· 论 著 ·

新生儿缺氧缺血性脑病血清 TNF- α 和 IL-6 动态变化及临床意义

盛红玲¹, 姜元培^{2 Δ} , 王保刚¹, 张秋业³

(1. 山东省交通医院儿科, 山东济南 250031; 2. 济南市中心医院神经外科, 山东济南 250031;
3. 青岛大学附属医院儿内科, 山东青岛 266003)

摘要:目的 探讨新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)动态变化及临床意义。方法 选取3所医院收治的新生儿HIE患者98例,按病情严重程度分为轻度、中度和重度组,并选择同期于3所医院产科分娩的健康新生儿35例作为对照组,对比各组出生后1、3、7 d TNF- α 、IL-6水平,同时监测脑血流动力学指标。结果 TNF- α 、IL-6水平随着HIE患者病情的加重而上升,且均高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);同时,HIE患儿出生后7 d的TNF- α 与IL-6水平较出生后1、3 d相比,有显著降低,中重度组较轻度组相比,脑血流速度明显减慢;重度组脑血管阻力指数较中、轻度相比有明显上升,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 TNF- α 、IL-6的水平与HIE严重程度存在相关关系,动态监测其水平变化对早期诊断HIE、评价病情严重程度、判断预后具有重要指导意义。

关键词: 缺氧缺血性脑病; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-6

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.10.008

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)10-1322-03

Clinical significance of serum TNF- α and IL-6 in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

Sheng Hongling¹, Jiang Yuanpei^{2 Δ} , Wang Baogang¹, Zhang Qiuye³

(1. Department of Pediatrics, Shandong Jiaotong Hospital, Ji'nan, Shandong 250031, China; 2. Department of Neurosurgery, Ji'nan Central Hospital, Ji'nan, Shandong 250031, China; 3. Department of Pediatric Internal, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266003, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of dynamic monitoring of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6(IL-6) in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) patients. **Methods** Totally 98 cases of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy patients were selected as the experimental group, which were divided into mild, moderate and severe group according to the illness severity, meanwhile, 35 cases with normal obstetric delivery were selected as control group, and the level of TNF- α , IL-6 was compared between groups after the birth of 1, 3 and 7 d, at the same time, cerebral hemodynamic index was monitored. **Results** The levels of TNF-2 and IL-6 in HIE patients were increased, which was higher than the control group, there was significant differences ($P < 0.05$); At the same time, the level of TNF- α and IL-6 in HIE children 7 d was more than 1 and 3 d after birth, which was decreased significantly. Compared with mild group, cerebral blood flow velocity slowed significantly, Compared to the mild and moderate group, the cerebral vascular resistance index in severe group was increased significantly the difference were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of TNF- α and IL-6 were positively correlated with the severity of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy, the dynamic monitoring was the index of early diagnosis of hypoxic ischemic brain damage and important indices for evaluating disease severity and prognosis.

Key words: hypoxic-ischemic encephalopathy; tumor necrosis factor- α ; interleukin-6

新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是指各种围生期窒息导致的胎儿或新生儿脑损伤,是导致新生儿神经系统功能障碍或死亡的主要原因^[1-2]。近年来,细胞因子在新生儿HIE中的作用逐渐受到重视^[3],本研究旨在通过监测患儿血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)的水平变化,对新生儿HIE的病情严重程度与预后进行评估,从而为临床预测与诊断HIE提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2013年4月至2015年2月来3所医院就诊的HIE患儿98例,诊断依据与临床分度标准均符合2004年制订的新生儿HIE修订的新标准^[4]。其中轻度HIE患儿34例,男19例,女15例,胎龄36~40周,平均胎龄(38.3 $\pm$ 1.6)周,出生时体质量2 759~3 542 g,平均体质量(3 263 $\pm$ 308)g;中度HIE患儿33例,其中男17例,女16例,胎龄37~40

周,平均胎龄(38.6 $\pm$ 1.7)周,出生时体质量2 743~3 613 g,平均体质量(3 254 $\pm$ 317)g;重度HIE患儿31例,男16例,女15例,胎龄37~41周,平均胎龄(38.9 $\pm$ 1.5)周,出生时体质量2 802~3 590 g,平均体质量(3 307 $\pm$ 324)g;选择同期于3所医院产科分娩的健康新生儿35例作为对照组,胎龄37~40周,平均胎龄(38.7 $\pm$ 1.4)周,出生时体质量2 811~3 585 g,平均体质量(3 295 $\pm$ 342)g。各组新生儿在性别比例、胎龄与出生体质量方面基本一致,差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有新生儿均无窒息史、感染与神经系统疾病。

1.2 方法 (1)标本采集:入院后HIE患儿与对照组新生儿分别于出生后1、3、7 d股静脉穿刺采血2 mL,置于无热源无内毒素的试管内,室温放置1 h,3 000 r/min离心10 min,分离血清,置于-20℃冰箱保存待测。(2)样品检测:采用ELISA双抗体夹心法进行测定,TNF- α 、IL-6试剂盒由北京晶美生物工

程有限公司提供,酶标仪为美国 Bio-Tekcere,其性能符合要求,操作过程按试剂盒说明书制订的标准操作程序(SOP)进行。采用试剂盒提供的标准稀释液稀释标准品,绘制标准曲线。每次检测均设空白对照,同时,各点均做 2 次平行检测。绘制标准曲线,于 450 nm 波长处读取样品吸光值,根据标准曲线读取相应的 TNF- α 、IL-6 水平。

1.3 观察指标 (1)记录 HIE 患儿与对照组新生儿分别于出生后 1、3、7 d TNF- α 、IL-6 水平;(2)脑血流速度监测:采用彩色经多普勒超声仪监测脑血流速度,于新生儿安静状态下测定大脑中左主干动脉(LMCA)与右主干动脉(RMCA)的收缩期峰流速(Vs)与舒张期末峰流速(Vd),同时记录脉动指数(RI)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用

SNK-*q* 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 HIE 各组与对照组 TNF- α 、IL-6 各时间点水平比较 研究结果显示,随着 HIE 患者病情的加重,TNF- α 、IL-6 水平随之上升,且均高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。同时,HIE 各组患者新生儿出生后 7 d 的 TNF- α 与 IL-6 水平较出生后 1、3 d 相比显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 HIE 各组与对照组脑血流速度比较 轻度组 HIE 患者 LMCA 与 RMCA 的 Vs 与 Vd 与对照组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),中度组患者与重度组患者与对照组相比,脑血流速度明显减慢,差异有统计学意义($P < 0.05$),结果见表 2。

表 1 HIE 各组与对照组 TNF- α 、IL-6 各时间点水平对比($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	n	TNF- α			IL-6		
		1 d	3 d	7 d	1 d	3 d	7 d
轻度组	34	31.47 $\pm$ 2.01*	23.98 $\pm$ 1.84*	19.26 $\pm$ 1.47	10.26 $\pm$ 2.98*	8.01 $\pm$ 1.74*	6.37 $\pm$ 1.55
中度组	33	65.83 $\pm$ 9.27*	44.28 $\pm$ 4.63*	28.02 $\pm$ 3.92	33.26 $\pm$ 2.33*	25.19 $\pm$ 3.84*	24.28 $\pm$ 3.16
重度组	31	99.47 $\pm$ 12.59*	87.35 $\pm$ 8.25*	57.42 $\pm$ 6.46	64.25 $\pm$ 8.92*	41.83 $\pm$ 7.73*	24.27 $\pm$ 5.26
对照组	35	11.95 $\pm$ 1.83	13.16 $\pm$ 1.53	11.04 $\pm$ 1.27	5.27 $\pm$ 1.03	4.49 $\pm$ 1.14	5.12 $\pm$ 0.37
F		25.963	18.427	17.832	9.362	12.467	10.365
P		0.003	0.013	0.017	0.035	0.028	0.031

*: $P < 0.05$,与同组同参数出生后 7 d 相比。

表 2 HIE 各组与对照组 Vs、Vd 结果对比($\bar{x} \pm s$, cm/s)

组别	n	LMCA		RMCA	
		Vs	Vd	Vs	Vd
轻度组	34	0.59 $\pm$ 0.06	0.19 $\pm$ 0.03	0.57 $\pm$ 0.08	0.18 $\pm$ 0.04
中度组	33	0.36 $\pm$ 0.02*	0.14 $\pm$ 0.02*	0.39 $\pm$ 0.04*	0.15 $\pm$ 0.03*
重度组	31	0.31 $\pm$ 0.04*	0.12 $\pm$ 0.02*	0.32 $\pm$ 0.03*	0.11 $\pm$ 0.04*
对照组	35	0.63 $\pm$ 0.08	0.21 $\pm$ 0.05	0.62 $\pm$ 0.09	0.20 $\pm$ 0.03
F		9.254	7.295	8.281	8.574
P		0.034	0.041	0.039	0.037

*: $P < 0.05$,与对照组相比。

表 3 HIE 各组与对照组脑血管阻力指数对比($\bar{x} \pm s$, cm/s)

组别	n	LMCA	RMCA
轻度组	34	0.71 $\pm$ 0.10 Δ	0.72 $\pm$ 0.07 Δ
中度组	33	0.73 $\pm$ 0.06 Δ	0.74 $\pm$ 0.05 Δ
重度组	31	0.96 $\pm$ 0.08*	0.95 $\pm$ 0.09*
对照组	35	0.72 $\pm$ 0.07	0.70 $\pm$ 0.08
t		6.382	5.927
P		0.042	0.047

*: $P < 0.05$,与对照组比较; Δ : $P < 0.05$,与重度组比较。

2.3 HIE 各组与对照组脑血管阻力指数比较 对照组 LMCA 为(0.72 $\pm$ 0.07)cm/s, RMCA 为(0.70 $\pm$ 0.08)cm/s, 中、轻度组与对照组相比,脑血管阻力指数差异无统计学意义($P >$

0.05),而重度组脑血管阻力指数与对照组相比则有明显增加,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。同时,重度组较中、轻度患者脑血管阻力指数也有明显上升,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨 论

新生儿 HIE 是指因各种围生期窒息引起的严重并发症,其病因主要包括宫内或出生时窒息引起的代谢障碍或细胞损伤,导致脑血流量降低等。可引发脑水肿、脑室周围软化、脑皮层或脑干等部位的局部性坏死。其病情严重,病死率高,可导致永久性神经功能障碍,如癫痫、脑瘫或共济失调等。目前为止,对于 HIE 尚无有效防治措施^[5]。国内外一直沿用 Sarnat 标准作为 HIE 的分级依据,其主要依据临床表现并结合影像学结果来进行诊断并评估预后,但这些手段在实践中存在一定的局限性,不利于临床的应用。近年来研究表明,新生儿 HIE 中炎性因子发挥着重要作用,在新生儿脑缺血缺氧数分钟即可启动免疫应答,神经细胞分泌的炎性因子可促进白细胞聚集,同时进一步促进炎性因子的释放,从而引起一系列炎症反应,因此对血清中 TNF- α 与 IL-6 的动态监测对于指导治疗与评估预后有着重要作用^[6-7]。

TNF- α 是由单核巨噬细胞产生的多肽调节因子,具有广泛生物学活性。研究表明, TNF- α 在炎症反应中可诱导生成急性期蛋白,参与炎症反应的许多病理过程,引起局部炎症反应,使机体组织或器官受到一定程度的损害。在颅脑损伤早期,星形胶质细胞与小胶质细胞释放的 TNF- α 增加,过高的 TNF- α 可导致血管内皮细胞损伤,破坏血脑屏障,促进其他细胞因子的合成与分泌,可诱导脑细胞凋亡,加重脑缺血^[8]。相

关研究证实,在大鼠局灶性脑缺血 3~6 h 后, TNF- α 释放增加,在缺血再灌注早期, TNF- α 水平迅速升高,静脉注射抗 TNF- α 的抗体可保护脑组织细胞再灌注损伤,表明 TNF- α 确实在脑缺血缺氧中有着重要作用^[9]。

IL-6 是一种具有广泛免疫调节作用的多细胞源性的细胞因子,脑组织中神经元、胶质细胞与血管内皮细胞等均可合成分泌,但表达量低。正常机体血液中含有一定水平的 IL-6,可促进神经生长因子的生成,降低兴奋性神经介质与海马区神经元的毒性,在中枢神经系统中主要起到抗损伤与防御作用,是调控神经系统分化与生长的重要因子^[10]。当脑组织受到缺血、缺氧刺激时,颅内 IL-6 将大量增加,释放入脑脊液或血液中,导致脑细胞水肿或坏死。动物试验表明,缺氧缺血性脑损伤时,急剧增加的 IL-6 可刺激炎性细胞大量聚集,协同发挥细胞毒性作用,加重脑损伤^[11]。

本研究结果显示, HIE 患者血清中 TNF- α 与 IL-6 的水平明显高于对照组,且随着病情程度的加重, TNF- α 与 IL-6 的水平显著增加。同时研究还表明,随着病情的好转, TNF- α 与 IL-6 的水平逐渐下降并趋近正常水平,推测可能在恢复期,脑组织炎性反应已有所改善,脑损伤得到修复。在 HIE 患者中,脑血流动力学的改变是引发脑损伤的重要致病因素,在缺氧条件下, MCA 血流变化最为灵敏,故可作为监测的主要血管。研究显示, HIE 患者 Vs、Vd 明显低于健康新生儿,且中、重度组较轻度组相比,脑血流速度明显减慢,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。同时重度 HIE 患儿中脑血管阻力指数较中、轻度患儿相比有明显上升 ($P < 0.05$),其原因可能是机体在缺氧后,脑血流调节功能被破坏,脑组织处于低灌注状态,脑血流量减少,诱导白细胞聚集于损伤区,使之部分或完全堵塞,同时加速促凝血因子的生成,导致血管内血栓的形成。因此, TNF- α 与 IL-6 的异常变化可导致脑血流动力学紊乱,血流阻力增加,脑血流量降低。综上所述, TNF- α 与 IL-6 参与了新生儿 HIE 的病理生理过程,其水平与 HIE 严重程度呈正相关,动态监测其水平变化对早期诊断 HIE、评价病情严重程度、判断预后具

有重要指导意义。

参考文献

- [1] Liu F, McCullough LD. Inflammatory responses in hypoxic ischemic encephalopathy[J]. Acta Pharmacol Sin, 2013, 34(9): 1121-1130.
- [2] 胡继川,柯贤军. 脑梗死患者脑脊液中 TNF- α 与 IL-6 的检测意义[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(3): 69-71.
- [3] 姜佰玲. 脑脊液 TNF- α 和 IL-6 检测对新生儿缺血缺氧性脑病的临床价值[J]. 中国民康医学, 2015, 27(8): 46-48.
- [4] 中华医学会儿科分会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(2): 97-98.
- [5] 刘旭. 脑梗死患者血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 水平变化的临床意义分析[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(2): 41-43.
- [6] 鲁锐,杨平. 参麦注射液对急性缺血性脑卒中患者血清 TNF- α 和 IL-6 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(11): 1399-1400.
- [7] Hachet O, Guenancia C, Stamboul K, et al. Frequency and predictors of stroke after acute myocardial infarction: specific aspects of in-hospital and postdischarge events[J]. Stroke, 2014, 45(12): 3514-3520.
- [8] 毕欣伟,陈立云. 缺血性卒中急性期他汀类药物对血清超敏 C-反应蛋白影响及预后评价[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14(8): 717-721.
- [9] 徐艳红,许嗣漪,杨玉梅,等. 血浆同型半胱氨酸水平与急性脑梗死 TOAST 分型和 OCSP 分型的关系研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2012, 29(10): 910-912.
- [10] 薄宇清,刘霞. 急性缺血性脑卒中患者血清炎性细胞因子动态变化研究[J]. 现代预防医学, 2012, 39(15): 3988-3989.
- [11] 刘芹. 依达拉奉联合辛伐他汀对高血压性脑梗死患者血清 TNF- α 和 IL-6 的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(18): 95-96.

(收稿日期:2015-11-19)

(上接第 1321 页)

生成和作用的同时能不同程度的减轻 IR,从而降低脂肪肝的发病和进展风险^[9]。另外,肾素抑制剂能改善脂质紊乱,结果显示,干预后 TG、LDL-C 等明显下降,可能是该药物能抑制 RAS 活性并下调 ANG I,从而改善肝脏脂质代谢紊乱;另外其能改善氧化应激,能反映体内脂质过氧化程度,反映损伤程度,其高低则能反映细胞受自由基损伤的严重程度^[10]。总之,肾素抑制剂能通过抑制 RAS 活性,减少 ANG II 水平从而改善 IR 和氧化应激,抑制肝细胞中脂质代谢紊乱,减轻非酒精性脂肪肝形成和发展。

参考文献

- [1] 汪亮. 肾素-血管紧张素系统在非酒精性脂肪肝发病中的作用[J]. 重庆医学, 2010, 39(22): 3139-3141.
- [2] 罗晓英,曾峥. 血浆肾素活性对非酒精性脂肪肝进展的诊断价值[J]. 广东医学, 2014, 6(10): 1498-1501.
- [3] 曹莉. 宫内缺氧对子代脂肪肝易感性的影响及其胰岛素信号通路

和 RAS 机制研究[D]. 苏州:苏州大学, 2012.

- [4] 张方怡, Yoseph G, 黄文秀, 等. 肾素抑制剂阿利吉仑对低钙饲料小鼠松质骨的作用[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(10): 1477-1478.
- [5] 高燕红,蔡珂丹,罗群. 肾素释放机制及肾素抑制剂的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(1): 183-187.
- [6] 韩蕊. 直接肾素抑制剂(DRI)阿利吉仑在慢性肾脏疾病(CKD)中的应用进展[J]. 复旦学报:医学版, 2012, 39(4): 422-427.
- [7] 陈豪,陈明. 肾素抑制剂和受体阻滞剂的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2013, 34(3): 427-430.
- [8] 朱鼎良. 直接肾素抑制剂与血浆肾素活性和血浆肾素浓度[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(6): 531-532.
- [9] 林善钺. 肾素、前肾素及其受体以及直接肾素抑制剂[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(5): 446-447.
- [10] 董一飞. 肾素抑制剂阿利吉仑对靶器官的保护作用研究进展[J]. 江西医药, 2012, 47(5): 425-427.

(收稿日期:2015-11-11)