

## 颅内出血新生儿血清白细胞介素 6 及肿瘤坏死因子 $\alpha$ 水平变化及临床意义

王婧

(新疆生产建设兵团第十三师红星医院儿科, 新疆 哈密 839000)

**摘要:**目的 探讨颅内出血新生儿血清白细胞介素 6(IL-6)及肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平变化及临床意义。方法 选择 2017 年 2 月—2019 年 5 月本院收治的新生儿颅内出血 86 例为观察组,另选择同期在本院分娩的健康新生儿 43 例为对照组,采用酶联免疫吸附测定法检测两组患儿血清 IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平并进行比较;观察组根据出血量、出血部位及预后情况进一步分组,评价不同出血量、不同出血部位、不同预后情况患儿血清 IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平的差异。结果 观察组患儿 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平为(45.47 $\pm$ 5.36) ng/L 和(83.49 $\pm$ 5.16) pg/ml,高于对照组的(2.14 $\pm$ 0.48) ng/L 和(10.78 $\pm$ 0.24) pg/ml,差异有统计学意义( $P < 0.001$ );观察组中出血亚组患儿的 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平排序为少量出血组 < 中量出血组 < 大量出血组,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.001$ );痊愈组的 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平为(22.18 $\pm$ 3.76) ng/L 和(61.46 $\pm$ 4.73) pg/ml,低于未痊愈组的(53.78 $\pm$ 6.24) ng/L 和(107.39 $\pm$ 7.92) pg/ml,差异有统计学意义( $P < 0.001$ );不同出血部位组患儿 IL-6、TNF- $\alpha$  水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 血清 IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平检测对新生儿颅内出血的病情及预后评估具有重要价值。

**关键词:**新生儿;颅内出血;白细胞介素 6;肿瘤坏死因子  $\alpha$

中图分类号:R722.151

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2020)01-0076-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2020.01.018

### Level changes and clinical significance of serum interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha in neonates with intracranial hemorrhage

Wang Jing

(Xinjiang Production and Construction Corps 13 division Red Star Hospital, Hami 839000, Xinjiang, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the changes and clinical significance of serum interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) in neonates with intracranial hemorrhage. **Methods** Eighty-six neonates with intracranial hemorrhage who were treated in our hospital from February 2017 to May 2019 were selected as the observation group, and 43 healthy neonates born in our hospital at the same period were chosen as the control group. The enzyme linked immunosorbent assay was used to determine serum IL-6 and TNF- $\alpha$  in neonates of the two groups and comparison of them between the two groups was conducted. The observation group was further sub-grouped according to bleeding amount, bleeding position and the prognosis. The differences of serum IL-6 and TNF- $\alpha$  levels in neonates with different bleeding amount, bleeding location and prognosis were evaluated. **Results** The levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  in the observation group were (45.47 $\pm$ 5.36) ng/L and (83.49 $\pm$ 5.16) pg/ml which were higher than those of (2.14 $\pm$ 0.48) ng/L and (10.78 $\pm$ 0.24) pg/ml in the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.001$ ). The serum levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  in neonates of the bleeding subgroup in the observation group ranged as less bleeding group < medium

bleeding group < large bleeding group, the difference was statistically significant ( $P < 0.001$ ). The neonates of recovery group had lower IL-6 and TNF- $\alpha$  levels of  $(22.18 \pm 3.76)$  ng/L and  $(61.46 \pm 4.73)$  pg/ml than the non-recovery group of  $(53.78 \pm 6.24)$  ng/L and  $(107.39 \pm 7.92)$  pg/ml, the difference was statistically significant ( $P < 0.001$ ). Comparison of IL-6 and TNF- $\alpha$  level among different bleeding position groups showed no statistically significant difference ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The serum IL-6 and TNF- $\alpha$  detection has important value for disease condition and prognosis evaluation of neonates with intracranial hemorrhage.

**Key words:** neonate; intracranial hemorrhage; interleukin-6; tumor necrosis factor alpha

颅内出血(intracranial hemorrhage, ICH)系脑血管破裂引起血液外溢至颅腔所致,又称为出血性脑卒中或出血性脑血管病<sup>[1]</sup>。新生儿颅内出血主要由产伤或缺氧引起,是新生儿常见的一种颅内病变,严重威胁着新生儿的生命安全,对其健康发育造成严重不良影响。颅内出血后一方面血肿压迫脑组织及占位效应导致的脑组织损伤,另一方面各种炎性细胞因子介导的急性炎症反应可导致继发性脑损伤<sup>[2-3]</sup>。已有大量临床研究<sup>[4-5]</sup>证实,成人颅内出血患者血清白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)及肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平与健康人群比较明显增加,是成人急性脑出血的危险因素。目前国内关于颅内出血新生儿血清IL-6及TNF- $\alpha$ 水平变化的研究较为罕见。本研究以健康新生儿为对照,分析颅内出血新生儿血清IL-6及TNF- $\alpha$ 水平变化情况,并比较不同出血量、不同出血部位、不同预后情况患儿血清IL-6及TNF- $\alpha$ 水平的差异,旨在探明新生儿颅内出血血清IL-6及TNF- $\alpha$ 水平早期检测的临床价值,以期为临床提供参考。

## 1 资料和方法

1.1 一般资料 选择2017年2月—2019年5月本院收治的新生儿颅内出血86例为观察组。观察组纳入标准:①根据临床表现并结合颅脑CT检查明确诊断,符合第4版《实用新生儿学》<sup>[6]</sup>中的新生儿颅内出血诊断标准;②患儿家属签署知情同意书。排除标准:①合并心肝肾疾病及自身免疫性疾病者;②伴呼吸窘迫综合征、缺血缺氧性脑病、重度窒息、重症感染者;③预后生存时间 $\leq 8$  h者;④未完成本研究中所有观察项目者。86例患儿中,男49例,女37例;胎龄36~42周,平均 $(38.74 \pm 2.16)$ 周;出生体重2718~3654 g,平均 $(3183.86 \pm 274.65)$  g;出生至确诊时间12~68 h,平均 $(29.85 \pm 6.52)$  h;少量出血( $< 15$  ml)22例,中量出血(15~30 ml)35例,大量出血( $> 30$  ml)29例;出血部位:脑室内9例,硬膜下10例,脑实质24例,蛛网膜下腔43例。另随机抽取同期在本院分娩的健康新生儿43例为对照组,其中男24例,女19例;胎龄35~42周,平均 $(38.13 \pm 2.24)$ 周;出生体重2735~3618 g,平均 $(3173.24 \pm 281.72)$  g。两组性别、胎龄及出生

体重比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

1.2 方法 入院后,采用美国GE 64排螺旋CT机进行横断面检查,扫描层厚度为6 mm,层距为6 mm。观察组患者于治疗前及治疗7 d后,对照组于体检时分别于清晨空腹抽取静脉血5 ml,置于室温下保存0.5~1 h后在1000 r/min下离心30 min,吸取血清置于4℃在3000 r/min下离心10 min,然后取上清置于-20℃冰箱保存待测。IL-6及TNF- $\alpha$ 水平检测:采用酶联免疫吸附法(Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay, ELISA)<sup>[7]</sup>检测标本血清中IL-6及TNF- $\alpha$ 水平,试剂盒均购于上海超研生物科技有限公司,操作严格按照试剂盒说明及其所提供的相应资料说明进行。观察组治疗方法:给予综合治疗措施,包括抗惊厥、给予营养细胞、降低颅内压及止血治疗,如果有必要则待病情稳定后给予高压氧治疗。

1.3 观察指标 ①观察组治疗前IL-6、TNF- $\alpha$ 水平与对照组比较,评价新生儿颅内出血患儿与健康新生儿IL-6、TNF- $\alpha$ 水平的差异。②出血量按照多田氏计算公式进行计算,即 $V = \pi/6 \times A \times B \times C$ ,A为血肿最大程度,B为同一层面与A垂直的最大宽径,C为血肿层面数。观察组根据出血量的不同分为少量出血组(出血量 $< 15$  ml,22例)、中量出血组(出血量为15~30 ml,35例)和大量出血组(出血量 $> 30$  ml,29例),比较不同组患儿IL-6、TNF- $\alpha$ 水平的差异,评价新生儿颅内出血患儿IL-6、TNF- $\alpha$ 水平与出血量的关系。③观察组患儿根据出血部位不同分为脑室内出血组9例、硬膜下出血组10例、脑实质出血组24例、蛛网膜下腔出血组43例,比较不同组患儿IL-6、TNF- $\alpha$ 水平的差异,评价新生儿颅内出血患儿IL-6、TNF- $\alpha$ 水平与出血部位的关系。④观察组患儿治疗7 d后根据预后情况分为痊愈组(治疗后临床症状及体征全部消失,58例)和未痊愈组(治疗后颅内高压症状明显改善但仍存在各种神经系统症状及体征、颅内高压症状无明显改善或加重或死亡,28例),比较两组患儿治疗前后IL-6、TNF- $\alpha$ 水平差异。

1.4 统计学方法 本研究中的数据资料均采用SPSS 18.0进行统计分析,数据资料首先进行正态性检验均

符合正态分布, 计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )描述, 两组计量资料比较采用配对  $t$  检验, 多组计量资料比较采用方差分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组患儿 IL-6、TNF- $\alpha$  水平与对照组比较  
观察组患儿 IL-6、TNF- $\alpha$  水平均明显高于对照组, 组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ), 见表 1。

表 1 观察组患儿 IL-6、TNF- $\alpha$  水平与对照组比较

组别	<i>n</i>	IL-6/(ng · L <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ /(pg · ml <sup>-1</sup> )
观察组	86	45.47 ± 5.36	83.49 ± 5.16
对照组	43	2.14 ± 0.48	10.78 ± 0.24
<i>t</i>		52.802	92.171
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注: 表内计量资料数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示

2.2 观察组不同出血量患儿 IL-6、TNF- $\alpha$  水平比较  
不同出血量组患儿 IL-6、TNF- $\alpha$  水平比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 中量出血组及大量出血组与少量出血组比较、大量出血组与中量出血组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。见表 2、图 1。

表 2 不同出血量组患儿 IL-6、TNF- $\alpha$  水平比较

组别	<i>n</i>	IL-6/(ng · L <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ /(pg · ml <sup>-1</sup> )
大量出血组	29	76.84 ± 6.75	121.65 ± 7.28
中量出血组	35	46.38 ± 5.42 <sup>a</sup>	84.93 ± 5.32 <sup>a</sup>
少量出血组	22	28.97 ± 2.34 <sup>ab</sup>	51.48 ± 4.24 <sup>ab</sup>
<i>F</i>		38.729	55.873
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注: ①与大量出血组比较, a:  $P < 0.05$ ; 与中量出血组比较, b:  $P < 0.01$ ; ②表内计量资料数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示

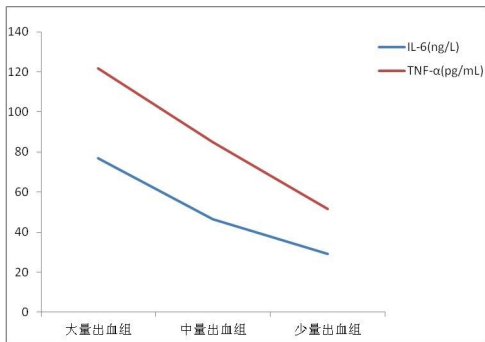


图 1 不同出血量组患儿 IL-6、TNF- $\alpha$  水平比较

2.3 观察组不同出血部位患儿 IL-6、TNF- $\alpha$  水平比较  
不同出血部位组患儿 IL-6、TNF- $\alpha$  水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 3、图 2。

表 3 不同出血部位患儿 IL-6、TNF- $\alpha$  水平比较

组别	<i>n</i>	IL-6/(ng · L <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ /(pg · ml <sup>-1</sup> )
脑室内出血组	9	46.13 ± 5.27	80.36 ± 5.88
硬膜下出血组	10	45.32 ± 5.19	85.25 ± 6.12
脑实质出血组	24	48.33 ± 5.46	81.38 ± 6.07
蛛网膜下腔出血组	43	44.28 ± 4.92	79.44 ± 5.43
<i>F</i>		1.083	1.342
<i>P</i>		0.374	0.326

注: 表内计量资料数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示

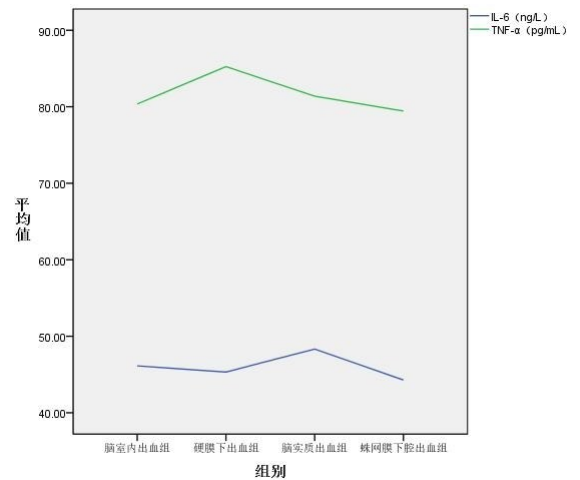


图 2 观察组不同出血部位患儿 IL-6、TNF- $\alpha$  水平比较

2.4 不同预后患儿 IL-6、TNF- $\alpha$  水平比较  
痊愈组患儿 IL-6、TNF- $\alpha$  水平低于未痊愈组, 组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ), 见表 4。

表 4 不同预后颅内出血新生儿 IL-6、TNF- $\alpha$  水平比较

组别	<i>n</i>	IL-6/(ng · L <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ /(pg · ml <sup>-1</sup> )
痊愈组	58	22.18 ± 3.76	61.46 ± 4.73
未痊愈组	28	53.78 ± 6.24	107.39 ± 7.92
<i>t</i>		29.204	33.573
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注: 表内计量资料数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示

3 讨论

新生儿颅内出血是临床上常见的神经系统疾病, 颅内出血后因血肿的占位效应引起微循环障碍, 导致病灶周围脑组织损伤, 加上水肿等原因极易引起脑缺氧缺血。若患儿出血量较大或诊治不及时, 可累及脑干导致脑干功能受损, 最终影响运动及感知中枢, 遗留不同程度的运动功能及感知功能障碍等神经系统后遗症<sup>[8]</sup>。因此, 在新生儿颅内出血的临床治疗中, 早期评估出血后的脑损伤程度及预后情况对治疗决策具有重要的意义。

新生儿在发生颅内出血后在应激状态下血清中的炎性细胞因子水平会出血急剧升高, 进而引起颅内出

血后继发脑损伤。IL-6在神经系统中主要由神经胶质细胞合成和分泌而来,其参与了机体损伤及防御的过程,是一种具有多重调节功能的细胞因子,可发挥调节神经体液的作用<sup>[9]</sup>。机体在正常情况下IL-6的含量水平较低,其含量升高通常与肿瘤、炎症反应及机体自身免疫疾病的发生及进展相关<sup>[10]</sup>。颅内出血发生后数分钟内神经胶质细胞即可被激活,激活后的神经胶质细胞可分泌大量的IL-6;IL-6水平的升高一方面可直接诱导神经细胞凋亡从而加重脑组织损伤程度,另一方面可增加白细胞与内皮细胞的黏附性,引起血管内皮细胞损伤增加了血脑屏障通透性,并释放大量自由基,导致神经细胞的凋亡及加重脑水肿形成<sup>[11]</sup>。本研究显示:观察组患儿血清IL-6水平明显高于对照组,观察组患儿随出血量的增加IL-6水平明显升高,痊愈患儿治疗前的IL-6水平低于未痊愈患儿,且组间比较差异有统计学意义。这提示:新生儿颅内出血后IL-6水平明显升高,IL-6可能参与了其发病过程,早期检测IL-6水平对新生儿颅内出血病情及预后评估具有重要价值。

TNF- $\alpha$ 是一种由单核巨噬细胞产生的具有多效应及广泛生物活性的炎性细胞因子,可促进炎症反应进而在免疫及非免疫系统中发挥重要调节作用<sup>[12]</sup>。TNF- $\alpha$ 在正常情况下具有抗感染及抗肿瘤的作用,但如果机体发生病理损伤,TNF- $\alpha$ 持续大量释放并参与疾病炎症反应的进展过程。脑组织中TNF- $\alpha$ 主要由胶质细胞合成与分泌而来,颅内出血使血管内皮细胞受到损伤并破坏血脑屏障,引起继发性脑损伤并诱导TNF- $\alpha$ 大量分泌,诱导脑细胞凋亡且加重脑缺血性损伤<sup>[13]</sup>。本研究结果显示:观察组患儿治疗前血清TNF- $\alpha$ 水平明显高于对照组,观察组患儿随着出血量的增加TNF- $\alpha$ 水平也明显升高,血清TNF- $\alpha$ 水平大量出血组>中量出血组>少量出血组,痊愈患儿TNF- $\alpha$ 水平低于未痊愈患儿,且组间比较差异均有统计学意义。这提示:新生儿颅内出血后TNF- $\alpha$ 水平明显升高,TNF- $\alpha$ 可能参与了其发病过程,早期检测TNF- $\alpha$ 水平对新生儿颅内出血病情及预后评估具有重要价值。

另外本研究还显示,观察组患儿中,不同出血部位组患儿血清IL-6和TNF- $\alpha$ 水平比较差异无统计学意义。提示颅内出血患儿血清IL-6和TNF- $\alpha$ 水平与出血部位无关,说明早期检查新生儿颅内出血患儿血清IL-6和TNF- $\alpha$ 水平对评估出血部位不具有敏感性。

综上所述,新生儿颅内出血患儿血清IL-6和TNF- $\alpha$ 水平较健康新生儿明显升高,出血量越大,血

清IL-6和TNF- $\alpha$ 水平越高,血清IL-6和TNF- $\alpha$ 水平越低,患儿预后越好,早期检测新生儿血清IL-6和TNF- $\alpha$ 水平对新生儿颅内出血患儿病情及预后评估具有重要意义。

#### 参考文献:

- [1] 刘瑛娜,詹一,章华米,等.出血性和缺血性脑卒中发病情况分析[J].心脑血管病防治,2014,14(3):238-239.
- [2] 俞丽君,林振浪.新生儿颅内出血后脑积水的治疗方法评价[J].临床儿科杂志,2014,32(3):201-205.
- [3] 李萍,赵树明,胡亚男,等.脑出血发病机制研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(2):214-215.
- [4] Szpecht D, Szymankiewicz M, Seremak-Mrozikiewicz A, et al. The role of genetic factors in the pathogenesis of neonatal intraventricular hemorrhage[J]. Folia Neuropathol, 2015, 53(1): 1-7.
- [5] Havrdova E, Horakova D, Kovarova I. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trial results and considerations for use[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2015, 8(1): 31-45.
- [6] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2011:25-26.
- [7] 白云秀,白鹤,柴丹,等.颅内出血患者血清IL-6、TNF- $\alpha$ 变化在法医临床鉴定中的意义[J].中国法医学杂志,2016,31(4):379-381.
- [8] Winkelhorst D, Kamphuis MM, de Kloet LC, et al. Severe bleeding complications other than intracranial hemorrhage in neonatal alloimmune thrombocytopenia: a case series and review of the literature[J]. Transfusion, 2016, 56(5): 1230-1235.
- [9] Bansal S, Kebede T, Dean NP, et al. Predictors of acute symptomatic seizures after intracranial hemorrhage in infants[J]. Pediatr Crit Care Med, 2014, 15(8): 750-755.
- [10] Tanaka T, Narazaki M, Ogata A, et al. A new era for the treatment of inflammatory autoimmune diseases by interleukin-6 blockade strategy [J]. Semin Immunol, 2014, 26(1): 88-96.
- [11] 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.
- [12] 黄莹,庞静,覃春艳,等. TNF- $\alpha$ 对A549细胞MMPs和TIMPsmRNA的影响[J].右江民族医学院学报,2019,41(1):1-5.
- [13] 刘艳红,赵先锋,贾美云,等.新生儿颅内出血患儿血清IL-6、TNF- $\alpha$ 变化的临床研究[J].中国儿童保健杂志,2014,22(7):733-735.

收稿日期:2019-09-11;修回日期:2019-09-27