

TIPE2、TNF- α 、IL-1 β 在高血压脑出血患者的表达和意义柳旭丽¹,徐红²,刘金香¹,王志强³

(1.昌邑市人民医院特检科,山东 昌邑 261300;

2.昌邑市人民医院检验科,山东 昌邑 261300

3.潍坊市人民医院创伤骨科,山东 潍坊 261041)

摘要:目的 观察高血压患者血清 TIPE2、TNF- α 、IL-1 β 的表达水平,并探讨其对高血压脑出血患者的影响。方法 选取 2017 年 1 月-2020 年 12 月在昌邑市人民医院确诊的高血压脑出血患者 45 例作为观察组,另选取同期 45 例健康人作为对照组。ELISA 试验检测两组血清 TIPE2、TNF- α 、IL-1 β 的表达量,分析 TIPE2、TNF- α 、IL-1 β 与临床指标的关系及 TIPE2 与 TNF- α 、IL-1 β 的相关性。结果 观察组血清 TIPE2 低于对照组,TNF- α 、IL-1 β 高于对照组($P<0.05$);TIPE2、TNF- α 、IL-1 β 与年龄、性别均无关($P>0.05$)。TGF- β 1 与 TNF- α ($r=-0.368$)、IL-1 β ($r=-0.338$)呈负相关。结论 高血压脑出血患者血清中 TIPE2 的表达较健康人降低,TNF- α 、IL-1 β 的表达升高,且 TIPE2 的表达与 TNF- α 、IL-1 β 密切相关。

关键词:高血压脑出血;TIPE2;TNF- α ;IL-1 β

中图分类号:R741

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.21.021

文章编号:1006-1959(2023)21-0094-04

Expression and Significance of TIPE2, TNF- α and IL-1 β in Patients with Hypertensive Cerebral HemorrhageLIU Xu-li¹,XU Hong²,LIU Jin-xiang¹,WANG Zhi-qiang³

(1.Department of Special Inspection,Changyi People's Hospital,Changyi 261300,Shandong,China;

2.Department of Clinical Laboratory,Changyi People's Hospital,Changyi 261300,Shandong,China;

3.Department of Orthopedics and Trauma,Weifang People's Hospital,Weifang 261041,Shandong,China)

Abstract:Objective To observe the expression levels of serum TIPE2, TNF- α and IL-1 β in patients with hypertension, and to explore their effects on patients with hypertensive cerebral hemorrhage. Methods A total of 45 patients with hypertensive cerebral hemorrhage diagnosed in Changyi People's Hospital from January 2017 to December 2020 were selected as the observation group, and 45 healthy people in the same period were selected as the control group. The expression levels of serum TIPE2, TNF- α and IL-1 β in the two groups were detected by ELISA test. The relationship between TIPE2, TNF- α , IL-1 β and clinical indicators and the correlation between TIPE2 and TNF- α , IL-1 β were analyzed. Results Serum TIPE2 in the observation group was lower than that in the control group, and TNF- α and IL-1 β were higher than those in the control group ($P<0.05$). TIPE2, TNF- α and IL-1 β were not related to age and gender ($P>0.05$). TGF- β 1 was negatively correlated with TNF- α ($r=-0.368$) and IL-1 β ($r=-0.338$). Conclusion The expression of serum TIPE2 in patients with hypertensive cerebral hemorrhage is lower than that of healthy people, and the expression of TNF- α and IL-1 β is increased. While, the expression of TIPE2 is closely related to TNF- α and IL-1 β .

Key words:Hypertensive cerebral hemorrhage;TIPE2;TNF- α ;IL-1 β

高血压(hypertensive)是我国常见的慢性病。近几年随着饮食和生活习惯的改变,该病呈逐年增长的趋势^[1,2]。高血压脑出血是发生在高血压患者的脑实质出血,是高血压患者常见的并发症,是我国常见的脑卒中疾病,病死率较高^[3,4]。即使高血压脑出血患者存活,也会有不同程度的后遗症,严重影响其身心健康。免疫因素、炎症介质的失衡与高血压脑出血疾病的发生和继发性损伤有关。肿瘤坏死因子- α

诱导蛋白-8-2(TIPE2,TNFAIP8L2)属于 TNFAIP8 家族成员,是一种负性免疫调控蛋白,参与维持机体的免疫稳态,使炎症细胞因子与抗炎因子保持平衡^[5]。TIPE2 在哮喘、冠心病、肿瘤等疾病的发生发展中起着重要的作用。近年研究发现,免疫系统和炎症因子的紊乱在高血压发生中有重要作用^[6-9]。TNF- α 、IL-1 β 与高血压的发生发展有关^[10,11]。TNF- α 有 157 个氨基酸主要参与细胞免疫,由 Th1 细胞分泌是炎症的中枢调节因子,参与维持机体免疫应答反应的正常过程^[12,13]。IL-1 β 主要由巨噬细胞合成并分泌,是早期炎症反应主要的促炎因子,参与刺激 T 细胞和 B 细胞的增殖,促进炎症因子的生成^[14-16]。目前,TIPE2 联合 TNF- α 、IL-1 β 在高血压脑出血的报

基金项目:潍坊市卫生健康委科研项目(编号:WFWJSJK-2022-155)

作者简介:柳旭丽(1975.3-),女,山东昌邑人,专科,主治医师,主要从事高血压、冠心病的发病机制研究

通讯作者:王志强(1987.6-),男,山东潍坊人,硕士,主治医师,主要从事基础医学研究

道甚少。基于此,本研究通过检测高血压脑出血患者血清中 TIPE2、TNF- α 、IL-1 β 表达水平的变化,探索 TIPE2、TNF- α 、IL-1 β 在高血压脑出血发生发展过程中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月–2020 年 12 月在昌邑市人民医院就诊并经过临床诊断确诊的高血压脑出血患者 45 例作为观察组,另选选同期 45 例体检的健康志愿者作为对照组。观察组男 24 例,女 21 例;年龄 38~75 岁,平均年龄(57.98 \pm 9.35)岁;出血量 20~75 ml,平均出血量(48.11 \pm 16.62)ml。对照组男 22 例,女 23 例;年龄 40~72 岁,平均年龄(60.58 \pm 7.88)岁。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。所有患者均对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①观察组患者均经颅脑 CT 或 MRI 明确诊断且有高血压病史,并于 24 h 内住院治疗,行常规脱水、吸氧、止血治疗;②对照组患者均无高血压病史。排除标准:①非高血压脑出血;②合并脑疝、脑肿瘤;③有其他恶性肿瘤;④近期合并感染;⑤有高脂血症、糖尿病;⑥合并免疫系统疾病。

1.3 TIPE2、TNF- α 、IL-1 β 检测 于高血压脑出血急性期(发病后 7 d 内)、恢复期(发病 21 d 后)抽取空腹外周静脉血 5 ml,抽取健康志愿者空腹外周静脉血 5 ml,3000 r/min 离心 15 min 后取上清液做好标记,放入-80℃冰箱备用。检测 TIPE2、TNF- α 、IL-1 β 的表达水平时,自冰箱内取出血清,冰上解冻,然后 2000 r/min,离心 15 min,取上清液,按照说明书用双抗体夹心 ABC-ELISA 法检测。试剂盒购买于上海酶联生物科技有限公司。使用美国全自动酶联检测仪 450 nm 读取 OD 值,将 OD 值代入试剂盒标准

曲线、公式计算样品的浓度。

1.4 观察指标 ①比较观察组脑出血急性期及恢复期与对照组血清 TIPE2、TNF- α 、IL-1 β 的表达水平;②将观察组患者分为 TIPE2 低表达组(≤ 65 pg/ml),TIPE2 高表达组(>65 pg/ml); ≤ 60 岁, >60 岁;出血量 ≥ 40 ml,出血量 <40 ml;血清 TNF- α 低表达组(≤ 7 ng/L),TNF- α 高表达组(>7 ng/L);IL-1 β 低表达组(≤ 4 pg/ml),IL-1 β 高表达组(>4 pg/ml),分析观察组 TIPE2 与 TNF- α 、IL-1 β 与常用临床指标的关系;③分析观察组 TIPE2 与 TNF- α 、IL-1 β 的关系。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件处理数据。计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用 [n (%)] 表示,组间比较采用 χ^2 检验;TIPE2 与 TNF- α 、IL-1 β 的关系采用 Pearson 相关性分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 TIPE2、TNF- α 、IL-1 β 表达水平比较 观察组患者治疗后 4 例死亡。观察组急性期血清 TIPE2 表达水平低于对照组,TNF- α 、IL-1 β 表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组急性期血清 TIPE2 表达水平低于恢复期,TNF- α 、IL-1 β 表达水平高于恢复期,差异有统计学意义($P<0.05$)见表 1。

2.2 观察组 TIPE2、TNF- α 、IL-1 β 表达与临床指标的关系 观察组血清 TIPE2、TNF- α 、IL-1 β 表达水平分别与年龄、性别无关($P>0.05$),与出血量有关($P<0.05$),见表 2。

2.3 观察组血清 TIPE2 与 TNF- α 、IL-1 β 表达的关系 观察组血清 TIPE2 的表达与 TNF- α 、IL-1 β 的表达相关,见表 3。进一步分析发现,TIPE2 表达与 TNF- α ($r=-0.325$, $P=0.015$),IL-1 β ($r=-0.278$, $P=0.032$)的表达均呈负相关,见图 1。

表 1 TIPE2、TNF- α 、IL-1 β 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TIPE2(pg/ml)	TNF- α (ng/L)	IL-1 β (pg/ml)
对照组	45	126.60 \pm 21.22	4.47 \pm 1.06	2.30 \pm 0.97
观察组急性期	45	77.69 \pm 26.02	8.67 \pm 2.45	4.34 \pm 1.13
观察组恢复期	41	96.13 \pm 28.28	6.33 \pm 2.29	3.32 \pm 1.50
t_1/t_2		9.894/2.519	9.937/4.656	10.530/3.334
P_1/P_2		0.000/0.016	0.000/0.000	0.000/0.002

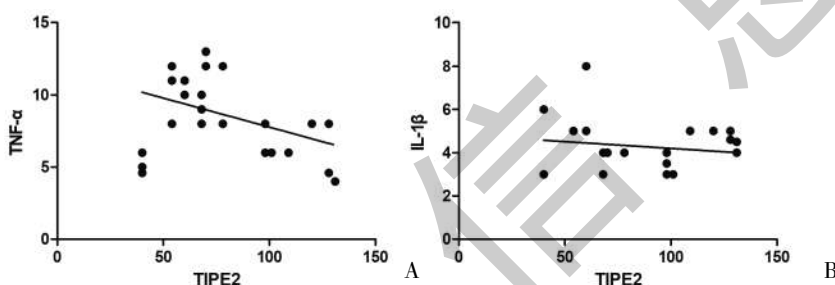
注: t_1 , P_1 表示对照组与观察组急性期比较; t_2 , P_2 表示观察组急性期与观察组恢复期比较

表2 观察组 TIPE2、TNF- α 、IL-1 β 表达与临床指标的关系(n)

项目	n	TIPE2 低表达(n=27)	χ^2	P	TNF- α 高表达(n=29)	χ^2	P	IL-1 β 高表达(n=25)	χ^2	P
年龄(岁)			0.034	0.854		0.641	0.423		0.032	0.856
≤60	19	12			15			10		
>60	26	15			14			15		
性别			0.181	0.670		0.200	0.655		0.560	0.454
男	24	13			17			11		
女	21	14			12			14		
出血量(ml)			5.004	0.025		4.366	0.037		4.183	0.041
≥40	25	22			23			5		
<40	20	5			6			20		

表3 观察组血清 TIPE2 与 TNF- α 、IL-1 β 表达的关系(n)

TIPE2 表达	n	TNF- α 高表达(n=29)	χ^2	P	IL-1 β 高表达(n=25)	χ^2	P
低表达	27	24	8.501	0.004	21	4.295	0.038
高表达	18	2			4		



注:A:TIPE2 与 TNF- α 的相关性;B:TIPE2 与 IL-1 β 的相关性

图1 TIPE2 表达与 TNF- α 、IL-1 β 的关系

3 讨论

高血压脑出血多发生于 50~70 岁中年人,男性多见,主要因为血压长期在较高的水平,损坏动脉壁的弹性,损伤血管内皮细胞,容易破裂。高血压脑出血病情进展比较快,致死率、致残率较高,严重威胁居民的身心健康^[17]。脑出血造成的病理损伤,主要是因为血肿对周围脑组织的压迫,从而损伤脑实质^[1,17,18]。总之,脑出血引起的脑损伤是一个非常复杂的过程,而导致患者预后不良的原因与脑出血引发的脑损伤有主要关系^[19]。近几年,研究发现免疫因素、细胞因子和炎症介质与脑出血继发脑损伤有一定的关系。

肿瘤坏死因子(TNF)- α 诱导蛋白 8(TNFAIP8/TIPE)家族是最近发现的一个蛋白质家族,有 4 个成员:TNFAIP8、TIPE1、TIPE2 和 TIPE3。TIPE 家族的所有成员都拥有一个共同的 TIPE2 同源性(TH)结构域,该结构域可以与一系列磷脂相互作用,从而调节磷脂酰肌醇信号传导。TIPE 家族的蛋白质主要起调节靶向信号通路蛋白磷酸化的作用。TIPE2 在

人类造血和非造血细胞类型中均表达,可结合和激活 caspase8 并促进凋亡。此外, TIPE2 主要抑制 T 细胞受体(TCR)和 Toll 样受体(TLR)的激活,调节下游信号通路从而维持免疫稳态并抑制肿瘤和炎症^[5]。研究表明, TIPE2 显著抑制小鼠巨噬细胞中单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 和 IL-6、IL-1 β 的表达。TIPE2 在系统性红斑狼疮、冠心病和慢性乙型肝炎中异常表达,并参与这些疾病的进展^[20,21]。

TNF- α 最初被认为是一种引起肿瘤坏死的因子,但最近已被确定能够参与自身免疫性疾病的发生发展。TNF- α 与两种不同的受体结合,启动信号转导途径。这些途径的激活导致各种细胞反应,包括细胞存活、分化和增殖。并且, TNF- α 信号的激活与慢性炎症相关,并最终可能导致自身免疫性疾病等病理并发症的发展。TNF- α 水平升高与多种疾病的发生发展有关,例如癌症、糖尿病、高血压、冠心病等。

白细胞介素-1(IL-1)家族由 11 种独特的已知配体和拮抗受体组成,它们参与诱导局部和全身炎

症或诱导抗炎反应。IL-1 α 和 IL-1 β 是最早发现的白细胞介素,并通过白细胞介素 1 受体 1(IL-1R1) 的信号传导发挥类似的促炎症反应。IL-1R1 信号的生物学效应由白细胞介素 1 受体拮抗剂 (IL-1Ra) 内源性调节,其与 IL-1 α 和 IL-1 β 竞争 IL-1R1 结合。IL-1 β 是一种关键的促炎细胞因子,参与调节宿主的免疫反应。IL-1 β 在前述研究中表明,在高血压脑出血、关节炎、哮喘等疾病中出现异常表达^[11,14]。

本研究发现,高血压脑出血患者血清中 TIPE2 的表达低于健康人,TNF- α 、IL-1 β 的表达高于健康人,并且这些指标在高血压脑出血患者急性期与恢复期的表达也存在差异。说明 TIPE2 与 TNF- α 、IL-1 β 参与了高血压脑出血的发生发展,TIPE2 作为维持机体免疫平衡的因子,其异常表达说明高血压患者存在免疫系统的紊乱。免疫平衡的紊乱引发的炎症介质的异常表达在高血压脑出血发展中起到了一定的作用。本研究还发现,TIPE2 与 TNF- α 、IL-1 β 的异常表达在高血压脑出血患者中与年龄、性别无关,与出血量有关,TIPE2 的表达与 TNF- α 、IL-1 β 的表达变化有关,并且 TIPE2 的表达分别与 TNF- α 、IL-1 β 的表达呈负相关。说明 TIPE2 维持免疫平衡紊乱会影响 TNF- α 、IL-1 β 炎症因子的表达,TIPE2 与 TNF- α 、IL-1 β 参与免疫平衡相关。高血压患者体内存在微炎症的状态,炎症因子的激活可能是高血压患者器官功能损伤的重要因素。但是 TIPE2 与 TNF- α 、IL-1 β 介导参与的免疫平衡之间的具体机制需要在今后的研究中继续去探讨。

综上所述,TIPE2 在高血压脑出血患者中的表达降低,TNF- α 、IL-1 β 表达升高,且 TIPE2 的表达与 TNF- α 、IL-1 β 呈负相关。

参考文献:

- [1]王增武.中国高血压流行和防治现状[J].中国心血管病研究,2022,20(8):673-678.
- [2]徐婷玲,周脉耕,刘江美,等.1990 年与 2019 年中国居民归因于高血压的死亡负担分析[J].中国慢性病预防与控制,2022,30(5):327-331,335.
- [3]石代乐,高继英,高晓玲,等.血清 eNOS、sIL-2R、NF- κ B 在高血压脑出血术后颅内感染预测中的价值及与预后关联性[J].中国老年学杂志,2022,42(7):1553-1557.
- [4]薛龙转,任光辉,李武雄.微创颅内血肿清除术与开颅手术治疗高血压脑出血患者的手术指标及预后对比[J].包头医学,2022,46(3):34-36.
- [5]Li W,Li Y,Guan Y,et al.TNFAIP8L2/TIPE2 impairs autophagy via modulating the RAC1-MTORC1 axis[J].Autophagy,2021,17(6):1410-1425.

- [6]Chakraborty S,Galla S,Cheng X,et al.Salt -Responsive Metabolite, β -Hydroxybutyrate,Attenuates Hypertension [J].Cell Rep,2018,25(3):677-689.e4.
- [7]Chua J,Le TT,Tan B,et al.Choriocapillaris microvasculature dysfunction in systemic hypertension[J].Sci Rep,2021,11(1):4603.
- [8]鹿群,陈群娟.缙沙坦联合富马酸比索洛尔对老年高血压心脏病患者相关生化指标、炎症因子及氧化应激水平的影响[J].中国老年学杂志,2021,41(4):673-676.
- [9]李娜,张岩,贾营.NF- κ B/RBP4 信号通路与高血压患者炎症因子变化的相关性 [J].临床和实验医学杂志,2021,20(24):2592-2595.
- [10]Garcia Fragas M,Gastão Davanzo G.Cross -Talk between TNF- α and Angiotensin II in the Neural Control of Hypertension[J].J Neurosci,2021,41(36):7512-7513.
- [11]Rong W,Liu C,Li X,et al.Caspase -8 Promotes Pulmonary Hypertension by Activating Macrophage -Associated Inflammation and IL -1 β (Interleukin 1 β) Production [J].Arterioscler Thromb Vasc Biol,2022,42(5):613-631.
- [12]Zhai Z,Yang F,Xu W,et al.Attenuation of Rheumatoid Arthritis Through the Inhibition of Tumor Necrosis Factor-Induced Caspase 3/Gasdermin E-Mediated Pyroptosis [J].Arthritis Rheumatol,2022,74(3):427-440.
- [13]Baker MC,Sheth K,Witteles R,et al.TNF -alpha inhibition for the treatment of cardiac sarcoidosis [J].Semin Arthritis Rheum,2020,50(3):546-552.
- [14]Chien SY,Tsai CH,Liu SC,et al.Noggin Inhibits IL-1 β and BMP-2 Expression, and Attenuates Cartilage Degeneration and Subchondral Bone Destruction in Experimental Osteoarthritis[J].Cells,2020,9(4):927.
- [15]杨雪娇,吴艳飞.HPV 感染及 IL-1 β 、EGFR 单核苷酸多态性与非吸烟女性肺癌的相关性研究[J].公共卫生与预防医学,2022,33(6):115-118.
- [16]刘莉,戈春城,黄婧.慢性牙周炎患者龈沟液中 IL-35、IL-1 β 及 IFN- γ 的表达与临床意义 [J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(9):1628-1631.
- [17]杜娟,李智慧,郭建华,等.高血压脑出血患者术后预后不良危险因素分析[J].中国医刊,2022,57(9):981-984.
- [18]姜拓之,李培武.中药治疗脑出血后脑损伤病理机制的研究进展[J].生物医学转化,2022,3(3):57-63.
- [19]李丹,徐沙丽,周志林.基于 p38 MAPK/Drosha 信号通路探讨脑出血患者继发性脑损伤及神经细胞凋亡的机制[J].华南国防医学杂志,2021,35(11):786-791,795.
- [20]蒋丽娜,张红,翟嘉怡,等.TIPE2 及其在炎症相关疾病中的作用[J].中国免疫学杂志,2019,35(19):2410-2413,2418.
- [21]马乔炎,张平.冠心病病人血浆中相关炎症因子水平及其与 TIPE2 的关系研究[J].实用老年医学,2019,33(6):569-572.

收稿日期:2022-11-06;修回日期:2022-11-25

编辑/成森