

· 临床研究报道 ·

新生儿窒息后早期血浆 VWF D-二聚体及蛋白 C 水平的变化

肖红¹, 刘汝河¹, 陈铭珍¹, 徐军发²

(1. 广东医学院附属医院儿科, 广东 湛江 524001; 2. 广东医学院检验系, 广东 湛江 524023)

[摘要] 目的 探讨新生儿窒息后早期血浆血管性假血友病因子(VWF)、D二聚体(D-D)以及蛋白C(PC)的变化规律观察新生儿窒息对凝血功能的影响及临床意义。方法 检测39例新生儿窒息后血浆VWF、D-D及PC水平,并与25例正常新生儿比较。结果 新生儿重度窒息后血浆VWF、D-D平均值分别为:(140.18 ± 28.38)%, (3.92 ± 1.50) mg/L,与对照组平均值(111.80 ± 17.19)%, (0.42 ± 0.21) mg/L比较均增高显著,差异有显著性意义($P < 0.01$);PC平均值(2.85 ± 0.55) μg/ml,与对照组(4.73 ± 1.88) μg/ml比较明显降低, $P < 0.01$;重度窒息组与轻度窒息组VWF、D-D、PC平均值(128.99 ± 11.18)%, (1.43 ± 0.84) mg/L, (4.17 ± 1.32) μg/ml比较变化明显($P < 0.01$ 或0.05)。轻度窒息组血浆VWF、DD平均值与对照组比较亦增高显著($P < 0.01$ 或0.05),而血浆PC平均值降低不明显,与对照组比较差异无显著性意义($P > 0.05$)。3组血小板计数均在正常范围,但重度窒息组血小板值较对照组低。结论 新生儿窒息后早期存在内皮细胞损伤及凝血功能异常,反映血液呈高凝状态,且各项指标异常程度与窒息分度有关。血管内皮损伤在窒息病理生理学中具有重要意义。

[关键词] 窒息;血管性假血友病因子;D二聚体;蛋白C;新生儿

[中图分类号] R722.12 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1008-8830(2003)03-0251-02

新生儿窒息是围产期儿死亡和导致伤残的重要原因之一。由于窒息可引起机体缺氧、酸中毒以及血管内皮细胞损伤等病理生理改变,导致机体的内外凝血系统被激活而致凝血功能亢进,易致微血栓形成,后者加重组织缺血缺氧,严重者导致多器官功能衰竭。为此我们通过对39例新生儿窒息后及25例正常新生儿血浆血管性假血友病因子(von willebrand factor, VWF)、D-二聚体(D-dimer, D-D)、蛋白C(protein C, PC)的水平检测,以验证新生儿窒息后凝血功能的改变及临床意义。

1 资料和方法

1.1 研究对象

1.1.1 轻度窒息组 20例,男15例,女5例;年龄5h~2d(平均日龄26.5h),出生体重2300~4025g,入院时间出生后5h至2d,胎龄32~41周,1分钟Apgar评分4~7分。主要并发症:吸入性肺炎7例,缺氧缺血性脑病9例,轻度硬肿症6例。血pH降低4例,正常16例。

1.1.2 重度窒息组 19例,男15例,女4例;年龄1h~2d(平均日龄24.5h),出生体重2200~4000g,入院时间出生后1h~2d,胎龄30~41周,1分钟Apgar评分3分。主要并发症:胎粪吸入综合征1例,吸入性肺炎12例,硬肿症7例,缺氧缺血性脑病18例,缺氧性心肌炎2例,败血症1例。血pH降低10例,正常9例。

1.1.3 正常对照组 20例为同期本市某医院妇产科出生的健康新生儿20例,其中男15例,女5例,胎龄36~41周,出生体重2500~4000g,1分钟Apgar评分8分以上。

1.2 方法

正常新生儿于生后24~48h内,窒息新生儿于入院后采静脉血3ml,EDTA抗凝,离心分离血浆,置-20℃冰箱内保存待测。VWF用免疫浊度法;D二聚体用ELISA法;蛋白C用ELISA法。具体操作按说明书进行,所有试剂由福建太阳生物技术公司提供;所有研究对象均测定外周血血小板值。

1.3 统计学处理

各指标均行均数($\bar{x} \pm s$)t检验,多组间比较

[收稿日期] 2002-09-10; [修回日期] 2003-01-11

[作者简介] 肖红(1959-),女,大学,副主任医师。主攻方向:小儿血液病。

用方差分析和 q 检验。计数资料采用 SPSS 9.0 版统计软件分析处理。

2 结果

2.1 重度窒息组血浆 VWF、D-D 和 PC 水平的变化

新生儿重度窒息组血浆 VWF、D-D 平均值增高,PC 值降低,与正常对照组相比差异具有显著性意义 ($P < 0.01$),VWF、D-D 及 PC 平均值与

轻度窒息组比较差异有显著性意义 ($P < 0.01$ 或 0.05)。

2.2 轻度窒息组血浆 VWF、D-D 及 PC 水平的变化

轻度窒息组 VWF、D-D 平均值与对照组比较差异有显著性意义 ($P < 0.01$ 或 0.05),PC 平均值与对照组比较差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。

2.3 3 组新生儿血小板值比较

3 组新生儿血小板值均在正常范围内,但重度窒息组血小板值较正常及轻度窒息组低。

表 1 各组血浆 VWF、D-D、PC 水平和 BPC 计数变化 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	VWF (%)	D-D(mg/L)	PC($\mu\text{g/ml}$)	BPC($\times 10^9/L$)
对照组	25	111.80 \pm 17.19	0.42 \pm 0.21	4.73 \pm 1.88	201.20 \pm 20.8
重度窒息组	19	140.18 \pm 28.38 ^a	3.92 \pm 1.50 ^a	2.85 \pm 0.55 ^a	155.44 \pm 8.3
轻度窒息组	20	128.99 \pm 11.18 ^{a,c}	1.43 \pm 0.84 ^b	4.17 \pm 1.32 ^c	192.62 \pm 37

注:a 与正常对照组比较 $P < 0.01$; b 与正常对照组比较 $P < 0.05$,与重度组比较 $P < 0.01$; c 与重度组比较 $P < 0.05$

3 讨论

新生儿窒息由于缺氧、酸中毒等多种因素的影响,可引起血管内皮损伤,VWF 是由血管内皮细胞合成和分泌的一种糖蛋白,是血小板粘附到受损血管壁不可缺少的成分^[1],在内皮细胞损伤时释放入血增加,本组资料显示新生儿窒息后血浆 VWF 水平明显高于正常对照组,说明新生儿窒息后体内由于缺氧、酸中毒对血管内皮细胞有直接的损伤作用;VWF 增高可促使血小板粘附于受损血管内皮,在该状态下血小板易于活化,形成血小板血栓,并释放多种凝血物质,使凝血活性增高,形成高凝状态^[2]。重度窒息组血浆 VWF 水平又明显高于轻度窒息组,此结果和文献报道是一致的^[3],这是因为重度窒息新生儿普遍存在着严重酸中毒、缺氧,血栓形成可导致器官发生缺血和代谢紊乱,本文新生儿重度窒息后器官功能障碍的发生较轻度窒息多,病情严重,有报道^[4]显示窒息程度与多器官功能衰竭的发生及预后有关,因此检测血液中 VWF 的水平,可以反映血液高凝状态,也是估计疾病严重程度的一个指标。

蛋白 C 系统由蛋白 C、凝血酶调节蛋白、蛋白 S、及蛋白 C 抑制物组成,是抗凝蛋白活化标志物,对血液凝固起重要调节作用,PC 以酶原形式循环于血液中。在凝血过程中,当凝血因子 和 被凝血酶激活后,PC 被转化为氨酸蛋白酶 - 活性 PC

(APC),APC 作为一种抗凝剂通过蛋白分解灭活凝血因子 和 ,并通过其纤溶活性促进血栓溶解,同时阻碍因子 Ca^{2+} 与血小板结合。本研究显示新生儿重度窒息组血浆 PC 较正常对照组降低,这可能是因为缺氧、酸中毒等作用下,导致血管内皮的损伤,PC 被激活,在血栓形成的过程中,PC 被消耗所致。提示新生儿窒息后体内存在抗凝功能紊乱,处于高凝状态。轻度窒息组与正常对照组比较 PC 的变化差异无显著性,这可能是因为窒息程度常与损伤程度有关,而轻度窒息对机体损伤较轻,经抢救治疗后血栓形成减少,PC 降低不明显所致,而重度窒息后新生儿常因合并多器官受损以及缺氧、酸中毒持续存在,血液高凝状态持续存在使 PC 明显降低所致。

D 二聚体是纤溶活性分子标志物,是凝血功能紊乱的早期灵敏指标^[5],血液在凝固过程中,纤维蛋白原转变为可溶性纤维蛋白,交联纤维蛋白的进一步降解直至形成 D 二聚体。本文通过对新生儿窒息后 D 二聚体的检测,发现 D 二聚体明显增高,重度窒息组比轻度窒息组增高更明显,说明新生儿窒息后存在凝血系统被激活,体内存在高凝状态。过去判断有无血液高凝状态,主要取决于 FDP 和外周血小板计数等检测手段,而外周血小板计数受多种因素影响,在本文资料中新生儿窒息虽然已有内皮细胞受损及凝血指标异常的变化,提示体内存在高凝状态,但该组病例无明显出血情况,血小板仍在

(下转第 255 页)

占儿科住院总人数的 12.3%,同时也是患儿最常见的死因之一,占死亡疾病的 9.8%。此统计结果与有关报道相同^[1],据有关资料报道^[2],全世界每年有 1 200 万 5 岁以下儿童死亡,其中有 430 万儿童死于肺炎,我国每年约有 30 万 5 岁以下儿童死于肺炎,占西太平洋地区肺炎死亡人数 45 万的 2/3,每天约有 800~900 名儿童死于肺炎,与发达国家相比高出几十倍^[3]。故降低儿童肺炎病死率仍然是十分重要的课题。针对我国儿童肺炎的特点,卫生部 1990 年制定了《全国儿童急性呼吸道感染防治规划》。我院在降低儿童肺炎病死率方面非常重视,设有呼吸病房及从事呼吸专业的临床医生、护士,并配备了设备齐全的 ICU 病房,使肺炎病死率由 1994 年的 4.0% 下降到 2001 年的 1.9%。

此外,上呼吸道感染、支原体肺炎、原发性血小板减少性紫癜、癫痫有逐年上升趋势,为目前儿科住院病人的主要疾病,支气管肺炎、急性淋巴细胞性白血病、先天性心脏病、病毒性脑炎、败血症为主要死因,威胁着儿童的身体健康。

随着我国医疗和儿童保健事业的发展,以及各种疫苗的接种,许多严重威胁人们生命的感染性疾病已得到很好的控制,病死率显著下降。同时,随着

人民生活水平的提高,儿童常见的营养性疾病,包括营养不良性贫血,维生素 D 缺乏性手足搐搦以及严重的消化道感染性疾病等已明显减少。轻型病例如腹泻、佝偻病、贫血等多数在门诊得到治疗,无需住院。然而,呼吸道疾病患病率居高不下,其原因与小儿本身处于生理性免疫功能低下状态,易患呼吸道感染性疾病有关,其次可能与空气环境污染有关。应加强肺炎病原体的监测,制备已知病原预防疫苗,加强预防保健工作,以达到减少肺炎发病率的目的。

总之,研究儿科疾病谱及引起死亡的常见疾病种类,有助于临床医生了解儿科疾病的变化规律,更好地指导临床治疗,也有利于卫生行政部门制定卫生策略及科研方向。

[参 考 文 献]

- [1] 高丽,陈凤鸣,孟妍. 15 年儿科住院病人疾病谱变化调查及临床意义 [J]. 疾病监测, 2001, 16(1): 25 - 27.
- [2] 江载芳,刘玺诚. 我国小儿急性呼吸道感染的防治现状 [J]. 中国实用儿科杂志, 1997, 12(1): 1 - 2.
- [3] 赵祥文. 提高儿科急救水平把我国 5 岁以下儿童死亡率降下来 [J]. 中华儿科杂志, 1997, 35(10): 507.

(本文编辑:吉耕中)

(上接第 252 页)

正常范围,说明新生儿窒息后早期存在以高凝状态为主的早期 DIC,以重度窒息后改变明显,其内皮细胞损伤程度与病情严重程度有关,因此对新生儿窒息后的高凝状态进行保护内皮细胞及疏通微循环等早期干预有望改善预后,减少器官损害。

[参 考 文 献]

- [1] Eller T, Brauer P, Alber J, et al. Significance and quantitative analysis of von willebrand factor in human platelets [J]. Thromb

Res, 1992, 65(45): 631 - 641.

- [2] Endenburg SC, Hantagan RR, Lindeboom, Blokijl, et al. On the role of von willebrand factor in promotion platelet adhesion to fibrin in flowing blood [J]. Blood, 1995, 86(11): 4158 - 4165.
- [3] 姜荣,吴 汪元宜,等. 窒息新生儿止血状态的研究 [J]. 中华儿科杂志, 1997, 35(12): 652 - 654.
- [4] 封志纯,刘文彬,王斌,等. 新生儿围生期重度窒息与多器官功能衰竭 [J]. 中华儿童保健杂志, 6(1): 13 - 15.
- [5] 胡翊群,王鸿利,熊树明. 现代血液学检验与临床实践 (M). 上海:上海科学技术文献出版社, 1999, 178 - 179.

(本文编辑:吉耕中)