

- stress-related adaptation of glioma radiochemoresistance is circumvented by beta1 integrin/JNK co-targeting [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 49224-49237.
- [22] Shimizu T, Kurozumi K, Ishida J, et al. Adhesion molecules and the extracellular matrix as drug targets for glioma [J]. *Brain Tumor Pathol*, 2016, 33(2): 97-106.
- [23] 李燕敏, 王新玲, 李淑芳, 等. HIF-1 α 、整合素 $\alpha\beta 3$ 与脑胶质瘤血管生成相关性研究 [J]. *中华神经外科杂志*, 2013, 29(8): 834-837.
- [24] Kwiatkowska A, Symons M. Signaling determinants of glioma cell invasion [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 986: 121-141.
- [25] Chen G, Yue Y, Qin J, et al. Plumbagin suppresses the migration and invasion of glioma cells via downregulation of MMP-2/9 expression and inactivation of PI3K/Akt signaling pathway in vitro. *J Pharmacol Sci*, 2017, 134(1): 59-67.
- [26] Frei K, Gramatzki D, Tritschler I, et al. Transforming growth factor-beta pathway activity in glioblastoma [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(8): 5963-5977.
- [27] Silgner M, Weller M, Ziegler U, et al. Integrin inhibition promotes atypical anoikis in glioma cells [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1012.
- [28] Joseph JV, Conroy S, Pavlov K, et al. Hypoxia enhances migration and invasion in glioblastoma by promoting a mesenchymal shift mediated by the HIF1 α -ZEB1 axis [J]. *Cancer Lett*, 2015, 359(1): 107-116.
- [29] Alonso-Basanta M, Fang P, Maity A, et al. A phase I study of nelfinavir concurrent with temozolomide and radiotherapy in patients with glioblastoma multiforme [J]. *J Neurooncol*, 2014, 116(2): 365-372.
- [30] Kast RE, Halatsch ME. Matrix metalloproteinase-2 and -9 in glioblastoma: a trio of old drugs-captopril, disulfiram and nelfinavir-are inhibitors with potential as adjunctive treatments in glioblastoma [J]. *Arch Med Res*, 2012, 43(3): 243-247.
- [31] Ahluwalia MS, Patton C, Stevens G, et al. Phase II trial of ritonavir/lopinavir in patients with progressive or recurrent high-grade gliomas [J]. *J Neurooncol*, 2011, 102(2): 317-321.
- [32] Nabors LB, Mikkelsen T, Hegi ME, et al. A safety run-in and randomized phase 2 study of cilengitide combined with chemoradiation for newly diagnosed glioblastoma (NABTT 0306) [J]. *Cancer*, 2012, 118(22): 5601-5607.
- [33] Gilbert MR, Kuhn J, Lamborn KR, et al. Cilengitide in patients with recurrent glioblastoma: the results of NABTC 03-02, a phase II trial with measures of treatment delivery [J]. *J Neurooncol*, 2012, 106(1): 147-153.

白细胞介素在脑出血后再出血中的作用探讨

沈丹丽, 杨帆 综述 叶明* 审校

南京中医药大学附属医院、江苏省中医院, 江苏省南京市 210029

摘要: 脑出血后再出血, 又称血肿扩大, 临床表现为患者意识、语言和运动功能障碍进行性加重, 具有极高的致残率和死亡率。目前认为, 颅脑局部和全身炎症反应是 HE 发生的首要原因。白细胞介素 (如白细胞介素-1、白细胞介素-6、白细胞介素-8 和白细胞介素-10 等) 通过介导炎症级联反应, 产生神经毒性物质, 改变血流动力学, 破坏血管结构, 诱发脑出血后再出血, 但其神生物学机制尚未明确。故本综述在此探讨白细胞介素在脑出血后再出血过程中的病理生理机制, 以期为进一步实验研究奠定基础, 为临床治疗提供新思路, 提高治疗效果, 缓解症状, 减少并发症, 改善预后。

关键词: 白细胞介素; 炎症效应; 脑出血后再出血; 血肿扩大

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.05.021

脑出血 (Intracerebral Hemorrhage, ICH) 患者 30 d 死亡率为 30% ~ 55%, 其中约 40% 的患者死于

脑出血后再出血^[1]。脑出血后再出血, 又称血肿扩大 (Hematoma expansion, HE), 是指在脑实质上次出

基金项目: 江苏省中医药局科技项目 (YB201801)

收稿日期: 2019-04-15; 修回日期: 2019-09-29

作者简介: 沈丹丽 (1995-), 硕士, 研究方向: 脑血管疾病的研究和治疗。

通信作者: 叶明 (1979-), 本科, 副主任医师, 研究方向: 脑血管疾病。E-mail: yeming112@163.com。

血完全结束后的再一次出血,具有间断性特征,HE的发生往往伴随着高死亡率^[2]。血肿扩大发生在ICH后的1~6 h内,最迟可发生在72 h内,被认为是影响临床结局的关键因素;而机体的免疫应答反应在ICH后6 h内最为活跃^[3]。目前认为,颅脑局部和全身炎症反应是HE发生的首要原因^[3]。白细胞介素(Interleukins, ILs)(如白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)和白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)等)通过介导炎症级联反应,产生神经毒性物质,改变血流动力学,破坏血管结构,诱发HE^[4]。病发后予以抗炎治疗,可以降低体液中ILs的浓度,减少HE的发生率,改善疾病预后,提高患者生活质量。故本综述在此探讨白细胞介素在脑出血后再出血过程中的病理生理机制,以期为进一步实验研究奠定基础,为临床治疗提供新思路。

1 ILs在HE中的病理生理过程

1.1 IL-1

IL-1由内皮细胞、单核细胞合成,包括IL-1 α 、IL-1 β 和白细胞受体-1拮抗剂^[14]等结构模型。ICH后12 h,IL-1 α 在小胶质/巨噬细胞中表达,富集于出血区域基底部,促使血管痉挛^[5]。胶原的减少增加了血管的脆性;神经毒性物质的攻击则直接损伤血管内皮细胞,破坏血管的完整性^[4]。血管完整性和血流稳定性遭到破坏时,极易诱发血管的痉挛,甚至使血管破裂^[6]。而IL-1通过下调平滑肌中赖氨酸氧化酶的表达,抑制胶原的合成,削减血管管壁厚度,诱导胶质介导的神经毒性和血管痉挛。IL-1 β 是IL-1在脑组织内的主要活性形式,由星型胶质细胞和小胶质细胞分泌。IL-1 β 作为中性粒细胞趋化因子,与G蛋白耦联,刺激B细胞的分化、CD4⁺T细胞的增殖^[7];通过TLR4/NF- κ B信号通路,激发“炎症瀑布效应”^[8]。炎症效应的持续,加重了对病灶周围血管的损害。IL-1 β 还促进了粘附因子的表达,增加白细胞与血管内皮细胞的粘附性,阻塞微血管,使得微血管末梢充血破裂^[9]。

1.2 IL-6

IL-6既来源于中枢神经系统的胶质细胞,又来源于血液循环系统的免疫细胞。在中枢神经系统中,低浓度(<5 ng/ml)的IL-6具有营养、保护神经元的作用,而高浓度(5~10 ng/ml)的IL-6则有毒性作用^[4]。Croci等在蛛网膜下腔出血(subarach-

noid hemorrhage, SAH)兔模型中证实,高浓度的IL-6与血管痉挛存在相关性($R = 0.454$, $P = 0.003$)^[10]。IL-6多途径地促进血管平滑肌的增殖,迅速升高平滑肌内Ca²⁺的浓度,持续收缩血管,使血管内压力升高。金属基质蛋白-9(metal matrix protein-9, MMP-9)与血管的重构和生长密切相关,过度表达则改变血流动力学,削弱血管壁^[11]。IL-6的水平与MMP-9的表达呈正相关($P < 0.05$),MMP-9的表达与患者预后呈负相关($P < 0.05$)^[12]。IL-6通过诱导粘附分子的表达,和刺激多种细胞因子的释放,破坏血管内皮细胞的功能和结构,阻碍血管的正常收缩和凝血过程。

1.3 IL-8

血液分解产物中的纤维蛋白原诱导单核细胞/巨噬细胞生成IL-8^[5],IL-8驱使白细胞在病灶周围浸润、聚集和粘附,促使脂质过氧化,生成自由基,损坏微小血管的内皮细胞。IL-8诱导中性粒细胞的趋化,并在缺血缺氧的条件下刺激中性粒细胞释放活性物质,加重局部炎症损害^[13];同时中性粒细胞渗入到血管内,攻击血管壁。此外IL-8缩短了平滑肌的生长周期,平滑肌重新分布,血管痉挛加剧。

1.4 IL-10

IL-10作为抗炎因子,在炎症反应中起保护作用。脑组织中IL-10的表达随着中枢神经系统病理损伤的加剧而上调,从而促进胶质细胞的存活并通过多种途径抑制炎症反应^[14]。P75神经生长素受体(p75 neurotrophin receptor, p75NTR)胞内区域的29个氨基酸能够启动神经细胞的凋亡。神经生长因子(Nerve Growth Factor, NGF)与p75NTR受体结合后诱导细胞凋亡。在临床前模型中观察到,IL-10通过下调肿瘤坏死因子 α 发挥其保护作用^[15]。ICH后的24~72 h,IL-10下降至最低水平,而proNGF和p75NTR的mRNA和蛋白质水平逐渐达到峰值;72 h之后IL-10的浓度又开始上升,proNGF和p75NTR的mRNA和蛋白质水平相对下调。IL-10可能通过下调proNGF和p75NTR的表达,减轻血肿周围组织的损伤,保护脑组织^[15]。

1.5 ILs的级联效应

IL-1、IL-6、IL-8、IL-10在HE病理生理过程中发挥主导作用,此外IL-4、IL-13、IL-17A、IL-18等ILs成员也参与了这一反应。ILs构成复杂的网络机制,多路径、多方面地介导HE急性期抗炎和促炎两种病理和生理效应。IL-1与IL-6是结合构成

C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 的重要组成部分。CRP 激活补体系统、纤溶系统构成攻击复合物,攻击血管内膜;同时刺激靶细胞释放各种炎症因子,使人体凝血-纤溶系机制失常^[16]。在炎症状态下,IL-1 α 作为转录因子参与 IL-4、IL-6、IL-8 的合成过程^[17]。而高浓度的 IL-6 又能反向抑制靶细胞中 IL-1 的合成^[18]。在 ICH 后,IL-10 灭活 IL-1、IL-6,削弱炎症伤害效应,保护脑组织。ICH 后,IL-17A 通过 ERK 1/2 和 p38 MAPK 途径诱导巨噬细胞的内质网应激加剧脑损伤^[19]。

2 ILs 在防治 HE 的临床研究

目前,临床防治 HE 主要从灭活中枢免疫细胞,下调 ILs 浓度和降解炎症反应的中间产物这三方面展开。急性脑出血患者用辛伐他汀治疗后,IL-6、IL-8、IL-10 的血浆浓度降低,炎症反应减轻,能有效控制出血量^[20]。Melani 等^[21] 研究证明在 ICH 后的 24 h 内口服姜黄素,可以降低 HE 的发生率。这可能与姜黄素抑制了白三烯的生成,减少病灶周围组织中性粒细胞的浸润,降低局部炎症因子水平有关。甘草酸通过下调脑脊液中 IL-1 β 的浓度,阻断胶质细胞激活过程,改善 ICH 患者的预后^[17]。临床研究表明,用具有抗炎作用的清开灵注射液辅助治疗 ICH 患者,降低了患者血清中 IL-1、IL-6 等炎症因子浓度,感染、迟发型脑水肿、迟发型脑梗死的病发率下降至 13.9%,出院后 3 个月预后良好率高达 72.2%^[22]。Schiefelcker 等人^[23] 在一项回顾性分析中发现静脉输注解热抗炎药双氯芬酸钠的 SAH 患者,IL-6 浓度下降,迟发性脑出血等并发症发生率下降,预后较好。Galea 团队^[24] 临床统计后发现皮下注射 IL-1Ra 的 SAH 患者,外周血中 IL-6 和 C 反应蛋白较对照组显著下降 ($P < 0.01$),患者 6 个月的临床结局改善。乳铁蛋白具有限制 ICH 后血肿扩大的作用,IL-27 通过诱导乳铁蛋白促进中性粒细胞对组织的保护作用^[25]。

3 总结

脑出血后再出血是影响 ICH 结局的主要因素,40% 的 ICH 患者 24 h 之内复查 CT 显示血肿扩大。伴随 HE 发生的是,患者意识,语言和运动功能障碍进行性加重,死亡风险上升^[26]。HE 急性期被认为是一个异质过程,缺血、缺氧、凝血成份和红细胞裂解产物迅速进入脑组织^[27],与蛋白酶活化受体 (protease-activated receptor, PAR)、Toll 样受体 (toll-like receptors, TLRs) 受体结合,降解小胶质细

胞、星型细胞等靶细胞中的核转录因子抑制蛋白激酶,促进核转录因子 - κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的表达,随后 NF- κ B 进入细胞核上调炎症反应蛋白基因的转录,生成炎症蛋白 mRNA,经过翻译后表达、释放各种细胞因子 (如 IL-1、IL-6、IL-8 和 IL10 等)、趋化因子、自由基等,诱发炎症信号级联反应^[28],炎症的积聚破坏血脑屏障,堵塞组织周围微小血管,改变血流动力学,激发血管痉挛,直接或间接地损伤血管,使血肿进一步扩大^[4,27,29]。ICH 后血肿及其降解成分还可以作用于蓝斑-交感-肾上腺髓质系统,导致神经内分泌功能失常,从而诱发全身炎症反应,外周血中炎症因子水平上升。综上所述,抗炎治疗在一定程度上能够下调 ILs 水平,降低 HE 的发病率,缓解临床症状,提高疾病治疗效果,改善预后。但是 Rasmussen 等人^[30] 监测了 SAH 后第 3 天和第 8 天患者外周血中 IL-1、IL-6、IL-8、IL-10 的浓度,统计迟发性脑出血的发生率,并随访患者 3 个月后的临床结局。他们发现外周血中白细胞介素水平与迟发性脑出血的发生率和 3 个月后的临床结局无关。因此白细胞介素在脑出血后再出血过程中具体、明确的生物学作用机制有待进一步探究;运用抗炎药物或具有保护作用的细胞因子,调控 ICH 后白细胞介素的水平,减少脑出血后继发性脑损伤的临床疗效有待进一步验证。

参 考 文 献

- [1] Adnan IQ, David M, Daniel FH, et al. Intracerebral haemorrhage [J]. Lancet, 2009, 373:1632-1644.
- [2] Seiffge DJ, Goeldlin MB, Tatlisumak T, et al. Meta-analysis of haematoma volume, haematoma expansion and mortality in intracerebral haemorrhage associated with oral anticoagulant use [J]. J Neurology, 2019, 6(5):1-10.
- [3] Marc-Alain B, James ML. Peri-Hemorrhagic Edema and Secondary Hematoma Expansion after Intracerebral Hemorrhage: From Benchwork to Practical Aspects [J]. Frontiers in Neurology, 2017, 8(74):1-12.
- [4] Ye L, Gao L, Cheng HW. Inflammatory Profiles of the Interleukin Family and Network in Cerebral Hemorrhage [J]. Cellular and Molecular Neurobiology 2018, 38(7):1321-1333.
- [5] Rasul C, Ahmad H, Behnam R J, et al. Role of Damage Associated Molecular Pattern Molecules (DAMPs) in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (aSAH) [J]. Int Mol Sci, 2018, 19(7):2035-2043.

- [6] Li X, Wang R, Wang XJ, et al. Relevance of IL-6 and MMP-9 to cerebral arteriovenous malformation and hemorrhage [J]. *Mol Med Rep*. 2013,7(4):1261-1268.
- [7] 王强,孙建怀,国义民. 创伤性脑出血患者脑组织 IL-1 β 、TNF- α 与 NF- κ B 水平变化与其预后的关系分析 [J]. *陕西医学杂志*,2017,46(12):1653-1654.
- [8] 吴煜,罗曼,陈夏清,等. 辛伐他汀对脑出血大鼠脑组织转录因子- κ B 以及肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-1 β 表达的影响 [J]. *广西医学*,2018,40(20):2437-2440+2447.
- [9] Adnan I Qureshi, A David Mendelow, Daniel F Hanley. Adnan I Qureshi, A David Mendelow, Daniel F Hanley. Intracerebral haemorrhage [J]. *Lancet*, 2009, 373: 1632-1644.
- [10] Croci D, Nevzati E, Danura H, et al. The relationship between IL-6, ET-1 and cerebral vasospasm, in experimental rabbit subarachnoid hemorrhage [J]. *J Neurosurg Sci*, 2019, 63(3):245-250.
- [11] 何小兵. 丹参酮 II A 对高血压脑出血患者血清 IL-6 和 MMP-9 的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*,2018,27(13):1460-1462.
- [12] Wang L, Gao Z2. Expression of MMP-9 and IL-6 in patients with subarachnoid hemorrhage and the clinical significance [J]. *Exp Ther Med*. 2018, 15(2):1510-1514.
- [13] 徐永强,刘超,王阳海,等. 高血压脑出血后脑水肿的治疗进展 [J]. *中国老年学杂志*,2014,34:2924-2926.
- [14] Garcia JM, Stillings SA, Leclerc JL, et al. Role of Interleukin-10 in Acute Brain Injuries [J]. *Front Neurol*, 2017, 8:244-261.
- [15] Song L, Xu LF, Pu ZX, et al. IL-10 inhibits apoptosis in brain tissue around the hematoma after ICH by inhibiting proNGF [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019, 23(7):3005-3011.
- [16] 连晓东,林麒. 血清高敏 C 反应蛋白和白细胞介素-6 水平与脑出血量及神经功能损伤的相关性 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*,2015,17(11):1175-1177.
- [17] 王朝侠,王颖. 高血压脑出血患者血清肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 与血管内皮生长因子的表达 [J]. *临床误诊误治*,2017,30(8):86-89.
- [18] Sarrafzadeh A, Schlenk F, Gericke C, et al. Relevance of Cerebral Interleukin-6 After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage [J]. *Neurocritical Care*, 2010, 13(3):339-346.
- [19] Yang Z, Liu Q, Shi H, et al. Interleukin 17A exacerbates ER-stress-mediated inflammation of macrophages following ICH [J]. *Mol Immunol*. 2018, 9(101):38-45.
- [20] Zhou XR, Chen JF, Wang CD, et al. Anti-inflammatory effects of Simvastatin in patients with acute intracerebral hemorrhage in an intensive care unit [J]. *Experimental And Therapeutic Medicine*, 2017, 14:6193-6200.
- [21] Kumar P, Misra S, Kumar YA, et al. Relationship between Interleukin-6 (-174G/C and -572C/G) Promoter Gene Polymorphisms and Risk of Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis [J]. *Pulse*, 2016, 4(2-3):61-68.
- [22] 胡艳龙,张洪兵,黄庆,等. 清开灵注射液辅助治疗前循环颅内动脉瘤破裂出血术后脑血管痉挛对血清炎症因子、ET-1、NO 及 NOS 的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*,2017,26(27):3004-3006+3078.
- [23] Schiefecker A J, Rass V, Gaasch M, et al. Brain Extracellular Interleukin-6 Levels Decrease Following Antipyretic Therapy with Diclofenac in Patients with Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage [J]. *Therapeutic Hypothermia and Temperature Management*, 2019, 9(1):48-55.
- [24] Galea J, Ogungbenro K, Hulme S, et al. Reduction of inflammation after administration of interleukin-1 receptor antagonist following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of the Subcutaneous Interleukin-1Ra in SAH (SCIL-SA) study [J]. *J Neurosurg*, 2017, 128(2):1-9.
- [25] Zhao X, Ting S M, Liu C H, et al. Neutrophil polarization by IL-27 as a therapeutic target for intracerebral hemorrhage [J]. *Nature Communications*, 2017, 8(1):602-614.
- [26] 孙薇. 高血压脑出血继续出血的临床分析 [J]. *中国实用医药*,2016,11(34):96-97.
- [27] Penn DL, Witte SR, Komotar RJ, et al. Pathological mechanisms underlying aneurysmal subarachnoid haemorrhage and vasospasm [J] *J Clin Neurosci*, 2015,22(1):1-5.
- [28] Zhang Z, Liu Y, Huang Q, et al. NF- κ B activation and cell death after intracerebral hemorrhage in patients [J]. *Neurol Science*. 2014,35(7):1097-1102.
- [29] Miyamoto T, Kung DK, Kitazato KT, et al. Site-specific elevation of interleukin-1 β and matrix metalloproteinase-9 in the Willis circle by hemodynamic changes is associated with rupture in a novel rat cerebral aneurysm model [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017,37(8):2795-2805.
- [30] Rasmussen R, Bache S, Stavngaard T, et al. Plasma Levels of IL-6, IL-8, IL-10, ICAM-1, VCAM-1, IFN γ , and TNF α are not Associated with Delayed Cerebral Ischemia, Cerebral Vasospasm, or Clinical Outcome in Patients with Subarachnoid Hemorrhage [J]. *World Neurosurgery*, 2019, 5(102):1131-1135.