

· 论 著 ·

γ-谷氨酰转肽酶早期预测足月新生儿高未结合胆红素血症脑损伤的价值

舒桂华,徐 翔,梁 琪,钱 敏,刘艳林,朱玲玲
(江苏扬州大学临床医学院新生儿科,江苏扬州 225001)

摘 要:**目的** 探讨 γ-谷氨酰转肽酶(γ-GT)早期预测足月新生儿高未结合胆红素血症脑损伤的价值。**方法** 选取 2013 年 1 月至 2015 年 1 月该院新生儿科收治的 110 例高未结合胆红素血症足月新生儿为研究对象,根据脑干听觉诱发电位(BAEP)测定结果将其分为对照组(BAEP 未见异常)、轻度脑损伤组、中度脑损伤组及重、极重度脑损伤组,比较 4 组患儿血清 γ-GT、未结合胆红素(UCB)水平,并分析两者的相关性。**结果** 4 组血清 γ-GT 和 UCB 水平比较,差异均有统计学意义(F 值分别为 6.341、7.528, $P<0.05$)。轻度脑损伤组血清 γ-GT 和 UCB 水平均高于对照组,但仅血清 γ-GT 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。中度及重、极重度脑损伤组患儿血清 γ-GT 和 UCB 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);不同程度脑损伤组间血清 γ-GT 和 UCB 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),且脑损伤程度越重,血清 γ-GT 和 UCB 水平上升越高,血清 γ-GT 和 UCB 水平呈正相关($r=0.639, P<0.05$)。**结论** 血清 γ-GT 能及早反映高未结合胆红素血症的神经毒性损伤,可作为早期预测足月新生儿高未结合胆红素血症脑损伤的一项重要参考指标。

关键词: γ-谷氨酰转肽酶; 新生儿; 高未结合胆红素; 脑损伤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.23.016

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)23-3403-03

The clinical value of serum γ-glutamyl transpeptidase in early prediction of full-term neonates with cerebral injury induced by unconjugated hyperbilirubinemia

Shu Guihua, Xu Xiang, Liang Qi, Qian Min, Liu Yanlin, Zhu Lingling

(Department of Neonatology, Clinic Medical College, Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225001, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical value of serum γ-glutamyl transferase(γ-GT) in early prediction of full-term neonates with cerebral injury induced by unconjugated hyperbilirubinemia. **Methods** A total of 110 cases of full-term neonates with unconjugated hyperbilirubinemia treated in the department of neonatology in this hospital from January 2013 to January 2015 were selected as subjects. According to the results of brainstem auditory evoked potential(BAEP), all subjects was divided into the control group(with normal result of BAEP), mild brain injury group, moderate brain injury group and severe brain injury group. Serum levels of γ-GT and unconjugated hyperbilirubin(UCB) were compared among the four groups, meanwhile the correlation between the two parameters was analysed. **Results** There were significant differences in the levels of γ-GT and UCB among the four groups ($F=6.341, 7.528; P<0.05$). The levels of serum γ-GT and UCB in the mild brain injury group were higher than those in the control group, but statistically significant difference was only found in γ-GT level($P<0.05$). The concentrations of serum γ-GT and UCB in moderate brain injury group and severe brain injury group were significantly higher than those in the control group($P<0.05$). There were significant differences in serum levels of γ-GT and UCB among different degree of brain injury groups($P<0.05$). Additionally, the serum levels of γ-GT and UCB were higher in patients with more severe brain injury. Significant correlation was found between γ-GT and UCB levels($r=0.639, P<0.05$). **Conclusion** Serum level of γ-GT could reveal the neurotoxicity injury of unconjugated hyperbilirubinemia timely, so it may be an important reference indicator for early prediction of full-term neonates with brain injury induced by unconjugated hyperbilirubinemia.

Key words: γ-glutamyl transferase; neonate; unconjugated hyperbilirubin; cerebral injury

高胆红素血症是足月新生儿常见的病症之一,其未结合胆红素(UCB)水平升高的最大危害是对神经系统造成不同程度的损伤,影响新生儿的生存和生活质量^[1]。早期临床可不表现症状,后期出现典型的神经功能异常症状(核黄疸),通常留有后遗症。因此,及时、早期预测胆红素脑损伤对尽早防治胆红素脑病、降低病死率及致残率十分重要。近年国外研究报道,血清 γ-谷氨酰转肽酶(γ-GT)可反映中枢神经系统的损伤程度^[2]。本研究通过对本院新生儿室收治的 120 例高未结合胆红素血症足月新生儿进行脑干听觉诱发电位(BAEP)测定及血清 γ-GT、胆红素浓度的检测,并分析之间的相关性,以探讨血清 γ-GT 在早期预测足月新生儿高未结合胆红素脑损伤中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2013 年 1 月至 2015 年 1 月本院新生儿科收治的 110 例高未结合胆红素血症患儿为研究对象,均满足下列条件^[3]:(1)胎龄 37~42 周;(2)出生体质量 2 500~4 000 g;(3)日龄 1~5 d;(4)总胆红素(TBIL)>220.6 μmmol/L,且以 UCB 升高为主;(5)无宫内窘迫及窒息史;(6)无耳毒性及镇静药使用史、家族性耳聋史;(7)无颅内感染、颅内出血;(8)无先天性畸形;(9)无胆红素脑病的临床表现。将 120 例高未结合胆红素血症足月新生儿,根据 BAEP 测定结果分组,对照组(BAEP 未见异常)58 例,男 30 例、女 28 例,胎龄(38.4±1.7)周,出生体质量(3 202±493)g;轻度脑损伤组 22 例,男 12 例、女 10 例,胎龄(38.1±1.8)周,出生体质量(3 200±496)g;中

度脑损伤组 18 例,男 10 例、女 8 例,胎龄(38.2±1.9)周,出生体质量(3 204±491)g;重、极重度脑损伤组 12 例,男 7 例、女 5 例,胎龄(38.3±1.7)周,出生体质量(3 203±492)g。4 组患儿在胎龄、日龄、性别、出生体质量等方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及检测 所有患儿入院后第 2 天清晨空腹采集静脉血,血标本采集后于 1 000~1 500 r/min 离心 10 min,分离血清于-20℃冰箱保存、待测。使用日本 Olympus AU400 全自动生化分析仪,采用终点法检测空腹血清胆红素及 γ -GT 水平。

1.2.2 BAEP 检查 所有新生儿 BAEP 检测均在抽血后 24 h 内进行。使用日本光电公司产 EMG -9102J/ K 型神经电生理仪。患儿处于安静状态,不合作者给予 10%水合氯醛保留灌肠镇静入睡。记录电极位置的国际 10-20 系统的 A1、A2 点,参考电极置于 Cz,记录电极置于同侧乳突,接地电极置于前臂,带通滤波 100 Hz~3 kHz,灵敏度为 50 μ V/Div。双耳通过耳罩给予极性疏波刺激,刺激频率为 10 Hz,刺激强度为 75 dB,叠加 400 次,分析时间为 10 ms。测试中首先进行 BAEP 听阈检测,刺激强度由低到高,将刚好使 V 波出现的最低强度定为听阈阈值。听反应阈正常者继续完成各项 BAEP 检查。每耳测试两轮,以求较好的重复性,对无反应者可加大刺激强度,最高 100 dB,以记录最佳 BAEP 波形。全部操作和结果分析均由经验丰富的专职主管技师进行。

1.3 诊断标准 BAEP 判定脑损伤标准^[4]:双耳刺激量分别为 80 dB 时,Ⅰ、Ⅲ、V 波潜伏期和波间期延长,波幅降低;反应阈 26~40 dB 轻度损害,41~70 dB 中度损害,71~85 dB 重度损害,>85 dB 极重度损害。

1.4 统计学处理 本研究所得数据均采用 SPSS16.0 软件进行数据处理与统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两组间比较采用独立样本 t 检验;两因素间的相关性采用直线相关与回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 γ -GT 和 UCB 水平比较 4 组血清 γ -GT 和 UCB 水平比较,差异均有统计学意义(F 值分别为 6.341、7.528, $P<0.05$)。轻度脑损伤组血清 γ -GT 和 UCB 水平高于对照组,两组 γ -GT 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$),而 UCB 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。中度及重、极重度脑损伤组患儿血清 γ -GT 和 UCB 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。中度及重、极重度脑损伤组血清 γ -GT 和 UCB 水平均较轻度脑损伤组明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。重、极重度脑损伤组血清 γ -GT 和 UCB 水平高于中度脑损伤组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组新生儿血清 γ -GT 和 UCB 水平的比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	γ -GT(U/L)	UCB(μ mol/L)
对照组	58	60.13±13.61	210.82±10.13
轻度脑损伤组	22	98.25±18.72*	223.56±12.14
中度脑损伤组	18	119.24±22.37*#	262.17±15.35*#
重、极重度脑损伤组	12	133.16±25.39*#△	297.63±19.21*#△

*: $P<0.05$,与对照组比较;#: $P<0.05$,与轻度脑损伤组比较;△: $P<0.05$,与中度脑损伤组比较。

2.2 血清 γ -GT 和 UCB 的相关性分析 足月高未结合胆红素血症新生儿血清 γ -GT 和 UCB 相关性分析结果显示:血清 γ -GT 和 UCB 水平呈正相关($r=0.639,P<0.05$)。

3 讨 论

高胆红素血症是新生儿时期的常见病症,高浓度水平 UCB 易通过血脑屏障,引起神经系统的损伤,尤其对听力的影响,可留有不同程度的后遗症。胆红素脑病早期常缺少特异性的临床表现,且有研究表明,不少病例在出现确切的胆红素脑病临床表现之前,已经有神经毒性损伤^[5]。诊断通常依赖临床表现而缺乏客观标准,这不仅使治疗滞后,而且常常造成预后判定缺少客观依据而放弃积极的救治。由于胆红素易透过血脑屏障,能阻滞脑细胞膜电位传导,影响脑细胞功能状态及能量代谢水平,能量代谢活跃的脑干听觉通道对胆红素毒性作用特别敏感;而 BAEP 是反映感觉神经生物电活动的检查,往往脑干轻微受损而临床无症状和影像学改变时,BAEP 已发生了改变,能更早期、更敏感、更客观地检测出神经功能状态,是目前早期判断高未结合胆红素血症脑损伤及损伤程度的敏感指标^[6]。尽管如此,但由于存在费用昂贵、检测环境及专业知识要求高等特点,不易在基层医院推广。因此,为监测并及早预测高未结合胆红素血症的脑细胞毒性损伤,寻求临床易行,更为简便、客观、敏感的指标显得十分重要。

γ -GT 分布在人体多种组织,包括肾脏、胰腺、肝脏、脾脏、心脏、脑及生精管等多种组织细胞膜上,而血清中的 γ -GT 主要来自肝脏,过去其水平升高往往提示肝胆梗阻性疾病。但近年来研究认为,血清 γ -GT 在人体的主要功能是参与 γ -谷氨酸循环,与氨基酸通过细胞膜转运及调节谷胱甘肽水平有关^[7]。还原型谷胱甘肽对稳定细胞膜免受有害物质的攻击起重要作用,而当细胞膜稳定性下降,UCB 则更易透过血-脑屏障对神经细胞造成损伤。本资料根据 BAEP 检测结果将纳入的 120 例足月高未结合胆红素血症新生儿分为对照组、轻度脑损伤组、中度脑损伤组及重、极重度脑损伤组。研究结果显示,不同程度脑损伤患儿血清 γ -GT 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);不同程度脑损伤组间血清 γ -GT 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),且脑损伤程度越重,血清 γ -GT 水平上升越高,与国内研究报道基本一致^[8]。提示血清 γ -GT 参与了高未结合胆红素血症脑损伤这一病理过程,血清 γ -GT 水平升高提示机体可能正在发生上述变化,脑损伤程度越重,血清 γ -GT 水平越高。

本研究结果还显示,与对照组比较,各脑损伤组血清 UCB 水平均升高,且除轻度脑损伤组,其余各脑损伤组与对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$);脑损伤程度越严重,血清 UCB 水平升高越明显。相关性分析还显示,血清 γ -GT 和 UCB 水平呈正相关($r=0.639,P<0.05$)。说明对于足月高未结合胆红素血症患儿,UCB 水平越高,越易透过血脑屏障,产生神经细胞损伤的可能性越大,血清 γ -GT 表达水平越高。因此,血清 γ -GT 水平可作为评估高未结合胆红素血症足月新生儿是否存在脑损伤及其损伤程度的生化指标之一。此外,本研究纳入的足月高未结合胆红素血症新生儿均无胆红素脑病的临床表现,且轻度脑损伤患儿血清 γ -GT 水平明显高于对照组($P<0.05$),而 UCB 水平与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。这更进一步提示血清 γ -GT 能及早地反映高未结合胆红素血症的神经毒性损伤,对亚临床胆红素脑病的早期预测有一定的临床应用价值。

综上所述,血清 γ -GT 检测简便、易行,(下转第 3406 页)

表 1。

表 1 肾脏疾病患者与健康对照组 4 项指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Cys C (mg/L)	RBP (mg/L)	BUN (mmol/L)	Cr (μ mol/L)
糖尿病肾病组	130	1.68±0.50*	94.68±8.91*	8.25±1.91*	190.4±20.3*
高血压肾病组	100	1.39±0.42*	95.14±9.23*	6.05±1.06	101.9±9.6
健康对照组	200	0.75±0.26	43.49±8.14	4.81±1.40	90.5±11.7

* : *P*<0.05,与健康对照组比较。

2.2 各组 4 项指标检测阳性率 各指标在糖尿病肾病组和高血压肾病组的阳性率均高于健康对照组,见表 2。在两疾病组中 4 项指标联合检测阳性率高于单项检测阳性率,4 项指标联合检测阳性率为 81.9%。

表 2 各组 4 项指标检测阳性率 (%)

组别	<i>n</i>	Cys C	RBP	BUN	Cr
糖尿病肾病组	130	62.7	58.3	41.3	37.9
高血压肾病组	100	58.5	60.1	40.7	40.2
健康对照组	200	6.0	4.8	4.3	2.9

3 讨 论

肾脏疾病早期肾损伤时常无任何临床表现,由于肾小球的代偿能力很强,只有当 50% 以上的肾小球受损时才会引起血清 BUN 与 Cr 的升高,且易受一些肾外因素的影响,因此血清 BUN 与 Cr 作为传统反映肾脏功能的指标,其灵敏度与特异度均较差^[1]。Cys C 表达于机体所有有核细胞,为低分子的非糖基化的碱性蛋白质,在血液中浓度恒定,且不受年龄、性别、饮食、炎症反应等因素影响^[2]。其几乎全部由肾小球滤过,不被肾小管重吸收和分泌,肾脏是清除机体循环中 Cys C 的唯一器官,因此当肾小球出现轻微损伤时,血中 Cys C 即可升高。近年来研究表明,Cys C 是反映肾小球滤过功能的理想的内源性标志物^[3-4],人体内 90% RBP 与视黄醇结合,形成视黄醇-RBP 复合物,当 RBP 与靶细胞表面的受体结合时复合物解离,游离

的 RBP 由肾小球滤过,几乎全部由近端肾小管上皮细胞重吸收,仅有少量从尿中排出。当肾小球滤过功能和肾血流量降低时 RBP 蓄积,血 RBP 浓度升高。因此,测定血清 RBP 可以反映肾小球滤过功能。

肾功能损害的严重程度与预后密切相关,因此早期发现肾功能异常意义重大。本研究结果表明,糖尿病肾病及高血压肾病患者 Cys C、RBP 水平均明显升高;血清 Cys C、RBP、BUN 和 Cr 4 项指标联合检测的阳性率在 80% 以上,高于单项检测阳性率。

综上所述,Cys C 由于其稳定、敏感、特异的特点,是评价肾小球滤过功能的理想检测指标;RBP 在本研究中与 Cys C 有较好的一致性,但由于 RBP 也是反映肝脏合成功能不全、机体营养状况的一项指标^[5],所以用其诊断肾脏损伤时要同时排除肝脏合成功能、营养状况的因素。因此,在诊断肾脏损伤时,一定要结合临床综合分析,将 Cys C、RBP、BUN 和 Cr 4 项指标联合检测,将会大大提高检测的灵敏度,有助于早期、准确地判断肾脏损伤及损伤程度,为临床提供准确的诊断数据。

参考文献

[1] 周新,涂植光.临床生物化学和生物化学检验[M].3 版.北京:人民卫生出版社,2006:83-88.

[2] Weiss PF,Feinstein JA,Luan X,et al. Effects of corticosteroid on Henoch-Schönlein purpura: a systematic review [J]. Pediatrics, 2007,120(5):1079-1087.

[3] Luc G,Bard JM,Lesueur C,et al. Plasma cystatin-C and development of coronary heart disease:the PRIME study[J]. Atherosclerosis,2006,18(1):375-380.

[4] Medero M,Sarnak MJ,Stevens LA. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate[J]. Curropin Nephrol Hypertens, 2006,15(3):610-616.

[5] Aeberli I,Biebinger R,Lehmann R,et al. Serum retinol-binding protein 4 concentration and its ratio to serum retinol are associated with obesity and metabolic syndrome components in children [J]. J Clin Endocrinol Metab,2007,92(11):4359-4365.

(收稿日期:2015-07-23)

(上接第 3404 页)

在常规生化检测中可与胆红素一并检测,其水平可作为早期预测足月新生儿高未结合胆红素血症脑损伤及其损伤程度的一项重要重要参考指标,为预防临床胆红素脑病,以及选择合适对象进行神经系统早期干预提供客观依据。

参考文献

[1] Ebbesen F,Andersson C,Verder H,et al. Extreme hyperbilirubinaemia in term and near-term infants in Denmark[J]. Acta Paediatr,2005,94(1):59-64.

[2] Dasgupta A,Das S,Sarkar PK. Thyroid hormone stimulates gamma-glutamyl transpeptidase in the developing rat cerebra and in astroglial cultures[J]. J Neurosci Res,2005,82(6):851-857.

[3] 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,2011:273.

(收稿日期:2015-07-18)

[4] 黄跃,潘新年,甘金梅,等.听性脑干反应在诊断足月新生儿高间接胆红素血症引起脑损害中的应用探讨[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2008,22(7):322-323.

[5] 陈洁,钱新华,梁婉仪,等.血清神经元特异性烯醇化酶及 S100B 蛋白在新生儿胆红素脑损伤的变化及意义[J].中国优生与遗传杂志,2012,20(6):66-68.

[6] 任常军,万丽,李然,等.脑干诱发电位技术在新生儿急性胆红素脑病早期诊断中的价值[J].实用医学杂志,2014,30(4):563-565.

[7] 贾继东,程留芳,许建明,等.常用肝脏生物化学试验的临床意义及评价共识[J].中华保健医学杂志,2010,18(3):161-168.

[8] 金晓秋,曲书强.新生儿高胆红素血症血清神经元特异性烯醇化酶检测临床意义分析[J].中国实验诊断学,2012,16(6):1029-1031.