

·论著·

## 新生儿缺氧缺血性脑病血清 IL-8 水平变化研究

房晓祎, 卢燕君, 吴北燕, 周秀吟, 林霓阳

(汕头大学医学院第一附属医院儿科, 广东 汕头 515041)

**[摘要]** 目的 白细胞介素-8(IL-8)为缺血/再灌注时炎症细胞的释放产物,并可引起细胞损伤。该研究旨在探讨 IL-8 是否参与新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)脑缺血/再灌注损伤。方法 采用双抗体夹心 ELISA 法检测 50 例 HIE 患儿(HIE 组,其中轻度 HIE 18 例,中度 HIE 17 例,重度 HIE 15 例;合并感染者 29 例,未合并感染者 21 例)、30 例正常新生儿(正常对照组)及 20 例患感染性疾病无 HIE 患儿(感染组)血清 IL-8 水平, HIE 患儿经治疗后复查血清 IL-8。结果 HIE 组血清 IL-8 水平高于对照组( $21.52 \pm 9.59$  pg/ml vs  $14.43 \pm 4.84$  pg/ml),差异有显著性( $P < 0.01$ );重度 HIE 患儿血清 IL-8 水平高于轻度 HIE 组( $26.07 \pm 13.83$  pg/ml vs  $17.56 \pm 6.52$  pg/ml),差异有显著性( $P < 0.05$ ),与中度 HIE 组比较( $21.71 \pm 5.65$  pg/ml),差异无统计学意义( $P > 0.05$ );HIE 患儿治疗后 IL-8 水平较治疗前下降( $14.53 \pm 4.87$  pg/ml vs  $22.60 \pm 7.06$  pg/ml),差异有显著性( $P < 0.01$ );有感染合并症 HIE 患儿血清 IL-8 水平高于无感染合并症患儿及感染组患儿依次为  $23.79 \pm 11.04$  pg/ml,  $18.38 \pm 6.07$  pg/ml,  $18.22 \pm 8.01$  pg/ml,差异有显著性( $P < 0.05$ )。结论 新生儿 HIE 时血清 IL-8 升高,病情越重升高越显著,经治疗后下降,提示 IL-8 参与了 HIE 脑损伤,检测血清 IL-8 对诊断 HIE、判断病情严重程度、指导治疗有一定临床意义。  
[中国当代儿科杂志, 2004, 6(2): 98 - 100]

**[关键词]** 脑缺氧;脑缺血;白细胞介素-8;婴儿,新生

**[中图分类号]** R722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2004)02-0098-03

### Serum interleukin-8 levels in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy

Xiao Yi FANG, Yan-Jun LU, Bei-Yan WU, Xiu-Yin ZHOU, Ni-Yang LIN. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou, Guangdong 515041, China (Email:fangxiaoyi827@ohu.com)

**Abstract:** Interleukin-8 (IL-8) which is released from inflammatory cells during the ischemia/reperfusion process can cause cell damage. This paper aims at studying whether IL-8 is involved in the brain ischemia/reperfusion injuries in the neonates with hypoxic ischemic encephalopathy (HIE). **Methods** Serum IL-8 levels were detected using enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA) in 50 neonates with HIE, 20 neonates without HIE but with infectious diseases and 30 normal neonates. **Results** Serum IL-8 levels in neonates with HIE ( $21.52 \pm 9.59$  pg/ml) were significantly higher than those in the normal cases ( $14.43 \pm 4.84$  pg/ml) ( $P < 0.01$ ). Serum IL-8 levels were related to the severity of HIE. The more severe the HIE, the higher the serum IL-8 levels. However, a significant difference was noted only between the mild and severe HIE cases ( $17.56 \pm 6.52$  pg/ml vs  $26.07 \pm 13.83$  pg/ml;  $P < 0.05$ ). After a regular 2-week treatment of HIE, serum IL-8 levels decreased significantly compared with those of before treatment ( $14.53 \pm 4.87$  pg/ml vs  $22.60 \pm 7.06$  pg/ml;  $P < 0.01$ ). Serum IL-8 levels in HIE neonates complicated by infectious disease ( $23.79 \pm 11.04$  pg/ml) were higher than those in HIE neonates without infections ( $18.38 \pm 6.07$  pg/ml) and also higher than those in neonates with infectious disease but without HIE ( $18.22 \pm 8.01$  pg/ml) (both  $P < 0.05$ ). **Conclusions** IL-8 appears to be involved in the brain injuries of HIE. The detection of serum IL-8 levels may be of value in the diagnosis of neonatal HIE and in the assessment of its severity. These findings can then be used as guidelines for its treatment.  
[Chin J Contemp Pediatr, 2004, 6(2): 98 - 100]

[收稿日期] 2003-06-13; [修回日期] 2003-11-14

[作者简介] 房晓祎(1972-),女,硕士,主治医师。主攻方向:新生儿疾病及缺血性心脏病。

[通讯作者] 房晓祎,广东省汕头市市长平路57号汕头大学医学院第一附属医院儿科,邮编:515041。

**Key words:** Brain hypoxia; Brain ischemia; Interleukin-8; Infant, newborn

白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)主要来源于单核细胞和血管内皮细胞,具广泛生物学活性,对中性粒细胞、T淋巴细胞和嗜碱粒细胞具有强烈趋化作用<sup>[1]</sup>,研究发现其为再灌注脑组织产物<sup>[2]</sup>,可促进脑水肿形成和中性粒细胞浸润<sup>[3]</sup>。缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是新生儿期危害最大的疾病之一,国内外学者对其发病机制进行多方面的研究,其中缺血/再灌注损伤学说受到重视,目前新生儿 HIE 与血清 IL-8 关系的研究较少,且有不同结论,本研究通过检测新生儿 HIE 血清 IL-8 水平,探讨其在 HIE 时的变化及其临床意义。

1 对象和方法

1.1 研究对象

1.1.1 HIE 组 2000 年 10 月至 2003 年 5 月在我院新生儿中心住院 50 例 HIE 患儿,男 35 例,女 15 例;胎龄 37~42 周;入院日龄 1~5 d;体重 2 500~4 000 g;轻度 HIE 18 例,中度 HIE 17 例,重度 HIE 15 例。有感染合并症者 29 例,其中轻度 HIE 7 例,中度 HIE 11 例,重度 HIE 11 例,无感染合并症者 21 例。诊断依据 1996 年杭州会议制定的新生儿缺氧缺血性脑病诊断依据和临床分度标准<sup>[4]</sup>。

1.1.2 正常对照组 为同期在本院产科出生、无宫内发育迟缓、无窒息及缺氧表现的足月正常新生儿 30 例,母孕期健康;男 20 例,女 10 例;胎龄 38~41 周;日龄 1~4 d;体重 2 600~3 900 g。

1.1.3 感染组 为同期在新生儿中心住院患感染性疾病无 HIE 患儿 20 例,男 13 例,女 7 例;胎龄 37~42 周;入院日龄 3~5 d;体重 2 700~4 000 g;其中肺炎 10 例,肠炎 5 例,脐炎 3 例,化脓性脑膜炎 1 例,皮肤感染 1 例。

1.2 方法

HIE 组于入院时及治疗 2 周后、正常对照组于出生 4 d 内、感染性疾病组于入院当天,取外周静脉血 2 ml,分离血清,保存于 -20℃ 冰箱,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)检测 IL-8,试剂盒购自加拿大 YES 生物技术有限公司。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 10.0 统计软件进行分析处理,结果用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;两样本间均数比较采用 *t* 检验,治疗前后比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用方差分析。

2 结果

2.1 HIE 组与对照组血清 IL-8 水平比较

HIE 组入院时 IL-8 水平为 21.52 ± 9.59 pg/ml,对照组为 14.43 ± 4.84 pg/ml,两者比较差异有显著性(*P* < 0.01)。

2.2 轻、中、重度 HIE 患儿血清 IL-8 水平比较

重度 HIE 组血清 IL-8 水平明显高于轻度 HIE 组(*P* < 0.05),与中度 HIE 组比较,差异无显著性(*P* > 0.05),轻度 HIE 组与中度 HIE 组 IL-8 水平差异无显著性(*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 轻、中、重度 HIE 患儿 IL-8 水平比较

Table 1 Serum IL-8 levels in neonates with mild, moderate and severe HIE ( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)

组别	例数	IL-8
轻度 HIE	18	17.56 ± 6.52
中度 HIE	17	21.71 ± 5.65
重度 HIE	15	26.07 ± 13.83 <sup>a</sup>

注: a 与轻度 HIE 组比较 *P* < 0.05

2.3 HIE 组治疗前后血清 IL-8 水平变化

15 例 HIE 患儿经 2 周规则治疗后复查血清 IL-8,治疗前为 22.60 ± 7.06 pg/ml,治疗后为 14.53 ± 4.87 pg/ml,两者比较差异有显著性(*P* < 0.01);治疗后与正常对照组比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

2.4 HIE 患儿合并感染时血清 IL-8 水平

有感染合并症 HIE 患儿血清 IL-8 水平明显高于无感染合并症 HIE 患儿及感染组,均 *P* < 0.05,见表 2。感染组血清 IL-8 水平高于正常对照组(*P* < 0.05)。29 例有感染合并症 HIE 患儿中,轻、中、重度 HIE 患儿血清 IL-8 水平分别为 17.57 ± 4.79 pg/ml, 23.45 ± 6.25 pg/ml, 28.09 ± 15.52 pg/ml,三者比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

表 2 HIE 患儿合并感染时血清 IL-8 变化

Table 2 Serum IL-8 levels in neonates with HIE complicated by infections ( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)

组别	例数	IL-8
有感染合并症 HIE 组	29	23.79 ± 11.04
无感染合并症 HIE 组	21	18.38 ± 6.07 <sup>a</sup>
感染组	20	18.22 ± 8.01 <sup>a</sup>

注: a 与有感染合并症 HIE 组比较 *P* < 0.05

3 讨论

IL-8 系由 Yoshimura 1987 年首次从脂多糖 (LPS)、植物血凝素 (PHA) 刺激人血单核细胞培养上清液中纯化。近年发现中风患者外周血单核细胞 IL-8 mRNA 表达增高,脑脊液中 IL-8 水平亦升高<sup>[5]</sup>,缺血性脑血管病患者血清 IL-8 水平明显升高,提示 IL-8 与脑缺血损伤有关<sup>[6]</sup>。新生儿窒息、缺氧缺血性脑病的病理生理过程中,缺血/再灌注机制参与脑损伤过程,研究发现窒息新生儿脑脊液 IL-8 水平较无窒息者高,且与 HIE 程度相关<sup>[7]</sup>,缺氧缺血性脑损伤新生大鼠缺血区脑组织 IL-8 表达阳性率高于非缺血区<sup>[8]</sup>,推测 IL-8 可能参与新生儿 HIE 脑损伤过程。但关于 HIE 患儿血清 IL-8 水平有不同的研究结果,李瑞林、俞杰等<sup>[9,10]</sup>研究发现 HIE 新生儿血清 IL-8 升高,而刘敬等<sup>[11,12]</sup>研究发现 HIE 新生儿脐血 IL-8 水平升高、血清 IL-8 水平下降。

本研究发现,新生儿 HIE 急性期血清 IL-8 水平明显升高,HIE 程度越重 IL-8 水平越高,与成人缺血性脑血管病的血清 IL-8 变化相近,提示 IL-8 参与 HIE 脑损伤过程,其可能的机制为:新生儿 HIE 时发生脑缺血/再灌注,激活炎症细胞、内皮细胞,并分泌细胞因子 IL-8 入血增多,而 IL-8 水平的升高又加重脑损伤。经治疗后血清 IL-8 显著下降,可接近正常水平,说明随着脑缺血、缺氧损伤的逐渐好转,血清 IL-8 也渐回复正常,其动态变化可作为 HIE 治疗效果的监测。HIE 患儿合并感染时血清 IL-8 明显较无合并感染者高,患感染性疾病无 HIE 患儿血清 IL-8 高于正常新生儿,这与感染时 IL-8 升高的结果相符,提示 HIE 患儿血清 IL-8 显著升高时需注意有无感染合并症;HIE 患儿有感染合并症时血清 IL-8 较患感染性疾病无 HIE 的患儿高,提示 IL-8 升高在 HIE 时尤为明显。

由以上分析得知,新生儿 HIE 时 IL-8 参与脑损伤过程,检测血清 IL-8 水平,有助于 HIE 的诊断、病情判断及治疗效果的监测,并且可提示感染合

并症的存在,故有一定临床意义;为进一步研究应用 IL-8 抗体或受体拮抗剂治疗新生儿 HIE 提供依据。

[参 考 文 献]

[1] Kudo C, Araki A, Matsushima K, Sendo F. Inhibition of IL-8 induced w3/25<sup>+</sup> (CD4<sup>+</sup>) T lymphocyte recruitment into subcutaneous tissues of rats by selective depletion of in vivo neutrophil with a monoclonal antibody [J]. J Immunol, 1991, 147 (7): 2196 - 2201.

[2] Yamasaki Y, Matsuo Y, Matsuura N, Onodera H, Itoyama Y, Kogure K. Transient increase of cytokine-induced neutrophil chemoattractant, a member of the interleukin-8 family, in ischemic brain areas after focal ischemia in rats [J]. Stroke, 1995, 26(2): 318 - 322.

[3] Matsumoto T, Ikeda K, Mukaida N, Harada A, Matsumoto Y, Yamashita T, et al. Prevention of cerebral edema and infarct in cerebral reperfusion injury by an antibody to interleukin-8 [J]. Lab Invest, 1997, 77(2): 119 - 125.

[4] 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.

[5] Kostulas N, Pelidon SH, Kivisakk P, Kostulas V, Link H. Increased IL-1 beta, IL-8 and IL-17 mRNA expression in blood mononuclear cells observed in a prospective ischemic stroke study [J]. Stroke, 1999, 30(10): 2147 - 2179.

[6] 潘旭东,曹秋云,王海燕,胡涛,傅风华. 缺血性脑血管病患者血清 IL-8 水平的变化及其临床意义 [J]. 临床神经病学杂志, 2000, 13(5): 295 - 296.

[7] Savman K, Blennow M, Gustafson K, Tarkowski E, Hagberg H. Cytokine response in cerebrospinal fluid after birth asphyxia [J]. Pediatr Res, 1998, 43(6): 746 - 751.

[8] 田兆方,李玉红. 缺氧缺血性脑损伤新生大鼠 IL-8 表达与白细胞浸润的观察 [J]. 南京医科大学学报, 2003, 23(2): 173 - 174.

[9] 李瑞林,李占魁,郭亚乐,郑醇礼,蒋马. 达那康对缺氧缺血脑病新生儿血白细胞介素-6 和白细胞介素-8 的影响 [J]. 中国当代儿科杂志, 2000, 2(Suppl): 101.

[10] 俞杰,杭果. 新生儿缺氧缺血性脑病 41 例血清白细胞介素 6、8 水平分析 [J]. 南通医学院学报, 2001, 21(4): 414.

[11] 刘敬,吴广琴,郭秀霞,张霞,李雪梅. 新生儿 HIE 血清 IL-6、IL-8 与 TNF- $\alpha$  动态变化及临床意义探讨 [J]. 新生儿科杂志, 2001, 16(4): 145 - 146.

[12] 刘敬,李雪梅,张霞. 新生儿 HIE 脐血 IL-6、IL-8 与 TNF- $\alpha$  变化及临床意义探讨 [J]. 中国小儿血液, 2001, 6(1): 8 - 9.

(本文编辑:谢岷)