

· 论著 ·

宫内感染早产儿血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100B蛋白、肌酸激酶(CK)水平的变化与其脑损伤的关系分析

刘 燕*

开封市中心医院医学检验科 (河南 开封 475000)

【摘要】目的 分析宫内感染早产儿血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100B蛋白、肌酸激酶(CK)水平的变化与其脑损伤的关系。**方法** 回顾性分析2012年2月至2020年12月期间开封某医院收治的114例宫内感染早产儿的临床资料, 比较合并脑损伤组与未合并脑损伤组患儿血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100B蛋白、肌酸激酶(CK)水平, 比较脑损伤组内不同程度脑损伤患儿相关指标的变化。**结果** 合并脑损伤组与未合并脑损伤组患儿性别、胎龄、出生体重、分娩方式无显著差异($P>0.05$)。2组患儿自出生后24h至120h血清中NSE、S100B蛋白、CK水平呈现降低趋势($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 且合并脑损伤组患儿血清中NSE水平、出生后24h、72h、120h时S100B蛋白、CK水平均显著高于未合并脑损伤组患儿($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。合并脑损伤患儿随着脑损伤程度的不断升高, 其血清中NSE、S100B蛋白、CK水平呈现显著升高趋势($P<0.05$)。**结论** 宫内感染早产儿发生脑损伤后血清中NSE、S100B蛋白、CK水平显著高于未发生脑损伤患儿, 且脑损伤程度越高者上述指标水平越高。

【关键词】 宫内感染早产儿; 神经元特异性烯醇化酶; S100B蛋白; 肌酸激酶; 脑损伤

【中图分类号】 R722.6

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.11.011

Analysis of the Relationship between Changes in Serum Neuron-Specific Enolase (NSE), S100B Protein, and Creatine Kinase (CK) Levels in Intrauterine Infected Preterm Infants and their Brain Damage

LIU Yan*

Department of Medical Inspection, Kaifeng City Central Hospital, Kaifeng 475000, Henan Province, China

Abstract: Objective To analyze the relationship between the changes of serum neuron specific enolase (NSE), S100B protein, creatine kinase (CK) and brain injury in intrauterine infected preterm infants and their brain damage. **Methods** The clinical data of 114 premature infants with intrauterine infection treated in a hospital in Kaifeng from February 2012 to December 2020 were analyzed retrospectively, the serum levels of neuron-specific enolase (NSE), S100B protein, and creatine kinase (CK) between the children with combined brain injury group and the children without combined brain injury group were compared, the changes of relevant indicators of children with different degrees of brain injury in the brain injury group were compared. **Results** There were no significant differences in gender, gestational age, birth quality and delivery mode between the combined and uncombined brain injury groups ($P>0.05$); The serum levels of NSE, S100B protein and CK in 2 groups decreased from 24 hours to 120 hours after birth ($P<0.05$ or $P<0.01$), The levels of serum NSE, S100B protein and CK at 24h, 72h and 120h after birth in the group with brain injury were significantly higher than those in the group without brain injury ($P<0.05$ or $P<0.01$), With the increasing degree of brain injury, the levels of NSE, S100B protein and CK in serum increased significantly ($P<0.05$). **Conclusion** The serum levels of NSE, S100B protein and CK in preterm infants with intrauterine infection after brain injury were significantly higher than those in children without brain injury, and the higher the degree of brain injury, the higher the above index level.

Keywords: Intrauterine Infection with Premature Infants; Neuron-specific Enolase; S100B Protein; Creatine Kinase; Brain Injury

近年来不断有研究证实, 宫内感染是导致新生儿早产及胎膜早破的重要原因, 宫内感染引发的炎症反应极大可能造成早产儿不良预后, 其中尤以肺损伤最为常见, 这是因为脑发育的关键时期为胎龄23~32周, 宫内感染引发早产后新生儿脑脊液中炎症因子水平升高, 从而神经系统发育风险与脑损伤发生风险急剧升高^[1-2]。围生期新生儿脑损伤具有病情重、病死率和致残率高等特点, 且一旦患儿预后不良将会发生永久性神经功能缺陷, 由此带来的智能低下、脑性瘫痪和癫痫等给患儿及其家庭造成了严重损失^[3]。宫内感染早产儿脑损伤的神经细胞死亡形式以凋亡为主, 但这一凋亡过程呈现可逆性, 早期阻断神经细胞的凋亡在减轻脑损伤中具有积极意义; 但临床发现脑损伤的新生儿早期表现不明显, 存在误诊漏诊等现象, 因此尽早诊断患儿是否存在脑损伤及其程度、早预防早治疗成为临床关注重点^[4]。本研究通过分析宫内感染早产儿血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100B蛋白、肌酸激酶(CK)水平的变化, 以期探讨上述指标在评估患儿脑损伤中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2012年2月至2020年12月期间开封某

医院收治的114例宫内感染早产儿的临床资料。

纳入标准: 胎龄 <34 周; 胎膜早破 >18 h或临床诊断绒毛膜羊膜炎(绒毛膜羊膜炎的诊断标准标准: 母亲体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 、母亲血白细胞计数 $>15\times 10^9/\text{L}$ 、子宫压痛、恶臭阴道分泌物、胎心率 >160 次/min存在两项)。排除标准: 伴有感染性疾病、呼吸系统疾病、先天性心脏病患儿。结合患儿颅脑影像检查(MRI、颅脑超声)资料, 参照脑损伤诊断标准将患儿分为合并脑损伤组与未合并脑损伤组, 其中合并脑损伤组可分为轻度、中度、重度损伤组。

1.2 方法 (1)标本收集: 在新生儿在生后24h、72h、120h经股静脉穿刺采血3mL, 取洁净无菌试管, 试管中事先放置含质量分数10%的乙二胺四乙酸二钠 $30\mu\text{L}$ 、抑肽酶 $40\mu\text{L}$, 将血样注入并混匀, 4°C 下 $3000\text{r}/\text{min}$ 离心10min, 分离取得血清, 在 -70°C 下保存待测。(2)试剂及仪器: 仪器为瑞士罗氏诊断有限公司的全自动免疫分析仪(2010型), 试剂盒为瑞士罗氏诊断有限公司产品, 采用电化学发光法测定NSE, 采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定S100B蛋白、CK。

1.3 观察指标 (1)比较合并脑损伤组、未合并脑损伤组患儿一般资料; (2)比较出生后24h、72h、120h时合并脑损伤组、未合并

【第一作者】 刘 燕, 女, 主管检验师, 主要研究方向: 临床生化检验。E-mail: fuwenwen20@126.com

【通讯作者】 刘 燕

脑损伤组患儿血清中NSE、S100B蛋白、CK水平；(3)比较出生后24h时不同程度脑损伤患儿血清中NSE、S100B蛋白、CK水平。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件进行本研究中数据的分析，计数资料均采用($\bar{x} \pm s$)表示，采用t检验，以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义；计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 患儿一般资料比较 合并脑损伤组与未合并脑损伤组患儿性别、胎龄、出生体质量、分娩方式无显著差异($P > 0.05$)，见表1。

表1 患儿一般资料比较

一般资料	合并脑损伤组(n=55)	未合并脑损伤组(n=59)	t/ χ^2	P
性别(男/女)	30/25	32/27	0.001	0.974
胎龄(周)	29.70 $\pm$ 4.94	30.30 $\pm$ 4.22	0.699	0.486
出生体质量(g)	3480.52 $\pm$ 471.10	3421.28 $\pm$ 466.25	0.674	0.501
分娩方式(剖宫产/自然分娩)	17/38	23/36	0.815	0.367

表2 合并脑损伤组、未合并脑损伤组患儿相关指标水平比较

指标	组别	24h	72h	120h	F	P
NSE(ng/mL)	合并脑损伤组(n=55)	61.34 $\pm$ 14.49	48.38 $\pm$ 18.41	27.41 $\pm$ 13.26	65.603	0.000
	未合并脑损伤组(n=59)	54.27 $\pm$ 15.58	50.21 $\pm$ 11.63	28.30 $\pm$ 16.92	52.002	0.000
	t	2.504	0.574	0.311	-	-
	P	0.014	0.567	0.756	-	-
S100B蛋白(ng/mL)	合并脑损伤组(n=55)	0.97 $\pm$ 0.08	0.83 $\pm$ 0.14	0.76 $\pm$ 0.17	34.362	0.000
	未合并脑损伤组(n=59)	0.57 $\pm$ 0.13	0.46 $\pm$ 0.09	0.39 $\pm$ 0.12	36.987	0.000
	t	19.615	16.900	13.497	-	-
	P	0.000	0.000	0.000	-	-
CK(U/L)	合并脑损伤组(n=55)	70.92 $\pm$ 13.19	65.80 $\pm$ 12.16	60.59 $\pm$ 14.03	8.486	0.000
	未合并脑损伤组(n=59)	61.22 $\pm$ 20.14	58.53 $\pm$ 15.24	53.32 $\pm$ 14.12	3.410	0.035
	t	3.019	2.802	2.755	-	-
	P	0.003	0.006	0.007	-	-

表3 不同程度脑损伤患儿相关指标水平比较

指标	轻度损伤(n=13)	中度损伤(n=26)	重度损伤(n=16)	F	P
NSE(ng/mL)	29.34 $\pm$ 15.49	43.38 $\pm$ 19.41	72.41 $\pm$ 19.26	80.606	0.000
S100B蛋白(ng/mL)	0.57 $\pm$ 0.18	0.83 $\pm$ 0.16	1.08 $\pm$ 0.24	92.824	0.000
CK(U/L)	54.67 $\pm$ 16.59	68.80 $\pm$ 18.21	74.25 $\pm$ 20.47	16.426	0.000

3 讨论

宫内感染是指孕妇感染病毒、衣原体、支原体、细菌或原虫等后引起胎儿感染，宫内感染发生后致病细菌或病毒可越过胎盘屏障达到胎儿体内，此外病毒也可在产妇子宫内或附件等局部复制繁殖，通过羊水或淋巴循环感染胎儿，值得注意的是在部分侵入性医学操作中也存在感染胎儿的风险，如胎儿取血、羊膜腔穿刺等^[5-6]。

产妇发生宫内感染后将会对围生儿发育及健康产生严重影响，其中围生期细菌感染在临床较为常见，一方面大肠杆菌、李斯特、B族链球菌等致病菌可选择性损伤胎儿中枢神经系统蛋白质，对新生儿脑部功能至关重要的小胶质细胞和白质星形胶质细胞的发育可受到细菌脂多糖的影响而加速凋亡，从而增加新生儿脑性疾病的发生风险；另一方面，感染引起炎症因子上调被认为是宫内感染导致脑损伤的通路^[7-8]。部分流行病学调查也显示，宫内感染是导致新生儿颅脑超声异常及后期神经系统异常的独立危险因素，母体羊水培养阳性或有组织学异常的绒毛膜羊膜炎的早

2.2 合并脑损伤组、未合并脑损伤组患儿相关指标水平比较 2组患儿自出生后24h至120h血清中NSE、S100B蛋白、CK水平呈现降低趋势($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)，且合并脑损伤组患儿血清中NSE水平、出生后24h、72h、120h时S100B蛋白、CK水平均显著高于未合并脑损伤组患儿($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)，见表2。

2.3 不同程度脑损伤患儿相关指标水平比较 合并脑损伤患儿随着脑损伤程度的不断升高，其血清中NSE、S100B蛋白、CK水平呈现显著升高趋势($P < 0.05$)，见表3。

产儿其脑损伤的发生率显著高于无宫内感染的早产儿，因此宫内感染成为导致患儿脑损伤的重要危险因子^[9-10]。

脑损伤是新生儿常见临床问题，也是导致新生儿死亡和远期伤残的主要原因之一，长期以来为临床工作者所重视。早产儿脑损伤主要类型包括脑室内出血、脑室周围白质软化、基底神经节丘脑损伤等，其中脑室周围白质软化属于一种缺血性损伤，主要病理表现为特征性分布的白质凝固性坏死，从而导致脑室周围缺血性损伤；研究显示，早产儿缺血缺氧性脑损伤的靶细胞为少突胶质细胞，该细胞在缺血后再灌注期间受到自由基的影响而加速凋亡，相关炎症因子、细胞因子在这一病理变化过程中发挥了重要作用^[11-12]。

目前头颅MRI、B超检查仍为诊断早产儿脑损伤的主要手段，但一方面早产儿早期病情变化较多，不适宜检查时间较长的诊断活动；另一方面头颅影像学检查的诊断结果与操作者技术息息相关，因此通过检测相关生化指标对早产儿脑损伤进行诊断具有

(下转第 36 页)

小管对UA的分泌，导致UA合成增加，同时UA高表达可导致微循环障碍、血管内皮功能受损，以及心肌抑制，引起动脉硬化、血管内皮功能障碍发生，不利于心血管疾病预防^[15]。经Logistic多因素回归分析发现，血清sST2(OR=6.848)、UA(OR=5.540)、ACT-A(OR=5.295)水平均为MACE发生的独立危险因素(P<0.05)，可作为临床应预测年龄>60岁急性心衰患者MACE风险的有效辅助手段，为临床改善预后提供新思路。

综上所述，血清sST2、UA、ACT-A水平变化与年龄>60岁急性心衰患者病情严重程度及MACE风险密切相关，通过检测上述指标，可指导临床评估患者病情、预测MACE风险，对指导临床采取有效措施改善心力衰竭预后具有重要意义。

参考文献

[1]ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2021, 42 (36): 3599-3726.
[2]徐楚材,周芸芳,尹惠国. 老年人急性心力衰竭168例的临床特点和治疗探讨[J]. 1983, 2 (1): 5-9.
[3]赵志颖,金静,喻蓉,等. 老年心力衰竭急性加重住院病人临床特点分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19 (1): 113-115.
[4]Dikme R, Padak M, Işık M, et al. Soluble ST2 as a Potential Biomarker in Pericardial Fluid of Coronary Artery Patients[J]. Braz J Cardiovasc Surg, 2021, 36 (5): 677-684.
[5]周争光,周勇,徐飞,等. 血清sST2、尿酸及激活素A在老年急性心力衰竭患者病情变化中的临床意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20 (13): 1392-1395.

[6]孙静,杨巍,何勇. 急性心力衰竭患者血清ACT-A、Cys-C、BNP的水平变化及其意义[J]. 医学临床研究, 2020, 37 (5): 743-745.
[7]中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 急性心力衰竭基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18 (10): 925-930.
[8]杨丽娟. 慢性心衰患者血清sST2、Hcy、可溶性AXL因子的表达水平及临床价值分析[D]. 新乡医学院, 2020.
[9]Hamad A, Ng C, Alade K, et al. Diagnosing acute heart failure in the pediatric emergency department using point-of-care ultrasound[J]. J Emerg Med, 2021, 61 (3): e18-e25.
[10]陈佳斌,秦佳枫,赵钢. 慢性心力衰竭的中西医结合发病机制及其治疗进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17 (3): 378-380.
[11]黄洁,刘国红,石惠荣,等. 慢性心力衰竭患者血清ACT-A、BNP含量与心功能、心室重构的相关性研究[J]. 中国医师杂志, 2018, 20 (2): 265-267.
[12]唐燕萍,林兴丽,蔡虎志,等. 温阳振衰颗粒对慢性心衰大鼠的保护作用及sST2、GDF-15的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31 (11): 2590-2592.
[13]王冲,邱卫强. 血清sST2、NT-proBNP水平变化与急性心衰患者MACE风险的关联性分析[J]. 医学检验与临床, 2021, 32 (9): 1-4.
[14]张棱,谷阳. 血浆sST2和NGAL水平对急性ST段抬高型心肌梗死患者预后的评估价值[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21 (9): 692-695.
[15]Fujihashi T, Sakata Y, Nochioka K, et al. Prognostic impacts of serum uric acid levels in patients with chronic heart failure: insights from the CHART-2 study[J]. ESC Heart Fail, 2021, 8 (2): 1027-1038.

(收稿日期: 2022-03-02)

(校对编辑: 阮 靖)

(上接第 27 页)

积极意义^[13-15]。S100B蛋白为存在于神经元细胞内的标志蛋白，其主要分布区域为中枢、周围神经系统的星型胶质细胞内，其参与细胞内外钙离子水平的调节、促轴突向外生长、营养神经等一系列生理过程；正常情况下S100B蛋白分子不能通过血脑屏障，但脑损伤后血脑屏障受到破坏，面星形胶质细胞机能紊乱，神经细胞发生水肿、变性、坏死，最终使得S100B蛋白通过细胞间液进入血液，血中水平上升，且与脑损伤范围、严重程度密切相关，其水平越高反映人体脑损伤越严重，故S100B蛋白水平的异常升高往往对判断患儿是否发生脑损伤具有积极意义^[16-18]。NSE、CK作为催化酶参与脑细胞能量代谢，正常情况下特异性定位在脑部神经细胞和神经胶质细胞中，神经元等细胞膜完整性在脑损伤时被破坏，胞质内NSE、CK释放至脑脊液和血液中，随后血液中其水平浓度增高。NSE水平的增高与受损神经细胞的崩解坏死有关，其作为神经元损伤的敏感性、特异性得到国内外临床的关注；CK在心肌细胞受损后活性增加，其对早期心肌损伤的诊断价值较高^[16-17]；研究显示，血清中NSE水平变化可以反映神经元的损伤情况，血清CK-BB含量可间接反映神经元和胶质细胞损伤情况^[18-20]。本研究结果显示，2组患儿自出生后24h至120h血清中NSE、S100B蛋白、CK水平呈现降低趋势，提示NSE、S100B蛋白、CK水平的变化在发生脑损伤患儿中更为明显，且在出生后24h内呈现显著升高；此外本研究结果还显示，合并脑损伤组患儿血清中NSE水平、出生后24h、72h、120h时S100B蛋白、CK水平均显著高于未合并脑损伤组患儿，合并脑损伤患儿随着脑损伤程度的不断升高，其血清中NSE、S100B蛋白、CK水平呈现显著升高趋势，表明血清中NSE、S100B蛋白、CK水平在反映患儿脑损伤发生及损伤程度方面具有积极作用。

综上所述，新生儿、早产儿脑损伤长期以来为临床所高度关注，除常规对其进行颅脑影像学检查外及早进行血清中相关生化指标的检查对脑损伤的诊断意义重大，但值得注意的是在实施或推行某一管理措施或处置方案时，需全面考虑相关措施对患儿可能造成的其他危害。

参考文献

[1]王红利,廖华波,孙明洁. 早产儿脑损伤与妊娠期内官内感染的相关性分析[J]. 西藏医药, 2017, 38 (3): 2-4.

[2]Paton M, McDonald C A, Allison B J, et al. Perinatal brain injury as a consequence of preterm birth and intrauterine inflammation: Designing targeted stem cell therapies[J]. Front Neurosci, 2017, 11 (12): 200-203.
[3]Leavy A, Mateos E. Perinatal brain injury and inflammation: Lessons from experimental murine models[J]. Cells, 2020, 9 (12): 2640.
[4]刘艳会. 早产儿脑损伤与围产期因素的相关性研究[D]. 昆明医科大学, 2017.
[5]杨小娟. 宫内感染与早产儿肺部疾病研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48 (1): 4.
[6]徐颂周,胡晓艳,赵方,等. 早产儿宫内感染的影响因素及临床特征分析[J]. 中国中西医结合儿科学, 2020, 12 (2): 3.
[7]陈煜沁. 围生期下生殖道感染对妊娠结局影响的临床分析[J]. 中外医疗, 2018, 37 (35): 57-59.
[8]周南玲,陶真兰,周冰,等. 孕产妇围生期感染易感因素及其对妊娠结局和新生儿免疫功能的影响[J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22 (1): 2-6.
[9]王娟,范雅廷,董小英. NICU新生儿院内感染危险因素和病原菌分布情况[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36 (5): 4.
[10]朱雨捷. 202例中枢神经系统异常胎儿羊水巨细胞病毒检测分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34 (18): 4255-4257.
[11]Hagberg H, Mallard C, Jacobsson B. Role of cytokines in preterm labour and brain injury[J]. Bjog, 2015, 112 (s1): 16-18.
[12]付成娟,刘青,刘刚,等. 产妇产内感染相关炎症因子与早产儿脑损伤的相关性分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2018, 13 (9): 1-3.
[13]李二娜,刘静炎,王凯,等. MRI在早产儿缺血缺氧性脑损伤诊断及预后脑发育评估中的应用观察[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19 (3): 26-29.
[14]高洁,吴丽群,陈游沓,等. 血清神经元特异性烯醇化酶、S100B蛋白、肌酸激酶和羧丁酸脱氢酶水平对宫内感染早产儿脑损伤的早期诊断价值[J]. 中国基层医药, 2019, 26 (23): 4.
[15]Paton M, McDonald C A, Allison B J, et al. Perinatal brain injury as a consequence of preterm birth and intrauterine inflammation: Designing targeted stem cell therapies[J]. Front Neurosci, 2017, 11: 200.
[16]王晓宇,王成秀,陈聪. 胎儿炎症反应综合征新生儿脐血NSE、S100B水平对脑损伤早期筛查的预测价值[J]. 检验医学与临床, 2020, 17 (16): 5.
[17]Jessica G, Vicki C. A review of the impact of dietary intakes in human pregnancy on infant birthweight[J]. Nutrients, 2015, 7 (1): 153-178.
[18]徐小静,武文艳,张二清,等. GFAP、APN、血液指标与缺血缺氧性脑病新生儿脑损伤程度的关系[J]. 医学临床研究, 2018, 35 (10): 1956-1958.
[19]张丰,倪海凉,吕汪洞,等. 血清神经元特异性烯醇化酶与白介素-6水平在颅脑损伤相关性脑死亡诊断中的临床意义[J]. 中国急救医学, 2020, 40 (12): 1157-1162.
[20]胡旭辉. IGF-1联合CK-BB对新生儿高胆红素血症性脑损伤中的预测价值[J]. 母婴世界, 2020, 12 (6): 29-30.

(收稿日期: 2022-03-12)

(校对编辑: 阮 靖)