

· 论 著 ·

一氧化碳在新生儿缺氧缺血性脑病中的作用

张姝娟¹, 史源²

(1. 解放军253医院儿科, 内蒙古* 呼和浩特 010051; 2. 第三军医大学野战外科研究所, 重庆 400042)

[摘 要] 目的 探讨内源性一氧化碳(CO)在新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)中的作用。方法 32例HIE新生儿(轻度10例, 中度16例, 重度6例)于急性期(3d内)及恢复期(生后第10天)检测血浆CO水平, 生后5~7d进行颅脑CT扫描检查确定脑损害程度。观察血浆CO在急性期、恢复期的动态变化及与病情、脑损害程度的关系。30例正常新生儿为对照组。结果 HIE新生儿轻、中、重度组急性期血浆CO水平分别为(1.34 ± 0.88) mg/L (1.68 ± 1.25) mg/L (2.79 ± 0.96) mg/L, 对照组为(1.16 ± 0.82) mg/L。除轻度组外, 中、重度组明显高于对照组($P < 0.05$ 或 0.01), 重度组明显高于轻、中度组($P < 0.01$ 或 0.05)。CO水平随脑损害程度加重而增高, 恢复期轻、中、重度组血浆CO水平均降至正常, 与对照组比较, 差异无显著意义($P > 0.05$)。结论 血浆CO水平与HIE病情及脑损害严重程度密切相关, CO可能在新生儿HIE的发病过程中具有重要意义。

[关 键 词] 一氧化碳, 脑缺氧, 脑缺血, 新生儿

[中图分类号] R722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2002)05-0367-03

Role of Carbon Monoxide in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy

ZHANG Shu-Juan, SHI Yuan

Department of Pediatrics, the 253rd Hospital of PLA, Huhhot, Inner Mongolia 010051, China

Abstract: **Objective** To study the role of carbon monoxide (CO) in the pathogenesis of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). **Methods** The plasma CO level was detected in 32 newborns with HIE (10 cases of mild HIE, 16 cases of moderate HIE and 6 cases of severe HIE) in the acute and recovery phases. The brain CT scan was performed in 32 cases 5-7 days after birth to assess the degree of brain injury. Thirty healthy neonates served as controls. **Results** In the acute phase, the plasma CO levels of the moderate and severe HIE infants [(1.68 ± 1.25) and (2.79 ± 0.96) mg/L, respectively] were significantly higher than that of the normal controls [(1.16 ± 0.82) mg/L]. The plasma CO level of the severe HIE infants was significantly higher than that of the mild and moderate ones. Moreover, the level of CO significantly increased in the neonates with brain damage compared with that in the patients without brain injury. In the recovery phase, the CO level in all the HIE neonates decreased to the normal level. **Conclusions** The plasma CO level is related to the severity of neonatal HIE and the degree of brain damage. CO might play an important role in the pathogenesis of neonatal HIE.

Key words: Carbon monoxide; Cerebral ischemia; Cerebral anoxia; Neonate

目前研究显示, 与内源性一氧化氮(nitric oxide, NO)一样, 一氧化碳(carbon monoxide, CO)不仅是重要的信使分子, 而且是一种新型的神经递质。大量

研究证明新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)脑损害的发生与NO过量生成有关, 最新研究显示缺氧缺血时脑内血红素氧合酶-

1(heme oxygenase-1, HO-1)表达增强^[1 2]。推测和 NO 一样,CO 可能参与了缺氧缺血性脑损害的发病机制。为了探讨 CO 在 HIE 发病中的作用及临床意义,我们观察了 HIE 新生儿急性期和恢复期血浆 CO 水平的动态变化及与病情、脑损害程度的关系,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

HIE 组为 1999 年 9 月~2000 年 8 月我院儿科新生儿病房收治的足月新生儿病例共 32 例,男 18 例,女 14 例。其中轻度 HIE 组 10 例,中度 HIE 组 16 例,重度 HIE 组 6 例。诊断符合 1996 年杭州会议制定的 HIE 诊断依据和分度标准^[3]。对照组为我院妇产科出生的健康足月新生儿 30 例,男 17 例,女 13 例。经统计学处理两组在性别、胎龄、出生体重及分娩方式上差异无显著性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 分别于急性期(3 d 内)及恢复期(出生后第 10 天)采取股静脉血 2 ml,离心 15 min,分离血浆,置 -20℃ 保存待测。

1.2.2 血浆 CO 水平测定 CO 与 Hb 结合力较氧强 200 倍,根据此原理采用 Chalmers 血红蛋白结合及联二亚硫酸盐还原法测定 CO 水平。本研究室略加改良^[4]。

1.2.3 颅脑 CT 检查 所有 HIE 新生儿于生后 5~7 d 进行颅脑 CT 扫描检查以确定脑损害程度。根据脑白质低密度分布范围将脑损害程度分为:①正常;②轻度:脑白质散在局灶低密度影或灰白质对比模糊;③重度:脑白质弥漫性低密度影,灰白质界线消失。

1.3 统计学处理

观察数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,根据不同情况,分别采用方差分析及两样本均数 *t* 检验进行统计学处理。

2 结果

2.1 HIE 新生儿血浆 CO 水平的变化

急性期 HIE 新生儿血浆 CO 水平除轻度组外,中、重度组明显高于对照组($P < 0.05$ 或 0.01),重度组明显高于轻、中度组($P < 0.01$ 或 0.05),轻度组与中度组之间差异无显著意义($P > 0.05$),恢复

期轻、中、重度组血浆 CO 水平均下降,接近正常水平,与对照组比较差异无显著意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 对照组与 HIE 组血浆 CO 水平的变化

Table 1 Changes of plasma CO levels between the HIE group and control group ($\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	例数	CO	
		急性期	恢复期
对照组	30	1.16 ± 0.82	0.83 ± 0.15
HIE 组			
轻度	10	1.34 ± 0.88 ^d	0.83 ± 0.26
中度	16	1.68 ± 1.25 ^{a,c}	0.84 ± 0.31
重度	6	2.79 ± 0.96 ^b	0.86 ± 0.18

注: * "a*" 与对照组比较 $P < 0.05$; * "b*" 与对照组比较 $P < 0.01$; * "c*" 与重度组比较 $P < 0.05$; * "d*" 与重度组比较 $P < 0.01$

2.2 CO 水平与脑损害程度的关系

表 2 急性期血浆 CO 水平与脑损害程度比较

Table 2 Comparison of plasma CO levels and brain damage ($\bar{x} \pm s$, mg/L)

脑损害程度	例数	血浆 CO
正常	17	1.50 ± 1.28
轻度	9	1.82 ± 0.84
重度	6	2.79 ± 0.96 ^{a,b}

注: * "a*" 与正常组比较 $P < 0.01$; * "b*" 与轻度组比较 $P < 0.05$

颅脑 CT 检查显示 10 例轻度、7 例中度 HIE 新生儿正常,9 例中度 HIE 新生儿显示轻度脑损伤,6 例重度 HIE 新生儿显示重度脑损伤。CO 水平随脑损害程度加重而增高。见表 2。

3 讨论

人类体内的 CO 主要通过血红素氧合酶(heme oxygenase, HO)系统产生。HO 在体内有 HO-1, HO-2, HO-3 三种存在形式。HO-1 为诱导型,易受多种因素如缺氧、氧化应激、细胞因子、血红素等诱导。作为一种限速酶,HO 催化血红素分子的 α 甲基氧化断裂,生成等分子的胆绿素和 CO。在中枢神经系统中,可能合成 CO 的部位有血管内皮细胞、神经元和神经胶质细胞。CO 在生物体内作用方式与 NO 相似,主要是通过激活可溶性鸟苷酸环化酶(soluble

guanylyl cyclase, sGC)来介导的。CO和sGC的亚铁血红素部位有很高的亲和力,通过激活sGC导致环磷酸鸟苷(cyclic guanine monophosphate, cGMP)生成增加发挥其生物学效应,具有传递神经元信息、舒张血管平滑肌、抑制血小板聚集、调节多种细胞因子及NO水平、细胞与组织损伤等复杂功能。

本研究发现新生儿HIE患儿存在血浆CO水平的异常变化,HIE急性期血浆CO水平显著增高,增高水平与病情及脑损害严重程度相关,尤其是重度患儿CO水平显著增高,恢复期随着病情恢复,CO水平亦下降至接近正常,提示CO作为一种内源性介质可能参与了新生儿HIE的发病过程。

新生儿HIE时缺氧、氧化应激、内源性NO增高、代谢紊乱等多种因素可能诱导HO-1 mRNA的转录,导致体内HO-1蛋白合成和活性增加,CO产生增多,释放入血,使血浆CO水平增高。目前研究显示,CO在HIE发病机制中可能具有如下作用:①缺氧应激状态下,CO松弛血管平滑肌增加脑血流量,并抑制血小板聚集,在一定程度上改善了脑组织的缺氧缺血状态,对缺氧神经细胞具有保护作用。但CO水平的过度增加与脑血流动力学的异常变化,即脑血流由早期显著减少发展到过度灌注,与造成脑水肿等脑损伤密切相关;②CO具有离子通道调节剂作用,可通过调节 Ca^{2+} 内流使钙依赖的神经元一氧化氮合酶(nNOS)和内皮细胞一氧化氮合酶(eNOS)活性增高,NO大量产生^[5~7];另外,结合在Hb上的NO能协同增加Hb与CO的结合,经过一系列复杂的变化后,CO取代Hb上的NO,释放出NO,过量NO导致细胞功能紊乱甚至死亡;③CO神经递质功能在缺氧时可能受到干扰,从而影响患儿神经功能的恢复,可能对病情恢复产生重要影响^[4,8]。本研究结果提示

临床检测血浆CO水平可能对HIE的诊断、脑损害严重程度的判断、预后的估价及早期治疗具有一定价值。利用新的药物调控HO的表达水平有可能成为防治HIE又一新的途径。

[参 考 文 献]

- [1] Takizawa S, Hirabayashi H, Marsushima K, et al. Induction of heme oxygenase protein protects neurons in cortex and striatum but not in hippocampus, against transient forebrain ischemia[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1998, 18(5): 559-569.
- [2] Panahian N, Yoshiura M, Maines MD. Overexpression of heme oxygenase-1 is neuroprotective in a model of permanent middle cerebral artery occlusion in transgenic mice[J]. J Neurochem, 1999, 72(3): 1187-1203.
- [3] 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依据和临床分度[J]. 中华儿科杂志, 1997, 35(2): 99-100.
- [4] Shi Y, Li HQ, Pan J, et al. Evidence of increased endogenous carbon monoxide production in newborn rat endotoxemia[J]. Chin Med Sci J, 1997, 12(4): 212-215.
- [5] Snyder SH. Nitric Oxide: first in a new class of neurotransmitters[J]. Science, 1992, 257(2): 494-496.
- [6] Nanri K, Takizawa S, Fujita H, et al. Modulation of extracellular glutamate concentration by nitric oxide synthase inhibitor in rat transient forebrain ischemia[J]. Brain Res, 1996, 738(3): 243-248.
- [7] Rohn K, Ohta S, Kohno RE, et al. Nitric oxide synthase inhibitor reduces delayed neuronal death in gerbil hippocampal CA1 neurons after transient global ischemia without reduction of brain temperature or extracellular glutamate concentration[J]. Brain Res, 1996, 738(3): 275-280.
- [8] Shi Y, Feng Pang, Huaqiang Li, et al. Role of carbon monoxide and nitric oxide in newborn infants with postasphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Pediatrics, 2000, 106(6): 1447-1451.

(本文编辑 尹飞)

(上接第366页)

[参 考 文 献]

- [1] Akisu M, Kultursay N. Value of the urinary uric acid to creatinine ratio in term infants with perinatal asphyxia[J]. Acta Paediatr Jpn, 1998, 40(1): 78-81.
- [2] Bader D, Gozal D, Weinger-Abend M, et al. Neonatal urinary uric acid/creatinine[correction of ceratinine]ratio as an additional marker of perinatal asphyxia[J]. Eur J Pediatr, 1996, 155(9): 747-749.
- [3] Porter KB, O'Brien WF, Benoit R. Comparison of cord purine metabolites to maternal and neonatal variables of hypoxia[J]. Obstet

Gynecol, 1992, 79(3): 394-397.

- [4] Chen HJ, Yau KI, Tsai KS. Urinary uric acid/creatinine ratio as an additional marker of perinatal asphyxia[J]. J Formos Med Assoc, 2000, 99(10): 771-774.
- [5] Fellman V, Raivio K. Reperfusion injury as the mechanism of brain damage after perinatal asphyxia[J]. Pediatr Res, 1997, 41(5): 599-606.
- [6] 董文斌, 冉隆瑞, 冯志强, 等. 白细胞参与新生鼠窒息后肾损伤的作用及机制研究. 中国危重病急救医学[J], 2000, 12(4): 208-210.
- [7] Talosi G, Streitman K, Suranyi A, et al. The possible role of uric acid in renal hyper-echogenicity in neonatal hypoxic acute shock[J]. J Perinat Med, 1996, 24(6): 693-697.

(本文编辑 尹飞)