

免疫炎性因子过度表达在脑性瘫痪发病机制中的作用

孙杨^{1a},文芳^{1b},姚汉云^{1a},郭焱²,肖玲^{1b},程自立^{1b},万均成^{1b}

[摘要] 目的 探讨免疫炎性因子水平与脑性瘫痪发病机制的关系。方法 运用 ELISA 法检测 31 名脑瘫患儿和 20 名健康儿童及 37 名脑瘫高危因素新生儿(新生儿病例组)和 20 名正常新生儿的血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)的水平。结果 脑瘫患儿和脑瘫高危因素新生儿的血清 TNF- α 和 IL-6 水平均高于健康儿童和正常新生儿($P < 0.05$);脑瘫患儿血清 TNF- α 水平高于脑瘫高危因素新生儿($P < 0.05$),IL-6 水平两组间无显著性差异($P > 0.05$)。结论 免疫炎性因子过度表达在脑性瘫痪的发病机制中发挥重要作用,高水平的免疫炎性因子可能是脑瘫发病的一个独立危险因素。

[关键词] 脑性瘫痪;免疫炎性因子;免疫-神经-内分泌网络;肿瘤坏死因子- α ;白细胞介素-6

Role of Overexpressed Proinflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Cerebral Palsy SUN Yang, WEN Fang, YAO Han-yun, et al. The Department of Neurology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

[Abstract] Objective To investigate the role of overexpressed proinflammatory cytokines in the pathogenesis of cerebral palsy (CP). Methods Levels of tumor necrotic factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in serum of 31 CP children, 20 healthy children (as controls), 37 neonates with CP risk factors such as hypoxic-ischemic injury and/or perinatal infection, and 20 healthy neonates (as controls) were measured by enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) retrospectively. Results Levels of TNF- α and IL-6 of CP children and neonates with CP risk factors were significantly higher than that of healthy controls ($P < 0.05$). TNF- α level of CP children was significantly higher than that of neonates with CP risk factors ($P < 0.05$), but there was no significant difference in IL-6 level between two groups. Conclusion Overexpressed proinflammatory cytokines play an important role in the pathogenesis of CP and may be an independent risk factor of CP.

[Key words] cerebral palsy (CP); proinflammatory cytokines; immune-neuroendocrine network; tumor necrotic factor- α (TNF- α); interleukin-6 (IL-6)

中图分类号:R742.3 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2006)02-0093-02

[本文著录格式] 孙杨,文芳,姚汉云,等.免疫炎性因子过度表达在脑性瘫痪发病机制中的作用[J].中国康复理论与实践,2006,12(2):93—94.

脑性瘫痪(cerebral palsy, CP)简称脑瘫,是指出生前至生后1个月内由各种原因引起的非进行性脑损伤,是引起小儿运动残疾的主要疾病之一,发病原因多样,发病机制复杂。近年来的研究显示,免疫炎性因子可能在CP发病过程中起重要作用。本研究拟通过对CP患儿和CP高危因素新生儿血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrotic factor- α , TNF- α)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平的检测,探讨免疫炎性因子的表达在CP发病机制中的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2003年1月~2005年4月符合条件的门诊和住院患儿。CP组患儿来自武汉大学人民医院神经精神病研究所神经康复治疗室、武汉市禧乐儿童康复中心,共31例,其中男性17例、女性14例,年龄1~10岁,平均5.2岁,均符合1988年全国小儿脑性瘫痪学术会议制定的标准^[1]。选择20例健康儿童为正常对照组,其中男性11例、女性9例,年龄2~10岁,平均7.2岁,均经临床及实验室检查排除心、脑、肝、肾、代谢和内分泌疾病。

作者单位:1. 430060 湖北武汉市,武汉大学人民医院 a. 神经内科; b. 神经精神病研究所; 2. 430070 湖北武汉市,武汉市禧乐儿童康复中心。

作者简介:孙杨(1978-),男,湖北嘉鱼县人,硕士研究生,主要研究方向:小儿神经系统发育学。

新生儿病例组即CP高危因素(缺氧缺血性脑损伤和/或围产期感染)新生儿来自武汉大学人民医院儿科,共37例,其中男性20例、女性17例,年龄1~19d,平均6.3d。同时选择20例健康足月新生儿为正常对照组,其中男性12例、女性8例,年龄1~16d,平均5.8d。

1.2 方法 分别抽取所有研究对象静脉血,3000 r/min离心15 min,提取上层血清,置-40℃保存待测。采用ELISA法检测血清TNF- α 和IL-6含量,检测试剂盒均购自R&D公司。

1.3 统计学处理 数据以($\bar{x} \pm s$)表示,应用SPSS 12.0统计软件包进行组间非配对t检验。

2 结果

CP组和新生儿病例组的血清TNF- α 和IL-6水平均高于各自的对照组($P < 0.05$),见表1、表2;CP组和新生儿病例组间TNF- α 水平有显著性差异($P < 0.05$),IL-6水平无显著性差异($P > 0.05$),见表3。

表1 CP组与正常对照组TNF- α 和IL-6含量比较

($\bar{x} \pm s$, pg/ml)			
组别	n	TNF- α	IL-6
CP组	31	554.37 \pm 441.57 ^a	394.61 \pm 330.78 ^a
正常对照组	20	20.59 \pm 4.38	17.91 \pm 9.68

注:a.与正常对照组比较, $P < 0.05$ 。

表 2 新生儿病例组与正常对照组 TNF-α 和 IL-6 含量比较
($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

组别	n	TNF-α	IL-6
新生儿病例组	37	361.95 ± 279.54 ^a	263.67 ± 181.86 ^a
正常对照组	20	44.12 ± 16.68	24.42 ± 12.45

注:a.与正常对照组比较, $P < 0.05$ 。

表 3 CP 组与新生儿病例组 TNF-α 和 IL-6 含量比较
($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

组别	n	TNF-α	IL-6
CP 组	31	554.37 ± 441.57 ^a	394.61 ± 330.78
新生儿病例组	37	361.95 ± 279.54	263.67 ± 181.86

注:a.与新生儿病例组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

近年来的研究显示,免疫异常与 CP 的发生密切相关,可能是 CP 的一个重要发病机制^[2,3]。本研究结果显示,免疫炎性因子可能参与 CP 的发病机制。

大量研究表明,免疫炎性因子通过复杂的免疫-神经-内分泌网络影响其他炎性因子的功能和合成,并诱导产生促肾上腺皮质激素,从而起到触发和调控脑损伤后炎症反应的作用^[4]。TNF-α 和 IL-6 均是具有广泛生物学功能的多肽类免疫炎性因子,是免疫-神经-内分泌网络的主要分子,在免疫和炎症过程中发挥重要作用。本研究结果显示,CP 患儿血清炎性因子水平高于正常对照组($P < 0.05$),而且 CP 高危因素新生儿的血清中炎性因子水平也较正常对照组高,提示高水平的炎性因子在 CP 的发病过程中起着重要作用。研究证实,正常人体中有微量 TNF-α 和 IL-6,脑损伤后水平会升高。TNF-α、IL-6 等炎性因子可能通过以下机制造成脑损伤,导致 CP: ①促进一氧化氮合酶、自由基和兴奋性氨基酸的释放,这些物质对神经元有毒性作用,特别是对发育中的脑组织损害更大;②宫内感染时,炎性因子会触发系统性的炎症反应导致脑损伤^[5];③内皮细胞损伤可引起血栓形成,炎性因子会使血小板活化和聚集,并激活凝血因子,损伤脑白质神经元;④使血脑屏障通透性增高,从而使外周细菌和炎性因子进入脑内^[6],加重脑损伤,这也是发生 CP 的一个重要原因;⑤促进前列腺素等物质释放,使分娩提前,导致早产儿,而早产儿患 CP 的几率明显增加。

本组 CP 患儿影像学检查均显示有脑白质损伤。高水平免疫炎性因子在脑白质损伤过程中发挥重要作用,尤其是脑室周围白质软化灶(Periventricular Leukomalacia, PVL)^[7]。由于 PVL 是 CP 的主要病理表现,因此,免疫炎性因子有可能成为 CP 的早期预测因子,对 CP 的早期预防和早期诊断有重要意义^[8]。研究者发现,新生儿体内高水平的炎性因子如 TNF-α 和 IL-6 与脑白质损伤有关,并与随后的运动残疾(如 CP)有关。本组 CP 患儿的脑损伤大多位于海马、基底节和丘脑等处,显示脑白质损伤组织炎性因子免疫活性增高,与 Kadhim 等的报道一致^[9]。研究显示,炎性因子大部分可能是在外周产生,然后扩散到脑内^[9],因此,血中的炎性因子水平检测对 CP 患儿具有重要意义。

本研究中的新生儿病例组为缺氧缺血性脑损伤和/或围产期感染新生儿,TNF-α 含量动态观察显示,有神经病变的患儿炎性因子的水平增高。Jacobsson 等证实,有宫内感染史 CP 患

儿炎性因子水平明显升高^[10]。孕母患绒毛羊膜炎的患儿血中炎性因子浓度与后来的神经病变呈显著相关,而且发展为缺氧缺血性脑损伤患儿的炎性因子水平最高,推测感染和缺氧缺血性脑损伤可能通过共同的通路——炎性因子导致脑损伤^[11],而且感染可以降低胎儿脑组织对缺氧反应的阈值,更易受到损伤^[12]。因此,对有围产期窒息和/或感染史的新生儿,炎性因子水平可以作为预后判断的标志物。

我们对本组所有 CP 患儿均常规检测 TORCH,即弓形虫(*Toxoplasma gondii*)、风疹病毒(*rubella virus*)、巨细胞病毒(*cytomegalovirus*)、单纯疱疹病毒(*herpes simplex virus*)和其他病原体(*others*)如 EB 病毒、梅毒螺旋体等,其中巨细胞病毒 IgG 均为阳性或弱阳性,表明这些患儿都有免疫异常,而且这些免疫异常长期存在。我们还观察到,CP 组患儿 TNF-α 水平高于新生儿病例组,但 IL-6 水平两组间无显著性差异,这可能是由于 IL-6 在发挥炎性作用的同时也有抗炎作用。

本研究结果表明,免疫炎性因子的过度表达在 CP 的发病机制中发挥重要作用,高水平的免疫炎性因子可能是 CP 发病的一个独立危险因素。因此,如果能监测 CP 高危因素新生儿体内的免疫炎性因子水平,有可能对 CP 进行早期诊断、早期干预和判断预后。此外,应研究针对免疫炎性因子的治疗药物和治疗手段,但任何药物和手段均应考虑到免疫炎性因子间以及中枢神经系统生理环境中其他调节因子间脆弱的平衡。

[参考文献]

[1] 王维治,罗祖明. 神经病学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2003: 255—265.

[2] Kadhim H, Sebire G. Immune mechanisms in the pathogenesis of cerebral palsy: implication of proinflammatory cytokines and T lymphocytes[J]. *Euro J Pediatr Neuro*, 2002, 6(3): 139—142.

[3] Koman LA, Smith BP, Shilt JS. Cerebral palsy[J]. *Lancet*, 2004, 363(9421): 1619—1631.

[4] Turnbull AV, Prehar S, Kennedy AR. Interleukin-6 is an afferent signal to the hypothalamo-pituitary-adrenal axis during local inflammation in mice[J]. *Endocrinology*, 2003, 144(5): 1894—1906.

[5] Leviton A, Dammann O. Coagulation, Inflammation, and the risk of neonatal white matter damage[J]. *Pediatr Res*, 2004, 55(4): 541—545.

[6] 陆晴友,王秋根. 脑瘫的病因学研究[J]. *中国康复理论与实践*, 2003, 9(3): 191—192.

[7] 姜大朋,韩福友. 宫内感染与脑白质损伤[J]. *中国康复理论与实践*, 2005, 11(12): 1007—1008.

[8] Kadhim H, Sébire G, Kahn A, et al. Causal mechanisms underlying periventricular leukomalacia and cerebral palsy[J]. *Curr Pediatr Rev*, 2005, 1(1): 1—6.

[9] Kadhim H, Tabarki B, Prez CD, et al. Cytokine immunoreactivity in cortical and subcortical neurons in periventricular leukomalacia: are cytokines implicated in neuronal dysfunction in cerebral palsy? [J]. *Acta Neuropathol*, 2003, 105(3): 209—216.

[10] Jacobsson B. Infectious and inflammatory mechanisms in preterm birth and cerebral palsy[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004, 115(2): 159—160.

[11] Shalak LF, Lplook AR, Jafri HS, et al. Clinical chorioamnionitis, elevated cytokines, and brain injury in term infants[J]. *Pediatrics*, 2002, 110(4): 673—680.

[12] Kendall G, Peebles D. Acute fetal hypoxia: the modulating effect of infection[J]. *Early Hum Dev*, 2005, 81(1): 27—34.

(收稿日期: 2005-12-14)