

· 临床研究 ·

窒息新生儿脑干听觉诱发电位与血清神经元特异性烯醇化酶的相关性分析

杨嘉琛, 朱绪亮, 李海珍

(东莞市横沥医院儿科, 广东 东莞 523460)

[摘要] 目的 通过研究窒息患儿脑干听觉诱发电位(BAEP)异常与神经元特异性烯醇化酶(NSE)的相关性,探讨NSE对早期了解窒息患儿听神经损害的临床意义和应用前景。**方法** 选择该院窒息足月新生儿52例作为研究组,根据Apgar评分以及是否合并缺氧缺血性脑病(HIE)分为单纯轻度窒息组23例、单纯重度窒息组15例和窒息合并HIE组14例。采用双盲试验在生后7d同一时间检测BAEP和NSE,初次BAEP检测异常者在生后3个月同一时间进行第2次BAEP和NSE检测。正常足月新生儿30例作为对照组。**结果** 窒息患儿两次听力损伤检出率分别为50.0%,21.2%。BAEP两次检出异常率,重度窒息组(63.3%,26.3%)与轻度窒息组(36.9%,5.9%)比较,差异均有显著性意义($P<0.05$),HIE组(57.1%,31.3%)与重度窒息组比较差异无显著性意义。各研究组NSE水平均明显高于对照组($P<0.01$),重度窒息组为 $26.70\pm2.34\mu\text{g/L}$ 明显高于轻度窒息组的 $17.18\pm3.16\mu\text{g/L}$,差异有显著性意义($P<0.01$),HIE组为 $27.00\pm2.01\mu\text{g/L}$,与重度窒息组比较差异无显著性意义。BAEP异常组NSE水平为 $25.69\pm4.12\mu\text{g/L}$ 高于BAEP正常组的 $17.15\pm3.09\mu\text{g/L}$ ($P<0.01$),NSE水平随着V波反应阈值的增高而增高($P<0.05$)。**结论** 血清NSE水平与BAEP密切相关,可作为早期评估窒息患儿听神经损害和判断预后的指标之一。

[中国当代儿科杂志,2008,10(6):697-700]

[关键词] 脑干听觉诱发电位;神经元特异性烯醇化酶;窒息;听力损伤;新生,婴儿
[中图分类号] R722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2008)06-0697-04

Relationship between brainstem auditory evoked potential and serum neuron-specific enolase in neonates with asphyxia

YANG Jia-Chen, ZHU Xu-Liang, LI Hai-Zhen. Department of Pediatrics, Hengli Hospital of Dongguan, Dongguan, Guangdong 523460, China (Zhu X-L, Email: zhuxl327@163.com)

Abstract: Objective To study the correlation between brainstem auditory evoked potential (BAEP) and serum neuron-specific enolase (NSE) in neonates with asphyxia and explore the role of NSE in the evaluation of hearing impairment following asphyxia. **Methods** Fifty-two term neonates with asphyxia, including 38 cases of simple asphyxia (mild: 23 cases; severe: 15 cases) and 14 cases of asphyxia complicated by hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE), were enrolled. In the double-blind trial, BAEP and NSE were simultaneously detected 7 days after birth. The patients who did not pass BAEP test received another BAEP and NSE examinations 3 months after birth. Thirty healthy term neonates served as normal control group. **Results** Of the 52 neonates with asphyxia, 50.0% and 21.2% of patients failed the initial and the second BAEP tests, respectively. The detection rates of BAEP anomalies in the simple severe asphyxia group in the initial and the second tests (63.3% and 26.3%, respectively) were significantly higher than those in the simple mild asphyxia group (36.9% and 5.9%, respectively) ($P<0.05$). The neonates with asphyxia complicated by HIE showed a higher detection rate of BAEP anomalies in the second test compared with the asphyxiated neonates without HIE (31.3% vs 16.7%; $P<0.05$). Mean serum NSE levels in asphyxiated neonates were significantly higher than those in normal controls ($P<0.01$). There were significant differences in serum NSE levels between the neonates with mild and severe asphyxia ($26.70\pm2.34\mu\text{g/L}$ vs $17.18\pm3.16\mu\text{g/L}$; $P<0.01$). The asphyxiated neonates with HIE had serum NSE levels similar to the simple severely asphyxiated neonates. Serum NSE levels in patients who failed the initial BAEP test were significantly higher than those who passed the test ($25.69\pm4.12\mu\text{g/L}$ vs $17.15\pm3.09\mu\text{g/L}$; $P<0.01$). Serum NSE levels had a positive correlation with wave V reaction threshold detected in the BAEP test ($P<0.05$). **Conclusions** The serum level of NSE is closely correlated with BAEP, and it may be useful to the evaluation of the hearing impairment and the outcome in neonates with asphyxia. [Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10 (6):697-700]

Key words: Brainstem auditory evoked potential; Neuron-specific enolase; Asphyxia; Hearing impairment; Neonate

[收稿日期]2008-03-14;[修回日期]2008-05-17
[作者简介]杨嘉琛,男,大学,副主任医师,副院长。主攻方向:新生儿疾病。
[通讯作者]朱绪亮,硕士,主治医师,广东省东莞市横沥医院儿科。邮编:523460。

围生期窒息是引起婴儿早期听觉损伤的重要原因之一,文献报道窒息患儿听觉损伤发生率为53.17%^[1]。因此,早期发现、早期干预是减少窒息患儿听觉损伤的关键。脑干听觉诱发电位(BAEP)可反映脑神经和脑听觉通路不同部位所引起的生物电活动,可提供一种无创伤、客观的方法估价听神经损害。神经元特异性烯醇化酶(NSE)是中枢神经特异性蛋白质,是反映神经细胞损害最敏感的指标之一,可作为神经元损伤的标志物。但对于BAEP和NSE的相关性,目前未见相关报道。本研究通过研究窒息患儿血清NSE水平与BAEP异常的相关性,以探讨NSE对早期了解窒息患儿听神经损害的实用意义和应用前景。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择我院2005年10月至2007年8月窒息足月新生儿52例作为研究组,同期正常足月新生儿30例作为对照组。研究组根据Apgar评分以及是否合并缺氧缺血性脑病(HIE)分为3组:A组为单纯轻度窒息组23例;B组为单纯重度窒息组15例;C组为窒息合并HIE组14例。全部病例均无神经系统疾病史及家族性听力障碍史,未使用耳毒性药物及机械通气。

1.2 HIE诊断标准

同时具备以下4条者可确诊^[2],第4条暂时不能确定者可作为拟诊病例。①有明确的可导致胎儿宫内窘迫的异常产科病史,以及严重的胎儿宫内窘迫表现或者在分娩过程有明显窒息史;②出生时有窒息史,指Apgar评分1 min≤3分,并延续至5 min时仍≤5分;和/或出生时脐动脉血气pH≤7.00。③出生后不仅出现神经系统症状、并持续至24 h以上,病重时可有惊厥,脑干症状和前囟张力增高;④排除电解质、颅内出血和产伤等原因引起的抽搐,以及宫内感染、遗传代谢性疾病和其他先天性疾病所引起的脑损伤。

1.3 检测方法

1.3.1 检测时间 考虑有些窒息患儿病情危重,所以全部患儿待病情稳定于生后7 d进行BAEP和NSE检测;同时生后4~5个月是预见听力损害恢复与否的重要转折期^[3],为早期干预,对初检BAEP异常者于生后3个月进行第2次BAEP和NSE检测。BAEP和NSE检测时间一致,且均在双盲下进行。对照组同期在生后7 d进行BAEP和NSE检测。

1.3.2 BAEP测试方法 测试前给予10%水合氯醛口服,取平卧位,在隔音电屏蔽室内进行检查。左右耳各检测两次。采用美国Nicolet Compact Four诱发电位仪,耳机为Nicolet Tip-300插入式。记录参数:分析时间分别为20 ms及100 m,滤波带通100~3 000 Hz及10~100 Hz,采样敏度20 uV。叠加次数1 000次及512次。

1.3.3 听觉损伤程度分级 BAEP测试以V波反应阈值>40 dBnHL作为1~4 KHz范围内异常指标。按照Fletcher法^[4]将听力损伤进行分级。

1.3.4 血清NSE测定 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清NSE。空腹采集静脉血,标本不抗凝、无溶血,经离心取血清测定。

1.4 统计学处理

对BAEP检出率用 χ^2 检验,对定量数据取均数±标准差($\bar{x} \pm s$),用方差分析。使用统计软件SPSS 10.0软件包对实验数据进行统计学分析, $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 BAEP测定结果

52例窒息患儿初次和再次BAEP检出率分别为50.0%、21.2%。窒息合并HIE组与未合并HIE组比较,BAEP初次检出率分别为57.1%、47.4%,二者差异无显著性意义,再次检出率前者(31.3%)较后者(16.7%)明显升高,差异有显著性意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 窒息程度对BAEP的影响

组别	例数 (耳)	V波反应阈值(dBnHL)				检出率 (%)
		40~50	51~70	71~90	≥91	
对照组	初次测试	60	0	0	0	0
轻度窒息组	初次测试	46	15	2	0	36.9
	再次测试	17	1	0	0	5.9 ^a
重度窒息组	初次测试	30	13	3	1	63.3 ^b
	再次测试	19	2	2	1	26.3 ^{a,b}
HIE组	初次测试	28	9	5	1	57.1
	再次测试	16	3	1	0	31.3 ^a

a:组内两次测试比较, $P < 0.05$;b:轻度窒息与重度窒息组间初次及再次测试比较, $P < 0.05$

2.2 NSE测定结果

各研究组NSE水平明显高于对照组,差异有显著性意义($P < 0.01$),轻度窒息组与重度窒息组比较差异有显著性意义($P < 0.01$);HIE组与重度窒息组比较差异无显著性意义(见表2)。

2.3 BAEP与NSE的相关性分析

V波反应阈值>70 dBnHL组NSE水平明显增

高,与 V 波反应阈值 <70 dBnHL 组比较差异有显著性意义($P < 0.05$)。见表 3,4。

表 2 窒息后新生儿 NSE 水平的变化 ($\bar{x} \pm s$)		
组别	例数	NSE 水平($\mu\text{g/L}$)
对照组	30	10.47 $\pm$ 2.73
轻度窒息组	23	17.18 $\pm$ 3.16 ^a
重度窒息组	15	26.70 $\pm$ 2.34 ^{a,b}
HIE 组	14	27.00 $\pm$ 2.01 ^a

a: 与对照组比较, $P < 0.01$; b: 与轻度窒息组比较, $P < 0.01$ 。

表 3 生后第 7 天 BAEP 检测结果与 NSE 水平的关系 ($\bar{x} \pm s$)		
组别	例数	NSE 水平($\mu\text{g/L}$)
对照组	30	10.47 $\pm$ 2.73
BAEP 正常窒息儿	19	17.15 $\pm$ 3.09 ^a
BAEP 异常窒息儿	33	25.69 $\pm$ 4.12 ^{a,b}
<i>F</i>		155.64
<i>P</i>		<0.01

a: 与对照组比较, $P < 0.01$; b: 与 BAEP 正常窒息儿比较, $P < 0.01$ 。

表 4 生后第 7 天不同 V 波反应阈值与 NSE 水平的关系 ($\bar{x} \pm s$)		
V 波反应阈值(dBnHL)	例数	NSE 水平($\mu\text{g/L}$)
40 ~ 50	26	22.31 $\pm$ 2.95
51 ~ 70	8	24.89 $\pm$ 2.89
71 ~ 90	2	29.84 $\pm$ 2.75
≥ 91	3	35.41 $\pm$ 2.50

组间比较 $F = 87.13$, 均 $P < 0.05$ 。

3 讨论

新生儿及婴幼儿听觉缺陷直接影响其语言发育及人际交往能力。围产期窒息缺氧是婴幼儿早期听觉损伤的主要致病因素之一,窒息后可引起听通路神经细胞的缺血再灌注损伤,从而影响听觉功能。早期发现听觉神经病理学改变可预测缺氧引起的新生儿脑损伤^[5]。BAEP 可以检测外周听神经到大脑皮层的整个听觉通路,能早期发现脑干功能和听力损害,并能对神经损伤进行定位^[6]。

本研究 52 例窒息患儿两次 BAEP 检出率分别为 50.0%、21.2%。检出率均随着窒息程度的加重而升高,说明缺氧缺血程度加重,导致神经损伤亦随之加重。轻度窒息组由于缺氧时间短,恢复快,复测时只有 1 只耳朵异常,而重度窒息组有 5 只耳朵异常,说明缺氧导致听神经损伤虽然是暂时性的,但严重缺氧而引起的脑损伤则不易恢复。本研究还发现,各研究组 BAEP 第二次检出率都下降,与初次检出率比较差异有显著性意义,这说明经过积极治疗,脑细胞功能可以部分恢复,而且生长发育具有“关键期”,此期内脑在结构和功能上都具有很强的适

应和重组能力^[7],因此,对窒息儿应早期干预,避免影响婴幼儿的语言发育和智力发育。鲍克容等^[3]认为,有两个年龄时期对了解窒息新生儿听力情况为较关键的随访时期:一是在生后 4 ~ 5 个月时,为预见听力损害恢复与否的重要转折期;二是在生后 9 ~ 10 个月时,为已有可能作出听力障碍早期诊断的时期。我们建议,对初筛未能通过者,进行连续的听力学监测,3 个月未通过者应转入听力康复中心,每 3 个月随访一次,6 个月未通过听力检查系列的患儿可确诊听力损伤,开始接受早期干预。

窒息合并 HIE 组与未合并 HIE 组比较,BAEP 初次检出率分别为 57.1%、47.4%,二者差异无显著性意义,但再次检出率前者(31.3%)较后者(16.7%)明显升高,差异有显著性意义,表明一旦发生 HIE,虽然经过“三支持,三对症”等治疗,仍有部分细胞坏死,而造成不可逆的听觉损伤。因此,窒息合并 HIE 是听觉损伤的高危因素。

NSE 是中枢神经系统受损的标记物^[8],特异性地存在于神经元和神经内分泌细胞的胞浆内。当新生儿窒息缺氧导致大脑神经元损伤和坏死时,NSE 可释放进入血液和脑脊液中,使血清和脑脊液中含 量增加,其含量可反应神经元死亡的程度,对早期直接而准确了解脑损伤程度具有重要的临床意义^[9]。有报道,脑损伤时血清和脑脊液中 NSE 水平呈较好的相关性^[10,11]。本组资料发现窒息患儿 NSE 水平明显高于对照组,并且血清中 NSE 的浓度与窒息的严重程度及病情危重程度密切相关,窒息程度越重,NSE 升高的程度越高,与文献报道一致^[12,13],提示 NSE 参与了窒息缺氧的病理过程,是判断新生儿窒息后脑损伤程度及预后较灵敏而可靠的生化指标。

BAEP 主要反应听力损害^[14~16],NSE 主要反应脑损伤情况,二者之间是否具有内在的联系性,能否用 NSE 来预测窒息患儿的听力损伤,值得进一步研究。陈俊等^[17]研究发现,新生儿高胆红素血症时 NSE 与 V 波反应阈值呈正相关,可用 NSE 来评估高胆红素血症新生儿听力损伤程度。本研究显示,BAEP 异常的窒息患儿 NSE 水平明显高于 BAEP 正常的窒息患儿,NSE 水平随着 V 波反应阈值的增高而增高,V 波反应阈值 >70 dBnHL 组 NSE 水平明显增高,与 V 波反应阈值 <70 dBnHL 组比较差异有显著性意义。进一步分析复检时 BAEP 和 NSE 的相关性亦发现,BAEP 仍异常者其 NSE 水平高于 BAEP 已正常者。因此,NSE 可作为窒息患儿听神经损伤程度判断和预后评估的指标,对早期了解新生儿窒息引起听觉损伤具有重要的临床意义。

[参 考 文 献]

[1] 梁钻勤,钟翠微,林少品,郭少萍. 205 例窒息新生儿脑干听觉诱发电位分析[J]. 海南医学, 2006, 17(2):113-143.

[2] 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标准[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(2):97-98.

[3] 鲍克容,刘小青,黄康,储淞雯,孙建华,徐承静. 脑干听觉诱发电位在窒息新生儿听力检测中的应用和评价[J]. 中华儿科杂志, 1997, 35(2):83.

[4] 姜泗长,顾瑞. 临床听力学[M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1999. 16.

[5] Jiang ZD. Maturation of peripheral and brainstem auditory function in the first year following perinatal asphyxia: a longitudinal study. J Speech Lang Hear Res, 1998, 41(1):83-93.

[6] Albert L, Thomson V. The Colorado newborn hearing screening project, 1992-1999: on the threshold of effective population-based universal newborn hearing screening[J]. Pediatrics, 2002, 109(1):E7.

[7] Wynder EL. Introduction to the report on the conference on the "critical" period of brain development[J]. Prev Med, 1998, 27(2):166-167.

[8] Berger RP, Pierce MC, Wisniewski SR, Adelson PD, Clark RS, Ruppel RA, et al. Neuron-specific enolase and S100B in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children[J]. Pediatrics, 2002, 109(2):E31.

[9] Lamers KJ, Vos P, Verbeek MM, Rosmalen F, Van Geel WJ, Van Engelen BG. Protein S-100B, neuron-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP) and glial fibrillary acidic protein(GFAP) in cerebrospinal fluid (CSF) and blood of neurological patients[J]. Brain Res Bull, 2002, 61(3):261-264.

[10] 晏勇,王学峰,陈阳美,李国秧,沈鼎烈. 癫痫患者血清神经元特异性烯醇化酶的测定[J]. 中华神经科杂志, 1999, 32(1):34-35.

[11] Blennow M, Savman K, Ilves P, Thoresen M, Rosenqren L. Brain specific protein in the CSF of severely asphyxiated newborn infants[J]. Acta Paediatr, 2001, 90(10):1171-1175.

[12] 周辉,王浙东,钱镜秋,张金莲,徐杰,陈瑞新. 新生儿窒息血浆神经肽 Y 和神经元特异性烯醇化酶的变化及临床意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2004, 6(3):219-220.

[13] Verdú Pérez A, Falero MP, Arroyos A, Estévez F, Félix V, López Y, et al. Blood neuron-specific enolase in newborns with perinatal asphyxia[J]. Rev Neurol, 2001, 32(8):714-717.

[14] 李志华,蒋泽栋,陈超. 早产儿在不同刺激速率下的脑干听觉诱发电位变化[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(4):309-311.

[15] 石丽娥,顾筱琪,钱惠萍. 2 367 例新生儿听力筛查初步报告[J]. 中国当代儿科杂志, 1999, 1(5):287-289.

[16] 王瑾,陈超,邵肖梅,蒋泽栋. 新生儿窒息后最大长度序列脑干听觉诱发电位的检查及意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2008, 10(2):110-114.

[17] 陈俊,孙小丽,郭燕,刘芳. 新生儿高胆红素血症患儿脑干听觉诱发电位及血清神经元特异性烯醇化酶变化及临床意义[J]. 中国新生儿科杂志, 2006, 21(3):134-135.

(本文编辑:吉耕中)

· 消息 ·

新生儿颅脑 B 型超声诊断学习班通知

为提高对围生期脑损伤及其他中枢神经系统疾病的诊断水平,充分利用已有的医疗资源,推广颅脑超声检查诊断技术,北京大学第一医院儿科按计划于 2009 年 3 月下旬举办为期 5 天的新生儿颅脑超声学习班。本班属国家级教育项目,授课教师为本科及北京市著名专家教授。学习结束授予 10 学分。主要授课内容包括:中枢神经系统解剖;不同疾病颅脑超声诊断;不同影像学检查方法比较与选择;超声见习。招收学员对象:儿科新生儿专业医师,超声专业医师及技师。学费:950 元。欲参加者请与我们联系:北京大学第一医院儿科(邮编 100034)王红梅,周丛乐。电话:010-66551122 转 3461 或 3213。E-mail:xsxxb1122@126.com。如果需要,我们将寄去正式通知。

北京大学第一医院儿科
2008 年 11 月