

论著 · 临床研究

N 端脑钠肽原和糖原磷酸化酶同工酶 BB 在新生儿窒息合并心肌损伤中的变化

林丽星¹ 毛庆花¹ 张志玲² 安彩霞¹ 康曦光¹

(1. 兰州大学第一医院儿科,甘肃 兰州 730000; 2. 广东省东莞市大朗医院儿科,广东 东莞 523770)

[摘要] **目的** 探讨 N 端脑钠肽原(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)和糖原磷酸化酶同工酶 BB (glycogen phosphorylase isoenzyme BB, GPBB)在新生儿窒息合并心肌损伤中的变化及其临床意义。**方法** 随机选择 64 例窒息患儿为研究对象(轻度窒息 39 例,重度窒息 25 例,其中心肌损伤 30 例,非心肌损伤 34 例),以 25 例正常新生儿为对照组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血浆 NT-proBNP 和 GPBB 水平,同时检测心肌酶、肌钙蛋白 I、心电图、X 线胸片等。**结果** 心肌损伤组血浆 NT-proBNP 和 GPBB 水平均明显高于非心肌损伤组和对照组($P < 0.01$)。重度窒息组血浆 NT-proBNP 和 GPBB 水平明显高于轻度窒息组和对照组($P < 0.01$)。Spearman 秩相关分析显示,窒息患儿血浆 NT-proBNP 水平与 GPBB、CK-MB、CK、LDH 呈显著正相关($P < 0.01$);GPBB 水平与 CK-MB、CK、LDH 呈显著正相关($P < 0.01$)。**结论** NT-proBNP 和 GPBB 均可作为窒息新生儿早期心肌损害的生化标志物,联合检测 NT-proBNP 和 GPBB 对于早期发现窒息合并心肌损伤、判断病情程度、指导治疗具有重要的临床意义。

[中国当代儿科杂志,2010,12(4):252-255]

[关键词] 窒息;心肌损伤;N 端脑钠肽原;糖原磷酸化酶同工酶 BB;新生儿

[中图分类号] R722.12 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2010)04-0252-04

Plasma levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and glycogen phosphorylase isoenzyme BB in neonates with asphyxia complicated by myocardial injury

LIN Li-Xing, MAO Qing-Hua, ZHANG Zhi-Ling, AN Cai-Xia, KANG Xi-Guang. Department of Pediatrics, First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China (Email:793411023@qq.com)

Abstract: Objective To investigate the changes and the clinical significance of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and glycogen phosphorylase isoenzyme BB (GPBB) levels in neonates with asphyxia complicated by myocardial injury. **Methods** Sixty-four neonates with asphyxia (39 mild, 25 severe) were enrolled. Of the 64 neonates, 30 had myocardial injury and 34 did not develop myocardial injury. Twenty-five healthy neonates served as a control group. Plasma levels of NT-proBNP and GPBB were measured using ELISA. Myocardial enzymes and cardiac troponin I were simultaneously measured, and electrocardiography and chest radiographs were obtained. **Results** The plasma levels of NT-proBNP and GPBB in neonates with myocardial injury were significantly higher than those in neonates without myocardial injury and in the control group ($P < 0.01$). The neonates with severe asphyxia had significantly increased plasma NT-proBNP and GPBB concentrations compared to those with mild asphyxia and the control group ($P < 0.01$). Spearman rank correlation analysis showed that plasma NT-proBNP level was positively correlated with plasma GPBB level in neonates with asphyxia. Plasma levels of NT-proBNP and GPBB were also positively correlated with plasma levels of CK-MB, CK and LDH ($P < 0.01$). **Conclusions** Both NT-proBNP and GPBB can be used as biomarkers of myocardial injury in neonates with asphyxia. The measurement of plasma NT-proBNP and GPBB levels was useful in early identification of myocardial injury and severity evaluation in neonates with asphyxia.

[Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (4):252-255]

Key words: Asphyxia; Myocardial injury; NT-proBNP; Glycogen phosphorylase isoenzyme BB; Neonate

新生儿窒息是引起新生儿死亡和儿童致残的主要原因之一,窒息常引起全身性缺氧缺血,导致多脏器功能损害,特别是心肌损害,严重者可导致心力衰竭或心源性休克,预后不良。近年来研究表明,N 端脑钠肽原(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)与心功能障碍及其严重程度有很好的相关性^[1];糖原磷酸化酶同工酶 BB (glycogen phosphorylase isoenzyme BB, GPBB)以其糖原降解

[收稿日期]2009-10-28;[修回日期]2009-12-28
[基金项目]兰州大学医学科研基金项目(Lzuyx200718)。
[作者简介]林丽星,女,教授,主任医师。

代谢关键酶对缺氧、缺血非常敏感的特性,能快速、灵敏地反映缺血性心肌损伤^[2]。既往对两者的研究大多限于成人心血管疾病,而有关小儿尤其是新生儿心血管疾病的临床研究较少。本研究通过联合检测窒息新生儿血浆 NT-proBNP 和 GPBB 的水平,旨在探讨 NT-proBNP 和 GPBB 在新生儿窒息合并心肌损伤中的临床意义及其相互关系,以期为临床早期诊断、治疗提供理论依据。

1 资料和方法

1.1 诊断标准

1.1.1 新生儿窒息的诊断标准 新生儿窒息参照《实用新生儿学》第3版诊断标准^[3]。生后1 min Apgar 评分4~7分为轻度窒息,0~3分为重度窒息,若生后1 min 评8~10分而数分钟后又降到7分及以下者亦属窒息。

1.1.2 新生儿窒息心肌损伤的诊断标准 新生儿窒息心肌损伤的诊断参考文献^[3]:(1)有明确窒息及围产期缺氧病史;(2)出生24 h内出现青紫、呼吸急促达50次/min以上,喂养困难,多汗,心率>170次/min或<100次/min,心音低钝或增强,胸骨左缘下部收缩期杂音,肝脏肿大达肋缘下3 cm以上;(3)心电图有2个以上导联ST段移位伴3个以上导联T波低平或倒置和(或)伴有异常Q波,右房、右室肥大,心率失常;(4)血清心肌酶或肌钙蛋白(cTnI)明显升高;(5)胸部X线显示心脏扩大和肺充血。

1.2 研究对象

于2008年6月至2009年7月随机选择兰州大学第一医院新生儿病房收治的符合窒息诊断标准的新生儿64例,其中轻度窒息39例,重度窒息25例;男35例,女29例。根据病史、症状、体征,结合心电图、心肌酶谱、cTnI及胸部X线等检查,64例窒息患儿中30例符合上述心肌损伤诊断标准,作为心肌损伤组,其中男16例,女14例;重度窒息25例,轻度窒息5例;34例无心肌损伤,为非心肌损伤组,男19例,女15例,全部为轻度窒息患儿。对照组25例,男14例,女11例,为我院同期收治的无窒息及心血管系统疾病的新生儿,其性别、胎龄、出生体重、日龄、分娩方式与窒息组比较,差异无统计学意义。

1.3 心肌损伤组临床资料

30例心肌损伤患儿中25例心电图异常,表现T波低平、倒置和ST段移位21例,Q-T间期延长3例,右室肥大5例,窦性心动过缓9例,窦性心动过

速5例,异常Q波1例;胸部X线异常3例;心衰7例;出生24 h内呼吸急促,心率>170次/min 5例,心率<100次/min 伴心音低钝13例;该组患儿的cTnI、心肌酶均不同程度地升高。

1.4 研究方法

所有患儿均于生后24 h内取股静脉血2 mL,其中1 mL注入加有抑肽酶及EDTA(乙二胺四乙酸二钠)的塑料试管中用于NT-proBNP测定,另外1 mL注入仅加有EDTA的塑料试管中用于GPBB测定。摇匀,静置30~60 min,低温离心(4~8℃,3 000 r/min)10 min后,分别采集血浆去除溶血标本后置-70℃冰箱保存待测,血浆NT-proBNP和GPBB用ELISA法一次性测定,试剂盒均为美国ADL公司产品,检测由专人负责。所有研究对象均于入院24 h内进行血清cTnI、心肌酶(包括CK-MB、CK、LDH、α-HBDH、AST)、心电图等检测。

1.5 统计学处理

采用SPSS 11.0统计学软件进行分析,数据以中位数和四分位数间距(M, Q)表示;各组数据资料不符合正态分布或方差不齐,将数据取对数转换成正态分布和方差齐性后再进行单因素方差分析;若数据转换后仍不符合,则进行Kruskal-Wallis H检验,多组间两两比较采用Mann-Whitney U检验;相关性分析采用Spearman秩相关法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心肌损伤组、非心肌损伤组与对照组血浆 NT-proBNP、GPBB 的比较

3组血浆NT-proBNP水平比较差异有统计学意义($P < 0.01$),其中心肌损伤组NT-proBNP水平明显高于非心肌损伤组及对照组($U = 35.0、2.0$, $P < 0.01$);非心肌损伤组NT-proBNP水平与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。心肌损伤组GPBB水平显著高于非心肌损伤组与对照组($P < 0.01$),而非心肌损伤组与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 各组血浆 NT-proBNP、GPBB 水平的比较 (M±Q)			
组别	例数	NT-proBNP (pg/mL)	GPBB (ng/mL)
对照组	25	138.5 ± 47.8	5.0 ± 2.0
心肌损伤组	30	322.7 ± 106.0 ^{a,b}	13.8 ± 7.6 ^{a,b}
非心肌损伤组	34	161.8 ± 70.0	5.0 ± 3.2
统计值		$H = 55.086$	$F = 31.714$
P 值		<0.01	<0.01
a:与对照组比较, $P < 0.01$; b与非心肌损伤组比较, $P < 0.01$			

2.2 轻、重度窒息组与对照组 NT-proBNP、GPBB 及心肌酶水平的变化

3 组血浆 NT-proBNP、GPBB 水平比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 其中重度窒息组血浆 NT-proBNP、GPBB 水平均明显高于轻度窒息组及对照组 ($U = 29.0、1.0, P < 0.01; U = 36.0、2.0,$

$P < 0.01$); 轻度窒息组 NT-proBNP、GPBB 浓度与对照组比较差异无统计学意义 ($U = 346.0、425.0, P > 0.05$)。轻、重度窒息组血清 CK-MB、CK、LDH 水平均高于对照组 ($P < 0.01$); 且重度窒息组显著高于轻度窒息组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 各组 NT-proBNP、GPBB 及心肌酶水平的变化 (M ± Q)

组别	例数	NT-proBNP (pg/mL)	GPBB (ng/mL)	CK-MB (U/L)	CK (U/L)	LDH (U/L)
对照组	25	138.5 ± 47.8	5.0 ± 2.0	21.0 ± 18.5	157 ± 125	228 ± 190
重度窒息组	25	344.9 ± 121.6 ^{a,b}	14.7 ± 6.1 ^{a,b}	206.0 ± 153.0 ^{a,b}	1 702 ± 2 526 ^{a,b}	1 106 ± 650 ^{a,b}
轻度窒息组	39	171.4 ± 106.9	5.6 ± 3.6	69.0 ± 68.0 ^b	448 ± 693 ^b	584 ± 559 ^b
统计值		$H = 51.690$	$H = 48.948$	$F = 58.849$	$F = 39.075$	$F = 53.196$
P 值		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

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

2.3 窒息新生儿 NT-proBNP、GPBB 及心肌酶的相互关系

Spearman 秩相关分析显示, 血浆 NT-proBNP 水平与 GPBB、CK-MB、CK、LDH 呈显著正相关, 相关系数分别为 $r = 0.670, r = 0.533, r = 0.471, r = 0.323$, 均 $P < 0.01$ 。GPBB 水平与 CK-MB、CK、LDH 呈显著正相关, 相关系数分别为 $r = 0.498, r = 0.445, r = 0.403$, 均 $P < 0.01$ 。

3 讨论

缺氧缺血性心肌损害是新生儿窒息常见的并发症, 据报道, 新生儿窒息时心肌损伤发生率为 40%^[4], 也有报道高达 73.3%, 心衰发生率达 33.3%^[5], 是围生期新生儿死亡的重要原因之一。心肌缺氧缺血性损伤后导致心输出量减少和血压下降, 甚至心力衰竭, 使脏器血流灌注不足, 加重组织的缺血缺氧及酸中毒, 从而加重各脏器尤其是脑的损伤, 形成恶性循环, 最终导致多脏器功能衰竭, 危及生命, 所以早期发现心肌损害并给予早期治疗尤为重要。目前对新生儿心肌损伤尚无统一的诊断标准, 而且窒息合并心肌损伤早期在临床上常常缺乏特异性表现, 易误诊、漏诊, 故敏感性和特异性好的心肌生化标志物在新生儿窒息合并心肌损伤的早期诊断价值日益受到关注。

NT-proBNP 是由心肌细胞合成和分泌的神经内分泌激素, 心室容量负荷或压力负荷过重导致的室壁张力增加是刺激 NT-proBNP 分泌的主要因素, 可作为反映心功能状态的敏感指标^[1,6]。近年研究表明, 缺氧缺血也是 NT-proBNP 释放的重要启动因子, 心肌细胞缺血除了可直接诱导 BNP 基因高表达

外, 其所导致的区域性室壁异常运动和心室功能障碍也可刺激 NT-proBNP 合成和分泌^[7]。窒息引起的缺氧和酸中毒直接损害心肌细胞, 使其处于“冬眠”或“顿抑”状态, 导致心脏舒缩功能减弱, 心室充盈压增高; 另外, 缺氧还可使肺动脉反射性持续收缩, 肺循环阻力和压力升高, 右心室后负荷增加, 进一步加重心功能损害^[8-9], 从而刺激心肌细胞合成和分泌 NT-proBNP, 使血浆 NT-proBNP 水平升高。本研究结果显示心肌损伤组血浆 NT-proBNP 水平较非心肌损伤组、对照组明显升高, 说明 NT-proBNP 在窒息后心肌损伤的诊断和心功能评估方面有较高的敏感性和特异性。研究表明, 血浆 NT-proBNP 水平直接成比例地反映了心肌缺血面积以及心室负荷和室壁张力的变化, 故 NT-proBNP 水平的增加与心肌缺血严重程度及心功能损害程度密切相关^[1,7]。本组资料显示, 重度窒息组均有不同程度心肌损伤, 血浆 NT-proBNP 水平明显高于轻度窒息组及对照组, 表明窒息程度越重, 心肌损害越明显。因此, 检测血浆 NT-proBNP 水平可早期发现窒息患儿是否合并心肌损害, 并有助于判断病情程度。

GPBB 是近年发现的反映心肌缺氧缺血的早期生化标志物, 除脑细胞外, 大量存在于人类心肌细胞中, 是心肌细胞氧化磷酸化时糖原分解的关键酶, 为心肌细胞对缺氧、缺血最敏感的特有成分^[2]。生理条件下, GPBB 在心肌细胞中以 GPBB-糖原复合物的形式与肌浆网紧密结合。心肌细胞缺氧缺血时, 线粒体内氧化磷酸化受阻, 动员糖原分解供能, 释放出游离型 GPBB, 可溶性 GPBB 二聚体可随细胞膜通透性的增加而快速释放入血^[2,10]。有资料表明, 虽然脑内也有 GPBB, 但在心肌缺氧缺血时才会导致 GPBB 的释放, 而脑缺血时未见血清 GPBB 升高, 故

GPBB 可以作为心肌缺氧缺血的特异诊断指标^[11]。亦有研究发现,在小儿充血性心力衰竭早期血浆 GPBB 浓度即有升高,升高的水平与心衰后心肌耗氧量增加、冠状动脉供血相应减少、心肌细胞缺氧缺血有关^[12]。本研究结果显示心肌损伤组血浆 GPBB 水平明显高于非心肌损伤组和对照组,这是由于窒息导致心肌缺氧缺血性损伤,能量代谢障碍,糖原分解和利用加速,使 GPBB 释放入血,因此认为 GPBB 可作为窒息新生儿早期心肌缺血损伤的标志物,具有一定敏感性和特异性。GPBB 的释放与心肌供血状况及其能量代谢状况密切相关,能反映心肌的损害程度^[13]。本研究资料显示,血浆 GPBB 水平随着窒息程度的加重而升高,这与窒息引起心肌损害的病理生理过程是一致的,说明缺氧缺血越重,心肌损伤程度也越重,GPBB 升高越明显。这表明,对窒息新生儿检测 GPBB 水平有助于判断心肌损害的严重程度。

心肌酶 CK-MB、CK、LDH 为心肌细胞的胞浆酶,是检测心肌受损的重要指标^[14],当心肌细胞因缺血、缺氧导致细胞膜通透性改变时,酶从细胞内溢出,导致血清 CK-MB、CK、LDH 水平升高^[15]。本研究窒息组血清 CK-MB、CK、LDH 水平均高于对照组,且重度窒息组明显高于轻度窒息组,表明随着窒息缺氧程度加重,心肌受损的可能性与程度也在增加。本研究发现血浆 NT-proBNP 水平与 GPBB、CK-MB、CK、LDH 呈显著正相关,提示缺氧缺血性心肌损害是导致心功能下降的重要原因,也进一步说明窒息患儿血浆 NT-proBNP 水平的升高与局部心肌缺血性损伤有关;同样,血浆 GPBB 水平与 CK-MB、CK、LDH 呈显著正相关,提示窒息后心肌损害明显,同时也表明 GPBB 水平的升高与窒息后心肌细胞缺氧缺血密切相关。而 GPBB 以其糖原降解代谢关键酶对缺氧、缺血非常敏感的特性,比 CK-MB、CK 等传统指标更能灵敏地反映缺血性心肌损伤^[13]。

综上所述,窒息合并心肌损伤患儿血浆 NT-proBNP、GPBB 水平显著升高,并有随着窒息程度的加重而明显升高的趋势,且两个指标呈显著正相关。故联合检测窒息患儿血浆 NT-proBNP、GPBB 水平能早期反映心功能状态及心肌细胞的氧及血液供给状况,并有助于判断心肌损害严重程度,同时也提高了窒息合并心肌损伤的诊断灵敏度、特异度和准确度,从而为临床及时采取措施保护心肌功能提供依据,

对防止心肌损害继续恶化、改善预后、降低新生儿死亡率具有重要意义。

[参 考 文 献]

[1] Kotaska K, Popelova J, Tiserova M, Telekes P, Vrzanova M, Bronsky J, et al. NT-proBNP and BNP values in cardiac patients with different degree of left ventricular systolic dysfunction[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2006, 150(1):125-130.

[2] Peetz D, Post F, Schinzel H, Schweiqert R, Schollmayer C, Steinbach K, et al. Glycogen phosphorylase BB in acute coronary syndromes[J]. Clin Chem Lab Med, 2005, 43(12):1351-1358.

[3] 金汉珍,黄德珉,官希吉.实用新生儿学[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2003:400-405,600-603.

[4] 曹绪梅,虞人杰.围产期缺氧心肌损害的监测及诊断-附120例临床研究[J].中华围产医学杂志,2005,8(4):272-273.

[5] Rajakumar PS, Vishnu Bhat B, Sridhar MG, Balachander J, Konar BC, Narayanan P, et al. Electrocardiographic and Echocardiographic changes in perinatal asphyxia[J]. Indian J Pediatr, 2009, 76(3):261-264.

[6] Barbosa MM, Nunes MCP, Ribeiro ALP, Barral MM, Rocha MOC. N-terminal proBNP levels in patients with Chagas disease: A marker of systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle[J]. Eur J Echocardiography, 2007, 8:204-212.

[7] Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes[J]. Circulation, 2004, 110(8):3206-3212.

[8] 石军.新生儿窒息心脏收缩功能损害的超声心动图观察及临床意义[J].宁夏医学杂志,2006,28(1):27-29.

[9] 徐孝华,黄国英,陈超,曹云.新生儿窒息后肺动脉高压对心功能影响的研究[J].中国实用儿科杂志,2008,23(9):667-669.

[10] Stejskal D, Lacnak B, Jedelskv L, Stepanova L, Proskova J, Solichova P, et al. Use of glycogen phosphorylase BB measurement with POCT in the diagnosis of acute coronary syndromes. A comparison with the ELISA method[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2007, 151(2):247-249.

[11] 杨雪松,范蓉,王健,朱正美.糖原磷酸化酶 BB 型(GPBB)测定在临床中的应用[J].中华临床医药,2002,3(23):31-32.

[12] 陈铃,朱红枫,魏洪平,陈桃,陈书琴.氨基末端脑钠肽和糖原磷酸化酶同工酶型对充血性心力衰竭患儿的诊断价值[J].实用儿科临床杂志,2008,23(13):1008-1010.

[13] Rabitzsch G, Mair J, Lechleitner P, Noll F, Hofmann U, Krause EG, et al. Immunoenzymometric assay of human glycogen phosphorylase isoenzyme BB in diagnosis of ischemic myocardial injury[J]. Clin Chem, 1995, 41(7):966-978.

[14] 陈光福,蔡茵莎,刘丽辉,黄铁军.新生儿窒息后心肌肌钙蛋白 I 与心肌酶活性的时相变化及其意义[J].中国当代儿科杂志,2002,4(4):281-284.

[15] 孙虹,台虹,王凡,陶瑞,缪红,刘琳.新生儿窒息后血清心肌肌钙蛋白 T 和心肌酶检测结果分析[J].国际检验医学杂志,2006,27(7):603-604.

(本文编辑:王庆红)