

Expression and Mechanism of TNF- α and IL-6 in Patients with Different Vascular Wall Thickness before and after Cerebral Aneurysm Embolization

Xu Liu, Hongmei Li, Mingfu Liu, Tao Zheng, Jiangjian Chen

Brain Science Diagnosis and Treatment Center, Guizhou Provincial Staff Hospital, Guiyang Guizhou
Email: gzhtyylx@163.com

Received: Apr. 5th, 2020; accepted: Apr. 21st, 2020; published: Apr. 28th, 2020

Abstract

Objective: To investigate the expression and mechanism of TNF- α and il-6 in patients with different vascular wall thickness before and after cerebral aneurysm embolization. **Methods:** 80 patients with intracranial aneurysm who underwent interventional embolization of cerebral aneurysm in our hospital from January 2016 to January 2019 were selected as the study subjects in the observation group, and 80 patients who received intracranial hematoma clearance, internal decompression and confirmed non-vascular disease in our hospital during the same period were selected as the control group. TNF- α and il-6 expression before and after treatment were compared between the two groups. At the same time, patients in the observation group were divided into the thickening group and the non-thickening group according to the thickness of the vascular wall, with 40 cases in each group, and the expression levels of TNF- α and interleukin (il-6) between the two groups were evaluated, as well as the correlation analysis between them and the quality of life of patients. **Results:** The expression levels of TNF- α and il-6 in the observation group before treatment were significantly higher than those in the control group after treatment ($P < 0.05$), while the expression levels of TNF- α and il-6 between the observation group and the control group were not significantly different after treatment ($P > 0.05$). The expression levels of TNF- α and il-6 in the non-thickening group were lower than those in the thickening group ($P < 0.05$). In addition, the expression levels of TNF- α and il-6 were positively correlated, while both were significantly negatively correlated with the quality of life ($P < 0.05$). **Conclusion:** Abnormal increase of TNF- α and il-6 expression levels in serum of patients with cerebral aneurysm may be related to the formation and rupture of cerebral aneurysm, and the detection of TNF- α and il-6 levels in cerebral vessels of patients can help to assess the disease status and prognosis of patients.

Keywords

Cerebral Aneurysm, Interventional Embolization, Blood Vessels, TNF-Alpha, IL-6

脑动脉瘤介入栓塞术治疗前后不同血管壁厚度患者的TNF- α 和IL-6表达及其作用机制

刘旭, 李红梅, 柳明富, 郑涛, 陈江建

贵州省职工医院脑科诊疗中心, 贵州 贵阳
Email: gzhtyyx@163.com

收稿日期: 2020年4月5日; 录用日期: 2020年4月21日; 发布日期: 2020年4月28日

摘要

目的: 探讨脑动脉瘤介入栓塞术治疗前后不同血管壁厚度患者的TNF- α 和IL-6表达及其作用机制。**方法:** 将2016年1月至2019年1月期间在我院行脑动脉瘤介入栓塞术的80例内动脉瘤患者作为观察组研究对象, 并选取同期于我院80例接受脑内血肿清除、内减压术及被证实为非血管性疾病的患者作为对照组, 分别对两组患者治疗前后的TNF- α 和IL-6表达情况进行比较。同时, 观察组患者根据血管壁厚度分为增厚组和非增厚组, 各40例, 评定两组间TNF- α 肿瘤坏死因子(TNF- α)和白细胞介素(IL)-6表达水平, 以及其与患者生活质量的相关性分析。**结果:** 经比较, 观察组治疗前的TNF- α 和IL-6表达水平明显高于对照组和治疗后, 差异显著($P < 0.05$), 治疗后, 观察组与对照组间的TNF- α 和IL-6表达水平比较差异不显著($P > 0.05$); 非增厚组患者的TNF- α 和IL-6表达水平相较于增厚组更低, 差异显著($P < 0.05$); 另外, TNF- α 和IL-6表达水平呈现正相关, 而两者与生活质量显著负相关($P < 0.05$)。**结论:** 脑动脉瘤患者血清中TNF- α 和IL-6表达水平异常上升可能和脑动脉瘤生成和破裂相关, 检测患者脑血管的TNF- α 和IL-6水平可以有助于评估患者的疾病情况和预后。

关键词

脑动脉瘤, 介入栓塞术, 血管壁, TNF- α , IL-6

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脑动脉瘤是一种高病死率和致残率的病症, 一旦破裂, 病死率高达 40%, 幸存者在术后还要经历再破裂的风险, 病死率可达 60% [1] [2]。随着临床研究的深入研究, 预后条件得到大幅度改善, 病死率逐年处于降低的趋势, 但术后的恢复期依然是一个漫长且需要时刻预防和控制阶段[3] [4]。随着术后时间越长, 破裂发生率也会逐渐降低。临床中认为, 脑动脉瘤的发病原因和机制尚未明确, 但可能和慢性炎症浸润有一定的关系, 且动脉瘤形成和炎症因子关系较大[5]。有研究在腹主动脉瘤壁中检测到 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 等炎症因子, 结果显示在炎症细胞浸润处的浓度更高, 故推测上述因子可能为造成脑动脉壁损害机制之一[6] [7]。本研究通过对拟行脑动脉瘤介入栓塞术的患者进行了 TNF- α 和 IL-6 水平检测, 拟为提高患者的早期防治及预后提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

将 2016 年 1 月至 2019 年 1 月期间在我院行脑动脉瘤介入栓塞术的 80 例内动脉瘤患者作为观察组研究对象, 纳入标准: 1) 均经相关诊断确诊为脑动脉瘤; 2) 具有手术适应证; 3) 未合并其他基础性疾病、严重颅脑损伤及免疫系统缺陷等患者。并选取同期于我院 80 例接受脑内血肿清除、内减压术及被证实为非血管性疾病患者作为对照组, 无高血压、糖尿病等基础疾病。排除标准: 1) 复发动脉瘤者; 2) 术中仅行包裹术者; 3) 病历资料不全者; 4) 行手术夹闭联合血管内介入治疗者。两组患者均对本研究知情同意, 其中观察组包括男性 49 例, 女性 31 例, 平均年龄为(49.70 ± 4.11)岁; 对照组包括男性 44 例, 女性 36 例, 经比较, 两组患者的一般资料差异不显著($P > 0.05$)。另外将观察组患者血管壁存在斑块、增厚情况的作为增厚组, 血管壁无斑块及无增厚作为非增厚组, 各 40 例, 均经颅脑 B 超诊断确诊, 增厚组患者包括男性 24 例, 女性 16 例, 平均年龄为(47.09 ± 4.02)岁, 非增厚组患者包括男性 25 例, 女性 15 例, 平均年龄为(48.66 ± 4.08)岁, 两组患者年龄和性别亦差异不显著($P > 0.05$)。本研究通过本院伦理(2016GZ015)审批。

2.2. 方法

对照组接受脑内血肿清除、内减压术等, 对观察组患者实施脑动脉瘤介入栓塞术治疗。麻醉后进行股动脉穿刺, 于 X 线透视下将微导管塞入动脉瘤内, 再用弹簧圈闭塞动脉瘤。分别在进行手术前和手术后 5 d 抽取两组患者静脉血 5 ml, 3000 r/min 离心 10 min, 取清液置于-20℃冰箱备检。采取 ELISA 法检测血清中 TNF- α 和 IL-6 水平, 取清液 10 μ L, 稀释液至 40 μ L; 随后标准品孔和样本孔中每孔加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的检测抗体 100 μ L, 用封板膜封住反应孔, 恒温箱温育 60 min。弃去液体, 吸水纸上拍干, 每孔加满洗涤液, 静置 1 min, 去洗涤液, 吸水纸上拍干, 如此重复洗板 5 次, 加入底物 50 μ L, 37℃避光孵育 15 min。加入终止液 50 μ L, 15 min 内, 在 450 nm 波长处测定各孔的 OD 值。

2.3. 统计学方法

应用 SPSS21.0 统计软件包进行数据处理, 定量测量结果资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组之间差异的比较使用 t 检验、 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 观察组与对照组患者治疗前后的 TNF- α 和 IL-6 水平比较

经比较, 观察组治疗前的 TNF- α 和 IL-6 表达水平明显高于对照组和治疗后, 差异显著($P < 0.05$), 治疗后, 观察组与对照组间的 TNF- α 和 IL-6 表达水平比较差异不显著($P > 0.05$); 见表 1。

Table 1. Comparison of TNF- α and IL-6 levels between observation group and control group before and after treatment
表 1. 观察组与对照组患者治疗前后的 TNF- α 和 IL-6 水平比较

组别	TNF- α (mg/L)		IL-6 (pg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	18.95 ± 3.10	4.23 ± 0.50	24.16 ± 4.69	6.70 ± 1.29
对照组	7.76 ± 3.02	3.55 ± 0.41	7.02 ± 2.86	5.81 ± 1.10
t 值	5.951	1.491	8.051	1.862
P	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05

3.2. 增厚组和非增厚组患者 TNF- α 和 IL-6 水平比较

非增厚组患者的 TNF- α 和 IL-6 表达水平相较于增厚组更低, 差异显著($P < 0.05$); 见表 2。

Table 2. Comparison of TNF- α and IL-6 levels in patients with and without thickening
表 2. 增厚组和非增厚组患者 TNF- α 和 IL-6 水平比较

组别	TNF- α (mg/L)	IL-6 (pg/L)
增厚组	20.10 \pm 4.11	28.50 \pm 5.91
非增厚组	8.94 \pm 2.03	15.12 \pm 3.75
t 值	7.203	7.492
P	<0.05	<0.05

3.3. 相关性分析

TNF- α 和 IL-6 表达水平呈现正相关($r = 0.032$, $P < 0.05$), 而 TNF- α 、和 IL-6 与生活质量显著负相关($r = -0.123$ 和 $r = -0.149$, $P < 0.05$)。

4. 讨论

脑动脉瘤通常会有家族遗传性疾病的伴随, 临床来看, 马凡氏综合征、合并先天性多囊肾和 I 型神经纤维瘤病等病因较为常见, 因胶原组织合成出现紊乱, 从而导致动脉壁脆弱, 引起动脉瘤的发生[8] [9]。目前, 临床中认为, 早期预防和针对性干预治疗是提高脑动脉瘤患者预后生存的重要途径, 其中, 脑动脉瘤介入手术是用于治疗脑动脉瘤的有效方法之一, 其可以有效防治动脉瘤破裂出血, 较之开颅夹闭术而言, 前者术后致残率和致残率明显更低。值得注意的是, 虽然手术在一定程度上改善了患者的临床预后, 但是脑动脉瘤破裂的危险因素较多, 不仅受到血流动力学作用、遗传、感染等影响, 亦受到了炎症反应的影响[10] [11]。有研究发现[12], 瘤壁中有多种炎症因子的改变, 是诱导动脉瘤产生和促进其发展的原因之一。还有动物基础研究发现, 脑梗死及动脉瘤性动物脑脊液中存在某些细胞因子表达, 但关于这些细胞因子水平和脑动脉瘤的关系尚未有明确和充分的研究资料佐证。

炎症因子 TNF- α 、CRP、IL-6 等是脑动脉瘤的生理变化的重要介质, 其参与了脑动脉瘤疾病的发生和发展, 其中 IL-6 可以调节免疫应答、刺激造血功能及促进炎症反应, 即可与可溶性受体结合, 亦可与膜受体结合发挥生物学特性[13] [14]。而 TNF- α 则可通过与 TNF 受体 1 结合发挥生物活性, 引起凋亡途径的组成蛋白在动脉瘤中表达, 促进内皮细胞死亡速度[15] [16]。本研究观察了脑动脉瘤介入栓塞术前后不同血管壁厚度患者的 TNF- α 和 IL-6 表达, 结果发现, 脑动脉瘤患者在治疗前的 TNF- α 和 IL-6 表达水平明显高于非血管性疾病患者, 呈现高表达状态, 这可能是由于脑动脉瘤患者发生疾病时, 其炎症状态会抑制存在, 上述两项炎症因子随血液循环流至全身, 致使其水平异常上升。经由介入栓塞术治疗后, 观察组和对照组的炎症水平比较差异无显著统计学意义, 其中观察组的下降水平较为明显, 这在一定程度上说明介入栓塞术可以减轻患者的炎症反应。本研究还通过比较了不同血管厚度脑动脉瘤患者的 TNF- α 和 IL-6 水平, 其中增厚组患者的 TNF- α 和 IL-6 水平明显更高, 差异有统计学意义, 分析原因是由于动脉粥样硬化的炎症反应与血管壁增厚存在关联。此外, 本研究还发现, TNF- α 和 IL-6 表达水平呈现正相关($r = 0.032$, $P < 0.05$), 而 TNF- α 、和 IL-6 与生活质量显著负相关, 提示患者的 TNF- α 和 IL-6 存在协同作用, 且其表达水平的变化会影响到患者的预后生活质量情况, 故需重点加强防治, 降低 TNF- α 和 IL-6 水平异常上升。本研究因时间跨度较大, 样本量相对少, 实验仅涉及 TNF- α 和 IL-6 方面检测, 其余涉及影响血管壁厚度的炎症因子的实验数据有待进一步完善。

综上所述, 脑动脉瘤患者血清中 TNF- α 和 IL-6 表达水平异常上升可能和脑动脉瘤生成和破裂相关, 检测患者脑血管的 TNF- α 和 IL-6 水平可以有助于评估患者的疾病情况和预后。

参考文献

- [1] 刘广, 石乃华, 张兵军, 等. 早期介入微弹簧圈栓塞治疗脑动脉瘤破裂的疗效及预后分析[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(29): 5713-5715.
- [2] Morais, R., Mine, B., Bruyère, P.J., *et al.* (2017) Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms with the p64 Flow Diverter Stent: Mid-Term Results in 35 Patients with 41 Intracranial Aneurysms. *Neuroradiology*, **59**, 263-269. <https://doi.org/10.1007/s00234-017-1786-2>
- [3] 时雷. 开颅夹闭与血管介入栓塞术治疗脑动脉瘤患者的临床观察[J]. 心脑血管病防治, 2016, 16(3): 205-207.
- [4] 张茂, 陈健龙, 彭浩, 等. 尼莫地平联合舒地尔辅助早期高压氧对脑动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛患者相关指标的影响[J]. 中国药房, 2016, 27(33): 4631-4633.
- [5] 张茂, 陈建龙. 早期介入栓塞治疗脑动脉瘤破裂的疗效及安全性评价[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(21): 2135-2137.
- [6] 刘振波, 杨群福, 冯利飞. 脑动脉瘤夹闭后脑脊液引流对脑血流参数的影响[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(11): 1829-1831.
- [7] Goland, J., Doroszuk, G.F., Garbugino, S.L., *et al.* (2017) Transradial Approach to Treating Endovascular Cerebral Aneurysms: Case Series and Technical Note. *Surgical Neurology International*, **8**, 1152-1156. https://doi.org/10.4103/sni.sni_393_16
- [8] 徐江林, 张宪哲, 李永豪, 等. 不同方式治疗老年破裂脑动脉瘤临床对比研究[J]. 河北医药, 2016, 38(23): 3606-3608.
- [9] 徐江林, 张宪哲, 李永豪, 等. 血管内介入栓塞术与开颅夹闭术治疗脑动脉瘤临床对比研究[J]. 河北医药, 2016, 38(24): 3755-3757.
- [10] 邓志鸿, 陈小鑫, 陈锺, 等. 高龄破裂脑动脉瘤不同治疗方式的预后分析[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2015, 20(11): 507-508.
- [11] 张睿, 陈灿中. 开颅夹闭与血管介入栓塞术治疗老年脑动脉瘤患者的临床效果观察[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(A01): 299-300.
- [12] 侯魁元, 任付宾, 邵正凯, 等. 脑动脉瘤破裂风险因素的临床研究[J]. 医学研究杂志, 2015, 44(7): 158-162.
- [13] 孙军, 温昌明, 张保朝. 颅内动脉瘤患者肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 的表达及其作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(4): 927-928.
- [14] 赵曙虹, 王亚明, 马文群, 等. 肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 6 在颅内动脉瘤中的表达及相关分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2015(1): 22-26.
- [15] 何伟文, 陈锐聪, 李明昌, 等. 肿瘤坏死因子- α -308 基因多态性与广东汉族人颅内动脉瘤的相关性研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2008, 34(10): 613-615.
- [16] 袁晓东, 吴勇, 周东. 显微外科夹闭和介入栓塞对颅内动脉瘤的疗效及对脑脊液白介素-6、内皮素-1 水平的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(12): 67-69.