

围生期窒息新生儿血清 IL-6、sICAM-1 水平的动态变化及其临床意义

李易娟, 曾 瑜, 林穗珍, 关智平

(中山医科大学附属第一医院儿科, 广东 广州 510080)

摘要: 【目的】了解围生期窒息新生儿血清 IL-6、sICAM-1 水平的动态变化。【方法】采用双抗体夹心 ELISA 方法, 检测 41 例围生期窒息新生儿及 11 例正常新生儿生后出生时、第 3 天、第 7 天血清 IL-6、sICAM-1 的水平。【结果】41 例围生期窒息新生儿中 26 例合并缺氧缺血性脑病, 其中轻度 12 例, 中度 8 例, 重度 6 例。对照组血清 IL-6 的水平生后 1 周内无明显变化, 缺氧缺血性脑病(HIE)组血清 IL-6 水平呈先升后降的趋势: 生后第 3 天达高峰, 第 7 天下降, 较出生时水平低, 随着 HIE 程度的加重, IL-6 水平呈上升趋势。对照组血清 sICAM-1 水平随日龄增加呈上升趋势, 重度 HIE 组各天的水平均显著高于对照组、单纯窒息组及轻度、中度 HIE 组各天的水平($P < 0.05$ 或 0.01), 其余 4 组间各天的水平差异无显著性。围生期窒息新生儿的血清 IL-6 水平与血清 sICAM-1 水平无相关关系。【结论】血清 IL-6、sICAM-1 水平与脑损伤的程度及预后密切相关。

关键词: 窒息, 新生儿; 白细胞介素 6; 胞间粘附分子 1; 缺氧缺血性脑病

中图分类号: R722.12 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-257X(2000)06-0465-05

A Longitudinal Prospective Study of Interleukin-6 and Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 in Neonates with Perinatal Asphyxia

LI Yi-juan, ZENG Yu, LIN Sui-zhen, GUAN Zhi-ping

(Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】To observe serum IL-6 and sICAM-1 in neonates suffering from perinatal asphyxia dynamically. 【Methods】Serum levels of IL-6 and sICAM-1 were determined by enzyme-linked immunosorbent assay in 41 neonates with perinatal asphyxia and 11 normal newborns on day 0, 3, 7 after birth respectively. 【Results】In the control group, there was no significant change of IL-6 within the 7 days after birth. In the hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) groups, the level of IL-6 had a tendency of increasing at day 3 to a highest level and then declined, levels at day 7 were lower than that at birth. Serum level of IL-6 in the newborns after perinatal asphyxia was related to the severity of HIE and to the clinical outcome. Serum level of sICAM-1 increased significantly from day 0 to day 7 after birth in healthy infants. Serum level of sICAM-1 in severe HIE group was significantly higher than that of other groups. There was no correlation between serum level of IL-6 and sICAM-1 in asphyxiated group. 【Conclusion】Serum level of IL-6 and sICAM-1 could be used as a marker for predicting the severity and outcome of HIE.

Key words: asphyxia, neonatorum; interleukin-6; intercellular adhesion molecule-1; hypoxic-ischemic encephalopathy

围生期窒息是胎儿、新生儿常见的严重病症, 其不仅可引起围生期小儿死亡, 而且是引起新生儿

缺氧缺血性脑病(HIE), 造成伤残儿童的主要原因之一, 给社会和家庭带来沉重负担。近年来免疫系

收稿日期: 1999-10-28

作者简介: 李易娟(1968-), 女, 广东廉江人, 硕士, 主治医师。

©1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

统在缺氧缺血性脑损伤发病过程中的作用日益受到重视。本研究拟通过动态观察围生期窒息新生儿血清 IL-6 及 sICAM-1 的变化, 探讨二者与围生期窒息后继发的 HIE 的程度及预后的关系。

1 材料和方法

1.1 对象

1.1.1 围生期窒息组 1998 年 10 月~1999 年 3 月共收治围生期窒息儿 41 例。包括宫内窒息^[1]及新生儿窒息^[2]。该组患儿平均胎龄(37.6±1.61)周(32~42周), 依有无合并 HIE 及程度分 4 小组(表 1), HIE 的诊断标准及临床分度按 1996 年杭州会议修订的《新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准及临床分度》^[3]。有感染性疾病、中枢神经系统畸形、呼吸系统疾病、先天性心脏病的患儿排除在外。

1.1.2 对照组 共 11 例, 平均胎龄(37.36±0.64)周(34~41周), 选择同期住院无窒息史的健康新生儿。该组新生儿在胎龄、出生体质量、产式、性别组成上与窒息组差异无显著性。

1.2 研究方法

1.2.1 采血时间及方法 出生时、生后第 3 天、生后第 7 天, 出生时取脐静脉血, 余 2 次均取股静脉

血。所有血标本凝固后立即离心, 分离血清置-20℃冰箱冻存待测。

1.2.2 测定项目及方法 血清 IL-6、sICAM-1 测定, 均采用双抗体夹心 ELISA 方法。试剂盒均由美国 Endogen 公司生产。

1.3 统计方法

各项数据采用 $\bar{x} \pm s$ 或中位数(范围)表示。统计方法有方差分析、 q 检验、秩和检验、等级相关分析, 均采用 SPSS 7.0 版统计软件处理。

2 结果

2.1 临床分析

本文 4 组间胎龄、出生体质量、产式、性别组成上差异无显著性。重度 HIE 组脐血 pH 值、ABE 与余 3 组差异有显著性($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 血清测定

2.2.1 血清 IL-6 水平 各组新生儿血清 IL-6 水平的动态变化, 见表 2。①各组新生儿血清 IL-6 水平的动态变化: 对照组血清 IL-6 的水平生后 1 周内无明显变化($P > 0.05$)。单纯窒息组血清 IL-6 的水平随日龄增加有下降趋势($P < 0.05$)。HIE 组血清 IL-6 水平呈先升后降的趋势: 生后第 3 天

表 1 41 例围生期窒息儿一般临床资料
Table 1 Clinical data on the asphyxiated infants

Group	Cases (n)	Gestational age(wk)	Birth weigh (kg)	Umbilical artery (pH)	ABE(mmol/L)
Severe HIE	6	36±1.38	2.58±0.31	7.09±0.07	-12±2.1
Moderate HIE	8	37.45±0.73	2.98±0.11	7.15±0.05	-8.3±1.14
Mild HIE	12	37.6±0.81	2.89±0.11	7.17±0.03	-7.75±0.58
No HIE	15	38.42±0.63	3.24±0.1	7.22±0.02	-5.44±0.79
F		0.99	2.13	3.05	5.79
P		0.41	0.09	0.04	0.0025

表 2 各组新生儿血清 IL-6 水平的动态变化
Table 2 Serial changes of serum level of IL-6 in each group

Day	IL-6(ng/L)					χ^2
	Control (n=11)	No HIE (n=15)	Mild HIE (n=12)	Moderate HIE (n=8)	Severe HIE (n=6)	
0	0(0~19.6)	19.8(14.6~24.5)	25.2(21.1~28.3)	36.9(29.1~45)	59.1(40.5~71.2)	31.36 ²⁾
3	0(0~19)	19(14.6~22.3)	26.8(17.4~36.3)	39.5(35.6~64.4)	81.6(67.3~182.4)	24.26 ²⁾
7	0(0~12.7)	12.5(0~14.9)	13(0~25.7)	26.5(17.2~32.6)	42.8(28.9~174.1)	17.46 ²⁾
χ^2	4.45	11.93 ¹⁾	7.06 ¹⁾	8.16 ¹⁾	4.64	

1) $P < 0.05$, 2) $P < 0.01$

达高峰,第7天下降,较出生时水平低。重度 HIE 组各天之间的水平无显著性差异;轻度与中度 HIE 组的水平第7天与出生时、第3天的水平差异有显著性($P < 0.05$)。②各组间 IL-6 水平的比较: i) 对照组与单纯窒息组各天之间的 IL-6 水平差异无显著性($P > 0.05$); ii) HIE 各组与对照组水平的比较显示,出生时与第3天, HIE 各组的水平均显著高于对照组($P < 0.01$);第7天,轻度 HIE 组与对照组的水平无显著性差异($P > 0.05$),而中度、重度 HIE 组的水平则显著高于对照组($P < 0.01$); iii) HIE 各组间水平的比较显示,重度 HIE 组各天的水平均高于轻、中度 HIE 组,第3天与第7天的水平均显著高于其他两组($P < 0.05$ 或

0.01);中度 HIE 组各天的水平均显著高于轻度 HIE 组($P < 0.05$ 或 0.01)。

2.2.2 血清 sICAM-1 水平 各组新生儿血清 sICAM-1 水平的动态变化,见表3。①各组新生儿血清 sICAM-1 水平的动态变化:血清 sICAM-1 水平随日龄增加呈上升趋势。经 q 检验相互比较可见,对照组各天之间的水平差异均有显著性($P < 0.01$);单纯窒息组、HIE 各组出生时与第3天,第7天间的水平差异有显著性($P < 0.05$ 或 0.01),第3天与第7天间差异无显著性。②各组间血清 sICAM-1 水平的比较:重度 HIE 组各天的水平均显著高于其余4组的各天水平($P < 0.05$ 或 0.01),其余4组间各天的水平差异无显著性($P > 0.05$)。

表3 各组新生儿血清 sICAM-1 的动态变化

Table 3 Serial changes of serum level of sICAM-1 in each group

Day	sICAM-1($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)					F
	Control ($n = 11$)	No HIE ($n = 15$)	Mild HIE ($n = 12$)	Moderate HIE ($n = 8$)	Severe HIE ($n = 6$)	
0	93.95 ± 19.89	111.54 ± 24.28	104.44 ± 31.9	114.73 ± 37.26	155.98 ± 43.79	3.43 ¹⁾
3	130.59 ± 28.66	718.78 ± 65.46	171.51 ± 56.55	192.03 ± 110.13	386.58 ± 124.65	10.80 ²⁾
7	193.88 ± 20.06	216.40 ± 0.19	211.9 ± 74.76	289.21 ± 107.18	439.6 ± 170.16	7.39 ²⁾
F	32.54 ²⁾	12.74 ²⁾	8.28 ²⁾	6.89 ²⁾	5.79 ¹⁾	

1) $P < 0.05$, 2) $P < 0.01$

2.2.3 血清 IL-6 水平与 sICAM-1 水平的相关性分析 围生期窒息新生儿血清 IL-6、sICAM-1 水平的相关性分析(见表4)提示两者无相关关系。

表4 围生期窒息新生儿血清 IL-6、sICAM-1 水平的相关性分析

Table 4 Correlation analysis between serum level of IL-6 and that of sICAM-1

Day	Correlation Coefficient (r_s)			
	No HIE	Mild HIE	Moderate HIE	Severe HIE
0	0.37	0.1	0.4	0.4
3	-0.50	-0.35	0.6	0.8
7	-0.23	-0.65	-0.45	-0.41

3 讨论

3.1 围生期窒息新生儿血清 IL-6 动态变化及其临床意义

IL-6 是一种多功能的细胞因子,生理情况下,脑内多种细胞如:神经元、胶质细胞、血管内皮细胞等均能产生 IL-6,但表达量很低⁴。在脑组织受到刺激(如缺氧、缺血等)时,脑内 IL-6 的合成显著增加^{4,5},并可释放入脑脊液及血液中,使局部 IL-6 水平升高,认为可间接反映脑组织的损伤程度^{5,6}。有研究认为,脑内高水平的 IL-6 对中枢神经系统有毒性作用⁷,通过增加血管通透性加重脑水肿;增强白细胞在炎症区的作用,进一步刺激其他炎性介质的释放加重脑组织的损伤⁵等机制参与缺氧缺血性脑损伤的发病过程。

本研究结果显示,对照组血清 IL-6 水平在生后1周内无明显变化,提示血清 IL-6 水平不受日龄影响。单纯窒息组血清 IL-6 随日龄增加有下降趋势,但与对照组 IL-6 差异无显著性,可能与该组窒息程度轻及持续时间相对短,脑内 IL-6 的分泌无明显改变有关。HIE 各组血清 IL-6 水平生后第3天达高峰,显著高于对照组及单纯窒息组,以重度 HIE 组的升幅最大,提示 HIE 各组中枢神经系

统在严重缺氧时, 局部 IL-6 的合成可以显著增加^[4,5], 窒息的程度和持续的时间与血清 IL-6 水平、脑损伤的程度有关。生后第 7 天 HIE 各组血清 IL-6 的水平下降较出生时水平低, 轻度 HIE 组与对照组已无显著性差异, 但中、重度 HIE 组的水平仍高于对照组。上述 HIE 各组血清 IL-6 水平动态变化特点与其临床经过相符, 大部分 HIE 病例的神经系统症状体征在生后 24 h 内出现, 轻度 HIE 组 3 d 后症状逐渐好转, 而中、重度 HIE 病例在生后 2~3 d 症状最明显, 中度 HIE 病例 7 d 左右开始恢复。本研究结果显示, 随着 HIE 程度的加重, IL-6 有升高趋势, 血清 IL-6 水平与脑损伤的程度有关。本组 2 例病情重的患儿第 7 天 IL-6 水平平均超过 100 ng/L, 与文献的研究结果相符^[5,6]。

有文献报道, 血清 IL-6 的半衰期仅 42 min, 血清中持续高水平的 IL-6 可能与损伤组织继续产生 IL-6 有关, 另有文献报道严重机械性外伤病人持续高水平的 IL-6 提示预后不良^[4]。本研究结果显示中、重度 HIE 组生后第 7 天 IL-6 水平仍维持较高水平, 以重度 HIE 组明显, 临床上重度 HIE 后遗症发生率亦相对高, 提示持续高水平的 IL-6 与脑损伤的程度有关, 与 HIE 的预后密切相关。由于本组病例未开始追踪随访, 血清 IL-6 水平与窒息后脑损伤的长期预后间的关系有待作进一步的随访研究。重度 HIE 组生后出生时, 第 3 天, 第 7 天间血清 IL-6 水平差异无显著性考虑与脑损伤仍处于急性期有关, 未排除样本例数少所致, 有待进一步研究。

以上结果提示 IL-6 与脑损伤的程度及预后有关, 通过动态观察血清 IL-6 水平的变化对了解围生期窒息新生儿的病程和病情变化与早期判断其预后可能有帮助。

3.2 围生期窒息新生儿血清 sICAM-1 动态变化及其临床意义

ICAM-1 在多种细胞、多种组织均可表达。正常情况下, 细胞表面 ICAM-1 呈低表达状态, 通过介导细胞间的粘附, 参与机体许多的生理过程。窒息复苏后再灌注复氧期间, 机体产生的大量氧自由基及炎症因子等均可上调缺血区脑微血管内皮细胞 ICAM-1 的表达, 在非蛋白裂解酶等的作用下以 sICAM-1 的形式释放入脑脊液及血循环^[8], 局部 sICAM-1 水平可间接反映脑内 ICAM-1 的水平, 与脑损伤的程度及预后有关^[5]。ICAM-1 通过激活

白细胞及增强白细胞与血管内皮细胞粘附, 引起脑水肿及神经组织的损害^[5]等机制参与缺氧缺血性脑损伤的发病过程。在新生儿, 血清 sICAM-1 水平受胎龄、分娩方式的影响, 与性别、出生体重无关^[9]。

本研究结果显示, 生后 1 周内对照组 sICAM-1 水平随日龄增加而上升与文献报道相符, 血清 sICAM-1 水平升高考虑与生后机体免疫功能逐渐成熟有关^[9]。HIE 各组生后 1 周内 sICAM-1 亦呈上升趋势, 生后第 3 天已达较高水平, 1 周内仍维持在高水平, 其中重度 HIE 组的水平最高。血清 sICAM-1 水平的动态变化与 IL-6 的相似, 反映了 HIE 患儿的病情变化。于义英等对急性脑梗塞病人血清 sICAM-1 水平的动态监测发现, 急性脑梗塞病人血清 sICAM-1 水平在症状出现后 3 d 内达高峰^[10], 与我们的研究结果相似。

急性脑梗塞病人血清 sICAM-1 水平明显升高, 随病情的好转逐渐下降, 与病情及预后相关^[10]。本研究结果显示, 重度 HIE 组各日龄水平均明显高于其余 4 组, 且差异有显著性, 提示血清 sICAM-1 水平与缺氧缺血的严重程度及脑损伤程度一致, 血清 sICAM-1 水平对早期判断围生期窒息新生儿的病情变化及其预后可能有帮助。

3.3 血清 IL-6、sICAM-1 相关性分析

IL-6、ICAM-1 在缺氧缺血等因素刺激下, 合成及分泌增加, 通过相似的机制^[5]参与缺氧缺血性脑损伤的发病过程。目前尚未见血清 IL-6 及 sICAM-1 水平相关性的报道。本组资料未能提示窒息组血清 IL-6 与 sICAM-1 水平之间有相关性, 考虑与样本例数相对少、sICAM-1 个体间差异大有关。另外, 局部炎症反应局限在微血管水平, 外周血循环水平不一定能反映局部的炎症反应。因此, 有必要同时对脑脊液行 IL-6、sICAM-1 水平测定。

参考文献:

- [1] 王忻峰, 王广润, 曲显旭, 等. 胎儿宫内窘迫对新生儿神经行为的影响及其预后的初步研究[J]. 中华妇产科杂志, 1998, 33(8): 475.
- [2] 刘皖君. 新生儿窒息[M]. 见: 王慕逖. 儿科学. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 1997. 95~97.
- [3] 中华医学会儿科学会新生儿学组. 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.

- [4] Biffi W L, Moore E E, Moore F A, *et al.* IL-6 in the injured patient marker of injury or mediator of inflammation[J]. *Ann Surg*, 1996, 224(5): 647.
- [5] Mckenting E G, Andrews PJD. Cytokines and adhesion molecules in acute brain injury[J]. *Br J Anaesth*, 1998, 80(1): 77.
- [6] Marín-Ancel A, Gardeá-Alix A, Pascal Scalcedo D, *et al.* Interleukin-6 in the cerebrospinal fluid after perinatal asphyxia is related to early and late neurological manifestations[J]. *Pediatrics*, 1997, 100(5): 789.
- [7] Campel I L, Ahraham C R, Mesliah E. Neurological diseases involved in transgenic mice by cerebral overpres-
sion of IL-6. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(21): 10061.
- [8] Rothlein R, Mainolfi E A, Czajkowski M, *et al.* A form of circulating ICAM-1 in human serum[J]. *J Immunol*, 1991, 147(11): 3788.
- [9] Phocas I, Sarandakou A, Giannaki G, *et al.* Soluble intercellular adhesion molecule-1 in newborn infants[J]. *Eur J Pediatr*, 1998, 157(2): 153.
- [10] 于义英, 王 隰, 杨子英, 等. 急性脑梗死患者白细胞变形能力、粘附功能及粘附分子表达的变化[J]. *中华神经科杂志*, 1998, 31(4): 238.

(编辑 关淡庄)

(上接第464页)

不能试产。实际上是因为后三角外接圆的面积<胎头的横截面积。与我们提出的新的试产标准不谋而合,而本文主张的判断试产的新方法却提出了一个更为量化的标准。

上述新的判断试产的标准,是针对骨盆出口平面,而入口平面尤其是中骨盆平面,在试产中亦非常重要。另外,胎头的位置,产力、软产道是否正常,是本研究的前提。若离开上述的前提,上述的判断试产的方法将无临床意义。

另外,影响我们临床判断的因素还有:①测量的准确性:在进行骨盆外测量时,要准确测量出口横径及后矢状径。“B”超检查时,要准确测量双顶径及枕额径。否则,上述的判断标准将丧失其临床评价的价值。②孕妇肥胖程度,孕妇越肥胖,骨盆腔内的软组织越多,实际上能让胎儿通过的后三角外接圆的面积比测定值小,这一点在判断能否试产时,不能忽视。③胎儿颅骨的变形程度,早产儿颅骨较软,变形程度较大,反之,过期产儿,颅骨较硬,

变形程度较小,这一点,在判断试产时也值得注意。

参考文献:

- [1] 凌萝达. 重视头位难产[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 1994, 10(4): 194.
- [2] 李荷莲. 异常分娩[M]. 见: 乐 杰主编. 妇产科学. 第4版, 北京: 人民卫生出版社, 1996. 185~186.
- [3] 郑华恩, 莫娥清. 胎儿异常[M]. 见: 李大慈主编. 现代产科治疗学. 广州: 广东科技出版社, 1997. 156~157.
- [4] 邱文玉, 黄承孝, 刘淑华, 等. B超多项指标在预测胎龄和胎儿生长发育中的应用[J]. *实用妇产科杂志*, 1988, 4(5): 255.
- [5] 张凤荣, 阎国来. B型超声断层法对胎儿宫内发育的监测[J]. *中华妇产科杂志*, 1985, 20(6): 324.
- [6] 乐 杰. 正常分娩[M]. 见: 乐 杰主编. 妇产科学. 第4版, 北京: 人民卫生出版社, 1996. 70~71.

(编辑 关淡庄)

(上接第461页)

研究首次提示了SC是以其分泌的雪旺细胞源神经营养蛋白为主构成了神经损伤后再生的微环境,该因子具有促进神经再生和防止神经元细胞死亡的作用。据此提出周围神经损伤后的再生过程中主要是依赖于局部产生的雪旺细胞源神经营养因子的营养和介导作用的新构想,对神经再生的研究起到了极大的促进作用。成果于1999年获广东省科学技术进步三等奖。

(陈丽芳)