

感染 H1N1 流感病毒小鼠抗炎性细胞因子 IL-10 的表达,促进 IFN- γ 生成,调控 Th 类细胞因子的表达水平而提高机体免疫功能,恢复机体的抗感染免疫平衡,起到抗 H1N1 病毒的作用。提示众生丸不仅具有直接的抗病毒作用,而且可通过减轻炎症,调节免疫而提高染毒小鼠存活率。与西药相比,中医药在治疗流行性感方面具有独特的优势和广阔的发展前景。

参 考 文 献

[1] 祁贤,汤奋扬,李亮,等. 新 H1N1 (2009) 流感病毒的早期分子特征[J]. 微生物学报,2010,50(1):81-90.

[2] 祁俊林. 流感病毒大流行株起源研究的现状[J]. 国外医学·病毒学分册,1998,5(2):41-45.

[3] 韩一芳,张宏伟,曹广文. 2009 年新型 H1N1 流感流行特征及

防控措施[J]. 第二军医大学学报,2009,30(6):610-612.

[4] 张强,赵庆杰,熊瑞生,等. 抗流感病毒药物研究进展[J]. 药学报,2010,45(3):289-299.

[5] Nagai T, Moriguchi R, Suzuki Y, et al. Mode of action of theanti-influenza virus activity of plant flavonoid, 5, 7, 4'-trihydroxy-8-methoxyflavone, from the roots of *Scutellaria baicalensis*[J]. Antiviral Res, 1995, 26(1):11.

[6] 徐叔云. 药理实验方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005.

[7] 李耿,彭绍忠,袁少华,等. 众生丸在小鼠体内抗 H5N1 亚型禽流感病毒的实验研究[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2009,11(3):365-370.

[8] 李耿,陈纹平,陈建新,等. 众生丸体内抗 H9N2 亚型禽流感病毒的研究[J]. 中华中医药杂志,2011,26(8):816-819.

(收稿日期:2014-06-16)

(本文编辑:蒲晓田)

高血压病患者血清白介素 6 对缺血性中风诊断和辨证的临床意义探讨

吴爱明 赵明镜 张冬梅 高永红 孙逸坤 聂波 姜利霞 王硕仁

【摘要】 目的 探讨高血压病患者血清白介素 6(interleukin-6, IL-6)检测对辅助缺血性中风诊断和辨证的临床意义。**方法** 检测 189 例原发性高血压病患者的血清 IL-6 浓度。比较合并和未合并缺血性中风两个亚组的 IL-6 浓度差异,运用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评价 IL-6 对辅助缺血性中风诊断的临床意义。分析不同 IL-6 浓度下的中医证候差异,并通过相关分析来探讨 IL-6 与中医证候之间的关系。**结果** 高血压合并缺血性中风组的血清 IL-6 浓度[中位数(25%位数,75%位数)]显著高于未合并中风组[21.47(5.52,45.44) vs 2.92(1.68,4.67)pg/mL, $P < 0.01$]。高血压病患者血清 IL-6 诊断缺血性中风的 ROC 曲线下面积为 0.784 ($P < 0.01$),最佳临界值为 10.10 pg/mL,对应的敏感度为 72.1%,特异度为 88.4%。与 IL-6 低浓度组比较,IL-6 高浓度组的痰证出现率高,虚证出现率低($P < 0.01$)。相关分析显示,血清 IL-6 与痰证之间存在正相关关系($r = 0.404, P < 0.01$)。**结论** 高血压病患者血清 IL-6 浓度对辅助缺血性中风诊断和痰证辨证具有一定参考意义。

【关键词】 高血压病; 白介素 6; 缺血性中风; 中医证候

【中图分类号】 R259 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.04.004

Discussion on the clinical value of serum interleukin-6 for the diagnosis and syndrome differentiation of ischemic stroke in patients with hypertension WU Ai-ming, ZHAO Ming-jing, ZHANG Dong-mei, et al. Key Laboratory of Chinese Internal Medicine of Ministry of Education and Beijing, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2006CB504805)

作者单位:100700 北京中医药大学东直门医院中医内科学教育部和北京市重点实验室[吴爱明(博士研究生)、赵明镜、张冬梅、高永红、孙逸坤、聂波、姜利霞、王硕仁]

作者简介:吴爱明(1979 -),2014 级在读博士研究生,副研究员。研究方向:中西医结合心脑血管病研究。E-mail:wam688@163.com

通讯作者:王硕仁(1947 -),本科,主任医师,研究员,博士生导师。研究方向:中西医结合临床和应用基础研究。E-mail:doctor_wang@sohu.com

Corresponding author: WANG Shuo-ren, E-mail: doctor_wang@sohu.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical value of detecting serum interleukin-6 (IL-6) for the diagnosis and syndrome differentiation of ischemic stroke in patients with hypertension. **Methods** The concentrations of serum IL-6 in 189 cases of patients with essential hypertension were detected. The differences in IL-6 concentration were compared between the hypertension group complicated with ischemic stroke and the hypertension group without ischemic stroke. The clinical value of serum IL-6 for the diagnosis of ischemic stroke was determined by using the receiver operating characteristic (ROC) curves. Then the differences in Traditional Chinese Medicine (TCM) syndromes under different levels of concentrations of IL-6 were analyzed, and based on the analysis, the correlation between IL-6 and TCM syndromes were further explored. **Results** Compared with the hypertension group without ischemic stroke, the concentration of serum IL-6 [Median (25th percentile, 75th percentile)] was significantly higher in the hypertension group complicated with ischemic stroke [21.47 (5.52, 45.44) vs 2.92 (1.68, 4.67) pg/mL, $P < 0.01$]. The area under ROC curves in the diagnosis of ischemic stroke in patients with hypertension by means of serum IL-6 was 0.784 ($P < 0.01$). The optimal cut-off point of IL-6 was 10.10 pg/mL, with a corresponding sensitivity of 72.1% and specificity of 88.4%. Compared with the low IL-6 concentration group, the probability of occurrence of phlegm syndrome increased and the probability of occurrence of deficiency syndrome decreased in the high IL-6 concentration group ($P < 0.01$). Furthermore the correlation analysis showed that there was a positive correlation between IL-6 and phlegm syndrome ($r = 0.404$, $P < 0.01$). **Conclusion** Serum IL-6 has some reference value in the diagnosis of ischemic stroke and can assist TCM in the differentiation of phlegm syndrome in patients with hypertension.

【Key words】 Hypertension; Interleukin-6; Ischemic stroke; Traditional Chinese Medicine syndromes

中风病是世界范围的第三顺位死因^[1],与高血压关系密切。一项涉及 22 个国家的病例对照研究显示,高血压在中风病中的优势比高达 2.64,人群归因危险度百分比为 34.6%^[2]。高血压动脉粥样硬化斑块炎症反应是血栓形成,导致中风的诱因之一。本研究通过检测 189 例原发性高血压病患者的炎症因子白介素 6(interleukin-6, IL-6)水平,探讨其对辅助缺血性中风诊断和中医辨证的临床意义。

1 对象与方法

1.1 对象

189 例患者均为北京中医药大学东直门医院收治的原发性高血压病例,男性 96 例,女性 93 例,男女比例为 1.03:1;平均年龄(61.3 ± 10.8)岁;平均收缩压(145.8 ± 21.9) mmHg,平均舒张压(82.6 ± 15.9) mmHg。并发缺血性中风者 43 例,无中风者 146 例。

1.2 诊断和辨证标准

诊断标准参考《中国高血压防治指南》^[3];《各类脑血管疾病诊断要点》^[4]。中医辨证参考:《中医病证诊断疗效标准》^[5];《3200 个内科疾病诊断标准》^[6];《中风病辨证诊断标准(试行)》^[7];中国中西医结合会《血瘀证诊断标准》^[8]和《中医虚证辨证

参考标准》^[9]。

1.3 纳入和排除标准

符合原发性高血压病诊断标准纳入本研究,排除继发性高血压病、脑出血、脑外伤、肿瘤、造血和免疫系统疾病、严重肝肾功能不全患者以及孕期或哺乳期妇女。

1.4 IL-6 检测方法

空腹静脉采血 4 mL,离心分离血清,分装后置入-80℃冰箱冻存备用。IL-6 检测采用酶联免疫吸附法,IL-6 检测试剂盒,批号:D6050,为 R&D Systems 公司产品,检测仪器为奥地利 CliniBio 128c 酶标仪。

1.5 统计学处理

数据采用 SPSS 13.0 软件处理,计量资料先进行正态性检验,服从正态分布时,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;不服从正态分布时,以中位数(M)[25%位数(P_{25}),75%位数(P_{75})]表示。患者血清 IL-6 浓度经正态检验, P 值 < 0.05 ,即不服从正态分布,故采用两组计量资料的非参数检验,检验方法采用 Mann-Whitney U 法。计数资料以频数(百分比)表示,组间样本率比较采用卡方检验。诊断价值分析和临界值的确定采用受试者工作特征曲线

(receiver operating characteristic, ROC) 分析过程。多变量相关分析采用 Spearman 相关分析。以上均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清 IL-6 浓度的比较

根据患者是否合并缺血性中风,将患者分为高血压合并缺血性中风组和未合并中风组。经正态检验,血清 IL-6 浓度不服从正态分布,故采用两组计量资料的非参数检验,Mann-Whitney U 法检验结果 $Z = -5.654, P = 0.000 < 0.01$,说明合并缺血性中风组的血清 IL-6 浓度明显高于未合并中风组。见表 1。

表 1 两组患者血清 IL-6 浓度比较[M (P ₂₅ ,P ₇₅)]		
组别	n	IL-6 (pg/mL)
未合并中风组	146	2.92 (1.68,4.67)
合并缺血性中风组	43	21.47 (5.52,45.44) ^a

注:与未合并中风组比较,^a $P < 0.01$

2.2 ROC 曲线分析结果

以患者血清 IL-6 浓度作为检验变量,是否合并缺血性中风为状态变量(合并缺血性中风赋值为 1,未合并中风赋值为 0),做 ROC 曲线分析,见图 1。IL-6 的 ROC 曲线下面积为 0.784,具有一定准确性,假设检验差异有统计学意义(95%的可信区间 0.694-0.874, $P < 0.01$)。根据 Youden 指数最大法^[10]确定 IL-6 的最佳临界值为 10.10 pg/mL,对应的敏感度为 72.1%,特异度为 88.4%。

2.3 不同 IL-6 浓度下的中医证候差异比较

根据 ROC 曲线分析得到的 IL-6 临界值,将患者划分为 IL-6 高浓度组($IL-6 \geq 10.10$ pg/mL)和低浓度组($IL-6 < 10.10$ pg/mL),采用卡方检验分别比较风、热、痰、瘀、虚五个基本证候的出现率。与 IL-6 低浓度组比较,IL-6 高浓度组的痰证出现率高,虚证出现率低,差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。见表 2。

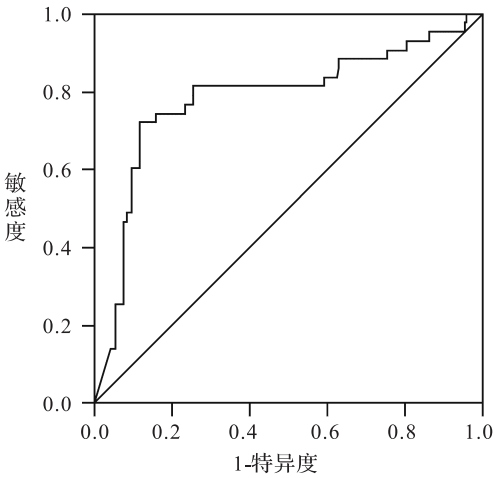


图 1 IL-6 在高血压病人中预测缺血性中风的 ROC 曲线

2.4 血清 IL-6 浓度与中医证候的相关分析

采用 Spearman 相关分析探讨血清 IL-6 浓度与中医证候的相关性,结果显示:IL-6 与痰证之间存在显著正相关关系,相关系数 $r = 0.404 (P < 0.01)$,与风证、热证、瘀证和虚证均无显著相关关系($P > 0.05$)。

3 讨论

中风病具有发病率高、病残率高、死亡率高的特点^[7]。无论出血性中风还是缺血性中风都与高血压动脉硬化密不可分。虽然高血压是中风病的独立危险因素这一观点已经得到广泛认同,但是在中国有高血压病史的中风患者对高血压能够增加中风风险的认知程度还远远不够。有调查显示,虽然 77% 的患者表示了解高血压可以增加中风风险,但是实际上只有 30% 认为自己的风险会增加,这意味着,一半以上的患者承认有高血压病史并接受高血压是中风的危险因素的观点,却忽视了本身的风险可能导致的后果^[11]。因此,有必要寻找与高血压病患者并发中风相关的生物标记物,来更直观的评估高血压患者的中风风险并辅助中风的诊断和辨证。炎症与缺血性中风的密切关系^[12]。炎症反应

表 2 不同血清 IL-6 浓度的中医证候出现率的比较 [例 (%)]

组别	例数	风证	热证	痰证	瘀证	虚证
IL-6 低浓度组	141	36 (25.5)	27 (19.1)	14 (9.9)	122 (86.5)	42 (29.8)
IL-6 高浓度组	48	19 (39.6)	5 (10.4)	26 (54.2)	40 (83.3)	7 (14.6)
χ^2 值		3.427	1.941	42.001	0.298	4.310
P 值		0.064	0.164	0.000	0.585	0.038

是高血压动脉粥样硬化斑块形成、发展、失稳、破裂,从而诱发缺血性中风发病的关键病理环节^[13]。炎症因子 IL-6 在其中发挥了重要作用,IL-6 能够加重血管内皮炎症反应,促进泡沫细胞形成,加速单核细胞趋化和黏附,并通过刺激单核细胞过表达基质金属蛋白酶,使纤维帽变薄,降低斑块的稳定性^[14],从而增加了中风风险。有临床报道发现,中风病患者的 IL-6 水平是增高的,提示 IL-6 在中风病的诊断和预后评估中有重要意义^[15-16]。但是,在高血压病患者中 IL-6 对辅助缺血性中风诊断的价值、临界值、敏感度和特异度如何,以及与中医证候有何关联,这些问题尚不明确。

本研究采用 ROC 曲线和相关分析方法探讨了 IL-6 对辅助缺血性中风诊断和辨证的临床意义。创新之处在于:第一,拓展了 IL-6 用于辅助缺血性中风诊断的适用人群。本研究结果显示,高血压合并缺血性中风患者的血清 IL-6 浓度显著增高,与既往研究^[15-16]一致,区别在于本研究的对照组是未合并中风的高血压病患者,而非健康人群。综合二者,说明在正常人群和高血压病人群中都可采用 IL-6 作为诊断和评估中风风险的标记物。第二,通过 ROC 曲线分析明确了 IL-6 诊断缺血性中风的价值、临界值、敏感度和特异度。证明在高血压病人群中采用 IL-6 诊断缺血性中风具有一定准确性,诊断性能较好,对缺血性中风的诊断具有较强的辅助作用。第三,发现了 IL-6 与某些特定中医证候的关联性。IL-6 高浓度组患者的痰证出现率高,虚证出现率低。IL-6 作为典型的炎症因子,其浓度增高往往反映炎症活动的加剧,炎症时正邪交争剧烈,多表现为实证,故此时虚证出现率较低。此外,从高血压进展到中风病的过程中,IL-6 的合成增加,而增加的 IL-6 又进一步加速动脉粥样硬化斑块的发展,促使其破裂,诱发中风病。可见 IL-6 既是病理性代谢产物,又是新的致病因素,与中医病因学中“痰”的特性非常相似。因此 IL-6 与痰证正相关,有望作为辅助痰证辨证的实验室依据。

综上所述,本研究探讨了 IL-6 在高血压病患者中对辅助缺血性中风诊断和辨证的临床意义,明确了其临界值和诊断性能,以及与痰证的相关性,这对直观的评估高血压患者并发缺血性中风的风险

和辅助辨证具有较实用的参考价值。但由于样本量的局限性,所得结论有待更多的多中心、大样本研究加以证实和完善。

参 考 文 献

[1] Rathore JA, Kango ZA, Nazir M, et al. Risk factors for stroke: a prospective hospital based study [J]. J Ayub Med Coll Abbotabad, 2013, 25(1-2):19-22.

[2] O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study [J]. Lancet, 2010, 376(9735):112-123.

[3] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2005 年修订版全文)[J]. 中华高血压杂志, 2005, 13(增刊):1-37.

[4] 中华医学会全国第四届脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6):379-380.

[5] 中医病证诊断疗效标准编审委员会. ZY/T001.1~001.9-94 中华人民共和国中医药行业标准 中医病证诊断疗效标准[S]. 国家中医药管理局, 1994:23.

[6] 贝政平. 3200 个内科疾病诊断标准[M]. 北京:科学出版社, 1996:1228.

[7] 国家中医药管理局脑病急症科研组. 中风病辨证诊断标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报, 1994, 17(3):64-66.

[8] 中国中西医结合研究会活血化瘀专业委员会. 血瘀证诊断标准[J]. 中西医结合杂志, 1987, 7(3):129.

[9] 沈自尹, 王文健. 中医虚证辨证参考标准[J]. 中西医结合杂志, 1986, 6(10):598.

[10] 陈卫中, 潘晓平, 宋兴勃, 等. ROC 曲线中最佳工作点的选择[J]. 中国卫生统计, 2006, 23(2):157-158.

[11] 王江陵. 中风病人高血压认知与教育程度相关分析[J]. 邵阳医学院学报, 2009, 28(4):412-414.

[12] 王学敏, 林晓东, 赵丽. 炎症与缺血性脑卒中的关系[J]. 中国临床实用医学, 2008, 2(11):109-110.

[13] 刘素珍, 林晓东. 炎症与缺血性脑卒中的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(3):341-343.

[14] 张丽丽, 刘晓静, 王会奇, 等. 白介素-6、白介素-10 和 MMP-9 与不稳定斑块的关系研究进展[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(18):1513-1516.

[15] 沈晓明, 马丹, 王兴山. 脑梗死血清白介素 6 检测的临床意义[J]. 华夏医学, 2002, 15(2):141-142.

[16] 马莎, 钟静玫, 蒋凌月, 等. 急性脑梗死患者血清白介素-6 的变化及其临床意义[J]. 中国综合临床, 2003, 19(3):216-217.

(收稿日期:2014-11-25)

(本文编辑:蒲晓田)