

N 端脑钠肽原在新生儿窒息后心肌损伤中的检测及意义

陈邹阳(湖北省江陵县人民医院检验科 434100)

【摘要】 目的 探讨新生儿窒息后各项心肌损伤的指标、心肌酶谱等的变化及与各种围生因素的相关性。**方法** 随机选择 99 例窒息患儿为研究对象(轻度窒息 54 例,重度窒息 45 例;心肌损伤 47 例,非心肌损伤 52 例),以 45 例健康新生儿为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血浆 N 端脑钠肽原(NT-proBNP)水平,同时检测心肌酶、肌钙蛋白 I、心电图、X 线胸片等。**结果** 心肌损伤组血浆 NT-proBNP 水平明显高于非心肌损伤组和对照组($P < 0.01$);重度窒息组血浆 NT-proBNP 水平明显高于轻度窒息组和对照组($P < 0.01$);Spearman 秩和相关分析显示,窒息患儿血浆 NT-proBNP 水平与肌酸激酶同工酶、肌酸激酶、乳酸脱氢酶呈显著正相关($P < 0.01$)。**结论** NT-proBNP 可作为窒息新生儿早期心肌损伤的生化标志物,对于早期发现窒息合并心肌损伤、判断病情程度、指导治疗具有重要的临床意义。

【关键词】 窒息; 心肌损伤; N 端脑钠肽原; 新生儿

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.01.019 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)01-0041-02

Plasma levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide with asphyxia complicated by myocardial injury and the clinical significance CHEN Zou-yang (Clinical laboratory, Jiangling People's Hospital, Hubei 434100, China)

【Abstract】 Objective To investigate the changes and the clinical significance of N-terminal pro-brain natriuretic peptide(NT-proBNP) levels in neonates with asphyxia complicated by myocardial injury. **Methods** Ninety-nine neonates with asphyxia(54 mild,45 severe) were enrolled. Of the 99 neonates,47 had myocardial injury and 52 did not develop myocardial injury. Forty-five healthy neonates served as a control group. Plasma levels of NT-proBNP were measured by using ELISA,Myocardial enzymes and cardiac troponin I were simultaneously measured,and electro cardiograph and chest radiographs were obtained. **Results** The plasma levels of NT-proBNP in neonates with myocardial injury were significantly higher than those in neonates without myocardial injury and in the control group($P < 0.01$). The neonates with severe asphyxia had significantly increased plasma NT-proBNP comparing to those with mild asphyxia and the control group($P < 0.01$). Spearman rank correlation analysis showed that plasma NT-proBNP level was positively correlated in neonates with asphyxia. Plasma levels of NT-proBNP were also positively correlated with plasma levels of CK-MB,CK and LDH($P < 0.01$). **Conclusion** NT-proBNP can be used as the biomarker of myocardial injury in neonates with asphyxia. The measurement of plasma NT-proBNP levels is useful in early identification of myocardial injury and severity evaluation in neonates with asphyxia.

【Key words】 asphyxia; myocardial injury; NT-proBNP; neonate

新生儿窒息引起的心肌损伤是窒息后多脏器损伤的重要组成部分。临床诊断心肌损伤的方式主要通过临床症状、心电图、超声心动图及一些特异性生化标志物。这些标志物中临床应用比较广泛且比较有特异性的主要是肌酸激酶同工酶(CK-MB)。脑钠肽(brain natriuretic peptide,BNP)是重要的内分泌激素,近几年 BNP 及其前体 N 端脑钠肽原(N-terminal brain natriuretic peptide,NT-proBNP)作为诊断心力衰竭(HF)的标志物引起广泛关注。本研究通过检测窒息新生儿血浆 NT-proBNP 的水平,旨在探讨 NT-proBNP 在新生儿窒息合并心肌损伤中的临床意义,以期临床早期诊断、治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009 年 5 月至 2011 年 7 月本院新生儿病房收治的符合窒息诊断标准的新生儿 99 例,其中轻度窒息 45 例,重度窒息 54 例;男 56 例,女 43 例。根据病史、症状、体征,结合心电图、心肌酶谱、肌钙蛋白 I(cTnI)及胸部 X 线片等检查,99 例窒息患儿中 47 例符合上述心肌损伤诊断标准,作为

心肌损伤组,其中男 24 例,女 23 例;重度窒息 33 例,轻度窒息 32 例;47 例心肌损伤患儿中 41 例心电图异常,表现 T 波低平、倒置和 ST 段移位 33 例,Q-T 间期延长 4 例,右室肥大 6 例,窦性心动过缓 11 例,窦性心动过速 8 例,异常 Q 波 1 例,完全性、不完全性右束支传导阻滞各 1 例;胸部 X 线片异常 4 例;心力衰竭 10 例;出生 24 h 内呼吸急促,心率每分钟超过 170 次 8 例,心率低于每分钟 100 次伴心音低钝 18 例;cTnI 升高 30 例;心肌酶谱有不同程度明显升高。52 例无心肌损伤为非心肌损伤组,男 27 例,女 25 例,全部为轻度窒息患儿。对照组 45 例,男 23 例,女 22 例,为本院同期收治的无窒息及心血管系统疾病的新生儿,其性别、胎龄、出生体质量、日龄、分娩方式与窒息组比较,差异无统计学意义。

1.2 诊断标准 新生儿窒息参照《实用新生儿学》^[1]诊断标准:出生后 1 min Apgar 评分 4~7 分为轻度窒息,0~3 分为重度窒息,若出生后 1 min 评 8~10 分而数分钟后又降到 7 分及以下者亦属窒息。新生儿窒息心肌损伤的诊断参考依据^[1]:(1)有明确窒息及围生期缺氧病史;(2)出生 24 h 内出现青紫、

呼吸急促达每分钟 50 次以上, 喂养困难, 多汗, 心率每分钟超过 170 次或低于 100 次, 心音低钝或增强, 胸骨左缘下部收缩期杂音, 肝脏肿大肋缘下 3 cm 以上; (3) 心电图有 2 个以上导联 ST 段移位伴 3 个以上导联 T 波低平或倒置和(或)伴有异常 Q 波, 右房、右室肥大, 心率失常; (4) 血清心肌酶或肌钙蛋白明显升高; (5) 胸部 X 线片显示心脏扩大和肺充血。

1.3 方法 所有患儿均于生后 24 h 内取股静脉血 2 mL, 其中 1 mL 注入加有抑肽酶及乙二胺四乙酸二钠的塑料试管中用于 NT-proBNP 测定, 摇匀, 静置 30~60 min, 低温离心(4~8 °C, 3 000 r/min)10 min 后, 分别采集血浆去除溶血标本后置 -70 °C 冰箱保存待测, 血浆 NT-proBNP 用酶联免疫吸附试验(ELISA)法一次性测定, 试剂盒均为美国 ADL 公司产品, 检测由专人负责。所有研究对象均于入院 24 h 内进行血清 cTnI、心肌酶[包括 CK-MB、肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、 α -羟丁酸脱氢酶(α -HBDH)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)]、心电图等检测。

1.4 统计学方法 采用 SPSS11.0 统计学软件进行分析, 结果以中位数和四分位数间距表示; 各组数据资料不符合正态分布或方差不齐, 将数据取对数转换成正态分布和方差齐性后再进行单因素方差分析; 若数据转换后仍不符合, 则进行 Kruskal-Wallis *H* 检验, 多组间两两比较采用 Mann-Whitney *U* 检验; 样本率的比较采用 χ^2 检验; 血浆 NT-proBNP 与各种因素的关系采用 Spearman 等级相关分析及多元线性回归分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 心肌损伤组、非心肌损伤组与对照组血浆 NT-proBNP 的比较 3 组血浆 NT-proBNP 水平比较差异有统计学意义

($P < 0.01$), 其中心肌损伤组 NT-proBNP 水平明显高于非心肌损伤组及对照组($U = 35.0, 2.0, P < 0.01$); 非心肌损伤组 NT-proBNP 水平与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组人群 NT-proBNP 的比较

组别	<i>n</i>	NT-proBNP(pg/mL)
心肌损伤组	47	138.5 ± 47.8
非心肌损伤组	52	322.7 ± 106.0 ^{a,b}
对照组	45	161.8 ± 70.0
<i>H</i>	—	55.086
<i>P</i>	—	<0.01

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与非心肌损伤组比较, ^b $P < 0.01$; —表示无数据。

2.2 轻、重度窒息组与对照组 NT-proBNP 及心肌酶水平的变化 3 组血浆 NT-proBNP 比较差异均有统计学意义($P < 0.01$), 其中重度窒息组血浆 NT-proBNP 水平明显高于轻度窒息组及对照组($U = 29.0, 1.0, P < 0.01$); 轻度窒息组 NT-proBNP 浓度与对照组比较差异无统计学意义($U = 346.0, P > 0.05$)。轻、重度窒息组血清 CK-MB、CK、LDH 水平均高于对照组($P < 0.01$); 且重度窒息组显著高于轻度窒息组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 窒息后新生儿 NT-proBNP 及心肌酶的相互关系 Spearman 秩和相关分析显示, 血浆 NT-proBNP 水平与 CK-MB、CK、LDH 呈显著正相关, 相关系数分别为 0.670、0.471、0.323, 均 $P < 0.01$ 。

表 2 心肌损伤组、非心肌损伤组与对照组 NT-proBNP、CK-MB 水平的比较

组别	<i>n</i>	NT-proBNP(pg/mL)	CK-MB(U/L)	CK(U/L)	LDH(U/L)
心肌损伤组	47	138.5 ± 47.8	21.0 ± 18.5	157 ± 125	228 ± 190
非心肌损伤组	52	344.9 ± 121.6 ^{a,b}	206.0 ± 153.0 ^{a,b}	1 702 ± 2 526 ^{a,b}	1 106 ± 650 ^{a,b}
对照组	45	171.4 ± 106.9	69.0 ± 68.0 ^b	448 ± 693 ^b	584 ± 559 ^b
统计值	—	<i>H</i> = 51.690	<i>F</i> = 58.849	<i>F</i> = 39.075	<i>F</i> = 53.196
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与轻度窒息组比较, ^b $P < 0.01$; —表示无数据。

3 讨 论

新生儿窒息是新生儿科常见疾病, 是造成小儿死亡和伤残的重要原因之一, 窒息常引起全身性缺氧缺血, 导致多脏器功能损害, 特别是心肌损害, 严重者可导致心力衰竭或心源性休克, 预后不良。据报道, 新生儿窒息时心肌损伤发生率为 40%^[2], 也有报道高达 73.3%, 心力衰竭发生率 33.3%^[3], 是围生期新生儿死亡的重要原因之一。心肌缺氧缺血性损伤后导致心输出量减少和血压下降, 甚至心力衰竭, 使脏器血流灌注不足, 加重组织的缺血缺氧及酸中毒, 从而加重各脏器尤其是脑的损伤, 形成恶性循环, 最终导致多脏器功能衰竭危及生命, 所以早期发现心肌损害并给予早期治疗尤为重要。目前对新生儿心肌损伤尚无统一的诊断标准, 而且窒息合并心肌损伤早期在临床上常常缺乏特异性表现, 易误诊、漏诊, 故敏感性和特异性好的心肌生化标志物在新生儿窒息合并心肌损伤中

的早期诊断价值日益受到关注。

NT-proBNP 是由心室肌细胞合成和分泌的神经内分泌激素, 心室容量负荷或压力负荷过重导致的室壁张力增加是刺激 NT-proBNP 分泌的主要因素, 可作为反映心功能状态的敏感指标^[4-5]。近年研究表明, 缺氧缺血也是 NT-proBNP 释放的重要启动因子, 心肌细胞缺血除了可直接诱导 BNP 基因高表达外, 其所导致的区域性室壁异常运动和心室功能障碍也可刺激 NT-proBNP 合成和分泌^[6]。窒息引起的缺氧和酸中毒直接损害心肌细胞, 使其处于“冬眠”或“顿抑”状态, 导致心脏舒缩功能减弱, 心室充盈压增高; 另外, 缺氧还可使肺动脉反射性持续收缩, 肺循环阻力和压力升高, 右心室后负荷增加, 进一步加重心功能损害^[7-8], 从而刺激心室肌细胞合成和分泌 NT-proBNP, 使血浆 NT-proBNP 水平升高。本研究结果显示心肌损伤组血浆 NT-proBNP 水平较非心肌损伤组、(下转第 44 页)

Clauss 法为凝固法中最常用的一种,是临床和实验室标准化协会(CLSI)推荐的常规方法,属于功能测定,能反映纤维蛋白原的凝血功能^[4]。

Von Clauss 法(凝血酶法)检测 FIB 的工作原理是根据纤维蛋白原与凝血酶作用最终形成纤维的原理,以国际标准品为参比血浆制作标准曲线,用凝血酶来测定血浆凝固酶时间,所得凝固时间与血浆中纤维蛋白原浓度呈负相关,从而得到纤维蛋白原的含量^[3]。PT-der 法的工作原理是根据 PT 测定完成时,纤维蛋白原转变为纤维蛋白其形成的浓度与 FIB 的含量成正比而算出 FIB 含量,因此无需另加任何试剂,即可根据产生的浊度,用终点法或速率法算出 FIB 含量^[5]。

根据本文的测定结果比较分析,当 PT-der 法测得 FIB 浓度在 2.0~4.0 g/L 时,两种方法结果差异无统计学意义。而当 PT-der 法测得 FIB>4.0 g/L 或<2.0 g/L 时,两种方法结果差异有统计学意义。所以,在日常工作中,在用 Sysmex CA1500 全自动凝血仪进行 FIB 测定时,可以先用 PT-der 法测定,得出 Fib 结果在浓度在 2.0~4.0 g/L 时可直接报告结果,当 PT-der 法测得 FIB>4.0 g/L 或<2.0 g/L 时,再进一步用 Von Clauss 法复查报告结果。两种方法联合使用,在保证检测的速度和结果的准确性的前提下,可以最大限度地节约试剂成本,提高工作效率。另外,必须注意的是,PT-der 法原理是以血浆凝固起点和终点浊度之差与 FIB 含量成正比,所以检测易受标本的黄疸、溶血、乳糜等因素的影响,使结果偏高,故在工作中有遇到上述情况的标本时应直接使用 Von Clauss 法测定 FIB,溶血标本尽量要求护士重新抽血,乳糜标本应尽量早晨空腹时重新抽取标本检测。由于这些标本用 Von Clauss 法测

定 FIB 也存在一定的干扰,故发报告时应注明标本状态。

总之,Von Clauss 法准确性高,特异性强,快速简便,但试剂昂贵,而 PT-der 法不需另行独立测定,可节省试剂成本。建议实验室两种方法结合,这样既能保证结果的准确性,又保证检测速度,提高工作效率,节约成本^[6]。

参考文献

- [1] 彭裕辉,方裕森. Von Clauss 法与 PT-der 法测定纤维蛋白原在全自动凝血仪的应用比较[J]. 中国医药导报, 2011,12(8):84-86.
- [2] 朱忠勇. 凝血机制研究与临床检测的若干进展[J]. 临床检验信息导报,1996,3(1):73.
- [3] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社,2006:215-216.
- [4] National Committee-for clinical Laboratory Standards. H30-A procedure for the determination of fibrinogen in plasma; Approved Guideline [M]. Wanye, PA, USA: CLSI,1999:99.
- [5] 陈喻,钟辉秀. CA1500 全自动凝血仪测定纤维蛋白原两种方法比较[J]. 医学信息,2011,24(8):3801-3803.
- [6] 苏奶助,温燕芳. 全自动血液凝固分析仪两种纤维蛋白原测定方法的评价及其应用[J]. 检验医学与临床,2009,6(24):2104-2105.

(收稿日期:2012-05-18 修回日期:2012-11-12)

(上接第 42 页)

对照组明显升高,说明 NT-proBNP 在窒息后心肌损伤的诊断和心功能评估方面有较高的敏感性和特异性。研究表明,血浆 NT-proBNP 水平直接成比例地反映了心肌缺血面积以及心室负荷和室壁张力的变化,故 NT-proBN 水平的增加与心肌缺血严重程度及心功能损害程度密切相关^[4,9]。本组资料显示,重度窒息组均有不同程度心肌损伤,血浆 NT-proBNP 水平明显高于轻度窒息组及对照组,表明窒息程度越重,心肌损害越明显。因此,检测血浆 NT-proBNP 水平可早期发现窒息患儿是否合并心肌损害,并有助于判断病情程度。

综上所述,窒息合并心肌损伤患儿血浆 NT-proBNP 水平显著升高,并有随着窒息程度的加重而明显升高的趋势,且呈显著正相关。故检测窒息患儿血浆 NT-proBNP 水平能早期反映心功能状态及心肌细胞的氧及血液供给状况,并有助于判断心肌损害严重程度,同时也提高了窒息合并心肌损伤的诊断灵敏度、特异度和准确度,从而为临床及时采取措施保护心功能提供依据,对防止心肌损害继续恶化、改善预后、降低新生儿死亡率具有重要意义。

参考文献

- [1] 金汉珍,黄德珉,官希吉. 实用新生儿学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2009:400-405,600-603.
- [2] 曹绪梅,虞人杰. 围产期缺氧心肌损害的监测及诊断:附 120 例临床研究[J]. 中华围产医学杂志,2009,8(4):272-273.
- [3] Raja Kumar PS, Vishnu Baht B, Sridhar MG, et al. Elec-

trocardiographic and Echocardiographic changes in perinatal asphyxia[J]. Indian J Pediatr,2009,76(3):261-264.

- [4] Kotaska K, Popelova J, Tiserova M, et al. NT-proBNP and BNP values in cardiac patients with different degree of left ventricular systolic dysfunction [J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub,2006,150(1):125-130.
- [5] Barbosa MM, Nunes MCP, Ribeiro ALP, et al. N-terminal proBNP levels in patients with Chagas disease; A marker of systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle [J]. Eur J Echocardiography,2007,8:204-212.
- [6] Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Pep tide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes [J]. Circulation,2010,110(8):3206-3212.
- [7] 石军. 新生儿窒息心脏收缩功能损害的超声心动图观察及临床意义[J]. 宁夏医学杂志,2008,28(1):27-29.
- [8] 徐孝华,黄国英,陈超,等. 新生儿窒息后肺动脉高压对心功能影响的研究[J]. 中国实用儿科杂志,2008,23(9):667-669.
- [9] 陈光福,蔡茵莎,刘丽辉,等. 新生儿窒息后心肌钙蛋白 I 与心肌酶活性的时相变化及其意义[J]. 中国当代儿科杂志,2009,4(4):2812-2814.

(收稿日期:2012-06-05 修回日期:2012-11-07)