临床研究 文章编号:0253-3626(2009)04-0483-03

新生儿缺氧缺血性脑病合并肾脏功能损害的早期评估

张雨婷,韦 红
(重庆医科大学附属儿童医院新生儿科,重庆 400014)

【摘 要】目的:探讨尿微量蛋白水平在新生儿缺氧缺血性脑病(Hypoxic ischemic encephalopathy,HIE)合并肾脏损害早期评价中的应用价值及其与 HIE 病情严重程度的关系。方法:检测 47 例足月 HIE 患儿在生后 3 d 内尿 β_2 微球蛋白(β_2-M)、尿微量白蛋白(Alb)、血清尿素氮及肌酐水平,并在生后 7 d 内进行 HIE 临床分度,以同期 13 例足月正常新生儿为对照组。观察对比病例组和对照组以上指标,并进行相关性分析。结果:HIE 组出生后 3 d 内尿 β_2-M 和 Alb 明显高于对照组($P<0.01$);病例组随临床分度的加重,尿 β_2-M,ALb,逐渐增高($P<0.05$);尿 β_2-M 和 Alb 呈正相关($r=0.5804$,$P<0.05$);尿 β_2-M 、Alb 的异常发生率高于血 Cr、BUN,其差异有显著性($P<0.05$)。结论:对窒息患儿以临床表现为基础,同时监测出生后 3 d 内尿 β_2-M 和 Alb,在 HIE 的临床分度和其合并肾脏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 肾脏功能损害 尿 β_2 微球蛋白 尿微量白蛋白
【中国图书分类法分类号】R722.12;R466.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-09-11

Early evaluation of HIE combined kidney damage

ZHANG Yu-ting, et al
(*Department of Neonatal, the Children's Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the value of urine trace protein in early evaluation of the hypoxic ischemic encephalopathy(HIE) combined with renal injury and the relation with HIE severity. *Methods*: 47 cases of full-term HIE neonate were tested of urine β_2-MG (β_2-M), urine albumin(Alb), serum Cr and BUN within three days postnatal, each case's clinical grading was assessed in 7 days postnatal, and 13 healthy neonate in the same period were randomly chosen as control group. Those index were observed and compared between test and control groups, correlation analysis was also carried out. *Results*: The urine β_2-M and Alb in HIE group were significantly higher compared with control group in three days postnatal($P<0.01$). With increase of clinical severity, urine β_2-M and Alb gradually increased($P<0.05$). Urine β_2-M and Alb in HIE group were positive correlated($r=0.5804$, $P<0.05$). The abnormal rate of urine β_2-M, Alb was significant higher than serum Cr, BUN($P<0.05$). *Conclusions*: on the base of clinical manifestation of asphyxiated newborns, measurement of urine β_2-M and Alb in 3 days postnatal was valuable in early evaluation of the HIE combined with renal injury and distinction of the clinical severity.

【Key words】Hypoxic ischemic encephalopathy; Kidney damage; Urine β_2-MG; Urine albumin

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,Shah 等[1]发现窒息新生儿约 20%合并不同程度的肾脏损伤,但目前临床采用的氮质血症及血肌酐升高作为肾功能障碍的指标并不灵敏,而尿 β_2 微球蛋白和微量白蛋白(Alb)的测定可能有助于 HIE 合并肾功能损害的早期发现,同时也有人报道 HIE 的严重程度与尿微量蛋白有明显的相关性[2],为此,本文将尿微量蛋白的测定作为早期敏感地反映 HIE 的严重程度及早期肾功能损害的客观指标,于 2008 年 2 月至 2008 年 7 月我们测定了 47 例 HIE 患儿和 13 例正常新生儿的尿 β_2- M、Alb、血肌酐(Cr)和尿素氮(BUN),现将结果报告如下。

作者介绍:张雨婷(1983-),女,七年制研究生,
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。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本组 47 例均为我院新生儿科住院患儿。按 1996 年 10 月杭州会议修订的 HIE 临床、颅脑 CT 诊断及分度标准诊断

为新生儿缺氧缺血性脑病，轻度 HIE 14 例，中度 HIE 24 例，重度 HIE 9 例。对照组 13 例为同期正常新生儿。两组均为足月新生儿，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

尿微量蛋白测定：发病 3 d 内留取无大便污染的随意尿 5 ml 待测。采用放免法，β_2-M 放免试剂盒系深圳拉尔文公司提供，用 GC-911 γ 放射免疫计数器进行放免测定；Alb 放免试剂盒系北京原子能研究所提供，用 SN-695B 型智能放免 γ 测量仪进行放免测定；肾功能测定：发病 3 d 内抽取静脉血 5 ml 待测。Cr 采用苦味酸法，BUN 采用酶法，DADE Dimension RXL 全自动生化分析仪进行测定。

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、多标本率的 χ^2 检验及相关性分析。

2 结 果

2.1 病例组与对照组的尿 β_2-M 和 Alb 改变

病例组尿 β_2-M 和 Alb 均明显高于对照组（$P<0.01$）见表 2。

2.2 HIE 严重程度与尿 β_2-M 和 Alb 关系

病例组随临床分度的加重，尿 β_2-M 和 Alb 逐渐增高（$P<0.05$）关系，见表 3。

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	13	10/3	9/4	39.108 ± 0.884*	3.176 ± 0.303#
HIE 组	47	35/12	33/14	38.933 ± 1.157	3.301 ± 0.435

注：对照组与 HIE 组比较 *t=0.726，P>0.05，#t=0.966，P>0.05

表 2 病例组与对照组尿 β_2-M 和 Alb

组别	例数	β_2-M(μg/ml)	Alb(mg/L)
HIE	47	4.716 ± 1.682	32.486 ± 20.405
对照组	13	1.394 ± 0.518	7.799 ± 2.949
t		11.702	8.284
P		P<0.001	P<0.001

表 3 病例组尿 β_2-M 和 Alb 与临床分度

组别	例数	β_2-M(μg/ml)	Alb(mg/L)
对照	13	1.394 ± 0.518	7.799 ± 2.949
P 值		P<0.001*	P<0.05*
轻度 HIE 组	14	2.948 ± 0.960	14.009 ± 7.475
P 值		P<0.001#	P<0.001#
中度 HIE 组	24	4.820 ± 0.430	32.666 ± 12.732
P 值		P<0.001△	P<0.005△
重度 HIE 组	9	7.190 ± 1.359	60.751 ± 18.463

2.3 尿 β_2-M 和 Alb 的相关性分析

对 HIE 组进行尿 β_2-M 和 Alb 的相关性分析，结果显示尿 β_2-M 和 Alb 呈正相关（r=0.5804，P<0.05）。

2.4 各组新生儿尿 β_2-M、Alb、Cr、BUN 的异常发生率比较

结果显示轻、中、重度 HIE 组各项指标的异常发生率均高于对照组，差异有显著性（P<0.05）；中重度 HIE 组各项指标的异常发生率高于轻度 HIE 组，其差异有显著性（P<0.05）；同一组内尿 β_2-M、Alb 的异常发生率高于血 Cr、BUN，其差异有显著性（P<0.05），见表 4。

3 讨 论

HIE 是围生期窒息的严重并发症，而窒息新生儿约 70%合并不同程度的多脏器损伤，Shah 等[1]发现，除脑损伤外，还有至少 1 个其他器官或系统功能损害，其中，肾、心血管系统、肺、肝脏损害的发生率分

表 4 各组新生儿尿 Alb、β_2-M、Cr、BUN 的异常发生率比较

分组	n	尿 Alb 异常		尿 β_2-M 异常		血 BUN 异常		血 Cr 异常	
		n	%	n	%	n	%	n	%
对照组	13	2	15.38	1	7.69	0	0	0	0
轻度 HIE 组	14	10	71.43	10	71.43	1	7.14	1	7.14
中度 HIE 组	24	21	87.50	20	83.33	1	4.17	2	8.33
重度 HIE 组	9	8	88.89	7	77.78	2	22.22	3	33.33

注:* 轻度 HIE 组与对照组比较; # 轻度 HIE 与中度 HIE 比较; Δ 中度 HIE 与重度 HIE

别为 20%、62%、86%和 85%。窒息引起肾功能损害的轻重程度悬殊很大,若把急性肾功能衰竭作为窒息引起肾损伤的唯一表现会遗漏大部分病例。由于临床上普遍未认真测量新生儿尿量,故少尿症状易被忽视。而反映肾小球功能的指标血 BUN,Cr 虽然在不同程度窒息的新生儿中有差异,但有人研究 Cr、BUN 作为肾小球滤过率评估指标的最大缺点是敏感性较差,即只有当 75% 以上肾单位遭到破坏,肾小球滤过率降低至 20%以下时 Cr、BUN 才有较为明显反映,显然对早期诊断防治明显不利,表明传统的肾功能检查方法不够灵敏,容易漏掉病变早期或轻微的急性肾功能障碍的患儿[3]。近年来国内外的研究均肯定测定尿 β_2-M、Alb 能敏感地检出肾小球滤过率及肾小管重吸收功能的改变,β_2-M 是从肾小球滤过的血浆蛋白,99.8% 以上由近曲肾小管以胞饮形式摄取,尿中 β_2-M 增高提示近端肾小管功能的损伤,新生儿窒息发生时首先受损的是肾小管,Agras[4]报道:重度窒息组尿 β_2-M 异常发生率高于轻度窒息组,说明肾损害的发生率与窒息程度呈正相关,且窒息越重,肾小管损害越重,β_2-M 改变越明显。尿 Alb 也是反映窒息后肾损伤的敏感手段,各种肾损伤特别是肾小球受损时,首先出现 Alb 升高,随后为 BUN、Cr 水平异常。Alb 是一种中分子量蛋白质,是肾小球早期损害的标志物。当肾小球病变时 Alb 滤过量超过肾小管重吸收,则导致 Alb 含量升高,可用于发现早期肾小球疾病。因此,尿 β_2-M 和 ALB 的测定有助于窒息后肾功能损害的早期发现。本研究发现,HIE 早期 β_2-M 和 ALB 均明显高于对照组,而同时血清肌酐和尿素氮异常的发生率却相对较低,因而,β_2-M 和 Alb 可能作为 HIE 合并肾功能损伤的早期诊断指标,明显优于传统的肾功测定。

目前,HIE 的严重程度主要靠临床表现、CT、NABA 评分等来判断。HIE 早期 CT 分度与临床分度并不平行,由于病变持续进展,不同病程阶段 CT 检查会有不同,故早期 CT 在 HIE 的诊断和实际差距较大。根据 HIE 病理演变特点用 CT 来评估预后,其扫描时间应在生后 4 周[5,6]。NABA 评分只适用于足月新生儿在 10 到 14 d 评分,早产儿需要等胎龄满 40 周后测查。Aggarwal 等[2]报道中重度 HIE 组尿微量蛋白增高较轻度 HIE 组明显,随着神经功能损伤程度加重,尿微量蛋白逐渐增高,因而认为尿微量蛋白可以作为 HIE 早期诊断及严重程度的判断指标。本研究也发现 HIE 病人 β_2-M,ALb 均明显高于对照组,且中重度病例与轻度比较亦有显著性增高,因而,可以认为尿微量蛋白测定能在早期反映 HIE 的严重程度。

综上,尿微量蛋白测定对 HIE 的严重程度判断有一定价值,并较 BUN、Cr 能更早期敏感的反应肾功能,有助于早期防治肾功能损害,改善临床预后。

参 考 文 献

[1] 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.

[2] Aggarwal A, Kumar P, Chowdhary G, et al. Evaluation of renal functions in asphyxiated newborns[J]. J Trop Pediatr, 2005, 51(5): 295-299.

[3] Mathur N B, Agarwal H S, Maria A. Acute renal failure in neonatal sepsis[J]. Indian J Pediatr, 2006, 73(6): 499-502.

[4] Agras P I, Tarcan A, Baskin E, et al. Acute renal failure in the neonatal period[J]. Ren Fail, 2004, 26(3): 305-309.

[5] 虞人杰. 新生儿缺氧缺血性脑病临床及 CT 诊断存在的问题[J]. 中国实用儿科杂志, 2000, 15(6): 340-341.

[6] 姜建渝, 罗佳美. 产时 Apgar 评份正常的新生儿缺氧缺血性脑病的诊治分析[J]. 重庆医学, 2009, 138(1): 116-117.

(责任编辑:冉明会)