临床研究 文章编号:0253-3626(2010)10-1574-03

窒息新生儿血清二胺氧化酶测定的意义

张雨婷[1],李禄生[2],韦 红[3]

(重庆医科大学附属儿童医院 1. 放射科;2. 神经外科;3. 新生儿科,重庆 400014)

【摘 要】目的:探讨血清二胺氧化酶(Diamine oxidase,DAO)水平在新生儿缺氧缺血性脑病(Hypoxic ischemic encephalopathy,HIE)早期诊断、临床分度及合并肠屏障功能损害早期评价中的应用价值。方法:检测 41 例足月 HIE 患儿在生后 3 d 内血清 DAO 水平,并在生后 7 d 内进行 HIE 临床分度,以同期 9 例正常新生儿为对照组。结果:HIE 组血清 DAO 为(11.456 ± 2.227) U/ml,明显高于对照组(6.277 ± 2.431) U/ml ($P<0.01$);HIE 组随临床分度的加重,血清 DAO 水平逐渐增高($P< 0.01$);中重度 HIE 组血清 DAO 的异常发生率 92.9%高于轻度 HIE 组 63.0%,其差异有统计学意义 ($P<0.05$);中重度 HIE 患儿中小于胎龄儿组血清 DAO 的异常发生率 80.0%高于适于胎龄儿组 55.6%,其差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:监测窒息新生儿出生后 3d 内血清 DAO 水平,在 HIE 的早期诊断、临床分度及其合并肠屏障功能损害的早期评价中具有一定的应用价值。

【关键词】缺氧缺性脑病;肠屏障功能;血清二胺氧化酶

【中国图书分类法分类号】R722.12;R466.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-10-20

Value of determining serum diamine oxidase in asphyxia neonate

ZHANG Yu-ting, et al

(*Department of Radiology, the Children's Hospital, Chongqing Medical University*)

作者介绍:张雨婷(1983-),女,住院医师,硕士,
研究方向:HIE 防治相关临床研究。

通讯作者:韦 红,女,副教授,E-mail: waehong@yahoo.com。

【Abstract】*Objective*: To investigate the value of determining serum diamine oxidase in early diagnosis and grading of the hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) and early evaluation of

症状消失,但胸部 CT 仍可见弥漫性小条索状致密影,部分呈浅淡毛玻璃样改变。

甲型 H1N1 流感病毒对神经氨酸酶抑制剂奥司他韦(Oseltamivir)、扎那米韦(Zanamivir)敏感。有资料显示[2,4],早期给予神经氨酸酶抑制剂治疗可提高存活率,延缓治疗将加重病情,甚至死亡。因此,对于重症 H1N1 流感患儿应及早给予给予神经氨酸酶抑制剂抗病毒治疗。开始给药时间应尽可能在发病 48 h 以内(以 36 h 内为最佳)。对于较易成为重症病例的高危人群应保持高度的警惕,一旦出现流感样症状,不一定等待病毒核酸检测结果,即可开始抗病毒治疗。本组 5 例病人,均于入院后立即给予奥司他韦口服,疗程 5~7 d,或病毒核酸检测转阴后停用。对于重症肺炎合并呼吸衰竭流感患儿,应及时给予氧疗在内的一系列综合治疗。合并 ARDS 者,机械通气仍然是最主要呼吸支持手段,国外报道,对合并严重 ARDS 和低氧血症的重症病人给予体外膜肺治疗[7],可提高抢救成功率。本组 2 例 ARDS 病例给予机械通气。采用了限制平台压(<30~35 cm H_2O)、小潮气量(6~10 ml/kg)、高呼气末正压(10~20 cm H_2O)、相对快频率的保护性肺通气策略,均收到较好的治疗效果,顺利脱机。

近几个月来,我国甲型 H1N1 感染人数迅速增多,部分地区已聚集爆发。对于甲型 H1N1 流感防控重点已由阻止传播转为对重症和危重症病例的早诊断、早救治阶段。早期胸片或 CT 检查并实施氧疗是提高重型甲型 H1N1 救治成功率、降低病死率的关键。

参 考 文 献

[1] Ercole A, Menon D K, O'Donnell D R, et al. Modelling the impact of pandemic influenza A(H1N1) on UK paediatric intensive care demand [J]. Arch Dis Child, 2009, 94(12): 962-964.

[2] Jain S, Kamimoto L, Anna M, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009[J].N Engl J Med, 2009, 361(20): 1935-1944.

[3] Domnguez-Cherit G, Lapinsky S E, Macias A E, et al. Critically Ⅲ Patients With 2009 Influenza A(H1N1) in Mexico[J]. JAMA, 2009, 302 (17): 1880-1887.

[4] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection - United States, April-August 2009[J]. Morb Mortal Wkly Rep, 2009, 58(34): 941-947.

[5] O'Riordan S, Barton M, Yau Y, et al. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza[J]. Can Med Assoc J, 2010, 182(1): 39-44.

[6] Ajlan A M, Quiney B, Nicolaou S, et al. Swine-Origin Influenza A (H1N1) Viral Infection: Radiographic and CT Findings [J].AJR, 2009, 193(6): 1494-1499.

[7] The Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A (H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. JAMA, 2009, 302(17): 1888-1895.

(责任编辑:张学颖)

HIE combined with intestines barrier function injury. *Methods*: Serum DAO activities were measured in 41 neonates of full-term HIE during the first three days of life. Each patient's clinical grading was assessed at 7 days after birth, and 9 healthy neonates in the same period were randomly chosen as control group. *Results*: The serum DAO in HIE group group were (11.456 ± 2.227) U/ml, significantly higher than (6.277 ± 2.431) U/ml in control group (P<0.01).With increase of clinical degree, serum DAO gradually increased(P<0.01). The abnormal rate of serum DAO of severe HIE group was 92.9%, significant higher than 63.0% in mild group (P<0.05). The abnormal rate of serum DAO in Light-For-Dates infants were 80.0%, higher than 55.6% in severe HIE group of infants appropriate for gestational age (P<0.05). *Conclusion*: Measurement of serum DAO at 3 days after birth is valuable in early diagnosis and grading of HIE and early evaluation of HIE combined with Intestines barrier function injury.

【Key words】Hypoxic ischemic encephalopathy; Intestines barrier function; Serum diamine oxidase

新生儿缺氧缺血性脑病(Hypoxic ischemic encephalopathy,HIE)是围生期窒息的严重并发症,早期诊断治疗 HIE 对于降低新生儿死亡率和减轻神经系统后遗症具有重大的意义。然而目前的临床工作中关于 HIE 的诊断及临床分度存在一些困难,迄今国内外关于 HIE 的诊断标准还存在争议,寻找能早期敏感诊断 HIE 而又客观的指标是新生儿医生研究的热点。

新生儿窒息导致全身处于缺氧状态。为了保证重要器官心、脑、肾血流供应,血流重新分布,胃肠道处于乏氧、缺血状态,从而导致胃肠功能衰竭。重度窒息新生儿并发胃肠功能障碍的发病率较高,窒息程度越重,胃肠功能障碍越重[1]。Dvorak 等[2]研究发现窒息受累器官最先应为胃肠道,那么反映肠屏障功能损伤的指标能否用于反应缺氧脑损伤的程度?

当胃肠缺血处在早期、有限、可逆时,由于其体征表现较隐匿,缺乏明确的特异性,诊断极其困难。测定血清二胺氧化酶(Diamine oxidase,DAO)活性可间接地反映肠黏膜的完整性及损伤程度[3]。为了进一步探讨血清 DAO 水平在 HIE 的早期诊断和病情分度中的价值及其与 HIE 合并肠屏障功能损害的相关性,我们于 2008 年 2 月至 2008 年 11 月测定了 41 例 HIE 患儿和 9 例正常新生儿的血清 DAO 水平,现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本组 41 例均为我院自 2008 年 2 月到 2008 年 11 月新生儿科住院患儿。纳入标准:2004 年长沙会议修订的新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[4],其中轻度 HIE 27 例,中重度 HIE 14 例。排除标准:①早产儿;②重要脏器先天畸形(心肾脑);③先天性胃肠道疾病;④感染性疾病。对照组 9 例为同期正常新生儿。2 组新生儿在胎龄、体重、性别、娩出方式等方面差异无统计学意义,见表 1。

1.2 方法

血清 DAO 测定:发病 3 d 内抽取静脉血 2 ml,分离血清待测。采用分光光度法测定,DAO 酶联免疫分析试剂盒系武汉中美科技公司提供。

1.3 统计学方法

所测数据用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)、异常发生率(%)表示,采用 SPSS 11.0 分析软件对组间数据进行 t 检验及多标本率的 χ^2 检验。

表 1 组间均衡性分析

项目	病例数	剖宫产/自然产	男/女	胎龄(周)	体重(kg)
对照组	9	7/2	6/3	38.422 ± 1.490	3.202 ± 0.388
HIE 组	41	32/9	28/13	38.892 ± 1.657	3.153 ± 0.466
t				0.783	t=0.295
p				P>0.05	P>0.05

2 结 果

2.1 HIE 组与对照组的血清 DAO 改变

HIE 组血清 DAO 明显高于对照组(P< 0.01),见表 2。

2.2 HIE 临床分度与血清 DAO 关系

中重度 HIE 组血清 DAO 明显高于轻度 HIE 组(P< 0.01),见表 3。

2.3 轻度 HIE 组与中重度 HIE 组血清 DAO 的异常发生率比较

14 例中重度 HIE 组患儿血清 DAO 异常者有 13 例,27 例轻度 HIE 组患儿血清 DAO 异常者有 17 例。中重度 HIE 组异常发生率为 92.9%,高于轻度组 63.0%,差异有统计学意义(χ^2=4.20,P<0.05)。

2.4 中重度 HIE 患儿中体重小于胎龄儿与适于胎龄儿血清 DAO 的异常发生率比较

5 例小于胎龄儿组患儿血清 DAO 异常者有 4 例,9 例适于胎龄儿组患儿血清 DAO 异常者有 4 例,小于胎龄儿组异常发生率为 80.0%,高于适于胎龄儿组 55.6%,差异有统计学意义(χ^2=0.045 95,P<0.05)。

表 2 HIE 组与对照组血清 DAO

组别	例数	DAO(U/ml)	t	P
HIE 组	41	11.456 ± 2.227	7.484	P<0.01
对照组	9	6.277 ± 2.431		

表 3 血清 DAO 与 HIE 程度

组别	例数	DAO(U/ml)	t	P
轻度 HIE 组	27	10.678 ± 1.912	3.546	$P<0.01$
中重度 HIE 组	14	12.957 ± 2.068		

3 讨 论

HIE 是围生期窒息的严重并发症,我国是新生儿窒息发生率较高的国家,平均发生率为 5%~10%,农村地区甚至高达 20%,而在发达国家其发生率不足 1%。因此,在我国对新生儿缺氧缺血性脑病基础及临床研究就更具有重要的临床及社会意义。新生儿缺氧缺血性脑病病情较重,病死率较高,更为严重的是本病可以导致永久性神经功能障碍,如脑性瘫痪、癫痫以及共济失调、智力低下,是目前造成神经系统残疾的最主要的因素,给个人、家庭以及社会都造成了极大的损害。因此,早期诊断治疗 HIE 对于降低新生儿死亡率和减轻神经系统后遗症具有重大的意义。然而目前的临床工作中关于 HIE 的诊断存在一些困难。主要依靠临床表现、CT、新生儿行为神经评分等来判断。迄今国内外关于 HIE 的诊断标准尚还存在争议,缺乏具有高度敏感性和特异性诊断手段。

窒息造成缺氧、酸中毒,机体产生应激反应,血流重分配,优先供应大脑等生命器官,而非生命器官血流相应减少。刘捷等[5]发现窒息新生儿约 70%合并不同程度的多脏器损伤;Shah 等[6]发现,除脑损伤外,还有至少 1 个其他器官或系统功能损害。刘敬等[7]通过彩色多普勒超声观察窒息新生儿各脏器血流,发现均有不同程度下降,减少程度分别为肠系膜上动脉 75%,腹腔干动脉 70%,肾脏 70%,脑 57%。因此,窒息受累器官最先应为胃肠道[2]。动物实验表明,窒息严重或持续时间长的肠系膜血流下降最明显,组织学有缺血、充血、出血及局部坏死,类似人类新生儿坏死性小肠结肠炎的肉眼和镜下改变[8]。孙梅等[9]对窒息后不久的围产儿行胃镜检查,发现均存在程度不同的胃体部黏膜点状糜烂或出血。那么反映肠屏障功能损伤的指标能否用于反应缺氧脑损伤?

肠道是与外界相通的器官,近年来,随着分子生物学的研究,证实肠道除了消化吸收作用外,还具有屏障功能,肠道屏障功能的概念已不再局限于传统的肠黏膜机械屏障。目前认为,正常肠道屏障功能的维持依赖于肠黏膜上皮屏障、肠道免疫系统、肠道内正常菌群、肠道内分泌及蠕动,其中最关键的屏障是肠黏膜上皮屏障和肠道黏膜免疫屏障。

肠黏膜上皮屏障[10]是肠黏膜物理结构的解剖屏障,由肠黏膜表面的粘液层、肠上皮本身及其紧密连接、黏膜下固有层等组成。肠黏膜通透性增高早在肠黏膜形态学出现明显变化之前,肠黏膜通透性增高已经发生,故肠黏膜通透性增高可反映早期肠道黏膜屏障的损害。

DAO 是人类和所有哺乳动物肠黏膜上层绒毛细胞胞浆中具有高度活性的细胞内酶。该酶在小肠黏膜上层绒毛中含量高,活性也强,在其他组织中则含量少、活性低。肠黏膜细胞受损、坏死后该酶释放入血,或随坏死脱落的肠黏膜细胞进入肠腔内,导致血和肠腔 DAO 活性增高而肠黏膜内 DAO 活性降低。外周血中 DAO 的活性是反映黏膜上皮细胞成熟度和完整性的血浆标志物[11,12]。测定血清 DAO 活性可间接地反映肠黏膜的完整性及损伤程度[13]。

本研究发现 HIE 患儿肠道屏障功能损害发生率高,HIE 组出生后 3d 内血清 DAO 明显高于对照组($P<0.01$);HIE 临床分度越重,肠屏障功能损害越重,血清 DAO 水平逐渐增高($P<0.01$);同时中重度 HIE 组血清 DAO 的异常发生率高于轻度组,其差异有统计学意义($P<0.05$);提示我们肠屏障功能损害的程度是与脑损害并行存在的,监测血清 DAO 水平既可提高 HIE 患儿脑损伤的早期诊断和临床分度的准确性,又可同时监测肠屏障功能以便较早的发现窒息后胃肠功能损害;中重度 HIE 患儿中小于胎龄儿组血清 DAO 的异常发生率高于适于胎龄儿组($P<0.05$),提示小于胎龄的中重度 HIE 患儿胃肠损害发生率较高。

综上,早期监测窒息新生儿血清 DAO 水平并与 HIE 的临床表现相结合,可以早期诊断 HIE 及判断损伤程度,并能早期敏感的反应肠屏障功能损害,有助于早期防治 HIE 合并胃肠功能损害,改善临床预后。

参 考 文 献

[1] 虞人杰,李 黎,汤泽中,等.新生儿窒息多器官损害的临床研究[J].中华儿科杂志,1997,35(03):27-30.

[2] Dvorak B,Khailova L,Clark J A,et al. Comparison of epidermal growth factor and heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor for prevention of experimental necrotizing enterocolitis[J]. Pediatr Gastroenterol Nutr,2008,47(1):11-18.

[3] 吴锦鸿,许国根,陈 雯,等.外周血监测失血性休克患者肠道黏膜屏障功能的研究[J].中国急救医学,2006,26(12):893-895.

[4] 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].中国当代儿科杂志,2005,7(2):97-98.

[5] 刘 捷,曾超美.窒息新生儿器官功能损害的临床研究[J].实用儿科临床杂志,2004,19(6):462-464.

[6] Shah P,Riphagen S,Beyene J,et al. Multiorgan dysfunction in infants with postasphyxial hypoxic-Ischemic encephalopathy[J]. Obstetrical & Gynecological Survey,2004,59(8):579-581.

[7] 刘 敬.窒息新生儿重要脏器血流动力学变化的监测及其临床意义[J].中国实用儿科杂志,2000,15(2):117-118.

[8] Ito Y,Doelle S M,Clark J A,et al. Intestinal microcirculatory dysfunction during the development of experimental necrotizing enterocolitis[J].Pediatr Res,2007,61(2):180-184.

[9] 孙 梅,王 维.窒息后新生儿食管测压及双 PH 监测的研究[J].中华儿科杂志,1998,36(04):218-220.

[10] Zhang C, Sheng Z Y, Hu S,et al. The influence of apoptosis of mucosal epithelial cells on intestinal barrier integrity after scald in rats[J].Burns,2002,28(8):731-737.

[11] Luk G D,Bayless T M,Baylin S B. Diamine oxidase (histaminase). A circulating marker for rat intestinal mucosal maturation and integrity[J]. Clin Invest,1980,66(1):66-70.

[12] Luk G D, Bayless T M, Baylin S B. Plasma postheparin diamine oxidase. Sensitive provocative test for quantitating length of acute intestinal mucosal injury in the rat[J]. Clin Invest, 1983,71(5):1308-1315.

[13] 黎君友,吕 艺,付小兵,等.二胺氧化酶在创伤后肠道损伤中变化及意义[J].中国危重病急救医学,2000,12(8):482-484.

(责任编辑:冉明会)