

单核细胞趋化蛋白-1、可溶性细胞黏附分子-1 诊断新生儿缺氧缺血性脑病的价值

何 梅, 尚 彪, 杨雪利, 鲜蓉华

(四川省南充市中心医院 新生儿科, 四川 南充, 637000)

摘要: **目的** 探讨单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、可溶性细胞黏附分子-1(sICAM-1)诊断新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)的价值。**方法** 选择102例HIE患儿以及在医院娩出的54例健康新生儿作为研究对象,分别纳入HIE组与对照组。比较2组新生儿血清MCP-1、sICAM-1水平,比较不同病情严重程度HIE新生儿血清MCP-1、sICAM-1水平,分析血清MCP-1、sICAM-1水平与病情严重程度的相关性。**结果** HIE组新生儿血清MCP-1、sICAM-1水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线显示,血清MCP-1、sICAM-1诊断HIE的曲线下面积(AUC)分别为0.828、0.794,联合诊断HIE的AUC为0.903。随着病情的加重,轻度、中度、重度HIE患儿血清MCP-1、sICAM-1水平呈升高趋势,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Spearman相关性分析显示,血清MCP-1、sICAM-1水平与病情严重程度呈显著正相关($r = 0.618, 0.527, P < 0.05$)。**结论** 血清MCP-1、sICAM-1可能参与介导HIE患儿脑损伤免疫炎症病理生理过程,并与患儿病情严重程度关系密切,在诊断HIE患儿病情中具有一定的价值。

关键词: 单核细胞趋化蛋白-1; 可溶性细胞黏附分子-1; 新生儿缺氧缺血性脑病; 诊断价值; 曲线下面积

中图分类号: R 722.1; R 446.11 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2022)06-047-04 DOI: 10.7619/jcmp.20214337

Values of monocyte chemoattractant protein-1 and soluble cell adhesion molecule-1 in diagnosis of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy

HE Mei, SHANG Biao, YANG Xueli, XIAN Ronghua

(Department of Neonatology, Nanchong City Central Hospital of Sichuan Province, Nanchong, Sichuan, 637000)

Abstract: **Objective** To explore the values of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and soluble cell adhesion molecule-1 (sICAM-1) in the diagnosis of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). **Methods** A total of 102 neonates with HIE and 54 healthy neonates were selected as the research subjects, and they were included in HIE group and control group respectively. Levels of serum MCP-1 and sICAM-1 of neonates were compared between two groups, the levels of serum MCP-1 and sICAM-1 were compared in neonates with different severities of HIE, and the correlations of the levels of serum MCP-1 and sICAM-1 with the severity of HIE were analyzed. **Results** The levels of serum MCP-1 and sICAM-1 in the HIE group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curve showed that the values of area under the curve (AUC) of serum MCP-1 and sICAM-1 in the diagnosis of HIE were 0.828 and 0.794 respectively, and the AUC of combined diagnosis of HIE was 0.903. With the aggravation of the disease, the levels of serum MCP-1 and sICAM-1 in children with mild, moderate and severe HIE increased gradually significantly ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that the levels of serum MCP-1 and sICAM-1 were significantly positively correlated with the severity of the disease ($r = 0.618, 0.527, P < 0.05$). **Conclusion** Serum MCP-1 and sICAM-1 may be involved in mediating the pathophysiological process of immune inflammation of brain injury in children with HIE, and are closely related to the severity of the disease, so the two indexes have certain values in diagnosing condition

of the disease in children with HIE.

Key words: monocyte chemoattractant protein-1; soluble cell adhesion molecule-1; neonatal hypoxic ischemic encephalopathy; diagnostic value; area under the curve

新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是围产期窒息所致的脑组织血氧缺乏性损伤,会导致患儿发生智力障碍、颅内出血、运动障碍、继发癫痫等相关后遗症,病情严重时威胁生命安全^[1]。HIE主要表现为惊厥、肌张力异常以及意识状态变化,部分病情严重的患儿甚至会出现呼吸节律不齐以及中枢性呼吸衰竭^[2-3]。HIE的发生是多种原因导致血氧缺乏,可进一步造成脑组织功能部分甚至全部损伤,是患儿发生神经系统后遗症以及预后不良的重要原因,而及时、准确的病情评估以及治疗是改善患儿预后的关键^[4-5]。单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)可以趋化单核细胞或巨噬细胞,诱导升高趋化黏附因子水平,进一步影响脑组织血供,加重脑组织损伤。可溶性细胞黏附分子-1(sICAM-1)是可以发挥免疫球蛋白作用的单链糖蛋白,不仅可以介导机体炎症反应,还会导致脑组织或神经的进一步损伤^[6-7]。目前研究^[8]显示缺血性脑卒中患者体内 MCP-1、sICAM-1 水平异常,其参与介导了机体脑损伤的发生及发展,但 HIE 患儿 MCP-1、sICAM-1 水平变化与病情进展的关系尚需进一步研究证实。本研究探讨 MCP-1、sICAM-1 水平在 HIE 患儿病情诊断中的价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2021 年 7 月四川省南充市中心医院收治的 102 例 HIE 患儿以及同期在医院娩出的 54 例健康新生儿作为研究对象,分别纳入 HIE 组与对照组。纳入标准:① HIE 参照

相关诊断标准^[9]进行诊断,即患儿存在明显的宫内窘迫表现,以及母亲产前存在明显宫内窘迫病史、分娩明显窒息史;出生期间存在严重窒息史;出生后不久即出现意识变化、肌力改变、原始反射异常等神经系统症状,且症状持续时间超过 24 h。② 新生儿均为足月产儿,且均在该院出生。③ 新生儿完成本研究中血清指标测定。④ 新生儿家属同意参与本研究,本研究获得医院伦理委员会批准。排除标准:① 伴重要脏器病变或者代谢性疾病者;② 存在全身性感染、染色体异常、营养不良的新生儿;③ 伴呼吸系统疾病、中枢系统畸形或者先天性心脏病患儿;④ 入组前已经接受针对性治疗者;⑤ 存在因胆红素脑病、低血糖脑病、宫内感染、先天性疾病等其他原因所致脑病者。HIE 组中男 61 例,女 41 例;胎龄 38~41 周,平均(39.15±0.57)周;出生体质量 3.2~4.2 kg,平均(3.67±0.32) kg。对照组中男 30 例,女 24 例;胎龄 37~40 周,平均(38.75±0.52)周;出生体质量 3.4~4.5 kg,平均(3.75±0.38) kg。2 组新生儿性别、胎龄、出生体质量等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

HIE 患儿在出现神经系统症状 24 h 后采集血样,对照组新生儿采集空腹静脉血 2 mL,离心处理后保留上清液,采用酶联免疫吸附试剂盒测定 MCP-1、sICAM-1 水平,依据试剂盒说明书中步骤进行血清 MCP-1、sICAM-1 水平测定,对应试剂盒分别购自上海春晓生物技术有限公司、上海继锦化学科技有限公司。HIE 患儿病情严重程度的评估标准^[9]见表 1。

表 1 病情严重程度评估标准

项目	轻度	中度	重度
意识	抑制兴奋交替	嗜睡	昏迷
肌张力	略变高但正常	减低	松软或者存在间歇性伸肌张力上升
原始反射	拥抱反射活跃,吮吸反射正常	拥抱反射与吮吸反射均减弱	拥抱反射与吮吸反射均消失
惊厥	伴肌阵挛	经常出现	持续存在
中枢性呼吸衰竭	无	有	显著
瞳孔改变	变大或者正常	缩小	变大或者不对称,且对光反射迟钝
整合脑电图	正常	低电压,存在痫样放电	爆发抑制,等电线
病程及预后	症状在 3 d 内消失,预后优	症状在 14 d 内消失,可能伴有后遗症	症状持续数周,病死率较高,存活者存在后遗症

1.3 观察指标

比较 2 组新生儿血清 MCP-1、sICAM-1 水平,

比较不同病情严重程度 HIE 新生儿血清 MCP-1、sICAM-1 水平,分析血清 MCP-1、sICAM-1 水平与

病情严重程度的相关性。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析,血清指标均为计量资料,采用均数 ± 标准差表示,组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较应用 SNK 法分析,血清指标对 HIE 病情诊断的价值应用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析,血清指标与 HIE 患儿病情严重程度的关系应用 Spearman 相关性分析, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组新生儿血清 MCP-1、sICAM-1 水平比较
HIE 组新生儿血清 MCP-1、sICAM-1 水平高

表 3 血清 MCP-1、sICAM-1 诊断 HIE 的价值

指标	截断值	AUC	敏感度	特异度	95% CI	<i>P</i>
MCP-1/(ng/mL)	441.35	0.828	0.706	0.981	0.762 ~ 0.894	<0.001
sICAM-1/(μg/L)	155.35	0.794	0.686	0.788	0.725 ~ 0.863	<0.001
联合诊断	—	0.903	0.725	0.981	0.857 ~ 0.950	<0.001

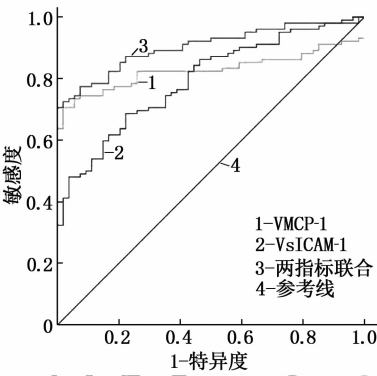


图 1 血清 MCP-1、sICAM-1 诊断 HIE 的 ROC 曲线

2.3 不同病情严重程度 HIE 组新生儿血清 MCP-1、sICAM-1 水平比较

轻度、中度与重度 HIE 新生儿分别为 43 例、39 例与 20 例,随着病情的加重,轻度、中度、重度 HIE 患儿血清 MCP-1、sICAM-1 水平呈升高趋势,差异均有统计学意义 (*P* < 0.05),见表 4。

表 4 不同病情严重程度 HIE 组新生儿血清 MCP-1、sICAM-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MCP-1/(ng/mL)	sICAM-1/(μg/L)
重度 HIE 组	20	665.48 ± 64.29*#	255.88 ± 49.22*#
中度 HIE 组	39	533.81 ± 71.33*	192.53 ± 46.81*
轻度 HIE 组	43	415.64 ± 53.26	109.24 ± 50.18

MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1; sICAM-1: 可溶性细胞黏附分子-1。
与轻度 HIE 组比较, **P* < 0.05; 与中度 HIE 组比较, #*P* < 0.05。

于对照组,差异有统计学意义 (*P* < 0.05),见表 2。

表 2 2 组新生儿血清 MCP-1、sICAM-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MCP-1/(ng/mL)	sICAM-1/(μg/L)
HIE 组	102	509.81 ± 171.92*	169.84 ± 43.52*
对照组	54	342.66 ± 53.81	124.53 ± 32.94

MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1;
sICAM-1: 可溶性细胞黏附分子-1。
与对照组比较, **P* < 0.05。

2.2 血清 MCP-1、sICAM-1 对 HIE 的诊断价值分析
ROC 曲线显示,血清 MCP-1、sICAM-1 诊断 HIE 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.828、0.794,联合诊断 HIE 的 AUC 为 0.903,见表 3、图 1。

2.4 血清 MCP-1、sICAM-1 水平与病情严重程度的相关性分析

Spearman 相关性分析显示,血清 MCP-1、sICAM-1 水平与病情严重程度呈显著正相关 (*r* = 0.618、0.527, *P* < 0.05)。

3 讨论

HIE 是新生儿科重要疾病之一,多发生于严重窒息后,患儿病情危急,多存在永久性神经功能损伤,预后相对较差^[10-11]。目前研究^[12-13]认为 HIE 发生与机体免疫炎症损伤关系密切,神经系统与免疫系统在保证机体内环境稳定中发挥重要作用,缺氧导致机体应激反应激活,两者相互影响会导致免疫功能紊乱,加重缺氧所致脑损伤。

本研究结果显示, HIE 组新生儿血清 MCP-1、sICAM-1 水平显著高于对照组,提示 MCP-1、sICAM-1 参与机体免疫病理损伤炎症机制,参与介导 HIE 炎症反应。分析原因为 MCP-1 可使 T 淋巴细胞趋化,并诱导脑组织中性白细胞聚集而加重脑组织损伤,同时还可以促进黏附因子释放,进一步加重病灶炎症损伤。高水平 sICAM-1 可以诱导单核-淋巴细胞以及中性粒细胞在损伤位置聚集,进一步促进细胞毒性物质如神经毒细胞因子以及氧自由基等释放,加重脑组织细胞损

伤^[14-16]。石小翠等^[17]研究显示,缺血性脑梗死患者血清 MCP-1 水平高于健康者,认为 MCP-1 可以经由影响炎症因子水平分泌而介导缺血缺氧性脑组织损伤。研究^[18]显示 HIE 患儿血清 sICAM-1 水平明显高于对照组,sICAM-1 可以促进下游炎症因子白介素-8 与白介素-10 的释放,诱导肿瘤坏死因子- α 水平上调,导致机体炎症反应扩散,进一步加重血氧缺乏所致脑损伤。

本研究 ROC 曲线显示,血清 MCP-1、sICAM-1 诊断 HIE 的 AUC 分别为 0.828、0.794,联合诊断 HIE 的 AUC 为 0.903,表明血清 MCP-1、sICAM-1 诊断 HIE 具有一定的价值。许云鹤等^[19]研究显示,缺血性脑卒中患者血清 MCP-1 水平与患者脑组织损伤呈正相关,认为在正常情况下机体 MCP-1 水平相对较低,脑缺血性损伤情况下自由基大量释放,促进机体多种细胞如内皮细胞、神经元等释放 MCP-1,同时促进黏附分子释放,参与介导机体脑组织血氧供应,进而加重脑组织损伤。动物实验显示应用川穹嗪处理脑缺血再灌注损伤大鼠后可以发挥显著的脑保护作用,其作用机制可能与血管内皮生长因子参与磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶信号通路激活,下调 MCP-1 等相关炎症因子水平有关,也可能涉及机体脑损伤与机体 MCP-1 水平的变化。本研究显示,血清 MCP-1、sICAM-1 水平与病情严重程度呈显著正相关。

综上所述,血清 MCP-1、sICAM-1 可能参与介导 HIE 患儿脑损伤免疫炎症病理生理过程,并与患儿病情严重程度关系密切,在诊断 HIE 患儿病情中具有一定的价值。

参考文献

[1] WANG Q L, LV H Y, LU L X, *et al.* Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: emerging therapeutic strategies based on pathophysiologic phases of the injury[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(21): 3685-3692.

[2] FINDER M, BOYLAN G B, TWOMEY D, *et al.* Two-year neurodevelopmental outcomes after mild hypoxic ischemic encephalopathy in the era of therapeutic hypothermia[J]. *JAMA Pediatr*, 2020, 174(1): 48-55.

[3] WALAS W, WILINSKA M, BEKIESINSKA-FIGATOWSKA M, *et al.* Methods for assessing the severity of perinatal asphyxia and early prognostic tools in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2020, 29(8): 1011-1016.

[4] 张军建, 张矿召, 武振江. 血清 MBP GFAP 水平与新生儿缺氧缺血性脑病脑损伤程度的关系研究[J]. *中国实用神*

经疾病杂志, 2020, 23(22): 1986-1991.

[5] ENDISCH C, WESTHALL E, KENDA M, *et al.* Hypoxic-ischemic encephalopathy evaluated by brain autopsy and neuro-prognostication after cardiac arrest[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(11): 1430-1439.

[6] ZHANG K, WANG H P, XU M, *et al.* Role of MCP-1 and CCR2 in ethanol-induced neuroinflammation and neurodegeneration in the developing brain[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 197.

[7] 施风泉, 邱洪生, 李文忠, 等. 新生儿缺氧缺血性脑病严重程度与动脉血乳酸、脑脊液乳酸水平的相关性[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(17): 86-88.

[8] 李菲菲, 依达拉奉联合天麻素对急性脑梗死病人血液流变学及血清 hs-CRP、Ang-Ⅱ、MCP-1、sICAM-1 的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(5): 613-617.

[9] 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]. *中国当代儿科杂志*, 2005, 7(2): 97-98.

[10] GRECO P, NENCINI G, PIVA I, *et al.* Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future[J]. *Acta Neurol Belg*, 2020, 120(2): 277-288.

[11] 魏超平, 张芳萍, 孙裕平. 血清 UCH-L1 和 GFAP 水平对新生儿窒息后脑损伤的诊断价值[J]. *重庆医学*, 2021, 50(9): 1481-1484, 1489.

[12] 李学玲, 董红芬. 血清 IL-18、Caspase-3 水平与新生儿缺氧缺血性脑病的相关性[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(3): 81-83.

[13] SAW C L, RAKSHASBHUVANKAR A, RAO S, *et al.* Current practice of therapeutic hypothermia for mild hypoxic ischemic encephalopathy[J]. *J Child Neurol*, 2019, 34(7): 402-409.

[14] BAJNOK A, BERTA L, ORBÁN C, *et al.* Cytokine production pattern of T lymphocytes in neonatal arterial ischemic stroke during the first month of life-a case study[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 191.

[15] WU B N, WU J, HAO D L, *et al.* High serum sICAM-1 is correlated with cerebral microbleeds and hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients[J]. *Br J Neurosurg*, 2018, 32(6): 631-636.

[16] GREGORY M A, MANUEL-APOLINAR L, SÁNCHEZ-GARCIA S, *et al.* Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) as a biomarker of vascular cognitive impairment in older adults[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2019, 47(4/5/6): 243-253.

[17] 石小翠, 胡美云, 杜寨, 等. 血清单核细胞趋化蛋白 1、基质金属蛋白酶 9 及胱抑素 C 水平对脑梗死患者预后的评估价值[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2021, 48(1): 59-62.

[18] 黄玉维, 冯金明, 韦清华. 新生儿缺氧缺血性脑病血清 8-OHdG、NSE、sICAM-1、ADM 水平变化与病情的关系[J]. *山东医药*, 2018, 58(18): 64-66.

[19] 许云鹤, 刘永刚, 赵小妹, 等. 血清 SAA、RBP4、MCP-1 与缺血性脑卒中脑损伤及梗死程度的关系研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(3): 255-258.

(本文编辑: 梁琥)