

· 临床研究报道 ·

# 新生儿缺氧缺血性脑病血清 IL-6 水平变化 及与脑实质 CT 值的相互关系

吴柱国, 庞国象, 张振华, 周毅虹, 张毅

(广东医学院附属医院儿科, 广东 湛江 524001)

**[摘要]** 目的 探讨新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)患儿血清 IL-6 水平与脑实质 CT 值的变化规律及其相关性。方法 采用 ELISA 法对 37 例 HIE 患儿和 12 例对照组新生儿血清 IL-6 水平进行动态测定。同时采用西门子 SmatomrCR 型全身 CT 扫描机单纯头颅平扫,在 CT 诊断分度的同时测定脑实质 CT 值。结果 轻、中、重度 HIE 患儿急性期血清 IL-6 水平均较恢复期明显增高(均  $P < 0.01$ ),并明显高于同期对照组水平(均  $P < 0.01$ ),3 组患儿中尤以重度组增高显著;恢复期重度 HIE 组血清 IL-6 水平仍高于对照组( $P < 0.01$ ),而轻、中度 HIE 组与对照组无显著性差异。轻、中、重度 HIE 患儿脑实质 CT 值均明显低于对照组(均  $P < 0.01$ );相关分析发现,急性期患儿血清 IL-6 水平与脑实质 CT 值呈显著负相关( $r = -0.893$ ,  $P < 0.01$ ),而恢复期患儿血清 IL-6 水平与脑实质 CT 值无相关关系。结论 IL-6 在新生儿缺氧缺血性脑病的发病中起重要作用。血清 IL-6 水平测定可作为 HIE 诊断及评价脑损伤程度的重要参考指标。

**[关键词]** 脑缺氧;脑缺血;IL-6;CT;婴儿,新生

**[中图分类号]** R722 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1008 - 8830(2003)04 - 0363 - 03

临床和动物研究均表明,免疫系统及其功能异常可能参与了新生儿缺氧缺血性脑损伤的发病<sup>[1,2]</sup>,IL-6 是一种具有广泛免疫调节作用的细胞因子,其在新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)发病中的作用近年日益受到人们关注。但 HIE 患儿血清中 IL-6 水平动态变化及其与脑实质 CT 值的相关性目前国内外报道尚少。为此,我们对 37 例 HIE 患儿血清 IL-6 水平进行动态检测,并与脑实质 CT 值进行比较分析,旨在探讨 IL-6 在 HIE 中的作用,并了解其与 HIE 脑损伤程度之间的相互关系,现报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

HIE 组:根据 1996 年杭州会议制订的 HIE 诊断依据和临床及 CT 分度标准<sup>[3]</sup>,选择我院新生儿病房收治的足月 HIE 患儿为研究对象,共 37 例,其中轻度 HIE 10 例,中度 HIE 15 例,重度 HIE 12 例。患儿入院后给予综合治疗,于生后 4~7 d 进行头颅 CT 检查。

对照组:共 12 例,为同期住院并因鉴别诊断需要头颅 CT 检查的足月新生儿。均无窒息缺氧史,无严重感染及中枢神经系统疾病。该组患儿胎龄、分娩方式及出生体重与 HIE 组比较差异无显著性。

### 1.2 方法

1.2.1 标本采集 HIE 组于生后 3 d 内(急性期)和生后 7~10 d(恢复期)分别取空腹静脉血,分离血清,置 -20℃ 冰箱保存待测。对照组标本处理方法相同。

1.2.2 IL-6 的测定 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定,试剂盒购自美国 Endogen 公司,具体操作方法严格按说明书进行。

1.2.3 头颅 CT 检查 CT 扫描采用西门子 SmatomrCR 型全身 CT 扫描机,在 CT 扫描确定 HIE 的 CT 分度时,同时测定脑实质 CT 值。正常对照组自脑实质各脑叶随机检测 8~10 个位点 CT 值,取其平均值;HIE 组从其低密度灶检测 4~8 个位点 CT 值,取其平均值,并排除与新生儿脑发育有关的正常低密度现象,即在早产儿额-枕区和足月儿

[收稿日期] 2003 - 02 - 20; [修回日期] 2003 - 04 - 21

[作者简介] 吴柱国(1962 - ),男,硕士,副主任医师。主攻方向:小儿心血管疾病。

额区呈现低密度为正常表现。

1.2.4 统计学处理 资料以均值 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,急性期和恢复期间比较采用 *t* 检验,组间比较采用 *F* 检验,相关性采用直线相关分析。

## 2 结果

### 2.1 HIE 各组患儿血清 IL-6 水平的变化

急性期不同程度 HIE 患儿及对照组血清 IL-6 水平比较,差异具有非常显著性意义。轻、中、重度 HIE 组血清 IL-6 水平均明显高于对照组,且重度组又明显高于轻、中度组,中度组又明显高于轻度组。恢复期 3 组患儿血清 IL-6 水平均较急性期明显降低,其中轻、中度 HIE 组降至对照组水平,但重度 HIE 组血清 IL-6 水平仍明显高于对照组。见表 1。

表 1 HIE 各组及对照组血清 IL-6 水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别              | 例数 | IL-6 (ng/L)                   |                           | 病期之间比较     |            |
|-----------------|----|-------------------------------|---------------------------|------------|------------|
|                 |    | 急性期                           | 恢复期                       | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
| 对照组             | 12 | 3.34 ± 1.05                   | 3.23 ± 0.89               | 0.26       | > 0.05     |
| HIE 组           |    |                               |                           |            |            |
| 轻度              | 10 | 15.70 ± 2.97 <sup>a</sup>     | 3.84 ± 1.21               | 11.69      | < 0.01     |
| 中度              | 15 | 42.62 ± 10.69 <sup>a,b</sup>  | 4.15 ± 2.72               | 13.62      | < 0.01     |
| 重度              | 12 | 65.68 ± 8.44 <sup>a,b,c</sup> | 13.16 ± 4.80 <sup>d</sup> | 18.76      | < 0.01     |
| 组间比较 <i>F</i> 值 |    | 170.36                        | 31.87                     |            |            |

注: a 与同期对照组比较 *P* < 0.01; b 与同期轻度组比较 *P* < 0.01; c 与同期中度组比较 *P* < 0.01; d 与同期对照组及轻、中度组比较 *P* < 0.01

### 2.2 HIE 患儿脑实质 CT 值测定结果

对照组脑实质 CT 值 > 20 Hu, HIE 患儿脑实质 CT 值均 < 18 Hu, 轻、中、重度组 HIE 脑实质 CT 值与对照组比较, *F* = 204.38, *P* < 0.01, 差异有非常显著性意义。见表 2。

### 2.3 HIE 患儿血清 IL-6 水平与脑实质 CT 值相关性分析

HIE 患儿急性期血清 IL-6 水平与脑实质 CT 值呈显著负相关 (*r* = - 0.893, *P* < 0.01); 恢复期 HIE 患儿血清 IL-6 与脑实质 CT 值相关分析, 无统计学意义。见图 1。

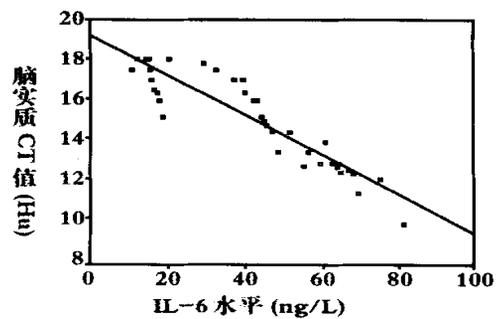


图 1 HIE 患儿血清 IL-6 水平与脑实质 CT 值之间的相关性

表 2 HIE 组脑实质 CT 值测定结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 例数 | CT 值 (Hu)                   |
|-------|----|-----------------------------|
| 对照组   | 12 | 25.10 ± 0.85                |
| HIE 组 |    |                             |
| 轻度    | 10 | 17.29 ± 1.32 <sup>a</sup>   |
| 中度    | 15 | 15.80 ± 1.68 <sup>a</sup>   |
| 重度    | 12 | 12.56 ± 1.02 <sup>a,b</sup> |

注: a 与对照组比较 *P* < 0.01; b 与轻、中度组比较 *P* < 0.01

## 3 讨论

IL-6 是一种具有广泛免疫调节作用的细胞因子, 主要由 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、单核细胞、内皮细胞产生, 在脑组织中产生 IL-6 的细胞是星形细胞和小胶质细胞<sup>[4]</sup>。研究已证实 IL-6 是中枢神经系统调节机体抗损伤和防御的重要因子, 其影响神经系统的分化、生长和生存<sup>[5]</sup>。但 IL-6 产生过多又可加重脑细胞损伤。动物研究表明, 缺氧缺血性脑损伤时, 颅内 IL-6 水平迅速增高、活性增强, 导致脑细胞的水肿和坏死<sup>[6]</sup>。本研究结果显示, HIE 患儿急性期血清 IL-6 水平明显高于对照组, 并与病情程度

密切相关,病情越重,增高越显著,与国内外学者报道的结果基本一致<sup>[7,8]</sup>,这进一步证实 IL-6 参与了 HIE 的病理生理过程。在 HIE 的发病过程中,存在 IL-6 介导的免疫反应,病情程度越重,这种由 IL-6 介导的免疫反应越强烈。HIE 患儿 IL-6 水平增高,可能作为损伤性介质在细胞损伤中起重要作用。缺氧缺血性脑损伤时,升高的 IL-6 能刺激细胞间粘附分子-1 的合成,减少其抗体的表达,使炎性细胞大量聚集在病变区域,增加中性粒细胞在化学趋化因子的刺激下,释放氧自由基,与其它炎性细胞因子协同发挥细胞毒性作用<sup>[9]</sup>。相反,IL-6 又具有神经保护作用,在缺氧缺血模型中,IL-6 能诱导星形细胞的分化增生及神经肽的合成,促进其神经营养因子的产生,对中枢神经细胞具有明显的营养修复和保护作用<sup>[10]</sup>。本研究发现,重度 HIE 患儿血清 IL-6 水平在恢复期虽较急性期明显降低,但仍高于对照组,提示稍高浓度的 IL-6 可能在患儿神经细胞的营养和修复过程中起一定的作用。

头颅 CT 检查可明确 HIE 脑损伤的部位和范围,作出定性、定量、定位诊断。就 HIE 的 CT 诊断而言,如果说根据脑白质低密度范围来进行的 CT 分度是定性指标,那么 CT 值则可理解为定量指标。HIE 时,当脑组织出现缺氧缺血性变化时,通常生后 3 d 以内以脑水肿为主,生后 4~7 d 则出现不同程度的脑实质缺氧缺血性损害,病变组织的密度亦随之发生改变,反映在 CT 图像中就是低密度灶。为了解 HIE 脑损伤程度的轻重,可以用数字的形式即 CT 值来明确表示病变组织的密度高低,对 HIE 脑损伤程度进行定量分析,作出客观评价。本文结果显示,HIE 患儿病情轻重与 CT 值的改变一致,脑损伤程度越重,CT 值越低,当 CT 值 18 Hu 时即应考虑轻度 HIE,CT 值 16 Hu 时提示中度 HIE,12 Hu 时提示重度 HIE。因此,CT 值反映了 HIE 脑损伤程度的量化指标。

Foster-Barber 等<sup>[8]</sup>报道,新生儿窒息患儿血中

IL-1,IL-6 及 TNF 水平明显增加,并与脑 MRI 结果及预后密切相关。本研究通过相关分析发现,HIE 患儿急性期血清 IL-6 水平与脑实质 CT 值之间呈显著负相关,说明血清 IL-6 水平可反映 HIE 脑损伤的程度。IL-6 水平越高,CT 值越低,HIE 脑损伤的程度越严重<sup>[11]</sup>。我们认为,急性期 HIE 患儿血清 IL-6 水平和脑实质 CT 值一起可作为 HIE 诊断分度及判断预后的重要参考指标。

#### [参 考 文 献]

- [1] Szaflarski J, Burtrum D, Siverstein FS. Cerebral hypoxia-ischemia stimulates cytokines gene expression in perinatal rats [J]. *Stroke*, 1995, 26(6): 1093 - 1110.
- [2] Saliba E, Henrot A. Inflammatory mediators and neonatal brain damage [J]. *Biol Neonate*, 2001, 79(3 - 4): 224 - 227.
- [3] 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.
- [4] Woodroof NM. Cytokine production in the central nervous system [J]. *Neurology*, 1995, 45(Suppl 6): S6 - S10.
- [5] Kishimoto T. The biology of interkin - 6 [J]. *Blood*, 1989, 74(1): 1 - 10.
- [6] Hagberg H, Gilland E, Bona E, et al. Enhanced expression of interleukin(IL) - 1 and IL - 6 messenger RNA and bioactive protein after hypoxia - ischemia in neonatal rats [J]. *Pediatr Res*, 1996, 40(4): 603 - 609.
- [7] 杜冀晖,苏卓娃,陈实. 新生儿缺氧缺血性脑病细胞因子的变化及临床意义[J]. *中国免疫学杂志*, 2002, 18(4): 278 - 280.
- [8] Foster - Barber A, Dickens B, Ferriero DM. Human perinatal asphyxia: correlation of neonatal cytokines with MRI and outcome [J]. *Dev Neurosci*, 2001, 23(3): 213 - 218.
- [9] Youker K, Smith CW, Anderson DC, et al. Neutrophil adherence to isolated adult cardiac myocytes [J]. *J Clin Invest*, 1992, 89(2): 602 - 609.
- [10] Loddick SA, Tumbull AV, Rothwell NJ. Cerebral interleukin - 6 is neuroprotective during permanent focal cerebral ischemia in the rat [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1998, 18(2): 176 - 179.
- [11] 周丛乐,姜毅,王素寰. 胎儿期脑损伤的发生与预后研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2002, 4(3): 161 - 163.

(本文编辑:吉耕中)