

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.12.018

网络首发 [https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200421.1103.002.html\(2020-04-21\)](https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200421.1103.002.html(2020-04-21))

新生儿缺血缺氧性脑病 D-二聚体和脂蛋白 a 水平及其与病情严重程度和脑损伤的关系

杨璐颖¹,王灵芝¹,陈 棉²

(1.浙江省台州市立医院新生儿科 318000;2.浙江省台州医院儿科,浙江台州 317000)

[摘要] **目的** 探讨缺血缺氧性脑病(HIE)新生儿 D-二聚体和脂蛋白 a 水平及其在疾病严重程度和脑损伤评估中的价值。**方法** 选择台州市立医院和台州医院儿科 HIE 新生儿 120 例作为 HIE 组,同期健康新生儿 120 例作为对照组(C 组),HIE 组新生儿根据病情严重程度分为轻度组(61 例)、中度组(33 例)和重度组(26 例)3 个亚组。测定血 D-二聚体、脂蛋白 a、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100B 水平。**结果** HIE 组新生儿 D-二聚体、脂蛋白 a、NSE、S100B 水平高于 C 组($P < 0.05$)。不同程度 HIE 新生儿血 D-二聚体、脂蛋白 a、NSE、S100B 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),随严重程度的升高血 D-二聚体、脂蛋白 a、NSE、S100B 水平升高。HIE 新生儿 D-二聚体和脂蛋白 a 呈正相关($P < 0.05$),D-二聚体、脂蛋白 a 水平与 NSE、S100B 水平均呈正相关($P < 0.05$)。**结论** HIE 新生儿 D-二聚体和脂蛋白 a 水平升高,检测 D-二聚体和脂蛋白 a 水平在评估 HIE 严重程度和脑损伤程度中具有一定临床价值。

[关键词] 缺血缺氧性脑病;新生儿;D-二聚体;脂蛋白 a;脑损伤;神经元特异性烯醇化酶;S100B

[中图分类号] R174

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)12-1969-04

D-dimer and lipoprotein a levels in neonatal ischemic hypoxic encephalopathy and their relationship with disease severity and brain damage

YANG Luying¹,WANG Lingzhi¹,CHEN Mian²

(1. Department of Neonatology, Taizhou Municipal Hospital, Taizhou, Zhejiang 318000, China;

2. Department of Pediatrics, Taizhou Hospital, Taizhou, Zhejiang 317000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the D-dimer and lipoprotein a levels in the neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) and their value in the assessment of disease severity and brain damage. **Methods** A total of 120 neonates with HIE in the pediatric department of Taizhou Municipal Hospital and Taizhou Hospital were selected as the HIE group, and contemporaneous 120 healthy newborns were selected as the control group (C group). The newborns in the HIE group were divided into three subgroups accorded to the severity of the disease: the mild group (61 cases), moderate group (33 cases) and severe group (26 cases). The blood D-dimer, lipoprotein a, neuron-specific enolase (NSE) and S100B levels were measured. **Results** The levels of D-dimer, lipoprotein a, NSE and S100B in the HIE group were higher than those in the C group ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in blood D-dimer, lipoprotein a, NSE and S100B levels among different degrees of HIE neonates ($P < 0.05$). The levels of blood D-dimer, lipoprotein a, NSE and S100B were increased with the disease severity increase. There was the positive correlation between D-dimer and lipoprotein a in HIE neonates ($P < 0.05$), and D-dimer and lipoprotein a levels were positively correlated with NSE and S100B levels ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of D-dimer and lipoprotein a in HIE neonates are elevated, and detecting the levels of D-dimer and lipoprotein a has a certain clinical value in assessing the severity of HIE and brain damage degree.

[Key words] hypoxic-ischemic encephalopathy; neonate; D-dimer; lipoprotein a; brain injury; neuron-specific enolase; S100B

新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是指有围生期新生儿脑供血和气体交换障碍导致的全脑性损伤,严重者可引起不可逆性脑损害,如脑性瘫痪、癫痫、生长和发育落后、智力低下等,甚至导致患儿死亡。HIE 脑损伤后,神经元分泌多种细胞因子,激活交感神经系统和下丘脑-垂体-肾上腺轴的活性,通过一系列级联反应激活凝血系统,导致脑、心、肾等器官不同程度损害^[1]。D-二聚体为血管内皮细胞产生的凝血纤溶标志物,在体内血栓形成和纤溶系统激活中具有较好价值^[2]。脂蛋白 a 可干扰纤溶酶原转换成纤溶酶,抑制血栓溶解,造成体内高凝状态,在促进血栓形成中具有重要价值^[3]。介于 HIE 存在凝血系统激活,D-二聚体和脂蛋白 a 在凝血系统中发挥重要作用,本文对 HIE 新生儿外周血 D-二聚体和脂蛋白 a 水平及其临床意义进行研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择台州市立医院和台州医院儿科 2016 年 1 月至 2018 年 12 月 HIE 新生儿 120 例作为 HIE 组,同期健康新生儿 120 例作为对照组(C 组),HIE 组新生儿根据病情严重程度分为轻度组(61 例)、中度组(33 例)和重度组(26 例)3 个亚组。HIE 组和 C 组新生儿性别、胎龄、日龄、出生体重差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经台州市立医院伦理委员会审批通过。纳入标准:单胎,足月,资料完整,家属签署知情同意书。排除标准:中枢神经系统畸形者,感染性疾病者,呼吸系统疾病者,先天性心脏病者,溶血性疾病者。HIE 分度^[4]:轻度为意识兴奋和抑制交替;肌张力正常或稍高;拥抱反射活跃;吸吮反射正常;可由肌阵挛;无中枢性呼吸衰竭;瞳孔正常或扩大;脑电图(EEG)正常;症状在 72 h 内消失,预后好。中度为嗜睡;肌张力减低;拥抱反射减弱;吸吮反射减弱;常有惊厥;有中枢性呼吸衰竭;瞳孔常缩小;EEG 低电压;症状在 2 周内消失,可能有后遗症。重度为昏迷;肌张力松软;拥抱反射消失;吸吮反射消失;惊厥可呈持续状态;中枢性呼吸衰竭明显;瞳孔扩大或不对称,对光反射迟钝;EEG 爆发抑制;症状可持续数周,预后差。

表 1 两组一般资料比较

组别	<i>n</i>	男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)	胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	日龄 ($\bar{x} \pm s$, d)	出生体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)
C 组	120	58/62	38.76 ± 1.21	3.14 ± 1.31	3.48 ± 0.51
HIE 组	120	61/59	38.57 ± 1.18	3.05 ± 1.17	3.37 ± 0.57
<i>t</i> / χ^2		0.150	1.231	0.561	1.575
<i>P</i>		0.699	0.220	0.575	0.117

1.2 方法

血 D-二聚体、脂蛋白 a、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100B 水平测定:抽取两组新生儿出生 24 h 内股静脉血,采用酶联免疫荧光法测定 D-二聚体水平,采用免疫比浊法测定血清脂蛋白 a 水平,采用电化学发光免疫法测定 NSE 水平,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定 S100B 水平。测量仪器为 7180 日立全自动生化分析仪,D-二聚体、脂蛋白 a、NSE、S100B 试剂盒购自上海科顺生物科技有限公司。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组之间采用独立样本 *t* 检验,3 组采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血 D-二聚体、脂蛋白 a、NSE、S100B 水平比较

HIE 组新生儿 D-二聚体、脂蛋白 a、NSE、S100B 水平高于 C 组($P < 0.05$),见表 2。

2.2 不同程度 HIE 新生儿血 D-二聚体、脂蛋白 a、NSE、S100B 水平比较

不同程度 HIE 新生儿血 D-二聚体、脂蛋白 a、NSE、S100B 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),中度和重度组新生儿血 D-二聚体、脂蛋白 a、NSE、S100B 水平高于轻度组,重度组新生儿血 D-二聚体、脂蛋白 a、NSE、S100B 水平高于中度组,见表 3。

2.3 HIE 新生儿血 D-二聚体、脂蛋白 a 与其他指标的相关性分析

HIE 新生儿 D-二聚体和脂蛋白 a 呈正相关($P < 0.05$),D-二聚体、脂蛋白 a 水平与 NSE、S100B 水平均呈正相关($P < 0.05$),见表 4。

表 2 两组血 D-二聚体、脂蛋白 a、NSE、S100B 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	D-二聚体($\mu\text{g/L}$)	脂蛋白 a(mg/L)	NSE($\mu\text{g/L}$)	S100B($\mu\text{g/L}$)
C 组	120	34.15 ± 6.34	76.37 ± 6.38	8.79 ± 2.13	0.27 ± 0.11
HIE 组	120	178.42 ± 21.57	93.59 ± 5.68	29.42 ± 4.31	0.79 ± 0.14
<i>t</i>		70.295	22.083	47.007	31.994
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 不同程度 HIE 新生儿血 D-二聚体、脂蛋白 a、NSE、S100B 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	D-二聚体($\mu\text{g/L}$)	脂蛋白 a(mg/L)	NSE($\mu\text{g/L}$)	S100B($\mu\text{g/L}$)
轻度组	61	62.18 \pm 8.16	85.26 \pm 6.12	22.45 \pm 3.67	0.63 \pm 0.12
中度组	33	169.28 \pm 22.43 ^a	95.15 \pm 5.94 ^a	31.49 \pm 4.18 ^a	0.84 \pm 0.15 ^a
重度组	26	235.16 \pm 26.47 ^{ab}	112.06 \pm 6.37 ^{ab}	46.59 \pm 4.45 ^{ab}	1.21 \pm 0.22 ^{ab}
t		958.577	175.577	336.209	129.075
P		0.000	0.000	0.000	0.000

^a: $P < 0.05$, 与轻度组比较; ^b: $P < 0.05$, 与中度组比较。

表 4 HIE 新生儿血 D-二聚体、脂蛋白 a 与其他指标的相关性分析

指标	D-二聚体		脂蛋白 a	
	r	P	r	P
D-二聚体	—	—	0.478	0.000
脂蛋白 a	0.478	0.000	—	—
NSE	0.512	0.000	0.537	0.000
S100B	0.498	0.000	0.506	0.000

—: 无数据。

3 讨论

脑组织代谢旺盛,耗氧量高,约占全身耗氧量的 50%,在胎儿期间,母婴之间血液循环及气体交换异常可导致血氧浓度下降,引起新生儿 HIE 等脑损伤疾病。HIE 为新生儿比较严重的疾病之一,其主要原因为围生期窒息。在缺氧情况下患儿脑组织通气功能障碍、能量代谢功能障碍、脑血管通透性升高,发生血管源性脑水肿,进一步引起选择性神经细胞坏死,并由此引起一系列病理变化,导致脑损伤。HIE 新生儿存在一定程度缺氧及酸中毒,缺氧和酸中毒可引起血管内皮广泛损伤及组织气管损伤,从而导致凝血系统激活,形成血液高凝状态,进而形成微血栓,造成不同程度的弥散性血管内凝血;微血栓使组织缺血缺氧进一步加重,形成恶性循环,严重者导致患儿多器官功能衰竭^[5-6]。

D-二聚体为体内纤溶系统激活的比较敏感的标志物,其水平升高表示继发性纤溶抗凝及机体处于高凝状态^[7]。正常情况下,体内 D-二聚体水平非常低,当血液中 D-二聚体水平异常升高时,则提示体内存在继发性纤溶系统被激活,有微血栓形成^[8-9]。脂蛋白 a 由蛋白质和脂质组成,和纤溶酶原结构相似,可通过与纤溶酶原竞争性结合单核细胞和内皮细胞,抑制纤溶酶原内源性激活,发挥抗纤溶作用^[10];脂蛋白 a 还可抑制内皮细胞的抗凝血功能,促进内皮细胞功能异常,引起机体凝血功能和抗凝功能失去平衡,从而促进血栓形成^[11-12]。D-二聚体和脂蛋白 a 在缺血性脑部疾病中表达异常,如缺血性脑小血管病患者血清 D-二聚体和脂蛋白 a 水平升高,其水平在缺血性脑小血

管病的诊断、病情评估和指导治疗中具有重要价值^[13]。但 D-二聚体和脂蛋白 a 在 HIE 中的水平及其与疾病严重程度的关系尚不清楚。本文对其进行研究,发现 HIE 新生儿外周血中 D-二聚体和脂蛋白 a 水平升高,D-二聚体和脂蛋白 a 水平随 HIE 严重程度增加而升高,且两者之间呈正相关。HIE 新生儿 D-二聚体水平升高,表明 HIE 新生儿脑组织缺血缺氧时体内血液重新分布,血管内皮细胞受到损伤,组织因子暴露,内源性凝血系统和外源性凝血系统被激活,凝血功能亢进,导致血液呈现高凝状态,增加弥散性血管内凝血的可能性。HIE 新生儿脂蛋白 a 和纤溶酶原竞争性结合纤溶酶原受体,并沉积于血管壁,促进血栓形成;HIE 新生儿中脂蛋白 a 水平升高的原因尚不清楚,HIE 影响患儿的肾功能,可导致肾功能损伤^[14],脂蛋白 a 通过肾脏代谢^[15]。分析 HIE 新生儿脂蛋白 a 水平升高的原因可能为:HIE 新生儿肾脏受到损伤,导致肾脏对脂蛋白 a 的代谢减少,从而引起血液中脂蛋白 a 水平升高。本研究中 HIE 新生儿 D-二聚体和脂蛋白 a 呈正相关表明两者可能共同参与 HIE 凝血纤溶功能紊乱过程,其具体机制尚需在以后研究中进一步探讨。

HIE 新生儿存在脑损伤,NSE、S100B 均为脑损伤的标志物,在 Schwann 细胞和神经胶质细胞中广泛存在,为中枢神经系统中的活性物质,可反映脑损伤程度^[16-17]。本研究发现 D-二聚体、脂蛋白 a 水平与 NSE、S100B 水平均呈正相关,表明检测外周血 D-二聚体和脂蛋白 a 水平可在一定程度上反映 HIE 新生儿的脑损伤程度。

综上所述,HIE 新生儿 D-二聚体和脂蛋白 a 水平升高,两者可能共同参与 HIE 的凝血/纤溶失衡过程;检测血 D-二聚体和脂蛋白 a 水平在评价 HIE 新生儿病情严重程度和脑损伤程度中具有一定临床参考价值。

本文不足之处,HIE 凝血/纤溶失衡机制复杂,仅得出 HIE 新生儿 D-二聚体和脂蛋白 a 具有相关性,推测两者可能在 HIE 凝血/纤溶失衡中存在相关性,但因本研究样本量有限、为单中心患儿、存在选择偏

倚等局限性,因此尚需要在今后研究中通过多中心、扩大样本量及细胞、动物实验等进一步证实两者在 HIE 中的作用及相互关系。

参考文献

- [1] BASHIR R A, VAYALTHRIKKOVIL S, ESPINOZA L A, et al. Prevalence and characteristics of intracranial hemorrhages in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy[J]. *Am J Perinatol*, 2018, 35(7): 676-681.
- [2] LEUNG Y C, LEUNG M W, YAM S, et al. D-dimer level correlation with treatment response in children with venous malformations[J]. *J Pediatr Surg*, 2018, 53(2): 289-292.
- [3] NORDESTGAARD B G, LANGSTED A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology[J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(11): 1953-1975.
- [4] 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.
- [5] SUN Y Y, LI Y K, WALI B, et al. Prophylactic edaravone prevents transient Hypoxic-Ischemic brain injury implications for perioperative neuroprotection [J]. *Stroke*, 2015, 46 (7): 1947-1955.
- [6] TOWNLEY N, MCNELLIS E, SAMPATH V. Term neonate with atypical Hypoxic-Ischemic encephalopathy presentation: a case report[J]. *AJP Rep*, 2017, 7(3): e171-e173.
- [7] KANIS J, HALL C L, PIKE J, et al. Diagnostic accuracy of the D-dimer in children[J]. *Arch Dis Child*, 2018, 103(9): 832-834.
- [8] RIVA N, CAMPORESE G, IOTTI M, et al. Age-adjusted D-dimer to rule out deep vein thrombosis: findings from the PALLADIO algorithm [J]. *J Throm Haemost*, 2018, 16(2): 271-278.
- [9] KELLER K, BEULE J, BALZER J O. D-Dimer and thrombus burden in acute pulmonary embolism[J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36 (9): 1613-1618.
- [10] BOFFA M B, KOSCHINSKY M L. Lipoprotein. (a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? [J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(5): 745-757.
- [11] SCIPIONE C A, MCAINEY J T, SIMARD D J, et al. Characterization of the I4399M variant of apolipoprotein (a): implications for altered prothrombotic properties of lipoprotein(a)[J]. *J Throm Haemost*, 2017, 15(9): 1834-1844.
- [12] KUHLI-HATTENBACH C, MIESBACH W, LUECHTENBERG M, et al. Elevated lipoprotein (a) levels are an Independent risk factor for retinal vein occlusion [J]. *Acta Ophthalmol*, 2017, 95(2): 140-145.
- [13] 崔颖, 刘斌, 董亚楠, 等. 缺血性脑小血管病患者脂蛋白 a、纤维蛋白原和 D-二聚体与血管性认知障碍的相关性[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2019, 28(4): 331-336.
- [14] 钱庆燕, 童仁香, 王菊, 等. 神经元特异性烯醇化酶在新生儿缺氧缺血性脑病中的诊断价值[J]. *重庆医学*, 2016, 45(18): 2516-2517.
- [15] MAIWALD C A, ANNINK K V, RUEDIGER M A, et al. Effect of allopurinol in addition to hypothermia treatment in neonates for hypoxic-ischemic brain injury on neurocognitive outcome (ALBINO): study protocol of a blinded randomized placebo-controlled parallel group multicenter trial for superiority (phase III)[J]. *BMC Pediatr*, 2019, 19(1): 210-219.
- [16] 马萍璇, 黄海川, 陈楷正. 单唾液酸四己糖神经节苷脂联合 1,6-二磷酸果糖对新生儿窒息并发缺血缺氧性脑病患儿心功能、肾功能和血糖的影响[J]. *广西医科大学学报*, 2017, 34(12): 1768-1771.
- [17] 李桂玲, 赵水平. 脂蛋白(a)的临床研究进展[J]. *中南药学*, 2018, 16(5): 664-668.

(收稿日期: 2019-12-08 修回日期: 2020-02-18)