

缺血缺氧脑病患儿脑血流动力学及脐血 BNP、NGF、NSE 水平研究

黄润英, 蔡强, 郑巍

(宜宾市第二人民医院儿科, 四川 宜宾 644099)

【摘要】 目的 探讨缺血缺氧脑病(HIE)患儿脑中央动脉血流动力学变化,并分析患儿脐血脑钠肽(BNP)、神经生长因子(NGF)、神经特异性烯醇化酶(NSE)水平和神经评定(NBNA)评分的相关性。方法 选取2015年6月至2016年5月宜宾市第二人民医院儿科收治的45例HIE新生儿(观察组)和33例健康新生儿(对照组)为研究对象,采用彩色多普勒检测脑中央动脉血流动力学指标,采用酶联免疫吸附实验(ELISA)法检测脐血BNP、NGF、NSE水平,分析HIE新生儿脐血BNP、NGF、NSE水平与NBNA评分的相关性。结果 观察组患儿脑动脉中央支平均峰流速(V_m)为 (9.28 ± 2.57) cm/s,阻力指数(RI)为 (0.62 ± 0.11) ,对照组脑动脉中央支 V_m 为 (13.74 ± 2.38) cm/s,RI为 (0.48 ± 0.09) ,两组比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$);观察组患儿脐血BNP、NGF及NSE水平分别为 (268.51 ± 67.11) ng/L、 (174.72 ± 18.34) ng/L和 (87.78 ± 23.56) μ mol/L,观察组患儿NBNA评分为 (34.81 ± 5.86) 分;对照组患儿脐血BNP、NGF及NSE水平分别为 (139.73 ± 44.86) ng/L、 (218.48 ± 19.89) ng/L和 (20.03 ± 5.43) μ mol/L,NBNA评分为 (38.43 ± 2.61) 分,两组比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$);观察组患儿脐血BNP、NSE水平与NBNA评分呈显著负相关($r = -0.416, -0.381, P < 0.05$),而NGF水平与NBNA评分呈显著正相关($r = 0.321, P < 0.05$);对照组新生儿脐血BNP、NSE及NGF水平与NBNA评分均无明显相关性($r = -0.336, 0.236, -0.162, P > 0.05$)。结论 脑中央动脉血流动力学和脐血BNP、NGF、NSE水平对HIE的诊断和病情判断具有重要价值,临床上可根据具体情况进行监测随访。

【关键词】 缺血缺氧脑病;新生儿;血流动力学;脑钠肽;神经生长因子;神经评定评分

【中图分类号】 R725.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)20-3325-03

Cerebral hemodynamics and BNP, NGF and NSE levels in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy.

HUANG Run-ying, CAI Qiang, ZHENG Wei. Department of Pediatrics, Yibin Second People's Hospital, Yibin 644099, Sichuan, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the change of cerebral hemodynamics of middle cerebral artery in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) and analyze the correlation of umbilicus blood brain natriuretic peptide (BNP), nerve growth factor (NGF), neuronal specific enolase (NSE) levels and neonatal behavioral neurological assessment (NBNA) score. **Methods** A total of 45 newborn infants with HIE (observation group) and 33 healthy newborn infants in Department of Pediatrics of Yibin Second People's Hospital from Jun. 2015 to May 2016 were enrolled in this study. The cerebral hemodynamics of middle cerebral artery was detected by color Doppler ultrasound, and the levels of umbilicus blood BNP, NGF, NSE were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The correlation of BNP, NGF, NSE levels and NBNA scores was analyzed. **Results** The mean velocity (V_m) of middle cerebral artery and resistance index (RI) were respectively (9.28 ± 2.57) cm/s and (0.62 ± 0.11) in the observation group versus corresponding (13.74 ± 2.38) cm/s and (0.48 ± 0.09) in the control group ($P < 0.05$). The levels of BNP, NGF, NSE and NBNA score were respectively (268.51 ± 67.11) ng/L, (174.72 ± 18.34) ng/L, (87.78 ± 23.56) μ mol/L and (34.81 ± 5.86) in the observation group versus corresponding (139.73 ± 44.86) ng/L, (218.48 ± 19.89) ng/L, (20.03 ± 5.43) μ mol/L and (38.43 ± 2.61) in the control group ($P < 0.05$). There was a negative correlation between the levels of BNP, NSE and NBNA score ($r = -0.416, -0.381; P < 0.05$) and a positive correlation between the level of NGF and NBNA score ($r = 0.321, P < 0.05$) in the observation group. There was no significant correlation between the levels of BNP, NSE, NGF and NBNA score in the control group ($r = -0.336, 0.236, -0.162; P > 0.05$). **Conclusion** Cerebral hemodynamics of middle cerebral artery and the levels of BNP, NGF, NSE in umbilicus blood are important in clinical diagnosis and evaluating the severity of HIE.

【Key words】 Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE); Neonates; Cerebral hemodynamics; Brain natriuretic peptide (BNP); Nerve growth factor (NGF); Neonatal behavioral neurological assessment (NBNA)

缺血缺氧脑病(hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)是由于脐带打结、胎盘异常、宫内感染、先天性心脏病及外伤等围生期窒息因素引发的脑神经系统损伤性疾病,是造成新生儿死亡以及神经发育障碍的重

要原因,给社会和患儿家庭带来巨大负担^[1]。据调查,足月新生儿中HIE的发病率为1%~3%^[2],其中约25%的患儿会出现明显的神经精神后遗症,严重影响患儿成长发育。目前对于HIE的诊断主要以病史及临

床表现为依据,缺乏客观评估病情的准确依据。随着影像技术的发展,颅脑超声检查逐渐成为新生儿颅脑疾病早期筛查的重要方法。此外,多种生物因子,如脑钠肽(BNP)、神经生长因子(NGF)、神经特异性烯醇化酶(NSE)等在新生儿HIE的发生和发展过程中具有重要作用^[3]。本研究对45例HIE新生儿脑中央动脉血流动力学指标、脐血BNP、NGF、NSE水平以及NBNA评分进行检测,并与33例健康新生儿进行比较,分析HIE新生儿早期脑中央动脉血流动力学指标以及脐血BNP、NGF、NSE水平变化,为临床HIE的诊断和病情评估提供科学依据,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年6月至2016年5月在宜宾市第二人民医院儿科治疗的45例HIE新生儿为观察组,所有患儿均符合中华医学会儿科学组制定的《新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准》^[4]。观察组患儿中男婴29例,女婴16例;胎龄37~42周,平均(39.26±1.85)周;出生体质量2 783~4 025 g,平均(3561±447)g。另选取同期在我院分娩的健康足月新生儿33例为对照组,其中男婴21例,女婴12例;胎龄38~41周,平均(38.76±1.96)周;出生体质量2 875~4 050 g,平均(3462±432)g;Apgar评分均为10分。所有新生儿均排除先天性脑畸形、宫内感染、宫内陈旧性损伤、产伤以及机体发育不良等非HIE因素引起的脑部异常。两组新生儿在性别、胎龄、出生体重等一般资料方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核通过,所有新生儿家属均知情同意。

1.2 观察指标与检测方法

1.2.1 脑血流动力学指标检测 采用2010-II型便携式彩色多普勒超声诊断仪(TCD,德国西门子公司生产)于出生后24 h内对新生儿进行检查。新生儿均处于睡眠或静息状态下,从双侧颞叶做水平探查,保持脑中央动脉与超声束呈小于15°的夹角,经前卤做矢状和冠状切面扫描;启动频谱多普勒对脑中动脉平均峰流速(Vm)以及阻力指数(RI)等参数分别进行测定。

1.2.2 血液指标检测 两组新生儿娩出后未断脐带前采集脐动脉血3 mL,放置于一次性采血管中,4℃静置30 min,然后以3 000 r/min离心10 min,收集血清置于-80℃冰箱保存备用。采用双抗夹心酶联免疫吸附实验(ELISA)法对血清中BNP、NGF及NSE水平进行检测,其中BNP检测试剂盒购自美国IC Assay公司,NGF检测试剂盒购自美国DSL公司,NSE检测试剂盒购自美国RB公司,研究中所有实验操作均由专人严格按照说明书进行。

1.2.3 NBNA评分测定 所有新生儿均于出生后第7天由经验丰富医师完成NBNA评分测试,检测环境要求安静、半暗,环境温度在22℃~27℃;检测时间在喂奶后1 h,测试总时间为10 min,NBNA评分共

分5部分,20个基本项目,评分总分为40分。

1.3 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件进行数据分析,计量资料以均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,相关性分析采用Pearson分析,均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组新生儿超声扫描影像比较 观察组患儿脑实质回声弥漫性增强,部分患儿可波及双侧脑半球;脑结构呈毛玻璃样改变,清晰度降低,脑室周围白质水肿,脑容积增大,脑室和脑沟裂受压。对照组新生儿脑实质密度中等,脑沟回清晰,两侧脉络丛规则,脑室边缘清晰(图1、图2)。

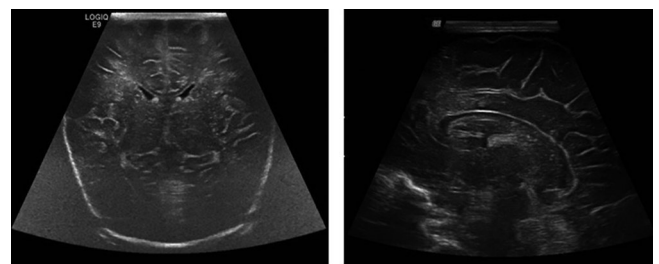


图1 正常新生儿颅脑超声扫描图像

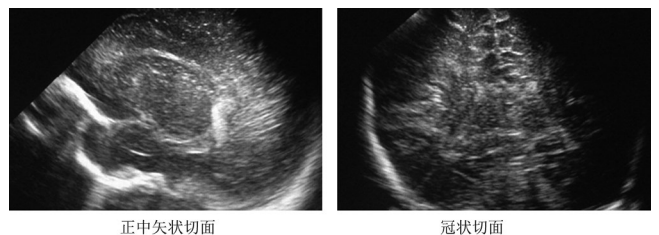


图2 缺氧缺血脑病患儿颅脑超声扫描图像

2.2 两组新生儿脑动脉中央支血流动力学比较 与对照组比较,观察组患儿脑动脉中央支Vm明显降低,RI明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组新生儿脑动脉中央支血流动力学比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Vm (cm/s)	RI
观察组	45	9.28±2.57	0.62±0.11
对照组	33	13.74±2.38	0.48±0.09
t 值		4.694	3.923
P 值		0.000	0.001

2.3 两组新生儿脐血BNP、NGF以及NBNA评分比较 观察组患儿脐血BNP、NSE水平明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);而脐血NGF水平及出生第7天NBNA评分均明显低于对照组($P<0.05$),差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组新生儿脐血BNP、NGF、NSE水平及NBNA评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	BNP (ng/L)	NGF (ng/L)	NSE (μ mol/L)	NBNA评分
观察组	45	268.51±67.11	174.72±18.34	87.78±23.56	34.81±5.86
对照组	33	139.73±44.86	218.48±19.89	20.03±5.43	38.43±2.61
t 值		9.560	13.670	22.611	4.347
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 两组新生儿脐血BNP、NGF、NSE水平与NBNA评分的相关性 观察组新生儿脐血BNP、NSE水平与NBNA评分呈负相关($P<0.05$),而NGF水平与NBNA评分呈正相关($P<0.05$);对照组新生儿脐血BNP、NSE与NBNA评分呈负相关,NGF水平与NBNA评分呈正相关,但相关性均不显著($P>0.05$),见表3。

表3 两组新生儿脐血BNP、NGF、NSE水平与NBNA评分的相关性[r(P)]

组别	BNP	NGF	NSE
对照组	-0.336 (0.056)	0.236 (0.186)	-0.162 (0.156)
观察组	-0.416 (0.004)	0.321 (0.031)	-0.381 (0.010)

3 讨论

围产期窒息是导致HIE的最主要原因,可引起新生儿脑血流灌注降低,血流动力学紊乱等病理改变^[5-7]。新生儿对脑血流尚无完善的自主调节机制,脑血管调节出现障碍时会造成脑动脉压、血流量异常和脑部供血不足,最终发生缺血缺氧性脑病^[8-9]。加强新生儿脑血流动力学监测,对预防HIE的发生,降低脑损伤程度具有极其重要的作用^[10]。本研究采用经颅彩色多普勒超声对HIE患儿脑血流动力学参数进行观察,具有省时方便、安全可靠等优点,且可实现对危重患儿的连续监测,从而更好了解病情。研究结果显示观察组HIE患儿脑中央动脉Vm明显低于对照组健康新生儿,且观察组患儿RI也显著高于对照组新生儿;提示HIE患儿存在脑血流参数异常,脑血流量减少、颅内压升高是新生儿脑血流灌注降低、脑部缺血缺氧损伤的重要病理表现,故纠正脑血流动力学紊乱有助于改善HIE新生儿脑损伤程度。

BNP是心室肌细胞分泌的一种多肽类激素,是反映心功能的敏感指标,研究发现,BNP在心肌损伤、心衰等心血管疾病诊断中有较高参考价值^[11]。HIE新生儿发病过程中由于缺血再灌注和氧自由基的大量生成,不仅会造成中枢神经系统损伤,还会影响患儿心肌功能,造成患儿BNP水平异常^[12]。孙艳兰等^[13]研究发现,HIE患儿及窒息新生儿血清中BNP水平显著高于正常新生儿,说明血清BNP检测对新生儿HIE病情诊断具有一定参考价值。NGF是重要的神经活性物质,既具有神经营养因子作用,还能够促进受损神经元再生,对神经元的分化、生长发育、再生及突触的重构发挥调控作用,从而改善受损神经元的病理状态^[14]。此外,NGF还能够促进神经血管形成,改善神经组织的血供状态,对缺血缺氧所导致的神经损伤具有重要修复和保护作用。NSE是一种酸性可溶性蛋白,其大量存在于中枢神经的神经元细胞及其内分泌细胞中。正常情况下,体液中NSE含量极少,当存在脑损伤时,神经组织崩解破坏,导致NSE进入血液和脑脊液中,使得体液NSE水平升高^[15]。大量研究表明,血清中NSE水平能够在一定程度上反映中枢神经的受损程度^[16]。

NBNA评分是由我国婴幼儿早期教育专家鲍秀兰教授建立的测试新生儿行为能力的检查项目,该测

试方法通过了解新生儿的行为能力,从而及早发现脑损伤,便于早期干预和防治伤残,且对新生儿颅脑损伤的诊断和病情评估具有重要价值^[17-18]。本研究结果显示,观察组患儿脐血BNP、NSE水平明显高于对照组,而NGF水平和NBNA评分则显著低于对照组,证实HIE患儿存在心肌功能损伤和神经损伤。相关性分析发现,观察组HIE患儿脐血BNP、NSE水平与NBNA评分呈显著负相关,脐血NGF水平与NBNA评分则呈显著正相关,说明随着病情加重,HIE新生儿心肌损伤和神经损伤的程度也越重。

综上所述,HIE患儿存在脑血流动力学异常和BNP、NGF、NSE水平改变,临床上可通过检测脑动力学指标和脐血BNP、NGF、NSE水平更好诊断和评估HIE病情,降低HIE后遗症的发生率。

参考文献

- 杜立树,平龙玉,张曼俐. 缺血缺氧性脑病新生儿免疫功能的变化及临床意义分析[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(3): 395-398.
- 王娜,张遇乐,关步云. 大脑中动脉中央支血流动力学评价新生儿缺血缺氧性脑病[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(8): 1199-1202, 1206.
- 龚小伟. 血清脂联素在新生儿缺血缺氧性脑病中的诊疗价值[J]. 中华全科医学, 2014, 12(1): 90-92.
- 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]. 中华儿科杂志, 2005, 43(8): 584.
- 陈丽荣,张步林,程立雪,等. 彩色多普勒超声在新生儿缺血缺氧性脑病中的临床应用[J]. 华夏医学, 2012, 25(2): 162-165.
- Nasiell J, Papadogiannakis N, Löf E, et al. Hypoxic ischemic encephalopathy in newborns linked to placental and umbilical cord abnormalities [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(5): 721-726.
- 谭静,刘军,张文军,等. 多普勒超声评价晚孕和临产前脐带绕颈胎儿大脑中动脉血流动力学与围生儿临床结局[J]. 四川医学, 2015, 36(11): 1514-1517.
- 吴慧娟,张新书,姜凡. 早产儿窒息早期脑血流动力学变化及意义[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(7): 797-799.
- 邓刚,胡海燕,杨华英. 窒息新生儿血小板参数与脑血流动力学变化的关系及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(30): 4938-4939.
- Dehaes M, Aggarwal A, Lin PY, et al. Cerebral oxygen metabolism in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy during and after therapeutic hypothermia [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2014, 34(1): 87-94.
- 王捷荣,李咏梅. 窒息性肾损伤新生儿尿神经生长因子-1、视黄醇结合蛋白、肌酐水平变化的临床意义[J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(8): 90-92.
- 朱芮,聂珍红,赵东赤. 脑钠肽对新生儿窒息后心肌损伤诊断的临床研究[J]. 中国新生儿科杂志, 2015, 30(3): 178-182.
- 孙艳兰,张瑞瑞,张慕玲. 足月儿与早产儿血清CK-MB、MYO、BNP、cTnI水平变化及其临床意义[J]. 中国妇幼健康研究, 2016, 27(7): 792-795.
- 郭予雄,钟敏泉,翟琼香,等. NSE、MBP和S-100 β 蛋白在重症EV71脑炎中的临床应用价值[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(19): 3192-3195.
- 李菲,房欣娟,刘宾. 脐血中神经特异性烯醇化酶含量检测的临床意义[J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(6): 730-731.
- 范倩倩,王少华,杨芹. 窒息新生儿血清炎症因子及振幅整合脑电图动态监测的临床意义[J]. 中国新生儿科杂志, 2015, 30(5): 321-325.
- 李彩英,李雅秋,孟宪萍,等. 早期干预对缺血缺氧性脑病患儿神经生长因子水平及NBNA评分的影响[J]. 实用预防医学, 2014, 21(1): 87-88.
- 靖芳,李芳君. 脐血神经生长因子及新生儿行为神经评分与新生儿窒息的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(4C): 1335-1338.

(收稿日期:2017-03-24)