临床研究 文章编号：0253-3626（2011）07-0866-03

血清高敏 C 反应蛋白检测对新生儿缺氧缺血性脑病预后的评估价值

叶正蔚

（成都市妇女儿童中心医院、成都市妇幼保健院新生儿科，成都 610000）

【摘 要】目的：探讨高敏 C 反应蛋白（High-sensitivity C-reactive protein，hs-CRP）检测对新生儿缺氧缺血性脑病（Hypoxic ischemic encephalopathy，HIE）预后的评估价值。方法：73 例 HIE 患儿于入院当天采静脉血，采用免疫比浊法测定 hs-CRP，常规治疗并随访 1 年。结果：病情轻、中、重 3 组间 hs-CRP 分别为（3.7±1.8）mg/L、（6.1±2.4）mg/L 和（8.5±2.7）mg/L，病情越重 hs-CRP 水平越高（F=6.225，P=0.017）。73 例患儿死亡 11 例（15.1%），死亡患儿的 hs-CRP 水平高于生存患儿的水平（t=3.364，P=0.001）。hs-CRP 水平是影响 HIE 生存率独立危险因素（P=0.025，OR=1.107）。hs-CRP 值对 HIE 患儿死亡有良好的预测价值（AUC=0.717，95%CI=0.664~0.856）。当截断值选择为 7.5 mg/L，预测价值较高。特异度为 0.864，灵敏度为 0.911。12 月龄时行为发育商不良有 28 例，良好的有 34 例。发育商不良的患儿入院 hs-CRP 水平高于良好的患儿水平（t=4.817，P=0.000）。结论：hs-CRP 对新生儿 HIE 的病死率及远期的行为神经预后均有较好的评估作用。

【关键词】缺氧缺血性脑病；高敏 C 反应蛋白；预后

【中国图书分类法分类号】R722.12 【文献标志码】A 【收稿日期】2011-03-23

The value of serum hs-CRP detection in the prognosis of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

YE Zheng-wei

(Department of Neonatal, Chengdu Women & Children's Medicacal Center, Chengdu Maternal and Child Care Service Centre)

【Abstract】*Objective*: To investigate the value of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) detection in the prognosis of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy (HIE). *Methods*: The venous blood samples of 73 HIE children were acquired on the day of hospital admission. The immune turbidimetric method was used for detecting hs-CRP. The HIE children were treated routinely, and were followed up for 1 year. *Results*: The hs-CRP levels were (3.7±1.8) mg/L, (6.1±2.4) mg/L and (8.5±2.7) mg/L respectively in the three groups. The more severe the disease was, the higher the hs-CRP levels (F=6.225, P=0.017) were. A total of 11 patients died (15.1%), and the hs-CRP levels in dead children were higher than those of the surviving children (t=3.364, P=0.001). The logistic regression showed that hs-CRP was an independent risk factor for the survival of HIE (P=0.025, OR=1.107). Hs-CRP had a good predictive value for the death of HIE patients (AUC=0.717, 95% CI=0.664~0.856). When the cutoff value was 7.5 mg/L, it had a especially high predictive value. The specificity was 0.864, and the sensitivity was 0.911. In the 12th month, 28 HIE children had poor neurological prognosis, and the other 34 HIE children had good prognosis. The hs-CRP levels of poor prognosis children were higher than those of good prognosis children (t=4.817, P=0.000). *Conclusion*: High sensitivity C-reactive protein has a good ability for the assessment of the mortality of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy as well as the long-term behavioral nerve prognosis.

【Key words】 hypoxic ischemic encephalopathy; high-sensitivity C-reactive protein; prognosis

新生儿缺氧缺血性脑病（Hypoxic ischemic encephalopathy，HIE）是围产期窒息导致的脑组织缺氧缺血性损害。文献报道：HIE 患儿有 44%的发生死亡或者中重度残疾[1,2]。由于 HIE 的病死率和后遗症发生率高，又缺少特效、可靠的治疗方法，因此 HIE 预后的评估有重要的意义。已经证实[3]：C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）等炎症因子在 HIE 的发生发展中具有重要作用，并且和病情的严重程度密切相关。本研究通过检测新生儿血清中高敏 CRP（High-sensitivity C-reactive protein，hs-CRP）的含量，并通过对 HIE 患儿的系统随访，探讨 hs-CRP 检测对新生儿 HIE 预后的评估价值。

作者介绍：叶正蔚（1973-），女，主治医师，研究方向：新生儿科。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2008 年 10 月至 2009 年 10 月我院新生儿重症监护室收治的 HIE 患儿为研究对象。HIE 的诊断标准及病情分度参照 2005 年中华医学会儿科学分会新生儿学组修订标准[4]。共入选患儿 73 例。其中男 41 例，女 32 例；轻度 22 例，中度 33 例，重度 18 例；胎龄 37~42 周；出生体质量 2 340~4 110 g，<2 500 g 12 例，2 500~4 000 g 58 例，>4 000 g 3 例。

1.2 hs-CRP 检测

于入院当天采静脉血 2 ml，室温下以 3 000 r/min 离心 5 min，取血清样品 0.5 ml，-70℃冰箱中保存待测。血清 hs-CRP 测定采用颗粒增强免疫透射比浊法，试剂为芬兰 Orion Diagnostica 公司产品，仪器为 OLYMPUS AU400 自动生化分析仪。标准曲线采用配套校准血清 5 点定标。hs-CRP 正常参考值范围为 0.1~3.0 mg/L，>3.0 mg/L 时为阳性。

1.3 治疗与随访

HIE 患儿均用国内通用的综合治疗方法：①维持充分的通气功能，纠正酸碱紊乱，维持全身良好的血液灌流，改善心肺功能；②积极控制惊厥和颅内高压；③应用脑细胞代谢激动剂 1~2 周。患儿出院后，进行物理疗法、躯体训练疗法、推拿按摩、姿势矫治疗法及药物治疗等综合康复治疗。随访期间在生后满 2~3 个月复查颅脑 CT，定期随访运动发育情况。12 月龄时采用首都儿科研究所修订的《0~6 岁小儿神经心理发育量表》测查发育商（DQ）。DQ 评分包括适应性、精细动作、大运动、语言、社会行为 5 项指标，智龄=5 个领域分数之和÷5，DQ=智龄÷实际月龄×100。DQ 超过 130 分超常（优秀），115~129 分中上（聪明），85~114 分中等（正常），70~84 分中下（偏低），≤70 分（低下）。DQ<85 表示发育商处于临界水平或低下。

1.4 统计学方法

计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，2 组间比较采用 t 检验，多组间比较采用方差分析，两两比较采用 q 检验。hs-CRP 水平对 HIE 患儿生存率的影响采用非条件 *Logistic* 回归分析。采用 ROC 曲线和曲线下面积 AUC 判断 hs-CRP 值对 HIE 患儿死亡的预测价值。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。统计软件为 SPSS 15.0。

2 结 果

2.1 不同病情 HIE 患儿 hs-CRP 水平比较

入院当天 73 例患儿按病情分为轻、中、重 3 组，3 组间 hs-CRP 水平各不相同，差异有统计学意义（$F=6.225$，$P=0.017$）。病情越重，患儿 hs-CRP 的水平越高，详见表 1。

2.2 hs-CRP 水平对 HIE 患儿生存率的影响

本组 73 例患儿在院期间死亡 6 例，自动出院 5 例，经随访证实均死亡，病死率 15.1%。其余 62 例患儿均生存。而死亡患儿的 hs-CRP 水平明显高于生存患儿的 hs-CRP 水平，差异有统计学意义（$t=3.364$，$P=0.001$），详见表 2。将 hs-CRP 水平和其他可能影响 HIE 患儿生存的母亲因素（妊高征、糖尿病、胎盘早剥、前置胎盘）、胎儿因素（胎龄、体重、1 min Apgar 评分、HIE 临床分度）和其他实验室检查（黄疸指数、血糖、谷丙转氨酶、CK-MB）等同时纳入 *Logistic* 回归进行分析，可知患儿入院时的 hs-CRP 水平是影响 HIE 生存率独立危险因素。详见表 3。即 hs-CRP 每增加 1 mg/L，则患儿死亡率增加 1.107 倍。而 hs-CRP 值对 HIE 患儿死亡的预测价值的 ROC 曲线如图 1 所示，其曲线下面积 AUC 为 0.717，95%CI 为 0.664~0.856，大于 0.5，有良好的预测价值。而当 hs-CRP 截断值选择为 7.5 mg/L，预测价值较高。特异度为 0.864，灵敏度为 0.911，约登指数为 0.775。

表 1 不同病情患儿 hs-CRP 水平比较

分组	hs-CRP（mg/L）
轻度组（$n=22$）	3.7 ± 1.8
中度组（$n=33$）	6.1 ± 2.4
重度组（$n=18$）	8.5 ± 2.7

表 2 生存与死亡患儿 hs-CRP 水平比较

分组	hs-CRP（mg/L）
生存组（$n=62$）	5.4 ± 1.9
死亡组（$n=11$）	8.6 ± 2.8

表 3 HIE 患儿生存率影响因素的 *Logistic* 回归分析

因素	*B*	*SE*	*Wald*	*P*	*OR*(*ExpB*)	*OR* 95%*CI*
hs-CRP	0.102	0.051	4.271	0.025	1.107	1.059~1.889
HIE临床分度	0.334	0.124	6.276	0.008	1.397	1.136~2.347
1 min Apgar	0.137	0.062	5.524	0.011	1.147	1.102~2.117

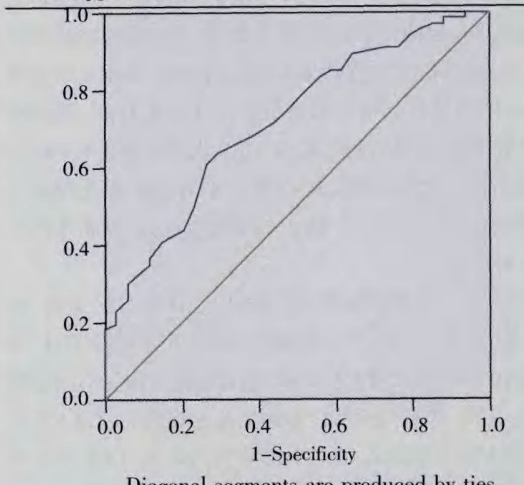


图 1 hs-CRP 值对 HIE 患儿死亡的预测价值的 ROC 曲线

2.3 hs-CRP 水平对 HIE 患儿运动发育情况的影响

生存的 62 例患儿中，12 月龄时 DQ 评分≤85 分发育商偏下有 28 例，>85 分发育商正常或良好的有 34 例。而发育商偏下的 28 例患儿入院 hs-CRP 水平高于 34 例发育商正常或良好的患儿的入院 hs-CRP 水平，差异有统计学意义（$t=$

4.817，P=0.000）。详见表 4。

表 4 不同预后患儿 hs-CRP 水平比较

分组	hs-CRP (mg/L)
>85 分组(n=34)	4.9 ± 1.8
≤85 分组(n=28)	7.8 ± 2.9

3 讨 论

动物实验表明 HIE 的发生机制与免疫炎症损伤有关，神经细胞通过合成及分泌的炎症因子直接引起损伤局部的多核白细胞聚集和激活炎性介质释放，还可通过诱导粘附因子的合成与释放进一步增强这种作用，从而引起包括血管炎症反应及血小板粘附聚集等在内的一系列炎症反应[5]。CRP 是最有价值的急性时相反应蛋白之一，具有重要的免疫调节作用。CRP 不能通过胎盘，新生儿 CRP 受母体影响较小。正常新生儿血清 CRP 水平很低，生后 4 d 内的新生儿其 CRP 浓度多<0.6 mg/dl。HIE 患儿在脑组织缺血缺氧性损伤后，血清中就会出现 CRP 升高。

传统的 CRP 检测方法灵敏度不高，不能检测出低浓度的 CRP。本组采用高敏感的检测技术，为 hs-CRP 检测，可测定出 0.15~10.00 mg/L 的低浓度[7]。测定结果显示 HIE 患儿 hs-CRP 的水平升高，并且病情越严重，CRP 的水平越高。这和目前大多数研究[8]结果一致。本组进一步分析了 hs-CRP 水平对 HIE 患儿近期预后生存率的影响，及远期预后运动发育情况的影响。

HIE 发病后，一般有 15%~20%在新生儿期死亡[9]，本组病死率为 15.1%。在死亡患儿的 hs-CRP 水平明显高于生存患儿的 hs-CRP 水平，差异有统计学意义。HIE 患儿的病死率受多种因素影响，包括母亲因素、胎儿因素、分娩因素、新生儿因素等[10]。为排除这些混杂因素对结果的影响，本组采用多因素 *Logistic* 回归进行分析，结果证实除 1 min Apgar 评分和 HIE 临床分度外，患儿入院时的 hs-CRP 水平也是影响 HIE生存率独立危险因素，这表明 hs-CRP 水平对 HIE 患儿近期生存具有重要的评估作用。hs-CRP 每增加 1 mg/L，则患儿死亡率增加 1.107 倍。

20 项新生儿行为神经测定（NBNA）是评估 HIE 运动、智力、发育预后的最佳指标[11]。本组对生存的 62 例患儿在 12月龄时进行行为神经的 NBNA 评分。结果也提示预后不良的患儿入院 hs-CRP 水平与预后良好的患儿入院的 hs-CRP 水平相比，差异有统计学意义，并且 HIE 患儿入院 hs-CRP 水平与 12月龄时行为神经 NBNA 评分呈负相关。这也提示新生儿时期的缺血缺氧所造成的炎症反应会造成脑组织的明显损害，影响脑的发育，可能会对 HIE 患儿以后留有后遗症。而 hs-CRP 水平对 HIE 患儿远期预后运动发育情况又具有很好的评估作用。

总之，本研究表明 hs-CRP 对新生儿 HIE 的病死率及远期的行为神经预后均有较好的评估作用。对于出生时 hs-CRP 水平较高的患儿，应该加强监护，尽量减少病死率；而对于 hs-CRP 水平较高的存活患儿，则应采取及早有效的干预措施。根据婴幼儿智力发育规律，给予听觉刺激、视觉刺激、触觉刺激和前庭运动刺激，进行运动功能训练，降低脑损伤后遗症发生的严重程度。

参 考 文 献

[1] Shankaran S, L aptook A R, Ehrenkranz R A, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. N Engl J Med, 2005, 353(12): 1574-1584.

[2] Gluckman P D, Wyatt J S, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial[J]. Lancet, 2005, 365(7): 663-670.

[3] Kinugasa-Taniguchi Y, Tomimatsu T, Mimura K, et al. Human C-reactive protein enhances vulnerability of immature rats to hypoxic-ischemic brain damage: a preliminary study[J]. Reprod Sci, 2010, 17(5): 419-425.

[4] 中华医学会儿科学会新生儿学组. 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.

[5] Ten V S, Bradley Moore M, Gingrich J A, et al. Brain injury and neuro functional definition neonatal mice with hypoxicis chemic encephalopathy[J]. Behav Brain Res, 2003, 145(1-2): 209-219.

[6] 单既利，逄彦喜，李 堂. 超敏 C 反应蛋白在新生儿缺血缺氧性脑病诊断中的临床意义[J]. 中国医药导报, 2010, 7(14): 40-41.

[7] Roberts W L, Mouton L, Law T C, et al. Evaluation of nine animated high sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications[J]. Clin Chem, 2001, 47: 418-423.

[8] 邓慧延，杨 峻，廖伟强. 新生儿缺血缺氧性脑病血清超敏 C 反应蛋白、肌钙蛋白 I 和心肌酶学变化研究[J]. 中国实用医药, 2009, 4(18): 1-2.

[9] 蔡 清，薛辛东，富建华. 新生儿缺氧缺血性脑病研究现状及进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2009, 24(12): 968-972.

[10] 董玉梅，庄 芹. 新生儿缺氧缺血性脑病死亡高危因素分析[J]. 交通医学, 2007, 21(3): 309-310.

[11] 杨丽清，袁 芩. 20 项新生儿行为神经测定评估新生儿缺氧缺血性脑病的预后[J]. 实用临床医学, 2007, 8(3): 93-94.

（责任编辑：冉明会）