



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2021.190662

http://xbyxb.csu.edu.cn/xbwk/fileup/PDF/202102149.pdf

## 急性脑梗死患者血浆中AIM2、IL-1 $\beta$ 和IL-18的表达及意义

王强<sup>1</sup>, 余丹<sup>1</sup>, 梁霁<sup>1</sup>, 程启慧<sup>1</sup>, 周锋<sup>2</sup>, 林海丽<sup>1</sup>

(1. 中南大学湘雅医学院附属海口医院神经内科, 海口 570208; 2. 佛山市第一人民医院神经内科, 佛山 528000)

**[摘要]** 目的: 炎症反应尤其是炎症小体及炎症细胞因子的过度表达, 是影响急性脑梗死发生、发展的重要原因之一, 包括脑梗死的起始、梗死后损伤的进展和恢复。本研究主要探讨黑色素瘤缺乏因子2(absent in melanoma 2, AIM2)、白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )和白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)在急性脑梗死患者血浆中的表达及意义。**方法:** 纳入急性脑梗死患者85例为脑梗死组, 根据神经功能缺损严重程度、脑梗死面积及发病后第90天的改良Rankin量表(Modified Rankin Scale, mRS)评分分为轻、中及重度组, 小、中及大面积组, 预后良好组及预后不良组。纳入同期健康体检者85例为对照组。采用酶联免疫吸附(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测AIM2、IL-1 $\beta$ 和IL-18在这两组人群血浆中的表达水平。**结果:** 脑梗死组血浆AIM2、IL-1 $\beta$ 和IL-18水平均明显高于对照组, 差异均具有统计学意义(均 $P<0.001$ )。脑梗死组亚组比较示: 患者血浆AIM2、IL-1 $\beta$ 和IL-18水平在重度神经功能缺损严重程度组>中度组>轻度组, 在大面积脑梗死组>中面积组>小面积组, 在预后不良组>预后良好组, 差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$ ); 血浆AIM2水平与美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分、脑梗死面积及mRS评分呈正相关(分别 $r=0.791$ 、 $r=0.710$ 、 $r=0.763$ , 均 $P<0.001$ ), IL-1 $\beta$ 水平与NIHSS评分、脑梗死面积及mRS评分呈正相关(分别 $r=0.716$ 、 $r=0.690$ 、 $r=0.688$ , 均 $P<0.001$ ), IL-18水平与NIHSS评分、脑梗死面积及mRS评分呈正相关(分别 $r=0.714$ 、 $r=0.638$ 、 $r=0.653$ , 均 $P<0.001$ ); 血浆AIM2与IL-1 $\beta$ 、IL-18水平呈正相关(分别 $r=0.828$ 、 $r=0.751$ , 均 $P<0.001$ )。**结论:** AIM2、IL-1 $\beta$ 和IL-18在急性脑梗死患者血浆中表达上调, 而且与急性脑梗死患者的神经功能缺损严重程度、脑梗死面积及预后密切相关, 提示AIM2、IL-1 $\beta$ 和IL-18可能在急性脑梗死的发生、发展中起重要作用。

**[关键词]** 黑色素瘤缺乏因子2; 白细胞介素-1 $\beta$ ; 白细胞介素-18; 急性脑梗死; 血浆

## Significance of expression of AIM2, IL-1 $\beta$ , and IL-18 in plasma of patients with acute cerebral infarction

WANG Qiang<sup>1</sup>, YU Dan<sup>1</sup>, LIANG Ji<sup>1</sup>, CHENG Qihui<sup>1</sup>, ZHOU Feng<sup>2</sup>, LIN Haili<sup>1</sup>

(1. Department of Neurology, Affiliated Haikou Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Haikou 570208; 2. Department of Neurology, First People's Hospital of Foshan, Foshan Guangdong 528000, China)

收稿日期(Date of reception): 2019-09-23

第一作者(First author): 王强, Email: wangqdoctor@163.com, ORCID: 0000-0002-3591-0456

通信作者(Corresponding author): 余丹, Email: yudanyuyue@163.com, ORCID: 0000-0002-5575-2723

基金项目(Foundation item): 海南省国际科技合作重点项目(GJXM201107); 广东省医学科研基金(B2019062)。This work was supported by the International Science and Technology Cooperation Key Program of Hainan Province (GJXM201107) and the Medical Science Research Foundation of Guangdong Province (B2019062), China.

**ABSTRACT**

**Objective:** Inflammation especially the overexpression of inflammasome and inflammatory cytokines, is one of the important reasons that affect the occurrence and development of acute cerebral infarction, including the initiation of cerebral infarction, the progress and recovery of post-infarction injury. This study aims to explore expressions of absent in melanoma 2 (AIM2), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), and interleukin-18 (IL-18) in plasma of patients with acute cerebral infarction and its significance.

**Methods:** A total of 85 patients with acute cerebral infarction were enrolled in the cerebral infarction group. They were assigned into mild, moderate, and severe groups according to the severity of neurological deficits. They were assigned into small, middle, and large cerebral infarction groups according to the area of cerebral infarction. They were assigned into a good prognosis group and a poor prognosis group according to the Modified Rankin Scale (mRS) score on the 90th day after the onset. A total of 85 healthy controls were selected as a control group. The levels of AIM2, IL-1 $\beta$ , and IL-18 in plasma of the cerebral group and the control group were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

**Results:** The levels of plasma AIM2, IL-1 $\beta$ , and IL-18 in the cerebral infarction group were significantly higher than those in the control group (all  $P < 0.001$ ). In the cerebral infarction group, the expression levels of plasma AIM2, IL-1 $\beta$ , and IL-18 were as follows: The severe neurological deficit group > the moderate group > the mild group, the large area of cerebral infarction group > the middle area group > the small area group, and the poor prognosis group > the good prognosis group (all  $P < 0.05$ ). The levels of plasma AIM2 were positively correlated with National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score, the cerebral infarction area, and the mRS score ( $r = 0.791$ ,  $r = 0.710$ ,  $r = 0.763$ , respectively, all  $P < 0.001$ ). The levels of plasma IL-1 $\beta$  were positively correlated with the NIHSS score, the cerebral infarction area, and the mRS score ( $r = 0.716$ ,  $r = 0.690$ ,  $r = 0.688$ , respectively, all  $P < 0.001$ ). The levels of plasma IL-18 were positively correlated with the NIHSS score, the cerebral infarction area, and the mRS score ( $r = 0.714$ ,  $r = 0.638$ ,  $r = 0.653$ , respectively, all  $P < 0.001$ ). The level of plasma AIM2 was positively correlated with that of IL-1 $\beta$  and IL-18 ( $r = 0.828$ ,  $r = 0.751$ , both  $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** Expressions of AIM2, IL-1 $\beta$ , and IL-18 are up-regulated in the plasma of patients with acute cerebral infarction, and they are closely related to the severity of neurological deficit, cerebral infarction area, and prognosis in patients with acute cerebral infarction, suggesting that AIM2, IL-1 $\beta$ , and IL-18 may play an important role in the occurrence and development of acute cerebral infarction.

**KEY WORDS**absent in melanoma 2; interleukin-1 $\beta$ ; interleukin-18; acute cerebral infarction; plasma

脑卒中是我国高发病率和病死率的疾病之一<sup>[1-2]</sup>, 而急性脑梗死是最常见的脑卒中类型, 约占全部脑卒中的 70%<sup>[3]</sup>。急性脑梗死的发病机制复杂, 研究<sup>[4-6]</sup>表明炎症反应参与其发病过程, 其中炎症小体及炎症细胞因子的过度表达是促进其发生、发展的重要原因。黑色素瘤缺乏因子 2(absent in

melanoma 2, AIM2)炎症小体是一种模式识别受体, 能在受到特异性信号刺激后, 产生炎症小体复合物, 进而活化半胱天冬氨酸特异性蛋白酶-1(cysteine aspartate specific proteinase-1, Caspase-1), 活化的 Caspase-1 可裂解前体白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )和白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18), 从而

导致IL-1 $\beta$ 和IL-18的成熟和释放,诱导细胞焦亡的发生<sup>[7-8]</sup>。AIM2与急性缺血性脑损伤密切相关<sup>[9]</sup>,但AIM2与急性脑梗死患者的关系鲜未见文献报道。本研究通过酶联免疫吸附(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测AIM2、IL-1 $\beta$ 和IL-18在急性脑梗死患者血浆中的表达,并分析它们在不同神经功能缺损严重程度、脑梗死面积及预后的急性脑梗死患者血浆中的表达差异,探讨AIM2、IL-1 $\beta$ 和IL-18在急性脑梗死发生、发展中的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取2019年1月至5月收住中南大学湘雅医学院附属海口医院(以下简称我院)神经内科的急性脑梗死患者85例作为脑梗死组,其中男54例,女31例,年龄(67.47 $\pm$ 12.04)岁。纳入标准:1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》<sup>[10]</sup>诊断标准的患者;2)经头颅MRI检查(包含DWI)证实的患者;3)均为首次发病且发病时间<48 h。同时根据患者入院时美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分按神经功能缺损严重程度分为:轻度组( $n=44$ , NIHSS评分 $\leq 5$ 分)、中度组( $n=26$ ,  $5 < \text{NIHSS}$ 评分 $\leq 15$ )及重度组( $n=15$ , NIHSS评分 $> 15$ )。根据Adams分类法<sup>[11]</sup>分为:小面积脑梗死组( $n=30$ , 梗死灶面积 $< 1.5 \text{ cm}^2$ )、中面积脑梗死组( $n=31$ , 梗死灶面积 $1.5 \sim 3.0 \text{ cm}^2$ , 累及1个以上脑解剖部位)及大面积脑梗死组( $n=24$ , 梗死灶面积 $> 3.0 \text{ cm}^2$ , 累及2个以上脑解剖部位)。发病后第90天对患者进行随访,根据改良Rankin量表(Modified Rankin Scale, mRS)评分分为:预后良好组( $n=52$ , mRS评分 $\leq 2$ )和预后不良组( $n=33$ , mRS评分 $> 2$ )。选取同期在我院门诊进行健康体检的85例为对照组,其中男54例,女31例,年龄(65.06 $\pm$ 7.35)岁。排除标准:既往有脑卒中病史、严重心肝肾疾病、急慢性感染、恶性肿瘤、血液及免疫系统疾病、放射治疗、化学药物治疗或使用免疫抑制剂、近期手术或创伤等的患者。本研究经我院伦理委员会批准通过,研究对象均签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 AIM2、IL-1 $\beta$ 和IL-18的检测

采集患者入院时空腹静脉血4 mL于含有EDTA抗凝真空采血管中,离心分离血浆,迅速置于 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 低温冰箱下保存待测。对照组抽空腹静脉血,标本

做同样处理。采用ELISA法检测血浆AIM2、IL-1 $\beta$ 、IL-18的表达水平,试剂盒由上海博研生物科技有限公司提供,严格按照试剂盒说明书进行操作。

#### 1.2.2 观察指标

观察脑梗死组及对照组血浆AIM2、IL-1 $\beta$ 和IL-18的表达情况;观察不同神经功能缺损严重程度、脑梗死面积及预后的脑梗死患者血浆中AIM2、IL-1 $\beta$ 和IL-18中的表达情况;观察脑梗死组血浆AIM2、IL-1 $\beta$ 和IL-18水平与NIHSS评分、脑梗死面积及mRS评分的关系;观察脑梗死组血浆AIM2与IL-1 $\beta$ 、IL-18水平的关系。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 23.0统计软件建立数据库并分析数据。服从正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验,多个样本的比较用单因素方差分析,其中两两比较用LSD- $t$ 检验;若为偏态分布的计量资料采用中位数(第一四分位数,第三四分位数) $[M(Q_L, Q_U)]$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验,多组比较采用Kruskal-Wallis  $H$ 检验;计数资料采用率/构成比表示,采用 $\chi^2$ 检验;相关分析采用Spearman秩相关分析,检验水准 $\alpha=0.05$ , $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组研究对象一般资料比较

两组研究对象在性别组成、年龄分布、吸烟史及饮酒史上所占比例差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ );脑梗死组体重指数(body mass index, BMI)、高血压病、糖尿病及脑卒中家族史所占的比例均明显高于对照组(均 $P < 0.05$ );脑梗死组的总胆固醇和低密度脂蛋白水平均明显高于对照组(均 $P < 0.05$ ),而两组的三酰甘油水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表1)。

### 2.2 两组研究对象血浆AIM2、IL-1 $\beta$ 和IL-18表达水平比较

脑梗死组血浆AIM2、IL-1 $\beta$ 和IL-18水平均明显高于对照组(均 $P < 0.001$ ,表2)。

### 2.3 不同NIHSS评分的脑梗死患者血浆AIM2、IL-1 $\beta$ 和IL-18表达水平比较

神经功能缺损严重程度中度组、重度组患者血浆AIM2、IL-1 $\beta$ 和IL-18水平均明显高于轻度组(均 $P < 0.05$ );重度组患者血浆AIM2、IL-1 $\beta$ 和IL-18水平均明显高于中度组(均 $P < 0.05$ ,表3)。

表1 两组研究对象一般资料比较

Table 1 Comparison of general characteristics between the two groups

组别	<i>n</i>	男/[例(%)]	年龄/岁	BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	高血压病/[例(%)]	糖尿病/[例(%)]
对照组	85	54(63.5)	65.06±7.35	22.66±1.98	14(16.5)	3(3.5)
脑梗死组	85	54(63.5)	67.47±12.04	23.90±2.66	51(60.0)	18(21.2)
<i>t</i> 或 $\chi^2$ 或 $Z$		0.000	1.576	3.449	34.100	12.224
<i>P</i>		1.000	0.117	0.001	<0.001	<0.001

  

组别	吸烟史/[例(%)]	饮酒史/[例(%)]	脑卒中家族史/[例(%)]	总胆固醇/(mmol·L <sup>-1</sup> )	三酰甘油/(mmol·L <sup>-1</sup> )	低密度脂蛋白/(mmol·L <sup>-1</sup> )
对照组	19(22.4)	11(12.9)	6(7.1)	4.43(3.85, 5.31)	1.09(0.79, 1.37)	2.51±0.78
脑梗死组	25(29.4)	17(20.0)	19(22.4)	5.44(4.68, 6.12)	1.14(0.81, 1.50)	2.88±0.86
<i>t</i> 或 $\chi^2$ 或 $Z$	1.104	1.539	7.926	-4.58	-0.937	2.938
<i>P</i>	0.293	0.215	0.005	<0.001	0.349	0.004

BMI: 体重指数。

表2 两组研究对象血浆 AIM2、IL-1 $\beta$  和 IL-18 表达水平比较Table 2 Comparison of plasma AIM2, IL-1 $\beta$ , and IL-18 expression levels between the two groups

组别	<i>n</i>	AIM2/(pg·mL <sup>-1</sup> )	IL-1 $\beta$ /(pg·mL <sup>-1</sup> )	IL-18/(ng·L <sup>-1</sup> )
对照组	85	614.7(452.7, 765.0)	32.8(22.1, 42.9)	110.8(82.6, 142.7)
脑梗死组	85	1 043.9(878.6, 1 550.2)	78.1(65.1, 93.9)	202.4(173.4, 261.0)
<i>Z</i>		-9.304	-10.592	-9.424
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

AIM2: 黑色素瘤缺乏因子2; IL-1 $\beta$ : 白细胞介素-1 $\beta$ ; IL-18: 白细胞介素-18。

表3 不同NIHSS评分的脑梗死患者血浆 AIM2、IL-1 $\beta$  和 IL-18 表达水平比较Table 3 Comparison of plasma AIM2, IL-1 $\beta$ , and IL-18 expression levels in patients with cerebral infarction in different NIHSS scores

组别	<i>n</i>	AIM2/(pg·mL <sup>-1</sup> )	IL-1 $\beta$ /(pg·mL <sup>-1</sup> )	IL-18/(ng·L <sup>-1</sup> )
轻度组	44	893.2(798.8, 986.9)	66.0(62.1, 75.8)	181.1(154.9, 199.3)
中度组	26	1 301.2(1 080.1, 1 545.1)*	82.3(76.4, 93.8)*	215.8(204.3, 268.5)*
重度组	15	2 102.4(1 935.0, 2 568.9)*†	110.7(99.2, 195.1)*†	301.5(261.2, 355.1)*†
<i>H</i>		57.234	50.928	45.577
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

AIM2: 黑色素瘤缺乏因子2; IL-1 $\beta$ : 白细胞介素-1 $\beta$ ; IL-18: 白细胞介素-18。与轻度组比较, \**P*<0.05; 与中度组比较, †*P*<0.05。

#### 2.4 不同脑梗死面积的患者血浆 AIM2、IL-1 $\beta$ 和 IL-18 表达水平比较

脑梗死中面积组、大面积组患者血浆 AIM2、IL-1 $\beta$  和 IL-18 水平均明显高于小面积组(均 *P*<0.05); 大面积组患者血浆 AIM2、IL-1 $\beta$  和 IL-18 水平均明显高于中面积组(均 *P*<0.05, 表4)。

#### 2.5 不同预后的脑梗死患者血浆 AIM2、IL-1 $\beta$ 和 IL-18 表达水平比较

预后不良组患者血浆 AIM2、IL-1 $\beta$  和 IL-18 水平均明显高于预后良好组(均 *P*<0.05, 表5)。

## 2.6 脑梗死组患者血浆 AIM2、IL-1 $\beta$ 和 IL-18 表达水平与 NIHSS 评分、脑梗死面积及 mRS 评分的相关分析

Spearman 秩相关分析结果显示: 脑梗死组患者血浆 AIM2 水平与 NIHSS 评分、脑梗死面积及 mRS 评分呈正相关(分别  $r=0.791$ 、 $r=0.710$ 、 $r=0.763$ , 均  $P<$

$0.001$ ); IL-1 $\beta$  水平与 NIHSS 评分、脑梗死面积及 mRS 评分呈正相关(分别  $r=0.716$ 、 $r=0.690$ 、 $r=0.688$ , 均  $P<0.001$ ); IL-18 水平与 NIHSS 评分、脑梗死面积及 mRS 评分呈正相关(分别  $r=0.714$ 、 $r=0.638$ 、 $r=0.653$ , 均  $P<0.001$ )。

表 4 不同脑梗死面积的脑梗死患者血浆 AIM2、IL-1 $\beta$  和 IL-18 表达水平比较

Table 4 Comparison of plasma AIM2, IL-1 $\beta$ , and IL-18 expression levels in patients with cerebral infarction in different cerebral infarction areas

组别	<i>n</i>	AIM2/(pg·mL <sup>-1</sup> )	IL-1 $\beta$ /(pg·mL <sup>-1</sup> )	IL-18/(ng·L <sup>-1</sup> )
小面积组	30	858.7(793.6, 977.8)	64.3(58.0, 73.4)	172.5(152.7, 202.0)
中面积组	31	1 023.4(946.3, 1 337.2)*	79.3(69.5, 89.7)*	201.3(184.2, 251.2)*
大面积组	24	1 826.4(1 392.9, 2 391.4)*†	98.8(80.9, 139.8)*†	289.5(209.1, 321.4)*†
<i>H</i>		43.661	39.541	34.643
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

AIM2: 黑色素瘤缺乏因子2; IL-1 $\beta$ : 白细胞介素-1 $\beta$ ; IL-18: 白细胞介素-18。与小面积组比较, \* $P<0.05$ ; 与中面积组比较, † $P<0.05$ 。

表 5 不同预后的脑梗死患者血浆 AIM2、IL-1 $\beta$  和 IL-18 表达水平比较

Table 5 Comparison of plasma AIM2, IL-1 $\beta$ , and IL-18 expression levels in patients with cerebral infarction in different prognosis

组别	<i>n</i>	AIM2/(pg·mL <sup>-1</sup> )	IL-1 $\beta$ /(pg·mL <sup>-1</sup> )	IL-18/(ng·L <sup>-1</sup> )
预后良好组	52	920.5(812.5, 1019.9)	68.0(63.3, 78.7)	184.7(156.2, 204.7)
预后不良组	33	1564.8(1173.4, 2074.1)	94.6(80.4, 112.3)	261.2(208.6, 302.9)
<i>Z</i>		-6.610	-5.916	-5.726
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

AIM2: 黑色素瘤缺乏因子2; IL-1 $\beta$ : 白细胞介素-1 $\beta$ ; IL-18: 白细胞介素-18。

## 2.7 脑梗死组患者血浆 AIM2 与 IL-1 $\beta$ 、IL-18 表达水平的相关分析

Spearman 秩相关分析结果显示: 脑梗死组患者血浆 AIM2 与 IL-1 $\beta$ 、IL-18 水平呈正相关(分别  $r=0.828$ 、 $r=0.751$ , 均  $P<0.001$ )。

## 3 讨论

急性脑梗死是指脑动脉供血突然中断, 导致急性脑缺血和神经功能障碍的脑血管疾病<sup>[12]</sup>。急性脑梗死后通过抑制某些炎症细胞因子的产生有可能成为治疗急性脑梗死的新靶点<sup>[13]</sup>。AIM2 是干扰素诱导的 HIN-200 蛋白家族中的一员, 早期被视为抑癌基因<sup>[14]</sup>。AIM2 在固有免疫防御中发挥重要作用; 它主

要定位于细胞质, 其N端含有热蛋白结构域, C端是核苷酸/寡糖结合结构域, 为DNA感受器。AIM2 可通过激活 Caspase-1 介导细胞焦亡的发生<sup>[15]</sup>。Adamczak 等<sup>[16]</sup>发现存在于皮质神经元细胞内的 AIM2 结合外源性 dsDNA 被激活后, 通过招募凋亡相关斑点样蛋白, 形成炎症小体复合物, 进而活化 Caspase-1, 促进 IL-1 $\beta$  的成熟和释放, 介导脑神经元细胞发生焦亡。Denes 等<sup>[8]</sup>研究小鼠大脑中动脉栓塞模型, 发现 AIM2<sup>-/-</sup> 组小鼠缺血性脑损伤明显减少, 脑梗死体积也明显缩小, 神经功能预后提高。此外, 抑制组蛋白去乙酰化酶 3 可减少 AIM2 炎症小体及其下游相关炎症介质的表达, 在小鼠缺血性脑损伤中发挥保护作用<sup>[17]</sup>, 这也间接表明了 AIM2 炎症小体信号通路介导了缺血性脑损伤。本研究结果显示: 脑梗死

组患者血浆 AIM2 水平明显高于对照组; 脑梗死组患者的神经功能缺损越严重, 脑梗死面积越大, 血浆 AIM2 水平越高; 预后不良组患者血浆 AIM2 水平明显高于预后良好组; 血浆 AIM2 水平与 NIHSS 评分、脑梗死面积及 mRS 评分呈正相关。由此可见, 血浆 AIM2 表达水平越高, 急性脑梗死患者的神经功能缺损越严重, 脑梗死面积越大, 预后更差。本研究结果连同既往的实验<sup>[8, 16-17]</sup>均表明 AIM2 在急性脑梗死的发生、发展中发挥至关重要的作用。

IL-1 $\beta$  和 IL-18 作为机体重要的炎症细胞因子, 在急性脑梗死后炎症反应中发挥重大作用<sup>[18-19]</sup>。本研究结果显示: 脑梗死组患者血浆 IL-1 $\beta$  和 IL-18 水平均明显高于对照组; 急性脑梗死患者的神经功能缺损越严重, 脑梗死面积越大, 血浆 IL-1 $\beta$  和 IL-18 水平越高; 预后不良组患者血浆 IL-1 $\beta$  和 IL-18 水平高于预后良好组; 脑梗死组患者血浆 IL-1 $\beta$  和 IL-18 水平与 NIHSS 评分、脑梗死面积及 mRS 评分均呈正相关。本研究观察了急性脑梗死患者及健康人群血浆 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的表达情况, 发现血浆 IL-1 $\beta$  和 IL-18 表达水平与急性脑梗死的发生、患者的神经功能缺损严重程度、脑梗死面积及预后密切相关, 支持既往的研究<sup>[18-21]</sup>结论。此外, 本研究全面地分析了 IL-1 $\beta$ 、IL-18 水平与急性脑梗死患者不同神经功能缺损严重程度、脑梗死面积及预后具有相关性, 更加证实了 IL-1 $\beta$  和 IL-18 在急性脑梗死的发生、发展中的作用。

本研究还观察到急性脑梗死患者血浆 AIM2 表达水平与 IL-1 $\beta$ 、IL-18 表达水平呈正相关, 提示 AIM2 可能通过调节下游炎症细胞因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的表达水平发挥促炎作用。结合既往的研究, AIM2、IL-1 $\beta$  和 IL-18 介导并加重急性脑梗死病情的可能机制是: 1) 血管平滑肌细胞内的 AIM2 被激活后形成炎症小体复合物并活化 Caspase-1, 促进 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的成熟和释放, 诱导细胞焦亡的发生, 增加血管平滑肌细胞、巨噬细胞的聚集, 驱动泡沫细胞的形成, 促进血管平滑肌细胞的死亡, 从而导致动脉粥样硬化斑块的形成<sup>[22-23]</sup>; 2) 皮质神经元细胞内的 AIM2 被激活后形成炎症小体复合物, 进而活化 Caspase-1, 促进 IL-1 $\beta$  的成熟和释放, 介导脑神经元细胞发生细胞焦亡<sup>[16]</sup>; 3) AIM2 可作为糖酵解的传感器, M2 型丙酮酸激酶依赖的糖酵解可促进 AIM2 炎症小体的激活, 从而引起巨噬细胞释放 IL-1 $\beta$ 、IL-18 等促炎介质<sup>[24]</sup>, 介导急性缺血性脑损伤后的炎症反应; 4) 内外源危险因素刺激使急性脑梗死患者血浆中的 AIM2 被过度激活, 上调 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的表达水平, 加重急性脑梗死的病情。

本研究探讨了 AIM2、IL-1 $\beta$  和 IL-18 在急性脑梗

死患者血浆中的表达和在不同神经功能缺损严重程度、脑梗死面积及预后患者中的表达差异及相关性, 提示它们可能参与脑缺血后损伤, 这为急性脑梗死的治疗提供了新的潜在靶点。但本研究属于临床研究, 具有一定的局限性: 1) 抽取的是研究对象的外周静脉血, 不能精确反映急性脑梗死病灶周围的微环境; 2) 急性脑梗死后不同时间点血浆 AIM2、IL-1 $\beta$  和 IL-18 的变化也需要进一步探索; 3) 样本量较少, 为单中心研究, 结论尚需进一步扩大样本量、多中心等研究加以证实。

综上所述, AIM2、IL-1 $\beta$  和 IL-18 在急性脑梗死患者血浆中表达上调, 而且与急性脑梗死患者的神经功能缺损严重程度、脑梗死面积及预后密切相关, 提示 AIM2、IL-1 $\beta$  和 IL-18 可能在急性脑梗死的发生发展中起重要作用。但关于 AIM2、IL-1 $\beta$  和 IL-18 在急性脑梗死的具体作用机制, 仍有待于更深入的研究加以阐明。

**利益冲突声明:** 作者声称无任何利益冲突。

#### 参考文献

- [1] GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 439-458.
- [2] Zhou MG, Wang HD, Zeng XY, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-1158.
- [3] Wang WZ, Jiang B, Sun HX, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.
- [4] Liu XM, Jin XL, Chen BX, et al. Effects of Kudiezi injection on serum inflammatory biomarkers in patients with acute cerebral infarction[J]. *Dis Markers*, 2018, 2018: 7936736-7936738.
- [5] Poh L, Kang SW, Baik SH, et al. Evidence that NLRC4 inflammasome mediates apoptotic and pyroptotic microglial death following ischemic stroke[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 75: 34-47.
- [6] Barrington J, Lemarchand E, Allan SM. A brain in flame; do inflammasomes and pyroptosis influence stroke pathology?[J]. *Brain Pathol*, 2017, 27(2): 205-212.
- [7] Hornung V, Ablasser A, Charrel-Dennis M, et al. AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC[J]. *Nature*, 2009, 458(7237): 514-518.
- [8] Lugin J, Martinon F. The AIM2 inflammasome: Sensor of pathogens and cellular perturbations[J]. *Immunol Rev*, 2018,

- 281(1): 99-114.
- [9] Denes A, Coutts G, Lénárt N, et al. AIM2 and NLRC4 inflammasomes contribute with ASC to acute brain injury independently of NLRP3[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(13): 4050-4055.
- [10] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.  
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018[J]. Chinese Journal of Neurology, 2018, 51(9): 666-682.
- [11] Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment[J]. Stroke, 1993, 24(1): 35-41.
- [12] Gatttringer T, Posekany A, Niederkorn K, et al. Predicting early mortality of acute ischemic stroke: score-based approach[J]. Stroke, 2019, 50(2): 349-356.
- [13] Lambertsen KL, Finsen B, Clausen BH. Post-stroke inflammation-target or tool for therapy?[J]. Acta Neuropathol, 2019, 137(5): 693-714.
- [14] DeYoung KL, Ray ME, Su YA, et al. Cloning a novel member of the human interferon-inducible gene family associated with control of tumorigenicity in a model of human melanoma[J]. Oncogene, 1997, 15(4): 453-457.
- [15] Fernandes-Alnemri T, Yu JW, Datta P, et al. AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA [J]. Nature, 2009, 458(7237): 509-513.
- [16] Adameczak SE, de Rivero Vaccari JP, Dale G, et al. Pyroptotic neuronal cell death mediated by the AIM2 inflammasome[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2014, 34(4): 621-629.
- [17] 赵秋宸, 夏明浒, 张贺, 等. HDAC3 调控 AIM2 炎症小体在脑梗死中的作用及机制[C]. 华东六省一市第二十三次神经病学学术会议暨2016年浙江省神经病学学术年会论文集. 宁波, 2016: 201.  
ZHAO Qiuchen, XIA Minghu, ZHANG He, et al. The role and mechanism of HDAC3 in regulating AIM2 inflammasome in cerebral infarction[C]. Compilation of papers from the 23rd Provincial Neurology Conference of Six Provinces and One City in East China and the 2016 Annual Meeting on Neurology in Zhejiang Province. Ningbo, 2016: 201.
- [18] Yamasaki Y, Matsuura N, Shozuhara H, et al. Interleukin-1 as a pathogenetic mediator of ischemic brain damage in rats[J]. Stroke, 1995, 26(4): 676-681.
- [19] Zaremba J, Losy J. Interleukin-18 in acute ischaemic stroke patients[J]. Neurol Sci, 2003, 24(3): 117-124.
- [20] Smith CJ, Emsley HC, Udeh CT, et al. Interleukin-1 receptor antagonist reverses stroke-associated peripheral immune suppression[J]. Cytokine, 2012, 58(3): 384-389.
- [21] Yuen CM, Chiu CA, Chang LT, et al. Level and value of interleukin-18 after acute ischemic stroke[J]. Circ J, 2007, 71(11): 1691-1696.
- [22] 潘金玉. 黑色素瘤缺如因子2对动脉粥样硬化发生及其机制的实验研究[D]. 济南: 山东大学, 2018.  
PAN Jinyu. The role and regulatory mechanism of AIM2 in atherosclerosis plaque formation[D]. Jinan: Shandong University, 2018.
- [23] Pan JY, Lu L, Wang XY, et al. AIM2 regulates vascular smooth muscle cell migration in atherosclerosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 497(1): 401-409.
- [24] Xie M, Yu Y, Kang R, et al. PKM2-dependent glycolysis promotes NLRP3 and AIM2 inflammasome activation[J]. Nat Commun, 2016, 7: 13280.

(本文编辑 陈丽文)

**本文引用:** 王强, 余丹, 梁霁, 程启慧, 周锋, 林海丽. 急性脑梗死患者血浆中AIM2、IL-1 $\beta$ 和IL-18的表达及意义[J]. 中南大学学报(医学版), 2021, 46(2): 149-155. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2021.190662

**Cite this article as:** WANG Qiang, YU Dan, LIANG Ji, CHENG Qihui, ZHOU Feng, LIN Haili. Significance of expression of AIM2, IL-1 $\beta$ , and IL-18 in plasma of patients with acute cerebral infarction [J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2021, 46(2): 149-155. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2021.190662