

联合检测脐血与外周动脉血 pH 值对评估新生儿缺氧缺血性脑损伤的临床价值*

邵 勤¹, 刁玉巧² (1. 河北医科大学附属邢台市人民医院儿科, 河北邢台 054000; 2. 河北医科大学第四医院儿科, 石家庄 050000)

【摘要】 目的 测定新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)患儿脐血及外周动脉血 pH 值, 探讨其对新生儿 HIE 的临床诊断价值。**方法** 选择 2011 年 6 月至 2013 年 6 月产科自然分娩的足月新生儿 917 例, 于出生后第 1 声啼哭前采集脐带血, 检测脐动脉血 pH 值; 对其中生后 1 min Apgar 评分小于或等于 7 分的 138 例新生儿于出生 1 h 抽取外周动脉血进行血气分析。分析其与新生儿 HIE 的关系。**结果** 917 例脐动脉血 pH 范围为 7.22~7.51, 平均 pH 值为 7.31±0.14, pH<7.10 作为预测新生儿 HIE 的指标时其阳性预测值为 55.38%, 灵敏度 60.00%, 特异度 96.61%, 脐带血联合出生后 1 h 动脉血 pH 值预测 HIE 的阳性预测值 95.74%、灵敏度 88.26%、特异度 97.10%。联合检测同单独检测比较, 具有较高的灵敏度及阳性预测值。**结论** 对于脐血 pH<7.10 的新生儿应当于生后复查外周动脉血 pH 值, 脐血联合生后 1 h 动脉血 pH 值测定能客观评价新生儿出生时的状况, 对新生儿 HIE 的预测具有较高的临床价值。

【关键词】 脐血; 动脉血; 血气分析; 新生儿缺氧缺血性脑病

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.02.008 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)02-0159-02

Clinical value of combined detection of umbilical cord blood and peripheral arterial blood pH for evaluating neonatal hypoxic ischemia encephalopathy* SHAO Qin¹, DIAO Yu-qiao² (1. Department of Pediatrics, Affiliated Xingtai People's Hospital of Hebei Medical University, Xingtai, Hebei 054000, China; 2. Department of Pediatrics, Forth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

【Abstract】 Objective To detect the pH value of umbilical cord blood and peripheral arterial blood in the patients with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy(HIE) and to investigate its clinical diagnostic value for HIE. **Methods** 917 healthy full-term neonates by natural delivery in our hospital from June 2011 to June 2013 were selected. The cord blood before first crying was collected and detected the umbilical arterial blood pH value. Among them, the peripheral arterial blood was collected for conducting the blood gas analysis in 138 cases of Apgar score ≤ 7 at 1 min after birth. Its correlation with neonatal HIE was analyzed. **Results** The umbilical arterial blood pH in 917 cases ranged 7.22-7.51 with the average pH value of 7.31±0.14. With pH<7.10 as the prediction indicator of neonatal HIE, the positive predictive value was 55.38%, the sensitivity and specificity were 60.00% and 96.61% respectively. With the umbilical blood pH value combined with the arterial blood pH value at 1 h after birth value for predicting HIE, the positive predictive value was 95.74%, the sensitivity and specificity 88.26% and 97.10% respectively. The combined detection had higher sensitivity and higher positive prediction value compared with the single detection, the difference had statistical significance. **Conclusion** For the newborns with umbilical arterial blood pH<7.10, the peripheral arterial blood pH value should be re-detected after birth. The umbilical blood pH combining with arterial blood pH at 1 h after birth can objectively evaluate the neonatal birth status and has high clinical value for predicting neonatal HIE.

【Key words】 cord blood; arterial blood; blood gas analysis; neonatal; hypoxic ischemia encephalopathy

新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是由于各种围生期因素引起的缺氧和脑血流减少或暂停而导致的脑损伤, 是儿童神经系统伤残的常见原因之一。HIE 病理发展过程中胎儿持续缺氧致酸中毒, 而酸中毒的长期存在造成脑血管自主功能调节破坏形成被动性脑血流, 进而导致神经系统后遗症^[1]。血气分析是一种反映围生期应激状态的定量分析法, 也是检测新生儿缺氧程度的重要指标。单纯脐动脉血 pH 值可反映胎儿宫内及产程中的供氧情况, 但相关研究证明, 使用脐动脉血 pH 值对 HIE 的阳性预测值仅 37.4%^[2], 相对较低。本研究通过测定

脐动脉血及出生后 1 h 外周动脉血 pH 值, 探讨其对评估新生儿 HIE 的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 6 月至 2013 年 6 月于邢台市人民医院产科自然分娩足月新生儿 917 例为研究对象, 均为头位、单胎妊娠, 孕母体健, 无妊娠合并症。胎龄 37.0~41.6 周, 平均 (39.1±1.9) 周。出生体质量 2 400~4 100 g, 平均 (3 580±260)g; 男 463 例, 女 454 例, 对其中生后 1 min Apgar 评分小于或等于 7 分的 138 例新生儿于出生 1 h 抽取外周动

* 基金项目: 河北省科技厅科技支撑计划项目(12277770)。

作者简介: 邵勤, 女, 副主任医师, 硕士, 研究方向为新生儿疾病。

脉血进行血气分析。排除对象:排除胎儿心脏及心脏外畸形、染色体异常、双胎;排除重度昏迷、心肺肾功能严重紊乱、不受孕孕妇。

1.2 方法

1.2.1 采集病史 详细回顾所有研究对象的胎龄、体质量、母婴情况、家族疾病等情况。

1.2.2 新生儿脐带血、外周动脉血采集及测定方法 于新生儿分娩出且未建立自主呼吸时,接近胎儿端用两把止血钳将长约 20 cm 脐带夹住,使用肝素化注射器抽取脐动脉血 1 mL,送检。其中生后 1 min Apgar 评分小于或等于 7 分的 138 例新生儿于出生 1 h 抽取外周动脉血进行血气分析。动脉血气分析正常标准:新生儿出生后 1 h 桡动脉血 pH>7.3^[3]。

1.2.3 新生儿 HIE 诊断标准 有明确胎儿宫内缺氧的异常产科病史,出生时有窒息,生后 12 h 内有明显意识障碍。具体参照 2005 年中华医学会儿科分会关于新生儿 HIE 的相关诊断标准^[4]。

1.3 统计学处理 应用 SPSS14.0 统计学软件包进行数据统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用率表示,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 脐动脉血 pH 值范围、Apgar 评分同 HIE 的关系 结果显示,脐动脉血 pH \geq 7.2 的 773 例胎儿生后发生 HIE 10 例(1.3%),pH7.10~7.19 的 84 例胎儿生后发生 HIE 19 例(22.6%),pH7.00~7.09 的 30 例胎儿生后发生 HIE 16 例(53.3%),pH<7.0 的 30 例胎儿生后发生 HIE 20 例(66.7%)。不同脐动脉血 pH 值 HIE 发生率比较差异有统计学意义($\chi^2=329.28, P<0.01$)。1 min Apgar 评分中, \geq 8 分的 779 例新生儿中发生 HIE 10 例(1.28%),4~7 分的 82 例中发生 HIE 23 例(28%),0~3 分的 56 例中发生 HIE 32 例(57.14%)。不同 Apgar 评分组 HIE 发生率比较差异有统计学意义($\chi^2=307.60, P<0.01$)。

2.2 脐带血与外周动脉血 pH 值作为预测 HIE 指标 以脐血 pH<7.10 作为预测新生儿 HIE 的指标时其阳性预测值为 55.38%,灵敏度 60.00%,特异度 96.61%,Youden 指数 0.56。以 Apgar 评分低于 8 分作为预测 HIE 指标时阳性预测值为 84.62%,灵敏度 39.86%,特异度 98.72%,Youden 指数 0.39。见表 1。以脐血 pH<7.10 且外周动脉血 pH<7.30 为参考指标,两项检测结果均异常者 51 例,发生 HIE 的患儿 45 例,两项检测结果均正常 69 例,2 例发生 HIE。二者联合检测的灵敏度 88.26%,特异度 97.10%,阳性预测值 95.74%,Youden 指数 0.85。见表 1。

表 1 不同参考指标检验效能

参考指标	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	Youden 指数
脐血 pH<7.10	60.00	96.61	55.38	97.18	0.56
Apgar<8	39.86	98.72	84.62	90.26	0.39
脐血 pH<7.10 且外周动脉血 pH<7.30	88.26	97.10	95.74	91.78	0.85

3 讨论

正常情况下,胎儿体内处于酸碱平衡状态,当胎儿有缺氧缺血时,脑细胞内氧化代谢障碍,只能靠葡萄糖无氧酵解产生能量,大量丙酮酸被还原成乳酸,乳酸在脑内堆积,致脑细胞内的酸中毒和脑水肿发展快而严重,而造成神经元细胞损伤和死亡^[5]。故早期采取相应可靠指标预测 HIE 是降低发病率的关键。

目前我国采用 Apgar 评分的方法来诊断新生儿窒息及判断窒息程度,并作为 HIE 的预测指标。但这是一种间接反映新生儿缺氧的方法,易受主观因素影响,不能反映新生儿酸中毒程度^[6-7],且不是动态监测^[8],故无法对新生儿缺氧状态进行全面监测。本研究中使用 Apgar 评分对 HIE 胎儿进行预测,其灵敏度较低,容易造成漏诊。

当胎儿缺氧时,无氧酵解成为主要的能量代谢方式,大量的酸性产物堆积于体内,而造成器官损伤^[9-10]。缺氧酸中毒可引起血气改变。脐动脉血气分析已被公认为国际围生界评价胎儿/新生儿缺氧缺血最可靠指标之一,能客观反映组织器官的代谢状态^[11],对于预测新生儿器官损伤具有重要意义。但脐带血仅反映胎儿于宫内及产程中氧代谢状况,并无法监测酸碱平衡改变过程。分娩过程中由于宫缩及胎盘血流供应中断,脐血 pH 值随产程进展自然下降甚至胎儿处于缺氧缺血的代偿期,此时并未出现神经功能性损伤,当自主呼吸功能建立后,酸碱平衡得到纠正后即可改善。而且许多因素都会导致胎儿血气变化,所以对脐血血气的临床价值还有待更进一步的认识和利用^[12]。本研究结果中以脐动脉血 pH<7.10 作为异常

预测指标,其灵敏度优于 Apgar 评分,但阳性预测值较低,因此脐动脉血气分析作为预测 HIE 的指标有一定的局限性。

虽然新生儿的脑血管自主调节能力较强但新生儿出生脐带血停止供养,二氧化碳分压升高,自主呼吸随即建立,一部分宫内低氧的新生儿酸碱平衡很快得到恢复,动脉 pH 恢复较快;但若宫内已出现缺氧、酸中毒,出生后动脉血气 pH 又无法恢复正常,导致新生儿脑血管自主调节能力受损,进而发生严重脑损伤。本研究结果中以出生时 1 h 外周动脉血 pH<7.30 同时脐动脉血 pH<7.10 为异常作为预测 HIE 的指标,灵敏度为 88.26%、阳性预测值为 84.62%,高于单纯脐动脉血气分析及 Apgar 评分。三种方法中以联合检测的 Youden 指数最高,说明该方法作为诊断实验的真实性最好。脐动脉联合出生后 1 h 动脉血气分析,可作为新生儿氧合及酸碱平衡状况监测的方法,于时效性方面较单纯 Apgar 评分、单纯脐动脉血气分析具有一定优势。故产前对有高危因素的胎儿应当进行脐带血及出生后 1 h 外周动脉血 pH 分析,并结合 Apgar 评分评估,早期预测新生儿 HIE,指导治疗,避免临床过度干预或漏诊。

综上所述,对于脐动脉血 pH<7.10 的新生儿应当于出生后 1 h 及时复查外周动脉血血气分析,筛选出更需要密切监测和干预的患儿,早期评估新生儿缺氧缺血状态,有助于临床早期诊断、早期干预、改善预后。本研究尚需进一步扩大标本量进行深入的研究。

参考文献

[1] 郭晓军,邹文舟,余放青,等. 窒息后新生(下转第 163 页)

癌组织的表达明显升高,与淋巴转移、预后相关^[3-4]。研究还发现肺癌组织中的 VEGF 表达显著高于良性及正常组织,癌组织中 VEGF 表达阳性者的微血管密度显著高于阴性者,腺癌组织中 VEGF 表达程度比鳞癌组织显著增高,这也许就是肺癌更易早期转移、进展迅速的原因之一^[5-6]。

MMP-9 通过降解和破坏细胞基质中最重要的 IV、V 型胶原和明胶,以利于肿瘤血管向间质生长,肿瘤血管的微血管密度不断增加,肿瘤不断增长并向远处转移,在多种癌的侵袭转移中起着重要作用。对胰腺癌的研究表明 VEGF、MMP-9 在癌组织中的平均表达水平高于正常组织中的表达,提示 VEGF、MMP-9 与胰腺癌的发生相关,MMP-9、VEGF 的表达与胰腺癌有无淋巴结转移有相关性,表明 MMP-9、VEGF 在胰腺癌转移过程中起重要作用,二者大体保持同步的变化^[7-8]。本研究也发现 MMP-9、VEGF 在肺腺癌高表达,与淋巴转移及临床分期呈正相关,二者表达呈正相关。

MMP-9、VEGF 在癌症发展中同步增高,二者之间的关系如何? Meadows 等^[9]研究发现 VEGF 可以激活通过 RAS 活化 ERK 通路,乳腺癌细胞及肝细胞肝癌的细胞中 ERK 信号途径的活化能使 MMP-9 基因转录,乳腺癌细胞中 ERK 可活化 MMP-9,ERK 抑制剂 PD 98059 剂量依赖性抑制 MMP-9 表达,表明 MMP-9 可能是 ERK 信号途径的下游分子。本研究发现阻断 VEGF 后 MMP-9 明显下降,表明肺腺癌中 ERK 信号通路调控 MMP-9 的表达。李贞等^[10]研究发现,基质金属蛋白酶抑制剂 GM6001 可以明显抑制鼠视网膜新生血管,明显下调 VEGF 的表达,猜测可能是抑制了 MMP-9,减弱了 MMP-9 分解细胞外基质,从而减少了 VEGF 释放。为了研究二者之间的相互作用关系,本研究体外培养肺癌细胞进行 Western blot 检测显示 A549 细胞有 VEGF 和 MMP-9 表达,单克隆抗体阻断 MMP-9 后,VEGF 的表达明显下降;单克隆抗体阻断 VEGF 后 MMP-9 也明显下降,表明 VEGF 和 MMP-9 存在相互促进表达的作用。

由此可见,VEGF 和 MMP-9 除了可以促进癌细胞侵袭转移外,二者之间存在相互刺激促进的信号途径,这样就构成了一个正反馈调节环路,促进肺癌血管增生、细胞的侵袭转移,但其中确切机制仍不清楚,而深入研究二者之间的调控机制,有助于对肺腺癌生长、浸润和转移机制的进一步认识,最终为肺腺癌的诊断、治疗和预后评价提供重要帮助。

参考文献

- [1] 王吉耀. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:124-125.
- [2] 黎联,梅同华,周向东,等. 基质金属蛋白酶 26 蛋白在非小细胞肺癌组织中的表达及其意义[J]. 癌症,2009,28(1):76-81.
- [3] Tang RF, Itakura J, Aikawa T, et al. Overexpression of lymphangiogenic growth factor VEGF-C in human pancreatic cancer[J]. Pancreas, 2001, 22(3):285-292.
- [4] Bogoevski D, Yekebas EF, Schurr D, et al. Mode of spread in the early phase of lymphatic metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma: prognostic significance of nodal microinvolvement[J]. Ann Surg, 2004, 240(6):993-1000.
- [5] McDonnell CO, Hill ADK, McNamara DA, et al. Tumor micrometastases: The influence of angiogenesis[J]. Eur J Surg Oncol, 2000, 26(2):105-115.
- [6] 叶超然. 血管内皮生长因子在非小细胞肺癌的表达及其意义[J]. 广西医科大学学报, 2001, 18(4):478-479.
- [7] Nagakawa Y, Aoki T, Kasuya K, et al. Histologic features of venous invasion, expression of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9, and the relation with liver metastasis in pancreatic cancer[J]. Pancreas, 2002, 24(2):169-178.
- [8] 李春龙,崔云甫,杜雪飞,等. VEGF 和 MMP-9 在胰腺癌侵袭转移中的表达及临床意义[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(9):1012-1016.
- [9] Meadows KN, Bryant P, Pumiglia K. Vascular endothelial growth factor induction of the angiogenic phenotype requires ras activation[J]. J Biol Chem, 2001, 276(52):49289-49298.
- [10] 李贞,施彩虹,倪卫杰. 基质金属蛋白酶抑制剂 GM6001 对鼠视网膜新生血管和 VEGF 表达的作用[J]. 上海交通大学学报:医学版, 2008, 28(6):665-668.

(收稿日期:2014-05-29 修回日期:2014-10-25)

(上接第 160 页)

- 儿 HIE 血清细胞因子变化及其与预后的关系[J]. 中国医药导刊, 2010, 12(11):1896-1897.
- [2] 陆叶,时春艳,国巍,等. 分娩时脐动脉血气分析的临床意义[J]. 中国妇产科临床杂志, 2009, 10(4):262-264.
- [3] 陈慧卿,庄思齐. 脐血血气分析及其临床应用[J]. 国际儿科学杂志, 2007, 34(2):123-125.
- [4] 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]. 中华儿科杂志, 2005, 43(8):584-584.
- [5] 郭铭玉. 从细胞、亚细胞、分子水平探讨 HIE 的发病机制及其临床意义[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2006, 20(1):1-4.
- [6] Carter BS, Haverkamp AD, Merenstein GB. The definition of acute perinatal asphyxia[J]. Clin Perinatol, 1993, 20(2):287-304.
- [7] 陈自励. 警惕新生儿窒息的误诊误治[J]. 中国实用妇科

与产科杂志, 2003, 19(6):321-322.

- [8] 唐国红. 脐动脉血气分析及 Apgar 评分与新生儿窒息的相关性研究[J]. 中原医刊, 2007, 34(5):34-35.
- [9] Shankaran S. Hypoxic-ischemic encephalopathy and novel strategies for neuroprotection[J]. Clin Perinatol, 2012, 39(4):919-929.
- [10] Buratti S, Lampugnai E, Tuo P, et al. Congenital diaphragmatic hernia repair during whole body hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy[J]. J Perinatol, 2012, 32(12):981-984.
- [11] 张玉华,唐文燕. 脐动脉血气分析对早产儿窒息判断的临床意义[J]. 实用临床医学, 2009, 10(9):81-82.
- [12] 张玉华,张火连,唐文燕. 脐血血气综述[J]. 实用临床医学, 2008, 9(10):135-138.

(收稿日期:2014-06-16 修回日期:2014-10-30)