

· 论 著 ·

MRI 联合血清 caspase-1、IL-6 检测在早产儿脑白质损伤诊断中的应用*

李 扬

(河北省秦皇岛市第三医院磁共振室 066001)

摘要:目的 探究磁共振成像(MRI)联合血清半胱氨酸蛋白酶-1(caspase-1)、白细胞介素-6(IL-6)检测在早产儿脑白质损伤中的诊断价值。方法 选取该院 2015 年 3 月至 2016 年 6 月新生儿 ICU 病房 57 例脑白质损伤早产儿作为研究对象,另选取 39 例该院同期出生无脑损伤早产儿作为对照组,采用脑部 MRI 仪对所有早产儿进行检测,观察所有早产儿 MRI 及弥散加权成像(DWI)信号变化,对早产儿出生 1、3、7 d 血清中 caspase-1、IL-6 水平进行测定;创建受试者工作特征曲线(ROC),计算 MRI、caspase-1、IL-6 单独检测及联合检测的曲线下面积(AUC)值。结果 对照组常规 MRI 信号显示正常,T1 加权信号加强。观察组中有 10 例 DWI 显示高信号,MRI 信号正常;32 例 DWI 显示信号增强,MRI 显示 T1 加权信号增强,偶伴有 T2 低信号;15 例 DWI 信号正常,MRI 检测显示为 T1 加权信号增强,偶伴有 T2 信号减弱;线状损伤 6 例,簇状损伤 14 例,点状损伤 37 例。观察组血清中 caspase-1、IL-6 在 1、3、7 d 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。MRI、血清 caspase-1、IL-6 单独检测时三者灵敏度、特异度、准确度、AUC 值差异无统计学意义($P > 0.05$);三者联合检测后 AUC 值明显升高,明显高于两两联合检测 AUC 值($P < 0.05$)。结论 MRI 联合血清 caspase-1、IL-6 检测对早产儿脑白质损伤诊断有较好的临床应用价值。

关键词:磁共振成像; 脑白质损伤; 半胱氨酸蛋白酶-1; 白细胞介素-6

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.15.016 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)15-2211-03

Application of MRI combined with caspase-1 and IL-6 in the diagnosis of white matter damage in premature infants*

LI Yang

(Department of Magnetic Resonance Imaging, Third Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Hebei 066001, China)

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of magnetic resonance imaging(MRI) combined with serum cysteine proteinase-1(caspase-1) and interleukin-6(IL-6) in preterm infants with white matter damage. **Methods** A total of 57 cases of premature infants in neonatal ICU ward from March 2015 to June 2016 were selected as the research objects, and another 39 cases of preterm infants without brain damage born in our hospital during the same period were selected as control group, all the premature infants' brain were detected by MRI instrument, the changes of MRI and DWI signals in all preterm infants were observed, the levels of IL-6 and caspase-1 in the serum of 1 d, 3 d and 7 d were measured in preterm infants. The receiver operating characteristic curve (ROC) was created, the AUC value of MRI, caspase-1, IL-6 single detection and joint detection were calculated. **Results** In the control group, the MRI signal was normal, and the T1 weighted signal was enhanced. In the observation group, there were 10 cases of DWI showed high signal, MRI signal was normal, DWI of 32 cases was showed signal enhanced, MRI showed T1 weighted signal enhanced, even with T2 low signal occasionally; in another 15 cases, the single of DWI was normal, MRI showed T1 weighted signal enhanced, even with T2 low signal occasionally. There were 6 cases were linear injury, 14 cases were cluster injury, and 37 cases were point injury. The serum levels of caspase-1 and IL-6 in the observation group were significantly higher than those in the control group in the 1 d, 3 d, and 7 d ($P < 0.05$). The sensitivity, specificity, accuracy and AUC value of MRI, serum caspase-1 and IL-6 detected separately had no significant difference, the premature brain white matter injury diagnosis effect was similar ($P > 0.05$). AUC value was significantly higher after combined detection of three indexes, which was significantly higher than the combined detections of two indexes ($P < 0.05$). **Conclusion** MRI combined with caspase-1 and IL-6 in the detection of white matter damage in premature infants has good clinical application value.

Key words: magnetic resonance imaging; brain injury; cysteine protease-1; interleukin-6

脑白质损伤是早产儿脑损伤常见类型之一,病情严重可导致脑室周围白质软化。据调查显示在脑白质损伤早产儿中,90%患儿神经系统存在有严重缺陷,及时诊断早产儿脑白质损伤对患儿的干预和预后十分重要^[1]。临床上往往采用影像学检查来诊断早产儿脑损伤,其中磁共振成像(MRI)及弥散加权成像(DWI)在诊断早产儿早期脑白质损伤诊断效果较好^[2]。白细胞介素-6(IL-6)、半胱氨酸蛋白酶-1(caspase-1)参与免疫调节与炎症反应,是早产儿脑白质损伤重要炎症因子^[3]。本研

究通过采用 MRI 及 DWI 检测脑损伤早产儿信号变化,测定血清中 caspase-1、IL-6 水平,以探讨联合检测在早产儿脑白质损伤中的诊断价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2015 年 3 月至 2016 年 6 月新生儿 ICU 病房 57 例早产儿作为研究对象,所有早产儿胎龄不超过 37 周,所有早产儿经 MRI 确诊为脑损伤患儿,并将其作为观察组。患儿中男 31 例,女 26 例;胎龄 28~36 周,平均

* 基金项目:河北省秦皇岛市科学技术局项目(201602A054)。

作者简介:李扬,男,主治医师,主要从事婴幼儿脑发育异常影像学表现方面的研究。

(32.53±4.32)周;平均体质量(2.32±0.34)kg。另选取39例本院同期出生无脑损伤早产儿作为对照组,其中男21例,女18例,胎龄28~36周,平均(35.37±3.28)周;平均体质量(3.04±0.26)kg。所有研究对象均在出生1周内进行MRI检查。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)所有研究对象胎龄小于37周;(2)脑病患儿均符合脑白质损伤标准^[4];(3)MRI检测中出现:脑周围白质损伤、脑梗死、脑室内出血。排除标准:(1)产前检查存在脑部异常;(2)神经发育先天性异常;(3)化脓性脑膜炎、遗传代谢脑病;(4)患儿家属放弃治疗。

1.3 方法

1.3.1 核磁共振扫描 所有早产儿脑部MRI扫描采用德国西门子AVANTO核磁共振仪,扫描前20min滴定5mg/kg苯巴比妥(国药准字H23021167,0.1g/mL,哈药集团三精制药股份有限公司)。患儿入睡后放置扫描床,扫描轴面积矢状面,参数设定:重复时间(TR),130ms;回复时间(TE),20ms。轴面扫描参数:TR,3000ms;TE,90ms。DWI扫描参数设定:TR,2800ms;TE,60ms。从三维立体坐标方向X、Y、Z施加弥散梯度磁场,b值设置为1000s/mm²;扫描参数设定为矩阵256×256,厚度为5mm,视野(FOV)为400mm;在进行扫描时图像层次与常规扫描相互一致,进行60s扫描。由本院资深儿科医师对扫描结果进行分析诊断。

1.3.2 血清caspase-1、IL-6测定 血清中caspase-1、IL-6测定采用酶联免疫试剂盒(hj-C9071,上海闳巨实业有限公司)。操作步骤:于患儿空腹状态下采集静脉血,加入乙二胺四乙酸,1000r/min离心30min保留血浆;反应孔加入稀释好后的标准品50L、待测样品50L、生物素标记的抗体50L,盖上膜板

轻微振荡混匀,37℃孵育1h,甩去孔内液体进行3次,甩干后,每孔加入亲和链霉素-HRP80L,混匀后37℃孵育30min;洗涤甩干后,每孔加入显色A、B各50L,37℃温育10min,避免光照;迅速加入50L终止液,在450nm波长处测定各孔的浓度。

1.4 评定标准 早产儿脑白质损伤判定标准:MRI显示侧脑室周边白质或半卵圆中心出现结节状或片状信号,伴有长T1信号或不伴有T2信号;DWI检测显示侧脑室旁白质出现区域性高信号。

1.5 观察指标 观察所有早产儿MRI及DWI信号变化;对早产儿出生1、3、7d血清中caspase-1、IL-6水平进行测定。

1.6 统计学处理 本研究所得数据采用SPSS21.0统计学软件进行分析。创建受试者工作特征曲线(ROC),计算MRI、caspase-1、IL-6单独检测及联合检测诊断早产儿脑损伤价值。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验。计数资料的组间比较采用 χ^2 检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 早产脑损伤患儿MRI检测结果 对照组常规MRI显示为侧脑室旁白质形态、信号正常,T1加权信号加强。观察组中有10例DWI显示侧脑室旁白质信号增强,MRI信号正常无明显变化。32例DWI显示侧脑室旁白质信号增强,MRI显示T1加权信号增强,偶伴有T2低信号。15例DWI信号正常,MRI检测显示为T1加权信号增强,偶伴有T2信号减弱。其中线状损伤6例,簇状损伤14例,点状损伤37例。

2.2 早产儿血清中caspase-1、IL-6水平的测定 观察组血清中caspase-1、IL-6在1、3、7d时水平均显著高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

表1 两组早产儿血清中caspase-1、IL-6水平的测定($\bar{x} \pm s$)

组别	n	caspase-1(ng/mL)			IL-6(pg/mL)		
		1 d	3 d	7 d	1 d	3 d	7 d
观察组	57	9.38±2.36	8.76±1.94	8.57±2.16	63.57±11.68	60.43±15.34	57.64±12.39
对照组	39	5.86±1.34	5.74±1.63	5.76±1.71	24.39±6.72	25.16±5.67	24.86±4.83
t		8.423	7.980	6.794	18.898	13.713	15.107
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表2 各指标单独检测早产儿脑损伤的灵敏度、特异度及AUC值

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)	AUC
caspase-1	65.72	78.34	72.86	0.714
IL-6	66.73	72.45	70.42	0.753
MRI	71.26	74.66	73.34	0.733

表3 各指标联合检测早产儿脑损伤的灵敏度、特异度及AUC值

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)	AUC
caspase-1+IL-6	58.63	91.64	71.62	0.712*
MRI+caspase-1	66.78	77.83	73.68	0.792*
MRI+IL-6	85.32	62.37	76.84	0.814*
MRI+caspase-1+IL-6	87.48	81.64	86.34	0.925

注:与MRI+caspase-1+IL-6相比,*P<0.05

2.3 MRI、血清caspase-1、IL-6单独检测与联合检测ROC曲线对比 MRI、血清caspase-1、IL-6单独检测时三者灵敏度、特异度、准确度、曲线下面积(AUC)值比较差异无统计学意义(P>0.05);三者联合检测后AUC值明显升高,高于两两联合检测AUC值(P<0.05)。见表2、表3。

3 讨论

早产儿脑损伤发生与较多因素相关,目前认为主要与胎龄紧密相关,早产儿胎龄越小,脑血管发育未完全,长穿支侧支发育不良,短支发育较少,两者较难汇合,使脑室周围血流量较少,当全身血压下降时,脑室周围易受损,引发脑白质损伤。当胎龄超过33周后,随着胎儿血管发育逐渐成熟,脑白质损伤发生率亦逐渐降低。早期脑白质损伤患儿临床表现无明显特异之处,根据临床表现较难判断^[5-7]。

脑白质损伤的主要MRI特征分为3类,弥漫性损伤、脑白质软化、局灶性损伤,这3类损伤均对早产儿脑部神经发育造成严重影响^[8]。研究表明^[9],局灶性脑损伤患儿MRI的一般

表现为侧脑室旁或半卵圆中心 T1 加权呈现点状或线状信号增强, DWI 信号增强, 没有出现囊性病变, 由于结合使用 DWI, 对早期患儿脑白质损伤诊断更加敏感。本研究中结果显示, 观察组中有 10 例 DWI 显示信号增强, MRI 信号正常; 32 例 DWI 显示信号增强, MRI 显示 T1 加权信号增强, 偶伴有 T2 低信号, 表明 DWI 在早期诊断脑损伤时更为敏感, 诊断率更高。Young 等^[10]将脑白质局部性损伤分为点状、簇状以及线状损伤, 本研究中线状损伤 6 例, 簇状损伤 14 例, 点状损伤 37 例。结合相关文献报道^[11], 在早产儿脑损伤中点状损伤病情较轻, 后期随着患儿发育, 脑白质损伤会逐渐消失, 簇状损伤较多见于足月患儿中, 而线性损伤较为严重, 后期严重者会导致脑白质软化。因此通过 MRI 结合 DWI 检测早期早产儿脑损伤, 能够对不同病情脑损伤患儿采取相应的治疗措施。

IL-6 属于糖蛋白, 广泛参与机体炎症反应, 除有免疫细胞产生外, 还有神经细胞产生, 据文献报道, 在脑组织中胶质细胞以及神经元等都能产生 IL-6, 其对神经系统具有双重作用, 一定量水平 IL-6 对神经系统的功能和稳定具有较好的维持作用, 而大量的 IL-6 则对神经细胞造成一定的毒害^[12-13]。相关研究证实^[14-15], 脑损伤患者血清中 IL-6 水平显著高于正常者, 在脑缺血组织中迅速大量表达。动物实验显示^[16-17], 大鼠发生脑缺血 3 h 后, 血清中 IL-6 mRNA 水平明显升高。本研究显示脑损伤早产儿在出生 1~7 d 内 IL-6 水平均显著高于无脑损伤早产儿, 表明发生脑损伤后刺激脑细胞产生大量 IL-6, 而脑白质病变区 IL-6 大量聚集会产生局部炎症反应, 增加患儿脑损伤病情。因此通过测定血清 IL-6 可以检测脑损伤病情, 可作为早期脑损伤诊断的指标。

caspase-1 属于 caspase 家族成员之一, 具有致炎以及诱导细胞凋亡双重功能。动物实验证实^[18], 在脑血管内皮细胞内 caspase-1 微量表达, 当发生脑缺血后, caspase-1 大量合成并表达。而在小鼠缺血性脑损伤模型实验中发现, 在第 1 天 caspase-1 基因及蛋白表达较多, 随后一直升高, 2 周后达到顶峰^[19]。此外 caspase-1 与 caspase-3 结合后将细胞凋亡进一步放大。相关研究表明^[20], 给缺血性大鼠注射 caspase-1 抑制剂, 检测细胞凋亡明显减少, 表明 caspase-1 能够促进脑损伤后神经细胞的凋亡。本研究结果表明, 脑损伤早产儿在出生 1~7 d 内 caspase-1 均明显高于无脑损伤早产儿, 提示 caspase-1 参与早产儿脑白质损伤发病过程, 可作为早期检测脑白质损伤指标。

此外通过构建 3 种检测方法 ROC 曲线结果显示, 3 者联合检测后灵敏度、特异度、准确度以及 AUC 值均明显高于单独检测或二者联合检测, 具有较好的临床诊断价值。

综上所述, MRI 联合血清 caspase-1、IL-6 检测对早产儿脑白质损伤有较好的临床应用价值, 但由于本研究中样本数量有限, 未对 IL-6、caspase-1 间的相关性进行探讨, 有待进一步研究。

参考文献

[1] 王晶晶, 陈超. 早产儿脑病发生率的流行病学研究进展 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(10): 796-798.
 [2] 张育苗, 高洁, 杨健. 新生儿脑白质点状损伤 MR 研究进展 [J]. 实用放射学杂志, 2014, 8(6): 1040-1042.
 [3] 马利敏. 血清中 IL-6 及 NF- κ B 在早产儿脑白质损伤的动

态检测和临床意义 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2013.
 [4] 郑英, 陈江莲. 脑白质损伤的 MRI 诊断与鉴别诊断 [J]. 山西医药杂志, 1997, 18(1): 40-41.
 [5] 冯子鉴, 毛健, 陈丹, 等. 高危晚期早产儿脑损伤病因学及其磁共振发现 [J]. 中国循证儿科杂志, 2013, 8(5): 338-345.
 [6] 任静, 张志刚, 佘剑非. 非糖尿病患者脑白质病变危险因素研究 [J]. 中华神经医学杂志, 2013, 12(2): 187-190.
 [7] 杨晓宇, 李向红, 雷丽莉, 等. 早产儿脑白质损伤临床高危因素分析 [J]. 中国综合临床, 2016, 32(8): 739-743.
 [8] 刘骁, 毛健, 李娟, 等. 早产儿微小脑白质损伤的 MRI-DTI 评价 [J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(6): 554-559.
 [9] 佟欣, 薛辛东, 富建华. 应用弥散加权技术连续测定早产儿局灶性脑白质损伤的表现弥散系数及其价值初探 [J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(4): 277-281.
 [10] Young L, Brandt U, Petzold A, et al. Loss of retinal nerve fibre layer axons indicates white but not grey matter damage in early multiple sclerosis [J]. Eur J Neurol, 2013, 20(5): 803-811.
 [11] 毛健. 早产儿脑白质损伤磁共振成像诊断基础与评价 [J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(3): 205-210.
 [12] 夏世文, 周茜茜, 胡玉莲, 等. 宫内感染早产儿血清及脑脊液炎症因子与脑损伤的关系 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(18): 1425-1427.
 [13] Papma JM, De Groot M, De Koning I, et al. Cerebral small vessel disease affects white matter microstructure in mild cognitive impairment [J]. Hum Brain Mapp, 2014, 35(6): 2836-2851.
 [14] 段洋, 孙夫强, 李月琴. 白细胞介素-8 和细胞间黏附分子-1 在早产儿脑白质损伤早期变化及其与预后的关系 [J]. 临床儿科杂志, 2014, 21(9): 821-824.
 [15] 朱永山, 张玉龙, 程海云, 等. 创伤性脑损伤后脑白质损伤与认知功能障碍的相关性研究 [J]. 中华创伤杂志, 2016, 32(1): 69-73.
 [16] 黄敬, 操礼琼, 张良兵, 等. 血清 hs-CRP 和 IL-6 浓度与脑白质病变的相关性 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(8): 825-828.
 [17] Cui X, Chopp M, Zacharek A, et al. Deficiency of brain ATP-binding cassette transporter A-1 exacerbates blood-brain barrier and white matter damage after stroke [J]. Stroke, 2015, 46(3): 827-834.
 [18] 刘刚, 贺影忠, 梁道琼, 等. 脑损伤早产儿血清半胱氨酸蛋白酶-1、白介素-6、高迁移率族蛋白-1 水平及其危险因素分析 [J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(7): 42-44.
 [19] 赵星丽. 早产儿脑损伤相关的早期生物学指标与远期神经发育结局的临床研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2015.
 [20] Bonestroo J, Heijnen J, Groenendaal F, et al. Development of cerebral gray and white matter injury and cerebral inflammation over time after inflammatory perinatal asphyxia [J]. Dev Neurosci, 2015, 37(1): 78-94.