

血清 S100 β 联合 IL-6 在新生儿窒息后脑损伤的临床价值

赵悦悦, 蒋晓宏

(安徽医科大学附属巢湖医院新生儿科, 安徽 合肥 230000)

摘要:目的 检测中枢神经特异蛋白 β (S100 β)与白细胞介素-6(IL-6)在不同程度窒息新生儿血清中的表达,探讨其与新生儿窒息后脑损伤的相关性。方法 选取2020年7月-2021年8月于安徽医科大学附属巢湖医院NICU治疗的61例窒息新生儿为研究对象,根据出生时的Apgar评分分为轻度窒息组(43例)和重度窒息组(18例)。选取同期健康新生儿49例设为对照组。窒息患儿再根据头颅核磁和振幅整合脑电图检查分为脑损伤组(23例)和非脑损伤组(38例)。比较各组新生儿S100 β 、IL-6水平。结果 轻度窒息组和重度窒息组血清S100 β 、IL-6水平高于对照组,且重度窒息组高于轻度窒息组,差异有统计学意义($P<0.05$);脑损伤组S100 β 、IL-6水平高于非脑损伤组,差异有统计学意义($P<0.05$);回归分析显示,S100 β 、IL-6是新生儿脑损伤的影响因素($P<0.05$);S100 β 、IL-6及二者联合检测预测窒息后脑损伤的AUC分别为0.928、0.902、0.962;联合检测的敏感度(91.30%)高于S100 β (82.60%)、IL-6(87.00%)单独检测;特异度(97.40%)高于S100 β (92.10%)和IL-6(78.90%)单独检测。结论 血清S100 β 、IL-6有助于诊断新生儿窒息后脑损伤,且两项指标联合预测的价值较高,对于临床上评估窒息患儿脑损伤具有一定参考价值。

关键词:新生儿窒息;脑损伤;中枢神经特异蛋白 β ;白细胞介素-6;联合检测

中图分类号:R722.12

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.06.027

文章编号:1006-1959(2022)06-0112-04

Clinical Value of serum S100 β Combined with IL-6 in Brain Injury After Neonatal Asphyxia

ZHAO Yue-yue,JIANG Xiao-hong

(Department of Neonatology,Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University,Hefei 230000,Anhui,China)

Abstract: Objective To detect the expression of central nervous specific protein β (S100 β) and interleukin-6 (IL-6) in serum of neonates with different degrees of asphyxia, and to explore its correlation with brain injury after neonatal asphyxia. **Methods** Sixty-one neonates with asphyxia treated in NICU of Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University from July 2020 to August 2021 were selected as the research objects, and they were divided into mild asphyxia group (43 cases) and severe asphyxia group (18 cases) according to Apgar score at birth. 49 healthy newborns were selected as control group. Children with asphyxia were further divided into brain injury group (23 cases) and non-brain injury group (38 cases) according to brain magnetic resonance imaging or amplitude-integrated electroencephalography. The levels of S100 β and IL-6 in each group were compared. **Results** The levels of serum S100 β and IL-6 in the mild asphyxia group and the severe asphyxia group were higher than those in the control group, and those in the severe asphyxia group were higher than those in the mild asphyxia group, with significant difference ($P<0.05$). The levels of S100 β and IL-6 in the brain injury group were higher than those in the non-brain injury group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Regression analysis showed that S100 β and IL-6 were the influencing factors of neonatal brain injury ($P<0.05$). AUCs of S100 β , IL-6 and combined detection for predicting brain injury after asphyxia were 0.928, 0.902 and 0.962, respectively. The sensitivity of combined detection (91.30%) was higher than that of S100 β (82.60%) and IL-6 (87.00%) alone; the specificity (97.40%) was higher than that of S100 β (92.10%) and IL-6 (78.90%). **Conclusion** Serum S100 β and IL-6 are helpful in the diagnosis of brain injury after neonatal asphyxia, and the combined prediction of the two indexes is of high value, which has certain reference value for clinical evaluation of brain injury in children with asphyxia.

Key words: Neonatal asphyxia; Brain injury; Central nervous system specific protein β ; Interleukin-6; Combined detection

新生儿窒息(neonatal asphyxia)导致的缺氧缺血性脑病为新生儿期常见疾病,以足月儿较为常见,窒息缺氧会导致多脏器功能损伤,尤其是针对脑部的损伤更为明显,严重的会导致神经系统永久性后遗症、残疾,甚至死亡^[1]。近年来,国内新生儿脑损伤的诊断和评估主要依据脑电图、头颅影像学检查、颅脑彩色超声等,但头颅影像学检查在不宜被移动、生命体征不平稳的患儿中无法及时进行。颅

脑彩色超声对矢状旁区损伤的检查容易出现错漏。新生儿振幅整合脑电图在亚低温治疗时可能会受抑制^[2]。因此,寻找与新生儿窒息后脑损伤相关联,且早期、有效的检测指标,具有重要的临床意义。既往报道显示,颅脑外科中颅脑损伤程度和预后情况与中枢神经特异蛋白 β (central nervous system specific protein β , S100 β)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)密切相关,且两项指标联合诊断效率高于单独检测。但目前国内外学者关于联合检测血清S100 β 和IL-6应用在不同程度新生儿窒息后脑损伤的研究报道尚少。由此,本研究旨在探讨血清S100 β 、IL-6水平在新生儿窒息以及窒息后脑损伤诊疗中的应用价值,现报道如下。

作者简介:赵悦悦(1994.4-),女,安徽六安人,硕士,住院医师,主要从事新生儿疾病的诊治研究

通讯作者:蒋晓宏(1966.7-),男,安徽合肥人,本科,主任医师,硕士生导师,主要从事新生儿疾病的诊治研究

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 7 月-2021 年 8 月安徽医科大学附属巢湖医院收治的 61 例窒息新生儿为研究对象。将窒息新生儿分为轻度窒息组和重度窒息组。轻度窒息组 43 例,胎龄 37~41⁺6 周,平均胎龄(38.80±1.17)周;出生体重 3.05~3.84 kg,平均出生体重(3.55±0.35)kg;男婴 26 例,女婴 17 例;剖宫产 15 例,顺产 28 例。重度窒息组 18 例,胎龄 37~41⁺6 周,平均胎龄(38.99±0.98)周;出生体重 3.16~3.89 kg,平均出生体重(3.54±0.29)kg;男婴 11 例,女婴 7 例;剖宫产 10 例,顺产 8 例。对照组 49 例,胎龄 37~41⁺6 周,平均胎龄(38.84±1.13)周;出生体重 3.15~3.82 kg,平均出生体重(3.51±0.29)kg;男婴 33 例,女婴 16 例;剖宫产 16 例,顺产 23 例。三组新生儿在胎龄、性别、出生体重、分娩方式比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。本研究符合伦理学标准并经医院伦理委员会审核通过,所有新生儿家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①窒息诊断标准以及分度均参照 2016 年新生儿窒息诊断的专家共识^[9];②经头颅核磁和振幅整合脑电图检查确定脑损伤情况。排除标准:①孕母在分娩前以及生产中接受过对自身或对胎儿中枢神经系统有影响的药物;②患儿存在感染、电解质紊乱情况、神经肌肉类疾病、先天性疾病等情况。

1.3 血清 S100 β 、IL-6 的检测 所有受试者生后 6 h 内取外周静脉血 3~5 ml,采血时避免溶血,取血清保存至-20℃冰箱中备用。S100 β 采用化学发光免疫夹心法检测,检测使用的全自动化学发光测定仪(型号:Maglumi 2000 Plus)和试剂盒(批号:048210111)由深圳市新产业生物医学工程股份有限公司提供;IL-6 采用化学发光免疫夹心法检测,检

测的免疫测定分析仪(型号:cobas e 801)和试剂盒(批号:5008900)由罗氏公司提供。测定时严格按照试剂盒说明书操作。

1.4 新生儿脑损伤的检查 所有受试者于入院后行头颅 MRI、振幅整合脑电图检查,其中发现颅内出血和(或)新生儿缺氧缺血性脑病即为窒息后脑损伤。振幅整合脑电图由两位熟练掌握相关评判知识的新生儿科医生采用足月儿改良 aEEG 评分法从连续性、睡眠-觉醒周期、惊厥发作 3 方面判读是否存在脑损伤。窒息患儿再根据头颅核磁和振幅整合脑电图检查分为脑损伤组(23 例)和非脑损伤组(38 例)。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 24.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较使用单因素方差分析;非正态分布的计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较使用 Kruskal-Wallis H 或 Mann-Whitney U 检验进行;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较用 χ^2 检验;影响因素的确定采用二元 Logistic 回归分析;ROC 曲线分析用以评估 S100 β 、IL-6 对新生儿脑损伤的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组新生儿血清 S100 β 、IL-6 检测比较 轻度窒息组 S100 β 高于对照组($H=-7.447, P<0.001$),重度窒息组 S100 β 高于对照组($H=-7.713, P<0.001$)和轻度窒息组($H=-3.029, P=0.042$),差异有统计学意义;轻度窒息组 IL-6 高于对照组($H=-5.054, P<0.001$);重度窒息组高于对照组($H=-7.805, P<0.001$)和轻度窒息组($H=-3.901, P<0.001$),差异有统计学意义,见表 1。

2.2 脑损伤组与非脑损伤组 S100 β 、IL-6 水平比较 脑损伤组 S100 β 、IL-6 水平高于非脑损伤组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 各组新生儿血清 S100 β 、IL-6 水平比较 $[M(P_{25}, P_{75})]$

组别	n	S100 β (ng/L)	IL-6(pg/ml)
对照组	49	395.00(312.50,450.50)	11.45(9.00,15.40)
轻度窒息组	43	745.00(499.00,995.00) ^a	19.04(15.30,22.40) ^a
重度窒息组	18	1445.50(714.30,2021.80) ^{ab}	33.84(27.30,41.40) ^{ab}
H		84.900	66.910
P		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与轻度窒息组比较,^b $P<0.05$

表 2 脑损伤组与非脑损伤组 S100 β 、IL-6 水平比较 $[M(P_{25}, P_{75})]$

组别	n	S100 β (ng/L)	IL-6(pg/ml)
非脑损伤组	38	621.00(496.80,836.50)	18.86(14.80,21.70)
脑损伤组	23	1168.00(1060.00,1987.00)	30.85(23.20,39.40)
U		63.000	86.000
P		<0.001	<0.001

2.3 Logistic 回归分析 以颅脑损伤(否=0,是=1)作为因变量,以 S100 β 、IL-6 为自变量,行二元 Logistic 回归分析,结果显示 S100 β 、IL-6 是窒息后脑损伤的影响因素($P<0.05$),见表 3。

2.4 S100 β 、IL-6 对评估脑损伤的价值分析 ROC 曲

线分析 S100 β 最佳截断值为 995.000 ng/L,IL-6 最佳截断值是 21.960 pg/ml,对新生儿窒息后脑损伤均具有一定的诊断价值($P<0.05$),联合检测诊断窒息后脑损伤的特异度、敏感度高于单一指标检测($P<0.05$),见表 4、图 1。

表 3 S100 β 、IL-6 对脑损伤影响的二元 Logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	OR	95% CI
S100 β	0.006	0.002	6.024	0.014	1.006	1.001~1.011
IL-6	0.011	0.005	4.887	0.021	1.174	0.934~1.477

表 4 S100 β 、IL-6 对评估脑损伤的价值分析

指标	最佳截断点	敏感度	特异度	95% CI	AUC
IL-6	21.960 pg/ml	0.870	0.789	0.824~0.979	0.902
S100 β	995.000 ng/L	0.826	0.921	0.860~0.996	0.928
S100 β 联合 IL-6	/	0.913	0.974	0.911~1.014	0.962

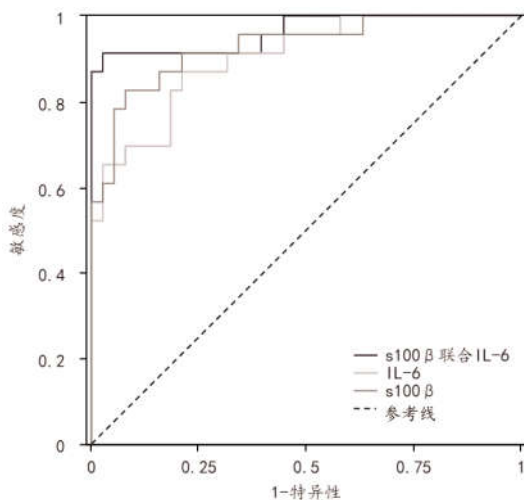


图 1 ROC 曲线分析血清 S100 β 、IL-6 评估窒息后脑损伤新生儿的价值

3 讨论

新生儿窒息每年在全世界造成近百万婴儿死亡,约占新生儿死亡率的 1/4^[4,5]。目前,新生儿窒息对多脏器功能的损伤已受到国内外学者的广泛关注,尤其在脑损伤方面的研究日益受到重视。临床工作中习惯使用大脑特异性生物标记物来检测,但有许多异质因素会影响测试结果^[6]。因此,结合两种或两种以上的生物标志物来建立一个优化方案,有助于更加全面地去了解新生儿脑损伤的病理状态。

S100 β 是一种钙结合蛋白,是 S100 家族中最具活性的成员,在脑中含量远高于其他组织,是神经系统特异性蛋白。它广泛分布于脑组织的神经胶质细胞中,与神经细胞的增殖、分化、凋亡过程有着密切联系^[7,8]。相关研究发现^[9],S100 β 对神经元具有双向

作用,低浓度的 S100 β 刺激轴突生长,但高浓度的 S100 β 损害神经元的生长发育。另有研究表明^[10,11],当脑部受到重大损伤时,神经胶质细胞快速合成、分泌 S100 β ,同时神经胶质细胞破裂增多,使得脑脊液 S100 β 水平升高,当血脑屏障被破坏时,再次入血,此时血液里的 S100 β 水平迅速上升。IL-6 是一种功能广泛的多效性细胞因子,主要由位于脑室边缘区域的星形胶质细胞产生,而在其他脑区,如下丘脑、海马、大脑皮层或某些脑干结构,IL-6 主要由神经元产生^[12]。IL-6 是窒息发生后导致缺血缺氧性脑病发病时较为明确的细胞因子之一^[13,14],脑组织一旦出现缺血缺氧情况,通过 MEK/ERK 途径促进脑动脉壁上的单核巨噬细胞大量分泌核因子- κ B、肿瘤坏死因子- α 等,这些因子可直接在多种细胞上发挥作用,促进 IL-6 的释放,且随着窒息程度的增加以及脑损伤的发生,其释放水平随之升高^[15,16]。本研究显示,发生窒息的患儿血清 S100 β 、IL-6 水平高于对照组,表明血清 S100 β 、IL-6 均参与新生儿窒息病情的发展过程,且随着窒息程度的加重,患儿血清中 S100 β 、IL-6 水平呈现升高趋势,其中重度窒息组 S100 β 、IL-6 水平高于轻度窒息组,与既往报道一致^[17,18]。本研究中脑损伤组新生儿 S100 β 、IL-6 水平高于非脑损伤组。通过二元 Logistic 回归分析显示,血清 S100 β 、IL-6 是新生儿脑损伤的影响因素,与孙艳娟等^[19],陈晓玲等^[20]报道一致。通过绘制 ROC 曲线分析得出:S100 β 预测脑损伤的 AUC 为 0.928,敏感度为 82.60%,特异度为 92.10%;IL-6 的 AUC 为 0.902,敏感度为 87.00%,特异度为 78.90%;且

S100 β 联合 IL-6 水平预测新生儿窒息后脑损伤的 AUC 最大,其敏感度和特异度均最高。这说明单独检测 S100 β 或 IL-6 水平预测窒息患儿脑损伤的发生具有一定的局限性,当两项指标联合检测时有助于提高脑损伤评估的准确性。

综上所述,血清 S100 β 、IL-6 水平有助于判断新生儿窒息程度以及窒息后的脑部进展,对于预测新生儿脑损伤具有重要的临床意义。但本研究样本量偏小,可能存在一定误差,需进一步扩大样本量进行研究。

参考文献:

[1]朱芮,甘雨茹,盛鄂湘,等.新生儿窒息后血清脑钠肽和 N 末端脑钠肽前体水平与窒息程度的关系[J].武汉大学学报(医学版),2018,39(1):120-123.
[2]中华医学会儿科学分会围产专业委员会.新生儿振幅整合脑电图临床应用专家共识[J].中华新生儿科杂志,2019,34(1):3-7.
[3]虞人杰,叶鸿瑁,朱建幸,等.新生儿窒息诊断的专家共识[J].中华围产医学杂志,2016,19(1):3-6.
[4]Weldearegay HG,Abrha MW,Hilawe EH,et al.Quality of neonatal resuscitation in Ethiopia: implications for the survival of neonates[J].BMC Pediatr,2020,20(1):129.
[5]Ayebare E,Ndeez G,Hjelmstedt A,et al.Health care workers' experiences of managing foetal distress and birth asphyxia at health facilities in Northern Uganda [J].Reprod Health,2021,18(1):29.
[6]宋健楠,孙义,张析哲,等.大鼠脑缺血/再灌注后血清 S100 β 蛋白对脑损伤的诊断价值[J].实用医技杂志,2016,23(3):238-240.
[7]刘新生,李时光,王昆,等.NSE、S100 蛋白及 PCT 在寻常脑炎中的鉴别价值[J].中华全科医学,2020,18(1):37-40.
[8]Sakdejayont S,Pruphetkaew N,Chongphattarot P,et al. Serum S100beta as a predictor of severity and outcomes for mixed subtype acute ischaemic stroke [J].Singapore Med J, 2020,61(4):206-211.
[9]Branco JP,Oliveira S,Sargento-freitas J,et al.S100beta Protein as a Predictor of Poststroke Functional Outcome: A Prospective

Study[J].J Stroke Cerebrovasc Dis,2018,27(7):1890-1896.
[10]Golden N,Mahadewa TGB,Aryanti C,et al.S100B Serum Level as a Mortality Predictor for Traumatic Brain Injury: A Meta-Analysis [J].Open Access Maced J Med Sci,2018,6(11): 2239-2244.
[11]Winter CD,Whyte T,Cardinal J,et al.Re-exposure to the hypobaric hypoxic brain injury of high altitude: plasma S100B levels and the possible effect of acclimatisation on blood-brain barrier dysfunction[J].Neurol Sci,2016,37(4):533-539.
[12]Sumanovic-glamuzina D,Culo F,Culo MI,et al.A comparison of blood and cerebrospinal fluid cytokines (IL-1beta, IL-6, IL-18, TNF-alpha) in neonates with perinatal hypoxia[J].Bosn J Basic Med Sci,2017,17(3):203-210.
[13]Gupta B,Hornick MG,Briyal S,et al.Anti-apoptotic and Immunomodulatory Effect of CB2 Agonist, JWH133, in a Neonatal Rat Model of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy [J].Front Pediatr,2020(8):65.
[14]Yang L,Li D,Chen S.Hydrogen water reduces NSE, IL-6, and TNF-alpha levels in hypoxic-ischemic encephalopathy [J].Open Med (Wars),2016,11(1):399-406.
[15]高琼,张玉磊,陈晓琴.妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇血清 IL-6、IL-10、TNF- α 水平对母婴结局的影响[J].中国医师杂志,2017,19(8):1220-1222.
[16]王凌啸,郑锡铭.缺血缺氧性脑病新生儿血清 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平变化及其临床意义[J].中国实用医刊,2017,44(2):72-74.
[17]叶诏炜,钟晓晴.窒息性脑损伤新生儿神经特异性蛋白 S100 β 的变化及意义[J].中国医药科学,2017,7(18):68-70.
[18]赵冰,丁周志,陈信.不同程度窒息新生儿血清神经元特异性烯醇化酶和中枢神经特异性蛋白 B 的表达及意义[J].中华全科医学,2021,19(5):805-808.
[19]孙艳娟,吴玉华.颅脑超声联合血清 NSE、S100 β 及 IL-6 检测在早产儿脑白质损伤诊断中的应用[J].宁夏医科大学学报,2021,43(8):787-791.
[20]陈晓玲,邓颖云,邢舒旺.IL-6、HMGB1、S100B 及 NSE 与新生儿窒息后脑损伤的相关性分析 [J].中国现代医学杂志, 2021,31(19):33-37.

收稿日期:2021-11-11;修回日期:2021-12-03

编辑/肖婷婷