

• 临床医学 •

文章编号: 1002-0217(2018) 05-0433-04

NSE、LDH 和 CK 联合检测对早产儿脑损伤早期诊断的价值

李海燕, 秦道建, 张士发

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 儿科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 探讨 NSE、LDH 及 CK 联合检测对早产儿脑损伤患者早期诊断的价值。方法: 随机选取 2016 年 1 月~2018 年 1 月我院 NICU 的 86 例早产儿, 根据《早产儿脑损伤诊断与专家共识》分为脑损伤组(60 例) 及无脑损伤组(26 例), 分析两组生后 24 h 内血清 NSE、CK、CKMB、LDH、HBDH、AST、ASTm、ALT、GGT、ALP、CYS-C、SOD、CHE 水平, 通过 ROC 曲线评价各项生化指标的诊断效能。结果: 脑损伤组 NSE、CK、LDH、HBDH、AST、ASTm 水平较无脑损伤组增高, 有统计学意义($P < 0.005$)。血清 NSE、CK、LDH、AST 单项检测诊断早产儿脑损伤的 ROC 曲线下面积分别为 0.790、0.665、0.755、0.663, 最佳截断值分别为 61.865 $\mu\text{g/L}$ 、434.5 U/L、452.0 U/L、56.0 U/L, 均低于 NSE、CK、LDH 联合检测(面积为 0.846)。三者联合诊断早产儿脑损伤的灵敏度及特异度最高(68.33%、100%) 均高于其他单项检测及两两联合检测。结论: 早产儿脑损伤血清中 NSE、CK、LDH、HBDH、AST 及 ASTm 水平升高, 联合检测 NSE、CK、LDH 能提高检测灵敏度及特异度, 对早产儿脑损伤的早期诊断可能具有一定的临床价值。

【关键词】NSE; LDH; CK; 早产儿脑损伤

【中图分类号】R722.6; R446.11 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2018.05.008

Values of combined determination of NSE , LDH and CK in early diagnosis of brain injury in premature infants

LI Haiyan , QIN Daojian , ZHANG Shifa

Department of Pediatrics , The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College , Wuhu 241001 , China

【Abstract】Objective: To assess the values of combined measurement of neuron-specific enolase enzyme(NSE) , lactate dehydrogenase(LDH) and creatine kinase(CK) levels in the early diagnosis of brain injury in premature infants(BIPI) . **Methods:** Eighty-six premature infants in the NICU of our hospital were randomly included from January of 2016 to 2018 , and allocated to brain injury group ($n = 60$) and free brain injury group ($n = 26$) according to the Experts' Consensus on the Criteria for the Diagnosis of Brain Injury in Premature Infants. Blood samples were obtained and the levels of NSE , CK , CKMB , LDH , HBDH , AST , ASTm , ALT , GGT , ALP , CYS-C , SOD and CHE were determined within 24 h after birth in the two groups. ROC curve was used to assess the diagnostic efficacy of the above biochemical indicators. **Results:** Premature infants with brain injury had higher levels of NSE , CK , LDH , HBDH , AST and ASTm than those without brain injury. The difference was significant ($P < 0.005$) . The area under ROC curve(AUC) for NSE , CK , LDH and AST in diagnose of BIPI was 0.790 , 0.665 , 0.755 and 0.663 , and the optimal cut-off value was 61.865 $\mu\text{g/L}$, 435.5 U/L , 452.0 U/L and 56.0 U/L , respectively. The AUC was lower than that of combined NSE , CK and LDH detection (AUC: 0.846) . The sensitivity and specificity by combined indicators for BIPI was 68.33% and 100% , which was higher than simple indicator measurement and combined detection of two enzymes. **Conclusion:** The levels of NSE , CK , LDH , HBDH , AST and ASTM are higher in the serum of BIPI. Combined determination of NSE , CK and LDH can significantly improve the detection sensitivity and specificity , which is clinically valuable for early diagnosis of BIPI.

【Key words】 neuron-specific enolase enzyme; lactate dehydrogenase; creatine kinase; brain injury premature infants

基金项目: 安徽省高校省级自然科学研究重点项目(KJ2013A252)

收稿日期: 2018-04-02

作者简介: 李海燕(1991-) , 女, 2016 级硕士研究生, (电话) 18355195328, (电子信箱) 787729192@ qq.com;

张士发, 男, 主任医师, 副教授, 硕士生导师, (电子信箱) wuhuzhangsf@ 163.com, 通信作者。

[4] 肖永红. 推进抗菌药物合理应用 《抗菌药物临床应用指导原则(2015 版) 》解读[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2015, 42(5) : 289-292.	[J]. 中国热带医学, 2014, 14(2) : 252-253.
[5] 李占东. 老年糖尿病合并肺部感染的临床治疗分析[J]. 糖尿病新世界, 2015, 35(2) : 90-90.	[7] 潘珍, 黎嘉文. 大剂量盐酸氨溴索对肺部的保护作用的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2014, 25(32) : 3041-3045.
[6] 吴清强. 氨溴索口服液治疗糖尿病合并社区获得性肺炎效果	[8] 马晓辉. 抗菌药物免疫调节作用的研究进展[J]. 医学理论与实践, 2013, 26(1) : 31-32.

随着医疗水平的发展,我国早产儿的存活率逐渐增高,随之发生脑损伤的早产儿人数也较前增多^[1]。早产儿脑损伤 (brain injury in premature infants ,BIPI) 是指由于产前、产时和(或)产后的各种病理因素导致早产儿出现不同程度的脑出血和(或)缺血性改变,并出现脑损伤的相应症状和体征,病情严重者可遗留不同程度的神经系统后遗症^[2-3],如运动发育迟缓、认知障碍、甚至脑瘫等,严重者可致新生儿死亡。目前针对早产儿脑损伤的诊断主要是通过临床表现及头颅超声、脑电图及头颅MRI等检查并结合高危因素等综合评价,但是临床表现缺乏特异性,而超声、脑电图等检查存在各自的局限性,给早产儿脑损伤的早期诊断带来很大困扰^[3]。因此探究早期诊断早产儿脑损伤的方法成为当下研究的热点。NSE 主要存在于神经细胞及神经内分泌细胞中,特异性地反映灰质损伤,而早产儿脑损伤多为白质损伤^[4-5],NSE 在诊断早产儿脑损伤时缺乏灵敏度。有研究表明脑损伤患者血清中LDH及CK也出现不同程度的升高^[6],但两者组织中分布广泛,对早产儿脑损伤的诊断特异性低。本研究通过对早产儿脑损伤患者的血液中NSE、LDH及CK等血清酶进行综合分析,探究其对早产儿脑损伤早期诊断的价值,为临床早产儿脑损伤诊治提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取2016年1月~2018年1月弋矶山医院NICU的86例早产儿,根据2012版《早产儿脑损伤诊断与专家共识》排除低血糖脑病、宫内TORCH感染、胆红素脑病、中枢系统感染及遗传代谢异常引起的脑损害等^[7],将入选早产儿分为脑损伤组(60例)及无脑损伤组(26例)。各组患儿的一般情况见表1。

1.2 检测试剂与仪器 运用化学发光法检测血清NSE水平,试剂盒由罗氏诊断产品(上海)有限公司提供,检测仪器为罗氏cobas e 601。使用日立7600全自动生化分析仪检测血清CK、CKMB、LDH、HBDH、ALT、AST、ASTm、GGT、ALP、CYS-C、SOD和CHE水平,专用试剂盒由北京利德曼生化股份有限公司生产。所有检验均严格按照试剂盒说明书操作。

1.3 统计学处理 采用SPSS 18.0统计软件对数据进行分析,定性资料采用百分率(%)表示,组间比较采用卡方检验;正态分布的计量资料采用均数±标准差表示,组间比较采用独立样本t检验;非正态分布的计量资料以中位数四分位数间距 [P_{50} (P_{25} , P_{75})]表示,组间比较采用Wilcoxon秩和检验;采用ROC曲线对相应生化指标进行单项及联合检测,对早产儿脑损伤的诊断价值进行分析。

2 结果

2.1 两组早产儿基本情况比较 两组早产儿基本情况包括胎龄、性别、出生体质量、分娩方式及孕母年龄,差异无统计学意义($P>0.05$);宫内感染在两组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组早产儿基本情况比较

基本情况	无脑损伤组 (n=26)	脑损伤组 (n=60)	t/χ^2	P
胎龄/周	34.52±1.75	34.12±2.12	0.842	0.402
出生体质量/kg	2.32±0.47	2.22±0.64	0.739	0.462
孕母年龄/岁	29.23±5.11	29.28±5.07	0.044	0.965
男/女	18/8	38/22	0.278	0.598
剖宫产/顺产	15/11	37/23	0.120	0.729
宫内感染(有/无)	3/23	19/41	3.860	0.049

2.2 两组早产儿生化指标比较 脑损伤组早产儿血清NSE、CK、LDH、HBDH、AST、ASTm水平均高于无脑损伤组,差异有统计学意义($P<0.05$);但血清CKMB、ALT、GGT、ALP、CYS-C、SOD和CHE在两组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.3 相关生化指标ROC曲线 根据血清NSE、CK、LDH、AST单项检测,NSE与CK、LDH、AST两两联合检测及NSE、CK、LDH三者联合检测在两组早产儿中浓度值绘制ROC曲线。获取血清NSE、CK、LDH、AST的最佳截断值分别为61.865 μg/L、434.5 U/L、452.0 U/L、56.0 U/L。血清NSE、CK、LDH、AST单项检测的曲线下面积分别为0.790、0.665、0.755、0.663。血清NSE+CK、NSE+LDH、NSE+AST联合检测的曲线下面积分别为0.826、0.840、0.793。血清NSE+CK+LDH联合检测的曲线下面积为0.846。见图1。

表2 两组早产儿生化指标比较

观察指标	无脑损伤组(n=26)	脑损伤组(n=60)	t/Z	P
NSE/(μg/L)	44.26±9.71	71.01±30.90	6.051	<0.001
CK/(U/L)	243.96±115.31	361.77±202.52	3.408	0.001
CKMB/(U/L)	121.81±65.40	150.47±122.34	1.409	0.163
LDH/(U/L)	380.08±88.74	533.63±198.24	4.962	<0.001
HBDH/(U/L)	304.00(274.25 361.25)	349.00(300.25 455.25)	2.370	0.018
AST/(U/L)	38.65±10.74	51.12±23.98	3.329	0.001
ASTm/(U/L)	16.54±6.40	21.42±11.00	2.574	0.012
ALT/(U/L)	5.50(3.75 8.00)	6.00(4.00 8.00)	1.060	0.289
GGT/(U/L)	179.15±89.94	158.37±88.61	0.995	0.323
ALP/(U/L)	177.85±89.94	159.85±49.25	1.080	0.288
CYS-C/(mg/L)	2.08±0.39	2.13±0.36	0.633	0.529
SOD/(U/mL)	111.62±13.07	112.57±23.95	0.190	0.850
CHE/(U/L)	5099.58±1247.43	4921.20±1516.32	0.527	0.600

2.4 相关生化指标的诊断价值分析 相关生化指标检测阳性表示检测结果高于最佳截断值。即 NSE ≥61.865 μg/L、CK ≥434.5 U/L、LDH ≥452.0 U/L、AST ≥56.0 U/L。相关生化指标单项检测,NSE 单项检测在诊断早产儿脑损伤中的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和置信区间均高于 CK、LDH 和 AST 单项检测;血清 NSE 和 LDH 联合检测的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和置信区间均高于 NSE+CK 与 NSE+AST 联合检测;血清 NSE+CK+LDH 联合检测在诊断早产儿脑损伤中的诊断价值高于相关生化指标单项检测和联合检测。见表 3。

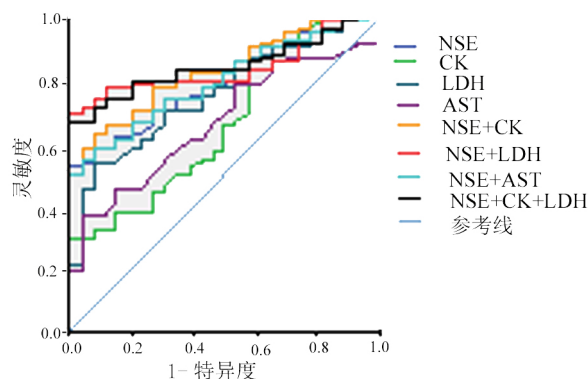


图1 相关生化指标单项及联合检测的 ROC 曲线

表3 相关生化指标的诊断价值分析

生化指标	灵敏度/%	特异度/%	阳性预测值/%	阴性预测值/%	准确度/%	95%置信区间
NSE	53.33	100	100	47.27	66.28	(0.697~0.883)
CK	30.0	100	100	38.24	51.16	(0.541~0.789)
LDH	51.67	92.31	94.12	46.15	65.12	(0.652~0.859)
AST	36.67	96.15	95.65	39.68	54.65	(0.548~0.779)
NSE+CK	63.33	92.31	95.0	52.17	72.09	(0.741~0.911)
NSE+LDH	66.67	100	100	56.52	76.74	(0.758~0.923)
NSE+AST	55.0	96.15	97.06	48.08	67.44	(0.648~0.856)
NSE+CK+LDH	68.33	100	100	59.09	77.91	(0.766~0.925)

3 讨论

早产儿脑损伤的生理基础为不成熟的脑血管发育:生发基质区缺少弹力纤维等支持,自我调节能力差,易引发血管破裂;脑室周围的长短支汇合较少,当血压降低时,易导致缺血性脑损伤^[8];脑白质主

要为神经胶质细胞前体,易损性大,易受缺氧、氧化应激等影响而引起脑损伤^[9]。

NSE 在神经细胞胞质中作为关键酶参与糖酵解途径,且不与肌浆蛋白结合。在生理情况下,NSE 不能从完整的神经元分泌到细胞外。当发生脑损伤

时,血脑屏障的通透性增加,NSE从受损的细胞中流出至脑脊液,通过血脑屏障进入血液中,引起血液中NSE浓度升高^[10]。本研究结果显示,脑损伤组血清NSE水平高于无脑损伤组,差异具有统计学意义。有研究表明,NSE在72h内呈逐渐上升,后呈下降趋势^[11]。NSE主要反映灰质损伤,且在血小板及红细胞等中的含量低,在脑白质出血性损伤时升高不明显,因此单独检测NSE对早产儿脑损伤进行评估尚存在不足之处。

CK在神经元及胶质细胞中主要存在于胞质及线粒体中,脑损伤时,可渗透到血液中,使血液中的CK浓度增高。本研究亦证明血清CK水平在脑损伤组与无脑损伤组之间有差异性,因CK在组织中分布广泛,虽对判断是否有脑损伤存在一定的评估意义,但仍缺乏灵敏度。LDH广泛分布于心肌、骨骼肌、肾脏、脑等多种组织中,本研究中LDH及HBDH的值在两组中有差异。可能存在两方面原因:①存在于神经元细胞器中靠近胞膜处的LDH,在细胞损伤时,透过细胞膜及损伤的血脑屏障进入血液使其水平升高;②窒息等引起早产儿脑损伤的危险因素可能对心脏、肝脏等其他器官也产生一定损害,从而致LDH及HBDH升高。张建秀等^[12]研究发现,在新生儿脑病患者中,LDH在第3天升至最高,第7天下降,10天左右降至正常。我们的研究还发现,血清AST和ASTm主要存在于心肌、肝脏、骨骼肌等组织中,对脑组织损伤缺乏特异性,虽在两组早产儿间存在差异,但ROC曲线下面积较小,诊断效能差。

各单项检测ROC曲线及诊断价值分析显示灵敏度和特异度均较低。早产儿脑损伤时各项指标单项检测易受组织分布及时间差异性的影响,造成脑损伤的漏诊。为更高效地对早产儿脑损伤进行评估,我们将NSE与CK、LDH、AST两两联合后进行比较,发现NSE与LDH联合后诊断灵敏度及特异度等均高于其他组两两之间联合,曲线下面积、灵敏度、特异度均最大(0.840、66.67%、100%)。因此NSE与LDH联合对早产儿脑损伤的诊断效能更大。最

后将NSE、LDH和CK三者进行联合后,曲线下面积(0.846)较前再次增加,且灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、置信区间等诊断价值均较前增加,因此三者联合后能进行互相补充,对早产儿脑损伤的诊断价值更大。

综上所述,血液中NSE、CK、LDH及AST水平检测对早产儿脑损伤的诊断可能具有一定的价值,尤其将NSE、CK与LDH三者进行联合检测后,对早产儿脑损伤的诊断价值更大。

【参考文献】

[1] 陈超. 早产儿出生 医生面临大考 [N]. 健康报, 2017-12-19 (008).

[2] DENG W. Neurobiology of injury to the developing brain [J]. Nat Rev Neurol, 2010, 6(6): 328-336.

[3] 刘敬, 杨于嘉, 封志纯. “早产儿脑损伤诊断与防治专家共识”解读 [J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(12): 885-887.

[4] VOS PE, LAMERS KJ, HENDRIKS JC, et al. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury [J]. Neurology, 2004, 62(8): 1303-1310.

[5] FU J, XUE X, CHEN L, et al. Studies on the value of diffusion-weighted MR imaging in the early prediction of periventricular leukomalacia [J]. J Neuroimaging, 2009, 19(1): 13-18.

[6] 邵惠敏, 魏红娟, 王伟烈, 等. 新生儿缺氧缺血性脑病血浆INS、NPY、LDH、CK水平检测的临床意义 [J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(3): 39-39.

[7] 刘敬, 俞惠民, 毛健, 等. 早产儿脑损伤诊断与防治专家共识 [J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(12): 883-884.

[8] 杨芹, 王少华. 早产儿脑白质损伤的发病机制及早期诊断方法的新进展 [J]. 医学综述, 2014, 20(02): 228-231.

[9] YOUNG JM, VANDEWOUW MM, MORGAN BR, et al. Altered white matter development in children born very preterm [J]. Brain Structure Function, 2018(2): 1-13.

[10] CAKIR Z, ASLAN S, UMUDUM Z, et al. S-100beta and neuron-specific enolase levels in carbon monoxide-related brain injury [J]. Am J Emerg Med, 2010, 28(1): 61-67.

[11] 李俊, 刘红朝, 张刚利, 等. 重型颅脑损伤患者血清NSE检测及其临床意义 [J]. 华中科技大学学报(医学版), 2011, 40(2): 225-228.

[12] 张建秀, 董莉. 血清LDH检测在新生儿脑病中的意义 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2015, 37(1): 72-73.