

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.06.027

重症颅脑损伤后 TNF-α 及 IL-6 在急性心肌功能损害中的作用

徐 旭¹,李志伟¹,郭雅琼¹,董 浩^{2△},代文光³
(中国人民解放军第二五三医院:1. 急诊科;2. 普外科;3. 神经科,呼和浩特 010051)

摘 要:目的 探讨肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、IL-6 在重症颅脑损伤后心肌功能损害发生过程中的作用。方法 以 2009 年 2 月至 2012 年 5 月在该院急诊科就诊,符合重症颅脑损伤的诊断标准,格拉斯哥昏迷评分(GCS)≤8 分,除外合并其他部位损伤及在急诊科内死亡的患者为观察对象,共 65 例,在抢救治疗的同时抽血化验肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 T(cTnT)、TNF-α、IL-6,检验结果与对照组进行比较,并对观察组病例的检验结果进行相关性分析。结果 观察组心肌功能检验结果:CK-MB(198.63±37.72)U/L,cTnT(548.17±49.58)pg/mL;损伤因子检验结果:TNF-α(39.93±18.88)ng/mL,IL-6(469.61±73.66)ng/mL,与对照组同类数据比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。观察组 CK-MB 与 TNF-α、IL-6 比较,其 $r>0.9114$;cTnT 与 TNF-α、IL-6 比较, $r>0.9421$,差异均有统计学意义($P<0.01$),呈显著正相关。结论 TNF-α 和 IL-6 参与了重症颅脑损伤后急性心肌功能损害的发生、发展过程,抑制它们在血液中的高浓度表达,有可能减轻颅脑损伤后心肌功能损害的程度。

关键词:颅脑损伤;肿瘤坏死因子-α;白细胞介素-6;急性心肌功能损害

中图分类号:R64 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2015)06-0793-02

The effects of tumor necrosis factor-α and interleukin-6 on acute myocardial function lesion after the severe craniocerebral injury

Xu Xu¹,Li Zhiwei¹,Guo Yaqiong¹,Dong Hao^{2△},Dai Wenguang³

(1. Department of Accident and Emergency;2. Department of General Surgery;3. Department of Neurology, the 253th Hospital of PLA, Hohhot, Inner Mongolia 010051, China)

Abstract:Objective To investigate the effects of tumor necrosis factor-α(TNF-α) and interleukin-6(IL-6) on acute myocardial functional lesion after severe craniocerebral injury. **Methods** Sixty five examples with severe craniocerebral injury are collected in the 253th hospital of PLA from February in 2009 to May in 2012, of whom glasgow coma scale was low or equal to 8 points. They are examined creatine kinase-MB(CK-MB), cardiac troponin T(cTnT), TNF-α and IL-6 for correlative analysis while they are emergency treated at the same time. **Results** The myocardial function of the observe group examined results:CK-MB(198.63±37.72)U/L,cTnT(548.17±49.58)pg/mL; injury factors examined results:TNF-α(39.93±18.88)ng/mL,IL-6(469.61±73.66)ng/mL. It both has evidently difference between the control group and the observe group and has obviously correlation between the myocardial function and injury factors of the observe group ($P<0.01$), and they were positively correlated. Compared TNF-α, IL-6 in observe group, CK-MB($r>0.9114$) and cTnT($r>0.9421$) had statistically significant difference. **Conclusion** TNF-α and IL-6 all participate in the process of the acute myocardial functional lesion after severe craniocerebral injury. The inchoate interference and treatment against TNF-α and IL-6 are possible to have inhibited the high expression of TNF-α and IL-6 in the blood and to improve the myocardial functional lesion after severe craniocerebral injury.

Key words: craniocerebral injury; tumor necrosis factor-α; interleukin-6; acute myocardial functional lesion

重症颅脑损伤在急诊科重症创伤中所占比例非常高,病死率高,并发症多,在重型病例中损伤后的早期就存在着急性心肌功能损害,且在其伤后的 24 h 内,心肌功能损害的程度可呈现逐渐加重的趋势^[1],严重影响疾病的进展和转归。本研究重点探讨肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、IL-6 在重症颅脑损伤后心肌功能损害发生的相关性及作用机制,为救治重症颅脑损伤、预防心肌细胞功能损害、改善患者预后提供一些理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2009 年 2 月至 2012 年 5 月在本医院急诊科就诊,符合重症颅脑损伤的诊断标准,格拉斯哥昏迷评分(GCS)≤8 分,除外合并其他部位损伤及在急诊科内死亡的患者 65 例为观察对象(观察组),男 47 例,女 18 例,年龄 18~86 岁,平均(42.66±15.42)岁。开放性损伤 14 例,闭合性损伤 51 例;坠落伤 12 例,道路交通伤 47 例,钝性打击伤 6 例;合并脑挫裂伤 57 例,颅内出血 54 例,颅骨骨折 39 例。伤后至就诊平均时间:(1.62±0.48)h,就诊时平均收缩压:(84.26±11.45)mm Hg;平均舒张压:(55.07±7.26)mm Hg;平均心

率:(116.76±10.13)次/min;平均 GCS:(6.27±1.61)分。同时,选取来自于在本医院门诊部体检的健康人群(对照组),经本人同意后抽血化验以上各项指标,共 39 例,男 25 例,女 14 例,年龄 20~56 岁,平均(36.32±10.45)岁。

1.2 方法 观察组患者就诊后立即抢救,尽快给予稳定生命体征、降颅内压改善脑水肿、营养脑神经细胞及处理原发伤等综合治疗,同时抽血进行肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 T(cTnT)、TNF-α、IL-6 化验检查。CK-MB、cTnT 于抽血后立即送检,CK-MB 采用湿化学法,使用美国产强生 350 检测仪测定,试剂由美国强生生物制剂有限公司提供;cTnT 采用电化学发光法,使用罗氏 2010 检测仪测定,试剂由罗氏生物制剂有限公司提供,上述两项检验由本院检验科测定;TNF-α、IL-6 于抽血后在 4℃的条件下离心后取上清液置于-70℃冰箱保存,检测时采用放射免疫法,使用西安产 XH6080 放免仪测定,试剂由北京北方生物技术研究所提供,由内蒙古自治区医院免疫中心测定。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计量

资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,分析观察组与对照组之间 CK-MB、cTnT、TNF- α 、IL-6 的 t 检验值及观察组内 CK-MB、cTnT 与 TNF- α 、IL-6 之间的相关性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般结果 急诊检查及救治时间:(5.15 $\pm$ 3.08)h,住院后部分患者经手术或 ICU 综合救治,后续救治期间,死亡 8 例,男 5 例,女 3 例,病死率 12.31%;死亡时间 24~136 h,平均(46.87 $\pm$ 23.25)h;死亡原因:多器官功能障碍综合征(MODS) 5 例,弥散性血管内凝血 2 例,急性呼吸窘迫综合征 1 例。

2.2 检验结果

2.2.1 CK-MB、cTnT 的检验结果 两组心肌功能检查结果比较,CK-MB、cTnT 的 t 检验值分别为 7.627、6.981,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。观察组病例心肌功能明显出现异常,CK-MB 及 cTnT 均明显升高,见表 1。

表 1 两组 CK-MB、cTnT 检验结果比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组($n=39$)	观察组($n=65$)	t
CK-MB(U/L)	8.13 $\pm$ 3.64	198.63 $\pm$ 37.72	7.627
cTnT(pg/mL)	26.71 $\pm$ 11.58	548.17 $\pm$ 49.58	6.981

2.2.2 TNF- α 、IL-6 的检验结果 两组损伤因子检查结果比较,TNF- α 、IL-6 的 t 检验值分别为 7.103、4.115,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。观察组病例的损伤因子检测指标也同样明显出现异常,两项指标检测值都明显升高,见表 2。

表 2 两组 TNF- α 、IL-6 检验结果比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组($n=39$)	观察组($n=65$)	t
TNF- α (ng/mL)	1.28 $\pm$ 0.59	39.93 $\pm$ 18.88	7.103
IL-6(ng/mL)	63.93 $\pm$ 41.49	469.61 $\pm$ 73.66	4.115

2.3 观察组患者心肌功能与损伤因子的相关性分析 观察组患者心肌功能指标的 CK-MB、cTnT 与损伤因子指标的 TNF- α 、IL-6 之间相关性分析:CK-MB 与 TNF- α 、IL-6 之间的 r 值均大于 0.911 4、cTnT 与 TNF- α 、IL-6 之间的 r 值均大于 0.942 1,差异有统计学意义(P 均 <0.05),呈显著正相关,见表 3。

表 3 观察组 CK-MB、cTnT 与 TNF- α 、IL-6 之间相关性分析结果

项目	r	P
CK-MB 与 TNF- α 比较	0.953 1	<0.05
CK-MB 与 IL-6 比较	0.911 4	<0.05
cTnT 与 TNF- α 比较	0.955 6	<0.05
cTnT 与 IL-6 比较	0.942 1	<0.05

3 讨 论

血液循环是机体生命代谢活动的基础功能之一,正常心脏的泵血功能则是推动血液循环的根本动力,心肌功能损害、心脏功能障碍或衰竭将对人的生命活动构成严重威胁或导致患者的死亡^[2]。重症颅脑损伤后很快出现神经内分泌功能紊乱,其病理过程较复杂,多因中枢神经系统的原发性损伤、昏迷、缺血缺氧及交感神经兴奋等多种途径启动氧应激、内毒素血症等全身炎症反应,激活和释放炎症介质、细胞因子等,导致全身炎症反应综合征(SIRS)^[3],重症患者则很快出现 MODS,在众多

受损害内脏器官及系统中,继发性心肌损害出现较早。重症颅脑损伤后继发出现的心脏损害表现为脑心功能综合征,具有发病急、进展快、病死率高的特点,急性颅脑损伤后 cTnT 可较早 在血中出现,且持续时间较长^[1],可作为心肌功能损害的 1 个敏感性指标。重症颅脑损伤后导致心肌功能损害及功能障碍的因素较多,本文重点探讨 TNF- α 、IL-6 在重症颅脑损伤心脏功能损害发生中的作用。TNF- α 由活化的单核-巨噬细胞产生,在中枢神经系统内可由小胶质细胞、星形细胞、神经细胞和血管内皮细胞产生,可激活中性粒细胞、神经细胞、肝枯否氏细胞等,诱导 IL-6、一氧化氮(NO)大量生成,使血管壁通透性增加,引发微循环障碍,导致心肌细胞损伤,具有负性肌力作用;它是触发缺血-再灌注损伤时炎症因子瀑布效应的一个关键性因子,通过诱导 NO 而激活免疫细胞和炎症信号通路,诱导其他炎症因子的表达,发挥正反馈放大炎症因子的作用,引起机体、器官更广泛的炎性损伤;它可直接收缩冠脉血管,减少心肌细胞供血而导致心肌细胞损伤^[4]。

IL-6 是一种多基因、多效应的致炎症性细胞因子,广泛参与机体的炎性反应,在中枢神经系统内主要由神经胶质细胞合成和分泌^[5]。TNF- α 可诱导 IL-6 产生,过度炎症反应可导致其大量分泌,从而诱发血管内皮细胞及微循环的炎症改变,IL-6 可促进中性粒细胞活化、聚集,释放大 量蛋白酶,导致血管内皮细胞及血管外基质破坏,增加血管通透性,减少循环血量,加重循环系统功能障碍;IL-6 亦可协同 TNF- α 作用于微血管系统,促使细胞因子和黏附分子表达,激活外源性凝血系统,造成微循环血栓形成,损伤心肌细胞^[6]。重症创伤和 MODS 患者中,至少有一半(30%~60%)死于心血管系统受损,因此监测重症创伤患者的 cTnT、CK-MB 对患者的预后评估具有重要意义^[7]。CK-MB 主要存在于心肌细胞的细胞质中,是心肌细胞特异性 CK-MB,敏感性 & 特异性均较高;cTnT 是反映心肌损伤程度高敏感、高特异性的金标准,早期阳性率高,可检出心肌的微小损伤,与 GCS 评分呈负相关,与病死率呈正相关,重症颅脑损伤后,CK-MB、cTnT 升高,即意味着心肌细胞的结构破坏和功能损害^[8-9]。

本研究结果显示,重症颅脑损伤就诊时血清 CK-MB、cTnT 即出现高浓度表达,TNF- α 、IL-6 的表达也同时明显升高,与对照组比较均有明显的差异,提示重症颅脑损伤后心肌功能损害出现早而严重,观察组中 CK-MB 与 TNF- α 、IL-6 之间,cTnT 与 TNF- α 、IL-6 之间 r 分别均大于 0.911 4 和 0.942 1,呈显著正相关,提示 TNF- α 、IL-6 的升高与 CK-MB、cTnT 的升高呈现同步性,提示这两种细胞因子都参与了重症颅脑损伤后心肌功能损害的发生、发展的过程,其作用表现为:重症颅脑损伤刺激机体大量释放应激激素、炎症介质,激活细胞因子网络,形成 SIRS,同时胃肠黏膜出现缺血缺氧改变,肠黏膜结构破坏,通透性增加,内毒素移位入血,促进 TNF- α 、IL-6 等大量释放,进一步放大了炎症反应,生成多种生物活性物质,增加血管的通透性,严重者可形成毛细血管渗漏综合征,加重微循环障碍^[10]。心肌细胞缺血缺氧,继发性酸中毒可诱发细胞自溶,激活激肽酶,形成心肌抑制因子,损伤心脏功能^[11]。TNF- α 、IL-6 还可直接作用于心肌细胞,损伤线粒体膜,导致线粒体结构破坏和能量生成障碍,从而引发心肌细胞坏死或凋亡。

因此,对重型颅脑损伤患者的急诊救治,除加强对神经细胞、心肌细胞的保护性治疗外,还应加强对 TNF- α 、IL-6 的早期干预治疗,抑制或减少它们的合成与释放,减轻心肌细胞功能损害的发生,提高重型颅脑损伤患者的生存率。(下转第 797 页)

广应用。

参考文献:

[1] 吴伟江,王行怀,王怀鹏,等.经尿道等离子体双极电切与经尿道普通电切对前列腺增生症的疗效比较[J].中华医学杂志,2005,85(47):3365-3367.

[2] 卞军,刘春晓,郑少波,等.经尿道前列腺等离子腔内剝除术与切除术治疗前列腺增生的临床对照研究[J].南方医科大学学报,2008,28(5):742-745.

[3] Liu C,Zheng S,Li H,et al. Transurethral enucleation and resection of prostate in patients with benign prostatic hyperplasia by plasma kinetics[J]. J Urol, 2010, 184 (6): 2440-2445.

[4] Zhao Z,Zeng G,Zhong W,et al. A prospective, randomised trial comparing plasmakinetic enucleation to standard transurethral resection of the prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia: three-year follow-up results [J]. Eur Urol,2010,58(5):752-758.

[5] Zhang KY,Xing JC,Chen BS,et al. Bipolar plasmakinetic transurethral resection of the prostate vs. transurethral enucleation and resection of the prostate:pre- and postoperative comparisons of parameters used in assessing benign prostatic enlargement[J]. Singapore Med J,2011,52 (10):747-751.

[6] 杨德林,柯昌兴,王剑松,等.等离子电切术中不同方法治疗前列腺增生症(附 1 900 例报告)[J/CD].中华腔镜泌尿外科杂志:电子版,2009,3(1):37-42.

[7] 包志强.经尿道前列腺等离子腔内剝除术在治疗前列腺增生症中的应用[J].吉林医学,2011,32 (32):8636-8637.

[8] 李胜,曾宪涛,郭毅,等.经尿道等离子腔内剝除术与经尿道等离子双极电切术比较治疗良性前列腺增生的 Meta 分析[J].中国循证医学杂志,2011,11(10):1172-1183.

[9] 郑少波,刘春晓,徐亚文.前列腺腔内逆行剝除法在经尿道前列腺汽化切除术中的应用[J].第一军医大学学报,

2005,25(6):734-735.

[10] 郑少波,刘春晓,徐亚文,等.腔内剝除法在经尿道前列腺汽化电切术中的应用[J].中华泌尿外科杂志,2005,26 (8):558-561.

[11] 林荣凯,张诚华,董少良,等.前列腺钬激光剝除术术后尿失禁分析[J].亚太传统医药,2008,4(10):127-128.

[12] 林宝东.等离子前列腺电切术和剝除术治疗前列腺增生症术后尿失禁发生率的比较研究[J].中国医学创新,2013,10(12):33-34.

[13] 杨德林,柯昌兴,王剑松,等.经尿道等离子逆行剝除电切术治疗中重度良性前列腺增生 1 200 例报告[J].中华男科学杂志,2009,15(3):273-275.

[14] 罗文清,王明,苟欣,等.经尿道前列腺剝除术与电切术治疗高危良性前列腺增生的安全性和疗效比较[J].重庆医科大学学报,2011,36(12):122-125.

[15] 苏燕胜,刘娜,陆向东,等.经尿道前列腺腔内剝除术与电切术治疗前列腺增生症的疗效比较[J].西北国防医学杂志,2013,34(3):33-35.

[16] 林宁峰,刘昌明,李国敏.经尿道等离子前列腺电切术和剝除术治疗前列腺增生的临床疗效比较[J].当代医学,2011,17(27):64-66.

[17] 赵春雷,姜庆,郑昌建,等.钬激光剝除术治疗良性前列腺增生症疗效及安全性的 Meta 分析[J].激光杂志,2012,33(5):58-60.

[18] 盛旭俊,陈建华,王伟明,等.经尿道等离子双极电刀前列腺剝除术治疗良性前列腺增生[J].中华男科学杂志,2011,17(5):60-63.

[19] 杨帝宽,刘春晓.经尿道前列腺剝除术[J/CD].中华腔镜泌尿外科杂志:电子版,2011,5(6):516-518.

[20] 李传印,郑少波,刘春晓,等.经尿道逆行腔内剝除双极电切治疗巨大前列腺增生[J].实用医学杂志,2013,29 (13):2174-2177.

(收稿日期:2014-09-01 修回日期:2014-11-10)

(上接第 794 页)

参考文献:

[1] 朱晓梦,陈世德.急性颅脑损伤大鼠心肌 ATP 酶活性和血浆 TNF- α 含量的变化[J].中华急诊医学杂志,2011,20 (12):1259-1263.

[2] 沈洪.心结千千,循环网覆——急危重症时对心脏循环功能障碍的认识[J].中国危重病急救医学,2012,24 (12):707-708.

[3] 涂悦,刁云峰,杨细平,等.乌司他丁对颅脑损伤合并多发伤患者的治疗作用[J].中国危重病急救医学,2012,24 (11):677-679.

[4] 李招兵,何军,马小峰,等.蝮蛇毒介导的心肌损伤与 TNF- α 表达的相关性[J].中国急救医学,2012,32(10):910-914.

[5] 王琪.颅脑损伤患者早期血清 IL-1 β 和 IL-6 及 TNF- α 测定的临床意义[J].河北医药,2010,32(19):2709-2710.

[6] 武永胜,李德溪,赵海平.胰性脑病的发病机制[J].中华急诊医学杂志,2011,20(1):105-108.

[7] 李振华,董磊,王国兴,等.脑利钠肽、肌钙蛋白 T 和 I 监测对重症脓毒症和脓毒性休克预后的意义[J].中华急诊医学杂志,2012,21(9):1016-1021.

[8] 肖笑雨,周少朋,杨禄坤,等.七氟醚预处理对大鼠肝缺血-再灌注后心肌损伤的影响[J].中国急救医学,2012,32 (9):814-817.

[9] 陈华文,祝伟,李树生.重型颅脑损伤患者心肌损伤的临床研究[J].中华急诊医学杂志,2012,21(6):577-580.

[10] 苏俊,全锦权,陶晓根,等.毛细血管渗漏综合征的易患因素分析[J].中国急救医学,2011,31(10):872-875.

[11] 郑翔,方志成,周昌娥,等.乌司他丁对心肌梗死后心肌的保护作用[J].中华急诊医学杂志,2011,20(8):842-844.

(收稿日期:2014-11-10 修回日期:2014-12-15)