

变,存活率低<sup>[2]</sup>。(2)生殖道损伤或感染:是女性产生 AsAb 的最主要原因。因物理、化学、感染或创伤因素造成女性生殖道黏膜损伤,外来精子抗原可通过损伤处进入女性循环系统,精子对女性而言是一种异己蛋白,诱发免疫应答。(3)微生物感染:主要是支原体、衣原体等病原体与精子具有相同的抗原表位,可刺激机体发生交叉免疫应答。解脲脲原体(UU)、沙眼衣原体(CT)可通过性传播造成广泛的生殖道感染,并与不孕不育密切相关<sup>[14]</sup>。(4)女性对配偶精子过敏。

**2.3 AsAb 导致女性不孕不育的机制** AsAb 可从多环节影响女性不孕不育,其主要机制归纳如下。(1)干扰精子获能、顶体反应及受孕:宫颈黏液中含有抗凝血酶和蛋白酶抑制剂,可抑制精子顶体酶系的活性,影响精子获能。表面带有免疫球蛋白的精子,在通过宫颈黏液时,可与黏液中的受体片段结合,发挥作用,从而阻碍精卵结合<sup>[2]</sup>。(2)清除女性生殖道精子:通过补体介导,AsAb 激活巨噬细胞发挥对精子的吞噬作用,加速清除女性生殖道内精子,降低精子密度,影响受精。(3)影响胚胎的发育:早期胚胎可获得时相特异性抗原,可与 AsAb 结合,即使完成受精,也可导致流产或死亡<sup>[15]</sup>。

### 3 小 结

目前国内对 AsAb 的检测,普遍采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血液标本,血清标本获取容易,实验操作简单、快捷,且实验敏感度高,重复性好。因此,可将血清 AsAb 检测(ELISA)作为不孕不育的一项初筛试验。

值得注意的是,ELISA 检测 AsAb 仅为定性检测,只能作为初筛试验进行参考,而不能最终诊断。但是,因免疫性抗体种类较多,除应用较广的 AsAb 外,还有抗子宫内抗体、抗心磷脂抗体等多种抗体也与免疫性不孕不育相关;因此,若血清 AsAb 阴性,并不能完全排除免疫因素,条件允许时,可对不明原因患者进行多种抗体检测。

同时,国内不同省市临床研究表明,AsAb 阳性患者输卵管和宫颈病变的发病率明显高于 AsAb 阴性者<sup>[16]</sup>;且发生支原体、衣原体感染者血清 AsAb 阳性率明显高于白色念珠菌、阴道毛滴虫感染及细菌性阴道病患者<sup>[17]</sup>,远高于正常对照组<sup>[18-21]</sup>。白色念珠菌、阴道毛滴虫感染多引起阴道炎,患者不适感明显,影响性生活,减少机体接触精子抗原,患者常能得到及时诊治,而支原体衣原体感染主要引起上生殖道如宫颈、输卵管炎症,临床症状多不明显,易被忽视,不能及时治愈。支原体衣原体感染大多患者无临床症状,且二者均可引起新生儿感染。

因此,今后将进一步研究生殖道感染这类妇科常见病的病原体与不孕不育的关系,并分析其与 AsAb 产生的相关性。

### 参考文献

- [1] 丰有吉,沈铿.妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2010:394.
- [2] 张丽珠.临床生殖内分泌与不育症[M].北京:科学出版社,2005.

- [3] Mathur S, Garza DE, Smith LF. Enolometrial autoantigens eliciting immunoglobulin(Ig) G, IgA, and IgM responses in endometriosis[J]. Fertil Steril, 1990, 54(1): 56-58.
- [4] 罗丽兰.生殖免疫学[M].武汉:湖北科学技术出版社,1998:189-191.
- [5] 蔡群英,王继荣.不孕症原因临床调查[J].齐鲁医学检验,2003,14(3):65.
- [6] 罗春丽.临床检验基础[M].北京:人民卫生出版社,2010:226.
- [7] 宋秀兰,雷春红,姚巍,等.解脲支原体对精子活动力的影响[J].中国男科学杂志,2004,18(6):47.
- [8] 白文俊,朱积川.生殖道感染与男性不育[J].中华男科学,2001,7(2):105-108.
- [9] Mader U, Chaloupkova A. Role of sperm-antibodies and cell uaroultolnunity to sperm in the pathogenesis of male infertility[J]. Ceska Gy nekol, 2002, 67(1): 3-7.
- [10] 倪语星,尚红.临床微生物学与检验[M].北京:人民卫生出版社,2007:304.
- [11] 郭应禄,胡礼泉.男科学[M].北京:人民卫生出版社,2004:952.
- [12] Korotkova IV, Nikolaeva MA, Bozhedomov VA, et al. Free radical generation in ejaculate samples from infertile patients[J]. Bull Exp Biol Med, 2001, 131(6): 555-557.
- [13] 吴健民,刘辉.免疫学检验理论与临床[M].北京:人民卫生出版社,2003:313.
- [14] 叶顺章.性传播疾病实验诊断[M].北京:科学出版社,2001:82.
- [15] 林晶.抗精子抗体检测对不孕不育的诊断意义[J].中国当代医药,2009,16(4):54.
- [16] 赵晶石,徐俊,赵晶平.输卵管性不孕与抗精子抗体的关系[J].中国误诊学杂志,2001,1(12):1767-1768.
- [17] 杨端玉,桂桂艳,劳金美.不孕症妇女生殖道不同病原体感染与 AsAb 关系[J].中国优生与遗传杂志,2002,10(1):115,134.
- [18] 陈红香,玛依努尔·尼亚孜.不孕女性 UU、CT 感染与 AsAb 的关系[J].实用医学杂志,2006,22(15):1755-1757.
- [19] 吴永健.AsAb、EmAb、UU 和 CT 检测 77 例分析[J].临床医学,2009,29(9):63-64.
- [20] 余琦,罗颂平,邓高丕.女性慢性生殖道炎症与抗精子免疫的相关研究[J].中国免疫学杂志,2003,19(9):621-624.
- [21] 邓超干,沈彦珍,林小丹.女性不孕与 UU、CT 感染和 AsAb 的相关性[J].中国优生与遗传杂志,2005,13(10):122-123.

(收稿日期:2013-06-19 修回日期:2013-08-27)

## 非心源性重症患儿心肌损伤的早期诊断

张阳阳 综述,王兴勇 审校(重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

**【关键词】** 危重症; 心肌损伤; 早期诊断; 儿童

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.01.055 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)01-0110-03

在重症肺炎、重症手足口病、脓毒症、颅内出血、脓毒性休克、多器官功能衰竭等儿童危重症病程中常可见心肌损伤,其

发生率达 50% 以上<sup>[1]</sup>, 亦可伴发以心率增快、心音低钝等表现为主的心力衰竭(心衰), 在给予吸氧、利尿、强心等常规抗心衰处理后病情不能得到有效控制, 而致患儿死亡。故早期发现及有效治疗心肌损伤, 防止心功能障碍和循环衰竭的发生和发展, 对危重症的救治有重要的临床意义。

## 1 重症患儿非心源性心肌损伤的可能发生机制

各种病因所致的重症患儿心肌损伤机制不同, 其中窒息、呼吸衰竭、休克、多器官功能衰竭造成的缺氧、缺血性心肌损伤较为常见。重症患儿心肌受损的机制包括: (1) 在各种损伤因素如感染、创伤、中毒、缺血、缺氧作用下, 心肌细胞膜完整性破坏、细胞内能量代谢障碍导致 ATP 缺乏、氧自由基产生增加、心肌细胞内钙超载、线粒体损坏等病理变化互为因果、相互作用, 最终导致心肌细胞坏死和凋亡。(2) 在心肌细胞受损的基础上, ATP 产生不足或利用障碍、心肌兴奋-收缩耦联障碍影响心肌的收缩功能, 肌球-肌动蛋白复合体解离障碍、冠状动脉灌注不足及心室顺应性降低等影响舒张功能, 交感肾上腺髓质系统兴奋、心律失常等导致心肌收缩与舒张功能协调障碍, 三者相互影响, 严重者发生心力衰竭, 可进一步加重组织器官缺氧。(3) 缺血性心肌损伤后血流再灌注, 心肌和血液中氧自由基的成倍增加、心肌细胞内钙超载加重、中性粒细胞大量激活、血管内皮损伤及心肌细胞凋亡等因素相互作用, 从而加重心肌损伤。有研究认为, 心脏新型核受体(FXR)可调节心肌细胞凋亡, 导致心肌缺血一再灌注损伤<sup>[2]</sup>。

## 2 重症患儿心肌损伤的早期诊断

从 1954 年, Ladue 等提出谷氨酸草酰乙酸转氨酶(GOT)可作为急性心肌梗死(AMI)的诊断标志物, 到 1997 年前诊断心肌损伤的实验室检查主要是血清酶学指标, 且将肌酸激酶同工酶(CK-MB)作为心肌损伤的金指标, 以及 2012 年 Kehl 提出肌钙蛋白(cTn)成为急性心肌损伤的金标准<sup>[3]</sup>, 人们对心肌损伤的诊断进行了近 60 年的探索, 然而目前国内外还没有明确的心肌损伤诊断标准, 特别是儿童心肌损伤目前还没有统一标准。非心源性危重症患儿出现心肌损伤时, 临床上不易判定, 往往需借助相关生化标志物及心电图、超声心动图等辅助检查来综合判断。

**2.1 重症患儿心肌损伤生化指标** 心肌损伤理想的标志物应是: 标志物只存在于心肌细胞内, 而不存在或很少存在于其他组织内, 具有一定的组织源性; 心肌受损后 1~4 h 这种标志物在血中浓度急剧上升, 达到检测灵敏度; 标志物在血中水平要持续足够时间, 以供常规诊断的时间窗口; 基本无假阳性或假阴性; 标志物在血中的水平与心肌受损面积成比例; 标志物在血中存在的时间与病程长短呈正相关。迄今为止, 尚无一标志物完全符合这些要求, 特异、敏感、迅速的早期诊断标志物及其诊断方法一直是人们研究探索的热点。

**2.1.1 心肌酶** 心肌酶(AST、LDH、CK、CK-MB)可反映心肌细胞的完整性, 但同时存在于许多组织器官中, 敏感性较高, 而特异性较差, 不是最佳的心肌损伤的早期血清学指标, 可作为反映全身脏器损伤程度的指标。其中 CK-MB 大量存在于心肌细胞胞质内, 具有较好的敏感性及特异性, 目前临床中倾向用 CK-MB 测定作为心肌损伤的常规检查项目之一。CK-MB 升高常发生于心肌损伤 6 h 后, 并且维持 2~3 d。但随着研究的深入, 发现 CK-MB 在低于 4 岁的正常儿童骨骼肌中有表达, 而心肌细胞中的 CK、CK-MB 与骨骼肌有 12% 的同源性, 在某些骨骼肌疾病时也会升高, 故认为缺乏特异性。而肌酸激酶同工酶蛋白浓度(CK-MB mass)较 CK-MB 检测在急性心肌损伤的评估中有更高的敏感性及特异性<sup>[4]</sup>。2007 年美国

临床生化科学院和国际临床化学联合会(IFCC)指出: 不推荐 AST、LDH 用于评估心肌损伤、急性心肌梗死, 而 CK、CK-MB 可在 cTn 或 CK-MB mass 无法检测或检测受限时用于评估心肌损伤<sup>[5]</sup>。

**2.1.2 cTn** 心肌 cTn 复合体是由 T、C、I 3 种亚单位组成, cTnC 氨基酸序列在心脏和骨骼肌中一致, 因而不能作为心脏特异性标志物, 而 cTnI 和 cTnT 具有心脏特异性, 心肌细胞膜完整时不能透过细胞膜进入血液循环。心肌损伤后, 外周血中 cTn 一般在 5~8 h 增高, 12~24 h 达顶峰, 且高水平往往维持 7~10 d(cTnI)或 10~14 d(cTnT)。与肌红蛋白(Myo)、CK 以及 CK-MB 不同, cTn 特异性高, 一旦 cTnT 或 cTnI 测得阳性结果, 其增高表明存在心肌损伤。重症患儿心肌细胞因为各种原因(如心肌炎、重症肺炎、急性肺栓塞、急性心力衰竭、脓毒症、脓毒性休克、创伤、中毒等)受到损伤, 发生细胞膜破损时, 都可出现 cTn 水平升高, 其对心肌损伤的敏感性和特异性都高, 可检测出微小的心肌损伤, 被认为是目前诊断心肌损伤的金标准<sup>[6]</sup>。cTn 水平的上升还提示危重症患者病情加重, 存在心功能障碍和预后不良等<sup>[7]</sup>。有研究认为 cTnT 在多发性肌炎及健康人骨骼肌中均可检测到, 提示 cTnT 不是 100% 心肌特异性, 而健康胎儿和成人以及多发性肌炎和肥大性进行性肌营养不良患者的骨骼肌组织中均没有 cTnI 表达, 故在诊断特异性上 cTnI 优于 cTnT<sup>[8]</sup>。cTn 缺点是在心肌损伤发生 6 h 内其敏感度较低, 不利于心肌损伤的早期诊断。由于心肌 cTn 的窗口期长, 不利于诊断近期发生的心肌再损伤。另有文献表明, 部分患者具有抗 cTnI 的抗体, 从而导致假阴性的结果<sup>[9]</sup>。

**2.1.3 Myo** Myo 存在于心肌及骨骼肌细胞中, 相对分子质量为 17 500, 由于其相对分子质量小, 在心肌损伤发生后 1~4 h 既可在血中检出, 6~7 h 达峰值, 24 h 恢复正常, 是目前代表心肌损伤最早的标志物之一, 具有高度敏感性。缺点是无心肌特异性, 诊断窗口期较短, 主要用于阴性排除。提高 Myo 临床应用价值的方法: (1) 与一种骨骼肌特异的标志物(如 CAⅢ)联合检测, 计算 Myo/CAⅢ 比值, 心肌损伤时此比值升高。(2) 联合检测一种心肌特异标志物。(3) 连续检测 Myo, 当每小时变化在 20 μg/L 以上即有意义。

**2.1.4 心脏型脂肪酸结合蛋白(h-FABP)** h-FABP 是心脏细胞质中水平最丰富的蛋白质之一, 在人和鼠心脏中它分别占胞质蛋白的 15% 和 30%, 有较好的特异性。由于心肌细胞对缺氧、缺血的敏感, 动员脂肪酸提供能量, 导致心肌细胞内 h-FABP 大量增加, 并且由于 h-FABP 相对分子质量小, 可迅速释放入血, 故可用于心肌损伤的早期诊断。顾坚等<sup>[9]</sup>对临床确诊的 40 例病毒性心肌炎患儿, 在不同的时间段进行 CK-MB、cTnI、h-FABP 的检测, 并与 40 例健康人的检测结果进行比较。结果 40 例患儿的 CK-MB 在起病后 8~12 h 开始升高, 24~48 h 达到高峰; cTnI 在起病后 4~6 h 开始升高, 12~24 h 达到高峰; h-FABP 在起病后 2~4 h 即升高, 8~12 h 达到峰值。三项指标高峰值与对照组比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。从而得出 CK-MB 作为早期诊断指标欠佳, cTnI 优于 CK-MB, 但不及 h-FABP 的结论。另有文献报道, h-FABP 早期心肌损伤的敏感性远高于 MB、cTn 和 CK-MB, 在 0~3 h 内, FABP 诊断的敏感性达 90% 以上, 是一种微小心肌损伤的高敏感指标。且其浓度能够估测心肌的受损面积, 是在病初对疾病危险分级的重要工具<sup>[10]</sup>。

**2.1.5 B 型尿钠肽(BNP)** BNP 是一种神经激素, 是由心室产生和分泌的, 心室负荷及张力改变是刺激其分泌的主要条件, 血浆 BNP 的水平可反映心室功能的变化, 心衰患者血浆

BNP 浓度会明显升高。BNP 测定已被普遍认为是反映心衰患者发病和判定预后的一个生化指标,将有助于鉴别心衰引起的呼吸困难和其他急症情况引起的呼吸困难。有研究表明,在终末期肾病行血液透析的重症患者,BNP 水平与左心室收缩与舒张功能及患儿病死率密切相关<sup>[11]</sup>。

**2.1.6 其他** 超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)为目前较公认的心血管炎症病变标志物,有利于明确病因,但缺乏特异性。国外有研究指出,川崎病合并冠状动脉病变的患儿 hs-CRP 水平有统计学意义的升高<sup>[12]</sup>。糖原磷酸化酶同工酶 BB(GPBB)在心肌缺氧、缺血时释放出,是心肌缺氧最敏感的标志物。GPBB 在早期 3 h 或 6 h 内的诊断敏感性优于 MB、cTn 和 CK-MB,其特异性与 CK-MB 相似。缺血修饰清蛋白(IMA)在心肌缺血损伤数分钟即可出现,可作为心肌早期缺血损伤的标志物。当患者心肌局部缺血损伤但并无坏死时 cTn 阴性但 IMA 可能阳性,提示 IMA 对于心肌损伤的早期诊断优于 cTn。IMA 是近年来研究较多的心肌缺血损伤检测项目,具有理想标志物的特征。

**2.2 心电图** 心电图对缺氧缺血性心肌损伤具有确切的诊断价值。轻度窒息心肌损伤心电图多表现为心动过缓、心律不齐、期前收缩、Q-T 时间延长,重度心肌损伤还可见 T 波低平、倒置、Q 波改变。有研究表明,冠状动脉内心电图 ST 段的改变能够准确预测经皮冠状动脉介入治疗中心肌损伤,可能为即刻识别心肌损害的一种有效手段<sup>[13]</sup>。王金高等<sup>[14]</sup>对危重症患者心肺复苏后心肌损伤及心肌梗死的研究中指出:心肺复苏过程中,患者出现了不同程度的心肌损伤,心电图改变具有较早的预测价值:抬高的 ST 段于自主循环恢复(ROSC)2 h 后回降在 50%以上,多提示心肌损伤;而 ROSC 2 h 后 ST 段无回降趋势多提示合并 ST 段抬高型心肌梗死,此时需行紧急溶栓或介入治疗。心电图是反映心肌损伤敏感而简单的方法,但重症患儿心电图变化快,且缺乏特异性,因此动态观察很重要,心电图持续异常提示心肌受损,应结合心肌酶学检查进一步了解心肌损伤情况。

**2.3 超声心动图** Kobr 等<sup>[15]</sup>研究证实,需呼吸机辅助通气的危重症患儿反复行床旁超声心动图可实时监测心脏负荷,为心功能的评估及心肌损伤的诊断提供有价值的信息。通过超声心动图测得 Tei 指数即心肌综合指数,是非心源性危重症患儿出现隐匿性心功能损害的敏感、特异性指标,对早期心肌损伤的诊断有重要意义<sup>[16]</sup>。

参考文献

[1] Lodha R, Arun S, Vivekanandhan S, et al. Myocardial cell injury is common in children with septic shock[J]. *Acta Paediatr*, 2009, 98(3): 478-481.

[2] Pu J, Yuan A, Shan P, et al. Cardiomyocyte-expressed farnesoid-X-receptor is a novel apoptosis mediator and contributes to myocardial ischaemia/reperfusion injury[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(6): 1093-1098.

[3] Kehl DW, Iqbal N, Fard A, et al. Biomarkers in acute? myocardial injury[J]. *Transl Res*, 2012, 159(4): 252-264.

[4] Sobki SH, Saadeddin SM, Habbab MA. Cardiac markers used in the detection of myocardial injury[J]. *Saudi Med*

J, 2000, 21(9): 843-846.

[5] Apple FS, Jesse RL, Newby LK, et al. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines; Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2007, 115(13): e352-e355.

[6] Tanindi A, Cemri M. Troponin elevation in conditions other than acute coronary syndromes [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2011, 7: 597-603.

[7] Matthew B, Rivara, Ednan K, et al. Prognostic significance of elevated cardiac troponin-T levels in acute respiratory distress syndrome patients [J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40515-e40520.

[8] Aggarwal R, Lebiedz-Odrobina D, Sinha A, et al. Serum cardiac troponin T, but not troponin I, is elevated in idiopathic inflammatory myopathies [J]. *J Rheumatol*, 2009, 36(12): 2711-2714.

[9] 顾坚, 陈荣光, 王大斌. 心型脂肪酸结合蛋白及其他心肌标志物检测在病毒性心肌炎中的临床意义 [J]. *临床儿科杂志*, 2008, 26(5): 387-388.

[10] Renaud B, Ngako A. Heart-type fatty acid-binding proteins (HFABP): a reliable tool for initial risk stratification of pulmonary embolism [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(2): 146-147.

[11] Ouali S, Bougmiza I, Abroug S, et al. Relationship of brain natriuretic peptide concentrations to left ventricular function and adverse outcomes in children with end-stage renal disease undergoing hemodialysis [J]. *Pediatric Cardiology*, 2011, 32(5): 568-577.

[12] Ou CY, Tseng YF, Lee CL, et al. Significant relationship between serum high-sensitivity C-reactive protein, high-density lipoprotein cholesterol levels and children with Kawasaki disease and coronary artery lesions [J]. *J Formos Med Assoc*, 2009, 108(9): 719-724.

[13] 王学忠, 杨志健, 王岳松, 等. 冠状动脉内心电图 ST 段的改变在经皮冠状动脉介入治疗相关心肌损伤早期识别中的临床价值 [J]. *中国医学科学院学报*, 2011, 33(5): 495-498.

[14] 王金高, 孔德全, 黄妍, 等. 心肺复苏中心肌损伤及心肌梗死的诊断与鉴别 [J]. *中国危重病急救医学*, 2009, 21(6): 333-336.

[15] Kobr J, Fremuth J, Pizingerova K, et al. Repeated bedside echocardiography in children with respiratory failure [J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2011, 9(14): 1476-1479.

[16] Yadav DK, Choudhary S, Gupta PK, et al. The Tei index and asymptomatic myocarditis in children with severe dengue [J]. *Pediatr Cardiol*, 2013, 34(6): 1307-1313.

(收稿日期: 2013-05-30 修回日期: 2013-09-04)