

血清 hs-CRP 和 IL-6 浓度与脑白质病变的相关性

黄敬, 操礼琼, 张良兵, 何玮, 刘李军, 余尧红

(安庆市第一人民医院, 安徽省安庆市 246004)

[关键词] 脑白质病变; 高敏 C 反应蛋白; 白细胞介素 6

[摘要] **目的** 探讨血清高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 和白细胞介素 6 (IL-6) 浓度与脑白质病变的相关性。**方法** 选取安庆市第一人民医院 2011 年 12 月至 2014 年 5 月神经内科住院的无症状性腔隙性脑梗死和头晕患者 378 例, 其中确诊脑白质病变 (WML) 166 例。根据头颅磁共振 (MRI) 所见, 按 Fazekas 分级标准将 166 例患者分为 WML0 级组 72 例、WML1 级组 55 例、WML2 级组 39 例, 比较三组患者年龄、性别、吸烟史、冠心病史、收缩压、舒张压、总胆固醇、低密度脂蛋白、血糖、hs-CRP 及 IL-6 的差异。**结果** 与 WML0 级组比较, WML2 级组患者的年龄、冠心病史、收缩压、舒张压、总胆固醇、hs-CRP 和 IL-6 明显增高 ($P < 0.05$); 与 WML1 级组比较, WML2 级组患者的年龄、冠心病史、收缩压、舒张压、hs-CRP 和 IL-6 明显增高 ($P < 0.05$), 提示年龄、冠心病史、收缩压、舒张压、总胆固醇均为 WML 的相关危险因素。进一步剔除年龄、冠心病史、血压等因素, 多因素回归分析显示, hs-CRP 与 WML 程度相关 ($OR = 1.480, 95\% CI$ 为 $1.030 \sim 1.850, P = 0.032$), IL-6 与 WML 程度相关 ($OR = 1.395, 95\% CI$ 为 $1.002 \sim 1.607, P = 0.040$)。**结论** hs-CRP 和 IL-6 水平与 WML 的严重程度成正相关。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

Circulating hs-CRP and IL-6 are Associated with White Matter Lesion

HUANG Jing, CAO Li-Qiong, ZHANG Liang-Bing, HE Wei, LIU Li-Jun, and YU Yao-Hong

(The First People's Hospital of Anqing, Anqing, Anhui 246004, China)

[KEY WORDS] White Matter Lesion; High Sensitivity C-reactive Protein; Interleukin-6

[ABSTRACT] **Aim** To explore the association between circulating high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6) and white matter lesion (WML). **Methods** In 378 patients with asymptomatic lacunar infarction or dizziness, consecutively admitted to the Department of Neurology of the First People's Hospital of Anqing from Dec. 2011 to May. 2014, the data including their hs-CRP and IL-6 levels and brain MRI scanning were retrospectively analyzed. Among them 166 patients were finally diagnosed to have WML. The severity of WML in the white matter was classified into three groups according to Fazekas' standard: WML0 level group (72 cases), WML1 level group (55 cases) and WML2 level group (39 cases). The differences were compared between the three groups in age, gender, history of smoking, history of coronary heart disease, blood cholesterol and low density lipoprotein levels, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, blood glucose, hs-CRP and IL-6. **Results** In the WML2 level group the patient's age, history of coronary heart disease, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, total cholesterol, hs-CRP and IL-6 were significantly increased, compared with WML0 level group, there were significant differences ($P < 0.05$). Compared with WML1 level group, the patient's age, history of coronary heart disease, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, CRP and IL-6 in the WML2 level group had statistically significant difference ($P < 0.05$), implying that age, history of coronary heart disease, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and total cholesterol were all the risk factors for WML. Advanced analysis using binary Logistic regression demonstrated that statistical difference still existed between the three groups in hs-CRP and IL-6 level even if rejecting the factors of age, history of coronary artery disease, cholesterol and blood pressure. Multivariate regression analysis showed that hs-CRP was correlated with the degree of WML ($OR = 1.480, 95\% CI$ was $1.030 \sim 1.850, P = 0.032$) and IL-6 was correlated with the degree of WML ($OR = 1.395, 95\% CI$ was $1.002 \sim 1.607, P = 0.040$). **Conclusion** Hs-CRP, IL-6 levels and the severity of WML are positively correlated.

[收稿日期] 2015-02-16

[修回日期] 2015-04-28

[作者简介] 黄敬, 硕士, 副主任医师, 研究方向为脑血管病, E-mail 为 huangjing_docter@163.com。操礼琼, 硕士, 住院医师, 研究方向为脑血管病。张良兵, 硕士, 主治医师, 研究方向为脑血管病。

在中老年人颅脑计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 和磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 中,特别是伴有血管危险因素者,经常观察到白质改变,出现双边、区域片状或弥漫性 CT 扫描低密度或 T2 加权 MR 扫描高信号。脑白质病变 (white matter lesion, WML) 现在确定为脑小血管疾病的表现之一,并且在老年人中是认知损害和功能丧失的重要基础^[1]。研究表明 WML 达到一定的严重程度伴随许多不良后果,包括认知损害、痴呆、步态障碍、抑郁、尿失禁、卒中及死亡的风险增加^[2]。目前, WML 的病因和发病机制尚未完全阐明。

高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 是穿透素蛋白家族中的一种急性期反应物,在非特异性免疫反应中起重要作用。白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 是一种炎症调节和免疫反应有关的多功能细胞因子,在脑组织内主要由星形胶质细胞和小胶质细胞产生。IL-6 能作为神经生长因子诱导神经元分化。炎症在脑血管病中的作用日益受到关注^[3-4]。在动物模型中,神经炎症被证明是一种脑白质损伤的重要机制^[5]。本研究以 WML 为研究对象,进行 WML Fazekas 分级观察血清 hs-CRP 与 IL-6 水平,并探讨其与 WML 的相关性。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取安庆市第一人民医院 2011 年 12 月至 2014 年 5 月在神经内科住院的无症状性腔隙性脑梗死和头晕患者 378 例,其中确诊 WML 166 例,男 70 例,女 96 例,年龄 42~91 岁,平均 68.4 ± 8.8 岁。根据 Fazekas 分级标准分组:WML0 级组 72 例,男 33 例,女 39 例,年龄 62.7 ± 8.9 岁;WML1 级组 55 例,男 21 例,女 34 例,年龄 64.2 ± 7.6 岁;WML2 级组 39 例,男 16 例,女 23 例,年龄 72.2 ± 10.1 岁。

1.2 纳入标准

住院期间行头颅 MRI 检查 (美国 GE 公司生产的 1.5T MRI 机),且有完整详细的病史和临床资料者。

1.3 排除标准

年龄小于 18 周岁、脑实质出血、CT 或 MRI 显示多个梗死灶、蛛网膜下腔出血、颅内感染、恶性肿瘤、头部放疗、严重的颅脑外伤导致意识丧失超过 24 h、一氧化碳中毒、多发性硬化、脑积水、低血压 (血压低于 90/60 mmHg) 或体位性低血压 (站立 1~3 min,收缩压下降 >20 mmHg 或舒张压下降 >10 mmHg)、贫血、临床可疑的伴有皮质下梗死和白质

脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病所致白质病变者,服用抗氧化剂、炎症抑制药物、免疫抑制剂者,以及磁共振血管造影或数字减影血管造影技术证实的颅内外大血管中度以上狭窄者;其他原因造成的白质病变。所有患者知情同意。

1.4 WML 分级标准

头颅 MRI 扫描,常规行轴 T1WI 和 T2WI 扫描,快速液体衰减翻转恢复脉冲序列,层厚 5 mm,间距 1 mm。WML 分级标准根据 Fazekas 等标准分级:0 分为正常 (WML0 级)、1 分为轻度 (WML1 级)、2~3 分为中、重度 (WML2 级)。脑室旁脑白质病变 (periventricular white matter lesion, PVWML) 分级标准:0 级为无,1 级为脑室旁高信号呈帽状或铅笔线样,2 级为脑室旁高信号呈连续的晕圈或不规则深入白质深部。深部脑白质病变 (deep white matter lesion, DWML) 分级标准:0 级为无,1 级为深部白质高信号呈点状,2 级为深部白质高信号开始融合或大片融合。由两个临床医师独立进行图像检验。

1.5 检测指标

于入院后 24 h 内采集空腹静脉血,采用日立 7180 全自动生化仪测定总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)、血糖;及时分离血清并于 -20°C 保存,用于 hs-CRP、IL-6 检测。hs-CRP 采用颗粒增强免疫透射比浊法,在罗氏全自动生化分析仪上进行,试剂由德国德赛公司提供,正常值为 $0.00 \sim 3.00$ mg/L。IL-6 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定,均在罗氏全自动化学发光分析仪上检测,正常值为 $0.00 \sim 7.00$ ng/L。血压测量:患者坐位休息 5 min,采用标准汞式血压计,测量收缩压和舒张压。每位患者监测 2 次,记录低值为血压值。

1.6 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,年龄、TC、LDL、收缩压、舒张压、血糖、hs-CRP 和 IL-6 均满足方差齐性,因此,组间差异分析采用单因素方差分析;计数资料如性别、吸烟史、冠心病史等采用 χ^2 检验。若有差异,则纳入多因素 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

WML2 级组患者的年龄、冠心病史、收缩压、舒张压和 TC 明显增高,与 WML0 级组比较均有显著差异 ($P < 0.05$);与 WML1 级组比较,WML2 级组患者的年龄、冠心病史、收缩压和舒张压差异有统计

学意义($P < 0.05$);与 WML0 级组比较,WML1 级组患者的年龄、冠心病史、收缩压、舒张压和 TC 差异无统计学意义($P > 0.05$)。多因素回归分析显示,冠心病史是 WML 的危险因素($OR = 2.485, 95\% CI$ 为 $1.032 \sim 5.660, P = 0.038$),收缩压和舒张压也是 WML 的危险因素(分别为 $OR = 1.035, 95\% CI$ 为 $1.010 \sim 1.062, P = 0.009$; $OR = 1.050, 95\% CI$ 为 $1.018 \sim 1.104, P = 0.011$)。WML2 级组 hs-CRP 和 IL-6 浓度明显高于 WML0 级组和 WML1 级组($P < 0.05$;表 1)。

剔除年龄、冠心病、TC、血压等危险因素,多因素回归分析显示,hs-CRP 和 IL-6 与 WML 程度相关(表 2)。

表 1. 三组危险因素比较

危险因素	WML0 级组	WML1 级组	WML2 级组
年龄(岁)	62.7 ± 8.9	64.2 ± 7.6	72.2 ± 10.1 ^{ab}
男/女(例)	33/39	21/34	16/23
吸烟史(例)	10(13.9%)	8(14.5%)	13(33.3%)
冠心病史(例)	6(8.3%)	8(14.5%)	18(46.2%) ^{ab}
TC(mmol/L)	4.12 ± 1.35	4.26 ± 1.22	4.97 ± 1.28 ^a
LDL(mmol/L)	2.63 ± 1.03	2.74 ± 1.12	2.76 ± 1.08
收缩压(mmHg)	128.05 ± 13.54	130.12 ± 15.63	145.94 ± 18.75 ^{ab}
舒张压(mmHg)	75.32 ± 8.84	76.92 ± 10.04	91.58 ± 14.83 ^{ab}
血糖(mmol/L)	5.84 ± 1.63	5.69 ± 2.01	5.91 ± 1.84
hs-CRP(mg/L)	2.46 ± 1.86	2.87 ± 2.12	5.08 ± 3.41 ^{ab}
IL-6(ng/L)	3.18 ± 1.73	3.82 ± 2.10	6.15 ± 3.95 ^{ab}

a 为 $P < 0.05$,与 WML0 级组比较;b 为 $P < 0.05$,与 WML1 级组比较。

表 2. 多因素 Logistic 回归分析

Table 2. Logistic regression analysis of multivariate risk factors

危险因素	回归系数	Wald χ^2	P 值	OR 值	95% CI
年龄(岁)	0.352	5.160	0.046	1.861	1.005 ~ 1.250
冠心病史(例)	0.570	4.072	0.042	1.953	1.128 ~ 4.746
TC(mmol/L)	0.420	4.501	0.062	1.495	1.080 ~ 2.036
收缩压(mmHg)	0.037	5.927	0.038	1.012	1.020 ~ 1.650
舒张压(mmHg)	0.041	6.035	0.043	1.272	1.042 ~ 1.730
hs-CRP(mg/L)	0.325	4.542	0.032	1.480	1.030 ~ 1.850
IL-6(ng/L)	0.270	4.056	0.040	1.395	1.002 ~ 1.607

3 讨论

WML 是一个临床神经影像学的概念,病因很多,如感染、脱髓鞘疾病、代谢性疾病、肿瘤、遗传变性、中毒、创伤和脑积水,均可导致 WML。WML 被认为是小动脉硬化的小血管病的表现。年龄的增加是 WML 的最重要的危险因素之一,虽然其基本的病因目前还不清楚,已涉及到与 WML 相关的血管危险因素,脑灌注不足或损害血脑屏障完整性,

不仅在肉眼可见的病灶,而且在周围正常的区域^[2]。Gons 等^[6]研究表明,高血压和血压波动是 WML 的重要危险因素之一。最近一项对曼哈顿社区老人的研究发现,与低血压和血压低伏波动的个人相比,高血压和血压波动增加 WML 的危险因素^[7]。Khan 等^[8]研究显示,糖尿病、吸烟、高胆固醇血症和高同型半胱氨酸血症也是 WML 的重要危险因素。本研究表明年龄、冠心病史、收缩压、舒张压和 TC 均为 WML 的危险因素,与 WML0 级组比较,WML1 级组患者的年龄、冠心病史、收缩压、舒张压和 TC 差异无统计学意义,而与 WML1 级组比较,WML2 级组患者的年龄、冠心病史、收缩压和舒张压差异有统计学意义,表明危险因素与 WML 程度相关。

hs-CRP 在非特异性免疫反应中起重要作用,是炎症反应的一个重要生化指标。炎症中的细胞因子与脑小血管疾病存在相关性^[9]。近年来,hs-CRP 一直被视为预测冠状动脉粥样硬化性疾病和缺血性卒中风险的炎症因子而备受关注^[10]。一些研究表明,系统性炎症过程,包括高水平的 hs-CRP,涉及脑小血管疾病的发病机制在 WML 和腔隙性梗死的进展中起重要作用^[11]。一项荟萃分析评估 hs-CRP 与认知减退之间的关联时发现,与老年女性相比,年长的男性更容易受到高浓度 hs-CRP 的影响^[12];Satizabal 等^[11]研究表明,某些炎症性蛋白和细胞因子都与 WML 通过血管内皮功能障碍发挥作用。本研究发现,hs-CRP 与 WML 程度相关,升高的 hs-CRP 可能通过以下几种机制发挥作用:①首先,hs-CRP 参与了引起 WML 的炎性内皮细胞活化过程,是小动脉硬化的标志物,而小动脉硬化则通过阻塞血管,改变血管渗透性等最终导致 WML;②慢性脑灌注不足引起的低水平炎症反应可加重组织损伤,同时累及少突胶质细胞和神经元而促进损伤的进展;③hs-CRP 水平升高也可反映颈动脉粥样硬化,而后者可通过减少脑血流量,产生影响小血管内皮的炎性介质等而引起 WML^[13]。综合以上研究,hs-CRP 与 WML 之间存在显著的关联性,是评估该疾病发病风险、病情进展及预后的重要炎症因子。其水平的升高证实了 WML 发病机制中存在炎症反应学说。

IL-6 作为鉴定 B 细胞分化因子,具有多种功能的细胞因子,如调节免疫反应、血细胞发生、急性时期反应和炎症。有研究证实 IL-6 在脑缺血急性期作为炎症介质介导神经毒性反应,而在亚急性和慢性期则可能通过刺激新生血管形成增加局部血流

量介导神经营养作用^[14]。IL-6 与血管性疾病密切相关,为增加脑血管事件和在老年人中加速认知功能下降中起重要作用^[15-16];然而,最近两项基因的荟萃分析发现 IL-6 途径增加脑血管疾病的风险,提高对预期抗炎策略能降低脑血管疾病的风险。最近研究发现,IL-6 受体基因型与心脑血管疾病相关,但它是不相关的传统危险因素。Asp-358-Ala 的血管风险的 IL-6 受体的效果是不可能通过常规危险因素来介导^[17-18]。本研究发现,IL-6 与 WML 程度相关。以上各研究均证实 IL-6 参与了 WML 的发病及进展,提示 WML 患者体内存在增强的慢性炎症反应,同时 IL-6 作为该疾病一项独立的危险因素,在预测疾病发生、评价病情进展及预后中均发挥重要作用。

研究显示,老年人中高 hs-CRP 水平与 WML 存在和进展相关,特别是在 PWML 中更明显^[13]。目前 WML 的机制虽不明确,但提出的假说伴有炎症反应。第一,室周区域的解剖使其处在缺氧和低灌注的状态。显示脑血流的下降随时间变化成为增加 PWML 的风险。另外。整体的动脉粥样硬化状态能使脑处在慢性低灌注,并且炎症参与了动脉粥样硬化过程。第二,在老年人中血脑屏障紊乱与 WML 相关^[19]。显示脑室周围区域存在免疫反应性增生和活性反应环境。炎症更有可能诱导血管渗透性和髓鞘形态的改变,这些能导致白质完整性改变。基于这些机制,最近的研究表明,特别是在健康老年人的胼胝体中,更高水平的炎症能减少白质束^[20-21]。

综上所述,炎症反应参与 WML 发生、发展,该研究为开发降低炎症活性的药物以延缓小血管疾病相关损伤的进展提供理论依据。

[参考文献]

[1] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 99 (7): 689-701.

[2] Grueter BE, Schulz UG. Age-related cerebral white matter disease (leukoaraiosis): a review [J]. *Postgrad Med J*, 2012, 88 (1036): 79-87.

[3] Amor S, Puentes F, Baker D, et al. Inflammation in neurodegenerative diseases[J]. *Immunology*, 2010, 129: 154-169.

[4] 陈钰梅, 晋芳. 颈动脉彩超评估大动脉粥样硬化型缺血性卒中再发的危险性[J]. *国际神经病学神经外科杂志*, 2014, 41 (3): 277-280.

[5] Jalal FY, Yang Y, Thompson J, et al. Myelin loss associated with neuroinflammation in hypertensive rats[J]. *Stroke*, 2012, 43: 1

115-122.

[6] Gons RA, Laat KF, vall Norden AG, et al. Hypertension and cerebral diffusion tensor imaging in small vessel disease[J]. *Stroke*, 2010, 41: 2 800-806.

[7] Brickman AM, Reit CZ, Juchsing AL, et al. Long-term blood pressure fluctuation and cerebrovascular disease in an elderly cohort [J]. *Arch Neurol*, 2010, 67 (5): 564-569.

[8] Khan U, Porteous L, HassRn A, et al. Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes[J]. *J Nenrol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78: 702-706.

[9] Dziedzic T, Slowik A, Pera J, et al. Interleukin 1 beta polymorphism (-511) and risk of stroke due to small vessel disease[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2005, 20: 299-303.

[10] 何文凤, 倪海燕. 超敏 C 反应蛋白与冠心病相关性研究进展 [J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2013, 33 (5): 437-441.

[11] Satizabal CL, Zhu YC, Mazoye BR, et al. Circulating IL-6 and CRP are associated with MRI findings in the elderly: the 3C-Dijon Study[J]. *Neurology*, 2012, 78 (10): 720-727.

[12] Hedges DW, Farrer TJ, Brown BL. Association between C-reactive protein and cognitive deficits in elderly men and women: a meta-analysis[J]. *Int Psychogeriatr*, 2012, 24 (9): 1 387-392.

[13] Van Dijk EJ, Prins ND, Vermeer SE, et al. C-reactive protein and cerebral small-vessel disease: the Rotterdam Scan Study[J]. *Circulation*, 2005, 112 (6): 900-905.

[14] Suzuki S, Tanaka K, Suzuki N. Ambivalent aspects of interleukin-6 in cerebral ischemia: inflammatory versus neurotrophic aspects [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29 (3): 464-479.

[15] Jenny NS, French B, Arnold AM, et al. Long-term assessment of inflammation and healthy aging in late life: the Cardiovascular Health Study All Stars[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012, 67 (9): 970-976.

[16] Mooijaart SP, Sattar N, Trompet S, et al. Circulating interleukin-6 concentration and cognitive decline in old age: the PROSPER study [J]. *J Intern Med*, 2013, 274 (1): 77-85.

[17] Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies[J]. *Lancet*, 2012, 379 (9822): 1 205-213.

[18] Hingorani AD, Casas JP. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis[J]. *Lancet*, 2012, 379 (9822): 1 214-224.

[19] Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease: systematic review and meta-analysis[J]. *Neurobiol Aging*, 2009, 30: 337-352.

[20] Verstynen TD, Weinstein A, Erickson KI, et al. Competing physiological pathways link individual differences in weight and abdominal adiposity to white matter microstructure [J]. *Neuroimage*, 2013, 79: 129-137.

[21] Bettcher BM, Walsh CM, Watson C, et al. Bodymass and white matter integrity: the influence of vascular and inflammatory markers [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (10): e77741.