本文引用:尚云,杨卫红,任芳,等. 缺氧缺血性脑病新生儿血清白细胞介素-6 和 S-100β 蛋白水平变化及临床意义[J]. 新乡医学院学报,2017,34(5):378-380. DOI:10.7683/xxyxyxb.2017.05.008.

【临床研究】

# 缺氧缺血性脑病新生儿血清白细胞介素-6 和 S-100β 蛋白水平变化及临床意义

尚 云[1], 杨卫红[1], 任 芳[2], 马慧敏[3], 郭喜霞[4], 唐成和[1]

(1. 新乡医学院第一附属医院新生儿科,河南 卫辉 453100;2. 新乡医学院第一附属医院急诊科,河南 卫辉 453100;3. 新乡医学院第一附属医院耳鼻喉科,河南 卫辉 453100;4. 新乡医学院第一附属医院儿内3科,河南 卫辉 453100)

**摘要: 目的** 探讨缺氧缺血性脑病(HIE)新生儿血清中白细胞介素-6(IL-6)、S-100β 蛋白水平的变化及意义。**方法** 选取2011年2月至2013年2月新乡医学院第一附属医院新生儿科临床确诊的HIE患儿74例为观察组,其中轻度31例,中度26例,重度17例;预后良好32例,预后不良42例;另选取同期正常健康新生儿74例为对照组,于生后48 h应用酶联免疫吸附法检测2组新生儿血清IL-6及S-100β蛋白水平。**结果** 观察组患儿出生后48 h,血清IL-6、S-100β蛋白表达水平均显著高于对照组($P<0.05$);重度HIE组患儿IL-6、S-100β蛋白水平均高于中度HIE组和轻度HIE组,中度HIE组患儿IL-6、S-100β蛋白水平均高于轻度HIE组($P<0.05$);与预后良好HIE患儿比较,预后不良HIE患儿血清IL-6、S-100β蛋白表达水平增高($P<0.05$)。IL-6及S-100β蛋白表达均与HIE严重程度($r=1.071$、0.801,$P<0.05$)及预后存在正相关($r=1.021$、0.742,$P<0.05$)。**结论** IL-6和S-100β蛋白均参与了HIE的病理生理过程,二者在血液中的水平与该病病情程度及预后相关,动态监测二者变化趋势将有助于HIE的病情程度判断及预后评估。

**关键词:** 缺氧缺血性脑病;白细胞介素-6;S-100β

**中图分类号:** R272.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2017)05-0378-03

## Changes of interleukin-6 and S-100β protein in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy and their clinical significance

SHANG Yun[1], YANG Wei-hong[1], REN Fang[2], MA Hui-min[3], GUO Xi-xia[4], TANG Cheng-he[1]

(1. *Department of Neonatology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui* 453100, *Henan Province, China*; 2. *Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui* 453100, *Henan Province, China*; 3. *Department of Otolaryngology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui* 453100, *Henan Province, China*; 4. *The Third Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui* 453100, *Henan Province, China*)

**Abstract: Objective** To investigate the changes and the significance of interleukin-6(IL-6) and S-100β in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy(HIE). **Methods** Seventy-four newborn with HIE in Neonatology Department of the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from February 2011 to February 2013 were selected as observation group, which included 31 cases of mild HIE, 26 cases of moderate HIE, 17 cases of severe HIE; 32 cases of good prognosis, 42 cases of poor prognosis. Seventy-four healthy newborn were selected as control group. The levels of IL-6 and S-100β protein in all samples were measured at postnatal 48 hours by enzyme linked immunosorbent assay method. **Results** The levels of IL-6 and S-100β protein at postnatal 48 hours in observation group were higher than those in control group($P<0.05$). The levels of IL-6 and S-100β protein in severe HIE group were higher than those in moderate HIE group and mild HIE group, while in moderate HIE group they were higher than those in mild HIE group($P<0.05$). The levels of IL-6 and S-100β protein in poor prognosis group were higher than those in favourable prognosis group($P<0.05$). Furthermore, there were positive correlations between the levels of IL-6 and S-100β protein and the clinical grading($r=1.071$, 0.801; $P<0.05$) and prognosis($r=1.021$, 0.742; $P<0.05$). **Conclusion** IL-6 and S-100β protein were involved in the pathophysiological process of HIE. The levels of them were closely related to the severity and disease progression of HIE. Dynamic monitoring the changes of them is conducive to assess the severity and predict the prognosis of HIE.

**Key words:** hypoxic ischemic encephalopathy; interleukin-6; S-100β

**DOI**:10.7683/xxyxyxb.2017.05.008

**收稿日期**:2016-12-28

**基金项目**:河南省卫生厅资助项目(编号:200804053)。

**作者简介**:尚 云(1979-),女,河南新乡人,硕士,主治医师,研究方向:新生儿脑损伤。

**通信作者**:唐成和(1968-),男,河南安阳人,硕士,教授,硕士研究生导师,研究方向:新生儿脑损伤;E-mail:xxshangyun@163.com。

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic ischemic encephalopathy,HIE)是指围生期窒息引起的缺氧、脑血流减少或暂停而导致胎儿或新生儿脑损伤[1]。据统计,我国足月新生儿 HIE 发病率为 1‰ ~ 3‰,早产儿达 60%,其中 15% ~20% 早产儿在新生儿期死亡,25‰早产儿会遗留不同程度的神经系统后遗症,如脑瘫、视听功能异常、认知障碍等,因此,HIE 仍是引起新生儿死亡和伤残的主要原因之一[2-4]。目前,HIE 的发病机制尚不十分明确,但多项研究已证明,细胞因子在其发病机制中起重要作用[5-7],而白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)是脑损伤后炎症反应中关键性调节因子之一。S-100β 被认为是神经胶质的标志蛋白,是脑特异性蛋白及脑胶质细胞损伤的化学标志物[8],本实验通过检测 IL-6 及 S-100β 蛋白在不同程度、不同预后 HIE 患儿血清中的变化,探讨二者与 HIE 病情程度及预后的相关性,为临床早期诊断、判断病情及评价预后提供理论依据。

## 1　资料与方法

**1.1　一般资料**　收集 2011 年 2 月至 2013 年 2 月新乡医学院第一附属医院新生儿科住院的临床确诊的 HIE 患儿 74 例为观察组,男 42 例,女 32 例;剖宫产 33 例,自然分娩 41 例;均为足月儿,胎龄(39.6 ± 2.7)周,体质量(3 591 ±619)g;病情严重程度:轻度 31 例(轻度 HIE 组),中度 26 例(中度 HIE 组),重度 17 例(重度 HIE 组);预后情况[9]:预后良好 32 例,预后不良 42 例;HIE 病例均依据中华医学会儿科学分会新生儿学组 HIE 临床诊断标准和分度标准[10]。选取同期本院出生正常健康足月新生儿 74 例为对照组,其中男 44 例,女 30 例;剖宫产 31 例,自然分娩 43 例;胎龄(39.5 ± 2.9)周,体质量(3 418 ± 524)g;新生儿均无窒息、感染、羊水、胎盘异常及宫内窘迫病史。2 组新生儿性别、胎龄、出生体质量、分娩方式等比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经过新乡医学院第一附属医院医学伦理委员会批准,所有患儿家属签订知情同意书。

**1.2　血清 IL-6 和 S-100β 蛋白水平检测**　均于出生后 48 h 采集 2 组新生儿外周静脉血 3 mL,室温下 3 000 r · $min^{-1}$离心 10 min,收集血清,置于 -20 ℃冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法检测 IL-6 及 S-100β 蛋白水平,所用试剂盒购自美国 LIFEKEY BioMeditech 公司,严格按照说明书步骤进行操作。

**1.3　统计学处理**　应用 SPSS18.0 软件进行统计分析,数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间均数比较采用 $t$ 检验,3 个样本均数的两两比较采用 $q$ 检验,相关性检验采用 Spearman 相关分析,$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2　结果

**2.1　2 组新生儿血清 IL-6 及 S-100β 蛋白水平比较**　对照组和观察组新生儿血清 IL-6 水平分别为(9.18 ± 1.27)、(39.94 ± 4.46)ng · $L^{-1}$,观察组新生儿血清 IL-6 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($t = 3.821$,$P < 0.001$);对照组和观察组新生儿血清 S-100β 蛋白水平分别为(1.12 ± 0.15)、(8.04 ± 0.71)ng · $L^{-1}$,观察组新生儿血清 S-100β 蛋白水平显著高于对照组,差异有统计学意义($t = 4.226$,$P < 0.001$)。

**2.2　不同程度 HIE 患儿血清 IL-6 及 S-100β 蛋白水平比较**　结果见表 1。重度 HIE 组患儿血清 IL-6、S-100β 蛋白水平均高于中度 HIE 组和轻度 HIE 组($q_{IL\text{-}6} = 5.25$,$q_{IL\text{-}6} = 6.88$,$P < 0.05$;$q_{S\text{-}100\beta} = 3.97$,$q_{S\text{-}100\beta} = 5.37$,$P < 0.05$),中度 HIE 组患儿血清 IL-6、S-100β 蛋白水平均高于轻度 HIE 组($q_{IL\text{-}6} = 4.91$,$q_{S\text{-}100\beta} = 3.61$,$P < 0.05$)。

**表 1　不同疾病程度 HIE 患儿血清 IL-6 及 S-100β 蛋白水平比较**

**Tab.1　Comparison of IL-6 and S-100β protein in blood serum among different degree of HIE**　($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | $n$ | IL-6/(ng · $L^{-1}$) | S-100β/(ng · $L^{-1}$) |
|---|---|---|---|
| 轻度 HIE 组 | 31 | 11.15 ± 3.18[ab] | 4.73 ± 1.69[ab] |
| 中度 HIE 组 | 26 | 23.68 ± 2.19[a] | 7.46 ± 1.19[a] |
| 重度 HIE 组 | 17 | 40.53 ± 3.25 | 11.92 ± 2.25 |

注:与重度组比较[a]$P < 0.05$;与中度组比较[b]$P < 0.05$。

**2.3　不同预后 HIE 患儿血清 IL-6 及 S-100β 蛋白水平比较**　预后良好 HIE 患儿和预后不良 HIE 患儿血清 IL-6 水平分别为(19.59 ± 2.94)、(37.75 ± 4.24)ng · $L^{-1}$,预后不良 HIE 患儿血清 IL-6 水平高于预后良好 HIE 患儿,差异有统计学意义($t = 3.433$,$P < 0.05$);预后良好 HIE 患儿和预后不良 HIE 患儿血清 S-100β 水平分别为(5.74 ± 0.96)、(10.23 ± 2.37)ng · $L^{-1}$,预后不良 HIE 患儿血清 S-100β 水平高于预后良好 HIE 患儿,差异有统计学意义($t = 2.396$,$P < 0.05$)。

**2.4　IL-6、S-100β 蛋白水平与 HIE 严重程度和预后的相关性**　血清中 IL-6、S-100β 蛋白水平均与 HIE 严重程度存在正相关($r = 1.071$、$0.801$,$P < 0.05$),且与 HIE 患儿预后存在正相关($r = 1.021$、$0.742$,$P < 0.05$)。

## 3　讨论

研究证明,免疫系统尤其是炎性细胞因子与 HIE 的发生密切相关[4-6],脑缺血再灌注后的自由基及钙超载是引起 HIE 的重要环节[11],而脑组织局部过度炎性反应是引发脑缺血再灌注的病因,所以,细

胞因子在这个病理过程中起着非常重要的作用。IL-6 是一种多效性细胞因子,主要由 T、B 细胞和单核细胞等产生,在宿主对感染和组织损伤的调节中担任重要角色,特别在脑损伤后炎性反应中,IL-6 是关键性调节因子之一。IL-6 对神经系统作用是双向的,低水平的 IL-6 是维持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,但高水平时对中枢神经系统又有毒性作用。缺氧缺血性脑损伤时颅内 IL-6 水平迅速升高,活性增强,进而导致中枢神经细胞水肿和坏死[12]。LI 等[13]研究显示,IL-6 不仅参与了 HIE 病理生理过程,并与病情程度及预后密切相关。本研究结果表明,HIE 患儿血清 IL-6 表达水平显著增高,且随着病情程度加重逐渐增高,预后不良患儿血清 IL-6 的表达水平高于预后良好患儿,与 LI 等[13]研究结果一致。

星形胶质细胞的活化是新生儿脑损伤后引发中枢神经系统的重要改变之一,是中枢神经系统对各种损伤因子造成损伤的修复反应。S-100 蛋白是神经组织蛋白的一种,是一种酸性钙结合蛋白[14],由 α 和 β 2 个亚基组成,S-100β 蛋白主要分布在中枢神经胶质细胞中,由其合成和分泌,生物半衰期为 0.5 h,正常情况下血清中含量甚微。研究显示,血清 S-100β 蛋白水平首先取决于脑损伤的范围和严重程度,当中枢神经系统发生病变或损伤时,S-100β 蛋白从细胞液中渗出进入脑脊液,再通过受损血脑屏障进入血液中,导致外周血液中 S-100β 蛋白水平升高,提示 HIE 患儿的神经元及神经胶质细胞均受到损伤,故 S-100β 蛋白是神经胶质细胞的标志蛋白,也是中枢神经系统损伤特异及灵敏的生物化学指标[15-16]。本研究结果表明,HIE 患儿血清 S-100β 蛋白表达水平显著增高,且随着病情严重程度加重逐渐增高,预后不良 HIE 患儿血清中 S-100β 蛋白表达高于预后良好患儿。故临床上遇有缺氧缺血病史并有神经系统症状和体征的患儿,检测外周血 S-100β 蛋白水平的变化,有助于了解患儿有无神经元及神经胶质细胞损伤[17]。

本研究结果显示,血清中 IL-6、S-100β 蛋白水平均与 HIE 程度及预后存在正相关关系。因此,对于有窒息缺氧史的新生儿,联合检测 IL-6 与 S-100β 蛋白变化有助于判断 HIE 发病程度及预后。

总之,IL-6 和 S-100β 蛋白与 HIE 临床病情程度及预后一致,可以作为脑损伤的观察指标,对早期诊断、病情评估以及判断预后有一定的指导意义。

**参考文献:**


[1] VOLPE J J. Neonatal encephalopathy: an inadequate term for hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Ann Neurol*, 2012, 72(2): 156-166.

[2] 贾系群,刘翠青,夏耀方,等. 振幅整合脑电图在新生儿缺氧缺血性脑病早期诊断及预后评估中的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(14):1102-1105.

[3] 张渊韬,姜泓,李兴珍,等. 新生儿缺氧缺血性脑损伤保护性策略研究进展[J]. 新乡医学院学报,2016,33(11):1002-1006.

[4] 贾雯,李清平,董文斌,等. 不同亚低温时间窗治疗新生儿缺氧缺血性脑病的对比研究[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(14):1076-1080.

[5] LIU F, MCCULLOUGH L D. Inflammatory responses in hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(9): 1121-1130.

[6] BONESTROO H J, NIJBOER C H, VAN VELTHOVEN C T, *et al*. Cerebral and hepatic inflammatory response after neonatal hypoxia-ischemia in newborn rats[J]. *Dev Neurosci*, 2013, 35(2/3): 197-211.

[7] PIMENTEL V C, GOMES J L, ZANINI D, *et al*. Evaluation of acetylcholinesterase and adenosine deaminase activities in brain and erythrocytes and proinflammatory cytokine levels in rats submitted to neonatal hypoxia-ischemia model[J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 378(1/2): 247-255.

[8] ENNEN C S, HUSIMAN T A, SAVAGE W J, *et al*. Glial fibrillary acidic protein as a biomarker for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy treated with whole-body cooling[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 205(3): 251.

[9] SHANG Y, MU L, GUO X, *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.

[10] 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.

[11] 鲁旭,姜泓,张渊韬. 新生儿缺氧缺血性脑病发病机制研究进展[J]. 新乡医学院学报,2016,33(10):927-929.

[12] VAN LAERHOVEN H, DE HAAN T R, OFFRINGA M, *et al*. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review[J]. *Pediatrics*, 2013, 131(1): 88-98.

[13] LI S J, LIU W, WANG J L, *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*, 2014, 18(6): 905-909.

[14] 吴俭,金国强,杨利丽,等. 复方丹参注射液对感染性休克大鼠脑损伤时一氧化氮、B-细胞淋巴瘤-2 蛋白及 S100 的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志,2014,29(10):758-760.

[15] BLOOMFIElD S M, MCKINNEY J, SMITH L, *et al*. Reliability of S100β in predicting severity of central nervous system injury[J]. *Neurocrit Care*, 2007, 6(2): 121-138.

[16] 邱洁. 新生儿脑损伤生物学标志物研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志,2017,32(2):91-95.

[17] 裴血梅,高然,张国英,等. 促红细胞生成素对新生儿缺氧缺血性脑病患儿血清 NSE 和 S-100B 的影响[J]. 中国当代儿科杂志,2014,16(7):705-708.


(本文编辑:杨 博 英文编辑:杨 博)