

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.13.033

血清胱抑素 C、血肌酐及血尿素氮对窒息新生儿肾功能损害的临床意义*

陈 静¹ 王 燕^{2Δ} 胡龙妃³ 李 渝⁴ 赵 静¹

(1 重庆医科大学附属第一医院合川医院新生儿科 重庆 401520; 2 重庆医科大学附属永川医院儿科 重庆 402160;

3 第三军医大学第三附属医院大坪医院儿科 重庆 400042; 4 重庆医科大学附属第一医院合川医院儿科 重庆 401520)

摘要 目的:探讨血清胱抑素 C(Cys C)、血肌酐(SCr)及血尿素氮(BUN)对窒息新生儿肾功能损害的临床意义。**方法:**选取 2013 年 1 月到 2018 年 1 月期间重庆医科大学附属第一医院合川医院收治的窒息新生儿 200 例作为研究组,根据 Apgar 评分将 200 例窒息新生儿分为轻度窒息组(128 例, Apgar 评分:4-7 分)和重度窒息组(72 例, Apgar 评分:0-3 分),另选取同期在我院出生的 50 例足月健康新生儿作为对照组。比较研究组和对照组新生儿血清 Cys C、SCr、BUN 水平,比较不同窒息程度新生儿血清 Cys C、SCr、BUN 水平以及 Cys C、SCr、BUN 的异常率。采用 Pearson 相关性分析法分析窒息新生儿血清 Cys C、SCr、BUN 的相关性。**结果:**研究组血清 Cys C、SCr、BUN 水平均高于对照组($P<0.05$)。重度窒息组血清 Cys C、SCr、BUN 水平均高于轻度窒息组($P<0.05$)。重度窒息组 Cys C、BUN 的异常率高于轻度窒息组($P<0.05$);重度窒息组和轻度窒息组 Cys C 的异常率高于 SCr、BUN 的异常率($P<0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示,窒息新生儿 Cys C 与 SCr、BUN 均呈正相关,SCr 与 BUN 呈正相关($P<0.05$)。**结论:**窒息新生儿血清 Cys C、SCr、BUN 水平明显升高,临床可通过检测血清 Cys C、SCr、BUN 水平来评估窒息新生儿肾损伤情况,且 Cys C 的评估价值更高。

关键词:新生儿窒息;肾损伤;胱抑素 C;血肌酐;血尿素氮;临床意义

中图分类号:R722 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)13-2547-04

Clinical Significance of Serum Cystatin C, Serum Creatinine and Blood Urea Nitrogen on Renal Function Impairment in Neonates with Asphyxia*

CHEN Jing¹, WANG Yan^{2Δ}, HU Long-fei³, LI Yu⁴, ZHAO Jing¹

(1 Department of Neonatology, Hechuan Hospital, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 401520, China; 2 Department of Pediatrics, Yongchuan Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 402160, China; 3 Department of Pediatrics, Daping Hospital, The Third Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China;

4 Department of Pediatrics, Hechuan Hospital, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 401520, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical significance of serum cystatin C (Cys C), serum creatinine (SCr) and blood urea nitrogen (BUN) in renal dysfunction in neonates with asphyxia. **Methods:** 200 asphyxia neonates who were admitted to the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University and Hechuan Hospital from January 2013 to January 2018 were selected as the study group. According to the Apgar score, 200 neonates with asphyxia were divided into mild asphyxia group (128 cases, Apgar score: 4-7) and severe asphyxia group (72 cases, Apgar score: 0-3), and 50 full-term healthy newborns were selected as the control group. The levels of Cys C, SCr and BUN in the neonates of the study group and the control group were compared, and the Cys C, SCr, BUN levels and the abnormal rates of Cys C, SCr and BUN in neonates with different asphyxia levels were compared. Pearson correlation was used to analyze the correlation between the expression of Cys C, SCr and BUN in neonates with asphyxia. **Results:** The levels of serum Cys C, SCr and BUN in the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The serum Cys C, SCr and BUN levels in the severe asphyxia group were higher than those in the mild asphyxia group ($P<0.05$). The abnormal rates of Cys C and BUN in severe asphyxia group were higher than those in mild asphyxia group ($P<0.05$). The abnormal rate of Cys C in severe asphyxia group and mild asphyxia group was higher than that in SCr and BUN ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that Cys C was positively correlated with SCr and BUN, SCr and BUN were positively correlated ($P<0.05$). **Conclusion:** The Cys C, SCr and BUN have certain diagnostic value for renal dysfunction in neonates with asphyxia, but Cys C has the highest value in early diagnosis. The level of Cys C, SCr and BUN can be used to assess renal damage in neonates with asphyxia.

Key words: Neonatal with asphyxia; Kidney injury; Cystatin C; Serum creatinine; Blood urea nitrogen; Clinical significance

Chinese Library Classification(CLC): R722 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)13-2547-04

* 基金项目:重庆市卫生计生委医学科研项目(20151659)

作者简介:陈静(1973-),女,本科,副主任医师,从事新生儿方面的研究, E-mail: jing_jing73@sina.com

Δ 通讯作者:王燕(1964-),女,本科,主任医师,从事儿童呼吸系统、心血管系统方面的研究, E-mail: 1102582077@qq.com

(收稿日期:2018-11-30 接受日期:2018-12-23)

前言

新生儿窒息是新生儿出生后常见的紧急情况之一,同时也是导致新生儿死亡、脑瘫、智力障碍的主要原因之一^[1,2]。新生儿窒息的本质是缺氧,在发生缺氧后窒息新生儿体内的血液会重新进行分布,主要表现为肾、肺等脏器血流减少,脑、冠状动脉、肾上腺等脏器血流增加,从而以确保脑、心等重要脏器的供血,但随着窒息的加重,窒息新生儿会出现脑、肺、心、肾等各大脏器损害,进而严重威胁新生儿的生命健康^[3-5]。由于窒息新生儿肾脏在窒息早期就出现了血流减少,导致其在窒息早期便较容易出现肾脏损伤,因此使得肾脏损伤在窒息新生儿中成了一种较普遍的现象^[6,7]。肾小球滤过率是反映肾功能最直接、最敏感的指标,但操作繁杂、且属于侵入性检查,因此不适合作为新生儿肾功能检查的指标^[8]。胱抑素 C(Cystatin C, Cys C)、血肌酐(Serum creatinine, SCr)、血尿素氮(Blood urea nitrogen, BUN)均是临床衡量肾功能的常用指标,且均可通过血清进行检测,方便快捷^[9-11],但其能否有效衡量窒息新生儿肾功能损害程度还有待进一步研究。本研究旨在探讨 Cys C、SCr、BUN 对窒息新生儿肾功能评估的临床意义,以期为窒息新生儿肾功能损害的早期防治提供参考,现将结果整理汇报如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 1 月到 2018 年 1 月期间重庆医科大学附属第一医院合川医院收治的窒息新生儿 200 例作为研究组,纳入标准:(1)所有新生儿均符合《新生儿窒息诊断和分度标准建议》中关于新生儿窒息的诊断标准^[12];(2)均为足月儿;(3)新生儿家属对本次研究知情同意。排除标准:(1)合并有重症感染的新生儿;(2)患有因非窒息因素而导致的泌尿系统畸形、心肺疾病等影响肾功能疾患的新生儿;(3)合并高胆红素血症的新生儿;(4)严重先天性畸形的新生儿;(5)母亲患有严重肾脏疾病的新生儿。根据 Apgar 评分^[13]将 200 例窒息新生儿分为轻度窒息组(Apgar 评分:4-7 分)和重度窒息组(Apgar 评分:0-3 分),

其中轻度窒息组 128 例,男 65 例,女 63 例,胎龄 38-42 周,平均胎龄(40.36 ± 0.57)周,出生体重 2869-4236g,平均出生体重(3425.31 ± 469.63)g;重度窒息组 72 例,男 36 例,女 36 例,胎龄 37-42 周,平均胎龄(40.18 ± 0.62)周,出生体重 2921-4247g,平均出生体重(3438.47 ± 493.12)g。另选取同期在我院出生的 50 例足月健康新生儿作为对照组,男 26 例,女 24 例,胎龄 37-42 周,平均胎龄(40.28 ± 0.74)周,出生体重 2963-4252g,平均出生体重(3462.87 ± 489.67)g。三组新生儿的一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 检测方法

所有新生儿均在出生 24 h 内经由头皮套管针抽取 3 mL 静脉血,以 3000 r/min 速率离心 10 min,收集血清,将其置于 -20℃ 的冰箱中保持待测。采用全自动生化分析仪(日立, BM717)检测血清中 SCr、BUN 的水平,采用颗粒增强透射免疫比浊法测定血清中 Cys C 的水平,相关试剂盒购自德赛诊断系统(上海)有限公司,严格参照试剂盒说明进行操作。其中 SCr 正常参考范围为:44-105 $\mu\text{mol/L}$, BUN 正常参考范围为:2.5-6.4 mmol/L, Cys C 正常参考范围为:0.55-1.15 mg/L。

1.3 观察指标

比较研究组和对组新生儿血清 Cys C、SCr、BUN 水平,比较不同窒息程度新生儿血清 Cys C、SCr、BUN 水平以及 Cys C、SCr、BUN 的异常率。采用 Pearson 相关性分析法分析窒息新生儿血清 Cys C、SCr、BUN 的相关性。

1.4 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件处理数据,以率(%)的形式表示计数资料,进行卡方检验,以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)的形式表示计量资料,采用 t 检验。将 $\alpha = 0.05$ 作为检验标准。

2 结果

2.1 对照组和研究组新生儿血清 Cys C、SCr、BUN 水平比较

研究组新生儿血清 Cys C、SCr、BUN 水平均高于对照组($P < 0.05$),详见表 1。

表 1 对照组和研究组新生儿血清 Cys C、SCr、BUN 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum Cys C, SCr and BUN levels between control group and study group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Cys C (mg/L)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)
Control group	50	0.95 $\pm$ 0.13	71.57 $\pm$ 8.63	4.12 $\pm$ 1.23
Study group	200	3.60 $\pm$ 1.24	116.44 $\pm$ 9.64	7.68 $\pm$ 1.08
t		15.068	30.033	20.261
P		0.000	0.000	0.000

2.2 不同窒息程度新生儿 Cys C、SCr、BUN 水平比较

重度窒息组新生儿血清 Cys C、SCr、BUN 水平均高于轻度窒息组($P < 0.05$),详见表 2。

2.3 不同窒息程度新生儿 Cys C、SCr、BUN 的异常率比较

重度窒息组 Cys C、BUN 的异常率高于轻度窒息组($P < 0.05$),而两组 SCr 的异常率比较差异无统计学意义($P > 0.05$);重度窒息组和轻度窒息组 Cys C 的异常率高于 SCr、BUN 的异

常率($P < 0.05$),SCr、BUN 的异常率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 3。

2.4 窒息新生儿血清 Cys C、SCr、BUN 相关性分析

Pearson 相关性分析显示,窒息新生儿 Cys C 与 SCr、BUN 均呈正相关($r = 0.542, 0.587, P = 0.000, 0.000$),SCr 与 BUN 呈正相关($r = 0.384, P = 0.000$)。

表 2 不同窒息程度新生儿的 Cys C、SCr、BUN 水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of Cys C, SCr and BUN levels in neonates with different asphyxia levels($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Cys C(mg/L)	SCr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)
Mild asphyxia group	128	3.21 $\pm$ 1.01	109.51 $\pm$ 19.65	6.45 $\pm$ 1.59
Severe asphyxia group	72	4.29 $\pm$ 1.31	128.75 $\pm$ 22.34	9.87 $\pm$ 2.65
t		6.506	6.323	11.410
P		0.000	0.000	0.000

表 3 不同窒息程度新生儿 Cys C、SCr、BUN 的异常率比较[n(%)]

Table 3 Comparison of abnormal rates of Cys C, SCr and BUN in neonates with different asphyxia degrees[n(%)]

Groups	n	Cys C	SCr	BUN
Mild asphyxia group	128	89(69.53)**	45(35.16)	49(38.28)
Severe asphyxia group	72	68(94.44)**	32(44.44)	40(55.56)
χ^2		16.946	1.679	5.568
P		0.000	0.195	0.018

Note: compared with SCr in the same group, * $P < 0.05$; compared with BUN in the same group, * $P < 0.05$.

3 讨论

新生儿窒息是指新生儿在生后 1 min 内无自主呼吸或未能建立规律呼吸的疾病,新生儿发生窒息后易出现脏器损伤^[14]。虽然新生儿窒息合并肾损害非常常见,但由于肾脏具有强大代偿能力,致使窒息新生儿发生肾损伤后缺乏典型的临床症状,除窒息的一般表现外,仅仅表现为少尿或无尿,易被临床忽略,并且单纯通过以上症状也难以准确的反映新生儿肾脏损伤程度^[15-17]。窒息新生儿的肾损害早期具有可逆性,但若未及时给予合理、有效的治疗将会严重影响新生儿的肾功能,从而引发肾功能不全,甚至并发多脏器损伤,因此通过相应的检测手段尽早对患儿进行诊断,并根据其病情给予对应的治疗、干预,可在一定程度上降低损伤程度,进而有效改善窒息新生儿的预后、提高窒息新生儿的存活率^[18-20]。Cys C、SCr、BUN 水平在肾功能受损时会出现一定的变化,是临床衡量肾功能的常用指标,但目前较少应用于新生儿窒息肾损伤的评估,三个指标能否评估新生儿窒息肾损伤的严重程度还有待进一步的探讨。

本研究结果显示,血清 Cys C、SCr、BUN 在窒息新生儿中的水平高于正常新生儿,且在重度窒息新生儿中的水平高于轻度窒息新生儿,说明窒息新生儿存在一定的肾损伤,血清 Cys C、SCr、BUN 水平可在一定程度上反映肾损伤的情况。此外,本研究还显示,重度窒息组 Cys C、BUN 的异常率高于轻度窒息组,重度窒息组和轻度窒息组 Cys C 的异常率高于 SCr、BUN 的异常率,这说明 Cys C 是新生儿早期肾损伤的敏感指标。张洪等人分析了 Cys C、SCr、BUN 在急性肾小球肾炎早期肾损伤中的诊断价值,结果发现三个指标中 Cys C 的灵敏度和特异度均较高,诊断价值优于 SCr、BUN^[21]。SCr 是人体肌肉代谢的产物,主要通过肾脏排泄到体外,其水平主要受到肾小球滤过能力的影响,正常情况下人体肌肉产生的肌酐是相对恒定的,因此 SCr 水平也相对稳定,但是当机体肾功能出现异常时,则可导致肾小球滤过功能减退,使得 SCr 水平升高^[22,23]。BUN 是人

体蛋白质代谢的主要终末产物,正常时完全经肾小球滤过而排泄,其表达水平可在一定程度上反映肾损伤情况^[24]。虽然 SCr、BUN 均是临床衡量肾损伤的重要指标,但由于肾脏的代偿功能十分强大,在肾脏损伤早期肾小球滤过率尚未明显降低,SCr、BUN 的表达不会出现明显的波动,依然能维持在正常水平,只有当肾小球滤过率下降至正常值的 50%以上时,SCr、BUN 才会出现明显的升高^[25,26]。同时,SCr 的表达还受到性别、体重、营养、药物等因素的影响,而 BUN 的表达也会受到脱水、胃肠道出血、蛋白质摄入增加等因素的影响^[27]。Cys C 是一种非糖基碱性分泌型蛋白,存在于各种组织的有核细胞和体液中,其主要在肾小球中滤过,并且在近曲小管全部降解,不会被吸收入血,且其表达水平不会受到性别、体重、营养等影响,也不会受血液中的胆红素、血红蛋白、胆固醇的干扰,因此 Cys C 可以较好的反映肾小球滤过膜通透性的情况,即使在肾损伤早期 Cys C 水平也会出现明显的波动^[28,29]。本研究结果还显示,窒息新生儿 Cys C 与 SCr、BUN 均呈正相关,SCr 与 BUN 呈正相关。这也进一步说明 Cys C、SCr、BUN 的水平与窒息新生儿的肾损伤程度密切相关^[30]。

综上所述,Cys C、SCr、BUN 均可在一定程度上反映窒息新生儿的肾损伤情况,但 Cys C 能够更好的反映新生儿早期肾损伤情况,具有较高的评估价值。对于窒息新生儿,临床可通过检测 Cys C、SCr、BUN 来评估其肾损伤情况,以尽快地诊断病情,并进行及时有效地干预。

参考文献(References)

- [1] Natarajan G, Pappas A, Shankaran S. Outcomes in childhood following therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE)[J]. Semin Perinatol, 2016, 40(8): 549-555
- [2] Muraoka M, Takagi K, Morita Y, et al. Is the neonatal creatine phosphokinase level a reliable marker for fetal hypoxia [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2017, 43(1): 114-121
- [3] Enweronu-Laryea CC, Andoh HD, Frimpong-Barfi A, et al. Parental costs for in-patient neonatal services for perinatal asphyxia and low

- birth weight in Ghana[J]. PLoS One, 2018, 13(10): e0204410
- [4] Oliveira V, Martins R, Liow N, et al. Prognostic Accuracy of Heart Rate Variability Analysis in Neonatal Encephalopathy: A Systematic Review[J]. Neonatology, 2018, 115(1): 59-67
- [5] Mukhtar-Yola M, Audu LI, Olaniyan O, et al. Decreasing birth asphyxia: utility of statistical process control in a low-resource setting [J]. BMJ Open Qual, 2018, 7(3): e000231
- [6] O'Sullivan MP, Sikora KM, Ahearne C, et al. Validation of Raised Cord Blood Interleukin-16 in Perinatal Asphyxia and Neonatal Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy in the BiHiVE2 Cohort [J]. Dev Neurosci, 2018, 40(3): 271-277
- [7] Wosenu L, Worku AG, Teshome DF, et al. Determinants of birth asphyxia among live birth newborns in University of Gondar referral hospital, northwest Ethiopia:A case-control study [J]. PLoS One, 2018, 13(9): e0203763
- [8] 何流,陈世银,陈志富,等.血清胱抑素 C 及其估算肾小球滤过率在亚临床肝肾综合征诊断中的应用 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16 (34):6742-6745
- [9] Husain SA, Willey JZ, Park Moon Y, et al. Creatinine- versus cystatin C-based renal function assessment in the Northern Manhattan Study [J]. PLoS One, 2018, 13(11): e0206839
- [10] Caúla AL, Lira-Junior R, Tinoco EM, et al. Serum creatinine and alkaline phosphatase levels are associated with severe chronic periodontitis[J]. J Periodontal Res, 2015, 50(6): 793-797
- [11] Núñez J. Blood urea nitrogen to creatinine ratio in acute heart failure: an old concept brought to reality?[J]. Heart, 2017, 103(6): 402-403
- [12] 刘军霞.胱抑素 C 在窒息新生儿肾功能损害中的诊断价值[D].河北医科大学, 2015
- [13] 马娟,周俊,田贵聪,等.不同麻醉方式无痛分娩对产妇泌乳功能及新生儿 Apgar 评分的影响[J].海南医学, 2016, 27(15): 2546-2548
- [14] Lakatos A, Kolossváry M, Szabó M, et al. Novel structured MRI reporting system in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy - issues of development and first use experiences [J]. Ideggyogy Sz, 2018, 71(7-8): 265-276
- [15] Leifsdóttir K, Mehmet H, Eksborg S, et al. Fas-ligand and interleukin-6 in the cerebrospinal fluid are early predictors of hypoxic-ischemic encephalopathy and long-term outcomes after birth asphyxia in term infants[J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1): 223
- [16] Bellos I, Fitrou G, Daskalakis G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as predictor of acute kidney injury in neonates with perinatal asphyxia:a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Pediatr, 2018, 177(10): 1425-1434
- [17] Tasew H, Zemichael M, Teklay G, et al. Risk factors of birth asphyxia among newborns in public hospitals of Central Zone, Tigray, Ethiopia 2018[J]. BMC Res Notes, 2018, 11(1): 496
- [18] Parfenova H, Pourcyrus M, Fedinec AL, et al. Astrocyte-produced carbon monoxide and the carbon monoxide donor CORM-A1 protect against cerebrovascular dysfunction caused by prolonged neonatal asphyxia [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2018, 315 (4): H978-H988
- [19] Kalteren WS, Ter Horst HJ, den Heijer AE, et al. Perinatal Anemia is Associated with Neonatal and Neurodevelopmental Outcomes in Infants with Moderate to Severe Perinatal Asphyxia [J]. Neonatology, 2018, 114(4): 315-322
- [20] Rijal P, Shrestha M. Scenario of Neonatal Respiratory Distress in Tertiary Hospital[J]. J Nepal Health Res Counc, 2018, 16(2): 131-135
- [21] 张洪,徐革.急性肾小球肾炎早期肾损伤评估中 Cys C、BUN、sCr 检测的意义[J].海南医学院学报, 2016, 22(5): 447-449
- [22] Xu CJ, Liu XY, Wang YB, et al. Association between Physical Activity and Higher Serum Creatinine/Uric Acid by Dose-response Association[J]. Biomed Environ Sci, 2018, 31(10): 769-772
- [23] 李俊,樊娜,沈丽达.血清胱抑素 C 监测化疗致肾功能损伤的研究进展[J].中国医药, 2016, 11(3): 453-456
- [24] Otto CM. Heartbeat: Blood urea nitrogen to creatinine ratio predicts outcome in acute heart failure[J]. Heart, 2017, 103(6): 399-401
- [25] 乔静,王蓉,邵霞,等.胱抑素 C、尿微量清蛋白、 β_2 -微球蛋白联合检测在诊断糖尿病早期肾损伤中的应用意义 [J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(3): 439-441
- [26] 徐小用,刁宗礼,苏建荣.单纯血尿素氮升高患者肾小球滤过率下降趋势分析[J].临床和实验医学杂志, 2017(22): 2262-2264
- [27] 肖云,沈漪萍,王翠玉,等.尿素氮、肌酐、尿酸联合检测在妊娠期高血压疾病肾损害评估中的应用[J].安徽医药, 2016, 20(5): 921-923
- [28] Wu L, Yan Z, Jiang H, et al. Serum cystatin C, impaired kidney function, and geriatric depressive symptoms among older people living in a rural area: a population-based study [J]. BMC Geriatr, 2018, 18(1): 265
- [29] Latta F, de Filippi C. Role for Cystatin C-Based Risk Stratification for Patients After Acute Coronary Syndrome in the Era of High Sensitivity Cardiac Troponin Assays [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7 (20): e010589
- [30] 郭芳,张强,安媛,等.胱抑素 C 在新生儿窒息肾功能损伤中的评价意义[J].中国儿童保健杂志, 2017, 25(12): 1281-1283, 1287