

• 论 著 •

糖原磷酸化酶同工酶脑型和缺血修饰蛋白在新生儿窒息合并心肌损伤中的变化及临床意义*

田 斌, 刘兰凤, 邓虎重, 李凤莲, 刘海燕

(衡水市第五人民医院检验科, 河北衡水 053000)

摘要:目的 通过检测窒息新生儿血清中的缺血修饰蛋白(IMA)、糖原磷酸化酶同工酶脑型(GPBB)水平,探讨窒息患儿心肌损伤诊断中早期生物标志物的变化及临床意义。方法 选取该院新生儿病房收治的 166 例新生儿作为研究对象,其中符合心肌损伤的 136 例,对照组 30 例。研究对象按窒息程度分为轻度窒息组和重度窒息组。所有患儿均于入院后 1 h 后抽血进行 GPBB 和 IMA 的检测。结果 非心肌损伤组、轻度窒息组 GPBB 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。GPBB 诊断窒息患儿心肌损伤的灵敏度高于 IMA,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 合并心肌损伤的窒息新生儿窒息程度与血清中 IMA、GPBB 水平密切相关,窒息合并心肌损伤患儿临床诊断指标灵敏度方面,GPBB 指标优于 IMA。

关键词:新生儿窒息; 心肌损伤; 糖原磷酸化酶同工酶脑型; 缺血修饰蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.17.003

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)17-2342-03

The level of glycogen phosphorylase isoenzyme BB and ischemia modified albumin in newborn with asphyxia and myocardial injury and its clinical significance*

TIAN Bin, LIU Lanfeng, DENG Huzhong, LI Fenglian, LIU Haiyan

(Department of Clinical Laboratory, the Fifth People's Hospital of Hengshui City, Hengshui, Hebei 053000, China)

Abstract: Objective To explore the clinical significance of early biomarkers in neonatal asphyxia diagnosis with myocardial damage by detection of ischemia modified albumin in neonatal serum(IMA) and glycogen phosphorylase isoenzyme BB(GPBB) for screening sensitive markers with direct myocardial injury. **Methods** 166 neonates were selected in our hospital as the research object, in which 136 cases with myocardial injury dividend into the experimental group and 30 cases into the control group. The experimental group were divided into mild group and severe group according to the degree of asphyxia. All the children were tested for GPBB and IMA 1 h after admission. **Results** The levels of GPBB in neonatal asphyxia myocardial injury group and severe asphyxia group were significantly higher than those in the control group, the difference was statistically significant($P < 0.05$). The sensitivity of GPBB in diagnosis of asphyxia was higher than that of IMA, the difference was statistically significant ($P < 0.05$).

Conclusion The degree of asphyxia is closely related to serum IMA, GPBB level in neonatal asphyxia complicated with myocardial injury. The sensitivity and specificity of GPBB in diagnosis asphyxia is better than IMA in children complicated with myocardial damage.

Key words: neonatal asphyxia; myocardial injury; glycogen phosphorylase isoenzyme BB; ischemia modified protein

新生儿窒息是临床围产期胎儿中出现的一种呼吸循环功能障碍,导致全身多脏器出现病变,而心肌损伤在新生儿窒息患儿中最为常见。有研究表明新生儿出现轻度窒息后,对心肌造成损害的发生率高达 65.5%,新生儿出现重度窒息后,对心肌造成损害的发生率高达 100.0%^[1-2]。窒息后新生儿机体反应能力差,导致心肌损伤的临床症状不典型,容易影响临床诊断的精准判断,不利于患儿的治疗与康复。糖原磷酸化酶同工酶脑型(GPBB)为心肌细胞氧化磷酸化时糖原分解的关键酶,对缺氧、缺血非常敏感的特性,是心肌缺血缺血的早期生化标志物^[3]。GPBB 在脑内也存在,但脑缺血时血清 GPBB 并没有变化,而在心肌缺血时血清 GPBB 却升高,其在新生儿心肌损伤的早期诊断中具有很好的应用价值^[4-5]。临床心肌缺血患者中缺血修饰蛋白(IMA)有非常敏感的关联性反应,是目前较为理想的检测心肌缺血的生化标志物。IMA 可以作为发生缺血的标志物和心肌缺血程度的优秀指标,可在新生儿窒息发生早期预测心肌损伤的发生,并在鉴别窒息程度中发挥作

用^[6]。通过检测窒息新生儿血清中 IMA、GPBB 水平,探讨新生儿窒息合并心肌损伤诊断中早期生物标志的临床意义优劣,筛选出直系合并心肌损伤的敏感标志物,为临床及时对症治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 6 月至 2015 年 6 月本院新生儿病房收治的 166 例新生儿作为研究病例,符合窒息标准的 136 例,其中男 75 例,女 61 例,根据窒息程度分为轻度窒息组 88 例,重度窒息组 48 例;根据心肌有无损伤分为心肌损伤组 102 例,非心肌损伤组 34 例。对照组 30 例均为同期住院的足月新生儿,男 17 例,女 13 例,经病史、体检、辅助检查排除先天性心脏病及窒息等,且无致肝脏损害的其他病史或临床症状。各组新生儿均无感染症状,体质量、胎龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。新生儿窒息诊断参照《新生儿窒息诊断的专家共识》^[7],轻度窒息:出生后 1 min Apgar 评分 4~7 分;重度窒息:1 min Apgar 评分 0~3 分。新生儿窒息心

* 基金项目:河北省衡水市科技支撑计划项目(15086)。

作者简介:田斌,女,主管技师,主要从事检验方面研究。

肌损伤诊断标准:(1)胸部线显示心脏扩大和肺充血;(2)血清心肌酶或肌钙蛋白明显升高;(3)心电图有倒置和(或)伴有异常 Q 波或心率异常;(4)有明确窒息及围产期缺氧病史。

1.2 方法 所有患儿于入院 1 h 内抽取静脉血 2 mL,加入 EDTA 的试管中用于 GPBB、IMA 测定,静置 30~60 min 后,3 000 r/min 离心 10 min,提取血清置-70 °C 冰箱保存待测,剔除有溶血标本。IMA 采用清蛋白钴结合(ACB)试验,IMA 用 ACB 表示,IMA 越低 ACB 则越高,ACB<93 U/L 为阳性;GPBB 用酶联免疫吸附测定(ELISA)法测定。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 进行数据分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据成正态分布及方差齐用单因素方差分析,两两比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 GPBB、ACB 水平比较 新生儿窒息心肌损伤组、非心肌损伤组 GPBB 和 ACB 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组血清 GPBB、ACB 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	GPBB($\mu\text{g/L}$)	ACB(U/L)
对照组	30	8.42 ± 1.36	131.36 ± 25.66
非心肌损伤组	34	11.61 ± 1.42*	126.72 ± 30.15*
心肌损伤组	102	16.25 ± 2.01*	96.49 ± 12.31*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 各组 GPBB、IMA 阳性率比较 对照组、非心肌损伤组中 GPBB、IMA 阳性率明显低于新生儿窒息心肌损伤组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组 GPBB、IMA 阳性率比较

组别	<i>n</i>	GPBB			IMA		
		阳性 (<i>n</i>)	阴性 (<i>n</i>)	阳性率 (%)	阳性 (<i>n</i>)	阴性 (<i>n</i>)	阳性率 (%)
对照组	30	2	28	6.67*	1	29	3.33*
非心肌损伤组	34	3	31	8.82*	5	29	14.71*
心肌损伤组	102	92	10	90.20	82	20	80.39

注:与心肌损伤组比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 IMA 与 GPBB 诊断窒息患儿心肌损伤灵敏度和特异度比较 GPBB 在诊断窒息患儿心肌损伤的灵敏度(90.20%)与特异度(91.17%)均高于 IMA 的灵敏度(80.39%)与特异度(85.29%),灵敏度间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 3.908, P < 0.05$)。

表 3 不同窒息程度患儿 GPBB、ACB 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	GPBB($\mu\text{g/L}$)	ACB(U/L)
对照组	30	8.42 ± 1.36	131.36 ± 25.66
轻度窒息组	88	12.17 ± 1.17*	123.61 ± 28.75
重度窒息组	48	19.11 ± 2.34*	93.36 ± 19.83*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.4 不同窒息程度患儿 GPBB、ACB 比较 新生儿重度、轻度窒息组患儿 GPBB 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);新生儿重度窒息组患儿 ACB 与轻度窒息组、对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而轻度窒息组 ACB

略低于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

3 讨 论

儿科临床诊治危重症患儿中新生儿窒息非常多,其影响患儿各器官的正常运转,尤其心脏功能可能受到很大损伤。正常生理状态下,心肌细胞以有氧代谢为主,对缺氧非常敏感,而新生儿为特殊群体,其心脏相关生理功能还没有完全具备完善,更易受机体缺血缺氧影响。窒息后缺氧可致新生儿心肌的有氧代谢受到抑制,产生的能量较少,酸性代谢产物大量堆积,致使细胞发生酸中毒,最终引起心肌损害^[8-9]。新生儿的心肌细胞具有很强的再生和修复能力,如果在缺氧及缺血性损害发生早期及时介入,其机体受损部分可能会逐渐康复,因此,寻找早期、快速、准确评估窒息新生儿心肌损伤的实验室指标成为目前研究的热点。

GPBB 是心肌细胞对缺血缺氧最敏感的特有成分,在心肌细胞中水平较高,是心肌细胞氧化磷酸化时糖原分解的关键酶^[10]。在心肌损伤早期(小于 4 h)即可释放入血,是近年发现的反映心肌缺血缺氧的早期生化标志物。正常条件下,肌浆网通过与含 GPBB 的糖原复合物形式的心肌细胞紧密结合,很难再分裂。线粒体内氧化磷酸化在心肌细胞缺血缺氧时会受到阻碍,动员糖原分解供能,导致结合型 GPBB 变为游离型,通过通透性改变后的细胞膜进入血液循环系统。IMA 可能与相关氨基酸序列改变引起的钠-钙泵功能紊乱、自由基损伤、酸中毒、细胞外缺氧有一定关联,游离金属钴、铜等结合位点正好位于上述氨基酸序列中,血清清蛋白与钴离子结合能力随着血清清蛋白的修饰而减弱,进而钴离子进一步释放再结合形成 IMA,导致其在短时间内快速上升^[11-12],IMA 的检测方法就是利用这一原理进行的。姜浩^[13]研究表明,IMA 灵敏度、特异度强,在窒息新生儿心肌损害急性期数值明显升高,对窒息新生儿心肌损害急性期具有明确的诊断意义。

本研究显示,窒息合并心肌损伤的新生儿血清 GPBB 水平明显增高,并有随着窒息程度加重而明显升高的趋势,其与窒息引起心肌损害的病理生理过程相一致,新生儿重度窒息时心肌缺血缺氧程度严重,心肌代谢所需的耗氧量由于血灌注量减少得不到及时的补充,导致心肌无氧代谢增加,产生酸性物质^[14]。体内氧自由基及脂质过氧化物增加,动员糖原分解供能,ATP 减少,心肌细胞膜受损,进而导致 GPBB 表达水平上升,提示缺血缺氧越重,心肌损伤程度与 GPBB 水平相关。心肌损伤组及重度窒息组中 ACB 明显低于其他组,提示心肌损伤组及重度窒息组中 IMA 水平明显高于其他组,提示 IMA 水平与心肌损伤程度密切相关。本研究还显示 GPBB 阳性率在心肌损伤组中高于 IMA 阳性率,在非心肌损伤组中低于 IMA 阳性率,同时 IMA 在诊断窒息患儿心肌损伤的灵敏度低于 GPBB,表明新生儿窒息合并心肌损伤患儿中 GPBB 检测灵敏度优于 IMA。

综上所述,合并心肌损伤的窒息新生儿窒息程度与血清 IMA、GPBB 水平密切相关,窒息合并心肌损伤患儿诊断灵敏度方面,GPBB 指标优于 IMA,这有助于判断心肌损伤严重程度,为临床及时采取措施保护心肌功能提供依据。

参考文献

[1] 汪忠鸿,余升.新生儿窒息后心肌损伤与心电图和心肌酶的临床分析[J].中国医药指南,2014,30(18):200-201.
 [2] 黄晓玲,陈柏梁,仇焯,等.血清肌钙蛋白(下转第 2346 页)

- [2] Chen X, Wang X, He H, et al. Combination of circulating tumor cells with serum carcinoembryonic antigen enhances clinical prediction of non-small cell lung cancer [J]. *Plos One*, 2015, 10(5):126276.
- [3] 付宝红, 关玲, 付占昭, 等. 老年非小细胞肺癌患者血清 VEGF、IL-8 水平与放疗疗效的相关性[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2016, 19(7):1005-1007.
- [4] Kim JS, Kim ES, Liu D, et al. Activation of insulin-like growth factor 1 receptor in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(18):16746-16756.
- [5] Ko KH, Hsu HH, Huang TW, et al. Predictive value of ¹⁸F-FDG PET and CT morphologic features for recurrence in pathological stage IA non-small cell lung cancer [J]. *Medicine*, 2015, 94(3):434.
- [6] 赫捷. 关于《原发性肺癌诊断标准》的几点说明和体会[J]. *中国卫生标准管理*, 2010, 10(4):31-32.
- [7] Yongfu XU, Han H, Zhang F, et al. Lesion human leukocyte antigen-F expression is associated with a poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Oncology Letters*, 2015, 9(1):300-304.
- [8] Yi Z, Xu X, Meng Z, et al. MicroRNA-663a is downregulated in non-small cell lung cancer and inhibits proliferation and invasion by targeting JunD[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1):1-10.
- [9] 王文杰. 促血管生成素-2 在胃癌组织中的表达及意义[J]. *中国现代普通外科进展*, 2016, 19(9):703-706.
- [10] Colbert LE, Fisher SB, Balci S, et al. High nuclear hypoxia-inducible factor 1 alpha expression is a predictor of distant recurrence in patients with resected pancreatic adenocarcinoma[J]. *Inter J Rad Onco Biology Physics*, 2015, 91(3):631-639.
- [11] Ju YT, Kwag SJ, Park HJ, et al. Decreased expression of heat shock protein 20 in colorectal cancer and its implication in tumorigenesis[J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(2):277-286.
- [12] 王居正, 冯征, 陈召, 等. 恶性胸水中雌激素和 NOK 的表达与非小细胞肺癌患者临床病理特征及预后的相关性[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(13):2051-2054.
- [13] Niccolai E, Taddei A, Ricci F, et al. Intra-tumoral IFN- γ -producing Th22 cells correlate with TNM staging and the worst outcomes in pancreatic cancer[J]. *Clin Sci*, 2015, 130(4):247.
- [14] 王锦阳, 黄文华, 李海滨, 等. 乙酰肝素酶、肝细胞生长因子和血管内皮生长因子在非小细胞肺癌组织中的表达及其相关性[J]. *解剖学杂志*, 2016, 39(2):169-172.
- [15] Mokhles S, Nuyttens JJ, Maat AP, et al. Survival and treatment of non-small cell lung cancer stage I - II treated surgically or with stereotactic body radiotherapy: patient and tumor-specific factors affect the prognosis. [J]. *Ann Surg Onco*, 2015, 22(1):316-323.

(收稿日期:2017-02-02 修回日期:2017-04-02)

(上接第 2343 页)

- 白 I、血浆脑钠肽联合心脏 Tei 指数评估窒息新生儿心肌损伤及心功能[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(14):1112-1114.
- [3] McCarthy FP, Doyle A, Khashan AS, et al. Altered maternal plasma glycogen phosphorylase isoenzyme BB as a biomarker for preeclampsia and small for gestational age [J]. *Rep Sci*, 2016, 23(6):1336-1342.
- [4] 魏继红, 柏金秀, 杨小巍, 等. 糖原磷酸化酶同工酶脑型及心脏型脂肪酸结合蛋白在新生儿心肌损害中的应用[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(22):3711-3713.
- [5] 黎日保, 李彦甫. 合并心肌损伤的窒息新生儿血浆心肌营养素-1 及糖原磷酸化酶同工酶脑型的测定及临床意义[J]. *实用临床医学*, 2014, 15(6):86-88.
- [6] 葛永红. 缺血修饰白蛋白和肌酸激酶同工酶在新生儿窒息心肌损伤早期诊断中的价值研究[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(21):3744-3745.
- [7] 中华医学会围产医学分会新生儿复苏学组. 新生儿窒息诊断的专家共识[J]. *中华围产医学杂志*, 2016, 20(1):3-6.
- [8] 刘淑芳, 虞人杰, 王俊怡, 等. 新生儿窒息后心肌损害的临床研究[J]. *中华围产医学杂志*, 2015, 19(4):279-284.
- [9] Loffredo FS, Nikolova AP, Pancoast JR, et al. Heart Failure with preserved ejection fraction: molecular pathways of the aging myocardium[J]. *Cir Res*, 2014, 115(1):97-107.
- [10] Makker HK, Holgate ST. Serum biomarkers for the detection of cardiac toxicity after chemotherapy and radiation therapy in breast cancer patients[J]. *Frontiers in Oncology*, 2014, 4(2):277.
- [11] Kahveci H, Tayman C, Laoglu F, et al. Serum ischemia-modified albumin in preterm babies with respiratory distress syndrome. [J]. *Indian J Clin Bio*, 2016, 31(1):1-5.
- [12] Ellidag HY, Eren E, Yilmaz N, et al. Oxidative stress and ischemia-modified albumin in chronic ischemic heart failure[J]. *Redox Rep Res*, 2014, 19(3):118-123.
- [13] 姜浩. 61 例窒息新生儿心肌损害的临床诊断分析[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(3):529-531.
- [14] 喻唯唯. GPBB、cTnI、HCY 在非 ST 段抬高急性冠脉综合征中的作用[J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(19):2139-2141.

(收稿日期:2017-02-16 修回日期:2017-04-16)