梗死后感染的相关性研究报道。本研究中比较感染组与非感染组急性期外周血中 IL-17 的表达并无差异,提示 IL-17 可能与脑梗死后感染无关联。

4 参考文献

- [1] Jafarinaveh HR, Allahtavakoli M, Rezazadeh H, et al. Proinflammatory cytokines in the embolic model of cerebral ischemia in rat[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol. , 2014 (2):125 - 130.
- [2] Pérez-de Puig I, Miró F, Salas-Perdomo A, et al. IL-10 deficiency exacerbates the brain inflammatory response to permanent ischemia without preventing resolution of the lesion[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2013(12):1955 - 1966.
- [3] Wang DD, Zhao YF, Wang GY, et al. IL-17 potentiates neuronal injury induced by oxygen-glucose deprivation and affects neuronal IL-17 receptor expression [J]. Journal of Neuroimmunology, 2009(1-2):17 - 25.
- [4] Kostulas N, Pelidou SH, Kivisakk P, et al. Increased IL-1beta, IL-8, and IL-17 mRNA expression in blood mononuclear cells observed in a prospective ischemic stroke study[J]. Stroke, 1999(10):2174 - 2179.
- [5] Yin Y, Li G. Hypoxia induces T helper 17 cell upregulation in cultured peripheral blood mononuclear cells from chronic stage patients of severe cerebral infarction [J]. Microbiology and Immunology, 2009(3):130 - 134.
- [6] Spera PA, Ellison JA, Feuerstein GZ, et al. IL-10 reduces rat brain injury following focal stroke [J]. Neurosci Lett, 1998(3):189 - 192.
- [7] Frenkel D, Huang Z, Maron R, et al. Neuroprotection by IL-10 producing MOG CD4 + T cells following ischemic stroke [J]. J Neurol Sci, 2005(122):125 - 132.
- [8] Planas A, Chamorro A. Regulatory T cells protect the brain after stroke [J]. Nature Medicine, 2009(2):138 - 139.
- [9] Chamorro A, Amaro S, Vargas M, et al. Interleukin 10, monocytes and increased risk of early infection in ischaemic stroke [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006(11):1281 - 1297.
- [10] Offner H, Subramanian S, Parker SM, et al. Splenic atrophy in experimental stroke is accompanied by increased regulatory T cells and circulating macrophages [J]. Immunol, 2006(11):6523 - 6531.
- [11] Nayak AR, Kashyap RS, Purohit HJ, et al. Evaluation of the inflammatory response in sera from acute ischemic stroke patients by measurement of IL-2 and IL-10 [J]. Inflamm. Res, 2009(10):687 - 691.
- [12] Emsley HC, Smith CJ, Gavin CM, et al. Clinical outcome following acute ischaemic stroke relates to both activation and autoregulatory inhibition of cytokine production [J]. BMC Neurology, 2007(7):5.
- [13] Vila N, Castillo J, Davalod A, et al. Levels of anti-inflammatory cytokine and neurological worsening in acute ischemic stroke [J]. Stroke, 2003(3):6712 - 6715.
- [14] 周琳,唐震宇,夏健,等.不同体积脑梗死患者血清白细胞介素 10 含量动态观察[J].中国动脉硬化杂志, 2007(2):151 - 152.
- [15] Li GZ, Zhong D, Yang LM. Expression of Interleukin-17 in Ischemic Brain Tissue [J]. Scandinavian Journal of Immunology, 2005(5):481 - 486.
- [16] 赵海涛,苑司臣,刘青蕊.缺血性脑卒中急性期 IL-6、IL-8、IL-10 变化的观察[J].中国实用神经疾病杂志, 2008(2):35 - 36.
- [17] Zhai QH, Futrell N, Chen FJ. Gene expression of IL-10 in relationship to TNF-a, IL-1 b and IL-2 in the rat brain following middle cerebral artery occlusion [J]. Journal of Neurological Sciences, 1997(2):119 - 124.

(2014-02-07 收稿,2014-04-03 修回)

中文编辑:文箫颖;英文编辑:周 凌