

新生儿高间接胆红素的变化对血清神经元 特异性烯醇化酶的影响分析

陈赞钢

(广东省英德市妇幼保健院, 广东 英德 513000)

摘要: **目的** 探讨新生儿高间接胆红素(UCB)的变化对神经元特异性烯醇化酶(NSE)的影响及所对应的 NSE 值对新生儿产生的临床影响。**方法** 选取我院 2011 年 10 月~2014 年 10 月儿科病房收治的 61 例高 UCB 患儿作为高胆组, 58 例足月新生儿作为对照组, 测定两组新生儿的 UCB 与 NSE 值, 并在新生儿出生 7 d 后进行新生儿神经行为测定(NBNA)评分。**结果** 高胆组 UCB、NSE 水平均较对照组高, 差异均有统计学意义(P 均 <0.001);高胆组 NBNA 评分显著低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.001$)。经直线相关分析 NSE 含量与 NBNA 评分呈显著负相关($r = -0.881, P < 0.001$)。**结论** 高 UCB 可以引起新生儿的脑损伤, NSE 值可以作为指标来预测高 UCB 对脑损伤的临床影响。

关键词: 高胆红素血症, 新生儿; 神经元特异性烯醇化酶; NBNA 评分

中图分类号: R446.11; R741.04

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2015)01-0029-03

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2015.01.010

Neonatal high unconjugated bilirubin (UCB) changes impact on serum neuron specific enolization enzyme (NSE)

Chen Zangang

(Yingde Maternal and Child Health Hospital, Yingde 513000, Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To explore the impacts of neonatal high unconjugated bilirubin (UCB) changes on neuron specific enolization enzyme (NSE) and the clinical influence of the corresponding NSE value on neonates. **Methods** Sixty-one children with high UCB cared by pediatrics department of our hospital between October 2011 and October 2011 of 61 were chosen as the high UCB group, 58 cases of full-term newborn as control group. Determined the UCB and NSE values of the two groups, 7 days after birth the neonatal behavioral neurological assessment (NBNA) was performed for the two groups. **Results** High UCB group had higher UCB and NSE levels, compared to the control group, there were statistically significant differences ($P < 0.001$), High UCB group had lower NBNA scores than the control group, the comparison between the two groups yielded statistically significant difference ($P < 0.001$). The linear correlation analysis revealed that NSE content had negative correlation with NBNA scores ($r = -0.881, P < 0.001$). **Conclusion** High indirect bilirubin can cause neonatal brain injury, NSE values can be used as a marker to predict the clinical effects of high indirect bilirubin on brain damage.

Key words: hyperbilirubinemia, neonatal; neuron specific enolization enzyme; NBNA score

新生儿高胆红素血症是新生儿时期发病率较高的一类病症,是以间接胆红素(UCB)升高为主,据调查数据^[1]显示在新生儿中的 2/5 万会发生高胆红素血症,特别是在出生后 1 周。研究发现^[2-3],胆红素具有潜在毒性,可损伤心肌、肾脏、呼吸系统、中枢神经系统,尤其对中枢神经系统影响最大,会引起急性胆红素脑病,造成听觉障碍、手足徐动症、眼球运动障碍、牙釉质发育不全(核黄疸三联症)和智力低下等神经系统后遗症,严重者甚至死亡,影响新生儿的发育,其致残率及致死率较大,因此通过指标来检测其值,并及早地预防与干预尤为重要。神经元特异性烯醇化酶(NSE)是反映脑组织中枢神经系统损伤的理想标志物^[4],它特异定位于神经元及神经内分泌细胞中,是中枢神经系

统损伤的敏感和特异性指标,可用来判断脑损伤的程度和预后,因此根据 NSE 值来监测血清 UCB 值,对新生儿高胆红素血症及早地干预。本文研究新生儿高 UCB 的动态变化对 NSE 的影响,结果报告如下:

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2011 年 10 月~2014 年 10 月我院新生儿病房所收治的以 UCB 升高为主的高胆红素血症新生儿 61 例作为研究对象(高胆组),其中男 36 例,女 25 例,体重均在 2.4~4.2 kg,30 例为剖宫产生产,31 例为顺产。另外选取 58 例足月新生儿作为对照组,所有新生儿均排除存在家族听力障碍史、围生期耳毒性药物使用史、新生儿窒息史、颅内感染、先天畸形、宫内感染、遗传代谢病及严重心肺疾病。两组间

胎龄、性别、日龄、出生体重、产式等方面差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集与处理 对所有 61 例患儿及 58 例足月新生儿入院后采取静脉采血 3 ml,置于无抗凝干燥管中静置 30 min,标本于 1 h 内采用离心机(3 000 r/min)离心 10 min,分离后采用重氮法准确测定 UCB 值,用 BECKMANCX9 全自动生化分析仪测定,留取血清 1 000 μ l,在 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存待检,溶血标本除外。并且按照所测得的 UCB 值将高间胆组分为轻度组 23 例;UCB 在 220.6~256.5 μ mol/L,中度组 21 例;UCB 在 256.6~342.0 μ mol/L,重度组 17 例;UCB>342.0 μ mol/L。

1.2.2 血清 NSE 测定 采用瑞士 CanAg 公司生产的 NSE 酶联试剂盒,美国 BIO-rad 公司生产 550 型酶标仪,采用酶联免疫吸附法(ELISA),严格按照试剂盒操作说明书测定血清 NSE 含量。

1.2.3 新生儿神经行为测定(NBNA)评分 由经专门培训合格的新生儿医师专人负责,于生后第 7 d 测评。新生儿行为神经能力测评项目包括:新生儿行为能力 6 项,主动肌张力 4 项,被动肌张力 4 项,原始反射 3 项,一般估计 3 项。每项按 0、1、2 分计,20 项满分为 40 分,<35 分为异常,35~36 分为临界异常,>36 分为正常^[5]。

1.2.4 统计学方法 采用统计软件 SPSS 16.0 进行统计分析,测得数据以($\bar{x} \pm s$)表示,两个样本均数的比较采用 t 检验,多个样本均数间比较用方差分析和 SNK 检验,两因素间的相关性采用直线相关与回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同程度高间胆组 UCB、NSE 水平与 NBNA 评分情况 与对照组比较,高间胆组的 UCB 值均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.001$);中度组高于轻度组,差异有统计学意义($t = 11.523, P < 0.001$);重度组高于中度组,差异有统计学意义($t = 10.337, P < 0.001$)。高间胆新生儿 NSE 浓度明显高于对照组,两组比较,差异有统计学意义($P < 0.001$),中度组高于轻度组($t = 5.964, P < 0.001$),中度组与重度组之间差异无统计学意义($t = 1.721, P > 0.05$);高间胆组新生儿 NBNA 评分显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.001$),中度组与轻度组之间差异无统计学意义($t = 0.207, P > 0.05$),中度组与重度组之间差异有统计学意义($t = 4.932, P < 0.05$),见表 1。

2.2 NBNA 评分与 NSE 值的相关性分析 根据各组的 NSE 值与 NBNA 评分作相关性分析,可以得出足月高间胆新生儿 NBNA 评分与 NSE 含量呈负相关性($r = -0.881, P < 0.001$),由此建立的回归方程: $Y = 40.979 - 0.205X$ (X 为 NSE 值, Y 为 NBNA 评分)。

3 讨论

新生儿高胆红素血症是新生儿出生后常见的疾病,尤其是出生 1 周,以 UCB 升高为主。胆红素会影

响机体的发育,主要危害为 UCB 通过血脑屏障进入脑脊液,与神经细胞结合使线粒体功能障碍及胞内 Ca^{2+} 超载,导致神经细胞凋亡^[6-7],临床可引起多种神经系统后遗症,影响身体的各个系统,如心肾系统、呼吸系统、中枢神经系统等,尤其是对中枢神经系统会产生潜在的毒性,影响智力、运动等的发育,因此采取合适的指标检测进而进行干预尤为重要。

表 1 不同程度高间胆组 UCB、NSE 水平与 NBNA 评分比较

组别	<i>n</i>	UCB (μ mol/L)	NSE (μ g/L)	NBNA 评分
对照组	58	66.35 \pm 10.22	13.96 \pm 3.57	38.99 \pm 0.97
高间胆组	61			
轻度组	23	243.06 \pm 11.02	20.54 \pm 6.21	35.23 \pm 1.08
中度组	21	298.56 \pm 20.03	33.21 \pm 7.85	35.14 \pm 1.75
重度组	17	363.03 \pm 20.01	37.99 \pm 9.28	32.70 \pm 1.16
<i>F</i>		2832.24	98.770	160.110
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

据研究发现 NSE 是反映脑组织中中枢神经系统损伤的理想标志物,通过测定 NSE 含量来监测胆红素的含量,因此临床多采用 NSE 来测定胆红素对大脑的损伤。NSE 是 YY 形式的烯醇化酶同工酶,特异性存在于神经元及神经内分泌细胞中,占脑内可溶性蛋白的 1.5%^[8-9]。健康成人血清中的 NSE 含量非常低,正常成人的 NSE 含量在 13 ng/L 以下。大量研究表明^[8],神经细胞损伤后,NSE 释放到 CSF 并透过血脑屏障入血,血清 NSE 水平与脑损伤(脑血管病性、感染性或外伤性)的严重程度及病情发展、预后密切相关^[10-11]。当高胆红素时,NSE 水平升高,在本实验中,随着 UCB 浓度的升高,NSE 含量也相应地升高。

NBNA 评分是新生儿行为神经能力测评项目,可全面评价新生儿神经行为发育水平,研究显示^[12],其对早期发现新生儿脑功能异常敏感性高、特异性强。现有学者发现,对判断胆红素脑损伤效果较好,可用于胆红素脑损伤的诊断^[13],在本实验中,随着 NSE 含量增高,NBNA 评分呈下降趋势,高间胆新生儿 NBNA 评分与 NSE 含量呈负相关性($r = -0.881, P < 0.001$)。根据 NBNA 评分可以看出在正常新生儿时,脑不存在损伤,行为正常;高胆红素时,行为是介于临界异常与异常的,据此可以判断这时脑存在损伤,影响了中枢神经系统。

综上所述,当高 UCB 时,NSE 水平升高,高间胆新生儿 NBNA 评分与 NSE 含量呈负相关性,提示随着 UCB 升高,NSE 水平逐渐升高的同时,NBNA 评分下降,脑组织及中枢神经系统存在损伤,影响了新生儿的发育及各项行为能力。因此可以根据 NSE 的含量测定对高 UCB 患儿进行干预。

参考文献:

- [1] 董玉斌,曹亚芹,王瑞丽,等.新生儿高间胆胆红素血症血清 NSE 含量及脑干听觉诱发电位变化及意义[J].现代预防医学,2011,38(11):2027-2028,2030.

(下转第 34 页)

度组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 白花九里明高浓度组的 QRS 波振幅与正常对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。PQ 间期: 白花九里明低浓度

组和高浓度组的 PQ 间期与正常对照组和普奈洛尔组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 普奈洛尔组的 PQ 间期明显小于正常对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 白花九里明提取液对小鼠心电图影响的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	心率 (次/分)	P 波		QRS 波		PQ 间期
		时限(s)	振幅(mV)	时限(s)	振幅(mV)	
正常对照组	554.33±21.34	0.031±0.003	0.040±0.005	0.046±0.002	0.228±0.188	0.034±0.034
普奈洛尔组	486.44±21.21	0.020±0.000	0.031±0.004	0.046±0.002	0.172±0.017	0.024±0.001
白花里明低浓度组	555.44±30.68	0.024±0.004	0.027±0.006	0.049±0.004	0.158±0.023	0.028±0.005
白花里明高浓度组	465.67±39.77	0.023±0.003	0.025±0.000	0.049±0.003	0.189±0.014	0.027±0.004

3 讨论

在正常情况下, 心脏起搏点的自动节律性活动控制着整个心脏跳动节律^[6]。本实验结果显示: 白花九里明低浓度组的心率与正常对照组比较差异无统计学意义, 而白花九里明高浓度组的心率明显慢于正常对照组和白花九里明低浓度组。提示白花九里明达到一定用量时有减慢心脏起搏点的作用, 出现心率减慢的现象。

P 波是两心房的去极化波, QRS 波是两个心室的去极化波; 去极化的高低会影响收缩力的强弱^[6]。本实验结果显示: 白花九里明低浓度组和高浓度组的 P 波振幅明显小于正常对照组、白花九里明低浓度组的 QRS 波振幅明显小于正常对照组, 提示白花九里明能降低心房和心室收缩力的作用(这与王杉等^[5]研究的结果一致; 白花九里明低浓度组和高浓度组的 P 波时限、QRS 波时限、PQ 间期与正常对照组比较差异无统计学意义, 提示白花九里明不缩短心房和心室去极化时间, 而白花九里明减慢心率的作用可能是通过延长心房和/或心室的复极化时间造成的。

本研究表明, 白花九里明具有减慢心脏起搏点的

节律、降低 P 波和 QRS 波振幅, 从而引起心率减慢、心收缩力减弱; 白花九里明不影响心脏去极化时间, 但很有可能是通过延长心脏复极化时间使心率减慢, 这一问题有待于今后的进一步研究。

参考文献:

- [1] 广西卫生厅. 广西本草选编(上册)[M]. 南宁: 广西人民出版社, 1974: 924—925.
- [2] 贾敏如, 李星炜. 中国民族药志要[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2005: 99.
- [3] 青桂玲, 潘海涛, 韦菊柳, 等. 大头艾纳香提取液对小白鼠离体子宫收缩活动的影响[J]. 右江民族医学院学报, 2011, 33(6): 755—757.
- [4] 王杉, 青桂玲, 韦颖, 等. 白花九里明提取液对小鼠出血时间、凝血时间和血小板数量的影响[J]. 广东医学, 2012, 33(9): 1228—1230.
- [5] 王杉, 青桂玲, 潘海涛, 等. 白花九里明提取液对蟾蜍离体灌流蛙心收缩力和心率的影响[J]. 中外医学研究, 2012, 10(4): 3—4.
- [6] 朱大年, 王庭槐, 罗自强, 等. 生理学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 110—115.

收稿日期: 2014—10—29; 修回日期: 2014—11—13

(上接第 30 页)

- [2] 赵智勇, 徐玉华, 吴奇中, 等. 足月新生儿高未结合胆红素血症血清神经元特异性烯醇化酶与 γ -谷氨酰转移酶含量变化及其关系[J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2011, 17(3): 192—194.
- [3] 郑志雄, 陈霆, 黄金樱. 前白蛋白和神经元特异性烯醇化酶在新生儿高胆红素血症中的表达[J]. 广东医学, 2011, 32(20): 2697—2698.
- [4] 何俊英. 血清神经元特异性烯醇化酶与 S100BB 蛋白在新生儿高胆红素血症中的应用[J]. 中国卫生检验杂志, 2009, 19(6): 1355—1356.
- [5] 袁传顺, 陈吉庆, 陆超, 等. 高胆红素血症新生儿血清神经元特异性烯醇化酶水平变化及意义[J]. 海南医学, 2009, 20(7): 4—7.
- [6] 金晓秋, 曲书强. 新生儿高胆红素血症血清神经元特异性烯醇化酶检测临床意义分析[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(6): 1029—1031.
- [7] 靳国伟, 韩世波, 陈跃平. 神经元特异性烯醇化酶的临床应用研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志, 2013, 18(3):

189—191.

- [8] 王冬菊, 肖昕, 肖小敏. 黄疸新生儿血清神经元特异性烯醇化酶和脑干听觉诱发电位变化及其临床意义[J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(14): 1108—1111.
- [9] 锡霞, 陈彤. 血清神经元特异性烯醇化酶与小儿相关疾病研究新进展[J]. 临床荟萃, 2009, 24(20): 1837—1838.
- [10] 徐志威, 张海燕, 李远媚, 等. 高胆红素血症新生儿血清神经元特异性烯醇化酶水平变化的意义[J]. 中国医学创新, 2013, 10(32): 149—150.
- [11] 余楠, 韦红. 新生儿胆红素脑病早期诊断的研究进展[J]. 重庆医学, 2010, 39(17): 2381—2384.
- [12] 刘辉, 朱红岩, 茆康卫, 等. 高胆红素血症新生儿血清神经元特异性烯醇化酶的变化及临床意义[J]. 华西医学, 2009, 24(11): 2890—2892.
- [13] 陈兴月. 重症高胆红素血症新生儿血清神经元特异性烯醇化酶和头颅 MRI 检查的意义[J]. 广东医学, 2014, 23(20): 3231—3233.

收稿日期: 2014—12—18; 修回日期: 2014—12—23