

·论著·

新生儿缺氧缺血性脑病血浆肿瘤坏死因子- α 与降钙素基因相关肽水平变化的研究

李占魁, 王玲, 陈尔秀, 陈玺, 刘雅, 郭亚乐, 郑纯礼

(西安交通大学第二医院儿科, 陕西 西安 710004)

[摘要] 目的 探讨肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和降钙素基因相关肽(CGRP)在新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)中的变化及临床意义。方法 采用放射免疫分析法对38例HIE患儿和18例健康足月新生儿血浆TNF- α 与CGRP水平进行了同期动态观察。结果 HIE患儿急性期TNF- α , CGRP水平分别为 (1.12 ± 0.42) ng/ml, (88.92 ± 23.16) ng/ml;恢复期分别为 (0.61 ± 0.18) ng/ml, (68.39 ± 19.32) ng/ml;对照组分别为 (0.54 ± 0.15) ng/ml, (66.2 ± 14.54) ng/ml。急性期血浆TNF- α 和CGRP水平较恢复期显著增高($P < 0.01$),并明显高于同期对照组水平($P < 0.01$),恢复期与正常对照组无显著差异,急性期不同程度HIE与对照组TNF- α , CGRP水平比较,重度HIE组TNF- α , CGRP分别为 (1.28 ± 0.41) ng/ml, (118.12 ± 30.25) ng/ml;中度HIE组分别为 (0.95 ± 0.3) ng/ml, (86.49 ± 24.36) ng/ml,轻度HIE组分别为 (0.63 ± 0.19) ng/ml, (68.31 ± 18.38) ng/ml,重度组明显高于对照组、轻度组及中度组,中度组高于对照组和轻度组,轻度组与对照组无显著性差异。急性期患儿血浆TNF- α 与CGRP呈直线正相关关系($r = 0.513$, $P < 0.05$)。结论 TNF- α 和CGRP参与了新生儿HIE的发病过程。急性期TNF- α 的增高可能是促发HIE脑损伤的一个重要因素,而CGRP增高在HIE中对脑损伤可能具有一定的保护作用。

[关键词] 缺氧缺血性脑病;肿瘤坏死因子- α ;降钙素基因相关肽;新生儿

[中图分类号] R722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2000)06-0372-03

Changes in the Plasma Tumor Necrosis Factor- α and Calcitonin-gene Related Peptide Levels in Neonates with Hypoxic-ischemic Encephalopathy

LI Zhan-Kui, WANG Ling, CHEN Er-Xiu, et al.

Department of Pediatrics, Second Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

Abstract: **Objective** To study the changes of the plasma tumor necrosis factor- α (TNF- α) and calcitonin-gene related peptide (CGRP) levels and their clinical implication in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). **Methods** Dynamic variations of plasma TNF- α and CGRP levels were measured in 38 neonates with HIE and 18 normal neonates by radioimmunoassay. **Results** Plasma TNF- α and CGRP levels increased markedly in the acute stage of HIE and were (1.12 ± 0.42) ng/ml and (88.92 ± 23.16) ng/ml respectively, especially in the severe group [(1.28 ± 0.41) ng/ml, (118.12 ± 30.25) ng/ml respectively] and the moderate group [(0.95 ± 0.30) ng/ml, (86.49 ± 24.36) ng/ml respectively]. TNF- α and CGRP levels which were (0.61 ± 0.18) ng/ml and (68.39 ± 19.32) ng/ml with HIE were reduced to normal levels in the convalescence stage. There was a positive correlation between plasma TNF- α and CGRP levels in the acute stage of HIE. **Conclusions** TNF- α and CGRP might be involved in the pathophysiologic process of HIE. TNF- α may yield scathing effects of cerebral injury in the acute stage. CGRP may play a protective role in HIE.

Key words: Hypoxic-ischemic encephalopathy;

Tumor necrosis factor- α ; Calcitonin-gene related peptide; Newborn

[收稿日期] 2000-03-27; **[修回日期]** 2000-09-12

[基金项目] 本课题由陕西省自然科学基金(批准号 99SM52)及西安交通大学重点科研培植项目基金部分资助

[作者简介] 李占魁(1958-),男,副教授,儿科副主任。

肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)是脑缺血再灌注损伤机制中关键介质。降钙素基因相关肽(calcitonin-gene related peptide, CGRP)是体内较强的舒血管物质,两者广泛存在于中枢神经系统,迄今为止这两种介质在新生儿缺氧缺血性脑病(Hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)中的共同动态变化及相关性未见报道。我们对38例HIE患儿血浆TNF- α 和CGRP水平进行检测,旨在探讨二者在HIE中的共同变化规律、相关性及其临床意义。

1 材料与方法

1.1 对象

38例HIE患儿系我院新生儿病房住院患者,诊断和临床分度均符合1996年杭州会议标准^[1],其中轻度10例,中度15例,重度13例。24例进行了头颅CT检查,其中CT正常者7例,CT异常者17例,包括不同程度的脑实质低密度区及合并蛛网膜下腔出血。对照组为18例健康足月新生儿。各组间胎龄、分娩方式和出生体重无显著差异。

1.2 方法

HIE组于入院当天(急性期)和出生7~10 d(恢复期)分别采静脉血2 ml,对照组18例于生后1~2 d采静脉血2 ml。采用放射免疫分析方法测定TNF- α 和CGRP, TNF- α 药盒由天津医学生物制品有限公司提供, CGRP药盒由解放军总医院东亚免疫技术研究所提供,操作及结果计算严格按说明书进行。

1.3 统计学处理

实验数据以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用方差分析,两组间比较用采用 t 检验,相关性采用直线相关分析。

2 结果

2.1 HIE患儿血浆TNF- α 和CGRP水平的变化

HIE患儿急性期血浆TNF- α 和CGRP水平较恢复期显著升高(P 均 <0.01),并明显高于同期对照组水平(P 均 <0.01)。而恢复期TNF- α 与CGRP水平与对照组比较差异无显著性意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 不同程度HIE患儿血浆TNF- α 和CGRP水平的比较

由表2可见急性期不同程度HIE及对照组之

间血浆TNF- α , CGRP水平比较,差异具有显著性意义,重度HIE组血浆TNF- α 和CGRP水平均显著地高于对照组和轻度组(P 均 <0.01),而重度组又明显高于中度组($P<0.05$),轻度HIE组血浆TNF- α , CGRP虽高于对照组,但差异无显著性意义($P>0.05$);HIE组两期自身对比,除轻度HIE外,中、重度HIE急性期血浆TNF- α 与CGRP水平均高于恢复期,差异具有显著性意义(P 均 <0.01)。

2.3 正常CT和异常CT两组血浆TNF- α 和CGRP水平比较

24例患儿进行了头颅CT检查,同时进行血浆TNF- α 和CGRP的检测,结果显示CT异常的HIE患儿其血浆TNF- α 和CGRP水平均高于CT正常的HIE患儿($P<0.05$ 和 $P<0.01$),具有显著和非常显著性意义。见表3。

表1 新生儿HIE血浆TNF- α 与CGRP水平变化

Table 1 The changes of TNF- α and CGRP in plasma of HIE ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

组别	例数	TNF- α	CGRP
对照组	18	0.54 ± 0.15	66.2 ± 14.54
HIE组急性期	38	1.12 ± 0.42^a	88.92 ± 23.16^a
HIE组恢复期	38	0.61 ± 0.18^b	68.39 ± 19.32^b

注:a与对照组比较, $P<0.01$; b与同组急性期相比 $P<0.01$

表3 头颅CT正常组、异常组HIE急性期血浆TNF- α 与CGRP水平的比较

Table 3 The comparison of plasma TNF- α , CGRP in normal and abnormal CT in the acute stage of HIE ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

组别	例数	TNF- α	CGRP
CT正常组	7	0.76 ± 0.24	76.36 ± 20.36
CT异常组	17	10.06 ± 0.34	119.42 ± 31.68
t		2.37	3.91
P		<0.05	<0.01

2.4 血浆TNF- α 与CGRP的相关分析

HIE患儿急性期血浆TNF- α 和CGRP呈直线正相关,其相关系数有非常显著性意义($r=0.513$, $P<0.05$)。

表2 不同程度HIE患儿血浆TNF- α 和CGRP水平比较
Table 2 The comparison of plasma TNF- α , CGRP in different groups of HIE ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

组别	例数	TNF- α				CGRP			
		急性期	恢复期	<i>t</i>	<i>P</i>	急性期	恢复期	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	18	0.54 $\pm$ 0.15				66.21 $\pm$ 14.54			
轻度HIE	10	0.63 $\pm$ 0.19 ^c	0.56 $\pm$ 0.14	1.67	>0.05	68.31 $\pm$ 18.38 ^c	64.58 $\pm$ 15.36	1.25	>0.05
中度HIE	15	0.95 $\pm$ 0.30 ^a	0.59 $\pm$ 0.21	2.71	<0.01	86.49 $\pm$ 24.36 ^a	68.36 $\pm$ 18.25	2.62	<0.01
重度HIE	13	1.28 $\pm$ 0.41 ^{ab}	0.65 $\pm$ 0.25	2.84	<0.01	118.12 $\pm$ 30.25 ^{ab}	70.58 $\pm$ 23.25	2.75	<0.01

注:与对照组和轻度组相比,a P < 0.01; 与中度HIE组相比,b P < 0.05; 与对照组相比,c P > 0.05

3 讨论

TNF- α 是被激活的巨噬细胞分泌的一种多肽因子,在炎症和应激反应中能诱导合成急性反应期蛋白,介导内毒素和组织损伤。动物实验证明,大脑中动脉闭塞导致缺血3 h时,缺血皮质神经元TNF- α mRNA及其蛋白的表达上调^[2]。TNF- α 对神经元无直接毒性,而是通过诱导和刺激包括炎性介质及细胞死亡,凋亡相关因子在内的急性期蛋白分泌,参与并促进脑缺血急性期“瀑布效应”,激活胶质细胞等表达诱生型一氧化氮合酶,产生过量的一氧化氮并诱导其他自由基形成加剧脂质过氧化损伤;并通过触发多种凋亡机制导致细胞凋亡,在脑缺血急性期加剧脑组织损伤^[3]。本文研究结果显示,新生儿HIE急性期血浆TNF- α 水平显著高于对照组,且随HIE程度加重而升高,而恢复期TNF- α 水平则显著下降,提示TNF- α 参与了新生儿HIE的病理过程,动态检测HIE血浆TNF- α 水平有助于判断病情及估计预后。

CGRP是一种强烈的血管舒张神经肽,广泛分布于神经系统和心血管系统。研究表明外源性CGRP能抑制脂质过氧化物形成,在缺氧缺血损害时具有显著地保护作用^[4,5]。本研究结果表明,新生儿HIE急性期血浆CGRP水平显著升高,且随HIE的严重程度加重而升高,同时也显示有明显脑损伤的头颅CT异常的患儿血浆CGRP水平显著高于头颅CT正常的婴儿。恢复期CGRP水平则明显

下降,与Dragunow等^[6]报道的动物实验结果相近。推测新生儿HIE时血浆CGRP的升高可能是机体在病理条件下的一种自我保护机制。至于TNF- α 与CGRP在新生儿HIE时同时升高的原因尚不清楚,推测HIE急性期TNF- α 释放增加促进脑缺血急性期“瀑布效应”并激活胶质细胞合成一氧化氮合酶产生过量的一氧化氮,这时机体可能通过自身调节分泌CGRP,抑制脂质过氧化物形成,拮抗TNF- α 的脂质过氧化损伤,对脑组织起到保护作用。

[参考文献]

- [1] 韩玉昆. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断依据和临床分度[J]. 中华儿科杂志, 1997, 35(2): 99-100.
- [2] Liu T, Clark RK, McDonnell PC, et al. Tumor necrosis factor- α expression in ischemic neurons[J]. Stroke, 1994, 25(7): 1481-1488.
- [3] 刘辉. 肿瘤坏死因子- α 与缺血性脑损伤[J]. 国外医学脑血管疾病分册, 1998, 6(5): 263-265.
- [4] 郭在晨, 王东红, 王颖, 等. 新生儿窒息血浆内皮素及降钙素基因相关肽的变化[J]. 北京医科大学学报, 1998, 30(1): 57-59.
- [5] Bulloch K, Milier TA, Lawlor PA et al. Induction of calcitonin-gene related peptide-like immunoreactivity in hippocampal neurons following ischemia a putative regional modulator of CNS injury immune response[J]. Exp Neurol, 1998, 150(2): 195-205.
- [6] Dragunow M, Sirimanne E, Lawlor PA, et al. of Calcitonin-gene related peptide-Like immunoactivity after hypoxic-ischemic brain injury in the infant rat[J]. Molecular Brain Research, 1992, 14(7): 267-272.

(本文编辑:黄榕)