

脐血 TNF- α 及 IL-6 的变化在诊断无窒息 胎儿窘迫新生儿脑损伤中的价值

程丽琴^{1,2}, 田春芳², 古晓珊²

(1. 汕头大学医学院妇产科, 广东 汕头 515041; 2. 深圳市第七人民医院妇产科)

摘要: **目的** 探讨检测脐血肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 及白介素 6 (IL-6) 在诊断无窒息胎儿窘迫新生儿脑损伤中的价值。 **方法** 采用前瞻性研究方法, 选取 2013 年 1 月至 2014 年 12 月在我院正常剖宫产分娩的新生儿 30 例 (正常组), 有胎儿窘迫史剖宫产分娩的新生儿 50 例, 其中脑核磁共振 (MRI) 提示无脑损伤 30 例 (窘迫史组), 有脑损伤 20 例 (脑损伤组)。胎儿娩出后立即抽取脐动脉血进行 TNF- α 和 IL-6 指标测定, 并对所有新生儿行脑 MRI 检查。 **结果** (1) 正常新生儿与有胎儿窘迫史无脑损伤新生儿的 TNF- α 及 IL-6 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 (2) 正常新生儿与有胎儿窘迫史伴脑损伤新生儿 TNF- α 及 IL-6 水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 (3) 在有胎儿窘迫史的新生儿中, 无脑损伤新生儿与伴脑损伤新生儿的 TNF- α 及 IL-6 水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 (4) 当 TNF- α 取 53.23 pg/mL 时, 其诊断脑损伤的特异性为 80.3%, 灵敏性为 90.1%。当 IL-6 取 156.23 pg/mL 时, 其诊断脑损伤的特异性为 82.5%, 灵敏性为 81.5%。 **结论** 检测脐血 TNF- α 及 IL-6 在无窒息胎儿窘迫新生儿脑损伤中有诊断意义, 可作为临床实验室诊断的新指标。

关键词: 胎儿窘迫; 脑损伤; 核磁共振 (MRI); 白介素 6 (IL-6); 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R764.21

文献标识码: A

Application Value of the Difference of Cord Blood TNF- α and IL-6 Level in Diagnosis of Brain Damage by non- Asphyxia Fetal Distress

CHENG Liqin, TIAN Chunfang, GU Xiaoshan

(Medical College of Shantou University, Shantou, Guangdong 515041, China)

Abstract: **Objective** To discuss the application value of the difference of Cord Blood TNF- α and IL-6 content in Diagnosis of brain damage by non-asphyxia fetal distress. **Methods** Use the prospective study, selected 30 neonates by normal cesarean section between January 2013 and December 2014 in our hospital (Normal group), and 50 neonates by cesarean section with history of fetal distress, including 30 cases with no brain damage detected after MRI (Fetal distress group) and 20 cases with brain damages (Brain damage group). After deliveries, immediately extracted umbilical arterial blood and detected the index of TNF- α and IL-6, and conducted MRI inspection with all cases. **Results** (1) TNF- α and IL-6 levels difference between normal neonates and neonates with history of fetal distress but no brain damages showed no statistical significance ($P > 0.05$); (2) TNF- α and IL-6 levels difference between normal neonates and neonates with history of fetal distress and brain damages showed statistical significance ($P < 0.05$); (3) TNF- α and IL-6 levels difference between neonates with history of fetal distress but no brain damage and neonates with history of fetal distress and brain damages showed statistical significance ($P < 0.05$); (4) When TNF- α content reached 53.23 pg/mL, the specificity of diagnosis of brain damage was 80.3%, sensitivity was 90.1%. when IL-6 content reached 156.23 pg/mL, the specificity of diagnosis of brain damage was 82.5%, sensitivity was 81.5%. **Conclusions** The detection of TNF- α and IL-6 content in umbilical blood for diagnosis of brain damage by non-asphyxia fetal distress is of diagnostic significance and could be used as a new index for Clinical laboratory diagnosis.

Key words: fetal distress; brain damage; Magnetic Resonance Imaging; Interleukin-6; tumor necrosis factor- α

胎儿窘迫^[1]是指胎儿在子宫内因急性或慢性缺氧危及其健康和生命的综合症状,其中有约 2/3 发展到新生儿窒息,而新生儿窒息常常引起新生儿全身缺血缺氧,导致心、脑、肾、肺等多脏器功能损害,尤其是脑损伤,其预后差,可能留有神经系统后遗症,所以备受关注。而另 1/3 没有发展到新生儿窒息,往往被临床忽视。目前对于新生儿脑损伤的诊断主要包括:MRI、CT、B 超、新生儿行为神经测定(NBNA 评分)及生化指标预测(如脐血 PH 值、血乳酸)等,以上检查在临床诊断中存在一定的局限性,而使部分脑损伤错过最佳治疗时机^[2]。本研究通过对无窒息胎儿窘迫新生儿进行核磁共振(MRI)检查,以及检测脐血中 TNF- α 、IL-6 的水平,来说明有胎儿窘迫的新生儿是否存在脑损伤,以及脐血 TNF- α 及 IL-6 的水平变化在诊断无窒息的胎儿窘迫新生儿脑损伤中有无临床价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

2013 年 1 月至 2014 年 12 月,选取在我院正常剖宫产分娩的新生儿 30 例(正常组),产妇平均年

龄 28.77 ± 3.93 岁,平均孕周 38.86 ± 2.57 周,有胎儿窘迫史剖宫产分娩的新生儿 50 例,其中 MRI 提示无脑损伤 30 例(窘迫史组),产妇平均年龄 28.72 ± 4.29 岁,平均孕周 39.14 ± 1.29 周,有脑损伤 20 例(脑损伤组),产妇平均年龄 28.69 ± 4.17 岁,平均孕周 39.29 ± 1.43 周。新生儿出生后行阿普加(Apgar)评分 1 分钟及 5 分钟均 >7 分(未达到新生儿窒息诊断标准),均排除畸形。有胎儿窘迫史的均在确认后予以产妇吸氧、改变体位等宫内复苏措施,并于 30 分钟内结束分娩;三组产妇均以剖宫产术结束分娩,麻醉方法均选择腰硬联合麻醉。三组新生儿均除外因母亲妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、妊娠合并肝内胆汁淤积症、胎儿宫内生长受限等可能导致的胎儿宫内慢性缺氧。三组产妇的年龄、孕周、孕次、产次及新生儿体重指标都进行比较,均无统计学差异($P>0.05$),见表 1。

1.2 实验方法

经院医学伦理学委员会同意后进行。

1.2.1 脐血采集 (1)新生儿出生后立即断脐,钳夹胎盘端脐带长约 10 cm,采取脐带血 5 mL。

1.2.2 Apgar 评分 新生儿出生后进行 1 分钟及 5 分钟的 Apgar 评分。

表 1 三组产妇及新生儿一般资料比较

组别	例数	年龄(岁)	孕周(周)	孕次	产次	新生儿体重(g)
正常组	30	28.77 ± 3.93	38.86 ± 2.57	1.65 ± 0.76	1.48 ± 0.72	3.26 ± 0.45
窘迫史组	30	28.72 ± 4.29	39.14 ± 1.29	1.60 ± 0.74	1.45 ± 0.70	3.21 ± 0.52
脑损伤组	20	28.69 ± 4.17	39.29 ± 1.43	1.62 ± 0.94	1.46 ± 0.50	3.22 ± 0.55
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2.3 TNF- α 、IL-6 检测 留取脐血 5 mL,以 3 500 r/min 进行离心血清,离心 5 min,取其上清液,置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷冻保存待检。待凑够 24 份上述血清后分别用免疫双抗夹心法(ELISA 方法)检测血清 TNF- α 、IL-6 的含量。试剂由深圳市普飞生诺生物有限公司提供的美国 eBioscience 公司生产的试剂盒,具体操作方法按试剂盒要求进行。

1.2.4 新生儿脑部核磁共振(MRI)检查 有胎儿窘迫史新生儿均视为高危儿,转儿科进一步观察,在新生儿家属签署知情同意下行 MRI 检查,正常组新生儿因其它疾病原因需要行 MRI 检查,在征得家属知情同意后同时行脑 MRI 检查,检查时间为出生 2~8 天,仪器采用西门子公司提供的 1.5T 核磁共振成像系统,具体操作由影像科专业医生执行。

1.3 诊断标准

1.3.1 胎儿窘迫诊断标准 参照第八版妇产科学^[1]中的诊断标准并按下面条件纳入研究对象:(1)产时胎心率异常:正常胎心基线为 110~160 bpm,缺氧时胎心监护显示胎心基线异常(胎心率超过 160 次/分、胎心率小于 110 次/分)、频繁晚期减速,或重度变异减速;(2)羊水胎粪污染:出现羊水胎粪污染时需伴有胎心监护异常。达到上述中的任意一项可诊断为胎儿窘迫。

1.3.2 新生儿脑损伤的诊断标准^[3] 以脑核磁共振检查作为诊断依据,是目前评价新生儿脑损伤的最佳影像学检查方法,具体 MRI 表现为:(1)矢旁区脑损伤;(2)深部脑白质的损伤;(3)基底节和背侧丘脑的改变;(4)脑肿胀及脑水肿;(5)颅内出血;

(6)脑梗死;(7)脑干、小脑损伤。

1.3.3 Apgar 评分标准 参照第八版妇产科学^[1]中的评分标准,(1)皮肤颜色:全身红润为2分;躯体红润,四肢青紫为1分;青紫、苍白为0分。(2)心率:大于100次/分钟为2分;小于100次/分钟为1分;无心率为0分。(3)呼吸:规则,啼哭为2分;慢,不规律为1分。无呼吸为0分。(4)肌张力:活动活跃为2分;四肢稍曲为1分;瘫软为0分。(5)反射:哭声响亮为2分;皱眉为1分;无反应为0分。结果判定:8~10分者为正常新生儿,4~7分为轻度窒息,0~3分为重度窒息。

1.4 统计学处理

采用SPSS17.0统计软件进行分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各样本均数间采用独立样本t检验进行分析,计数资料采用 χ^2 检验进行分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结 果

2.1 新生儿行MRI检查发现

有20例新生儿出现不同程度的脑损伤表现(见图1),其中矢旁区脑损伤13例,脑水肿5例;深部脑白质的损伤1例;颅内出血1例(脑室内点状出血)。经积极护脑、降低颅内压、脱水等对症支持治疗,病情好转出院,3个月后复查MRI无异常,未发现神经系统近期并发症。

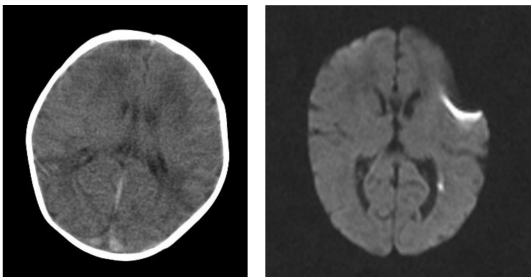


图1 脑损伤

2.2 三组新生儿脐血TNF-α及IL-6水平比较

有窘迫史组的新生儿脑损伤组脐血TNF-α及IL-6水平明显高于正常新生儿组,两者之间差异有显著性($P < 0.05$),有胎儿窘迫史的新生儿有脑损伤组脐血TNF-α及IL-6水平明显高于与无脑损伤组,两者之间差异有显著性($P < 0.05$),而正常新生儿与胎儿窘迫无脑损伤新生儿比较,两组间差异均

无显著性(见表2)。窘迫史组与无脑损伤组的脐血TNF-α及IL-6制作ROC曲线,曲线下面积为0.83(>0.5)(见图2),其有临床诊断价值。根据ROC曲线坐标,当脐血TNF-α取53.23 pg/mL时,其诊断脑损伤的特异性为80.3%,灵敏性为90.1%。当IL-6取156.23 pg/mL时,其诊断脑损伤的特异性为82.5%,灵敏性为81.5%。

表2 三组新生儿脐血TNF-α及IL-6水平比较

组别	例数(n)	TNF-α(pg/ml)	IL-6(pg/ml)
正常组	30	42.35 ± 6.63	119.08 ± 12.30
窘迫史组	30	43.67 ± 5.54	128.46 ± 16.15
脑损伤组	20	75.63 ± 7.68	217.95 ± 25.15
P值		<0.05	<0.05

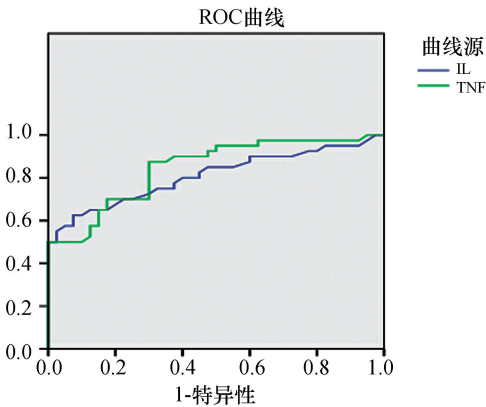


图2 脑损伤组与窘迫史组的脐血TNF-α及IL-6 ROC曲线

3 讨 论

胎儿窘迫是由母、胎的各种因素引起的胎儿缺氧的综合征。既往研究主要关注胎儿缺氧导致的胎儿窒息所引起的组织缺血缺氧性改变,而临床上对于单纯存在胎儿缺氧而出生时无窒息表现的新生儿的关注较少。新生儿的脑代谢最旺盛,其氧耗量占全身氧耗量的一半,对缺氧敏感。部分新生儿早期脑损伤缺乏明显临床表现,容易漏诊,待出现神经系统伤残时已错过最佳干预时机。国外研究者在动物实验中发现宫内缺氧缺血首先引起神经元的变性,类似凋亡早期改变,缺氧缺血的因素如果不解除,神经元会出现胞核、胞膜溶解,表现为典型的坏死^[4]。以往研究者对胎儿宫内窘迫的新生儿进行神经行为测定法(NBNA),发现胎儿窘迫对新生儿神经行为有影响,主要减分项目为行为能力,即对围

生儿已造成脑损伤^[5]。刘莉等^[6]通过对宫内缺氧 Apgar 评分正常新生儿与正常足月进行临床表现的比较,发现有 56% 的新生儿有类似新生儿缺血缺氧性脑病及神经系统异常表现。而脑 MRI 是评价新生儿脑损伤的最佳影像学检查方法^[2]。MRI 检查被作为诊断新生儿脑损伤的标准,但需要搬动患儿,扫描时间长,需要镇静,对于重症监护的新生儿操作性较困难。本研究通过对新生儿行 MRI 检查证明在无窒息的胎儿窘迫新生儿中存在不同程度的脑损伤。

新生儿脑损伤危害较大,临床上早期诊断、早期预防、早期采取措施干预对远期预后有较大影响。目前对新生儿脑损伤的诊断,除脑影像学检查、脑电生理检查、血气分析、CPK-BB、NSE 外,TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-10、NO 等成为研究热点。近些年一些学者已开始研究细胞因子在胎儿窘迫中的作用,以及脑损伤时细胞因子的变化,受此启发,本研究将观察无窒息表现的胎儿窘迫新生儿出生后是否存在脑损伤,并且对脐血中细胞因子 TNF- α 、IL-6 的水平进行检测观察,寻求一种快速方便的检测方法用于诊断无窒息的胎儿窘迫新生儿是存在脑损伤。脐带血采集方便、对新生儿无损伤、不影响新生儿的抢救及治疗,有利于早期发现脑损伤,便于对新生儿采取积极措施。因此,脐血 TNF- α 、IL-6 可作为一种快速方便的检测指标供临床使用。

白细胞介素-6 (Inter leukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 作为炎症介质和免疫调节因子,在机体细胞功能调节、免疫和炎症反应等方面起着重要作用,参与机体的病理生理过程^[7]。TNF- α 可以诱导星形胶质细胞和神经元的增殖和分化,还可以诱导 IL-6 等其他因子的产生^[8]。TNF- α 也具有双重作用,过量时使血脑屏障通透性增加,自由基增多,加重脑损害;而适量时则可促进星形胶质细胞增生^[9]。IL-6 可促进胶质细胞分泌神经营养因子,抑制谷氨酸的兴奋性毒性作用,刺激星形胶质细胞增生,促进损伤神经细胞的修复^[10]。Tanabe K^[11]等研究发现 IL-6 在脑损伤及缺氧中起主要作用,通过免疫调节作用影响中枢神经系统。Li SJ^[12]等制作脑缺氧老鼠模型进行研究发现,血清及脑组织中 TNF- α 及 IL-6 水平在脑组织缺氧后早期均有显著升高,而恢复期有所下降,细胞调亡率与 TNF- α 及 IL-6 水平呈正相关。有研究报道,IL-6 在脑缺血过程中有致炎症损伤作用,并提出可

用于诊断脑损伤的早期可靠指标^[13]。也有报道指出胎儿窘迫可使新生儿脐血 IL-6 及 TNF- α 的水平上升^[14]。Foster 等^[15]报道,在发生窒息的新生儿血中 TNF- α 及 IL-6 的水平明显增加,并与脑 MRI 结果及疾病预后有密切相关。Hate 等^[16]报道,具有胎儿窘迫的新生儿脐血中 TNF- α 及 IL-6 的水平均有所增加,对细胞因子与新生儿脑损伤之间的关系至今国内外未见文献报道。

本实验研究证明在正常新生儿与脑损伤新生儿脐血中细胞因子 TNF- α 、IL-6 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$),ROC 曲线下面积(> 0.5)表明有临床应用价值。脐血 TNF- α 诊断新生儿脑损伤的敏感性为 90.1%,特异性为 80.3%;脐血 IL-6 诊断新生儿脑损伤的敏感性为 81.5%,特异性为 82.5%。同时表明,在有宫内缺氧的新生儿出生后尽管无窒息表现,其已存在不同程度的脑损伤,脐血 IL-6 及 TNF- α 的水平升高可反应是否存在脑损伤,为临床上是否采取相应保护脑损伤的治疗措施,如改善脑循环、脱水、智能和体能康复训练等早期干预措施,对改善新生儿预后有临床价值。

本实验研究表明,当 TNF- α 取 53.23 pg/mL 时,其诊断脑损伤的特异性为 80.3%,灵敏性为 90.1%。当 IL-6 取 156.23 pg/mL 时,其诊断脑损伤的特异性为 82.5%,灵敏性为 81.5%,因此检测脐血中 TNF- α 、IL-6 的水平在诊断无窒息的胎儿窘迫新生儿合并脑损伤方面均有临床意义,可作为临床实验室诊断的新指标。

参考文献:

- [1] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013:118,183.
- [2] 李熙鸿.我国新生儿缺氧缺血性脑病的诊断及治疗[J].实用儿科临床杂志,2010,25(14):1037-1039.
- [3] 叶滨宾.儿科影像诊断与临床.头颅与神经系统卷[M].第1版.北京:人民军医出版社,2009.481-484
- [4] Habek D, Hedek B, Herman R, et al. Fetal hypoxia-etiology and pathophysiology of hypoxia damage[J]. Lijec Vjesn, 2000, 122(3-4): 82-89.
- [5] 杜建丽,杨永秀.胎儿窘迫与围生儿脑损伤的关系研究.[J].中国妇幼保健,2007,14(22):1911-1922.
- [6] 刘莉,刘宁,薛璐等.宫内缺氧 Apgar 评分正常新生儿脑损伤的临床研究[J].天津医药,2009,37(3):217-219.

(上接第 275 页)

- [7] 刘孟元. 细胞因子在神经内分泌免疫调节网络中的作用[J]. 国外医学·免疫学分册, 1993, 6(5): 239.
- [8] Merrill JE. Tumor necrosis factor alpha, interleukin 1 and related cytokines in brain development: normal and pathological[J]. Dev Neurosci, 1992; 14(1): 1-10.
- [9] Saliba E; Henrot A. Inflammatory mediators and neonatal brain damage [J]. Biol Neonate, 2001; 79 (3-4): 224-227.
- [10] 张泽舜, 张亚卓, 王忠诚. 细胞因子在脑外伤早期的变化和对人胚神经干细胞的影响. [J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2003, 8(5): 233-235
- [11] Tanabe K, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, et al. Dexmedetomidine suppresses interleukin-1 β -induced interleukin-6 synthesis in rat glial cells. [J]. Int J Mol Med. 2014 Oct; 34(4): 1032-8.
- [12] 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): 905-9.
- [13] Waje-Andreassen U, Kråkenes J, Ulvestad E, et al. IL-6: an early marker for outcome in acute ischemic stroke. [J]. Acta Neurol Scand, 2005, 111(6): 360-365.
- [14] 赵薇, 杨新文, 方凤等. 不同分娩方式脐血白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 水平的变化及临床意义[J]. 中国实用儿科杂志, 2001, 6(16): 354-355.
- [15] Foster BA, Diekens B, Feriero DM. Human perinatal asphyxia: correlation of neonatal cytokines with MRI and outcome[J]. Dev Neurosci, 2001, 23(3): 213
- [16] Hate T, Kuanluga T, Inada K, et al. Interleukin-6, interleukin 8 and granulocyte elastase in newborns with fetal distress [J]. Gynecol Obstet Invest. 1996, 42 (3): 174-177.

(此文编辑: 秦旭平)