

· 论 著 ·

早产窒息新生儿同型半胱氨酸联合心肌酶测定的临床价值

李春姬, 元顺女

(延吉市第二人民医院检验科, 吉林延吉 133001)

摘要: 目的 探讨同型半胱氨酸(Hcy)联合心肌酶谱检测在早产窒息新生儿中的临床价值, 为临床鉴别诊断及治疗早产患儿提供科学依据。方法 选取 2011 年 1 月至 2014 年 5 月在该院住院的早产新生儿高胆红素血症患儿 150 例, 并分为轻度窒息组和重度窒息组, 同时选取新生儿生理性黄疸患儿 100 例设为对照组, 分别检测血清总胆红素(TBIL)、同型半胱氨酸(Hcy)及心肌酶谱各指标水平, 并进行比较分析。结果 轻度窒息组及重度窒息组患儿 Hcy、TBIL 及各项心肌酶谱指标水平均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结合临床资料及彩色多普勒超声检测结果, 早产窒息高胆红素血症患儿中有 3 例诊断为心肌炎, 29 例诊断为亚临床心肌炎, 46 例诊断为疑似心肌炎。结论 早产高胆红素血症患儿心肌细胞存在不同程度损伤, 常规测定 Hcy 及心肌酶谱对临床诊断新生儿心肌炎及亚临床心肌炎有积极意义。

关键词: 早产儿; 同型半胱氨酸; 高胆红素血症; 心肌损伤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.23.031

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)23-3437-03

Clinical value of combined determination of myocardial enzymes and homocysteine in premature infants with asphyxia

Li Chunji, Yuan Shunnu

(Department of Clinical Laboratory, Yanji Second People's Hospital, Yanji, Jilin 133001, China)

Abstract: Objective To explore the clinical significance of combined detection of homocysteine(Hcy) and myocardial enzyme spectrum in premature infants with asphyxia, and provide scientific basis for differential diagnosis and treatment of hyperbilirubinemia in premature infants. **Methods** A total of 150 cases of premature infants with hyperbilirubinemia hospitalized in this hospital from January 2011 to May 2014 were selected and divided into the mild asphyxia group and server asphyxia group. Other 100 cases of premature infants with physiologic jaundice were selected as the control group. Serum levels of total bilirubin(TBIL), homocysteine(Hcy) and indicators of myocardial enzyme spectrum were detected and comparatively analysed. **Results** The levels of TBIL, Hcy and indicators of myocardial enzyme spectrum in the mild asphyxia group and server asphyxia group were higher than those in the control group, had statistically significant differences($P < 0.05$). Combined with the clinical data and the detection results of color Doppler ultrasound, 3 cases of premature infants with asphyxia complicated with hyperbilirubinemia were diagnosed as myocarditis, 29 cases were diagnosed as subclinical myocarditis and 46 cases were diagnosed as suspected myocarditis. **Conclusion** Different degrees of myocardial cell damage exists in premature infants with hyperbilirubinemia, and routine determination of Hcy and myocardial enzyme spectrum have positive significance for clinical diagnosis of neonatal myocarditis and subclinical myocarditis.

Key words: premature infant; homocysteine; hyperbilirubinemia; myocardial injury

由于早产儿器官功能和适应能力较足月儿差, 故临床在治疗早产儿过程中往往出现许多变化。早产儿窒息是指由于产前、产时或产后的各种病因, 使胎儿缺氧而发生宫内窘迫或娩出过程中发生呼吸、循环障碍, 导致生后 1 min 内无自主呼吸或未能建立规律呼吸, 以低氧血症、高碳酸血症和酸中毒为主要病理生理改变的疾病。严重窒息, 往往导致早产儿多器官功能障碍综合征(MODS), 同时是导致患儿多器官功能衰竭(MOF)的直接诱因。弥散性血管内凝血(DIC)与 MODS、MOF 密切关联, 三者相互作用并恶性循环, 是导致早产儿死亡的重要原因^[1-2]。近年来, 由于高胆红素血症患者心肌酶升高的现象被逐渐引起临床重视, 其中不乏心肌炎或亚临床心肌炎患者。大量资料显示, 高同型半胱氨酸血症(HHcy)与多种疾病直接关联, 其中与心血管疾病的关系尤为明显, 被多数学者认为是心血管疾病的独立危险因子^[2-3]。笔者联合测定同型半胱氨酸(Hcy)与心肌酶谱, 以期对 HHcy 导致的高胆红素血症患儿心肌细胞损伤的鉴别诊断提供帮助, 并评价 Hcy 及心肌

酶谱测定对高胆红素血症患儿心肌细胞损伤的诊断效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 1 月至 2014 年 5 月来本院就诊的高胆红素血症患儿 150 例, 均为母乳喂养, 其中男 80 例, 女 70 例, 男:女=1.14:1.00; 胎龄小于 30 周者 25 例, 30~<34 周者 57 例, 34~<36 周者 56 例, 36~37 周者 12 例。将纳入的所有患者分为轻度窒息组(98 例)和重度窒息组(52 例)。另选取 100 例普通生理性黄疸患儿作为对照组, 性别比例、喂养方式与纳入的高胆红素血症患儿无明显差异。

1.2 方法 采用日本 Olympus AU640 全自动生化分析仪检测天冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、 α -羟丁酸脱氢酶(α -HBDH)及 Hcy 水平。心肌酶谱(包括 AST、LDH、CK、CK-MB、 α -HBDH)测定运用速率法, 试剂由四川新城生物公司提供; Hcy 测定运用酶法(做样品空白及试剂空白, 以消除黄疸对 Hcy 测定可能存在的干扰), 血清总胆红素(TBIL)水平测定运用化学氧化还原法。

化法,试剂由北京利德曼生物公司提供。

1.3 诊断标准

1.3.1 早产儿诊断标准 胎龄在 37 足周以前出生、体质量大部分在 2 500 g 以下,头围在 33 cm 以下。

1.3.2 高胆红素诊断标准 (1)以出生后 24、48、72 h 胆红素浓度为准,足月儿胆红素浓度分别为大于 103、154、205 μmol/L;早产儿胆红素浓度分别为大于 154、205、256 μmol/L;(2)胆红素每 24 小时上升大于或等于 85.5 μmol/L。(3)胆红素危险阈值为 320~340 μmol/L。

1.3.3 窒息诊断标准 (1)轻度窒息:新生儿面部与全身皮肤青紫/呼吸浅表或不规律/心跳规则,强而有力,心率 80~120 次/分,对外界刺激有反应,肌肉张力好或喉反射存在,Apgar 评分 4~7 分;(2)重度窒息:皮肤苍白,口唇暗紫/无呼吸或仅有喘息样微弱呼吸/心跳不规则,心率小于 80 次/分,且对外界刺激弱或无反应,肌肉张力松弛/喉反射消失,Apgar 评分 0~3 分。

1.3.4 心肌炎诊断标准 参照中华医学会儿科分会及 1999 年 9 月全国小儿心肌炎昆明会议之共识,凡 X 射线或超声显示心脏扩大、心电图以 R 波为主的两个或两个以上主要导联

的 ST-T 改变持续 4 d 以上伴动态变化;窦房传导阻滞、房室传导阻滞、成联律、多行、多元、成对或并行性期前收缩、异常 Q 波;肌酸激酶同工酶(CK-MB)升高或心肌肌钙蛋白阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理与统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组 Hcy 和心肌酶谱水平比较 与对照组比较,轻度窒息组患儿 AST、LDH、CK、CK-MB、 α -HBDH 及 Hcy 水平均升高,差异均有统计学意义(*t* 值分别为 3.761、4.536、5.454、7.652、5.434、4.672, $P<0.05$);重度窒息组患儿 AST、LDH、CK、CK-MB、 α -HBDH 及 Hcy 水平也均升高,差异均有统计学意义(*t* 值分别为 9.468、8.921、9.081、9.943、8.798、9.871, $P<0.05$)。见表 1。结合临床彩色心脏多普勒及心电图资料,发现重度窒息组患儿中有 3 例诊断为心肌炎,29 例诊断为亚临床心肌炎;轻度窒息组中 46 例诊断为疑似心肌炎,其余早产高胆红素血症患儿存在不同程度的心肌细胞供血情况发生改变,表明窒息缺氧对患儿心肌细胞造成不同程度的损伤。

表 1 3 组 Hcy 和心肌酶谱水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AST(U/L)	LDH(U/L)	CK(U/L)	CK-MB(U/L)	α -HBDH(U/L)	Hcy(μmol/L)
轻度窒息组	98	45.8±12.1*	218.6±21.3*	211.4±24.5*	44.3±8.7*	228.5±16.7*	6.1±2.5*
重度窒息组	52	161.4±22.6*	340.5±34.3*	478.4±29.9*	90.2±10.2*	465.8±22.4*	31.1±6.3*
对照组	100	25.1±6.2	108.3±12.2	101.3±11.2	14.8±2.5	118.5±13.5	2.1±0.8

*: $P<0.05$, 与对照组比较。

2.2 3 组 TBIL 水平比较 对照组 TBIL 水平为 (135.0 ± 10.6) μmol/L, 轻度窒息组为 (230.0 ± 21.5) μmol/L, 重度窒息组为 (302.0 ± 43.7) μmol/L, 轻度及重度窒息组患儿 TBIL 水平均高于对照组, 差异均有统计学意义(*t* 值分别为 7.621、9.803, $P<0.05$)。轻度、重度窒息患儿较对照组更易发生黄疸,而重度窒息患儿的黄疸程度更为严重,部分患儿出现高胆红素血症危象。

2.3 Hcy 与 TBIL 水平的相关性 以 Hcy 水平为横坐标, TBIL 水平为纵坐标,按回归方程计算其相关系数(*r*),轻度窒息组:*r*=0.361, $P<0.05$;重度窒息组 *r*=0.587, $P<0.05$;对照组:*r*=0.231, $P<0.05$ 。Hcy 水平与 TBIL 水平呈正相关,且重度窒息患儿相关程度更高,表明早产儿窒息程度与血清 TBIL 水平具有不同程度的相关性。

3 讨 论

国内外大量研究表明,Hcy 是心肌损伤的重要诊断指标,是诊断心室重构的理想标志物,随着 Hcy 浓度的增高,心肌细胞损伤程度呈上升趋势^[4-5]。Hcy 与心肌酶学指标具有明显的关联性,而心肌酶学指标已经被公认为诊断心肌细胞损伤的可靠指标,且心肌酶学指标水平还能反映心肌细胞的损伤程度^[6]。结合彩色心脏多普勒图像及心电图结果,通过回顾性分析临床病例资料,笔者发现心电图越异常,患者 Hcy 水平通常越高,表明 HHcy 患者心肌细胞损伤往往较普通心肌酶改变者更为严重,提示血清 Hcy 测定结果对于心肌细胞损伤的监测较普通血清心肌酶学指标有更好的特异性及诊断效能。

新生儿高胆红素血症导致的心肌细胞损伤现象已经引起了临床医生的重视^[7],高胆红素血症尤其是间接胆红素升高的患者,由于间接胆红素能够干扰细胞代谢,抑制细胞呼吸,使氧化磷酸化脱偶联,导致心肌细胞损伤和功能异常;同时,由于高胆红素能够导致患者细胞膜电位发生改变,进而导致细胞膜通透性发生改变,使细胞内的物质外流而导致细胞损伤;此外,由于窒息导致新生儿红细胞因缺氧而更易溶血,使患儿血清胆红素水平升高,而此类患儿血清胆红素往往以间接胆红素升高为主,间接胆红素代谢慢从而加重了对患儿心肌细胞损伤的程度,故此类患儿心肌酶尤其是 CK-MB 水平改变较大,Hcy 同样较对照组患儿明显升高($P<0.05$)。提示窒息导致的高胆红素血症患者中,重度窒息所致高胆红素血症者心肌细胞损伤更严重。

本研究显示,新生儿高胆红素血症患儿较普通黄疸患儿各项心肌酶学指标均明显升高($P<0.05$),提示高胆红素血症患儿较普通黄疸患儿心肌有不同程度的损伤,其可能的原因为:Hcy 是蛋氨酸与半胱氨酸代谢过程中产生的中间产物,可以直接或间接导致血管内皮细胞损伤,促进肌细胞增殖,影响低密度脂蛋白的氧化而导致细胞损伤;同时,由于 Hcy 的自动氧化功能能够带来大量活性氧自由基而加强了对机体细胞的损伤作用;此外,新生儿心率较快,氧耗量增加,原本就处于高代谢状态,由此带来的大量氧自由基特别是由高胆红素血症患者间接胆红素堆积产生的氧自由基,加大了这种损伤程度;重度窒息的高胆红素血症患者由于机体对 Hcy 的(下转第 3441 页)

水平者($\geq 1500 \text{ mIU/mL}$),单用 MTX 治愈率明显低于另外两种方案,差异均有统计学意义($P<0.05$)。分析其原因,可能与孕囊活性有关:HCG 来源于滋养细胞, β -HCG 是 HCG 的特异性片段, β -HCG 的滴度可以反映滋养细胞的活性,以及着床后的孕卵活性。较低的 β -HCG 水平,说明孕囊活性欠佳,容易被“杀胚”药物破坏;而 β -HCG 水平较高者则不容易受到单一的药物杀伤,不同作用机制的药物此时能发挥更直接的杀伤作用。此外,3 组间两两比较显示,单用 MTX 的治愈率明显低于其余两种方案,差异均有统计学意义($P<0.05$);而 MTX 联合米非司酮与 MTX 8 日疗法的治愈率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。另外,当患者 β -HCG $>3000 \text{ mIU/mL}$ 时,8 日疗法的疗效明显优于其余两种方案。分析其原因,可能与本研究设计时将 8 日疗法 1 个疗程后 β -HCG 水平下降不满意而增加用药者也归入到 8 日疗法组有关。本研究结果中,较高 β -HCG 水平患者采用 8 日疗法的治愈率明显高于 MTX 联合米非司酮,表明治疗前患者 β -HCG 水平对保守治疗的疗效有着重要影响。

虽然本研究结果显示,MTX 联合米非司酮用药或者 8 日疗法的疗效优于单用 MTX,但目前关于 EP 的药物保守治疗方案尚无明确统一意见,国内外对常见保守治疗方案的临床研究及循证医学研究结果也不尽一致。宋华东等^[6]对 MTX 联合米非司酮治疗 EP 进行了 Meta 分析,纳入 23 个随机对照试验,1706 例患者,结果显示:MTX 联合米非司酮与单用 MTX 比较,疗效具有明显差异。而 Rozenberg 等^[7]的大型临床研究结果显示,米非司酮并不能增加 MTX 治疗的成功率,MTX 联合米非司酮组与 MTX 加安慰剂组的治愈率无明显差异(74.2% vs. 79.6%)。对于单次用药和多次用药,Lipscomb 等^[8]经 Meta 分析显示:多次疗法的治疗有效率(95%)与单次疗法(90%)无明显差异,而单次疗法的不良反应较多次疗法少。

对于 EP 的药物保守治疗,本研究显示,单用 MTX 疗效欠佳,MTX 联合米非司酮或者多次用药(8 日疗法)疗效更好;对

(上接第 3438 页)

清除功能偏低,导致机体内 Hcy 堆积,这反过来加剧了患者心肌细胞的损伤程度,这也是导致重度窒息的高胆红素血症患儿体内 Hcy 水平较轻度窒息的高胆红素血症患儿更高的重要原因,提示 Hcy 是造成患儿心肌细胞损伤的重要危险因子。

综上所述,高胆红素血症患儿并无心肌细胞损伤的明显临床症状,经过胸部 X 线片及心电图测试,患儿均出现了不同程度的心电图改变且伴随心肌酶学指标升高,尤其是 Hcy 水平升高明显的患儿,其心电图改变也更加明显。提示临床医生在面对该类患儿时,应该特别留意患儿心肌酶学指标的改变,尤其是重度窒息的高胆红素血症患儿,更应注意保护其心脏。而通过大量前瞻性研究确立 Hcy 参考范围,以及设定 Hcy 诊断心肌损伤的临界值,尚需要进一步研究。

参考文献

- [1] 杜传书. 我国葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症研究 40 年的回顾和展

于不同 β -HCG 水平的患者,应综合评估患者基本情况,选用更合适的方案:较低 β -HCG 水平患者 3 种方案均可;稍高 β -HCG 水平患者推荐使用联合方案;对于 β -HCG $>3000 \text{ mIU/mL}$ 的患者,更应该采用 8 日疗法。由于目前尚无统一推荐方案,具体方案应根据患者的实际情况进行甄选。

参考文献

- [1] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:51-58.
- [2] Marion LL, Meeks GR. Ectopic pregnancy: History, incidence, epidemiology, and risk factors[J]. Clin Obstet Gynecol, 2012, 55(2):376-386.
- [3] 张佳丽. 948 例异位妊娠临床病例分析[D]. 重庆:重庆医科大学,2011.
- [4] 陈沛明,李锦玉,何凤仪. 异位妊娠发病增加的病因分析[J]. 广州医学院学报,2002,30(2):24-26.
- [5] Seror V, Gelfucci F, Gerbaud L, et al. Care pathways for ectopic pregnancy: a population-based cost-effectiveness analysis[J]. Fertil Steril, 2007, 87(4):737-748.
- [6] 宋华东,陈士岭,何锦霞,等. 甲氨蝶呤联合米非司酮治疗异位妊娠的 Meta 分析[J]. 南方医科大学学报,2006, 26(12):1815-1817.
- [7] Rozenberg P, Chevret S, Camus E, et al. Medical treatment of ectopic pregnancies: a randomized clinical trial comparing methotrexate-mifepristone and methotrexate-placebo [J]. Hum Reprod, 2003, 18(9):1802-1808.
- [8] Lipscomb GH, Givens VM, Meyer NL, et al. Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2005, 192(6):1844-1847.

(收稿日期:2015-07-12)

望[J]. 中华血液学杂志,2000,21(4):5-6.

- [2] 米文育,刘薇,刘铁成,等. 窒息新生儿血清同型半胱氨酸与叶酸的变化[J]. 中国当代儿科杂志,2008,10(2):130-132.
- [3] 钟琳玲,廖芳. 血清同型半胱氨酸与冠心病的相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2011,19(10):1713.
- [4] 钱明,袁君君,吕雪云. 冠心病患者血清同型半胱氨酸与血脂水平的相关性探讨[J]. 中国医疗前沿,2011,6(10):67.
- [5] 曹登成,邓耀,郭健玉. 同型半胱氨酸联合心肌酶测定在新生儿高胆红素血症诊断中的价值[J]. 中国医刊,2013,48(10):83-85.
- [6] 虞敏,苏本恩. 心肌损伤的血清生化指标[M]. 上海:上海科学技术出版社,2001:189-195.
- [7] 米文育,刘薇,刘铁城,等. 新生儿窒息血清同型半胱氨酸水平的临床研究[J]. 中国新生儿科杂志,2006,12(6):355.

(收稿日期:2015-07-15)