

• 临床检验研究论著 •

脐血 NF-H、S100 β 蛋白检测在诊断新生儿缺血缺氧性脑病中的应用价值*

李满库, 张晓丽, 王晓红, 王宇超, 王 勇, 张吉生 Δ
(佳木斯大学附属第一医院检验科, 黑龙江佳木斯 154003)

摘要:目的 探讨缺氧缺血性脑病(HIE)新生儿脐血中神经丝 H(NF-H)及 S100 β 蛋白浓度的变化及其与预后的关系。方法 收集确诊为 HIE 的足月产儿 20 例作为 HIE 组,同时选取正常新生儿 20 例作为对照组。断脐后取脐静脉血 4 mL,采用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测试剂盒检测 NF-H 和 S100 β 蛋白的浓度。随访 1 年,观察 NF-H 及 S100 β 蛋白浓度与患儿预后的关系。结果 HIE 组患儿脐血中 NF-H 和 S100 β 蛋白浓度呈显著正相关($r=0.857, P<0.01$),其浓度明显高于对照组($P<0.05$)。随访 1 年,脐血 NF-H 及 S100 β 蛋白浓度高的患儿预后较差。结论 脐血 NF-H 及 S100 β 蛋白检测有助于新生儿 HIE 的诊断及预后判断。

关键词: 缺血缺氧性脑病; 神经丝; S100 β 蛋白; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.09.013

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)09-1089-02

Application value of cord serum NF-H and S100 β protein detection in diagnosis of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy*

Li Manku, Zhang Xiaoli, Wang Xiaohong, Wang Yuchao, Wang Yong, Zhang Jisheng Δ

(Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital,

Jiamusi University, Jiamusi, Heilongjiang 154003, China)

Abstract: Objective To explore the changes of cord serum neurofilament H (NF-H) and S100 β protein concentration of newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy(HIE) and its relation with prognosis. **Methods** Twenty full-term newborns with confirmed diagnosis of HIE were enrolled and served as HIE group, while contemporaneous 20 normal newborns as control group. After cutting the umbilical cord, 4 mL cord blood were collected. Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) kits were employed to detect the concentration of NF-H and S100 β protein. One-year follow-up was carried out, the relation of NF-H, S100 β protein concentration with prognosis were observed. **Results** Cord serum NF-H and S100 β protein concentration of children in HIE group demonstrated significantly positive correlation($r=0.857, P<0.01$), and were obviously higher than those in control group($P<0.05$). After one-year follow-up, children with high concentration of cord serum NF-H and S100 β protein showed poor prognosis. **Conclusion** Detection of cord serum NF-H and S100 β protein contributes to diagnosis and prognosis evaluation of neonatal HIE.

Key words: hypoxic-ischemic encephalopathy; neurofilament; protein, S100 β ; diagnosis

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是围生期婴儿的常见疾病,可对神经系统造成严重损害,常会留下永久性神经系统后遗症。现在临床尚未建立起迅速、准确、可靠的实验室检查手段。笔者研究了脐血中神经丝(neurofilament, NF)蛋白和 S100 β 蛋白检测对 HIE 诊断的价值,同时通过随访研究其浓度与 HIE 患儿预后的关系,为 HIE 的临床诊治及其预后提供可靠的实验室检测手段。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2010 年 4 月至 2011 年 3 月本院临床确诊为 HIE 的足月产患儿 20 例作为 HIE 组,均符合 2005 年中华医学会儿科学分会新生儿学组修订的新生儿 HIE 诊断标准^[1],并经磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)证实。其中,男 11 例,女 9 例;平均胎龄 38.7 周;平均出生体质量 3 175.4 g。同时选取正常新生儿 20 例作为对照组,其中,男 12 例,女 8 例;平均胎龄 39.2 周,体质量 3 242.3 g。

1.2 方法 断脐后取脐静脉血 4 mL,离心后取上清液置于一 80℃ 冰箱中保存备用。采用 Solarbio 公司 NF-H 蛋白酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测试剂盒和美国 TPI 公司 S100 β 蛋白 ELISA 试剂盒检测 NF-H 和 S100 β 蛋白的浓度。随访 1 年,观察 NF-H 及 S100 β

蛋白浓度与患儿预后的关系。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,计数资料采用方差分析,相关性分析采用直线相关系数的假设检验,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较 HIE 组患儿母亲孕龄及出生体质量与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),HIE 组患儿出生后 1、5、10 min Apgar 评分显著低于对照组($P<0.05$),见表 1。

2.2 脐血中 NF-H 和 S100 β 蛋白浓度的比较 HIE 组患儿脐血中 NF-H 和 S100 β 蛋白呈显著正相关($r=0.857, P<0.01$),其浓度明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 肌张力异常发生情况的比较 随访 1 年, HIE 组患儿中有 12 名出现肌张力异常改变,其中 3 名患儿被确诊为脑性瘫痪;而对照组儿童未发现肌张力异常者。在 HIE 患儿中,脑性瘫痪和肌张力异常患儿脐血中 NF-H 浓度明显高于肌张力正常者($P<0.05$),脑性瘫痪患儿脐血中 S100 β 蛋白浓度明显高于肌张力正常患儿($P<0.05$),见表 3。

* 基金项目:黑龙江省教育厅科学技术研究项目(12511568);佳木斯大学科学技术面上项目(L2012-025)。 作者简介:李满库(1964~),男,副主任技师,主要从事临床检验工作。 Δ 通讯作者, E-mail: zhangjisheng215@126.com。

表 1 两组儿童一般情况的比较

组别	孕周(周)	出生体质量(g)	性别(n)		Apgar 评分(分)		
			男	女	1 min	2 min	3 min
HIE 组	38.70±2.10	3 175.60±293.40	20	19	1.70±1.12 ^a	2.80±0.85 ^a	4.30±1.30 ^a
对照组	39.20±2.90	3 242.30±277.40	12	8	7.90±1.25	8.90±1.09	9.70±0.47

^a: $P<0.05$, 与对照组相比。

表 2 两组儿童脐血中 NF-H 和 S100β 蛋白浓度的比较

组别	NF-H(ng/mL)	S100β(μg/mL)
HIE 组	0.48±0.19	0.82±0.28
对照组	0.02±0.00	0.15±0.02

表 3 HIE 组患儿不同肌张力异常患儿血清中 NF-H、S100β 浓度的比较

组别	NF-H(ng/mL)	S100β(μg/mL)
肌张力正常	0.37±0.10	0.65±0.13
肌张力异常	0.50±0.20 ^a	0.84±0.33
脑性瘫痪	0.74±0.09 ^a	1.07±0.11 ^a

^a: $P<0.05$, 与肌力正常组比较。

3 讨 论

HIE 是指各种围生期窒息引起的部分或完全缺氧、脑血流减少或暂停所致的新生儿脑损伤^[2],其主要病理变化为缺氧时脑细胞能量衰竭导致的神经细胞凋亡。早期判断新生儿缺氧、缺血后,采取适当措施可以减轻神经系统损害^[3],对减轻新生儿 HIE 神经系统后遗症有重要意义^[4]。

NF 蛋白是神经元特有的结构蛋白之一,由神经元胞体合成,是神经元的特异蛋白和细胞骨架的主要成分,在维持神经细胞空间构型及其正常的信号转导中发挥重要作用,与神经轴突再生过程有密切关系^[5]。NF 是由高相对分子质量(NF-H, 200×10^3)、中相对分子质量(NF-M, $\times10^3$)和低相对分子质量(NF-L, 68×10^3)的 3 种亚单位组成。成熟的神经元胞体和树突主要含 NF-L 和 NF-M,而轴突则含 NF-H,未成熟轴突则不含 NF-H^[5-7]。本研究对象为足月儿,避免了由于年龄因素可能造成的 NF-H 浓度差异,因此,血清中 NF-H 浓度的变化均由神经元受损所致,可作为评估神经元损伤严重程度的标志。

S100β 蛋白也是一种特异性较高的反映脑损伤的神经生化标志物,是反映脑损伤程度的特异性蛋白。在对脑损伤患者的诊断、临床预后及治疗结果的评估中扮演重要角色^[8]。以往对 S100β 蛋白的研究多见于成人脑损伤领域,近年来, S100β 蛋白在 HIE 诊断方面的价值逐渐受到重视^[9-10]。

本研究发现 HIE 组患儿脐血中 NF-H 和 S100β 蛋白浓度显著高于对照组,随访也提示 HIE 组患儿中有 60% 出现不同程度的肌张力异常改变,其中 3 名患儿被确诊为脑性瘫痪,其

脐血 NF-H 和 S100β 蛋白浓度明显高于未出现神经系统症状的患儿,说明患儿脐血中 NF-H 和 S100β 浓度可作为患儿神经系统损伤严重程度的标志,对判断患儿预后具有重要意义。

由于随访工作量较大,本次试验所选取样本量较少,这可能是造成 NF-H 和 S100β 蛋白浓度在肌张力异常患儿与脑性瘫痪患儿中差异均没有统计学意义的原因,尚需进一步加大样本量进行研究。

参考文献

[1] 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.

[2] 李熙鸿. 我国新生儿缺氧缺血性脑病的诊断及治疗[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(14): 1037-1039.

[3] 齐正, 高宝勤. 亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病研究进展[J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(14): 1118-1121.

[4] Jacobs SE, Tarnow-Mordi WO. Therapeutic hypothermia for newborn infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy[J]. J Paediatr Child Health, 2010, 46(10): 568-576.

[5] Petzold A. Neurofilament phosphoforms: surrogate markers for axonal injury, degeneration and loss[J]. J Neurol Sci, 2005, 233(1/2): 183-198.

[6] Perrot R, Berges R, Bocquet A, et al. Review of the multiple aspects of neurofilament functions, and their possible contribution to neurodegeneration[J]. Mol Neurobiol, 2008, 38(1): 27-65.

[7] Shea TB, Chan WK. Regulation of neurofilament dynamics by phosphorylation[J]. Eur J Neurosci, 2008, 27(8): 1893-1901.

[8] Sun J, Li J, Cheng G, et al. Effects of hypothermia on NSE and S-100 protein levels in CSF in neonates following hypoxic/ischaemic brain damage[J]. Acta Paediatr, 2012, 101(8): e316-320.

[9] 刘克宇, 张重梅, 王琪, 等. 血清 TNF-α 和 S100B 检测在新生儿缺氧缺血性脑病中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(8): 875-876.

[10] 王会民, 刘克宇, 张重梅, 等. S100B 和脐血铅水平与缺氧缺血性脑病新生儿神经精神运动评分的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(15): 1716-1717.

(收稿日期: 2012-12-15)

(上接第 1088 页)

[6] 程鹏, 钟丽民, 沈杰, 等. 抗突变型瓜氨酸波形蛋白检测在类风湿关节炎中的意义[J]. 中国免疫学杂志, 2008, 24(11): 1028-1032.

[7] Sasaki S, Iwata H, Ishiguro N, et al. Detection of stromelysin in synovial fluid and serum from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis[J]. Clin Rheumatol, 1994, 13(2): 228-233.

[8] Yoshihara Y, Obata K, Fujimoto N, et al. Increased levels of stromelysin-1 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in sera from patients with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1995, 38(7): 969-975.

[9] Yamanaka H, Matsuda Y, Tanaka M, et al. Serum matrix metalloproteinase 3 as a predictor of the degree of joint destruction during the six months after measurement, in patients with early rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2000, 43(4): 852-858.

[10] Mahmoud RK, El-Ansary AK, El-Eishi HH, et al. Matrix metalloproteinases MMP-3 and MMP-1 levels in sera and synovial fluids in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis[J]. Ital J Biochem, 2005, 54(3/4): 248-257.

(收稿日期: 2012-12-16)