

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.23.004

新生儿高胆红素血症对心肌酶影响的研究^{*}

秦 静¹, 陈 龙², 李龙海¹, 侯常兰¹, 杨采美¹, 张金秀³, 杨珍珍³, 郭特臻^{1,3△}

1. 都江堰首嘉医院儿科, 四川成都 611800; 2. 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/重庆医科大学附属儿童医院新生儿诊治中心, 重庆 400015; 3. 西部战区空军医院儿科, 四川成都 610061

摘 要:目的 研究新生儿高胆红素血症对心肌酶的影响。方法 选择 2021 年 1 月至 2022 年 12 月都江堰首嘉医院和西部战区空军医院出生的高胆红素血症新生儿 55 例作为研究对象, 根据病情严重程度分为重度黄疸组(25 例)、轻度黄疸组(30 例)。另选择同期出生的 30 例正常新生儿作为对照组。检测 3 组肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CKMB)、乳酸脱氢酶(LDH)和心肌肌钙蛋白 I(cTnI)水平。检测轻度、重度黄疸组治疗后 5 d CK、CKMB、LDH 和 cTnI 水平。结果 轻度、重度黄疸组 CK、CKMB、LDH 和 cTnI 水平均明显高于对照组, 但轻度黄疸组低于重度黄疸组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。轻度、重度黄疸组患儿经蓝光和保护心肌治疗 5 d 后, 血清总胆红素均降至 $221\text{ }\mu\text{mol/L}$ 以下, 且 CK、CKMB、LDH 和 cTnI 水平均较治疗前明显降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 治疗后两组患儿 CK、CKMB 基本降至正常范围, 差异无统计学意义($P>0.05$), 但轻度黄疸组 LDH 和 cTnI 水平降低程度比重度黄疸组更明显, 且差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 新生儿高胆红素血症可以导致心肌细胞的损伤, 早期、及时进行蓝光和保护心肌治疗能够有助于受损心肌细胞的康复。

关键词:新生儿; 高胆红素血症; 心肌酶; 心肌细胞损伤

中图法分类号: R723

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)23-3438-04

Effects of neonatal hyperbilirubinemia on myocardial enzymes^{*}

QIN Jing¹, CHEN Long², LI Longhai¹, HOU Changlan¹, YANG Caimei¹,
ZHANG Jinxiu³, YANG Zhenzhen³, GUO Teliu^{1,3△}

1. Department of Pediatrics, Shoujia Hospital of Dujiangyan, Chengdu, Sichuan 611800, China;

2. National Clinical Research Center for Child Health and Disease/Department of Neonatal Center, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400015, China; 3. Department of Pediatrics, Air Force Hospital of Western

Theater Command, Chengdu, Sichuan 610061, China

Abstract: Objective To study the effects of neonatal hyperbilirubinemia on myocardial enzymes.

Methods A total of 55 neonates with hyperbilirubinemia born in Dujiangyan Shoujia Hospital and Air Force Hospital of Western Theater Command from January 2021 to December 2022 were enrolled. According to the severity of the disease, they were divided into severe jaundice group (25 cases) and mild jaundice group (30 cases). Thirty normal neonates born during the same period were selected as the control group. The levels of creatine kinase (CK), creatine kinase isoenzyme (CKMB), lactate dehydrogenase (LDH) and cardiac troponin I (cTnI) in the 3 groups were detected. The levels of CK, CKMB, LDH and cTnI were detected 5 days after treatment in mild and severe jaundice groups. **Results** The levels of CK, CKMB, LDH and cTnI in the mild jaundice group and the severe jaundice group were significantly higher than those in the control group, but the mild jaundice group was lower than the severe jaundice group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). After 5 days of blue light and myocardial protection treatment, serum total bilirubin decreased to less than $221\text{ }\mu\text{mol/L}$ in mild and severe jaundice groups. The levels of CK, CKMB, LDH and cTnI in the 2 groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$). After treatment, the CK and CKMB of the 2 groups basically decreased to the normal range, and the difference was not statistically significant ($P<0.05$), but the decreased degrees of LDH and cTnI in mild jaundice group were more obvious than severe

^{*} 基金项目: 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心临床研究项目(NCRC-2019-GP-13)。

作者简介: 秦静, 女, 副主任医师, 主要从事儿科新生儿的研究。 △ 通信作者, E-mail: kyguotl@126.com。

jaundice group, and the differences were still statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Neonatal hyperbilirubinemia can cause myocardial cell damage. Early and timely blue light and myocardial protection therapy can help the recovery of damaged myocardial cells.

Key words: newborn; hyperbilirubinemia; myocardial enzymes; myocardial cell injury

新生儿黄疸又称为新生儿高胆红素血症(NHB)是新生儿的常见疾病,其发生与新生儿胆红素代谢密切相关^[1-2],以新生儿未结合胆红素血症最常见,未结合胆红素容易透过血脑屏障,对中枢神经系统造成严重损害。同时,NHB 对机体的心、肝、肾都有一定的损害^[3-5]。心肌损伤早期临床症状不明显,难以实现早期诊断,但有研究指出实验室检测心肌酶的变化有利于临床诊断^[6]。本研究探讨 NHB 对心肌细胞的损伤情况,以期临床提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2021 年 1 月至 2022 年 12 月在都江堰首嘉医院和西部战区空军医院出生的高胆红素血症新生儿 55 例作为研究对象。根据病情严重程度分为重度黄疸组[25 例,总胆红素(TSB) $>307.8\text{ }\mu\text{mol/L}$]、轻度黄疸组(30 例,TSB 为 $221.0\sim307.8\text{ }\mu\text{mol/L}$)。重度黄疸组中男 13 例,女 12 例;平均胎龄为 (38.1 ± 1.2) 周;平均出生体质量为 $(3\text{ }396\pm399)\text{ g}$;平均日龄为 $(3.6\pm1.5)\text{ d}$ 。轻度黄疸组中男 16 例,女 14 例;平均胎龄为 (38.6 ± 1.1) 周;平均出生体质量为 $(3\text{ }401\pm412)\text{ g}$;平均日龄为 $(3.7\pm1.6)\text{ d}$ 。纳入标准^[1]:出生后 24 h 内出现黄疸,血清 TSB $>102\text{ }\mu\text{mol/L}$ 或血清结合胆红素 $>26\text{ }\mu\text{mol/L}$ 。排除标准:不符合纳入标准者;治疗过程中出现并发症者。另选择同期 30 例正常新生儿作为对照组,其中男 16 例,女 14 例;平均胎龄为 (38.4 ± 1.2) 周;平均出生体质量为 $(3\text{ }426\pm409)\text{ g}$;平均日龄为 $(4.2\pm1.4)\text{ d}$ 。3 组性别、胎龄、出生体质量等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象监护人均知情同意本研究并签署知情同意书,本研究经都江堰首嘉医院和西部战区空军医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法 所有新生儿在出生后 24 h 内取静脉血 2 mL,检测肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)和心肌肌钙蛋白 I(cTnI)水平。轻度、重度黄疸组治疗 5 d 后再次取静脉血 2 mL 检测 CK、CKMB、LDH 和 cTnI 水平。所有标本均使用美国 Beckman 公司的 cx29 全自动生化分析仪检测,操作按说明书进行。所有研究对象除会阴和双眼外,其余部位均进行蓝光照射治疗,每天照射 1 次,每次照射 12 h,连续照射 5 d。同时应用大剂量维生素 C 和 1,6-二磷酸果糖进行保护心肌治疗。用量及用法:1,6-二磷酸果糖 250 mg/kg ,每天 1 次;维生素 C 200 mg/kg ,每天 1 次,连续用 5 d。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数表示,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 3 组治疗前 CK、CKMB、LDH 和 cTnI 水平比较 轻度、重度黄疸组治疗前 CK、CKMB、LDH 和 cTnI 水平均明显高于对照组,但轻度黄疸组均低于重度黄疸组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 轻度、重度黄疸组治疗前后 CK、CKMB、LDH 和 cTnI 水平比较 两组患儿经蓝光和保护心肌治疗 5 d 后,血清 TSB 均降至 $221\text{ }\mu\text{mol/L}$ 以下。两组 CK、CKMB、LDH 和 cTnI 水平均较治疗前明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后患儿 CK、CKMB 基本降至正常范围,差异均无统计学意义($t=1.28、0.94,P=0.20、0.20$),但轻度黄疸组 LDH 和 cTnI 且水平降低比重度黄疸组更明显,差异有统计学意义($t=3.11、3.84,P=0.01、0.01$)。见表 2。

表 1 3 组治疗前 CK、CKMB、LDH 和 cTnI 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CK(U/L)	CKMB(U/L)	LDH(U/L)	cTnI($\mu\text{g/L}$)
对照组	30	131.32 $\pm$ 55.24	11.36 $\pm$ 5.62	120.14 $\pm$ 46.03	0.03 $\pm$ 0.01
轻度黄疸组	30	219.25 $\pm$ 75.32	29.31 $\pm$ 7.01	276.22 $\pm$ 47.27	0.23 $\pm$ 0.05
重度黄疸组	25	345.61 $\pm$ 98.16	47.58 $\pm$ 8.13	501.62 $\pm$ 95.03	0.47 $\pm$ 0.10
t_1/P_1		4.71/ <0.05	3.35/ <0.05	3.26/ <0.05	4.68/ <0.05
t_2/P_2		6.62/ <0.05	7.01/ <0.05	6.58/ <0.05	8.01/ <0.05
t_3/P_3		3.08/0.02	3.16/ <0.05	6.02/ <0.05	4.17/ <0.05

注: t_1/P_1 为对照组与轻度黄疸组比较; t_2/P_2 为对照组与重度黄疸组比较; t_3/P_3 为轻度黄疸组与重度黄疸组比较。

表 2 治疗前后轻度、重度黄疸组 CK、CKMB、LDH 和 cTnI 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CK(U/L)		CKMB(U/L)		LDH(U/L)		cTnI (μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
轻度黄疸组	30	219.25±75.32	152.25±48.02 ^a	29.31±7.01	14.20±5.11 ^a	276.22±47.27	134.11±42.57 ^{ab}	0.23±0.05	0.05±0.01 ^{ab}
重度黄疸组	25	345.61±98.16	167.42±54.32 ^a	47.58±8.13	15.65±6.04 ^a	501.62±95.03	187.58±50.13 ^a	0.47±0.10	0.11±0.02 ^a

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与重度黄疸组比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨 论

黄疸是由于体内胆红素水平升高导致皮肤、黏膜和巩膜出现黄染的一种病理表现。新生儿黄疸根据血清胆红素水平的不同分为生理性黄疸和病理性黄疸。生理性黄疸时,胆红素具有清除体内氧化物和保护机体的作用;病理性黄疸时,胆红素异常升高成为氧自由基,对机体造成损伤^[7-8]。细菌感染、新生儿窒息、溶血、遗传、分娩过程的处置方式、开奶时间和母乳喂养频次等都是导致新生儿病理性黄疸的常见病因^[9-13]。NHB 是临床上常见的病理性黄疸,若不及时治疗会导致严重的并发症,严重时 can 威胁生命^[14-15]。

NHB 与各种原因导致的新生儿期胆红素生成过多有关,同时与新生儿肝脏对胆红素的处理功能不完善,新生儿肠道正常菌群没有建立,胆红素肠肝循环增加也有关系^[16-17]。NHB 主要以未结合胆红素为主,未结合胆红素为脂溶性胆红素,除可以通过血脑屏障导致胆红素脑病外,还可以损害机体组织细胞,特别是心肌细胞^[5-6,8,18]。有研究指出,NHB 对心肌细胞损伤的可能机制为:(1)新生儿期心肌结构和功能都不完善,胆红素升高转变为氧自由基后通过氧化应激反应损伤结构和功能都不完善的心肌细胞。(2)高胆红素使心肌细胞膜脂质层过氧化,导致心肌细胞膜受损。(3)高胆红素可增加细胞内钙离子浓度,导致心肌收缩力降低,心肌缺氧,进而引起心肌细胞受损^[19-20]。CK、CKMB、LDH 和 cTnI 在心肌细胞中含量很高,心肌细胞损伤后,这些酶进入血液中,导致血液中心肌酶迅速增加。本研究发现,轻度、重度黄疸组治疗前 CK、CKMB、LDH 和 cTnI 水平均明显高于对照组,但轻度黄疸组低于重度黄疸组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。提示心肌细胞损伤程度与血液中胆红素水平的高低明显相关。蓝光、磷酸肌酸钠、维生素 C 治疗后检测发现,轻度、重度黄疸组 CK、CKMB、LDH 和 cTnI 水平均较治疗前明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。重度和轻度黄疸组患儿血液中 CK 和 CKMB 水平治疗后均降至正常范围内,但两组差异无统计学意义($P>0.05$);重度和轻度黄疸组患儿血液中 LDH 和 cTnI 水平治疗 5 d 后虽然均较治疗前明显降低,但并没有完全降至正常,轻度黄疸组 LDH 和 cTnI 水平降低程度比重度黄疸组

更明显,且差异有统计学意义($P<0.05$),该结果提示 cTnI 对心肌损伤的诊断可能更有价值。本研究结果表明,对高胆红素血症患儿要高度重视,尽早应用蓝光和保护心肌治疗。积极早期的治疗有利于损伤心肌细胞的快速恢复;CK 和 CKMB 的恢复快于 LDH 和 cTnI。

本研究虽然发现了 NHB 对心肌细胞有损伤,但存在样本量较小,观察时间较短的局限。若要更准确地探讨 NHB 对心肌细胞损伤的远期结果,还应进行大样本多中心研究,并对患儿进行较长期的观察和随访。

参考文献

[1] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].4 版.北京:人民卫生出版社,2017:3.

[2] KHAIRY M A, ABUELHAMD W A, ELHAWARY I M, et al. Early predictors of neonatal hyperbilirubinmia in full term newborn[J]. *Pediatr Neonatal*, 2019, 60(3): 285-290.

[3] 吴凡,张新华,李海,等.心肌酶谱 D-二聚体白细胞介素-6 在新生儿黄疸中的变化及意义[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(22):3854-3857.

[4] LI Q Q, DENG X Y, YAN J M, et al. Neonatal severe hyperbilirubinemia online registry in Jiangsu province: protocol for a multicentre, prospective, open, observational cohort study[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(2):e040797.

[5] 王惠颖,苏敏,高翔羽.不同浓度胆红素对新生儿肾脏的影响[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(17): 1357-1360.

[6] 石天霄.血清心肌酶谱及肌钙蛋白检测在新生儿高胆红素血症患者中的临床意义[J]. *实验与检验医学*, 2019, 37(5):46-47.

[7] 董琳,孙捷,曾玲,等.新生儿高胆红素血症合并心肌损害与血液流变学相关性研究[J]. *疑难病杂志*, 2017, 16(7): 706-708.

[8] HEGYI T, KLEINFELD A. Neonatal hyperbilirubinemia and the role of unbound bilitubin[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(25):9201-9207.

[9] 涂丹,姜冬梅.延迟断脐对新生儿胆红素水平及黄疸发生率的相关性研究[J]. *肝脏*, 2020, 25(12):1342-1344.

[10] 黄家虎,孙建华.新生儿高胆红素血症病因的研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(4):680-684. (下转第 3444 页)