维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2005)01－0075－03

通过脐动脉血乳酸及神经特异性烯醇化酶水平早期诊断新生儿缺氧缺血性脑损伤

张　华[1]，张建华[1]，吴味辛[1]，代小红[2]

(1.重庆医科大学临床学院妇产科，重庆　400016；2.重庆市丰都县兴义医院，重庆　408200)

【摘　要】目的：通过测定新生儿脐动脉血中的乳酸及神经特异性烯醇化酶(Neuron－specific enolase，NSE)水平早期诊断新生儿缺氧缺血性脑损伤。方法：50 例产前无胎儿窘迫征象，出生后 1 分钟 min Apgar 评分≥9 分的新生儿为对照组；25 例诊断为新生儿缺氧缺血性脑病的新生儿为病例组。所有新生儿出生后立即收集脐动脉血，检测乳酸及 NSE 值。结果：病例组脐动脉血乳酸水平为 4.55±1.07mmol/L、NSE 水平为 14.01±4.35μg/L。对照组脐动脉血乳酸水平为 2.37±0.29mmol/L、NSE 水平为 7.61±2.14μg/L。病例组均明显高于对照组($P<0.01$)；且脐动脉血 NSE 与乳酸水平呈显著正相关($r=0.832$，$P<0.01$)。新生儿发生 HIE 的孕妇 80%在孕期存在严重合并症或并发症，仅有 20%是由于产时急性缺氧所致。结论：测定脐动脉血乳酸及 NSE 水平是一种准确、可靠的早期诊断新生儿缺氧缺血性脑损伤及其严重程度的指标。新生儿缺氧缺血性脑损伤多是产前并发症引起较长时间的缺氧缺血所致，也有少部分是产时急性缺氧引起。

【关键词】新生儿缺氧缺血性脑病；脐动脉；乳酸；神经特异性烯醇化酶

【中国图书分类法分类号】R174　　【文献标识码】A　　【收稿日期】2004－05－17

Umbilical artery lactate and neuron－specific enolase levels for early diagnosis of neonatal hypoxic－ischemic brain damage

ZHANG Hua, et al

(*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To diagnose early neonatal hypoxic－ischemic brain damage by measuring umbilical artery lactate and NSE levels. *Methods*: There were fifty neonates without the symptoms of fetal distress and Apgar score≥9 in the control group. There were twenty five neonates with HIE in the study group. All neonates were measured for umbilical artery lactate and NSE levels at delivery. *Results*: The umbilical artery NSE(14.01±4.35μg/L) and lactate levels (4.55±1.07mmol/L) in HIE group was significantly higher than those (lactate 2.37±0.29mmol/L, NSE7.61±2.14μg/L) in the control group ($P<0.01$). There were a positive correlation between NSE and lactate levels in umbilical artery($r=0.832$. $P<0.01$). In HIE group, eighty percent of neonates' mothers suffered complications during pregnancy and only twenty percent of neonates suffered acute distress in delivery. *Conclusion*: Measuring umbilical artery NSE and lactate levels is an efficient and accurate technique for early diagnosis of neonatal hypoxic－ischemic brain damage and evaluation of the severity. Mostly neonatal hypoxic－ischemic brain damages are due to the long time hypoxia－ischemia induced by complications in antepartum and the few are due to acute distress in delivery.

【Key words】HIE; Umbilical artery; Lactate; Neuron－specific enolase

新生儿缺氧缺血性脑病(Hypoxic－ischemic encephalopathy，HIE)是新生儿期的严重疾病之一，是指胎婴儿在围生期发生缺氧、窒息导致脑缺氧缺血性损害，引起一系列脑病表现[1]。早期诊断及正确估价脑细胞损伤的严重程度，对预测新生儿预后及治疗效果具有重要意义。脑细胞受损可致代谢产物或某些特异性酶的浓度在血中异常升高，因此我们通过测定新生儿脐动脉血中的乳酸及神经特异性烯醇化酶(Neuron－specific enolase，NSE)水平来预测新生儿缺氧缺血性脑损伤。

1　资料与方法

作者介绍：张　华(1971－　)，女，主治医师，博士，主要研究方向：胎儿宫内窘迫的诊治。

维普资讯 http://www.cqvip.com

1.1 对象与分组

对照组 50 例为 2000 年 5 月～2003 年 5 月间在重庆医科大学附属一院（13 例）和重庆市丰都县兴义医院（37 例）住院分娩的新生儿，分娩时孕周为（35.18±1.05）周，新生儿体重为（2885.36±105.23）g。孕妇均无孕期合并症、并发症，仅由于经济及其他社会因素未及时到医院就诊或未能有效抑制宫缩而导致早产。产前均无胎儿窘迫征象（羊水清、脐动脉 S/D 值正常、胎心监护无不良图型），且出生后 1minApgar 评分≥9 分。

同期在重庆医科大学附属一院住院分娩的出生后 Apgar 评分≤7 分的新生儿脐动脉血收集待查，其中出生后吸吮力差，张力减弱，嗜睡不食；头颅 CT 检查有异常发现；经重庆医科大学附属儿童医院确诊为 HIE 的新生儿共 25 例纳入病例组。病例组的分娩孕周为（35.02±1.44）周、新生儿体重为（2837.70±164.42）g。

两组产妇年龄、分娩时孕周、新生儿体重无显著性差异（$P>0.05$）。

1.2 标本收集

所有新生儿出生后第一次哭叫前立即钳夹约 20cm 长的脐带。将所取脐带一端的脐静脉以止血钳夹闭，轻轻将 2ml 脐动脉血挤至抗凝试管中，离心分离得脐动脉血血浆，测定乳酸水平；另挤 2ml 至干试管中，凝血后收集血清保存于－70℃的冰箱中，待标本收集结束后测定 NSE 水平。

1.3 实验方法

采用英国 Rondox 公司提供的试剂盒，日立 7170 全自动生化仪测定乳酸；北京瑞生生化有限公司生产的 NSE 酶联免疫试剂盒测定 NSE，酶联免疫仪型号 WALLAC VICTOR2 1420 MULTILABEL COUNTER。

1.4 统计学方法

所有数据输入微机，应用 SAS 软件包处理，采用 t 检验及相关回归分析。

2 结 果

2.1 两组脐动脉血乳酸与 NSE 水平的比较

病例组脐动脉血乳酸及 NSE 水平均明显高于对照组（$P<0.01$）（见表 1）。

表 1 两组脐动脉血乳酸与 NSE 水平的比较

组别	例数	乳酸（mmool/L）	NSE（μg/L）
病例组	25	4.55±1.07	14.01±4.35
对照组	50	2.37±0.29	7.61±2.14
P 值	<0.01	<0.01	

2.2 病例组脐动脉血 NSE 与乳酸水平的相关性分析

病例组脐动脉血 NSE 与乳酸水平呈显著正相关（$r=0.832$，$P<0.01$）（见图 1）。

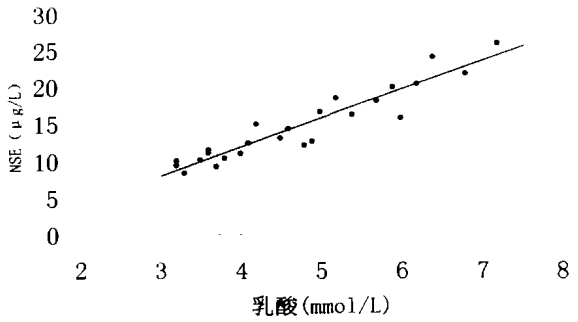


图 1 脐动脉血乳酸和 NSE 的相关趋势

2.3 脐血乳酸、NSE 水平与 HIE 严重程度的关系

本资料共收集的 25 例 HIE 患儿，其中有 10 例发生中、重度脑部并发症，15 例为轻度 HIE。10 例中、重度脑部并发症中，3 例脑室内出血，脐动脉血乳酸值为 6.4mmol/L、6.8mmol/L、7.2mol/L，NSE 为 23.96μg/L、21.67μg/L、25.48μg/L，三位孕妇均患严重妊娠期糖尿病，胰岛素控制血糖不佳，并于产前出现酮症酸中毒。另有 5 例蛛网膜下腔出血，分别发生于妊娠期糖尿病（2 例）、绒毛膜羊膜炎（2 例）及产时急性窘迫的新生儿（1 例），乳酸值分别为 6.2mmol/L、5.7mmol/L、5.9mmol/L、5.2mmol/L、5.0mmol/L，NSE 值分别为 20.26μg/L、17.96μg/L、19.78μg/L、18.36μg/l、16.57μg/L。另 2 例患儿产时急性窘迫，虽无脑出血，但被诊断为中度 HIE，其乳酸值为 6.0mmol/L、5.4mmol/L，NSE 值为 15.68μg/L、16.12μg/L。上述 10 例患儿脐血乳酸及 NSE 值明显高于其余 15 例轻度 HIE 的患儿（$P<0.01$）（见表 2）。

表 2 重度 HIE 及轻度 HIE 患儿脐动脉血乳酸与 NSE 水平的比较

组别	例数	乳酸（mmool/L）	NSE（μg/L）
中、重度 HIE	10	5.99±0.74	19.92±3.88
轻度 HIE	15	3.78±0.55	11.36±1.80
P 值	<0.01	<0.01	

2.4 孕期合并症或并发症与 HIE 的关系

发生 HIE 的 25 例新生儿，20 例（80%）孕妇在孕期存在严重合并症或并发症，仅有 5 例（20%）是由于产时急性缺氧所致。患妊娠期糖尿病的孕妇，均为需皮下注射胰岛素，但血糖控制不佳者。患重度妊高征的孕妇，为经解痉、降压、对症治疗效果不佳，有先兆子痫症状或已发生子痫者。患绒毛膜羊膜炎的孕妇，为产前已临床诊断，产后胎膜病理检查证实者。患前置胎盘出血的孕妇，为入院至产前阴道出血量累计超过 800ml 或入院后一次出血量超过

维普资讯 http://www.cqvip.co

500ml 者。产前胎心监护均示胎心基线变异存在异常,并有部分病例伴不良减速,为挽救母亲及胎儿的生命,行择期剖宫产,故均为早产。只有产时急性窘迫 5 例为足月妊娠,其中产钳助产 4 例,阴道自然分娩 1 例。

3 讨 论

胞浆内糖无氧酵解时烯醇化酶催化 2 - 磷酸甘油酸脱水形成磷酸烯醇式丙酮酸。此酶由 3 种具有特殊免疫特性的亚单位 α、β、γ 组成,以二聚体的形式存在。二聚体 αα 是神经胶质细胞所特有的,而 γ - 烯醇化酶则存在于神经细胞及神经内分泌组织中。所谓"神经特异性烯醇化酶"(Neuron - specific enolase,NSE)指的是 γγ 和 αγ 两种形式[2~4]。脑细胞的正常功能在很大程度上专一地依赖于丰富与连续的供氧,即便氧饱和度相对下降,也会导致缺氧的症状。严重时,甚至短时间地供氧减少,也能造成不可逆的神经元损伤。故 NSE 可作为缺氧缺血性脑损伤早期的标志酶。

各种围生期因素导致的缺氧和脑血流减少或暂停,不仅可引起缺氧缺血性脑损害,还可引起其他多系统器官的损害,是造成新生儿伤残和死亡的重要原因。因为脑组织缺氧时,氧代谢降低,无氧酵解增加,其代谢产物乳酸的堆积造成代谢性酸中毒。此时,高浓度 H^+ 可使蛋白质变性,低 pH 值抑制辅酶 I 的再氧化和神经递质的再摄取,促进自由基的形成;使溶酶体通透性增加,甚至破裂,溶酶体中水解酶的释放,加重神经元损伤[5]。Penrice 等[6]学者进一步发现,窒息胎儿脑组织中乳酸的浓度直接关系到其出生后有无神经损伤的表现。

目前,许多病因学研究发现,新生儿缺氧缺血性脑病多是产前并发症或合并症引起较长时间缺氧缺血所致,也有少部分是产时急性缺氧引起。

病例组中 80% 的病例孕期有严重并发症或合并症,患妊娠期糖尿病时,高胰岛素血症致代谢率增高,胎儿需氧量增加,同时糖尿病还引起血管病变及微循环障碍、母体红细胞氧的释放能力减低等,均可导致胎儿严重缺氧,甚或死胎。本研究结果也显示,妊娠期糖尿病是引起新生儿缺氧缺血性脑损伤的重要原因。重度妊高征伴全身小血管严重病变,可直接影响胎儿胎盘血供,造成胎儿缺氧缺血。绒毛膜羊膜炎可致胎儿感染,进而表现血管炎(脐带、脑血管等)、细胞因子血症,可直接导致血管内皮细胞受累,或诱导细胞凋亡发生[7],上述原因引起的多为慢性胎儿窘迫。前置胎盘出血,在母亲血容量不足时,胎儿也将面临致命的缺氧缺血。病例组中仅 20% 的患儿产前无异常而是在产时发生急性窘迫。无论是慢性窘迫还是急性窘迫,若不能及时改善宫内缺氧状态,胎儿将失代偿致血乳酸水平异常增高,进而损伤脑神经细胞,引起 NSE 也升高。因此对孕期急、慢性缺氧及产时急性缺氧都不容忽视。

测定脐动脉血乳酸及 NSE 水平是一种准确、可靠的早期诊断新生儿缺氧缺血性脑损伤及其严重程度的指标。目前,对 NSE 的测定多采用放免法,而国内同位素标定的稳定性欠佳,我们采用酶免法,其稳定性明显优于放免法。

本研究结果表明病例组的脐血 NSE 水平明显高于对照组;脐血 NSE 水平也随着乳酸水平的增高而增高,两者呈显著正相关。同时,在我们的资料中还显示,新生儿脑损伤越重,预后越差者,乳酸及 NSE 水平越高,这两项指标与 HIE 的严重程度及新生儿预后有一定的关系。

参 考 文 献

[1] 韩玉昆. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断依据和临床分度[J]. 中华儿科杂志,1997;35(2):99 - 100.

[2] Johnsson P, Blomquist S, Luhrs C, et al. Neuron specific enolase increase in plasma during and immediately after extracorporeal circulation[J]. Ann ThoracSurg, 2000;69(3):750 - 754.

[3] Sensenbrenner M, Lucas M, Deloulme JC. Expression of two neuronal markers, growth associated protein 43 and neuron specific enolase in rat glial cells[J]. J Mol Med, 1997;75(9):653 - 663.

[4] Elimian A, Figueroa R, Verma U, et al. Amniotic fluid neuron specific enolase: a role in predicting neonatal neurologic injury[J]? Obstetric and Gynecology, 1998;92(4Ptl):546 - 550.

[5] 张 华,张建华,吴味辛. 胎心不良图型与胎儿不良预后的关系[J]. 中华围产医学杂志,2002;5(1):76 - 78.

[6] Penrice J, Cady EB, Lorek A, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in normal preterm and term infant, and early changes after perinatal hypoxia - ischemia[J]. Pediatr Res, 1996;40(1):6 - 14.

[7] Dammann O, Leviton A. Role of the fetus in perinatal infection and neonatal brain damage[J]. Current Opinion in Pediatrics, 2000;12(2):99 - 104.