

· 论 著 ·

脐血白细胞介素-6 对早产儿脑损伤 预后判断的价值

杜彩霞,赵凤临,魏玲,郭亚肖
(北京大学第三医院儿科,北京 100083)

〔摘 要〕 目的 探讨母亲的绒毛膜羊膜炎、脐血 IL-6 水平与早产儿脑损伤以及出生后 3 年间的神经系统后遗症之间的相互关系,了解临床检测脐血 IL-6 水平的意义,为及时诊断早产儿脑损伤、早期预防神经系统发育性障碍提供理论依据。方法 研究对象为 26 例早产儿。用 ELISA 方法检测早产儿脐血中 IL-6 水平;将母亲的胎膜组织行病理学检查,以诊断有无绒毛膜羊膜炎;早产儿生后 3 d 内行头颅超声或 CT 检查,以协助诊断有无脑损伤;随访早产儿出生后 3 年间的神经系统后遗症情况。结果 ①有脑损伤的早产儿脑瘫、癫痫等神经系统发育性障碍的发生高于无脑损伤组;②母亲有绒毛膜羊膜炎组神经系统发育性障碍者增高;③有神经系统发育性障碍的早产儿的脐血 IL-6 水平明显高于无脑损伤组。结论 母亲的绒毛膜羊膜炎与早产儿脑损伤及其后发生的神经系统后遗症密切相关,故预防和积极治疗母亲的宫内感染对预防早产儿脑损伤以及降低脑瘫等严重神经系统后遗症的发病率均具有重要意义。脐血中的 IL-6 水平升高可能在母亲宫内感染导致早产儿发生脑损伤的过程中起重要的介导作用。

[中国当代儿科杂志,2004, 6(4): 281—283]

〔关 键 词〕 脑损伤;绒毛膜羊膜炎;白细胞介素-6;预后;早产儿
〔中图分类号〕 R722 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1008—8830(2004)04—0281—03

Significance of cord interleukin-6 in the evaluation of the prognosis of preterm neonatal brain damage

Cai-Xia DU, Feng-Lin ZHAO, Ling WEI, Ya-Xiao GUO. Department of Pediatrics, Third Hospital of Peking University, Beijing 100083, China (Email:zengdu@public.fhnet.cn.net)

Abstract: Objective To explore the relationship among maternal choriamnionitis, cord interleukin-6 (IL-6) concentration, brain damage and neurological deficits in the first 3 years of life, and to study the significance of cord IL-6 in the evaluation of the prognosis of preterm neonatal brain damage. **Methods** Twenty-six preterm neonates born between May, 1998 and February, 1999 were enrolled in this study. The cord IL-6 concentration was detected by ELISA. Maternal choriamnionitis was confirmed by histological examination of the placenta. All infants had either ultrasonography or CT in the first three days of their lives and a subsequent follow-up visit within three years of their lives. **Results** The incidence of neurological deficits was higher in preterm infants with brain damage than that in those without. The incidence of neurological deficits was also higher in those whose mothers had choriamnionitis. The cord IL-6 concentration in preterm infants with neurological deficits was higher than that in those without. **Conclusions** Maternal chorioamnionitis may result in an increased incidence of brain damage and subsequent development of neurological deficits in preterm infants. It is therefore very important to prevent and treat maternal intrauterine infections early with the view to decreasing the risk of subsequent neurologic deficits. Cord IL-6 may be elevated in maternal chorioamnionitis and may predict the subsequent development of neurological deficits.

[Chin J Contemp Pediatr, 2004, 6(4): 281—283]

Key words: Brain damage; Chorioamnionitis; Interleukin-6; Prognosis; Preterm newborn

随着危重新生儿监护系统(NICU)的建立和逐步完善,存活的早产儿发生脑性瘫痪、癫痫等神经系

〔收稿日期〕 2003—12—10; 〔修回日期〕 2004—03—19
〔作者简介〕 杜彩霞(1973—),女,博士,主治医师。主攻方向:新生儿神经、内分泌。
〔通讯作者〕 杜彩霞,北京海淀区花园路 49 号北京大学第三医院儿科,邮编:100083。

统发育性障碍的机率也随之增加^[1]。探讨这些发生于早产儿的神经系统发育性障碍的病因与发病机制,进行有效的预防和干预,从而提高早产儿的生活质量成为儿科神经研究领域中新难点与重点。近几年,炎性细胞因子在感染与损伤中的介导作用日益受到关注,提示母亲宫内感染后引起的细胞因子网络反应(主要是白细胞介素-6, IL-6)可能是导致早产、早产儿脑损伤以及其后发生的神经系统发育性障碍的机制之一。我们以前的临床研究和动物试验针对此学说进行了初步的论证^[2~4]。本研究对该组 26 例早产儿病例进行了 3 年的随访,欲进一步探讨母亲的绒毛膜羊膜炎、脐血 IL-6 水平与早产儿脑损伤以及出生后 3 年间的神经系统后遗症之间的相互关系,了解临床检测脐血 IL-6 水平的实际意义,为及时诊断早产儿脑损伤、早期预防神经系统发育性障碍提供进一步的理论依据。

1 对象和方法

1.1 对象

选择 1998 年 5 月至 1999 年 2 月分娩的早产儿 31 例,男 18 例,女 13 例,胎龄为 33.8 ± 2.2 周(28~36 周),体重 $2\,065 \pm 492$ g(1 100~3 000 g),Apgar 评分均高于 7 分,无宫内窘迫和生后窒息史。无人工呼吸机治疗史。母亲产前体温正常,白细胞计数均在正常范围内。

1.2 方法

取胎膜行组织学切片,进行常规 HE 染色。未断脐带之前行脐静脉穿刺取脐血,用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 IL-6 水平。所有病例均在生后 3 d 内行头颅 B 超或 CT 检查。患儿 3 岁时应用电话、信件与门诊相结合的方法随访神经系统发育性障碍的发生情况。

1.3 统计分析

计数资料样本率的差异显著性检验应用 χ^2 检验(四格表的确切概率法);计量资料均数的差异显著性检验应用 t 检验(双侧检验)。当 $P < 0.05$ 时,统计学上认为差异有显著性。

2 结果

31 例早产儿共随访到 26 例,5 例失访(其中 1 例死亡,死亡原因不详),失访率为 16%。发生神经系统发育性障碍共 6 例,占 23%。其中脑瘫合并癫痫 1 例,表现为痉挛性四肢瘫,伴有强直性癫痫发作

和智力低下(CDCC 方法检测 IQ 为 48 分);脑性瘫痪 4 例,1 例表现为痉挛性四肢瘫伴智力低下(CDCC 方法检测 IQ 为 52 分),余 3 例均为痉挛性双瘫;癫痫 1 例,为阵挛性发作,未伴脑瘫和智力低下。

根据头颅影像学结果分组,示有脑损伤者 12 例(4 例为单发的脑室内出血,5 例为单发脑室周围白质损伤,3 例为脑室周围白质损伤并发脑室内出血),其中 6 例出现神经系统发育性障碍,占 50%;无脑损伤表现者 14 例,均无神经系统发育性障碍表现。两组比较差异有极显著性($P < 0.01$)。进一步分组,单发脑室周围白质损伤组 5 例发生神经系统发育性障碍 3 例,占 60%;单发的脑室内出血组无出现神经系统发育性障碍。统计学差异无显著性($P > 0.05$)。

根据胎膜病理结果分组,26 例母亲有绒毛膜羊膜炎者 10 例,早产儿出现神经系统发育性障碍者 5 例,占 50%。母亲无绒毛膜羊膜炎者 16 例,早产儿出现神经系统发育性障碍者 1 例,占 6.7%。统计学上差异有显著性($P < 0.05$)。

以早产儿有无神经系统发育性障碍分组,比较两组的脐血 IL-6 水平,结果示 6 例有神经系统发育性障碍的早产儿脐血 IL-6 水平为 7.77 ± 4.93 $\mu\text{g/L}$,20 例无脑损伤者脐血 IL-6 水平为 1.69 ± 2.25 $\mu\text{g/L}$,差异有显著性($P < 0.05$)。

3 讨论

目前有多项研究证实,与足月儿相比,早产儿罹患神经系统发育性障碍的危险性明显增加。这不仅与早产本身的低体重、各系统发育不成熟有关,同时,造成胎儿早产的不利因素也可以导致脑损伤,从而导致早产儿中神经系统发育性障碍的患病率明显增加。故要探讨早产儿中脑性瘫痪等神经系统发育性障碍的发生机制,可以沿循以下思路进行逐步论证:可能的不利因素导致早产并同时导致早产儿脑损伤,而早产儿脑损伤又引起以后的神经系统发育性障碍。近几年飞速发展的感染与免疫理论提示子宫胎盘中的细胞因子网络反应可能是导致早产和早产儿脑损伤的不利因素,母亲的宫内感染可以造成胎儿脐血中细胞因子的水平增高,从而引起早产并同时造成脑损伤,并最终导致神经系统发育性障碍。我们此前的研究显示母亲的绒毛膜羊膜炎可导致早产的发生率增加^[2],并与早产儿脑损伤的发生有密切的关系,脐血中的 IL-6 水平不仅可以反映母亲的感染情况,还可预示早产儿有无脑损伤^[3]。动物实

验对 IL-6 可能导致未成熟脑的损伤作用进行了进一步的论证^[4]。在将早产病例进行了 3 年的随访后,本研究将直接比较发生于早产儿中神经系统发育性障碍与母亲的绒毛膜羊膜炎、脐血 IL-6 水平与早产儿脑损伤之间的相互关系,以期对以上可能的发病机制做进一步的论证。

多项研究表明,脑性瘫痪等神经系统发育障碍由早产儿在围产期发生的脑损伤导致^[5~9]。目前认为有脑室内出血的患儿出现脑性瘫痪的几率为 5%左右。而脑室周围白质损伤与脑瘫的关系更为紧密。有研究显示,患脑室周围白质损伤(PVL)的早产儿发生脑瘫的几率为 60%~100%。在本研究中,早产儿脑损伤组发生神经系统发育障碍的几率明显高于无损伤组,与文献报道相符^[8,9]。进一步比较,有脑室周围白质损伤患儿有 60%出现了神经系统发育障碍,而脑室内出血患儿未见发生神经系统发育障碍,统计学上差异无显著性,可能与样本量小有关。

亚临床型的绒毛膜羊膜炎是母亲的宫内感染中最多见的一类,尽管对母亲影响较小,但可导致早产及早产儿的脑损伤。有一些报道直接提供了母亲宫内感染与其子发生脑瘫的相关性。Murphy^[9]在一项回顾性研究中发现,已发展为脑瘫的早产儿中,有 17%的母亲曾经诊断为绒毛膜羊膜炎,而对照组中母亲绒毛膜羊膜炎的诊断率仅为 3%。Grether 等^[10]也报道母亲患绒毛膜羊膜炎时,其新生儿脑瘫的发生率明显增高。Morale^[11]的研究则证实存在绒毛膜羊膜炎时,早产儿脑室内出血的机率增加了 1 倍多,差异有显著性。在本研究中,有绒毛膜羊膜炎组的神经系统发育障碍发生明显高于无绒毛膜羊膜炎组,说明母亲绒毛膜羊膜炎与早产儿的神经系统发育障碍的发生密切相关。

我们以前的研究表明,脐血 IL-6 在母亲宫内感染导致早产及早产儿脑损伤的过程中可能起重要的介导作用,与 Yoon 等^[12]学者的看法一致。但关于脐血 IL-6 与早产儿的神经系统发育障碍之间关系的直接比较,国内外至今未见报道。本研究比较了有神经系统发育障碍组与无神经系统发育障碍组中的 IL-6 水平,结果发现伴障碍组早产儿脐血中的 IL-6 水平明显高于无障碍组,这提示早产儿有无神经系统发育障碍的出现可能亦与脐血中 IL-6 水平有关。

本研究提示,早产儿中神经系统发育障碍的发生与母亲的绒毛膜羊膜炎、脐血中的 IL-6 水平升高及以脑室周围白质软化为主要表现的脑损伤可能密

切相关,提示母亲的亚临床宫内感染所导致的细胞因子网络反应可能是早产儿发生脑损伤以及神经系统发育障碍的重要因素,这为预防神经系统发育障碍的发生提供了一条重要思路,即加强孕期保健,减少孕母宫内感染的发生;检测脐血中的 IL-6 水平可以早期发现与母亲宫内感染相关的脑损伤,并可评估预后,以便在出生后早期进行干预,防止严重损害生活质量的神系统发育障碍的发生。同时提示使用免疫学手段,阻断细胞因子的网络反应可能是今后治疗和预防早产儿脑损伤及神经系统发育障碍的有效方法之一。

[参 考 文 献]

[1] Pharoah PO, Cooke T, Cooke RW, Rosenbloom L. Birth-weight specific trends in cerebral palsy [J]. Arch Dis Child, 1990, 65(6): 602—606.

[2] 杜彩霞,赵凤临. 绒毛膜羊膜炎和脐血白细胞介素-6 与早产 [J]. 中国优生优育杂志,2000, 11(3): 125—127.

[3] 杜彩霞,赵凤临. 脐血白细胞介素-6 与早产脑损伤之间的关系 [J]. 中华儿科杂志,2001, 3(1): 1—3.

[4] 杜彩霞,赵凤临. 白细胞介素-6 与新生大鼠脑损伤的研究 [J]. 中华围产医学杂志,2001, 4(3): 170—172.

[5] Leviton A, Gilles FH. Acquired perinatal leukoencephalopathy [J]. Ann Neurol, 1984, 16(1): 1—8.

[6] Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of cerebral palsy: multivariate analysis of risk [J]. N Engl Med, 1986, 315(1): 81—86.

[7] Volpe JJ. Brain injury in the premature infant-current concepts of pathogenesis and prevention [J]. Biol Neonate, 1992, 62(2): 231—242.

[8] Leviton A, Paneth N. White matter damage in preterm newborns: an epidemiologic perspective [J]. Early Hum Dev, 1990, 24(1): 1—22.

[9] Murphy DJ, Sellers S, Mackenzie IZ, Yudkin PL, Johnson AM. Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies [J]. Lancet, 1995, 346(8988): 1449—1454.

[10] Grether JK, Nelson KB, Emery III ES, Cummins SK. Prenatal and perinatal factors and cerebral palsy in very low birth weight infants [J]. J Pediatr, 1996, 128(3): 407—410.

[11] Morale WJ. The effect of chorioamnionitis on the developmental outcome of preterm infants at one year [J]. Obstet Gynecol, 1987, 70(2): 183—186.

[12] Yoon BH, Romero R, Yang SH, Jun JK, Kim IO, Choi JH. Interleukin-6 concentration in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia [J]. Am J Obstet Gynecol, 1996, 174(5): 1433—1440.

(本文编辑:吉耕中)