血清NSE、hs-CRP与头颅MRI在新生儿脑损伤严重程度的相关性研究

朱 滨,蒋晓宏

(安徽医科大学附属巢湖医院新生儿科,安徽 合肥 230000)

摘要:目的 探讨新生儿脑损伤神经元特异性烯醇化酶(NSE)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)变化与头颅MRI结果的相关性。**方法** 选取我院2019年6月-2021年6月新生儿科住院新生儿为研究对象,其中90例临床确诊的脑损伤新生儿为实验组,依据头颅MRI结果分为轻度组、中度组和重度组,各30例;另选取同期50例非脑损伤新生儿为对照组,比较各组入院血清NSE及hs-CRP值,分析各指标变化与新生儿脑损伤严重程度之间的关系。**结果** 重度组NSE与hs-CRP高于对照组、轻度组及中度组,差异有统计学意义(P<0.05);中度组NSE高于对照组及轻度组,差异有统计学意义(P<0.05);对照组与轻度组hs-CRP比较,差异无统计学意义(P>0.05);轻度组NSE、hs-CRP与对照组比较,差异无统计学意义(P>0.05);NSE、hs-CRP诊断重度新生儿脑损伤的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.802、0.738;NSE为52.24 μg/L时,灵敏度为0.833,特异度为0.656,诊断价值最大,hs-CRP为0.60 mg/L时,灵敏度为0.767,特异度为0.644,诊断价值最大。**结论** NSE、hs-CRP对明确新生儿脑损伤严重程度具有一定的价值,临床可检测两者以明确新生儿脑损伤情况。

关键词:新生儿;脑损伤;神经元特异性烯醇化酶;超敏C反应蛋白

中图分类号:R722.1　**文献标识码:**A　**DOI:**10.3969/j.issn.1006-1959.2022.12.031

文章编号:1006-1959(2022)12-0130-04

Correlation Between Serum NSE,hs-CRP and Brain MRI in Neonatal Brain Injury Severity

ZHU Bin,JIANG Xiao-hong

(Department of Neonatology,Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University,Hefei 230000,Anhui,China)

Abstract:Objective To investigate the correlation between the changes of neuron specific enolase (NSE), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and brain MRI results in neonatal brain injury.**Methods** From June 2019 to June 2021, 90 neonates with clinically diagnosed brain injury were selected as the experimental group. According to the results of cranial MRI, they were divided into mild group, moderate group and severe group, with 30 cases in each group. At the same time, 50 newborns without brain injury were selected as the control group. The serum NSE and hs-CRP values of each group were compared, and the relationship between the changes of each index and the degree of neonatal brain injury was analyzed.**Results** NSE and hs-CRP in the severe group were higher than those in the control group, mild group and moderate group, and the difference was statistically significant (P<0.05); NSE in the moderate group was higher than that in the control group and the mild group, and the difference was statistically significant (P<0.05); there was no significant difference in hs-CRP between the control group and the mild group (P>0.05); there was no significant difference in NSE and hs-CRP between the mild group and the control group (P>0.05). The area under ROC curve (AUC) of NSE and hs-CRP in the diagnosis of severe neonatal brain injury was 0.802 and 0.738, respectively. When NSE was 52.24 μg/L, the sensitivity was 0.833, and the specificity was 0.656, with the highest diagnostic value. When hs-CRP was 0.60 mg/L, the sensitivity was 0.767, and the specificity was 0.644, with the highest diagnostic value.**Conclusion** NSE and hs-CRP have a certain value in identifying the severity of neonatal brain injury, and they can be detected clinically to identify neonatal brain injury.

Key words: Newborns;Brain injury;Neuron-specific enolase;High-sensitivity C-reactive protein

新生儿脑损伤(neonatal brain injury)是新生儿科常见疾病。孕妇孕期疾病、分娩过程、胎盘或脐带导致胎儿缺氧及胎儿自身因素均可能造成新生儿脑损伤,甚至造成多系统、多器官进一步损伤,如发生缺血缺氧性心肌损害、肾功能不全、肝功能不全、电解质紊乱、坏死性小肠结肠炎(NEC)等并发症。临床常见新生儿脑损伤包括早产儿脑白质病变、颅内出血、新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)、新生儿低血糖脑病、新生儿胆红素脑病、新生儿脑卒中、炎症性脑病、新生儿代谢性脑病及先天性脑发育畸形等[1]。对于有脑损伤的新生儿,需积极执行早发现、早诊断、早处理的措施,防止病情延误,造成不可逆性损伤,增加家庭及社会负担[2]。如何对存在脑损伤高危因素且早期可能出现脑损伤的患儿早期明确诊断是目前国内外的研究热点。目前应用较为广泛的诊断指标包括血清肌酸激酶的同工酶(CK-BB)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)及S100钙结合蛋白B(S100B)等[3]。另常借助影像学检查包括头颅超声(CUS)明确早期脑水肿,头颅CT明确颅内出血情况,振幅集成脑电图(aEEG)了解脑神经细胞电生理活动,脑氧饱和度监测了解颅内血流动力学变化,磁共振成像(MRI)明确病变类型、病变程度及评估预后等[4-7]。其中NSE是提示神经损伤的理想标志物[8]。超敏C反应蛋白(hs-CRP)明显升高常见于急性感染、脑损伤等过程。本研究主要探讨NSE及hs-CRP两项指标与新生儿脑损伤磁共振成像(MRI)严重程度结果之间的关系,寻找NSE及hs-CRP在诊断严重核磁重度组新生儿脑损伤的合适截断值,以期早期明确脑

作者简介:朱滨(1994.3-),男,浙江宁波人,硕士,住院医师,主要从事新生儿学方向的研究

通讯作者:蒋晓宏(1966.7-),男,安徽合肥人,硕士,主任医师,主要从事新生儿学方向的研究

损伤严重程度，从而减少新生儿脑损伤及其对患儿造成的影响，改善新生儿结局。

1 对象与方法

1.1 研究对象　选取 2019 年 6 月-2021 年 6 在安徽医科大学附属巢湖医院诊断并治疗的 90 例新生儿脑损伤患儿为研究对象，依据头颅 MRI 结果分为轻度组、中度组、重度组，各 30 例，同期选择 50 例无神经系统症状及缺氧史患儿作为对照组。纳入标准：①34 周<胎龄<42 周，且入院后 3~5 d 完成头颅 MRI 检查；②出生体重>1500 g；③日龄<7 d。排除标准：①明确存在感染病灶，入院血清降钙素原（PCT）>0.5 μg/L 或白细胞计数>20×10^9/L[9]；②遗传代谢性紊乱、低血糖、先天性神经系统发育畸形引起的脑损伤；③无法完成头颅 MRI 检查或部分信息不全的患儿。本研究经医院伦理委员会批准，并取得患儿法定监护人的同意，签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 收集资料　血清 NSE 及 hs-CRP:所有研究对象入院后 2 h 内抽取静脉血 2 ml，置于含促凝胶的无菌真空管中。采用瑞士罗氏全自动分析仪严格依照试剂盒说明立即测定血清 NSE 含量，应用日本 Sysmex XN2800 全自动血细胞分析仪检测 hs-CRP。

1.2.2 MRI　患儿入组且出生 72 h 后，由高年资影像技术人员操作获取头颅 MRI 图像，检测采用 3.0T 超导型 MRI 扫描仪（飞利浦公司），由两名高年资影像医师共同读片后评价结果，根据头颅 MRI 检查结果统计脑损伤严重程度。MRI 严重程度借鉴国内刘国瑞等[10]对新生儿缺氧缺血性脑病的 MRI 分度方法及国外新生儿脑损伤评判标准[11]，将新生儿脑损伤在 MRI 的严重程度上分为轻度、中度、重度三组。因对照组患儿无神经系统方面临床表现，如易激惹、惊厥等改变，亦无缺氧病史，未行头颅 MRI 检查。

1.3 统计学方法　应用 SPSS 22.0 进行统计学处理，计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，两组组间比较采用 t 检验，多组组间比较采用方差分析，进一步组间比较采用 LSD 法。计数资料采用（n）表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征 ROC 曲线评估血清 NSE 和 hs-CRP 预测新生儿脑损伤严重程度的的意义，选取合适截断值。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组新生儿一般资料比较　四组间出生体重、胎龄、性别及生产方式比较，差异无统计学意义（P>0.05），而组 Apgar 评分比较，差异有统计学意义（P<0.05），Apgar 评分越低，说明窒息越严重，新生儿出生窒息缺氧对脑损伤的发生有影响，见表 1。

表 1　四组新生儿一般资料比较（$\bar{x}\pm s$, n）

组别	n	体重（g）	胎龄（d）	Apgar 评分（分）	性别		生产方式	
					男	女	顺产	剖宫产
对照组	50	3431.00±508.82	275.13±8.56	8.90±4.81	19	11	28	22
轻度组	30	3162.93±586.59	274.07±11.13	7.57±1.94	14	16	22	8
中度组	30	2943.00±515.74	269.40±14.40	8.20±1.61	18	12	18	12
重度组	30	3466.50±470.64	275.83±9.48	6.17±2.18	25	5	9	21
统计值		F=2.495	F=2.309	F=14.309	χ^2=8.900		χ^2=3.298	
P		0.407	0.133	0.000	0.310		0.348	

2.2 四组患儿血清 NSE 与 hs-CRP 水平比较　NSE：方差分析提示组间差异有统计学意义（F=13.200，P<0.05）。LSD 法行组间两两对照：轻度组与对照组比较，差异无统计学意义（P>0.05）；中度组与对照组及轻度比较，差异有统计学意义（P<0.05）；重度组与对照组、轻度组及中度组比较，差异有统计学意义（P<0.05）；提示 NSE 值越高，新生儿在头颅 MRI 检查中更加严重的可能性越大。hs-CRP：方差分析提示组间差异有统计学意义（F=5.900，P<0.05）。LSD 法行组间两两对照：轻度组与对照组比较，差异无统计学意义（P>0.05）；中度组与对照组及轻度组比较，差异无统计学意义（P>0.05）；重度组与对照组、轻度组及中度组比较，差异有统计学意义（P<0.05）；提示在正常组新生儿与轻中度脑损伤的新生儿之间，hs-CRP 与脑损伤严重程度无明显联系，当脑损伤至重度时，hs-CRP 较正常组、轻度组、中度组升高，见表 2。

表 2 四组患儿血清 NSE 与 hs-CRP 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	NSE（μg/L）	hs-CRP（mg/L）
对照组	50	38.38±10.03	0.91±1.22
轻度组	30	48.14±18.84	0.84±1.16
中度组	30	61.21±24.72①②	1.99±4.25
重度组	30	74.21±33.83①②③	5.84±9.63①②③
F		13.200	5.896
P		0.000	0.001

注：与对照组比较，①P<0.05；与轻度组比较，②P<0.05；与中度组比较，③P<0.05

2.3 血清 NSE 及 hs-CRP 预测新生儿脑损伤严重程度的价值 以中度组为参考,ROC 曲线下面积(AUC)NSE 为 0.813,hs-CRP 为 0.601，以重度组为参考,ROC 曲线下面积(AUC)NSE 为 0.802,hs-CRP 为 0.738，说明 NSE 对中重度新生儿脑损伤诊断价值较大(AUC>0.7),而 hs-CRP 对重度脑损伤具有较大诊断价值 (AUC>0.7)。那么对于诊断中度脑损伤 MRI 的新生儿，将两个血清学指标进行联合诊断 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.802(AUC>0.7),说明 NSE 与 hs-CRP 联合诊断对于中度脑损伤具有诊断价值,对于诊断重度脑损伤 MRI 的新生儿,将两个血清学指标进行联合诊断 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.814(AUC>0.7),说明 NSE 与 hs-CRP 联合诊断对于重度脑损伤具有诊断价值,见图 1 与图 2。对于判断脑损伤 MRI 重度组，入选患者当 NSE 为 52.24 μg/L 时，似然比为 5.889 灵敏度为 0.833,特异度为 0.656，其 Youden 值最大为 0.489 诊断价值最大。当入选患者 hs-CRP 为 0.60 mg/L 时,似然比为 2.083 灵敏度为 0.767，特异度为 0.644,其 Youden 值最大为 0.411 诊断价值最大。

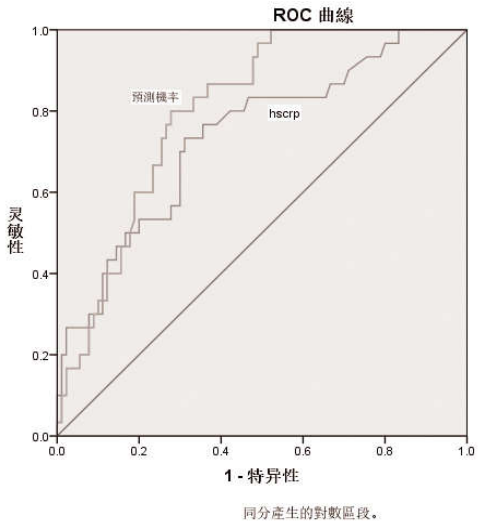

图 1 NSE 与 hs-CRP 预测中度脑损伤的价值

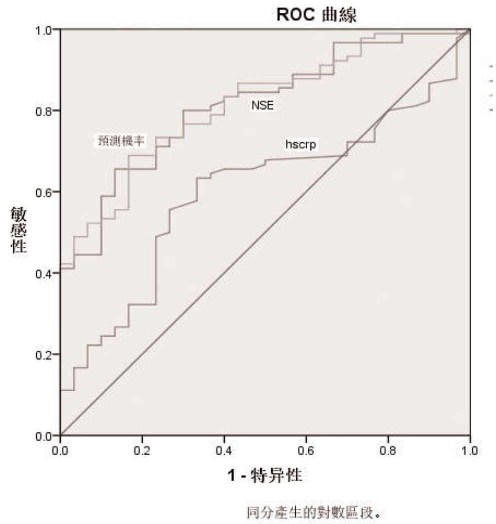

图 2 NSE 与 hs-CRP 预测重度脑损伤的价值

3 讨论

新生儿脑损伤在临床中属于常见疾病，但发病至明确诊断需较长时间，患儿早期多表现兴奋性增高、肌张力改变、四肢抖动及嗜睡等症状,不易识别,待临床表现出抽搐、昏迷等症状时,一般已处于脑损伤后期,甚至将伴随脑瘫、运动姿势发育异常、智力低下、认知障碍、视听觉障碍等神经系统后遗症[12,13]。

不同新生儿脑损伤诊断用影像学检查方法应用条件不尽相同,如头颅超声对于颅内出血及随访出血后脑室扩张的新生儿特别有价值,但诊断非囊性白质病变时敏感性较低。振幅集成脑电图对脑损伤后期癫痫发作有更好的预测价值。目前董文斌[6]研究指出,脑氧饱和度监测作为一种无创、非辐射的床旁成像技术,即使在新生儿脑损伤早期,也可用于评估脑血流动力学的变化,脑组织氧合代谢及局部脑组织氧饱和度,对于早期明确缺氧性脑损伤有不错的诊断价值。

而综合来看,MRI 对于诊断新生儿脑缺血性损伤、出血、缺氧相关疾病均有不错的诊断效果[14,15]。但是在诊断新生儿脑损伤方面存在着诸多不足,如无法早期应用、检查仪器存在局限性、无法应用于危重新生儿、检查费用高昂、可重复检测性差。因此在诊断新生儿脑损伤时,要综合评估患儿母亲孕产史、高危因素及临床症状,选取适宜的影像检测手段[16]。

目前公认神经元烯醇化酶(NSE)对于早期预测新生儿脑损伤方面具有不错的诊断价值,NSE 是存在于中心神经系统神经元以及神经内分泌细胞内的物质，在新生儿脑损伤早期,NSE 即从损伤的脑细胞中进入到脑脊液中,并透过新生儿的血脑屏障,使血清中测得的 NSE 值升高 [17]。目前可以明确,NSE 可以早期应用于新生儿脑损伤诊断,但对于 NSE 升高程度与脑损伤严重程度无明确的定论，且对于新生儿脑损伤严重程度的评估,主要依据患儿病情、临床症状以及头颅 MRI 结果。

Massaro AN 等[17]和 Tang P 等[18]研究表明,新生儿存在宫内感染情况下，炎症细胞因子诱导胶质细胞刺激一氧化氮(NO)合成,导致神经元细胞坏死,促成新生儿脑损伤的发生,且多项血浆脑特异性蛋白、细胞因子与 MRI 结果的严重程度有关。说明炎症反应对于新生儿脑损伤的发生也有一定的影响。而 hs-CRP 是一项急时相反应蛋白质,正常人血清中的

hs-CRP 含量极少,当机体发生严重感染、急性创伤等过程时,会有明显的升高[19],是目前用于明确炎性反应及创伤是的一项有效指标。在新生儿脑损伤发生时,由于缺氧、出血、缺血及水肿等影响,对大脑造成创伤,在 IL-1β、IL-6 的诱导下激活补体系统并释放炎性介质,分泌 hs-CRP 增多,参与脑损伤。王首杰等[20]研究证实,成人急性脑损伤时,hs-CRP 在 24 h 内均有不同程度升高,且与损伤的严重程度呈正相关。

在本研究中,脑损伤新生儿的血清 NSE 与 hs-CRP水平均高于对照组,证实 NSE 与 hs-CRP 与新生儿脑损的发生有关系,早期检测可以有助于新生儿脑损伤的诊断。NSE 与头颅 MRI 结果呈正相关,头颅 MRI 提示脑损伤越严重,NSE 值越高,根据 ROC 曲线可知,在 NSE 值大于 52.24 μg/L 时,对提示严重的新生儿脑损伤诊断意义较大。hs-CRP 对于轻中度的脑损伤升高无统计学意义,对于重度的新生儿脑损伤,hs-CRP 显著升高,说明 hs-CRP 对于诊断重度新生儿脑损伤意义较大,并且通过 ROC 曲线得出,在无其他感染情况下,hs-CRP 值大于 0.6 mg/L 时,提示新生儿脑损伤为重度。在血浆 NSE、hs-CRP 分别高于 52.24 μg/L,0.6 mg/L 时,需警惕严重的脑损伤发生,及时干预并进一步检测,减轻脑损伤后遗症,改善脑损伤预后情况,提高患儿后期生活质量。

综上所述,早期检测新生儿血浆 NSE 及 hs-CRP 对于明确诊断新生儿脑损伤有意义,且 NSE 值的高低对于判断脑损伤严重程度有价值,而 hs-CRP 对于无感染新生儿判断严重脑损伤有价值,可以用于临床上早期识别不同严重程度新生儿脑损伤,做出相应的诊治,对临床具有一定指导意义。

参考文献:

[1]贾飞勇.新生儿脑损伤的预后与康复[J].中国儿童保健杂志,2020,28(11):1185-1187,1192.

[2]陈光福,栾佐.婴幼儿脑损伤神经修复治疗专家共识[J].中国当代儿科杂志,2018,20(10):785-792.

[3]Kanavaki A,Spengos K,Moraki M,et al.Serum levels of S100b and NSE proteins in patients with non-transfusion-dependent thalas semia as biomarkers of brain is-chemia and cerebral vasculopathy[J].Int J Mol Sci,2017,18(12):2724.

[4]程超,韦德湛,宁浩杰,等.彩色多普勒颅脑超声在新生儿脑病早期中的诊断[J].中国城乡企业卫生,2019,34(3):152-153.

[5]俞秋雨,方开峰,韩路,等.颅脑超声与 MRI 检查应用于新生儿颅内出血诊断中的临床价值初探[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2020,18(9):11-13.

[6]董文斌.脑氧饱和度监测在新生儿脑损伤中的应用[J].中华实用儿科临床杂志,2021,36(14):1052-1055.

[7]Kebaya L,Tieng EM,Miller M,et al.58 Relationship Between Early Laboratory Measures and Neurological Injury in Neonates Undergoing Therapeutic Hypothermia [J].Paediatrics & Child Health,2021,26(Supplement_1):e39-e41.

[8]Echeverría-Palacio CM,Agut T,Arnaez J,et al.Neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid predicts brain injury after sudden unexpected postnatal collapse [J].Pediatr Neurol. 2019,101:71-77.

[9]胡妙芳,金永楠.血清降钙素原及超敏 C-反应蛋白检测在新生儿感染诊断中的应用价值分析 [J]. 中国卫生检验杂志,2019,29(4):469-471,474.

[10]刘国瑞,方文辉,郑文斌,等.MRI 对新生儿缺氧缺血性脑病的分度诊断价值[J].影像诊断与介入放射学,2001,10(2):71-73.

[11]Serag A,Blesa M,Moore EJ,et al.Accurate Learning with Few Atlases (ALFA):an algorithm for MRI neonatal brain extraction and comparison with 11 publicly available methods [J].Sci Rep,2016,6:23470.

[12]Austin T.The development of neonatal neurointensive care [J].Pediatr Res,2019,

[13]邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].北京:人民卫生出版社,2011.

[14]郑阳,王晓明.新生儿脑损伤的类型及影像学检查要点解析[J].中国临床医学影像杂志,2020,31(12):837-840.

[15]巴瑞华,毛健.新生儿缺氧缺血性脑病磁共振影像学评分与临床分度的相关性研究[J].中国当代儿科杂志,2018,20(2):83-90.

[16]房巧燕.早产儿脑损伤的非创伤性检查方法[J].国际检验医学杂志,2011,32(6):688-689.

[17]Massaro AN,Wu YW,Bammler TK,et al.Plasma Biomarkers of Brain Injury in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy [J].J Pediatr,2018,194:67-75.

[18]Tang P,Guang H,Huang L.The effects of rhEPO intervention for perinatal intrauterine herpes virus infection on preventing brain injury in preterm infants[J].Exp Ther Med,2018,15(1):271-275.

[19]李晶,李明霞,巴依尔才次克,等.新生儿化脓性脑膜炎血清和脑脊液 PCT 与 IL-6 及 hs-CRP 与预后的关系[J].中华医院感染学杂志,2021,31(18):2831-2836.

[20]王首杰,秦怀洲,王举磊,等.血清高敏 C-反应蛋白及白细胞介素-6 在急性颅脑损伤中的动态变化及意义[J].吉林医学,2014,35(32):7153-7154.

收稿日期:2022-01-03;修回日期:2022-01-15
编辑/成森