

血清 Copeptin、HIF-1 α 、CT-1 水平与新生儿败血症心肌损伤的相关性分析

孙瑞雪¹, 姜 泓¹, 张宁梅², 雷娟娟^{1*}

(延安大学附属医院 1. 新生儿科, 2. 检验科, 陕西 延安 716000)

摘要: 探讨新生儿败血症和肽素(Copeptin)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、心肌营养素 1(CT-1)水平与心肌损伤的相关性。选取本院收治的 150 例新生儿败血症患儿分为心肌损伤组($n=82$)和非心肌损伤组($n=68$)。比较各组间血清 Copeptin、HIF-1 α 、CT-1 水平。结果显示,与非心肌损伤组比较,心肌损伤组血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)和心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)水平,血清 Copeptin、HIF-1 α 、CT-1 水平显著升高($P<0.05$)。经过 Spearson 相关性分析,Copeptin、HIF-1 α 、CT-1 水平与新生儿败血症合并心肌损伤患儿 CK-MB、cTnI、H-FABP 均呈正相关($P<0.05$)。结果提示,血清 Copeptin、HIF-1 α 、CT-1 水平对患儿的病情评估和预后有潜在临床价值。

关键词: 和肽素; 缺氧诱导因子-1 α ; 心肌营养素 1; 新生儿败血症

中图分类号:R722

文献标识码:A

Correlation analysis of serum copeptin, HIF-1 α , CT-1 levels and myocardial injury in neonatal septicemia

SUN Ruixue¹, JIANG Hong¹, ZHANG Ningmei², LEI Juanjuan¹

(1. Department of Pediatrics, 2. Clinical laboratory, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yanan 716000, Shaanxi, China)

Abstract: To investigate the correlation between copeptin, hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α), myocardial nutrient 1 (CT-1) and myocardial injury. The subjects of 150 neonates with septicemia were selected and divided into two groups: myocardial injury group ($n=82$) and non-myocardial injury group ($n=68$). The serum levels of Copeptin, HIF-1 α and CT-1 and the markers of cardiac function injury were compared in each group. The serum CK-MB, cTnI, H-FABP level in myocardial injury group were significantly higher than that in non myocardial injury group ($P<0.05$). The serum levels of Copeptin, HIF-1 α and CT-1 in myocardial injury group were significantly higher than those in non myocardial injury group ($P<0.05$). By Spearson correlation analysis, the levels of Copeptin, HIF-1 α and CT-1 were positively correlated with CK-MB, cTnI, H-FABP in neonates with septicemia and myocardial injury ($P<0.05$). The levels of serum Copeptin, HIF-1 α and CT-1 have potential clinical value for the evaluation and prognosis of neonatal septicemia.

Key words: copeptin; hypoxia inducible factor-1 α ; myocardial nutrition-1; neonatal septicemia

新生儿败血症指在新生儿期细菌侵入血液循环,并生长繁殖造成的全身性感染^[1]。该病临床诊断以血培养为主,但该方法耗时长,阳性率低,因此,寻找有效的早期诊断方法非常重要。和肽素(Copeptin)是精氨酸加压素原羧基末端的一部分,精氨酸加压素(arginine-8-vasopressin, AVP)与多种

危重疾病的严重程度和预后密切相关^[2],因此推测 Copeptin 也具有类似的临床价值。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α)与新生儿败血症的相关报道很少^[3]。心肌营养素 1(caxdiotrophin-1, CT-1)是一个新的心肌损伤标志物,可保护心肌、抑制心肌细胞的凋亡^[4]。因此,为了探讨新生儿败血症 Copeptin、HIF-1 α 、CT-1 水平与心肌损伤的相关性,选取本院收治的 150 例新生儿败血症患儿进行分析。现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

研究对象选自 2016 年 9 月~2018 年 1 月期间本院收治的 150 例新生儿败血症患儿进行回顾性研究。纳入标准:均符合中华医学会儿科学会 2003 年制定的《新生儿败血症诊疗方案》中诊断标准^[5];即血培养有致病菌,或双份血培养有条件致病菌;发生多器官功能衰竭;入院前未接受抗感染治疗。排除标准:合并宫内感染;遗传代谢性疾病。根据是否发生心肌损伤分为心肌损伤组($n=82$)和非心肌损伤组($n=68$)。其中心肌损伤组心功能分级为:I 级 41 例,II 级 25 例,III 级 16 例。两组家属均签署知情同意书,本研究经过伦理委员会批准。两组患儿的基础资料无统计学差异($P>0.05$)(见表 1)。

表 1 两组基础资料比较 (例)

组别	n	性别(男/女)	日龄(d)	体质量(kg)
心肌损伤组	82	43/39	13.6±3.8	3.51±0.43
非心肌损伤组	68	36/32	13.8±4.1	3.53±0.48
t		0.004	0.309	0.269
P		0.951	0.757	0.788

1.2 研究方法

(1)血清 Copeptin、HIF-1 α 、CT-1 水平检测:抽取新生儿外周静脉血 3 mL,经离心取得血清,分成四份。Copeptin、HIF-1 α 、CT-1 均采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,试剂盒购自北京方程生物科技有限公司;(2)血清心肌损伤标志物检测:肌酸激酶心肌同工酶(Creatine kinase isoenzyme,CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)和心脏型脂肪酸结合蛋白(heart fatty acid-binding protein, H-FABP)均采用免疫层析法检测,试剂盒购自武汉明德生物科技股份有限公司,仪器为 QMT8000 免疫定量分析仪。

1.3 统计学分析

采用 SPSS19.0 统计学软件对研究结果进行分析并处理,血清生化指标为计量资料,数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验方法进行检验;对新生儿败血症的影响因素进行 Spearman 相关分析。检验水准: $\alpha=0.05$,当 $P<0.05$ 表示统计学差异具有显著性。

2 结果

2.1 两组心肌损伤标志物的比较

结果如所示表 2,心肌损伤组血清 CK-MB、

cTnI、H-FABP 水平显著高于非心肌损伤组($P<0.05$)。

表 2 免疫层析法测定 CK-MB、cTnI、H-FABP 水平

组别	CK-MB(U/L)	cTnI(ng/mL)	H-FABP(ng/mL)
心肌损伤组	41.26±9.84	1.14±0.36	41.52±7.09
非心肌损伤组	21.03±5.17	0.11±0.02	5.53±2.82
t	15.288	28.563	47.701
P	0.000	0.000	0.000

2.2 血清 Copeptin、HIF-1 α 、CT-1 水平

ELISA 检测血清 Copeptin、HIF-1 α 、CT-1 水平,结果如表 3 所示,心肌损伤组显著高于非心肌损伤组($P<0.05$)。

表 3 两组血清 Copeptin、HIF-1 α 、CT-1 水平的比较

组别	例数	Copeptin(ng/mL)	HIF-1 α (pg/mL)	CT-1(pg/mL)
心肌损伤组	82	19.47±3.42	325.18±34.92	273.91±30.28
非心肌损伤组	68	8.15±1.85	192.57±22.53	184.65±25.21
t		26.159	29.413	35.173
P		0.000	0.000	0.000

2.3 心肌损伤组患儿血清 Copeptin、HIF-1 α 、CT-1 水平与心功能分级的关系

心肌损伤组患儿心功能 III 级血清 Copeptin、HIF-1 α 、CT-1 水平明显高于心功能 II 级和 I 级($P<0.05$),心功能 II 级血清 Copeptin、HIF-1 α 、CT-1 水平明显高于心功能 I 级($P<0.05$)。结果见表 4。

表 4 心肌损伤组患儿心功能分级与血清 Copeptin、HIF-1 α 、CT-1 水平关系

组别	例数	Copeptin(ng/mL)	HIF-1 α (pg/mL)	CT-1(pg/mL)
心功能 I 级	41	12.35±2.76	267.39±29.42	236.84±26.59
心功能 II 级	25	20.16±3.37 ^a	321.07±31.25 ^a	278.45±28.71 ^a
心功能 III 级	16	25.48±3.98 ^{ab}	350.48±33.62 ^{ab}	293.26±30.57 ^{ab}

与心功能 I 级比较,^a $P<0.05$;与心功能 II 级比较,^b $P<0.05$

2.4 Copeptin、HIF-1 α 、CT-1 水平与心肌损伤标志物的相关性

结果如表 5 所示,经过 Spearson 相关性分析,Copeptin、HIF-1 α 、CT-1 水平与新生儿败血症合并心肌损伤患儿 CK-MB、cTnI、H-FABP 均呈正相关($P<0.05$)。

表5 Copeptin、HIF-1 α 、CT-1 水平与心肌损伤标志物的相关性

影响因素		CK-MB	cTnI	H-FABP
Copeptin	<i>r</i>	0.613	0.574	0.551
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.000
HIF-1 α	<i>r</i>	0.572	0.569	0.511
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.001
CT-1	<i>r</i>	0.503	0.471	0.498
	<i>P</i>	0.003	0.011	0.007

3 讨 论

新生儿败血症是一种严重感染性疾病,其起病隐匿,临床表现无特异性,很容易产生误诊、漏诊^[6]。临床诊断的金标准方法为血培养,但该方法具有耗时长、难以在临床推广,因此寻找准确、快速鉴别诊断败血症具有重要的临床价值^[7]。

AVP 是由下丘脑产生的一种神经内分泌激素,具有维持血液动力学稳定、调节渗透压及中枢神经系统等作用,与感染性疾病的严重程度和预后密切相关^[9]。Copeptin 参与 AVP 的成熟与转运过程,在机体代谢中,与 AVP 等摩尔释放,其具有稳定性好、易检测的优点,因此 Copeptin 可以取代 AVP 检测^[10]。HIF-1 α 是缺氧转录反应中的转录因子,是在缺氧条件下产生的一种核蛋白,其可通过调控下游细胞产生多种促血管新生因子,促进微血管的形成,减少心肌缺血再灌注损伤,延缓心肌损伤,改善心脏功能^[11-12]。CT-1 主要存在于心脏组织,是白介素-6(interleukin-6, IL-6)家族新成员,与心血管疾病的发生有密切关系,是目前心肌缺血再灌注损伤发病机制研究的热点^[13]。CT-1 可减轻缺血在灌注损伤、拮抗心肌细胞的凋亡^[14]。

本文结果表明,心肌损伤组血清 Copeptin、HIF-1 α 、CT-1 水平显著增高,且心功能分级越高,血清 Copeptin、HIF-1 α 、CT-1 水平越高。提示血清 Copeptin、HIF-1 α 、CT-1 水平与新生儿败血症心肌损伤有关。Spearson 相关性分析显示, Copeptin、HIF-1 α 、CT-1 水平与新生儿败血症合并心肌损伤患儿 CK-MB、cTnI、H-FABP 均呈正相关。提示血清 Copeptin、HIF-1 α 、CT-1 与新生儿败血症心肌损伤严重程度密切相关。分析其可能原因是 AVP 作为下丘脑-垂体-肾上腺轴的重要激素,参与促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic hormone, ACTH)分泌的内分泌应激反应,促进 ACTH 和皮质醇的释放, HIF-1 α 作为低氧适应中的特异性中介因子,可调节诱导型一氧化氮合酶

(Inducible nitric oxide synthase, iNOS) 表达,促进炎性介质大量释放,引起过度炎症反应,对心肌细胞造成损害。CT-1 主要存在于心脏组织中,当新生儿败血症心肌受损时,推测机体会产生一种内源性保护机制,使 CT-1 水平升高,从而保护心肌细胞,缓解心脏的损伤。因此, Copeptin、HIF-1 α 、CT-1 三者分别从中枢神经系统、促炎症反应及心肌保护作用三个方面参与新生儿败血症心肌损伤,为新生儿败血症心肌损伤发病机制提供了一定的参考依据。

综上所述,血清 Copeptin、HIF-1 α 、CT-1 水平与新生儿败血症心肌损伤有密切关系,对患儿的病情评估和预后具有潜在临床价值。

参考文献:

- [1] 王政力,余加林. 新生儿败血症诊断新进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(3): 236-40
- [2] 高洁,熊清裕,王银改,等. 和肽素的临床研究进展[J]. 内科急危重症杂志, 2013, 19(1): 46-8.
- [3] 马晓媛,俞瑾,马海平,等. 转化生长因子- β 1 预处理调控缺氧诱导因子-1 α 蛋白表达水平对心肌细胞缺氧/复氧损伤的影响[J]. 中国体外循环杂志, 2017, 15(1): 51-5.
- [4] 郭志鹏. 心肌营养素-1 在心血管疾病中的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(3): 193-7.
- [5] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,余加林,吴仕孝. 新生儿败血症诊疗方案[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(12): 897-80.
- [6] 陈潇,富建华. 新生儿败血症诊治的研究进展[J]. 中华新生儿科杂志, 2017, 32(3): 236-9.
- [7] 李少芳,黎华连. 新生儿败血症血清中降钙素原含量对炎症反应程度、脏器功能损伤的评估价值[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(7): 976-9.
- [8] 孙娜,刘桂英,杨曦,等. 感染性疾病新生儿心肌损害标志物水平的变化及其临床意义[J]. 中国医药, 2017, 12(3): 335-8.
- [9] 付春毅,温伟,张新超. 和肽素能否成为危急重症的一个良好生物学标记物[J]. 中国急救医学, 2014, 20(11): 1044-7.
- [10] JOCHBERGER S, DORLER J, LUCKNER G, et al. The vasopressin and copeptin response to infection, severe sepsis, and septic shock[J]. Crit Care Med, 2009, 37(2): 476-82.
- [11] 段滨红,向朝峰,杜霞曼,等. 过表达 HIF-1 α 调控 HO-1 对糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤作用的研究[J]. 中国校医, 2015, 29(3): 238-40.
- [12] 赵焕新,王晓樑,武辉,等. 后处理减轻心肌缺血/再灌注损伤与 HIF-1 α -iNOS-cGMP 通路激活的关系[J]. 中国心血管病研究, 2011, 9(6): 435-9.
- [13] 乔爱春,李扬,冯玫,等. 血清 N 末端脑利钠肽前体及心肌营养素-1 对糖尿病心肌早期诊断价值研究[J]. 中国药物与临床, 2017, 13(6): 846-8.
- [14] 刁玉巧,江莲,曲凡,等. 心肌营养素-1 在新生儿缺氧缺血性脑病中的变化及与心肌损伤的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(12): 1684-6.

(本文编辑:秦旭平)