

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.31.013

## H-FABP 及 cTnI 联合检测在诊断新生儿 低血糖后心肌损害中的应用\*

魏继红, 杨小巍, 柏金秀, 姬静璐

(河北大学附属医院儿科, 河北保定 071000)

**[摘要]** **目的** 探讨联合检测心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)及肌钙蛋白 I(cTnI)在诊断新生儿低血糖后心肌损害中的应用价值。**方法** 82 例新生儿低血糖患儿(试验组)于发病后 0~3、24、48 h 分别测定血清 H-FABP 和 cTnI 水平,并与同一时期新生儿黄疸患儿 30 例(对照组)比较。按血糖下降水平(1.0~2.1 mmol/L、<1.0 mmol/L 组)、低血糖持续时间(<24 h、≥24 h 组)、低血糖临床表现(有症状、无症状组)进行分组比较。分析 H-FABP 和 cTnI 检测的灵敏度、特异度。**结果** 0~3、24 h 试验组 H-FABP 水平高于对照组( $P<0.01$ ),48 h 差异无统计学意义( $P>0.05$ );0~3 h 试验组与对照组 cTnI 差异无统计学意义( $P>0.05$ ),24、48 h 试验组 cTnI 水平高于对照组( $P<0.01$ )。血糖小于 1.0 mmol/L、低血糖持续时间大于或等于 24 h、有低血糖症状组 H-FABP 及 cTnI 水平高于对应的其他组别( $P<0.05$ 、 $P<0.01$ 、 $P<0.01$ )。发病后 0~3、48 h, H-FABP 与 cTnI 联合检测的灵敏度优于二者单独检测的灵敏度,二者联合检测的特异度与单独检测无明显差异。**结论** H-FABP 与 cTnI 联合检测在低血糖后心肌损害的诊断中具有较好的应用价值。

**[关键词]** 新生儿低血糖症;心肌损害;心脏型脂肪酸结合蛋白;肌钙蛋白

**[中图分类号]** R722.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2015)31-4358-03

### Application of combined detection of H-FABP with cTnI in the diagnosis of myocardial damage caused by hypoglycemia\*

Wei Jihong, Yang Xiaowei, Bai Jinxiu, Ji Jinglu

(Department of Pediatrics, the Affiliated Children's Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei 071000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical value of combined detection of H-FABP with cTnI in the diagnosis of myocardial damage caused by hypoglycemia. **Methods** Levels of blood H-FABP and cTnI were examined at 0 to 3 h, 24 h, 48 h after hypoglycemia diagnosed, and were compared with the control group. The levels of H-FABP and cTnI at 24 h after hypoglycemia diagnosed were compared among different groups separated according to the decreasing extent of blood sugar (1.0 to 2.1 mmol/L, <1.0 mmol/L group), the duration of hypoglycemia (<24 h, ≥24 h group) and clinical feature of hypoglycemia (symptom and no symptom group). The sensitivity and specificity of H-FABP and cTnI in myocardial damage was also statistical analyzed in this study. **Results** The statistic difference of the increasing H-FABP levels was found for 0 to 3 h ( $P<0.01$ ) and 24 h ( $P<0.01$ ), but not found for 48 h ( $P>0.05$ ). The statistic difference of the increasing cTnI levels existed for 24 h ( $P<0.01$ ) and 48 h ( $P<0.01$ ), but not for 0 to 3 h ( $P>0.05$ ). The increasing extent of H-FABP and cTnI levels was obvious for group with blood sugar <1.0 mmol/L, duration of hypoglycemia ≥24 h and have hypoglycemia symptom, these data have obvious statistic difference compared with other groups ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ,  $P<0.01$ ). The sensitivity and specificity of H-FABP methods were higher than those of cTnI according to the 0 to 3 h and 24 h detection data, while the opposite result was found for 48 h. **Conclusion** Combined detection of H-FABP with cTnI could be well applied in the diagnosis of myocardial damage caused by hypoglycemia.

**[Key words]** infant, newborn; hypoglycemia; myocardial; fatty acid-binding proteins; cardiac troponin

葡萄糖是参与人体组织代谢的重要能源物质,新生儿在多种因素如早产、母孕因素等影响下易发生低血糖,从而引起细胞能量代谢异常,造成重要脏器损伤,目前研究较多的是低血糖性脑损害,对于新生儿低血糖引起的心肌损害报道较少。然而,据文献报道低血糖患者可引起心肌酶谱的改变<sup>[1]</sup>,表明低血糖对心脏是有影响的。传统的心肌损伤标志物中,肌酸激酶同工酶(CK-MB)由于特异度、灵敏度不高,已逐渐被肌钙蛋白(cTn)所取代。cTn 特异度高,但需在发病后 4~6 h 才可检测出升高,灵敏度稍差;心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)是心肌损害的敏感标志物,于发病 1~3 h 即可检测到升高,但持续时间短,故与 cTn 联合应用可起到互补的作用。本文研究了新生儿低血糖后血清 H-FABP 及 cTnI 的动态变化及其意义,并探讨其在临床诊治中的应用价值,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 试验组为 2013 年 1~8 月本院儿科新生儿病

房收治的 82 例新生儿低血糖患儿(试验组),其中男 45 例,女 37 例,胎龄  $30^{+6} \sim 40^{+5}$  周(平均胎龄  $37^{+2}$  周),平均体质量为  $(3.3 \pm 0.3)$  kg,排除生后有窒息史,患有感染性疾病、先天性心脏疾病、风湿免疫性疾病、代谢性疾病等的患儿。选取本院产科同一时期出生的新生儿黄疸患儿 30 例为对照组,对照组中男 17 例,女 13 例,胎龄  $32^{+1} \sim 41^{+2}$  周(平均胎龄  $37^{+6}$  周),平均体质量为  $(3.5 \pm 0.4)$  kg,试验组与对照组在性别、胎龄、体质量方面差异无统计学意义( $P>0.05$ )。根据新生儿心肌损害的诊断标准,试验组最终确诊心肌损害 52 例,无心肌损害 30 例。新生儿低血糖症诊断标准<sup>[2]</sup>: 出生后不论胎龄及日龄,血糖小于 2.2 mmol/L 诊断为低血糖症。新生儿心肌损害诊断标准<sup>[2-3]</sup>: (1) 临床表现: ① 心音低钝、心动过缓; ② 循环不良表现如面色肤色苍白、指端发绀、毛细血管再充盈时间(前胸)大于 3 s; ③ 心力衰竭; ④ 严重心律失常和(或)心脏骤停。(2) 心电图有 ST-T 改变且持续超过 2~3 d。(3) 血清心肌型 CK-

\* 基金项目:河北省医学科学研究重点课题(20150482)。 作者简介:魏继红(1982-),主治医师,硕士,主要从事新生儿疾病的研究。

表 1 不同时间段 H-FABP 及 cTnI 的检测情况比较( $\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$ )

组别	n	H-FABP			cTnI		
		0~3 h	24 h	48 h	0~3 h	24 h	48 h
试验组	82	50.11±8.18	58.19±3.87	5.94±1.92	0.14±0.11	1.05±0.93	2.01±1.48
对照组	30	4.75±2.12	9.11±2.09	5.13±1.48	0.10±0.08	0.14±0.11	0.13±0.10
t		43.58	105.17	3.00	3.82	40.66	34.78
P		0.00	0.00	0.11	0.12	0.00	0.00

MB 或 cTnI 升高。确诊需具备临床表现的①、②项加心电图及酶学异常。

**1.2 仪器及试剂** Triage<sup>®</sup> MeterPro 免疫荧光分析仪; Elx800 酶标仪; Thermo PK121R 型高速低温离心机、海尔 DM-86L386 立式超低温保存箱、H-FABP 试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司, cTnI 试剂盒购自石家庄洹众生物科技有限公司。

**1.3 方法** 患儿于入院后 0~3、24、48 h 分别采静脉血, 立即离心并取血清标本放置于 2~8 °C 冰箱, 24 h 后移入 -20 °C 冰箱, 1 周后移至 -80 °C 深低温冰箱保存。待标本收集完毕后集中进行检测, 采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法测定血清 H-FABP 水平; 采用荧光免疫分析法测定血清 cTnI 水平。检测结果以 H-FABP > 10.00 ng/mL、cTnI > 0.15 ng/mL 为阳性值。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS16.0 软件进行数据处理, 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 根据方差齐性试验, 若方差齐则组间比较采用 t 检验, 若方差不齐采用非参数检验, 计数资料用率 (%) 表示。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 低血糖患儿发病后不同时间段 H-FABP 及 cTnI 的检测情况比较** 试验组发病后 0~3、24 h 血清 H-FABP 水平高于对照组, 差异有统计学意义 (P < 0.01、P < 0.01), 48 h 比较差异无统计学意义 (P > 0.05); 试验组发病后 0~3 h cTnI 水平与对照组比较差异无统计学意义 (P > 0.05), 24、48 h 血清 cTnI 水平高于对照组, 差异有统计学意义 (P < 0.01、P < 0.01),

见表 1。

**2.2 低血糖患儿发病后 24 h 不同分组条件下 H-FABP 及 cTnI 的检测结果** 血糖小于 1.0 mmol/L、低血糖持续时间大于或等于 24 h、有低血糖症状组 H-FABP 及 cTnI 较对应组明显升高, 与对应组比较差异有统计学意义 (P < 0.05、P < 0.01、P < 0.01), 见表 2。

**2.3 H-FABP 与 cTnI 联合诊断心肌损害的效果评价** 发病后 0~3 h、48 h, H-FABP 与 cTnI 联合检测低血糖心肌损害的灵敏度高于二者单独检测的灵敏度, 24 h 比较无明显差异; 二者联合检测的特异度与单独检测无明显差异, 见表 3。

表 2 低血糖后 24 h 不同分组条件下 H-FABP 及 cTnI 的检测结果( $\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$ )

项目	n	H-FABP	cTnI
血糖水平			
1.0~2.1mmol/L	54	56.78±1.33 <sup>a</sup>	0.88±0.32 <sup>a</sup>
<1.0 mmol/L	28	61.69±2.70	1.39±0.61
低血糖持续时间			
<24 h	67	54.56±2.11 <sup>b</sup>	0.89±0.34 <sup>b</sup>
≥24 h	15	66.02±3.32	1.64±0.73
低血糖表现			
无症状	60	54.39±1.93 <sup>b</sup>	0.79±0.45 <sup>b</sup>
有症状	22	63.81±3.58	1.65±1.01

<sup>a</sup>: P < 0.05, <sup>b</sup>: P < 0.01; 与同一项目对应组比较。

表 3 H-FABP 和 cTnI 的灵敏度、特异度比较[n(%)]

项目	灵敏度			特异度		
	0~3 h	24 h	48 h	0~3 h	24 h	48 h
H-FABP	92.31(48/52)	98.08(51/52)	25.00(13/52)	96.67(29/30)	96.67(29/30)	93.33(28/30)
cTnI	28.85(15/52)	94.23(49/52)	96.15(50/52)	90.00(27/30)	93.33(28/30)	100.00(30/30)
H-FABP+cTnI	96.15(50/52)	98.08(51/52)	100.00(52/52)	90.00(27/30)	93.33(28/30)	93.33(28/30)

**3 讨论**

新生儿在多种因素如糖尿病母亲、早产、严重感染、缺氧等影响下均可发生低血糖, 低血糖可引起细胞能量供应不足, 导致心、脑等重要脏器损伤, 2008 年李贤卓等<sup>[4]</sup>报道了 75 例老年糖尿病患者在接受低血糖后 67 例出现心电图异常改变, 2011 年李立佳等<sup>[5]</sup>报道了新生儿低血糖后引起心肌酶谱增高的研究, 2012 年 Minna 等<sup>[6]</sup>研究发现 1 型糖尿病患者自发的夜间低血糖可影响心脏自主神经调节, 2013 年 Jae 等<sup>[7]</sup>实验发现严重的低血糖可引起 QT 间期延长。因此, 低血糖对心肌细胞的影响是显而易见的, 且处理不及时可造成严重后果。低血糖引起心肌损害的作用机制, 目前认为可能有以下几种: (1) 低血糖时, 可使细胞内 ATP 产生减少, Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶功能障碍, Ca<sup>2+</sup>、Na<sup>+</sup>内流, K<sup>+</sup>外流, 细胞稳态被破坏, 引起线粒体代

谢异常, 从而导致细胞肿胀、变性、坏死; (2) 低血糖时, 交感神经兴奋释放大量的儿茶酚胺、血管加压素、血管紧张肽等物质, 出现心率增加、心肌耗氧量增加, 同时上述血管活性物质可引起心脏血管收缩, 加重了心肌供血不足, 导致心肌细胞的损伤<sup>[8]</sup>。

为了监测低血糖后心肌损害的发生情况, 目前常用的有心肌损伤标志物、心电图、超声心动图等。心电图和超声心动图由于床旁操作繁琐, 且往往在病情较严重时才会出现异常, 因此人们把目光投向了心肌损伤标志物, 但单一心肌标志物的检测有一定的局限性, 常不能满足要求, 故多种心肌标志物的联合应用成为近年来研究的热点。cTnI 被认为是检测心肌损害的“金标准”, 在发病后 4~6 h 可检测到升高, 24 h 达高峰, 可持续 7~14 d, 其特异度高, 监测持续时间长, 可作为稳定监测

的心肌生化标志物<sup>[9-10]</sup>。H-FABP 是一组多源性的小分子,较特异地存在于心肌细胞中,当心肌细胞受损时可穿过细胞膜快速释放到血和尿中,于发病 1~3 h 即可检测升高,6 h 达峰值,24 h 降至正常,可作为早期诊断心肌损害的敏感标志物,目前已应用于急性心肌梗死的早期诊断、病毒性心肌炎、心力衰竭等疾病的诊治研究<sup>[11]</sup>。本研究测定了低血糖症新生儿发病后不同时间段 H-FABP 和 cTnI 水平的变化,结果显示,试验组与对照组比较 H-FABP 和 cTnI 均有不同程度的升高,H-FABP 在低血糖发病后 3 h 内即有显著升高,早期检测心肌损害的效果好,但至 48 h 已降至正常水平,监测的持续性差;cTnI 的升高在 3 h 以后,但至 48 h 后仍可检测到升高,对于心肌损害的持续监测及疗效评估有较好的应用价值。此外,低血糖的水平、持续时间及临床表现对结果影响也较大,提示临床工作者应尽快调整血糖至正常水平,避免严重的、持续性的低血糖导致不良后果。通过灵敏度、特异度比较,H-FABP 在早期检测心肌损害的灵敏度高于 cTnI,随时间推移 cTnI 的灵敏度逐渐高于 H-FABP,二者联合后提高了检测的灵敏度,而特异度并未下降,这也充分说明 H-FABP 与 cTnI 联合有明显的优势互补作用,具有较好的应用空间。

综上所述,低血糖可引起心肌损害,当患儿出现低血糖时,应选择有效的心肌损伤标志物进行监测,H-FABP 与 cTnI 的联合应用具有良好的前景,值得进一步推广。

#### 参考文献

- [1] 吴冀川,李蓬秋,张学军,等. 2 型糖尿病低血糖昏迷伴心肌酶升高 28 例[J]. 临床荟萃,2008,23(3):189-190.
- [2] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕,等. 实用新生儿学[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:755.
- [3] 刘淑芳,虞人杰. 新生儿窒息后心肌损害诊断的进展[J].

中华围产医学杂志,2013,16(12):712-716.

- [4] 李贤卓,赵蕾,卢水焕,等. 老年糖尿病患者低血糖诱发异常心电图分析[J]. 中国糖尿病杂志,2008,16(2):107-109.
- [5] 李立佳,符梅竹,阎青青. 低血糖症新生儿心肌酶活性测定及临床分析[J]. 现代预防医学,2011,38(11):2025-2026.
- [6] Minna LK, Mikko PT, Antti MK, et al. Autonomic cardiac regulation during spontaneous nocturnal hypoglycemia in patients with type 1 diabetes[J]. Diabetes Care,2012,35(7):1585-1590.
- [7] Jae WB, Jung MK, Eun JC, et al. Corrected QT interval prolongation during severe hypoglycemia without hypokalemia in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab,2013,37(3):190-195.
- [8] Koivikko M, Salmela P, Airak Sinen KE, et al. Effects of sustained insulin induced hypoglycemia on cardio vascular autonomil regulationin type 1 diabetetes [J]. Diabetes, 2005,54(4):744.
- [9] 周玉杰,韩红亚. 心肌生物标志物的应用前景与挑战[J]. 中华检验医学杂志,2013,36(9):769-772.
- [10] 邱曼,孙乐标. 急性心肌梗死患者生化指标的变化与心肌梗死范围的研究[J]. 重庆医学,2012,41(26):2765-2767.
- [11] 董璠堃,孟舒. 血清 H-FABP 浓度心肌型脂肪酸结合蛋白——组织损伤的新型标志物[J]. 医学综述,2012,18(5):659-662.

(收稿日期:2015-06-05 修回日期:2015-07-16)

(上接第 4357 页)

#### 参考文献

- [1] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:41.
- [2] Bo J, Li W, Chen Z, et al. D-lactate: a novel contributor to metabolic acidosis and high anion gap in diabetic ketoacidosis[J]. Clin Chem,2013,59(9):1406-1407.
- [3] Filiz AI, Aladag H, Akin ML, et al. The role of D-Lactate in differential diagnosis of acute appendicitis[J]. J Invest Surg,2010,23(4):218-223.
- [4] Angell JW, Jones GL, Voigt K, et al. Successful correction of D-lactic acid neurotoxicity (drunken lamb syndrome) by bolus administration of oral Sodium bicarbonate[J]. Vet Rec,2013,173(8):193.
- [5] Nielsen C, Lindholt JS, Erlandsen EJ. D-lactate as a marker of venous-induced intestinal ischemia; an experimental study in pigs[J]. Int J Surg,2011,9(5):428-432.
- [6] Mourier A, Vallortigara J, Yoboue ED, et al. Kinetic activation of yeast mitochondrial D-lactate dehydrogenase by carboxylic acids [J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1777(10):1283-1288.
- [7] Urscher M, Alisch R, Deponte M. The glyoxalase system of malaria parasites-Implications for cell biology and gen-

eral glyoxalase research[J]. Semin Cell Dev Biol,2011,22(3):262-270.

- [8] Smith SM, Eng RH, Buccini F. UUse of D-lactic acid measurements in the diagnosis of bacterial infections[J]. J Infect Dis,1986,154(4):658-664.
- [9] Chen Z, Wang Y, Zeng A, et al. The clinical diagnostic significance of cerebrospinal fluid D-lactate for bacterial meningitis[J]. Clin Chim Acta, 2012, 413(19/20):1512-1515.
- [10] Rumende CM, Mahdi D. Role of combined procalcitonin and lipopolysaccharide-binding protein as prognostic markers of mortality in patients with ventilator-associated pneumonia[J]. Acta Med Indones,2013,45(2):89-93.
- [11] Lange M, Hamahata A, Traber DL, et al. Pulmonary microvascular hyperpermeability and expression of vascular endothelial growth factor in smoke inhalation-and pneumonia-induced acute lung injury[J]. Burns,2012,38(7):1072-1078.
- [12] Ferreira AM, Sakr Y. Organ dysfunction: general approach, epidemiology, and organfailure scores[J]. Semin Respir Crit Care Med,2011,32(5):543-551.

(收稿日期:2015-06-10 修回日期:2015-07-15)