

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.23.019
文章编号: 1005-8982 (2018) 23-0087-04

窒息新生儿血 NGAL、CysC 和尿微量蛋白的水平变化及临床意义

张珊, 董文斌

(西南医科大学附属医院 新生儿科, 四川 泸州 646000)

摘要: 目的 探讨窒息新生儿尿 $\alpha 1$ -微球蛋白 ($\alpha 1$ -m)、 $\beta 2$ -微球蛋白 ($\beta 2$ -m)、白蛋白 (Alb)、免疫球蛋白 G (IgG)、转铁蛋白 (TRF)、血中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL) 及半胱氨酸蛋白酶抑制剂 (CysC) 水平的变化及对新生儿早期肾损伤的诊断价值。**方法** 取 187 例窒息新生儿 (轻度窒息 90 例, 重度窒息 97 例) 及 95 例同期入院的健康新生儿出生后 24 h 内取尿液作 $\alpha 1$ -m、 $\beta 2$ -m、Alb、IgG 及 TRF 检测; 取 12 h 内静脉血检测 NGAL、CysC、BUN 及血肌酐 (Scr), 并进行比较分析。**结果** 轻、重度窒息组 $\alpha 1$ -m、 $\beta 2$ -m、Alb、IgG、TRF、NGAL 及 CysC 含量均较对照组升高 ($P < 0.05$), 重度窒息组 $\alpha 1$ -m、 $\beta 2$ -m、Alb、IgG、TRF、NGAL 及 CysC 异常率高于轻度窒息组 ($P < 0.05$)。**结论** $\alpha 1$ -m、 $\beta 2$ -m、Alb、IgG、TRF、NGAL 及 CysC 含量是窒息新生儿早期肾功能损伤监测的有效指标。而传统指标 Scr 及 BUN 在窒息新生儿早期肾损伤的诊断中优越性不明显。

关键词: 新生儿窒息; 早期肾损伤; 尿微量蛋白; 中性粒细胞明胶酶相关脂运蛋白; 胱抑素 C

中图分类号: R72

文献标识码: A

Changes of blood NGAL, CysC and urinary microprotein in asphyxiated neonates and their clinical significance

Shan Zhang, Wen-bin Dong

(Department of Neonatal Pediatrics, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University,
Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract: Objective To explore the changes of urine alpha1-microglobulin ($\alpha 1$ -m), beta 2-microglobulin ($\beta 2$ -m), albumin (Alb), IgG, transferrin (TRF) and blood neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), cystatin C (CysC), blood urea nitrogen (BUN), and serum creatinine (Scr) levels and their value in the diagnosis of newborn early renal damage. **Methods** The 24-h urine samples from 187 cases of suffocation newborns (90 cases of mild asphyxia and 97 cases of severe asphyxia) and 95 cases of healthy neonates in the same period for determination of $\alpha 1$ -m, $\beta 2$ -m, Alb, IgG and TRF. Blood samples were taken within 12 h to check NGAL, CysC, BUN and Scr. **Results** Urine $\alpha 1$ -m, $\beta 2$ -m, Alb, IgG and TRF, and blood NGAL and CysC in the mild asphyxia group and the severe asphyxia group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The abnormal rates of urine $\alpha 1$ -m, $\beta 2$ -m, Alb, IgG, TRF, and blood NGAL and CysC in the severe asphyxia group were higher than those in the mild asphyxia group ($P < 0.05$). **Conclusions** The levels of urine $\alpha 1$ -m, $\beta 2$ -m, Alb, IgG, TRF, and blood NGAL and CysC are sensitive and effective indexes to monitor early renal damage in neonates with asphyxia. Traditional indexes Scr and BUN do not have significant advantage in diagnosis of early renal damage.

收稿日期: 2017-08-30

[通信作者] 董文斌, E-mail: dongwenbin2000@163.com

Keywords: neonatal asphyxia; early renal impairment; urinary microprotein; neutrophil gelatinase-associated lipocalin; cystatin C

新生儿窒息可由多种因素导致, 由于未及时有效地对机体各器官组织供氧, 导致不同程度的损伤, 以肾脏受损最常见^[1-2]。目前判断肾功能最常用指标尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 及血肌酐 (serum creatinine, Scr) 易受多种非肾因素影响而发生误诊和漏诊。本研究选取尿微量蛋白、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 (Cystatin C, CysC)、BUN 及 Scr 作为测定指标, 探讨其对窒息新生儿肾脏功能损害的早期诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月 -2016 年 4 月于西南医科大学附属医院新生儿科收入生后因窒息住院治疗的足月儿 187 例作为观察组, 入组患儿符合新生儿窒息诊断标准^[3]。观察组细分如下, ①轻度窒息组 (90 例): Apgar 生后 1 min 评分 4 ~ 7 分; ②重度窒息组 (97 例): Apgar 生后 1 min 评分 \leq 3 分。选取同期入院的健康新生儿 95 例作为对照组。所有研究对象均未使用过肾毒性抗生素。

1.2 尿标本采集及测定

所有研究对象取生后 24 h 清洁尿的 10 ml 作为标本, 0.2 mol/L 氢氧化钠调整 pH 值 <7.0 , 所测指标包括: $\alpha 1$ 微球蛋白 ($\alpha 1$ -microglobulin, $\alpha 1$ -m)、 $\beta 2$ 微球蛋白 ($\beta 2$ -microglobulin, $\beta 2$ -m)、白蛋白 (Albumin, Alb)、免疫球蛋白 G (immune globulin G, IgG) 及转铁蛋白 (Transferrin, TRF)。

1.3 血标本采集及测定

所有研究对象于分娩后并治疗前 12 h 内采取静脉血, 于当日测定 NGAL、CysC、BUN 及 Scr 值。CysC、BUN 及 Scr 浓度采用美国 BECKMAND 公司的 xc 800 全自动生化分析仪及其配套试剂进行测定; 血清 NGAL 水平用 ELISA 法检测, 试剂盒购自美国 R & D 公司, 实验步骤严格按试剂盒说明书进行操作, 测定使用酶标仪为美国 Bio-Rad 公司酶标仪, 每份标本检测 3 次并取平均值。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组比较用单因素方差

分析, 组间两两比较用 LSD-*t* 检验; 计数资料以率表示, 用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患儿一般情况比较

3 组患儿在胎龄、性别、体重上比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。

表 1 各组患儿一般情况比较

组别	胎龄 / (周, $\bar{x} \pm s$)	男 / 女 / 例	体重 / (g, $\bar{x} \pm s$)
轻度窒息组 (<i>n</i> = 90)	38.6 \pm 1.6	63/27	3 141.3 \pm 108.2
重度窒息组 (<i>n</i> = 97)	38.2 \pm 1.4	68/29	3 156.3 \pm 105.6
对照组 (<i>n</i> = 95)	38.5 \pm 1.5	66/29	3 146.5 \pm 110.3
<i>F</i> / χ^2 值	0.158	2.734	0.263
<i>P</i> 值	0.861	0.245	0.717

2.2 3 组患儿尿微量蛋白检测结果及异常率比较

3 组患儿 $\alpha 1$ -m、 $\beta 2$ -m、Alb、IgG 及 TRF 含量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 重度窒息组患儿 $\alpha 1$ -m、 $\beta 2$ -m、Alb、IgG 及 TRF 含量高于轻度窒息组, 重度窒息组以及轻度窒息组患儿 $\alpha 1$ -m、 $\beta 2$ -m、Alb、IgG 及 TRF 含量高于对照组。见表 2。

轻、重度窒息组尿 $\alpha 1$ -m、 $\beta 2$ -m、Alb、IgG 及 TRF 异常率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 重度窒息组 $\alpha 1$ -m、 $\beta 2$ -m、Alb、IgG 及 TRF 异常率均高于轻度窒息组。见表 3。

2.3 3 组患儿血 NGAL、CysC、BUN 及 Scr 检测结果及异常率比较

3 组患儿 NGAL、CysC 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而 3 组患儿 Scr 及 BUN 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。重度窒息组患儿 NGAL、CysC 含量高于轻度窒息组, 重度窒息组和轻度窒息组患儿 NGAL、CysC 含量高于对照组。见表 4。

轻、重度窒息组 NGAL、CysC 异常率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 重度窒息组 NGAL、CysC 异常率均高于轻度窒息组。3 组患儿 BUN、Scr 异常率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 2 3 组患儿尿微量蛋白检测结果 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	$\alpha 1-m$	$\beta 2-m$	Alb	IgG	TRF
轻度窒息组 ($n=90$)	8.6 ± 1.1	3.5 ± 2.6	15.3 ± 1.2	8.5 ± 0.9	3.2 ± 1.3
重度窒息组 ($n=97$)	11.2 ± 2.1	9.5 ± 1.9	25.3 ± 1.7	11.5 ± 1.3	7.1 ± 1.9
对照组 ($n=95$)	3.5 ± 1.6	1.6 ± 1.2	11.5 ± 0.8	5.1 ± 1.3	1.1 ± 1.4
F 值	32.443	29.231	21.553	19.464	17.863
P 值	0.013	0.017	0.023	0.028	0.031

表 3 轻、重度窒息组患儿尿微量蛋白异常率比较 %

组别	$\alpha 1-m$	$\beta 2-m$	Alb	IgG	TRF
轻度窒息组 ($n=90$)	67.8	57.8	30.0	31.1	34.4
重度窒息组 ($n=97$)	100.0	81.4	67.0	69.1	71.1
χ^2 值	173.463	193.556	169.364	159.274	153.386
P 值	0.019	0.014	0.023	0.026	0.029

表 4 3 组患儿 NGAL、CysC、BUN 及 Scr 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	NGAL/ (ng/ml)	CysC/ (mg/ml)	BUN/ (mmol/L)	Scr/ (μ mol/L)
轻度窒息组 ($n=90$)	55.6 ± 7.7	1.9 ± 0.2	5.3 ± 1.6	71.4 ± 15.8
重度窒息组 ($n=97$)	73.2 ± 10.4	2.6 ± 0.1	5.4 ± 1.9	73.3 ± 17.2
对照组 ($n=95$)	27.6 ± 6.5	1.6 ± 0.1	5.2 ± 1.2	69.2 ± 16.3
F 值	36.846	28.314	4.434	4.198
P 值	0.009	0.012	0.168	0.179

表 5 轻、重度窒息组患儿 NGAL、CysC、BUN 及 Scr 异常率比较 %

组别	NGAL	CysC	BUN	Scr
轻度窒息组 ($n=90$)	26.7	16.7	3.3	2.2
重度窒息组 ($n=97$)	56.7	43.3	4.1	3.1
χ^2 值	195.224	178.324	103.342	104.256
P 值	0.013	0.014	0.278	0.249

3 讨论

新生儿窒息引起肾脏受损的主要机制包括缺血缺氧所导致的细胞内钙离子超载而引起细胞死亡、氧自由基损伤及炎症反应^[4]。传统判定新生儿肾脏损伤的指标 BUN、Scr 及尿量由于肾脏储备量较大,只有当肾单位破坏达 >75%,肾小球滤过率降至 <20% 时,才会出现较明显的变化,这对新生儿窒息后急性肾损伤的早期诊治起不到早期诊疗的作用^[5]。本研究发现现在分娩后并治疗前 12 h 内采血进行分析的 3 组

研究对象,Scr、BUN 的水平及异常率无差异,证实了这一研究结果。

尿中某些蛋白的排泄呈亚临床升高,采用常规方法难以测出的蛋白称为尿微量蛋白。 $\alpha 1-m$ 及 $\beta 2-m$ 是由淋巴细胞等产生的游离小分子蛋白质,几乎可完全被肾小球滤过。新生儿窒息时由于缺氧缺血造成了肾近曲小管功能受损导致重吸收障碍,则可出现肾小管性蛋白尿,尿中 $\alpha 1-m$ 、 $\beta 2-m$ 含量增多。Alb、IgG 及 TRF 则属于大分子或中分子蛋白,正常情况下不能被肾小球滤过。新生儿窒息时导致肾小球滤过膜屏障受损,Alb、IgG 及 TRF 大量通过肾小球基底膜屏障和上皮细胞裂隙,从而产生蛋白尿。近年来研究发现微量蛋白水平在窒息新生儿肾功能早期损伤中有较高的诊断敏感性,并能反映肾功能损伤的严重程度,初步判断肾小管以及肾小球是否受损^[6-7]。有学者提出由于 $\alpha 1-m$ 测定不受 pH 等因素的影响, $\alpha 1-m$ 较 $\beta 2-m$ 更能反映肾脏早期病变^[8]。还有学者提出随着新生儿窒息程度的加重,Tf、Alb 及 IgG 含量增加,

说明窒息后的肾损伤中肾小管功能减退先于肾小球功能减退出现^[9]。本研究发现轻、重度窒息组 $\alpha 1-m$ 、 $\beta 2-m$ 、Alb、IgG 及 TRF 含量均较正常对照组升高, 重度窒息组尿微量蛋白较轻度窒息组升高。重度窒息组 $\alpha 1-m$ 、 $\beta 2-m$ 、Alb、IgG 及 TRF 异常率高于轻度窒息组。证明尿微量蛋白水平的检测在临床中用于窒息新生儿早起肾功能的监测具有可行性, 能早期发现肾脏功能的损伤。

CysC 是一种小分子蛋白质, 能自由滤过肾小球, 在肾小管中被完全重吸收乃至降解, 肾脏是其唯一滤过以及代谢的器官, 它是反映肾小球滤过率改变的灵敏标记物。肾小球轻度受损时血液中浓度就会升高^[10]。近年来研究发现 CysC 水平可作为监测窒息新生儿肾功能损害的早期指标之一, 其敏感性优于 BUN、Scr 水平, 可更早、更敏感地反映肾损伤情况^[11-12]。NGAL 也是一种小分子蛋白质, 它是脂质运载蛋白超家族成员, 在肾小管上皮细胞、肝细胞及免疫细胞上表达。有研究表明, NGAL 水平与新生儿窒息以及窒息后的肾损伤密切相关, 可作为窒息后肾损伤的检测指标^[13]。当肾小管上皮细胞受到缺氧复氧损伤及炎性刺激时, NGAL 在受损的肾小管上呈现高表达^[14]。近期有研究发现尿 NGAL、CysC 的联合检测早期诊断新生儿急性肾损伤的效果优于单一的 NGAL 或 CysC 检测^[15]。本研究发现轻、重度窒息组尿血 NGAL 及 CysC 含量均较正常对照组升高, 重度窒息组血 NGAL 及 CysC 较轻度窒息组升高, 重度窒息组血 NGAL 及 CysC 异常率高于轻度窒息组。说明尿 NGAL 及 CysC 的检测用于窒息新生儿早期急性肾损伤是有明确临床意义的, 是检验窒息新生儿早期急性肾损伤的有效指标。

综上所述, 加大微量蛋白、尿 NGAL 及 CysC 在窒息新生儿早期急性肾损伤中的推广力度, 有利于早

发现、早治疗, 对提高患儿生存率及保护肾功能具有重要意义。

参 考 文 献:

- [1] 王亚芹. 肾上腺素治疗新生儿窒息的疗效观察 [J]. 河北医药, 2010, 32(01): 93-93.
- [2] 吴起武. 343 例窒息新生儿肾功能动态分析 [J]. 中国热带医学, 2010, 10(01): 105-106.
- [3] 毛萌, 李廷玉, 申昆玲, 等. 儿科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 102-107.
- [4] 房有福, 郑杰. 血肌红蛋白、胱抑素 C 对窒息新生儿早期肾损伤的临床研究 [J]. 中国现代医生, 2012, 50(13): 55-57.
- [5] 卢宏柱. 新生儿急性肾损伤 [J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(13): 5752-5754.
- [6] 刘镇元, 谢志祥, 马世权. 窒息新生儿尿微量白蛋白、 $\alpha 1$ -微球蛋白和转铁蛋白检测对早期肾功能损伤的诊断价值 [J]. 临床医学工程, 2016, 23(4): 427-428.
- [7] 朱立华. 实验诊断学 [M]. 北京: 北京医科大学出版社, 2002: 309.
- [8] 陈大庆. 新生儿急性肾功能衰竭的早期诊断 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2002, 17(1): 60-61.
- [9] 俞晓梅, 张育苗, 陈建惠, 等. 尿微量蛋白测定对窒息新生儿肾脏损害早期诊断价值 [J]. 浙江医学, 2005, 27(07): 499-500.
- [10] 许琛, 王丽姝, 许碧华, 等. AKI 生物学标志物新进展 [J]. 中国医学创新, 2013, 10(28): 162-164.
- [11] 李宏. 新生儿窒息患儿血清胱抑素 C 监测的临床研究 [J]. 中华全科医学, 2015, 13(1): 78-79.
- [12] 张修侠. Cys-C 预警新生儿缺氧缺血性脑病肾损伤的临床观察 [J]. 安徽医药, 2013, 17(3): 432-433.
- [13] 段为浩, 刘文光, 刘爱霞, 等. 脐血 NGAL、CysC 检测在窒息新生儿肾损伤中的意义 [J]. 中华灾害救援医学, 2016(6): 326-328.
- [14] ZANG X, ZHENG F, HONG H J, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin protects renal tubular epithelial cells in hypoxia-reperfusion by reducing apoptosis [J]. Int Urol Nephrol, 2014, 46(8): 1673-1679.
- [15] 王群仙, 陈友好, 何俊英, 等. 尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白联合血清胱抑素 C 早期诊断新生儿急性肾损伤的价值 [J]. 中国全科医学, 2015, 18(36): 4450-4454.

(李科 编辑)