

心肌营养素-1 在新生儿缺氧缺血性脑病中的变化及与心肌损伤的相关性研究^{*}

刁玉巧, 江 莲, 曲 凡, 张会芬, 沈 颖, 李力敏(河北医科大学第四医院儿科, 石家庄 050011)

【摘要】 目的 探讨血浆心肌营养素-1(CT-1)在新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)中的变化,并分析其与心肌损伤的相关性。**方法** 该院儿科收治的足月 HIE 患儿 45 例(轻度 15 例、中度 24 例、重度 6 例),分为心肌损伤组 19 例和非心肌损伤组 26 例。20 例健康新生儿作为健康对照组。使用双抗体夹心酶标免疫分析法检测血浆 CT-1 水平。应用多普勒超声心动仪测定心输出量(CO)、左室射血分数(EF)、左室短轴缩短率(FS)。**结果** 轻、中、重度 HIE 血浆 CT-1 水平较健康对照组均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$),中、重度与轻度 HIE 比较,CT-1 水平也明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。心肌损伤组血浆 CT-1 水平较非心肌损伤组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。心肌损伤组急性期血浆 CT-1 水平明显高于恢复期,差异有统计学意义($P < 0.01$)。HIE 患儿急性期 CO、EF、FS 明显降低,且 CT-1 水平与 CO、EF、FS 均呈显著负相关。**结论** HIE 患儿急性期血浆 CT-1 水平升高,且检测血浆 CT-1 水平有助于早期诊断心肌损伤,判断病情,并能反映其心功能变化。

【关键词】 心肌营养素-1; 缺氧缺血性脑病; 心肌损伤; 心功能

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.12.010 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)12-1684-02

Changes of plasma cardiotrophin-1 in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy and its correlation with myocardial injury^{*} DIAO Yu-qiao, JIANG Lian, QU Fan, ZHANG Hui-fen, SHEN Ying, LI Li-min (Department of Pediatrics, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050011, China)

【Abstract】 Objective The level of plasma cardiotrophin-1(CT-1)in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy(HIE)was observed to explore the correlation between its change and myocardial injury. **Methods** 45 neonates with HIE (including 15 minor, 24 moderate and 6 severe) were divided into 2 groups; 19 cases with myocardial injury, 26 cases without. 20 healthy neonates were selected as the control group. The level of plasma CT-1 was detected by double-antibody sandwich enzyme immunoassay method. CO, EF and FS were measured by Doppler echocardiography. **Results** Levels of plasma CT-1 in neonates with minor, moderate and severe HIE were significantly increased than those in normal neonates($P < 0.01$). Also CT-1 levels of neonates with moderate and severe HIE were increased significantly than those with minor($P < 0.01$). Levels of plasma CT-1 in neonates with myocardial injury were much higher than those without myocardial injury($P < 0.01$). In neonates with myocardial injury, CT-1 levels significantly decreased in the convalescent phase compared with those in the acute phase($P < 0.01$). CO, EF and FS of HIE neonates significantly reduced in acute phase, which were negatively correlated with the level of CT-1($P < 0.05$). **Conclusion** The plasma CT-1 level in neonates with HIE significantly increases in the acute phase. The early diagnosis of myocardial injury, judgment of HIE situation and the change of heart function can be discovered by measuring CT-1 value.

【Key words】 cardiotrophin-1; hypoxic-ischemic encephalopathy; myocardial injury; cardiac function

新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是围生期窒息的严重并发症,部分患儿可留有不同程度神经系统后遗症,尤其是中、重度 HIE 常合并不同程度的心肌损伤导致心功能不全,进一步引起脑灌注减少,加重脑损伤。近年来研究表明,心肌营养素-1(CT-1)是反映心肌损伤的新标志物,在心血管疾病中的作用备受关注。本研究通过观察 HIE 患儿血浆 CT-1 水平的变化,分析其与心肌损伤的相关性,探讨其在 HIE 中的检测价值及临床意义。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 HIE 组:随机选择 2012 年 6 月至 2013 年 12 月该院儿科收治的足月 HIE 患儿 45 例,其中轻度 15 例,中度 24 例,重度 6 例;男 24 例,女 21 例;平均胎龄(39.1 ± 1.4)周;

平均体质量(3.38 ± 0.82)kg;平均日龄(1.28 ± 0.95)d;剖宫产 24 例,顺产 21 例。全部病例符合《儿科学》(7 版)中新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准^[1]。其中 15 例 HIE 患儿(轻度 3 例、中度 5 例、重度 7 例)行彩色多普勒超声心动图检查。参照《新生儿缺氧缺血性脑病》心肌损伤标准^[2],将 HIE 组分为心肌损伤组 19 例和非心肌损伤组 26 例。健康对照组:同期该院产科出生的正常足月新生儿 20 例。2 组研究对象的性别、胎龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。全部患儿均排除先天或获得性心脏病,均符合孕母体健,孕期无明确感染及用药史,并除外心脏疾病及代谢性疾病,家长均知情同意。

1.2 方法

^{*} 基金项目:河北省科技计划项目(12277770)。

作者简介:刁玉巧,女,硕士,副主任医师,主要从事临床儿科疾病研究。

1.2.1 标本采集 所有研究对象于出生后 3 d 内(急性期)采集外周静脉血 4 mL,心肌损伤组另于出生后 7~14 d(恢复期)再次采集标本。其中 2 mL 加入 EDTA-K₂ 抗凝试管,30 min 内离心(1 000 r/min,15min),留取血浆于-80 ℃低温保存,3 个月内进行 CT-1 检测。另 2 mL 置促凝管,2 h 内检测血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)及心肌肌钙蛋白 I(CTnI)。

1.2.2 检测方法 CT-1 检测采用美国 ADL 公司 Rat anti-human Cardiotrophin-1 试剂盒,应用双抗体夹心酶标免疫分析法。CK-MB 使用美国 Beckman 公司全自动生化分析仪 LX-20 检测,试剂购自北京利德曼生化技术有限公司。CTnI 采用美国 Manlter Access2 化学发光仪检测,试剂购自美国 Beckman Coulter 公司。健康对照组及其中 15 例 HIE 患儿于急性期安静状态下应用美国 GE 公司 VIVID7 彩色多普勒超声心动仪检测心功能指标:心输出量(CO)、左室射血分数(EF)、左室短轴缩短率(FS)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 *t* 检验,应用方差分析和直线相关分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同程度 HIE 患者急性期血浆 CT-1、CK-MB、CTnI 水平结果比较 健康对照组、轻、中、重度 HIE 组之间血浆 CT-1 水平比较,差异有统计学意义(*F* = 355.99, *P* < 0.01)。轻、中、重度 HIE 组与健康对照组比较,CT-1 水平明显升高,差异有统计学意义(*P* < 0.01);中、重度组与轻度组比较,CT-1 水平明显升高,差异有统计学意义(*P* < 0.01)。经直线相关分析,血浆 CT-1 水平与 CK-MB、CTnI 均呈显著正相关(*r* 分别为 0.57、0.62,均 *P* < 0.05)。见表 1。

表 1 不同程度 HIE 患者急性期血浆 CT-1、CK-MB、CTnI 水平结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CT-1(pg/mL)	CK-MB(μ /L)	CTnI(ng/L)
健康对照组	20	30.48±8.49	33.06±8.73	16.69±3.68
HIE 轻度组	15	168.94±20.17*	54.31±11.24*	31.46±3.41*
HIE 中重度组	30	287.28±43.53* Δ	106.75±22.8* Δ	86.80±12.40* Δ
<i>F</i>		355.99	101.05	763.11
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

注:与对照组比较,**P* < 0.01;与轻度 HIE 组比较, Δ *P* < 0.01。

2.2 心肌损伤组和非心肌损伤组患者血浆 CT-1 水平结果比较 HIE 患儿合并心肌损伤组血浆 CT-1 水平较非心肌损伤组明显升高,差异有统计学意义(*t* = 7.66, *P* < 0.01)。见表 2。

表 2 心肌损伤组和非心肌损伤组患者血浆 CT-1 水平结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CT-1(pg/mL)
非心肌损伤组	26	176.54±26.02
心肌损伤组	19	249.29±35.13

注:*t* = 7.66; *P* < 0.01。

2.3 HIE 合并心肌损伤患儿血浆 CT-1 水平的动态变化 HIE 合并心肌损伤患儿急性期和恢复期血浆 CT-1 水平分别为(249.29±35.13)、(157.21±19.13) pg/mL,恢复期血浆 CT-1 水平较急性期显著下降,差异有统计学意义(*t* = 8.05, *P* < 0.05)。

2.4 HIE 急性期心功能的变化 HIE 患儿 CO 值为(0.39±

0.02)L/min,较健康对照组[(0.87±0.13)L/min]明显降低,差异有统计学意义(*t* = 1.72, *P* < 0.05);EF 值为(57±2.45)%,较健康对照组[(72.87±17.00)%]明显降低,差异有统计学意义(*t* = 1.67, *P* < 0.05);FS 值为(28±3.82)%,较健康对照组[(36.81±8.41)%]明显降低,差异有统计学意义(*t* = 1.65, *P* < 0.05)。经直线相关分析,血浆 CT-1 水平与 CO、EF、FS 均呈显著负相关(*r* 分别为-0.72、-0.80、-0.89,均 *P* < 0.05)。

3 讨 论

HIE 是围生期新生儿脑损伤常见病因,室息缺氧导致 HIE 的同时也可引起多脏器缺氧缺血性损害,心脏是易受损的重要器官之一,目前心脑血管损伤仍是围生期两大主要病死原因^[3]。新生儿心肌代偿功能差,心肌损伤后可导致脑灌注量减少,进一步加重脑损伤^[4-5]。新生儿心肌损伤临床表现多样,早期缺乏特异性,易被忽视,延误治疗。据有关研究报道,新生儿室息时心肌损伤发生率为 40.0%,有的高达 73.3%,心力衰竭发生率达 33.3%^[6]。因此 HIE 合并心肌损伤的早期诊断和治疗对 HIE 的恢复相当重要。

CT-1 主要存在于心脏组织,属白介素-6(IL-6)家族新成员,可保护心肌,抑制心肌细胞凋亡,调节血流动力学,是近年来反映心肌损伤的一个新检测指标,也是目前心肌缺血-再灌注损伤发病机制研究领域的研究热点^[7]。已有研究表明,急性心肌梗死(AMI)患者血浆 CT-1 水平明显升高,CT-1 可早期诊断 AMI 发生后心肌损伤,是反映患儿心力衰竭病情严重程度的可靠指标,且能反映心功能^[8-11]。

本研究结果显示,HIE 急性期血浆 CT-1 水平明显高于健康对照组,CT-1 水平变化与 CK-MB、CTnI 呈正相关,合并心肌损伤组血浆 CT-1 水平较非心肌损伤组明显升高,差异有统计学意义(*P* < 0.01),提示 CT-1 的升高可反映 HIE 心肌损伤。相关研究报道,CT-1 可减轻缺血-再灌注损伤、拮抗心肌细胞凋亡^[12]。缺氧复氧损伤对心肌细胞伤害较大,缺氧后适应可减少心肌细胞缺氧复氧损伤,联合 CT-1 后保护作用明显加强^[13]。因此推测其升高可能是一种内源性保护机制,在一定程度上维持了心肌细胞的存活,减轻心脏损伤。

本研究结果表明,不同程度 HIE 血浆 CT-1 水平与健康对照组比较,均明显升高,且与 HIE 病情分度密切相关,随 HIE 病情加重,升高更为明显。分析原因为:HIE 室息早期由于器官血流再分布,导致肺、肾、胃肠道血流下降,而心、脑、肾上腺血流增加,以维持重要脏器血流供应。当缺氧持续时,由于呼吸循环功能的继续恶化导致脑、心等组织缺氧缺血。HIE 程度越重,心肌损伤程度也越重,从而使血浆 CT-1 水平升高更明显。因此检测 CT-1 水平可间接判断 HIE 病情。

以往有研究认为,心力衰竭患者 CT-1 水平升高与心脏容量或压力符合增加牵拉心肌细胞有关^[8]。本研究通过进一步动态观察 HIE 血浆 CT-1 水平,结果提示恢复期血浆 CT-1 水平较急性期显著下降。HIE 合并心肌损伤患儿在缺氧状态下,肺血管收缩,肺循环压力和阻力升高,右心室负荷增加,心室壁张力及容量负荷增加,从而牵拉心肌细胞,可引起循环中 CT-1 水平升高;恢复期血浆 CT-1 水平较急性期显著下降,与患儿在缺血缺氧状态缓解后,肺循环压力和阻力缓解,右心室负荷减轻,同时经治疗后受损心肌细胞逐渐恢复有关。

轻、中、重度 HIE 患儿心功能均有不同程度降低。严重室息、缺氧缺血性脑病由于低氧血症和酸中毒直接损害心肌细胞,甚至坏死,导致不同程度的心脏功能损(下转第 1688 页)

而且极易引发诸多疾病,造成大量非战斗减员,严重影响部队的战斗力^[9-10]。百色地区恙虫病的发病率大约为 2/100 000,较其他地区发病率高。

本研究系统回顾百色地区恙虫病患者的临床资料,对患者采用个体匹配,按照 1:3 比例选取对照调查恙虫病的危险因素,即调查每一个病例的同时,调查 3 个职业、性别、年龄相同的健康者作为对照。对患者的一般情况、外出史、居住环境和野外劳动、防护措施、洗澡换衣情况等,使用卡方检验、条件 Logistic 回归分析,评价影响恙虫病复发的危险因素。本组结果表明,农民为易感人群,在诸多症状中,发热 100.00%,头痛 81.16%,皮疹 69.57%,特异性焦痂 65.94%,寒战 58.70%,结膜充血 49.28%,淋巴结肿大 47.10%,提示外出、野外劳作与居住环境,玉米地劳动($OR=1.109,95\%CI\ 1.075\sim1.146$)、红薯地劳动($OR=1.860,95\%CI\ 1.721\sim2.027$)为危险因素。本组通过对洗澡、换衣服、扎紧袖口和裤脚口、涂抹防虫剂、坐在农作物上休息、脱衣服放农作物或草地上分析,显示洗澡($OR=1.769,95\%CI\ 1.420\sim2.115$)、换衣服($OR=6.447,95\%CI\ 1.826\sim22.769$)、扎紧袖口和裤脚口($OR=1.863,95\%CI\ 1.709\sim2.051$)是其主要防护措施。

综上所述,玉米地和红薯地劳动是恙虫病发病的危险因素;洗澡、换衣服、扎紧袖口和裤脚口是恙虫病的主要防护措施。

参考文献

[1] 段峻梅.恙虫患者的超声观察分析[J].中国卫生产业,

(上接第 1685 页)

害。同时,缺氧、缺血使新生儿肺循环和体循环阻力加大,心脏前后负荷、心室工作量增加,心肌不仅缺血缺氧,而且耗氧量增加致心功能不全,甚至衰竭,进而导致大脑进一步损害。因此,维持正常心功能对挽救患儿生命,改善预后,减少神经系统后遗症具有重要意义。新生儿心功能不全临床表现多种多样,可表现为心力衰竭,也可能只有短暂的呼吸增快,甚至无任何症状。对于这种患儿仅根据临床表现不能对其功能作出正确判断。超声心动图能及时发现心功能异常改变,可发现一些亚临床型心功能不全患儿,早期客观评价。CO 是反映心功能的综合指标,EF、FS 是判断心脏收缩功能的敏感指标。本研究结果显示,HIE 急性期患儿 CO、EF、FS 均有不同程度降低,血浆 CT-1 水平升高与 CO、EF、FS 下降均显著相关,说明血浆 CT-1 水平能早期反映 HIE 时心功能状态。

综上所述,对 HIE 患儿检测血浆 CT-1 水平有助于判断 HIE 是否合并心肌损伤及 HIE 的病情程度,并能反映其心功能变化,可作为临床早期干预、判断预后、指导治疗的参考指标。同时,CT-1 也有望为心肌损伤的治疗提供一条新的途径。

参考文献

[1] 沈晓明,王卫平.儿科学[M].7 版.北京:人民卫生出版社,2008:102-105.
[2] 韩玉昆,许植之,虞人杰.新生儿缺氧缺血性脑病[M].北京:人民卫生出版社,2000:30-31.
[3] 薛丹,陈贻骥.新生儿心肌损伤诊断的研究进展[J].临床儿科杂志,2012,30(9):891-894.
[4] Smith B. American academy of pediatrics(新生儿复苏教程)[M].叶鸿瑁,虞人杰,译.北京:人民卫生出版社,

2012,22(5):137-138.
[2] 段峻梅.恙虫患者的超声观察分析[J].中国卫生产业,2013,23(6):154-156.
[3] 孙丽华.恙虫病与血液系统的损伤[J].中外医疗,2013,32(13):189-190.
[4] 秦永红.恙虫病患者健康宣教效果及体会[J].医药前沿,2012,13(8):311-312.
[5] 徐新诒.立克次体感染对心肌损害的 36 例分析[J].医药前沿,2012,13(8):337-339.
[6] 谭兆营,李亮,张丽娟,等.江苏省几种主要类型人畜立克次体抗体阳性检出情况的现况调查[J].苏州大学学报:医学版,2012,32(4):445-449.
[7] 薛祥俊.恙虫病感染与血小板减少的关系研究[J].医学信息,2014,26(11):367-367.
[8] 蒋荣猛,李兴旺.临床医师应提高对立克次体病的认识[J].传染病信息,2010,23(1):11-13.
[9] 贾引军,熊小路,王锡乐,等.普氏立克次体重组表面蛋白制备和免疫印迹抗原特异性分析[J].中国人兽共患病学报,2013,29(10):941-945.
[10] 宋贺超,齐文杰.立克次体病的诊治方法进展[J].临床和实验医学杂志,2014,27(20):1738-1741.

(收稿日期:2014-12-20 修回日期:2015-02-16)

2012;1-5.
[5] 刘淑芳,虞人杰.新生儿窒息后心肌损害诊断的进展[J].中华围产医学杂志,2013,16(12):712-716.
[6] 安彩霞,毛庆花,林立星,等.新生儿窒息后心肌损害的诊疗进展[J].中国优生优育,2013,19(1):50-55.
[7] Freed DH,Cunnington RH,Dangerfield AL,et al. Emerging evidence for the role of cardiotrophin-1 in cardiac repair in the infarcted heart[J]. Cardiovasc Res, 2005, 65(4):782-792.
[8] 张汝新,杨青,王斯闻,等.急性心肌梗死患者血浆心肌营养素-1 的变化及阿托伐他汀的干预作用[J].中国现代医学杂志,2012,22(9):78-80.
[9] 殷国田,何益群,解娜,等.血浆心肌营养素-1 在心力衰竭患儿中的变化及意义[J].中华实用儿科临床杂志,2013,28(13):1000-1002.
[10] 许力壮,罗滨,单爱军,等.冠状动脉旁路移植术前后心肌营养素-1 的变化[J].心肺血管病杂志,2014,33(1):31-33.
[11] 刘玉峰,耿召华.心肌营养素-1 与慢性心力衰竭的研究新进展[J].心血管病学进展,2013,34(4):516-519.
[12] 李菊香,鲍慧慧,万磊,等.SOCS1 介导 CT-1 对心肌细胞急性缺氧复氧损伤的保护作用[J].山东医药,2011,51(12):48-50.
[13] 周貽军,赵亚男,赵鑫,等.缺氧后适应与心肌营养素-1 对心肌细胞缺氧复氧的保护作用及机制探讨[J].山东医药,2013,53(44):7-9.

(收稿日期:2014-12-25 修回日期:2015-02-15)