

·临床研究·

早期血清和肽素、神经元特异性烯醇化酶水平在预测新生儿缺氧缺血性脑病远期神经发育中的意义

齐文芹

作者单位
庆云县人民医院新
生儿科
山东 庆云 253700
收稿日期
2018-11-09
通讯作者
齐文芹
qiwenqintg@126.
com

摘要 目的:探讨早期血清和肽素(copeptin)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平在预测缺氧缺血性脑病(HIE)新生儿远期神经发育中的意义。方法:选取2016年1月至2017年12月期间本院新生儿科住院部收治的HIE新生儿154例,根据早期血清和肽素与NSE水平变化分为降低组(入院3 d较入院时血清和肽素或NSE水平降低, $n=100$)与未降低组(入院3 d较入院时血清和肽素或NSE水平未降低, $n=54$)。比较2组新生儿3月龄、6月龄与12月龄时的总发育商(DQ)、运动神经发育落后(DM)发生率和行为神经发育落后发生率。分析早期血清和肽素、NSE水平与HIE新生儿远期神经发育的相关性。结果:降低组新生儿3月龄、6月龄与12月龄时DQ值明显高于未降低组($P<0.05$),DM发生率和行为神经发育落后发生率均明显低于未降低组($P<0.05$)。经Pearson相关性分析显示,降低组新生儿早期血清和肽素、NSE水平差值与3、6、12月龄时DQ值呈正相关($P<0.05$)。结论:早期血清和肽素、NSE水平在预测HIE新生儿远期神经发育中具有重要意义,两者降低幅度越高,远期神经发育越佳。

关键词 新生儿缺氧缺血性脑病;和肽素;神经元特异性烯醇化酶;神经发育

中图分类号 R740;743.33 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20181185

文本引用格式:齐文芹.早期血清和肽素、神经元特异性烯醇化酶水平在预测新生儿缺氧缺血性脑病远期神经发育中的意义[J].神经损伤与功能重建,2020,15(9):550-552.

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)是由于围生期胎儿或新生儿缺氧缺血而严重影响脑细胞能量代谢,继而出现缺氧缺血性脑损伤,增加新生儿神经系统病患与病死的发生风险^[1]。和肽素(copeptin)属于精氨酸加压素原羧基,是精氨酸血管加压素(arginine vasopressin, AVP)同源的稳定糖肽,其在血液中的稳定性明显高于精氨酸加压素,可作为AVP的标记物^[2]。相关文献证实,和肽素在心脑血管疾病、脓毒血症与肺部感染等疾病的诊治与预后评定中具有重要意义^[3-4]。神经元特异性烯醇化酶(neurone specific enolase, NSE)是神经元内烯醇化酶同工酶,其在脑损伤诊断中具有重要意义^[5]。大量证实和肽素和NSE在脑损伤发病中意义的临床研究已有较多相关报道^[6,7],但二者在HIE新生儿远期神经发育中的报道较少。本文通过检测早期血清和肽素和NSE水平,比较不同月龄新生儿神经发育情况,进而探讨两者在预测HIE新生儿远期神经发育中的意义,以指导HIE的临床诊治,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年1月至2017年12月本院新生儿科住院部收治的HIE新生儿154例,其中男77例,女77例;早产儿78例,足月儿76例;胎龄37~42周,平均(38.51±1.52)周;剖宫产26例,顺产128例;日龄0~5 d,平均(3.09±1.25)d;出生体质量3.04~5.36 kg,平均(3.51±1.53)kg;轻度窒息35例,中度窒息27

例,重度窒息92例;入院时新生儿20项行为神经评分(neonatal behavioral neurological assessment, NBNA)25~38分,平均(28.09±1.92)分,轻度116例,中重度38例。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 全部病例均符合中华医学会儿科学会新生儿学组制订的关于HIE的诊断标准^[8],经头颅计算机断层扫描(CT)与核磁共振成像(MRI)证实,新生儿Apgar评分≤7分,随访资料完整,新生儿家属同意参加本研究试验并签署知情同意书与伦理志愿书。

1.2.2 排除标准^[9] 排除患颅内出血,电解质紊乱,高胆红素血症,宫内感染,先天畸形,生长发育迟缓,高危妊娠儿,严重感染,严重贫血,恶性肿瘤,出生后6个月内死亡,癫痫控制不理想,具有早期康复治疗史,失访,合并遗传代谢性疾病、神经系统畸形、严重器官畸形、臂丛神经损伤与精神性疾病等新生儿。

1.2.3 分组标准 根据早期血清和肽素与NSE水平变化将新生儿分为2组,其中入院3 d较入院时血清和肽素或NSE水平降低者分入降低组($n=100$),未降低者分入未降低组($n=54$)。

1.3 血清和肽素、NSE水平检测方法

新生儿入院时与入院3 d清晨采集静脉血3 mL,经3000 r/min离心10 min后采集血清标本待测,采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测早期血清和肽素、NSE水平,试剂盒购自美国R&D公司。

1.4 远期神经发育水平观察指标

采用门诊随访至新生儿12月龄时,以新生儿3月龄、6月龄、12月龄时的总发育商(development quotient, DQ)、运动神经发育与行为神经发育作为远期神经发育水平观察指标。比较2组新生儿3月龄、6月龄与12月龄时DQ、运动神经发育落后(delayed motor, DM)发生率、行为神经发育落后发生率的差异。分析降低组新生儿早期血清和肽素、NSE水平与DQ值的相关性。由新生儿科主治医师填写新生儿及其家属的资料,由非参与本研究试验的资深医师录入与核对相关数据,避免研究试验参与者个人因素对研究结果产生的偏倚,提高研究客观性。

1.4.1 DQ 采用神经发育评估DQ标准^[10]评定婴幼儿的心智发育,评定内容包括大运动、精细动作、认知、情绪与社会性发展,总分150分,分值越高提示远期神经发育越佳。

1.4.2 运动神经发育 参照Peabody运动发育量表(Peabody development motor scales 2, PDMS-2)标准^[11]评定运动神经发育状况,评定内容主要包括精细运动商(fine motor quotient, FMQ)、粗大运动商(gross motor quotient, GMQ)与总运动商(total motor quotient, TMQ)中任一项<80分则评定为DM,若3项结果均≥80分则评定为运动神经发育正常。

1.4.3 行为神经发育 参照NBNA评分法^[12],评定内容主要包括新生儿行为能力、被动肌张力、主动肌张力、原始反射、一般反应5个维度,总分40分,分值越高行为神经发育越佳。其中NBNA评分<35分评定为行为神经发育落后,≥35分评定为行为神经发育正常。

1.5 统计学处理

采用SPSS18.0统计软件进行数据分析。患者的胎龄、日龄、体质量、NBNA评分、DQ值均为计量资料且符合正态分布,采用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用成组设计资料的t检验;其余资料为计数资料,采用例数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Pearson相关性分析早期血清和肽素、NSE水平与HIE新生儿远期神经发育的关系。 $P<0.05$ 提示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组新生儿DQ值比较

降低组新生儿3月龄、6月龄与12月龄时DQ值明显高于未降低组(均 $P<0.05$),见表1。

表1 2组新生儿DQ值比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	3月龄	6月龄	12月龄
降低组	100	86.07±9.15	91.25±4.58	98.56±4.97
未降低组	54	75.02±5.26	80.26±5.06	84.14±6.28
t值		8.168	13.692	15.632
P值		0.000	0.000	0.000

2.2 2组新生儿DM发生率比较

降低组新生儿3月龄、6月龄与12月龄时DM发生率明显低于未降低组(均 $P<0.05$),见表2。

表2 2组新生儿DM发生率比较[例(%)]

组别	例数	3月龄	6月龄	12月龄
降低组	100	2(2.00)	1(1.00)	1(1.00)
未降低组	54	10(18.52)	6(11.11)	4(7.41)
χ^2 值		11.117	8.262	4.583
P值		0.000	0.004	0.032

2.3 2组新生儿行为神经发育落后发生率比较

降低组新生儿3月龄、6月龄与12月龄时行为神经发育落后发生率明显低于未降低组(均 $P<0.05$),见表3。

表3 2组新生儿行为神经发育落后发生率比较[例(%)]

组别	例数	3月龄	6月龄	12月龄
降低组	100	3(3.00)	1(1.00)	1(1.00)
未降低组	54	11(20.37)	7(12.96)	4(7.41)
χ^2 值		10.786	7.905	4.583
P值		0.000	0.005	0.032

2.4 降低组早期血清和肽素、NSE水平与远期神经发育的关系

经Pearson相关性分析显示,降低组新生儿早期血清和肽素、NSE水平差值与3、6、12月龄时DQ值呈正相关(均 $P<0.05$),即早期血清和肽素、NSE水平降低幅度越高,DQ值越高,远期神经发育越佳,见表4。

表4 降低组早期血清和肽素、NSE水平差值与远期神经发育的相关性(r, P)

指标	DQ值		
	3月龄	6月龄	12月龄
△和肽素	0.509, 0.000	0.514, 0.000	0.521, 0.000
△NSE	0.602, 0.000	0.611, 0.000	0.598, 0.000

3 讨论

HIE新生儿围生期由于窒息造成缺氧缺血性脑损伤,其病情较为严重,预后欠佳,伴不可逆性神经损伤,进而出现智力低下、脑性瘫痪与癫痫等并发症,甚至出现运动、感觉、记忆、语言功能障碍,严重影响患儿及其家属的生活质量^[13]。作为新生儿窒息后出现的较为严重的并发症之一,大部分HIE可出现不同程度的神经功能异常,且具有较高的死亡率,而生存者亦易遗留神经系统疾患,增加家庭与社会负担。目前,国内对于HIE新生儿的研究主要着重于早期诊治,而对于远期神经发育的研究较为罕见。早期对HIE新生儿进行远期神经发育的准确预测是指导治疗的重要前提。另有文献证实,和肽素有助于准确预测脑损伤患者病情程度与预后状况^[14]。同时,当脑损伤时,神经细胞与血脑屏障受损,NSE释放至血液,可作为脑损伤的评定指标^[15]。本研究通过检测早期血清和肽素与NSE水平,探讨两者在预测HIE新生儿远期神经发育中的意义。

3.1 早期血清和肽素水平与HIE新生儿远期神经发育的关系

与AVP比较,和肽素更稳定存在于机体,其检测手段较为

简便,可用于反映AVP水平。AVP在血液循环、内分泌与细胞代谢等功能的调节中具有重要意义。当下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)激活后促进下丘脑分泌AVP。目前,大量文献证实,血清和肽素在心血管疾病与急性脑出血患者病情严重程度的评定中发挥重要意义^[16]。另有文献结果显示,和肽素水平与脑血管病的严重程度具有紧密关系^[17]。本研究结果显示,早期血清和肽素水平降低的HIE新生儿3月龄、6月龄与12月龄时DQ值明显高于未降低的HIE新生儿,且运动行为神经发育落后率明显低于未降低的HIE新生儿,差异具有统计学意义;经Pearson相关性分析显示,新生儿早期血清和肽素水平差值与3、6、12月龄时DQ值呈正相关($P<0.05$),早期血清和肽素水平降低幅度越高,DQ值越高,远期神经发育越佳,提示早期血清和肽素水平与HIE新生儿远期神经发育具有紧密关系,其入院3 d较入院时血清和肽素水平的降低幅度越明显,其远期神经发育状况越佳。

3.2 早期血清NSE水平与HIE新生儿远期神经发育的关系

NSE是糖酵解的主要蛋白酶,在稳定神经细胞与保护神经元方面具有重要意义,其水平高低与脑损伤程度具有紧密关系,其位于神经内分泌细胞与神经元中,是检测脑组织损伤的主要指标。脑组织缺氧缺血性损伤后可能严重影响神经元细胞代谢,进一步造成脑细胞膜功能与结构异常,NSE通过血脑屏障进入血液循环,最终引起血清NSE异常增高。相关文献证实,NSE可作为HIE新生儿的诊断性血清指标之一^[18]。另有文献显示,血清NSE水平有助于反映神经损伤程度^[19]。但目前关于血清NSE水平预测HIE新生儿远期神经发育状况的研究较为罕见。本研究结果显示,早期血清NSE水平降低的HIE新生儿3月龄、6月龄与12月龄时DQ值明显高于未降低的HIE新生儿,且运动行为神经发育落后率明显低于未降低的HIE新生儿,差异具有统计学意义;经Pearson相关性分析显示,新生儿早期血清NSE水平差值与3、6、12月龄时DQ值呈正相关($P<0.05$),早期血清NSE水平降低幅度越高,DQ值越高,远期神经发育越佳,提示早期血清NSE水平与HIE新生儿远期神经发育具有紧密关系,其入院3 d较入院时血清NSE水平的降低幅度越明显,其远期神经发育状况越佳。

综上所述,早期血清和肽素、NSE水平在预测HIE新生儿远期神经发育中具有重要意义,两者降低幅度越高,远期神经发育越佳。

参考文献

[1] Liao WH, Xu HY, Ding J, et al. Mild hypothermia therapy for moderate or severe hypoxicischemic encephalopathy in neonates[J]. Iran J Public Health, 2018, 47: 64-69.

[2] 郭华, 陈昊, 索冬卫. 依达拉奉对急性脑梗死患者炎症因子、6-酮-前列腺素F1 α 、血栓素B2、血管内皮功能、和肽素及N末端脑钠素原的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35: 77-80.

[3] 张浩, 任国庆, 孙文文, 等. 检测和肽素及肌钙蛋白I对急性非ST段抬高型心肌梗死的早期诊断价值[J]. 实用医学杂志, 2014, 30: 3096-3099.

[4] 杨晶晶, 杨江江. 达托霉素对MRSA致脓毒血症患者血清和肽素与降钙素原水平的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37: 203-206.

[5] Mahmoodpoor A, Shokouhi G, Hamishehkar H, et al. A pilot trial of L-carnitine in patients with traumatic brain injury: Effects on biomarkers of injury[J]. J Crit Care, 2018, 45: 128-132.

[6] 孙洪珍, 董军. 探讨NSE检测对于急性脑出血患者诊治的应用价值[J]. 中国卫生标准管理, 2018, 9: 121-123.

[7] 杨永凯, 张帆, 薛少华, 等. 血清和肽素、降钙素原对脑出血合并肺部感染早期诊断及判断预后的价值[J]. 重庆医学, 2015, 44: 2483-2484, 2487.

[8] 巴瑞华, 毛健. 新生儿缺氧缺血性脑病磁共振影像学评分与临床分度的相关性研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20: 83-90.

[9] 陈旭升, 黄壁君, 赵璇珠. 缺氧缺血性脑病新生儿心肌酶谱的变化分析及其与窒息后脑损伤的关系[J]. 中国当代医药, 2018, 25: 89-91.

[10] 汤淑斌, 杜亚梅, 胡春维, 等. 早期综合干预对早产儿早期发育商的影响[J]. 中国儿童保健杂志, 2014, 22: 1331-1333.

[11] 张国华, 袁柳芬, 涂琳. 肢体功能训练结合家庭干预对粗大运动发育落后早产儿病情的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33: 355-358.

[12] 喻胜卫, 傅炜钢. 新生儿20项行为神经测查法对足月高危儿颅脑损伤的筛查价值[J]. 神经损伤与功能重建, 2015, 10: 445-446.

[13] Glass HC. Hypoxic-ischemic encephalopathy and other neonatal encephalopathies[J]. Continuum(Minneapolis Minn), 2018, 24: 57-71.

[14] Kelen D, Andorka C, Szabó M, et al. Serum copeptin and neuron specific enolase are markers of neonatal distress and long-term neurodevelopmental outcome[J]. PloS One, 2017, 12: e0184593.

[15] Zou P, Liu XX, Li G, et al. Resveratrol pretreatment attenuates traumatic brain injury in rats by suppressing NLRP3 inflammasome activation via SIRT1[J]. Mol Med Rep, 2018, 17: 3212-3217.

[16] 刘海玉, 周国平, 李东峰, 等. 血清和肽素、降钙素原及超敏C-反应蛋白对脑出血患者肺部感染早期诊断及预后判断的价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26: 5410-5412.

[17] 李运平, 余国峰, 戴伟民, 等. 急性脑出血患者血浆NT-pro BNP及和肽素与病情严重程度及脑出血量的相关性[J]. 中国现代医生, 2017, 55: 7-9, 12.

[18] 郭映辉, 李梅, 刘新光, 等. 动态监测血清caspase-3和NSE在新生儿缺氧缺血性脑病诊治中的价值[J]. 河北医科大学学报, 2016, 37: 1069-1072.

[19] 宋玉龙, 赵佩铎. 依达拉奉联合普罗布考对急性脑梗死患者血清hs-CRP、NSE及神经功能的影响[J]. 医学理论与实践, 2016, 29: 286-287, 296.

(本文编辑:雷琪)

(上接第535页)

术与去骨瓣减压血肿清除术的临床疗效对比[J]. 神经损伤与功能重建, 2015, 10: 561-563.

[12] 苑亚东, 靖明, 夏云忠, 等. 高血压基底节区脑出血治疗中超早期经外侧裂入路对免疫功能的影响[J]. 武警医学, 2016, 27: 881-883.

[13] 曹志红, 智孔亮, 卢丽敏, 等. 动脉溶栓血管再通后脑水肿对急性缺血性脑卒中患者预后的影响[J]. 现代仪器与医疗, 2016, 22: 21-22, 42.

[14] 肖安兵, 廖锐, 梁忠, 等. 不同手术治疗自发性脑出血患者神经功能

变化及预后评估[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15: 1404-1407.

[15] 孙立, 贾振锋, 郭金光, 等. 重型颅脑损伤患者单侧去骨瓣减压术后挫伤性脑出血增大的相关因素及与预后的关系[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19: 85-87.

[16] 卓杰, 刘春生, 杨玉山, 等. 钻孔引流术与去骨瓣减压血肿清除术治疗小脑出血的疗效对比研究[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14: 535-539.

(本文编辑:雷琪)