

缺氧缺血性脑病新生儿血清 IL-23、IL-17 水平的变化及其临床意义

杨彩云,李小梅

(1. 南华大学附属第一医院新生儿科,湖南 衡阳 421001;2. 南华大学医务所)

摘要: **目的** 探讨新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)患儿血清白细胞介素-23(IL-23)、白细胞介素-17(IL-17)水平的变化及其临床意义。**方法** 应用酶联免疫吸附法(ELISA)测定98例HIE患儿血清IL-23、IL-17水平,其中轻度40例,中度32例,重度26例,另选同期30例健康新生儿作为正常对照组。**结果** HIE组血清IL-23、IL-17水平均显著高于正常对照组($P < 0.01$);轻、中、重度HIE组血清IL-23、IL-17水平较正常对照组增高($P < 0.05$ 或 0.01),且随着病情加重,血清IL-23、IL-17水平逐渐升高($P < 0.05$ 或 0.01)。**结论** IL-23、IL-17可能参与HIE病理生理过程,测定这些细胞因子水平对HIE临床分度的判断具有重要参考价值。

关键词: 缺氧缺血性脑病; 白细胞介素-23; 白细胞介素-17; 新生儿

中图分类号:R722 文献标识码:A

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是指各种围生期窒息引起的部分或完全缺氧、脑血流减少或暂停所致的新生儿脑损伤,可产生永久性功能障碍,是新生儿死亡和神经系统致残的重要原因。目前认为HIE是多因素介导和参与的过程。近年研究发现,炎症细胞因子在HIE发生发展中起重要作用^[1]。Th17细胞是除Th1、Th2细胞外的第3种CD4+T细胞亚群,能够分泌白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17),IL-17可促进多种炎症介质的产生及炎症细胞在炎症部位聚集^[2],而白细胞介素-23(interleukin-23, IL-23)为Th17细胞发育分化的主要促动因子,目前研究已证实IL-23/IL-17炎症轴在众多炎症或自身免疫性疾病的发病机制中起关键作用^[3]。但IL-23、IL-17与HIE的关系尚不清楚。因此,本研究通过酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定HIE患儿和健康新生儿血清巨噬细胞移动抑制因子(MIF)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-1 β 水平,旨在探讨IL-23/IL-17炎症轴在HIE发病机制中的作用及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2010年1月~2013年6月在本科住院的HIE足月患儿98例,全部病例均符合HIE诊断和临床分度标准^[4]。98例患儿中男55例,女43例,胎龄 38.97 ± 1.26 周,出生体质量 3.85 ± 0.41 kg;HIE轻度40例,中度32例,重度26例。另选同期本院出生的30名健康足月新生儿作为正常对照组,其中男17例,女13例;胎龄 38.62 ± 1.17 周;出生体质量 3.69 ± 0.38 kg。两组新生儿母亲孕期均健康,无妊娠合并症,且均知情同意。两组新生儿性别、胎龄、出生体质量以及分娩方式等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 标本采集

出生后3天,全部新生儿取外周静脉血3mL,在室温下,以3000rpm离心10min,离心半径为15cm,收集上层血清,置于-20℃冰箱保存,以备统一检测。

1.3 酶联免疫吸附法测定血清IL-23、IL-17水平

通过双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清IL-23和IL-17水平,试剂盒购于深圳晶美生物工程公司,严格按照试剂盒说明书由专人统一操作。

1.4 统计学处理

利用SPSS16.0软件进行统计学分析,实验数据

收稿日期:2013-10-16

作者简介:杨彩云,本科,主治医师,研究方向:新生儿缺氧缺血性脑病的防治,E-mail:yangcaicaiyun@163.com. 通讯作者李小梅,副主任护师,研究方向:内科护理,E-mail:lixiaomei@163.com.

以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较用 t 检验,多组比较采用单因素方差分析及 q 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结 果

2.1 HIE 组与对照组 IL-23、IL-17 水平比较

从表 1 可见, HIE 组血清 IL-23、IL-17 水平明显高于正常对照组 ($P < 0.01$), 提示 IL-23、IL-17 可能参与 HIE 发病过程。

表 1 两组血清 IL-23 和 IL-17 水平比较 (ng/L)

组别	<i>n</i>	IL-23	IL-17
正常对照组	30	27.43 ± 5.14	48.32 ± 9.02
HIE 组	98	64.29 ± 10.62 ^a	95.58 ± 16.57 ^a

与正常对照组比较, a: $P < 0.01$

2.2 不同程度 HIE 组 IL-23、IL-17 水平比较

从表 2 可见, 与正常对照组比较, 轻、中、重度 HIE 组血清 IL-23、IL-17 水平明显升高 ($P < 0.05$ 或 0.01); 与轻度 HIE 组比较, 中、重度 HIE 组血清 IL-23、IL-17 水平显著增加 ($P < 0.05$ 或 0.01)。此外, 重度 HIE 组 IL-23、IL-17 水平较中度 HIE 组增高 ($P < 0.01$), 提示血清 IL-23、IL-17 水平与 HIE 临床分度密切相关。

表 2 不同程度 HIE 患儿血清 IL-23、IL-17 水平的比较 (ng/L)

组别	<i>n</i>	IL-23	IL-17
正常对照组	30	27.43 ± 5.14	48.32 ± 8.61
轻度 HIE 组	40	39.45 ± 7.23 ^a	68.18 ± 12.34 ^a
中度 HIE 组	32	65.31 ± 10.49 ^{bc}	89.41 ± 16.12 ^{bc}
重度 HIE 组	26	101.28 ± 16.04 ^{bde}	145.36 ± 23.67 ^{bde}

与正常对照组比较, a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$; 与轻度 HIE 组比较, c: $P < 0.05$, d: $P < 0.01$; 与中度 HIE 组比较, e: $P < 0.01$

3 讨 论

脑缺氧缺血是与急性炎症反应相关的病理过程, 缺氧缺血后大脑通过多种神经调节物质调节免疫功能, 免疫系统也通过一些特殊的物质对神经系统发挥重要的调节作用。免疫系统相关的分子, 尤其是多种细胞因子参与 HIE 的发病机制。人类 IL-17 是一种由 155 个氨基酸组成的同型二聚体, 其基因定位于染色体 2q31。它是一种促炎症细胞因子,

主要由 Th17 细胞产生, 其它细胞如自然杀伤细胞、中性粒细胞也可分泌, 通过核因子- κ B (NF- κ B) 途径能诱导活化 T 细胞、巨噬细胞和上皮细胞产生多种促炎递质, 包括白细胞介素-1、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 及趋化因子, 并募集炎症细胞至炎症部位, 从而诱导炎症反应^[5]。Nakae 等^[6]在胶原诱导的关节炎小鼠中发现, IL-17 基因敲除可明显抑制炎症反应, 进而减轻病变。

本研究发现, HIE 组血清 IL-17 水平显著高于正常对照组, 且病情越重, IL-17 水平越高, 提示脑损伤后神经胶质细胞破坏溢出, 脑水肿、脑缺氧缺血以及血脑屏障破坏等因素促进 Th17 细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞进入炎症部位, 并释放 IL-17, 进一步促进脑损伤。且 HIE 病情越重, IL-17 产生越多, 脑损伤越广泛, 说明 IL-17 在一定程度上反映了 HIE 患儿脑损伤的程度, 对病情的监测具有重要参考价值。

IL-23 是在 2000 年被发现的一种促炎性细胞因子, 属于 IL-12 超家族, 是由 P19 和 P40 亚单位以共价二硫键结合组成的异二聚体分子, IL-23 与 IL-12 均含有 P40 亚单位, 但 P19 为 IL-23 所特有, 单独存在时没有活性^[7]。IL-23 主要表达于树突状细胞和巨噬细胞。虽然 IL-23 具有多种生物学作用, 但其最重要的功能在于促进 Th17 细胞分泌 IL-17。已有研究证实, IL-23 基因缺失小鼠的体液免疫严重受损, 刺激 Th17 细胞分泌 IL-17 的能力显著降低, 并且 IL-23 缺失小鼠与 IL-17 缺失小鼠具有相似的表现, 表明 IL-23 通过 IL-17 发挥促炎作用^[8]。本研究结果表明, HIE 组血清 IL-23 水平明显高于正常对照组, 并且随着病情加重, 血清 IL-23 水平逐渐升高, 以重度 HIE 组最高, 提示 IL-23 在 HIE 的发病机制中起重要作用, 并且与病情程度密切相关。

综上所述, 本研究结果提示 IL-23、IL-17 可能是 HIE 发病机制中的重要细胞因子, 测定这些细胞因子水平对 HIE 临床分度的判断具有重要意义, IL-23/IL-17 炎症轴未来有可能成为免疫治疗 HIE 的新靶点。

参考文献:

- [1] 陈丽珍. 新生儿缺氧缺血性脑病 (HIE) 的发病机制与研究进展[J]. 中国医药指南, 2013, 11(1): 452-453.
- [2] Zhu S, Qian Y. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential[J]. Clin Sci (Lond), 2012, 122(11): 487-511.

(上接第 291 页)

- [3] 王冬梅,王久敏,刘桂芝. IL-23/IL-17 炎性通路的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(6):674-677.
- [4] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J]. 中华儿科杂志,2005,43(8):584.
- [5] Song X,Qian Y. IL-17 family cytokines mediated signaling in the pathogenesis of inflammatory diseases[J]. Cell Signal,2013,25(12):2335-2347.

- [6] Nakae S,Nambu A,Sudo K,et al. Suppression of immune induction of collagen- induced arthritis in IL-17-deficient mice[J]. J Immunol,2003,171(11):6173-6177.
- [7] 赵京霞,王燕,底婷婷,等. IL-23 / IL-17 轴在银屑病免疫发病机制中的作用[J]. 基础医学与临床,2012,32(4):453-456.
- [8] Iwakura Y,Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation[J]. J Clin Invest,2006,116(5):1218-1222.

(此文编辑:朱雯霞)