

论著·临床研究

缺氧缺血性心肌损伤新生儿血浆 心肌营养素-1的变化及意义

刁玉巧¹ 江莲¹ 张会芬¹ 曲凡¹ 沈颖¹ 邵勤²

(1. 河北医科大学第四医院儿科, 河北 石家庄 050011;
2. 河北医科大学附属邢台市人民医院儿科, 河北 邢台 054000)

[摘要] **目的** 观察血浆心肌营养素-1 (CT-1) 在新生儿缺氧缺血性脑病 (HIE) 合并心肌损伤中的变化及临床意义。**方法** 选择 HIE 患儿 45 例 (轻度 15 例、中度 24 例、重度 6 例) 为观察组, 根据有无心肌损伤分为心肌损伤组 (19 例) 和无心肌损伤 (26 例) 两个亚组。20 例正常新生儿为对照组。采用双抗体夹心酶标免疫分析法检测血浆 CT-1 水平。同时检测血清肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 和心肌肌钙蛋白 I (CTnI) 水平。**结果** 轻度、中/重度 HIE 组血浆 CT-1 水平分别为 169 ± 20 、 287 ± 44 pg/mL, 均高于对照组 (30 ± 8 pg/mL) ($P < 0.01$), 且中/重度 HIE 组高于轻度 HIE 组 ($P < 0.01$)。HIE 患儿急性期血浆 CT-1 水平与血清 CK-MB、CTnI 均呈显著正相关 (r 分别为 0.565、0.621, 均 $P < 0.01$)。心肌损伤亚组血浆 CT-1 水平较非心肌损伤亚组升高 (249 ± 35 pg/mL vs 177 ± 26 pg/mL; $P < 0.01$)。心肌损伤亚组急性期血浆 CT-1 水平 (249 ± 35 pg/mL) 明显高于恢复期 (157 ± 19 pg/mL) ($P < 0.01$)。**结论** 检测 HIE 患儿血浆 CT-1 水平有助于 HIE 新生儿心肌损伤的诊断, 且有助于判断 HIE 病情。
[中国当代儿科杂志, 2015, 17(2): 118-121]

[关键词] 心肌营养素-1; 缺氧缺血性脑病; 心肌损伤; 新生儿

Changes of plasma cardiotrophin-1 levels in neonates with myocardial ischemic injury

DIAO Yu-Qiao, JIANG Lian, ZHANG Hui-Fen, QU Fan, SHEN Ying, SHAO Qin. Department of Pediatrics, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China (Jiang L, Email: jianglianerke@163.com)

Abstract: Objective To study the changes and significance of plasma cardiotrophin-1 (CT-1) in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) complicated by myocardial ischemic injury. **Methods** Forty-five neonates with HIE (15 mild cases, 24 moderate cases and 6 severe cases) were enrolled and divided into two subgroups based on the presence of myocardial injury ($n=19$) and not ($n=26$). Twenty healthy neonates were used as the control group. Plasma CT-1 levels were measured using double-antibody sandwich enzyme immunoassay method. Serum creatinine kinase MB (CK-MB) and cardiac troponin I (CTnI) levels were also measured. **Results** Plasma CT-1 levels in the mild HIE (169 ± 20 pg/mL) and moderate/severe HIE subgroups (287 ± 44 pg/mL) were significantly higher than those in the control group (30 ± 8 pg/mL), and plasma CT-1 levels were associated with the severity of HIE ($P < 0.01$). Plasma CT-1 levels were positively correlated with serum CK-MB and CTnI levels in neonates with HIE in the acute phase ($r=0.565$ and 0.621 respectively; $P < 0.01$). Plasma CT-1 levels in neonates with myocardial injury were significantly higher than those without myocardial injury (249 ± 35 pg/mL vs 177 ± 26 pg/mL; $P < 0.01$). Plasma CT-1 levels were significantly reduced in neonates with myocardial injury in the convalescent phase (157 ± 19 pg/mL) compared with those in the acute phase (249 ± 35 pg/mL; $P < 0.01$). **Conclusions** Detection of plasma CT-1 levels may be useful in the diagnosis of myocardial ischemic injury and the severity evaluation of HIE.
[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(2): 118-121]

Key words: Cardiotrophin-1; Hypoxic-ischemic encephalopathy; Myocardial injury; Neonate

[收稿日期] 2014-07-16; [接受日期] 2014-09-22

[基金项目] 河北省科技计划项目 (12277770)。

[作者简介] 刁玉巧, 女, 硕士, 副主任医师。

[通信作者] 江莲, 女, 教授, 主任医师。

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是由围生期窒息缺氧所致的脑损伤,病情重,预后差,可同时合并心肌损害,进一步加重脑损伤,尤其是白质部分的缺血性损伤,早期诊断、早期治疗对改善其预后具有重要意义。目前关于新生儿缺氧缺血性心肌损伤尚缺乏特异性诊断指标。近年研究表明心肌营养素-1(cardiotrophin-1, CT-1)是反映心肌损伤的一个新的检测指标,在心血管疾病中的作用备受关注^[1]。目前有关CT-1在新生儿缺氧缺血性心肌损伤中的研究罕见报道。本研究通过观察合并心肌损伤的HIE患儿血浆CT-1水平的变化,探讨其在该病中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

HIE组:随机选择2012年6月至2013年12月我院儿科收治的足月HIE患儿45例,其中轻度HIE 15例,中度HIE 24例,重度HIE 6例;男24例,女21例;平均胎龄 39.1 ± 1.4 周;平均体重 3.4 ± 0.8 kg;平均日龄 1.3 ± 1.0 d;剖宫产出生24例,顺产21例。全部病例符合第7版人民卫生出版社《儿科学》中新生儿HIE诊断标准^[2]。参照韩玉昆等主编《新生儿缺氧缺血性脑病》中心肌损伤诊断标准^[3]将HIE组分为心肌损伤亚组(19例)和非心肌损伤亚组(26例)。随机选取同期我院产科出生的正常足月新生儿20例作为对照组。两组性别、胎龄、体重、日龄、出生方式差异均无统计学意义($P>0.05$)。全部研究对象均排除先天或获得性心脏病。孕母均体健,孕期无明确感染及用药史,并除外心脏疾病及代谢性疾病。

1.2 血浆CT-1、血清肌酸激酶同工酶及心肌肌钙蛋白I的检测

获得研究对象家长知情同意后,于生后3 d内(急性期)采集外周静脉血4 mL,心肌损伤亚组另于生后7~14 d(恢复期)再次采集标本。其中2 mL静脉血加入EDTA抗凝试管,30 min内离心(1000 r/min, 15 min)留取血浆保存于 -80 °C冰箱待测血浆CT-1水平。采用双抗体夹心酶标免疫

分析法检测血浆CT-1水平,鼠心肌营养素1酶联免疫试剂盒购自美国ADL公司。另2 mL静脉血置促凝管,在2 h内检测血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)及心肌肌钙蛋白I(CTnI)水平。采用美国BECKMAN公司全自动生化分析仪LX-20检测血清CK-MB,试剂购自北京利德曼生化技术有限公司。采用美国MANLTER ACCESS2化学发光仪检测血清CTnI,试剂购自美国BECKMAN COULTER公司。

1.3 统计学分析

应用SPSS 13.0统计软件进行统计学分析。计量数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用成组 t 检验,同组不同时期的比较采用配对 t 检验,多组间比较采用方差分析,多重比较采用SNK- q 检验。指标间的相关分析采用直线相关分析。 $P<0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心肌损伤和非心肌损伤患儿血浆CT-1水平的比较

心肌损伤亚组血浆CT-1水平较非心肌损伤亚组明显升高,二者比较差异有统计学意义($P<0.01$),见表1。

表1 心肌损伤和非心肌损伤亚组血浆CT-1水平的比较
($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CT-1(pg/mL)
非心肌损伤组	26	177 ± 26
心肌损伤组	19	249 ± 35
t 值		7.66
P 值		<0.01

2.2 不同程度HIE患儿急性期血浆CT-1、血清CK-MB和CTnI水平的比较

对照组、轻度HIE组及中/重度HIE组3组间血浆CT-1水平差异有统计学意义($P<0.01$),其中轻度、中/重度HIE组血浆CT-1水平明显高于对照组($P<0.01$),中/重度组明显高于轻度组($P<0.01$),见表2。3组间血清CK-MB和CTnI水平的比较结果与血浆CT-1一致(表2)。

表2 组间血浆CT-1、血清CK-MB和CTnI水平的比较
($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CT-1(pg/mL)	CK-MB(U/L)	CTnI(ng/L)
对照组	20	30 ± 8	33 ± 9	17 ± 4
HIE轻度组	15	169 ± 20 ^a	54 ± 11 ^a	31 ± 3 ^a
HIE中/重度组	30	287 ± 44 ^{a,b}	107 ± 23 ^{a,b}	87 ± 12 ^{a,b}
F值		355.99	101.05	763.11
P值		<0.01	<0.01	<0.01

注: a示与对照组比较, $P < 0.01$; b示与轻度HIE组比较, $P < 0.01$ 。

2.3 HIE患儿急性期血浆CT-1水平与血清CK-MB和CTnI的相关性

直线相关分析显示, 血浆CT-1水平与血清CK-MB、CTnI均呈显著正相关(r 分别为0.565、0.621, 均 $P < 0.01$), 见图1、2。

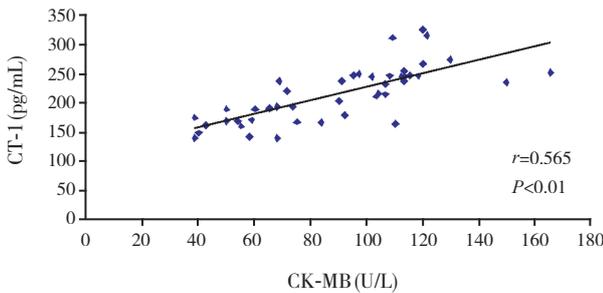


图1 血浆CT-1水平与血清CK-MB的关系

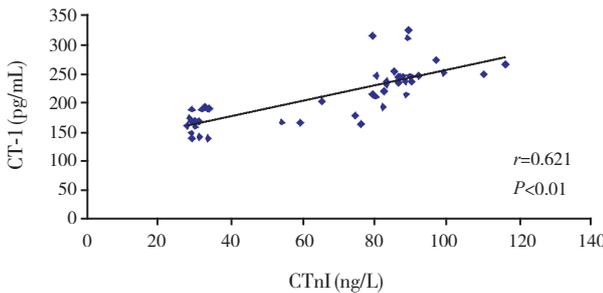


图2 血浆CT-1水平与血清CTnI的关系

2.4 HIE合并心肌损伤患儿血浆CT-1水平的动态变化

HIE合并心肌损伤患儿急性期和恢复期血浆CT-1水平分别为 249 ± 35 、 157 ± 19 pg/mL, 恢复期血浆CT-1水平较急性期显著下降, 差异有统计学意义($t=8.05$, $P < 0.01$)。

3 讨论

近年来, 随着医疗技术的不断发展, 危重新生儿抢救成功率有很大提高, 而心脑血管损伤仍是围生期主要死亡原因^[4]。窒息缺氧导致HIE的同时亦可引起多脏器缺氧缺血性损害, 心脏是易受损的重要器官之一^[5]。新生儿心肌代偿功能差, 心肌损伤后可导致脑灌注量减少, 进一步加重脑损伤^[6-7]。据报道, 新生儿窒息时心肌损伤发生率为40%, 有的高达73.3%, 心衰发生率达33.3%^[8]。新生儿心肌损伤临床表现多样, 早期缺乏特异性, 往往容易被忽视。因此HIE合并心肌损伤的早期诊断和治疗对HIE的恢复相当重要。

目前关于新生儿心肌损伤尚缺乏统一和特异性的诊断标准。CT-1是IL-6家族中新发现的一个细胞因子, 主要存在于心脏组织中, 具有保护心肌、抑制心肌细胞凋亡、调节血流动力学、评估心血管疾病的作用, 在心血管疾病的发生发展中有重要意义, 是近年反映心肌损伤的一个新的检测指标^[9], 也是目前心肌缺血再灌注损伤发病机制研究领域研究热点^[10]。研究表明, 急性心肌梗死(AMI)患者血浆CT-1水平明显升高, CT-1可早期诊断AMI后心肌损伤^[11-12], 是反映心力衰竭患儿病情严重程度可靠指标^[13], 并能反映心功能^[14-15]。

本研究显示, HIE合并心肌损伤患儿急性期血浆CT-1水平显著升高, 推测其原因: (1)围生期窒息缺氧酸中毒时交感神经系统活性增强, 窒息急性期血浆血管紧张素II(Ang II)显著升高, 缺氧越重, 其水平越高^[3], 而研究显示Ang II、去甲肾上腺素、缺氧均可刺激CT-1水平上调^[16-17]; (2)有人认为, 心衰患者CT-1水平升高是由于心脏容量或压力负荷增加牵拉心肌细胞所致^[11]。HIE合并心肌损伤患儿在缺氧状态下, 肺血管收缩, 肺循环压力和阻力升高, 右心室负荷增加, 心室壁张力及容量负荷增加, 从而牵拉心肌细胞, 引起循环中CT-1水平升高; (3)可能与心肌缺血再灌注损伤有关。研究表明, CT-1可减轻缺血再灌注损伤、拮抗心肌细胞凋亡^[8]。缺氧复氧损伤对心肌细胞伤害较大, 缺氧后适应可减少心肌细胞缺氧复氧损伤, 联合CT-1后保护作用明显加强^[19]。推测其升高可能是一种内源性保护机制, 也在一定程度上维持了心肌细胞的存活, 减轻了

心脏的损伤。本研究通过进一步动态观察 HIE 患儿血浆 CT-1 水平,结果显示恢复期血浆 CT-1 水平较急性期显著下降,分析其与患儿在缺血缺氧状态缓解后,肺循环压力和阻力缓解,右心室负荷减轻,同时经治疗后受损心肌细胞逐渐恢复有关。因此检测血浆 CT-1 水平有助于判断 HIE 患儿是否合并心肌损伤。

本研究进一步显示,不同程度 HIE 患儿血浆 CT-1 水平与对照组比较均明显升高,且与 HIE 病情分度密切相关,随着 HIE 病情加重,血浆 CT-1 水平升高更为明显。直线相关分析显示血浆 CT-1 水平的升高与血清 CK-MB、CTnI 的升高均呈正相关。表明心肌损伤患儿急性期血浆 CT-1 水平升高与心肌缺血性损伤有关。HIE 窒息早期由于器官血流再分布,使肺、肾、胃肠道血流下降,而心、脑、肾上腺血流增加,以维持重要脏器血流供应。当缺氧持续时,由于呼吸循环功能的继续恶化导致脑、心等组织缺氧缺血^[7]。HIE 程度越重,心肌损伤的程度也越重,从而使血浆 CT-1 水平升高更明显。因此检测血浆 CT-1 水平可间接判断 HIE 病情。

综上所述,目前关于新生儿心肌损伤的诊断标准具有一定的局限性,而 HIE 患儿心肌受损早期临床上往往无明显特异性表现,可致漏诊、误诊,延误治疗。因此,对窒息新生儿,在重视神经系统干预的同时,还应对心脏的损害给予重视,减少多器官损害的发生,改善预后。本研究显示,检测血浆 CT-1 水平有助于早期判断 HIE 是否合并心肌损伤及 HIE 的病情程度,指导临床早期干预、判断预后、减少并发症。同时,也为心肌损伤的治疗提供了新的途径。今后需扩大样本量进行相关深入研究。

[参 考 文 献]

[1] 韩红亚,周玉杰,卜聪亚. 心肌营养素-1 与心血管关系的研究进展[J]. 心肺血管病杂志, 2011, 30(2): 165-167.

[2] 沈晓明,王卫平. 儿科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008: 102-105.

[3] 韩玉昆,许植之,虞人杰. 新生儿缺氧缺血性脑病[M]. 北京:人民卫生出版社, 2000: 30-31.

[4] 薛丹,陈贻骥. 新生儿心肌损伤诊断的研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(9): 891-894.

[5] 缪珀,孙斌,冯星. 磷酸肌酸钠治疗新生儿窒息后心肌损伤的 meta 分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(3): 172-176.

[6] 叶鸿瑁,虞人杰(译). 新生儿复苏教程[M]. 北京:人民卫生出版社, 2012: 1-5.

[7] 刘淑芳,虞人杰. 新生儿窒息后心肌损伤诊断的进展[J]. 中华围产医学杂志, 2013, 16(12): 712-716.

[8] 安彩霞,毛庆花,林立星,等. 新生儿窒息后心肌损伤的诊疗进展[J]. 中国优生优育, 2013, 19(1): 50-55.

[9] 魏天辉,赵施竹. 血浆心肌营养素-1 和 B-型尿钠肽在急性心肌梗死患者中的变化[J]. 中国实用医药, 2010, 5(9): 19-21.

[10] Freed DH, Cunnington RH, Dangerfield AL, et al. Emerging evidence for the role of cardiotrophin-1 in cardiac repair in the infarcted heart[J]. Cardiovasc Res, 2005, 65(4): 782-792.

[11] 张汝新,杨青,王斯闻,等. 急性心肌梗死患者血浆心肌营养素-1 的变化及阿托伐他汀的干预作用[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(9): 78-80.

[12] 魏天辉,赵施竹. 冠心病急性心肌梗死患者血浆心肌营养素-1 和血清白介素-18 的变化[J]. 中国心血管病研究, 2010, 8(4): 271-274.

[13] 殷国田,何益群,解娜,等. 血浆心肌营养素-1 在心力衰竭患儿中的变化及意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(13): 1000-1002.

[14] 许力壮,罗滨,单爱军,等. 冠状动脉旁路移植术前后心肌营养素-1 的变化[J]. 心肺血管病杂志, 2014, 33(1): 31-33.

[15] 刘玉峰,耿召华. 心肌营养素 1 与慢性心力衰竭的研究新进展[J]. 心血管病学进展, 2013, 34(4): 516-519.

[16] 杨爽,陆莹,于波. 心肌营养素-1 在血管紧张素 II 致心肌细胞肥大中的表达[J]. 中国地方病学杂志, 2006, 25(4): 359-361.

[17] Pennica D, King KL, Shaw KJ, et al. Expression cloning of cardiotrophin-1, a cytokine that induces cardiac myocyte hypertrophy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(4): 1142-1146.

[18] 陈艳芬,李肖蓉,王如兴. 心肌营养素-1 与心肌梗死[J]. 江苏医药, 2008, 34(4): 400-401.

[19] 周贻军,赵亚男,赵鑫,等. 缺氧后适应与心肌营养素-1 对心肌细胞缺氧复氧的保护作用及机制探讨[J]. 山东医药, 2013, 53(44): 7-9.

(本文编辑: 邓芳明)