

• 论 著 •

血清 IL-6、IL-18 及 CRP 水平在新生儿缺氧缺血性脑病中变化及意义

张利春¹, 卓 平^{2△}

(1. 重庆市巴南区中医院检验科, 重庆 401320; 2. 重庆市巴南区妇幼保健院检验科, 重庆 401320)

摘 要:目的 探讨血清白细胞介素(IL)-6、IL-18 及 C 反应蛋白(CRP)水平在新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)中的变化及其临床意义。方法 分别应用酶联免疫吸附法和免疫透射比浊法检测 100 例 HIE 新生儿血清 IL-6、IL-18 及 CRP 水平, 并与 100 例健康新生儿(对照组)进行比较。结果 HIE 组与对照组相比较, 血清 IL-6、IL-18 及 CRP 水平均明显升高($P < 0.01$), 且随临床分级程度加重逐渐升高; 血清 CRP 水平与血清 IL-6、IL-18 水平均呈正相关($r = 0.663, 0.725$, 均 $P < 0.01$), IL-6 与 IL-18 水平呈正相关($r = 0.783, P < 0.01$)。结论 IL-6、IL-18 及 CRP 在 HIE 发生发展过程中可能起重要作用, 且与 HIE 病变严重程度和临床变化有较密切的关系, 对病情和预后判断有重要价值。

关键词: 缺氧缺血性脑病; 白细胞介素; C 反应蛋白

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.13.026

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)13-1798-03

Changes and Clinical Significance of serum IL-18, IL-6 and CRP in patients with hypoxic ischemic encephalopathy

ZHANG Lichun, ZHUO Ping[△]

(1. Department of Clinical Laboratory, Traditional Chinese Medicine Hospital of Banan District, Chongqing 401320, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Maternal and child health care hospital of Banan District, Chongqing 401320, China)

Abstract: Objective To explore the clinical significance of changes of serum IL-6, IL-18 and C-reactive protein(CRP) in patients with hypoxic ischemic encephalopathy (HIE). **Methods** Serum IL-6, IL-18 and CRP levels were measured by ELISA and immunity turbidimetry respectively in 100 patients with HIE and 100 health control. **Results** The HIE group serum IL-6, IL-18 and CRP levels were higher than the healthy control group, and Serum levels of IL-6, IL-18 and CRP increased when the clinical manifestation gradually increased. The CRP were positive correlation with serum levels of IL-6 and IL-18 ($r = 0.663, 0.725$, all $P < 0.01$), and the serum level of IL-6 is positive correlation with IL-18 ($r = 0.783$, all $P < 0.01$). **Conclusion** The serum IL-6, IL-18 and CRP may play an important role in the development process of HIE. Which were correlate to the severity of the disease and clinical change, measurements of their serum concentrations may help to predict these pathogenetic condition and prognosis criterion of the disease.

Key words: hypoxic ischemic encephalopathy; interleukin; C-reactive protein

新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是由于围产期窒息缺氧所引起的新生儿缺氧缺血性器官损伤(HIBD)并出现一系列中枢神经系统异常的脑病症状, 常危及新生儿生命并易留下后遗症^[1]。HIBD的机制尚不十分清楚, 有研究显示 HIBD 是一种血清中某种特定的炎症介质升高的状态, 一个重要机制是缺血再灌注损伤后, 激发受累的组织器官出现免疫炎症反应, 是一种“炎症性疾病”^[2]。许多研究表明炎症介质白细胞介素(IL)-6、IL-18 及 C 反应蛋白(CRP)等参与了 HIE 免疫损伤过程, 与新生儿 HIE 的病理生理过程密切相关, 在 HIE 脑损伤中起重要作用^[3-4]。本文拟结合临床 HIE 新生儿的临床病情及血清中 IL-6、IL-18 及 CRP 表达水平的改变进行分析研究, 从而了解 IL-6、IL-18 及 CRP 与 HIE 病情的相关性及其发病机制, 为 HIE 的治疗提供实验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 100 例 2016 年 1—12 月本院新生儿科住院窒息足月儿即 HIE 新生儿 100 例进行研究(HIE 组), 其中男性 53 例, 女性 47 例, 出生质量 2 400~3 900 g, 胎龄 37~42 周, HIE 患儿诊断和临床分度均符合 HIE 标准^[5], 其中轻度 HIE 患儿 30 例, 中度 40 例, 重度 30 例。选取同期 100 例健

康足月新生儿作对照组, 其中男 50 例, 女 50 例; 体质量 2 500~3 750 g; 胎龄 37~42 周。两组患儿均无先天性畸形、感染、肿瘤、代谢紊乱和其他先天性疾病所引起的脑损伤, 以及神经肌肉疾患、胎儿失血性休克、胎儿水肿、产程中使用大剂量麻醉镇痛剂和(或)硫酸镁引起的胎儿被动药物中毒等。两组新生儿胎龄、出生体质量及性别比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法 所有研究对象均出生 24 h 以内抽取静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 取上层血清置 -20 ℃ 保存, 待测。采用 ELISA 方法检测各组血清 IL-6、IL-18 水平, 试剂盒均由美国 Linco 有限公司提供, 以免疫浊度分析法法定量测定血清 CRP 浓度, 试剂盒均由北京九强有限公司提供, 严格按说明书进行测定。

1.3 统计学处理 采用的 SPSS16.0 软件分析, 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用完全随机设计的 t 检验, 相关分析用 Person 相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组新生儿血清 IL-6、IL-18 及 CRP 水平的比较 HIE 组新生儿血清 IL-6、IL-18 及 CRP 水平较对照组显著升高

($P<0.01$),见表 1。

表 1 各组血清 IL-6、IL-18 及 CRP 水平的比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	IL-6(ng/L)	IL-18(ng/L)	CRP(mg/L)
对照组	100	8.18±1.80	55.48±6.86	2.26±0.80
HIE 组	100	25.75±4.86**	95.96±11.58* 16.56±3.78**	

注:与对照组对应比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

2.2 不同临床分度 HIE 组血清 IL-6、IL-18 及 CRP 水平的比较 重型组血清 IL-6、IL-18 及 CRP 浓度明显高于中型组($P<0.01$),中型组血清 IL-6、IL-18 及 CRP 浓度明显高于轻型组($P<0.01$),随着严重程度的增高浓度越高($P<0.05$),见表 3。

表 3 不同程度 HIE 组血清 IL-6、IL-18 及 CRP 水平的比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	IL-6 (ng/L)	IL-18(ng/L)	CRP(mg/L)
轻度组	30	16.16±2.52	72.18±9.56	6.75±1.50
中度组	40	26.33±5.05*	92.01±12.38*	15.88±3.26*
重度组	30	34.56±6.86#▲	125.19±20.76#▲	27.53±5.83#△

注:与轻型对应比较,* $P<0.05$,# $P<0.01$;与中型组比较,△ $P<0.05$,▲ $P<0.05$ 。

2.3 HIE 组血清 IL-6、IL-18 及 CRP 水平相关性分析 相关性分析结果表明,CRP 水平与 IL-6、IL-18 水平呈明显正相关($r=0.663,0.725$,均 $P<0.01$),IL-8 与 IL-18 水平呈明显正相关($r=0.783,P<0.01$)。

3 讨 论

HIE 是新生儿围产期窒息后的神经系统严重并发症,围产期窒息是本症的主要病因,由宫内窒息引起者占 50%,娩出过程中窒息占 40%,先天疾病所致者占 10%。临床出现一系列脑病表现,病情重,病死率高,并可产生永久性神经功能障碍,本症不仅严重威胁着新生儿的生命,并且是新生儿期后病残儿中最常见的病因之一。有研究显示新生儿 HIE 脑损伤的主要机制是缺血再灌注损伤后引起的脑组织局部过度炎症反应所致,免疫炎症反应的作用日益严重,细胞因子在缺血再灌注损伤过程中起了关键作用^[6]。对 HIE 新生儿血清炎症因子研究发现,一些炎症因子血清水平存在明显变化,主要为 IL-6、IL-18 和 CRP 浓度升高,是慢性炎症在 HIE 中一种重要的标志。IL-6 是由单核细胞、巨噬细胞、T 细胞、B 细胞等多种细胞分泌的一种多功能细胞因子,具有广泛的生物学活性,当发生急性感染时 IL-6 急剧升高,发挥促损伤和神经保护双重作用,近年也常用来指示慢性亚临床炎症反应。临床研究发现脑缺血病人血浆中 IL-6 的水平升高,与脑组织损伤密切相关,推测 IL-6 与脑缺血损伤有关,可能参与新生儿 HIE 脑损伤过程^[7]。IL-18 是一种最主要的潜在的致炎多效性细胞因子,主要调节机体免疫应答和各种生理功能,研究表明 IL-18 可能参与了缺血性脑血管病的病理生理过程,作为一种作为促炎细胞因子在缺血缺氧导致的脑损伤中发挥了重要作用^[8]。CRP 是临床常见的由人体肝脏合成的炎症急性时相蛋白中最敏感的指标,主要受血循环中由脂肪组织分泌的细胞因子 IL-6 和 TNF-α 的调节,是机体重要的防御分子,当 CRP 水平升高,激活慢性免疫系统,炎症反应发生。

本研究结果表明,HIE 组新生儿血清 IL-6、IL-18 和 CRP

水平较正常对照组显著升高,且重型组血清 IL-6、IL-18 和 CRP 浓度明显高于中型组,中型组血清 IL-6、IL-18 和 CRP 浓度明显高于轻型组,随病情加重呈进行性升高,提示 IL-6、IL-18 和 CRP 可能参与 HIE 的炎症的过程,与临床病情的严重性相一致,在 HIE 的病理生理过程中起着重要作用,可能参与了脑缺血缺氧损伤再灌注的过程,能反映了 HIE 患儿脑损伤的程度,对病情的监测有一定的意义,可能成为早期评价新生儿 HIE 严重程度及预后的一个客观指标。缺血缺氧灌注机制参与 HIE 脑损伤的病理生理过程,研究发现 IL-6 水平减低可下调新生儿的免疫功能,IL-6 对神经系统的作用是双向的,一定浓度的 IL-6 是维持神经细胞正常生长和生存的基础,是中枢神经调节机体抗损伤和防御的重要因子,但高浓度时对中枢神经系统又有毒性作用^[9]。IL-18 与 HIE 的发生密切相关,作为一种抗炎因子对脑组织起保护作用的同时,可能也是一种致炎因子对脑组织造成损伤,IL-18 通过趋化中性粒细胞到炎症部位并诱导其变性及颗粒释放,激活中性粒细胞、内皮细胞产生自由基、氮氧化合物、蛋白酶及花生四烯酸等代谢产物,形成瀑布效应,是脑损伤病理过程中起重要作用的细胞因子^[10]。有研究显示轻度、中度、重度 HIE 患儿治疗前血清 IL-6、IL-18 和 IFN-γ 浓度较对照组明显增高($P<0.05$),且 HIE 病情分度越重,血清 IL-18、IL-6 和 IFN-γ 浓度增加越明显,与研究结果相符,提示 IL-6、IL-18 参与 HIE 患儿缺氧缺血性脑损伤的病理过程,血清 IL-6、IL-18 水平变化能反映 HIE 的预后判断^[11]。HIE 患儿脑缺血-再灌注损伤机制导致血清 IL-6 升高的原因可能是:IL-6 能促进肾上腺皮质激素释放,促进神经生长因子分泌,在一定程度上抑制缺血性再灌注的炎症反应,对缺血性脑损伤具有保护作用而减轻 HIE 的发生,HIE 缺血性脑损伤越严重,IL-6 应激性升高水平越高,推测与其神经修复作用有关^[12];过量的 IL-6 对神经系统起毒性作用,其机制是能刺激细胞间黏附分子-1 的产生,使炎症细胞大量侵入病变组织,释放大量的自由基,与其他炎症细胞因子协同发挥细胞毒作用^[13]。IL-18 引起脑细胞损伤的机制可能是通过致炎效应间接参与脑损伤,IL-18 可诱导 IL-1β、IL-2 和 INF-γ 等致炎细胞因子的产生,从而可加重缺血后脑损伤程度,缺血后脑组织中 IL-18 的主要细胞来源是激活的小胶质细胞,因此脑缺氧缺血发生时,胶质细胞分泌的 IL-18 通过血脑屏障大量进入血液循环,导致血清 IL-18 明显升高。这充分说明 IL-18 参与了缺氧缺血性脑损伤的病理生理过程^[14]。相关性分析结果表明:CRP 水平与 IL-6、IL-18 水平呈明显正相关($r=-0.663,-0.725$,均 $P<0.01$),提示提示 IL-18、IL-6 和 CRP 可能通过介导缺氧缺血后脑组织中的过度炎症反应加重 HIE 的病变,脑组织缺氧缺血,机体的炎症反应程度越激烈,炎症反应因子 IL-18、IL-6 和 CRP 也越强。IL-6 与 IL-18 水平呈明显正相关($r=0.783,P<0.01$),IL-18 可通过 p38 MAPK 和 JNK 信号通路,诱导 AP-1、NF-KB 及其他转录基因表达,进一步促进炎症因子 IL-6 表达增加^[15]。

综上所述,组织缺氧缺血后的炎症反应是一个极为复杂的过程,多种免疫细胞和免疫因子参与其中。新生儿 HIE 血清 IL-6、IL-18 和 CRP 水平变化与 HIE 严重程度有关,它们在 HEI 早期发挥作用,和其他炎症介质共同形成一个网络,彼此间相互作用,参与了新生儿缺氧缺血性脑损伤的病理过程。临床对 IL-6、IL-18 和 CRP 进行积极监测、合理控制及干预,能够对 HIE 早期损伤进行诊断,并对预后判断和脑损伤程度进行

评价。

参考文献

- [1] 许丽琴,齐旭升,王素梅,等.血清肿瘤坏死因子- α 、神经元特异性烯醇化酶与新生儿缺氧缺血性脑病病情严重程度的相关性分析[J].中国医师进修杂志,2013,36(28):40-42.
- [2] Li SJ, Liu W, Wang JL, et al. The role of TNF- α , IL-6, IL-10, and GDNF in neuronal apoptosis in neonatal rat with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(6):905-909.
- [3] Gillani Q, Ali M, Iqbal F. Effect of GABA(B) receptor antagonists (CGP 35348 and CGP 55845) on serum interleukin 6 and 18 concentrations in albino mice following neonatal hypoxia ischemia insult[J]. Pak J Pharm Sci, 2016, 29(5):1503-1508.
- [4] Shang Y, Mu LA, Guo XX, et al. Clinical significance of interleukin-6, tumor necrosis factor- α and high-sensitivity C-reactive protein in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Exp Ther Med, 2014, 8(4):1259-1262.
- [5] Aly H, Khashaba MT, El-Ayouty M, et al. IL-1 beta, IL-6 and TNF- α and outcomes of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy[J]. Brain Dev, 2006, 28(3):178-182.
- [6] 梅花,刘春枝,张亚昱.缺氧缺血性脑病新生儿血清细胞因子及 T 细胞亚群的变化[J].中国新生儿科杂志,2011,26(6):403-405.
- [7] 连晓东,林麒.血清高敏 C 反应蛋白和白细胞介素 6 水平与脑出血量及神经功能损伤的相关性[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(11):1175-1177.
- [8] 刘彦,刘爱勤.肿瘤坏死因子- α 仅和 IL-6, IL-8, IL-18 水平的变化与急性脑梗死的关系[J].检验医学,2009,24(10):731-733.
- [9] 林霓阳,房晓祎,吴北燕,等.新生儿 HIE 外周血 T 细胞亚群、IL-6、IL-8 水平变化及临床意义探讨[J].新生儿科杂志,2002,17(5):199-201.
- [10] Hedtjarn M, Leverin AL, Eriksson K, et al. Interleukin-18 involvement in hypoxic-ischemic brain injury[J]. J Neurosci, 2002, 22(14):5910-5919.
- [11] 郭佳,王桂田,林莉,等.缺氧缺血性脑病新生儿血清 IL-18、IL-6 和 IFN- γ 浓度变化及临床意义[J].湘南学院学报(医学版),2014,16(3):11-13.
- [12] 卢峥俏,李宏,李晓菲,等.早期干预对窒息新生儿血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平变化及 HIE 发病的影响[J].山东医药,2011,51(29):75-77.
- [13] Saito J, Shibasaki J, Shimokaze T, et al. Temporal relationship between serum levels of interleukin-6 and C-Reactive protein in therapeutic hypothermia for neonatal Hypoxic-Ischemic encephalopathy[J]. Am J Perinatol, 2016, 33(14):1401-1406.
- [14] 余增渊,李天慧,朱阿瑾,等.新生儿缺氧缺血性脑病血清 IL-18 变化的临床意义[J].中国实用神经疾病杂志,2010,13(9):13-16.
- [15] Sahar S, Dwarakanath RS, Reddy M, et al. Angiotensin II enhances interleukin-18 mediated inflammatory gene expression in vascular smooth muscle cells: a novel cross-talk in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. Cite Res, 2005, 96(10):1064-1071.

(收稿日期:2017-02-18 修回日期:2017-04-18)

(上接第 1797 页)

参考文献

- [1] 王利新.全髋关节置换术或全髋关节表面置换术治疗髋臼骨折内固定术后继发创伤性关节炎 32 例[J].山东医药,2015,59(47):88-89.
- [2] 王富勇,顾剑华,朱燕辉,等.透明质酸钠联合地塞米松修复鼠膝关节创伤性关节炎:随机对照[J].中国组织工程研究,2014,28(39):6304-6308.
- [3] 刘洪,廖琦,郝亮.创伤性关节炎发生机制相关性研究[J].国际骨科学杂志,2010,31(1):39-41.
- [4] 黄世福,廖琦,郝亮.白介素 17 与创伤性关节炎相关性的研究进展[J].南昌大学学报(医学版),2010,50(1):124-126.
- [5] 魏松英,高俊,汪玉海.玻璃酸钠治疗肘关节创伤性关节炎疗效观察[J].宁夏医科大学学报,2013,35(9):1052-1053.
- [6] 应晓洲,程少文,张伟,等.膝关节创伤性关节炎的预防与治疗[J].中华创伤骨科杂志,2012,14(2):164-167.
- [7] 高亮,王小玲.浅析对创伤性关节炎的治疗[J].健康必读(下旬刊),2013,31(5):74.
- [8] 丰新建,曾啸,廖荣臻,等.钢板内固定治疗胫骨平台骨折继发膝创伤性关节炎的危险因素分析[J].广西医学,2014,43(5):659-661.
- [9] 张慧森,田斌吾,陈雷,等.针刀治疗膝关节创伤性滑膜炎研究现状[J].环球中医药,2014,7(7):573-575.
- [10] 蒋春雨.创伤性关节炎关节滑液中炎性细胞因子的表达及意义的临床研究[J].医学美容(中旬刊),2014,23(11):158.
- [11] 何启荣,林伟文.关节液中 TNF- α 、IL-1、MMPS 水平对膝骨性关节炎患者的预后的评估价值[J].中国医学创新,2016,13(21):1-4.
- [12] 武继伟,马雷.踝关节创伤性关节炎的发病机制及治疗进展[J].河北医科大学学报,2015,36(5):608-612.
- [13] 李臣.创伤性关节炎的 X 线诊断[J].医学信息,2013,27(11):651-651.
- [14] 于革会,张慧,秦佳,等.胫骨畸形并膝关节创伤性关节炎表面置换一例[J].骨科,2013,4(3):154-155.
- [15] 应晓洲,程少文,张伟,等.膝关节创伤性关节炎的预防与治疗[J].中华创伤骨科杂志,2012,14(2):164-167.

(收稿日期:2017-02-14 修回日期:2017-04-14)