

新生儿缺氧缺血性脑病血清 S-100B 蛋白与 NBNA 评分动态监测的临床研究

柳和华¹ 李芳君^{1,2△}

(1 石河子大学医学院 新疆 石河子 832000; 2 石河子大学医学院第一附属医院 新疆 石河子 832000)

摘要 目的:观察新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)血清 S-100B 蛋白的动态变化规律,探讨其在 HIE 早期诊断中的价值,以及其浓度变化与病情严重程度及预后的关系。同时研究围产期高危因素以及 NBNA 评分在 HIE 发生发展与预后中的作用。方法:30 例住院正常新生儿作为对照组,于出生后采血,55 例 HIE 患儿(HIE 组)分别于出生后 1 天、2 天、7 天采血,采用酶联免疫吸附试验、双抗体夹心法检测。收集并分析两组围产期相关资料。HIE 组并于采血同时进行 NBNA 评分。结果:(1)HIE 患儿生后第一天与第二天血清 S-100B 蛋白浓度明显高于对照组($P < 0.05$),生后第七天轻度 HIE 与对照组比较没有统计意义,中、重度 HIE 与对照组比较有统计学意义。(2)生后第一天与第二天不同病情组 HIE 患儿 NBNA 评分相互比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),第七天轻、中和重度患儿 NBNA 评分 < 35 分的患儿分别占 33.3%, 47.1%, 100%。结论:动态监测 HIE 患儿血清 S-100B 蛋白浓度和 NBNA 评分的变化,对 HIE 的早期诊断,严重程度的判断以及预后的估计有重要意义。

关键词:新生儿缺氧缺血性脑病;S-100B 蛋白;NBNA 评分

中图分类号:R722 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)02-289-04

Clinical study of dynamic monitoring of serum S-100B protein levels in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy

LIU He-hua¹, LI Fang-jun^{1,2△}

(1 Medical College of Shihezi University, Shihezi 832000, China;

2 The First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi 832000, China)

ABSTRACT **Objectives:** To investigate the clinical value of S-100B and NBNA score on neonatal with hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) in early judgment and prognosis, and to study the clinical significance of perinatal stage high risk factor. **Methods:** 30 cases of normal neonates as control group, The serum S-100B concentrations were detected in 55 asphyxia newborn at 1st day, 2nd days and 7th days after birth. Carrying out NBNA score. at the same time. S - 100 protein was measured dynamically by ELASA. Collecting and analyzing perinatal stage correlated information. **Results:** (1) The levels of serum S-100B in newborns with HIE were obviously higher than that in control group at 1st day and 2nd days ($P < 0.05$), No significant differences were observed in the slight pathological change group as compared with the levels of control group at 7th days ($P > 0.05$). (2) To compare NBNA score in newborns with HIE, there was still significantly different between the different pathogenetic condition at 1st day and 2nd days ($P < 0.05$). At 7th days, NBNA score < 35 was 33.3%, 47.1%, 100%. **Conclusion:** It is important for early diagnosis and determination of the severity and prognosis of HIE to monitor serum S-100B protein levels and NBNA score.

Key words: Hypoxic - ischemic encephalopathy; S - 100 protein; NBNA score

Chinese Library Classification(CLC): R722 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)02-289-04

前言

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是指各种围产期窒息引起的部分或完全缺氧,脑血流量减少或暂停导致新生儿脑的缺氧缺血性损伤。生后出现一系列脑病的表现^[1]也是我国围产期新生儿死亡、导致神经系统后遗症,如智力障碍、癫痫、脑性瘫痪等的主要原因。文献报道,新生儿 HIE 的发生率为 0.1%-0.4%,因此临床诊断非常重要^[2,3]。目前诊

断主要依靠病史、临床表现和影像学检查,缺乏客观反映病情和预后的生化指标,需在新生儿 HIE 的早期有一种灵敏而特异的标志物检查,寻找此标志物是当前热点。

S-100B 蛋白是一种酸性钙结合蛋白,主要分布于中枢神经系统的神经胶质细胞中。脑部损伤时,血清 S-100B 会透过血-脑屏障进入血液,因此,已被用作神经退行性疾病、颅脑肿瘤、颅脑创伤和脑血管疾病等的生物化学标志物^[4]。近年来研究发现 S-100B 蛋白在评估新生儿窒息领域发挥着重要作用。因此, S-100B 蛋白的作用得到人们越来越多的关注。本研究通过检测新生儿 HIE 后不同时间血清 S-100B 蛋白水平的变化,以进一步证实 S-100B 蛋白在缺氧缺血性脑损伤中的作用机制,同时,将其与新生儿 NBNA 评分联系起来,探讨其在缺氧缺血性

作者简介:柳和华(1983-),女,硕士研究生,研究方向:围产医学

E-mail:271291110@qq.com

通讯作者:李芳君,教授,主任医师

(收稿日期:2010-09-05 接受日期:2010-09-30)

脑病发生发展中的相互关系。

1 材料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 HIE 组 以 2009 年 11 月至 2010 年 10 月在我院新生儿重症监护室收住的生后 24 小时内的 HIE 患儿 55 例。其中,轻度 HIE 30 例,中度 HIE 17 例,重度 HIE 8 例。HIE 病例均符合中华医学会儿科学会新生儿组 HIE 诊断标准和分度标准^[5]。其中,男 28 例,女 27 例;第一胎次 43 例,第二及以上胎次 12 例;孕龄 37-42 周,出生体重 2100-4250g,生后 1 min Apgar 评分 < 7 分。HIE 组大多存在围产期高危因素。其中脐绕颈 10 例,羊水污染 20 例,胎位异常、双胎 6 例,胎儿宫内窘迫 9 例,妊娠高血压综合症 10 例,胎膜早破、胎盘早剥、前置胎盘 22 例,产程异常 2 例。HIE 组需排除产伤性颅内出血、宫内感染性脑炎和中枢神经系统畸形。

1.1.2 对照组 为同期在本院产科出生的健康足月新生儿 30 例,无宫内窘迫、发育迟缓、窒息及缺氧等表现,母孕期健康。其中,男 17 例,女 13 例;第一胎次 22 例,第二及以上胎次 8 例;孕龄为 37-42 周,出生体重为 2250-4550 g。生后 1 min Apgar 评分 8-10 分。其母妊娠前后及分娩过程中皆无异常。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 正常足月新生儿于出生后立即采血 5ml 入抗凝管中。HIE 组分别于生后 1 天、2 天、7 天取静脉血 2ml 入抗凝管中。将血样采集后,1000~1500 转/分,离心 10min,吸取上

层血清液,-70 度低温保存待测。

1.2.2 S-100B 蛋白含量测定 采用血清 S-100B 蛋白酶联免疫吸附法(ELISA)检测试剂盒,用双抗体夹心法测定人血清中的 S-100B 值。试剂盒购自德国 Adlitteram 公司,严格按说明书操作。

1.2.3 记录临床情况 记录两组母孕期情况,出生体重,胎龄,胎次,羊水情况,Apgar 评分。HIE 组观察并记录意识状态,肌张力,原始反射,有无惊厥,有无中枢性呼吸衰竭,瞳孔变化,前囟张力,并于生后 1 天、2 天、7 天进行 NBNA 评分,判断神经系统功能及其估计预后情况。

1.2.4 统计学分析 使用 SPSS16.0 统计软件,各组数据均以均值 ± 标准差表示,采用重复测量设计资料的方差分析方法,两两比较采用 q 检验,p < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 HIE 组患儿血清 S-100B 蛋白水平动态变化

出生后第一天和第二天,HIE 组轻度、中度和重度患儿血清 S-100B 蛋白分别与对照组比较差异有统计学意义 (P < 0.05),出生后第七天,中度和重度患儿血清 S-100B 蛋白分别与对照组比较差异有统计学意义 (P < 0.05),而轻度患儿血清 S-100B 蛋白与对照组比较差异没有统计学意义(P > 0.05)。同一时间段轻度、中度和重度患儿血清 S-100B 蛋白之间两两比较差异有统计学意义(P < 0.05)。

表 1 HIE 组与对照组血清 S-100B 蛋白含量比较

Table 1 Comparison of S-100B protein level between HIE and normal group

Group	Case	S-100B protein		
		1d	2d	7d
Normal group	30	1.17± 0.73		
Mild	30	1.96± 0.80*	2.35± 1.35*	1.43± 1.05#
HIE group Moderate	17	3.14± 1.91 *	4.59± 3.03 *	3.84± 2.17 *
Severe	8	4.63± 2.09*	6.41± 3.03 *	4.98± 2.42 *

注:与对照组比较,* P < 0.05; 与对照组比较,# P > 0.05

Note:Comparison of normal group,* P < 0.05; Comparison of normal group,# P > 0.05

表 2 轻度、中度和重度 HIE 组血清 S-100B 蛋白含量比较

Table 2 Comparison of S-100B protein level among mild , moderate and severe group

Group	Case	S-100B protein		
		1d	2d	7d
Mild HIE	30	1.96± 0.80	2.35± 1.35	1.43± 1.05
Moderate HIE	17	3.14± 1.91*	4.59± 3.03 *	3.84± 2.17 *
Severe HIE	8	4.63± 2.09 *#	6.41± 3.03 * #	4.98± 2.42 * #
F		20.803	23.226	24.348
P		P < 0.01	P < 0.01	P < 0.01

注:与轻度 HIE 组比较,* P < 0.05; 与中度 HIE 组比较,# P < 0.05

Note: Comparison of mild HIE group,* P < 0.05; Comparison of moderate HIE group,# P > 0.05

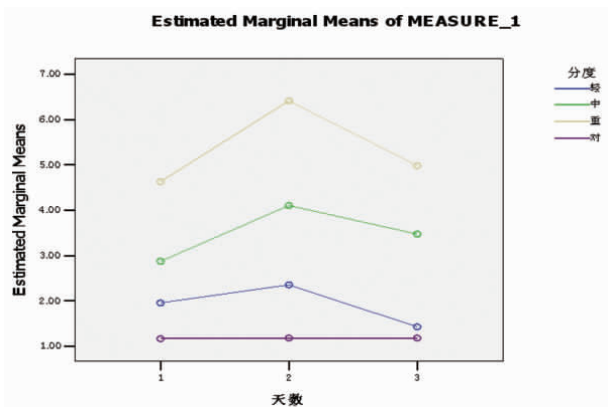


图 1 HIE 组不同分度患儿血清 S-100B 蛋白浓度动态变化趋势

Fig. 1 The tendency of dynamic changes serum protein levels in HIE group

表 3 轻度、中度和重度 HIE 组患儿 NBNA 评分分值比较

Table 3 Comparison of NBNA score among mild, moderate and severe group

Group	NBNA score		
	1d	2d	7d
Mild HIE	33.76± 1.85	35.20± 1.24	36.80± 1.35
Moderate HIE	29.76± 2.68*	32.24± 1.71 *	34.18± 2.10#
Severe HIE	1.75± 1.91**	5.38± 3.07**	21.38± 12.76 **
F	711.124	947.322	31.025
P	P<0.01	P<0.01	P<0.01

注:与轻度 HIE 组比较, * P < 0.05; 与轻度 HIE 组比较, # P > 0.05;

与中度 HIE 组比较, ** P < 0.05

Note: Comparison of mild HIE group, * P < 0.05; Comparison of mild HIE group, # P > 0.05

Comparison of moderate HIE group, ** P < 0.05

3 讨论

新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是由于围产期窒息缺氧,导致胎儿和新生儿脑的缺氧缺血性损伤,出生后出现一系列脑病的表现。2005 年,WHO 资料显示,全球每年仍有 400 万新生儿死亡,与窒息相关者占 23%^[6]。欧美等发达国家,中重度新生儿缺氧缺血性脑病的死亡和严重伤残率也高达 53%-61%^[7],而发展中国家的状况远甚于此。由于该病病情严重,病死率高、后遗症多,因而引起国内产科及新生儿科专家的高度重视。

S-100B 蛋白于 1965 年由 Moore 等人在牛脑组织中发现^[8]。S-100B 蛋白主要分布于中枢神经系统的神经胶质细胞中,当中枢神经系统细胞损伤,S-100B 蛋白从胞液中渗出进入脑脊液,再经受损的血-脑脊液屏障进入血液。S-100B 蛋白增高是中枢神经系统损伤特异和灵敏的生化指标^[9]。最近研究表明,HIE 患儿血清 S-100B 蛋白含量明显升高,且随病情加重其血清水平呈逐渐增高趋势^[10]。国外学者报道,S-100B 蛋白在脑屏障损伤后的外周血中有明显的时间变化规律^[11],动态检测 S-100B 蛋白浓度,为新生儿 HIE 的早期诊断与干预治疗提供依据。本研究显示,出生后第一天 HIE 组患儿血清 S-100B 蛋白含量明显高于对照组,由此表明,HIE 患儿发生颅脑损伤后,

如上图所示:出生后第一天患儿血清 S-100B 蛋白即升高,第二天患儿血清 S-100B 蛋白浓度达到高峰,患儿血清 S-100B 蛋白于第二天后开始逐渐降低,至第七天,血清 S-100B 蛋白浓度仍高于对照组。

2.2 HIE 组病情不同分度患儿 NBNA 评分分值

出生后第一天与第二天,不同病情的 HIE 患儿 NBNA 评分比较差异具有统计学意义(P<0.05),且与病情程度呈负相关,病情越重,评分越低。出生后第一天至第七天,NBNA 评分不断增高。出生后第七天,轻度与中度 HIE 患儿 NBNA 评分没有明显差异(P>0.05)。第七天轻、中和重度患儿 NBNA 评分<35 分的患儿分别占 33.3%,47.1%,100%。

S-100B 蛋白通过破坏的血脑屏障进入血液,故检测窒息患儿血清 S-100B 蛋白含量对早期诊断 HIE 具有重要价值。不同病情 HIE 组患儿血清 S-100B 蛋白浓度比较具有明显差异,病情越重,浓度越高。可见 S-100B 蛋白对 HIE 病情严重程度的判断有帮助。动态检测 HIE 患儿血清 S-100B 蛋白含量,HIE 患儿 S-100B 蛋白浓度前两天有增高趋势,第二天后开始降低,第七天轻度患儿 S-100B 蛋白与对照组比较没有明显差异,但中、重的患儿 S-100B 蛋白与对照组比较仍具有明显差异。表明中、重度 HIE 组脑组织损伤严重,胶质细胞死亡较多,S-100B 蛋白释放量增高,在原发性脑损伤的基础上发生了继发性脑损伤,损伤的脑组织不能很快修复而引起 S-100B 蛋白持续释放。

新生儿神经行为测定(NBNA)评分法是我国儿科早教专家鲍秀兰教授修定的筛查标准,对筛查脑损伤高危儿及早期评估有较好价值。神经行为评分共 20 项,满分为 40 分,评分<35 分为异常,≥ 35 分为正常^[12]。新生儿 NBNA 评分可早期发现新生儿因脑损伤所致的神经行为异常,为临床医生进行早期诊断提供依据。本研究显示不同病情的 HIE 患儿 NBNA 评分具有明显差异,早期对 HIE 患儿进行 NBNA 评分,可以协助医疗工作者判断 HIE 患儿颅脑损伤的程度。全国新生儿行为神经协作组的调查显示,7 d 时 NBNA 评分<35 分的窒息儿,在婴幼儿期

智能发育落后者达 44.4%; ≥ 35 分者达 2.1%。出生后第七天 NBNA 评分对预测预后的敏感性和特异性为 88.9%和 82.6%,动态检测则能更好地判断预后。本研究中,出生后第七天轻、中和重度患儿 NBNA 评分 <35 分的患儿分别占 33.3%,47.1%,100%,可见中度和重度 HIE 患儿与轻度比较预后较差。对评分 <35 分的患儿,我们应告知家长重视患儿神经系统的发育,使其认识到早期干预的重要性,使患儿能够在原发病治疗的基础上,接受足够疗程的康复治疗以改善预后。我们可以对 HIE 患儿进一步长期随访,了解其病情的变化以及是否发生后遗症,从而研究 HIE 的远期预后。

围产期窒息与 HIE 的发生密切相关,凡影响孕母和胎儿间血液循环和气体交换的各种因素,均会造成胎儿缺氧及生后窒息。本研究资料显示,胎膜早破,胎盘早剥,前置胎盘;脐绕颈;羊水污染 II~III;妊娠高血压综合症;胎儿宫内窘迫等是造成新生儿缺氧缺血性脑病的主要高危因素。因此,我们应更加重视孕产妇的围产期保健,加强围产期保健知识的普及工作,从而早期发现妊娠高危因素,及早采取相应的处理措施,从而减少 HIE 的发生率。

在今后的工作中,我们应该将重视围产期危险因素,监测窒息患儿血清 S-100B 蛋白含量与 NBNA 评分结合起来,及早发现致病的高危因素,更好地早期诊断 HIE,并帮助判断治疗疗效以及疾病的预后,从而减少 HIE 的发病率和后遗症的发生。

参考文献(References)

- [1] 杨锡强,易著文,儿科学 fM1. 北京:人民卫生出版社,2006,123-126
Yang Xi-Qiang, Yi Zhu-Wen. Pediatrics fM1. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006,123-126
- [2] Volpe J. Neurology of the newborn [M]. unit III, 4th edition, chapter 6-9, 2001
- [3] Ferriero DM. Neonatal brain injury [J]. N Eng J Med,2004,351: 1985-1995
- [4] Netto CBO, Portela LV, Felix TM, et al. Serum S100B levels in patients with neural tube defects [J]. Clinica Chimica Acta, 2006, 364: 275 - 278
- [5] 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): 5842585
Moment Sciences Branch of Chinese Medical Science Section New-born. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy diagnostic criteria [J]. Pediatrics, 2005,43 (8): 5842585
- [6] Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, et al. WHO Child Health Epidemiology Reference group, WHO estimates of the causes of death in children[J]. Lancet, 2005,365:1147-1152
- [7] Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomized trial [J]. Lancet, 2005,365(9460):663-670
- [8] Moore. BW. A soluble protein characteristic of the nervous system[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1965,19: 739-744
- [9] 杨花芳,李清华,王克玲. S-100B 和 NSE 对新生儿 HIE 诊断和预后的意义[J]. 河北医药,2009,31(1):17-18
Yang Hua-Fang, Li Qing-Hua, Wang Ke-Ling. The significance of S-100B and NSE on neonatal with hypoxic ischemic encephalopathy in judgment and prognosis, Hebei Medicine, 2009, 31(1):17-18
- [10] 牛峰海. 新生儿缺氧缺血性脑病血清 S-100B 蛋白及神经元特异性烯醇酶变化及临床意义 [J]. 现代中西医结合杂志. 2008, 17(14): 2131-2132
Niu Hai-feng. The clinical significance of S-100B and NSE on neonatal with hypoxic ischemic encephalopathy. Modern Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2008, 17(14): 2131-2132
- [11] Nicola M, Marco C, Vincent F, et al. Peripheral markers of blood brain barrier damage [J]. Clin Chim Acta, 2004,342(1):1-12
- [12] 鲍秀兰,孙淑英. 新生儿行为和 0~3 岁教育[M]. 北京:中国商业出版社, 2001. 103 - 105
Bao Xiu-Lan, Sun Shu-Ying. Neonatal Behavioral and 0 ~ 3 years of education[M]. Beijing: China Business Press, 2001:103-105