doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.03.017

论著·临床研究

前白蛋白及视黄醇结合蛋白对不同窒息程度新生儿肝功能损害的诊断意义

邹芸苏　郭艳　程锐　周晓光　曹兆兰

（南京医科大学附属儿童医院新生儿医疗中心，江苏 南京　210008）

［摘要］　**目的**　探究前白蛋白（PAB）及视黄醇结合蛋白（RBP）对于鉴别轻、重度窒息新生儿的肝损害诊断价值。**方法**　回顾性分析 185 例窒息新生儿，依据 Apgar 评分，分为轻度和重度窒息组，对不同窒息程度早产儿（84 例）、足月儿（101 例）的 PAB、RBP、谷丙转氨酶、谷草转氨酶进行比较，并进行 ROC 曲线分析。**结果**　与轻度窒息组比较，重度窒息组早产儿的谷草转氨酶较高，PAB、RBP 较低（$P<0.05$）；重度窒息组足月儿的 PAB 较低（$P<0.05$）。与治疗前比，治疗后早产儿重度窒息组的 PAB，足月儿轻度窒息组的 AST、PAB 和重度窒息组的 PAB 均明显好转（$P<0.05$）。ROC 曲线显示，前白蛋白对于窒息足月儿、早产儿肝功能损害评价均有较好的灵敏度及特异度。**结论**　前白蛋白可作为评价新生儿窒息肝损害的指标，并可以用于判断窒息程度的不同。　［中国当代儿科杂志，2017，19（3）：337-341］

［关键词］　窒息；肝功能；前白蛋白；视黄醇结合蛋白；新生儿

Diagnostic values of prealbumin and retinol-binding protein for liver damage caused by different degrees of neonatal asphyxia

ZOU Yun-Su, GUO Yan, CHENG Rui, ZHOU Xiao-Guang, CAO Zhao-Lan. Neonatal Intensive Care Unit, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China (Email: 1026290472@qq.com)

Abstract: Objective　To investigate the diagnostic values of prealbumin (PAB) and retinol-binding protein (RBP) for liver damage caused by mild or severe asphyxia. **Methods**　A retrospective analysis was performed on 185 neonates (including 84 premature infants and 101 full-term infants) with asphyxia. Based on the Apgar score, they were divided into two groups: mild asphyxia group (n=150) and severe asphyxia group (n=35). The levels of PAB, RBP, alanine aminotransferase (ALT), and aspartate aminotransferase (AST) were measured and compared. Their diagnostic values for liver damage were evaluated by ROC curve analysis. **Results**　The premature infants in the severe asphyxia group had significantly higher AST level and significantly lower levels of PAB and RBP than those in the mild asphyxia group ($P<0.05$). The full-term infants in the severe asphyxia group had a significantly lower PAB level than those in the mild asphyxia group ($P<0.05$). After treatment, the PAB level was significantly improved in the premature infants in the severe asphyxia group and in the full-term infants in both mild and severe asphyxia group ($P<0.05$). The full-term infants in the mild asphyxia groups also showed a significant improvement in AST level ($P<0.05$). The ROC curve analysis showed that PAB had a good sensitivity and specificity for identifying liver damage caused by mild or severe asphyxia in full-term and preterm infants. **Conclusions**　PAB can be used as an indicator of liver damage caused by asphyxia in neonates, and can be used to assess the degree of asphyxia.　**[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(3): 337-341]**

Key words: Asphyxia; Liver function; Prealbumin; Retinol-binding protein; Neonate

［收稿日期］2016-09-27；［接受日期］2016-12-27
［作者简介］邹芸苏，女，硕士，主治医师。
［通信作者］曹兆兰，女，副主任医师。

新生儿窒息，主要定义为新生儿出生后不能建立正常呼吸而导致的缺氧状态[1]。众所周知，窒息对于新生儿尤其是早产儿的危害是多方面的，严重时可导致心、脑、肝、肾等多器官的衰竭，尤其早产儿发育尚未完善，故窒息亦是新生儿致残以及死亡的重要因素[2]。

由于潜水反射，窒息损害多集中于脑、肾、肺等器官，而肝损害因发生相对较少，在既往的国内研究中罕有涉及。目前一直沿用的评判新生儿窒息肝损害的指标仍为谷丙转氨酶（alanine transaminase, ALT）及谷草转氨酶（aspartate transaminase, AST）等，但灵敏度及特异性较弱[3]。2016 年发表的新生儿窒息多器官损害临床诊断标准解读[4]认为窒息肝损害的标准为 ALT>80 U/L。有报道，血清中的前白蛋白（pre-albumin, PAB）和视黄醇结合蛋白（retinol-binding protein, RBP）是由肝脏分泌、合成的低分子量蛋白，能更灵敏或更准确地反映肝脏疾病的发展和转归[5]。鉴于此，为探寻反映窒息新生儿肝功能损害更为敏感的血液生化指标，本文以窒息新生儿为研究对象，进行不同窒息程度新生儿的前白蛋白、视黄醇结合蛋白、谷丙转氨酶、谷草转氨酶的统计分析比较，并通过 ROC 曲线寻求其诊断价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2015 年 3 月至 2016 年 3 月南京医科大学附属儿童医院新生儿科收治的窒息患儿 185 例（其中早产儿 84 例、足月儿 101 例），诊断参考《实用新生儿学（第 4 版）》Apgar 评分标准[6]。分为轻度窒息组（1 min Apgar 评分 4~7 分）及重度窒息组（1 min Apgar 评分 0~3 分），其中轻度窒息组早产儿 68 例、足月儿 82 例，重度窒息组早产儿 16 例、足月儿 19 例。

排除标准：除外严重先天缺陷、遗传代谢性疾病、重症感染的患儿、除外低蛋白血症、放弃治疗出院的患儿。本研究获得医院伦理委员会批准及家属知情同意。

1.2 研究方法

所有患儿均于出生后 24 h 内入院，并且在治疗前（入院 24 h 内）及治疗 7 d 后分别采集空腹外周静脉血 2 mL（促凝管保存），应用全自动生化仪（1024 型，东京）测定谷丙转氨酶、谷草转氨酶、前白蛋白、视黄醇结合蛋白等。收集患儿出生体重、胎龄、性别及孕母情况等临床资料。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理。计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，计数资料以百分比表示。绘制 ROC 曲线判断最佳诊断值。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料结果比较

84 例窒息早产儿中轻度窒息 68 例、重度窒息 16 例；101 例窒息足月儿，轻度窒息 82 例、重度窒息 19 例。不同窒息程度的早产儿或足月儿之间，性别构成比、出生胎龄、出生体重的差异均无统计学意义（P>0.05）。见表 1。

表 1 不同窒息程度早产儿或足月儿的一般资料

组别	早产儿（n=84）			足月儿（n=101）		
	性别（男 / 女，例）	出生胎龄（$\bar{x} \pm s$, 周）	出生体重（$\bar{x} \pm s$, g）	性别（男 / 女，例）	出生胎龄（$\bar{x} \pm s$, 周）	出生体重（$\bar{x} \pm s$, g）
轻度窒息组	48/20	32.2 ± 2.9	1730 ± 645	59/23	39.5 ± 1.2	3 379 ± 570
重度窒息组	8/8	31.5 ± 2.9	1524 ± 389	13/6	39.1 ± 1.4	3 357 ± 709
t 值	2.47	0.82	1.19	0.09	1.08	0.15
P 值	0.14	0.41	0.24	0.78	0.28	0.88

2.2 窒息早产儿治疗前各指标的比较

与轻度窒息组比较，重度窒息组早产儿的谷草转氨酶较高，PAB、RBP 较低（P<0.05），见表 2。

进一步对谷草转氨酶、前白蛋白、视黄醇结

合蛋白对窒息早产儿肝功能损害的诊断价值进行 ROC 曲线分析，前白蛋白诊断价值最佳，AUC 为 0.987、约登指数为 0.904（P<0.05）；视黄醇结合蛋白 AUC 为 0.768、约登指数为 0.538（P<0.05）；而谷草转氨酶 AUC 为 0.657、约登指数为 0.293（P<0.05）。见图 1、2。

表 2　不同窒息程度早产儿治疗前各指标的比较　（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	ALT (U/L)	AST (U/L)	PAB (g/L)	RBP (mg/L)
轻度窒息组	68	10 ± 7	49 ± 26	92 ± 36	19 ± 6
重度窒息组	16	13 ± 9	67 ± 42	76 ± 30	13 ± 7
t 值		1.43	2.05	2.78	3.73
P 值		0.15	0.04	0.04	0.03

注：[ALT] 谷丙转氨酶；[AST] 谷草转氨酶；[PAB] 前白蛋白；[RBP] 视黄醇结合蛋白。

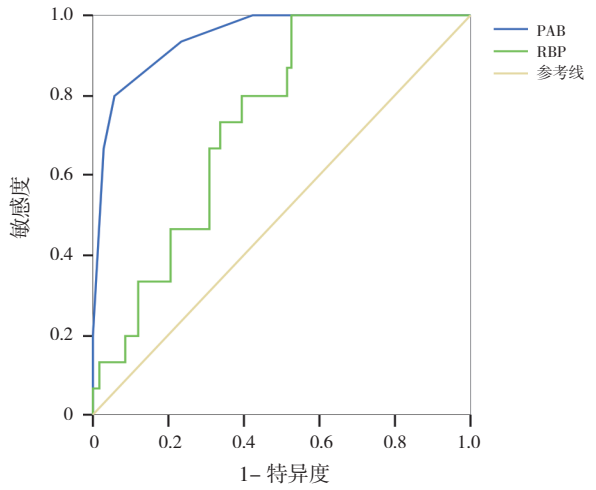

图 1　前白蛋白、视黄醇结合蛋白对窒息早产儿肝功能损害诊断价值的 ROC 曲线

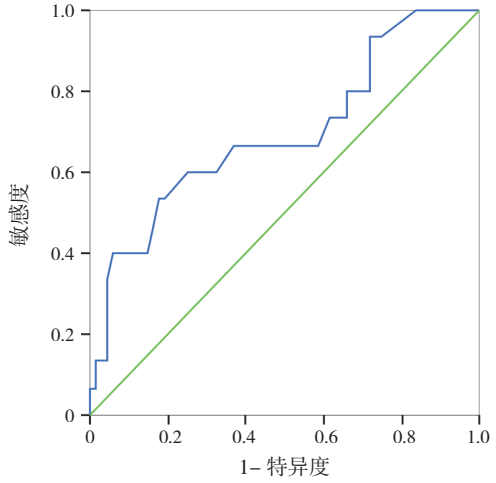

图 2　谷草转氨酶对窒息早产儿肝功能损害诊断价值的 ROC 曲线

2.3　窒息足月儿治疗前各项指标比较

与轻度窒息组的足月儿比较，重度窒息组的 PAB 较低（P<0.05），见表 3。

表 3　不同窒息程度足月儿治疗前各指标比较　（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	ALT (U/L)	AST (U/L)	PAB (g/L)	RBP (g/L)
轻度窒息组	82	28 ± 10	81 ± 25	102 ± 57	22 ± 10
重度窒息组	19	30 ± 10	88 ± 20	90 ± 38	17 ± 7
t 值		0.54	0.45	2.14	2.09
P 值		0.59	0.66	0.04	0.05

注：[ALT] 谷丙转氨酶；[AST] 谷草转氨酶；[PAB] 前白蛋白；[RBP] 视黄醇结合蛋白。

进一步对前白蛋白、视黄醇结合蛋白对窒息足月儿肝功能损害诊断价值进行 ROC 曲线分析，前白蛋白诊断价值较高，AUC 为 0.886、约登指数为 0.606（P<0.05）；视黄醇结合蛋白 AUC 为 0.726、约登指数为 0.391（P<0.05）。见图 3。

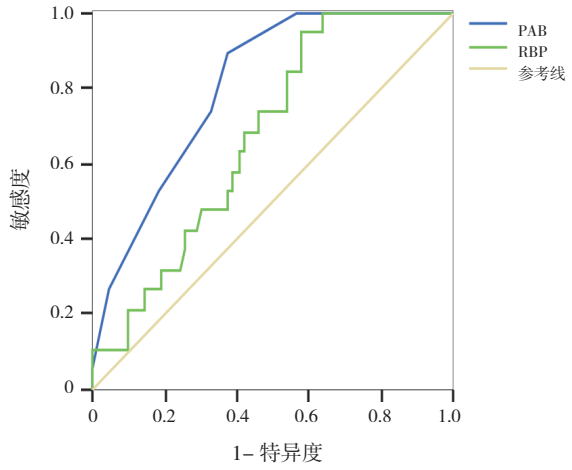

图 3　前白蛋白、视黄醇结合蛋白对窒息足月儿肝功能损害诊断价值的 ROC 曲线

2.4　治疗前后各指标比较

与治疗前比，治疗后早产儿重度窒息组的 PAB，足月儿轻度窒息组的 AST、PAB 和重度窒息组的 PAB 均明显好转（P<0.05），见表 4、5。

表 4　窒息早产儿治疗前后肝功能指标比较　（$\bar{x} \pm s$）

组别	轻度窒息组 (*n*=68)				重度窒息组 (*n*=16)			
	ALT (U/L)	AST (U/L)	PAB (g/L)	RBP (mg/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	PAB (g/L)	RBP (mg/L)
治疗前	10 ± 7	49 ± 26	92 ± 36	19 ± 6	13 ± 9	67 ± 42	76 ± 30	13 ± 7
治疗后	10 ± 6	40 ± 21	72 ± 27	17 ± 7	20 ± 15	39 ± 20	50 ± 20	15 ± 7
t 值	0.58	1.01	3.79	0.73	1.58	3.81	4.02	0.98
P 值	0.79	0.09	0.05	0.86	0.12	0.05	0.01	0.68

注：[ALT] 谷丙转氨酶；[AST] 谷草转氨酶；[PAB] 前白蛋白；[RBP] 视黄醇结合蛋白。

表 5　窒息足月儿治疗前后肝功能指标比较　（$\bar{x} \pm s$）

组别	轻度窒息组 (*n*=82)				重度窒息组 (*n*=19)			
	ALT (U/L)	AST (U/L)	PAB (g/L)	RBP (mg/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	PAB (g/L)	RBP (mg/L)
治疗前	28 ± 10	81 ± 25	102 ± 57	22 ± 10	30 ± 10	88 ± 20	90 ± 38	17 ± 7
治疗后	32 ± 12	41 ± 18	50 ± 22	19 ± 9	29 ± 10	39 ± 12	50 ± 25	16 ± 7
t 值	1.29	4.08	4.29	0.92	1.37	4.52	5.02	0.74
P 值	0.06	0.01	0.01	0.59	0.26	0.05	0.02	0.69

注：[ALT] 谷丙转氨酶；[AST] 谷草转氨酶；[PAB] 前白蛋白；[RBP] 视黄醇结合蛋白。

3　讨论

新生儿窒息后肝、脾、胃及肠道等的血流灌注量均显著减少[7]，而血流灌注不足及复苏后再灌注损伤导致多脏器的损害。窒息后肝脏损害虽在多脏器功能障碍综合征序贯发生中较晚，但亦具有重要临床意义。

窒息可引起肝脏可逆性细胞膜通透性增高，而使胞浆和线粒体释放入血。既往研究表明，97%窒息死亡的新生儿肝脏可见到空泡变性及肝细胞坏死[8]。缺氧可导致肝细胞 ATP 含量下降，白蛋白（albumin, ALB）的产生随之降低，DNA 的合成也受到抑制[9]，进而导致肝细胞变性、坏死，并影响其代谢功能。连志明等[10]的研究显示，轻度窒息新生儿、重度窒息新生儿的血清 ALT、AST 与正常对照组的差异无统计学意义，说明 ALT、AST 等并不能灵敏地反映窒息后的肝损害。另外，AST 作为一种非特异性酶原，在包括心肌在内的多脏器均有表达，因此对于肝损害诊断的特异性较弱。

PAB 及 ALB 仅在肝脏合成，窒息时肝脏血液灌注不足使白蛋白合成减少[11]。由于白蛋白的半衰期较长（半衰期为 12 d），故总蛋白、白蛋白的水平在窒息新生儿早期无明显下降。而 PAB 半衰期为 1.9 d，所以当肝脏受损合成 PAB 减少时，可迅速地在外周血中表现出来，故 PAB 可作为反映肝细胞损害的特异性指标[12]。有研究通过 ROC 曲线得出结论，PAB 异常能准确反映肝功能损害且优于 ALT 和 ALB，检测 PAB 对监测、诊断肝功能损害有重要临床价值[13]。本研究表明，PAB 水平在轻、重度窒息新生儿中的差异有统计学意义，表明 PAB 可以灵敏地反映肝脏的早期损伤。

RBP 为转运视黄醇的蛋白，主要由肝细胞粗面内质网合成，半衰期为 3~12 h，分布在人体血清、脑脊液、尿液等体液中[14]。90%的 RBP 与视黄醇、维生素 A、前白蛋白按 1∶1∶1 结合，以复合物形式存在[15]。当 RBP 与靶细胞表面的受体结合时，复合物解离，视黄醇进入细胞内，游离的 RBP 由肾小球滤出，大部分由近端小管上皮细胞重吸收，并被分解成氨基酸，供体内合成利用，仅有少量从尿中排泄[16]。故 RBP 理论上亦可作为衡量肝功能损害的特异指标，但既往对于此种蛋白研究较少，尤其是窒息后脏器损害方面。当复合物中前白蛋白出现变化时，RBP 亦可灵敏的发生相应改变，这也是本研究的结论之一，虽然其并未显示出更好的灵敏度及特异性。

总之，相对传统的 ALT、AST，前白蛋白具有较好的灵敏度及特异性，约登指数较高，可能作为鉴别不同程度肝功能损害的有力指标，但在推广之前大样本的随机对照研究仍是十分必要的。

［参 考 文 献］

[1] 戴晓梅 , 张伟兰 . 围生期窒息新生儿生化指标检测分析 [J]. 中国误诊学杂志 , 2012, 12(4): 863-864.
[2] 韦秋敏 . 新生儿窒息产科因素分析及防治措施 [J]. 当代医学 , 2013, 19(36): 62.
[3] 马敬娥 , 王林 . 血清视黄醇结合蛋白对早期肝损伤诊断的临床意义 [J]. 当代临床医刊 , 2015, 28(1): 1237.
[4] 全国新生儿窒息多器官损害临床诊断多中心研究协作组 . “新生儿窒息多器官损害的临床诊断标准”解读 [J]. 中华围产医学杂志 , 2016, 19(4): 243-246.
[5] 王娜 , 柳彦梅 . 前白蛋白和视黄醇结合蛋白的测定及临床意义 [J]. 广东化工 , 2015, 42(7): 125.
[6] 叶鸿瑁 . 新生儿窒息 [M]// 邵肖梅 , 叶鸿瑁 , 邱小汕 . 实用新生儿学 . 第 4 版 . 北京 : 人民卫生出版社 , 2011: 222-225.
[7] 邓伟驰 . 全身亚低温治疗新生儿重度窒息的临床疗效分析 [J]. 中国医学创新 , 2016, 13(10): 136-139.
[8] 吕岩 . 新生儿窒息多器官功能损害的临床研究 [J]. 中国卫生标准管理 , 2015, 6(10): 36-37.
[9] Hayashi K, Ochiai T, Ishinoda Y, et al. Relationship between cellular ATP content and cellular functions of primary cultured rat hepatocytes in hypoxia [J]. J Gastroenterol Hepatol, 1997, 12(3): 249-256.
[10] 连志明 , 谢志勇 . 窒息新生儿血清总胆汁酸及前白蛋白变化的临床意义 [J]. 中国小儿急救医学 , 2008, 15(3): 273-275.
[11] Dursun A, Okumus N, Zenciroglu A. Ischemia-modified albumin (IMA): could it be useful to predict perinatal asphyxia[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25(11): 2401-2405.
[12] 樊黎明 , 李凯 , 刘超 . 前白蛋白在新生儿高胆红素血症的临床应用分析 [J]. 医药论坛杂志 , 2015, 36(6): 76-77.
[13] 付志强 , 张玉红 , 谭立明 , 等 . ROC 曲线评价前白蛋白对诊断肝功能损害的临床应用价值 [J]. 实验与检验医学 , 2015, 33(6): 801-803.
[14] 邵君 , 李平 , 于乐成 , 等 . 血清视黄醇结合蛋白在肝损伤中的意义 [J]. 肝脏 , 2015, 20(1): 11-13.
[15] 杨香玉 , 韩爱琴 , 王东明 , 等 . 人视黄醇结合蛋白 4 与肝脏疾病的关系 [J]. 中华医院感染学杂志 , 2016, 26(9): 2157-2160.
[16] Noy N. Signaling by retinol and its serum binding protein[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2015, 93: 3-7.

（本文编辑：俞燕）

·消息·

举办“新生儿生命支持技术高峰论坛”通知

为促进我国新生儿危重病医学的发展以及新生儿生命支持技术的应用与推广，不断提高危重新生儿的抢救水平，《中国当代儿科杂志》编辑部、广州市医学会新生儿科分会、广州市妇女儿童医疗中心（广州市儿童医院）拟于 2017 年 7 月 27~30 日（27 日报到，30 日上午撤离）在广州市联合举办“新生儿生命支持技术高峰论坛”。

本次会议系国家级继续医学教育项目（项目编号：2017-06-03-042；I 类学分 8 分），内容突出生命支持技术的“规范化应用与研究进展”特点，涵盖新生儿临床应用的各种生命支持技术，如常频机械通气、高频振荡通气、无创正压通气、ECMO、CRRT、NO 吸入治疗、亚低温治疗、换血疗法、肺表面活性物质的应用、益生菌疗法、早产儿氧疗、加温湿化高流量氧疗、危重新生儿胃肠外营养、胃肠内营养、脑损伤的干细胞移植治疗、脑血氧监测、振幅整合脑电图的应用、无创心输出量监测、NICU 床旁检测技术等。届时将邀请国内知名新生儿医学领域专家、教授演讲与研讨。

报名办法及注意事项：会务费（含资料费）900 元，食宿统一安排，费用自理。有意参会者请来信、电话或电子邮件联系，并注明联系方式以便发送报到通知。主办方联系地址：广州市人民中路 318 号 广州市儿童医院新生儿科，邮编 510120；联系人和联系方式：唐娟，15302491815，E-mail：moyudaoyuan@163.com；周伟，13928737378，E-mail：zhouwei_pu002@126.com）。

《中国当代儿科杂志》编辑部
广州市医学会新生儿科分会
广州市妇女儿童医疗中心