

· 短篇论著 ·

有核红细胞预测围产期窒息严重度和短期预后的价值

谢露 陈洪清 杨尧 郑天 尹晓娟

【摘要】 目的 评估脐血有核红细胞(NRBC)的变化与围产期窒息严重度及短期预后的相关性。方法 采用前瞻性序贯试验研究方案,随机选择245例足月新生儿为研究对象,比较病例组(142例窒息新生儿)和对照组(103例健康新生儿)脐血NRBC水平差异,评估NRBC与围产期窒息严重度指标1 min Apgar评分、脐动脉血pH及其短期预后的相关性。结果 窒息组NRBC百分数和绝对数 $[(15.98 \pm 9.68)/100 \text{ WBC}, (3.28 \pm 1.34) \times 10^9/\text{L}]$ 显著高于正常对照组 $[(3.47 \pm 2.32)/100 \text{ WBC}, (0.60 \pm 0.39) \times 10^9/\text{L}]$,差异比较有统计学意义(P 均 <0.001)。窒息新生儿1 min Apgar评分越低,酸中毒越重,则NRBC水平越高,提示缺氧缺血性脑病越重,围产期窒息短期预后越差($P < 0.001$)。结论 脐血NRBC计数有助于早期预测围产期窒息严重度和短期预后。

【关键词】 窒息,新生儿; 缺氧缺血,脑; 预后; 有核红细胞

围产期窒息(perinatal asphyxia, PA)是引起新生儿死亡和神经发育损害的一个主要病因。定义和预测围产期窒息指标包括电子胎心监护、脐动脉血pH、羊水粪染、Apgar评分、神经系统损害及重要脏器功能障碍等,然而,没有单一指标对围产期窒息有良好的预测价值,只有多个指标联合才有助于围产期窒息的早期诊断及预测^[1]。有核红细胞(nucleated red blood cells, NRBC)常见于新生儿血液中,有文献报道窒息新生儿NRBC水平显著高于健康新生儿^[1],NRBC可作为围产期窒息的标志^[2-3]。故本研究旨在探讨脐血NRBC预测围产期窒息严重度和短期预后的价值。

一、对象和方法

1. 纳入标准:全部研究对象均为足月新生儿,37周 \leq 胎龄 <42 周,2500 g \leq 出生体重 ≤ 4000 g,产前孕母体健,产时有新生儿科医师参与。窒息新生儿须具备1 min Apgar评分 ≤ 7 分且胎心窘迫(电子胎心监护示胎心 <100 次/min,持续5 min以上)、羊水Ⅲ度或脐动脉血气pH <7 ,并且除外其他任何独立的非窒息病因。健康新生儿须具备1 min Apgar评分 ≥ 8 分且胎心正常、羊水清或脐动脉血气pH >7.20 ,生后1周无任何临床症状且神经系统评估正常,血细胞比容(HCT) $>40\%$ 。

2. 排除标准:均须排除先天性感染或围产期感染的新生儿,宫内发育迟缓和21-三体综合征的新生儿,ABO或Rh溶血病及贫血的新生儿,有紫绀型心脏病和呼吸窘迫综合征的新生儿,孕母吸烟、绒毛膜羊膜炎、先兆子痫及妊娠期糖尿病的新生儿。

3. 一般资料:于2010年6月至2011年5月随机选择北京军区总医院附属八一儿童医院新生儿科NICU收治的245例足月新生儿为研究对象,对照组为103例健康新生儿;病例组为142例窒息新生儿,其中胎心缓慢者128例,羊水Ⅲ度者116例以及脐动脉血气pH <7 者64例,窒息复苏时需吸氧者107例、气管插管者30例以及胸外按压者18例,5 min、10 min Apgar评分 <7 者分别为45例和9例。两组出生体重、性别、胎龄、母亲年龄和分娩方式比较差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。纳入研究对象后均告知患儿家长,并签署知情同意书,由北京军区总医院伦理委员会批准。

表1 窒息组与对照组一般资料比较

组别	例数	性别(例)		胎龄(周, $\bar{x} \pm s$)	出生体重(g, $\bar{x} \pm s$)	母亲年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	分娩方式(例)	
		男	女				阴道产	剖宫产
病例组	142	67	75	40.1 \pm 0.8	3046.2 \pm 299.2	27.7 \pm 4.5	87	55
对照组	103	50	53	39.9 \pm 0.9	3061.3 \pm 340.3	27.9 \pm 4.8	71	32
χ^2/t 值	-	0.044		0.590	0.368	0.271	1.531	
P 值	-	0.833		0.556	0.714	0.787	0.216	

4. 研究方法:本研究采用前瞻性序贯试验设计方案。(1)临床评估方法:分娩时Apgar评分由分娩医院新生儿医师评分,于出生时、生后3 d、1周和4周进行新生儿神经系统功能检查,包括精神状态、脑神经功能和感觉运动系统评估,采用盲

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.23.063

作者单位:100700 北京军区总医院附属八一儿童医院足月NICU[谢露(现在安徽医科大学北京军区总医院临床学院附属八一儿童医院新生儿科)、陈洪清、杨尧、郑天、尹晓娟]

通讯作者:尹晓娟,Email:yinxiaojuan@163.com

法,由一个新生儿专家完成评估。新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic ischaemic encephalopathy, HIE)诊断标准及分度符合邵肖梅等主编的《实用新生儿》第4版的HIE诊断及分度标准。围产期窒息短期临床预后被分为良好和差;预后良好定义为出生后1个月神经发育正常和一般情况良好;预后差定义为至少出现下述一种情况:死亡,偏瘫,肌张力高或肌张力明显减低,吸吮困难,惊厥需要苯巴比妥控制以及听力受损等。(2)实验室测量方法:用含有EDTA-K₂抗凝剂的无菌试管收集2 ml脐动脉血,用OPTI CCA-TS血气、电解质分析仪检测血气+离子分析,用Sysmex XE-2100全自动血细胞分析仪检测全血细胞(CBC)计数、NRBC绝对计数及瑞氏染色涂片计数NRBC/100 WBC。试验采用盲法,所有试剂均采用原装试剂,严格按照操作规程检测。并根据临床评估需要行血培养、脑脊液培养、尿培养、血常规+C反应蛋白、血生化、新生儿溶血三项、先天性遗传代谢病筛查、听力筛查及头颅CT等检查。

5. 统计学处理:采用SPSS 13.0软件进行统计分析,两组胎龄、出生体重、母亲年龄、NRBC、WBC、PLT计数及HCT等计量资料均采用两个独立样本 t 检验;两组性别比、分娩方式等计数资料均采用 χ^2 检验;NRBC水平与1 min Apgar评分、pH、HIE分度及围产期窒息短期临床预后关系采用单因素方差分析法评估;利用受试者工作特征曲线(ROC曲线),确定NRBC诊断围产期窒息和预测围产期窒息短期预后的最佳截取值、灵敏度及特异度。

二、结果

1. 围产期窒息组短期预后情况:在142例围产期窒息新生儿中,58例无HIE,53例轻度HIE,19例中度HIE,12例重度HIE,100例预后良好,29例神经系统后遗症,13例死亡。窒息组全部新生儿血培养、脑脊液、尿培养等体液培养均阴性,入院时和入院后3 d C反应蛋白均正常,接受预防性抗生素治疗不超过5 d。新生儿溶血三项和先天性遗传代谢病筛查均阴性,无HIE和轻度HIE新生儿头颅CT扫描均正常,31例中重度HIE头颅CT扫描结果:3例弥漫性脑水肿,28例脑白质密度减低,合并有蛛网膜下腔出血者9例,2例听力筛查异常。

2. 窒息组与对照组NRBC、WBC、HCT和PLT水平变化:见表2。

表2 窒息组与对照组NRBC、WBC、PLT、HCT比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NRBC百分数(/100 WBC)	NRBC绝对数($\times 10^9/L$)	WBC($\times 10^9/L$)	HCT(%)	PLT($\times 10^9/L$)
窒息组	142	15.98 \pm 9.68	3.28 \pm 1.34	20.66 \pm 6.67	47.14 \pm 4.75	158.16 \pm 42.67
对照组	103	3.47 \pm 2.32	0.60 \pm 0.39	15.65 \pm 5.85	48.62 \pm 5.28	199.86 \pm 51.28
t 值	-	14.815	22.582	6.232	2.296	6.734
P 值	-	<0.001	<0.001	<0.001	0.023	<0.001

3. NRBC绝对数与1 min Apgar评分和pH关系:新生儿1 min Apgar评分越低,酸中毒越重,则NRBC计数越高,见表3,4。

表3 NRBC绝对数与1 min Apgar评分的关系($\bar{x} \pm s$)

1 min Apgar	例数	NRBC($\times 10^9/L$)	F 值	P 值
8~10	103	0.60 \pm 0.39		
4~6	110	2.79 \pm 1.00	427.592	<0.001
0~3	32	4.94 \pm 0.95		

表4 NRBC绝对数与围产期窒息酸中毒的关系($\bar{x} \pm s$)

pH	例数	NRBC($\times 10^9/L$)	F 值	P 值
≥ 7.20	55	2.05 \pm 0.86		
7.10~7.20	43	3.38 \pm 0.30	138.545	<0.001
7.00~7.10	30	4.31 \pm 0.75		
<7.00	14	5.57 \pm 0.43		

4. NRBC百分数与HIE分度、短期预后的关系:窒息新生儿NRBC水平越高,则HIE越重,围产期窒息短期预后越差。见表5,6。

5. NRBC诊断围产期窒息和预测短期预后的ROC曲线:利用SPSS软件绘制NRBC诊断围产期窒息和预测短期预后的ROC曲线。NRBC绝对数诊断围产期窒息的曲线下面积最大(0.916,95% CI:0.880~0.952; $P < 0.001$),当NRBC绝对数 $> 0.94 \times 10^9/L$ 时,围产期窒息诊断的灵敏度为85.9%,特异度为79.6%(图1);NRBC百分数预测短期临床预后的曲线下面积最大(0.948,95% CI:0.898~0.999; $P < 0.001$),当NRBC百分数 $> 17/100$ WBC时,预测短期预后的灵敏度为95.2%,特异度为81%,提示预后差(图2)。

表5 NRBC/100 WBC 与 HIE 的关系($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NRBC(/100 WBC)	F 值	P 值
无 HIE	58	7.61 ± 5.00	167.822	<0.001
轻度 HIE	53	17.27 ± 3.51		
中度 HIE	19	25.84 ± 4.80		
重度 HIE	12	35.08 ± 5.70		

表6 NRBC/100 WBC 与围产期窒息短期预后的关系($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NRBC(/100 WBC)	F 值	P 值
正常	100	11.30 ± 5.98	123.893	<0.001
神经系统后遗症	29	23.71 ± 5.45		
死亡	13	34.69 ± 5.64		

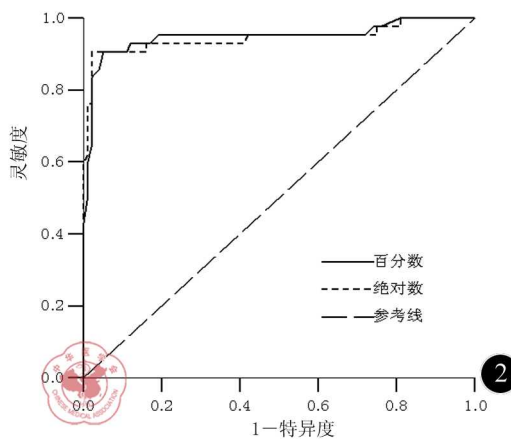
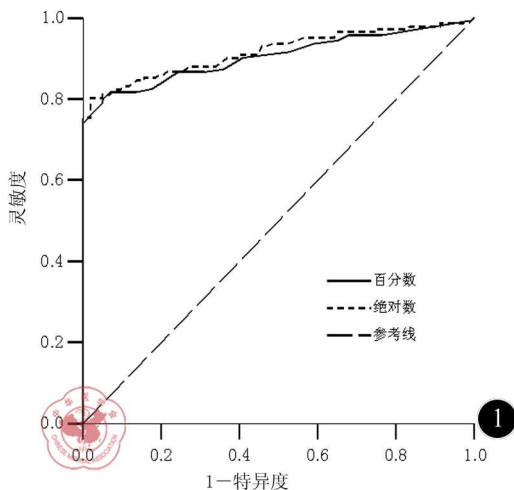


图1 NRBC百分数 (/100 WBC) 和NRBC绝对数 ($\times 10^9$) 诊断围产期窒息的ROC曲线 图2 NRBC百分数 (/100 WBC) 和NRBC绝对数 ($\times 10^9$) 预测围产期窒息短期临床预后的ROC曲线

三、讨论

本项研究结果表明窒息组新生儿 NRBC 水平显著高于健康对照组,1 min Apgar 评分越低,酸中毒越重,则 NRBC 水平就越高,提示 HIE 越重,围产期窒息短期预后越差。NRBC 常见于新生儿外周血,但正常新生儿外周血 NRBC 罕见超过 10/100 WBC^[4]。新生儿外周血 NRBC 水平升高的原因包括:围产期窒息^[5-6]、早产、先天性感染^[7]、宫内发育迟缓、先兆子痫^[5]、ABO 或 Rh 溶血病及贫血、紫绀型心脏病、孕母吸烟、母亲妊娠期糖尿病和绒毛膜羊膜炎^[8]。然而,本项研究排除了上述非窒息因素的新生儿。

NRBC 与围产期窒息的关系:本研究结果发现围产期窒息新生儿脐血 NRBC 百分数 [(15.98 ± 9.68)/100 WBC] 和绝对数 [(3.28 ± 1.34) × 10⁹/L] 均显著高于健康对照组 [(3.47 ± 2.32)/100 WBC, (0.60 ± 0.39) × 10⁹/L] (P 均 < 0.001),这与既往文献的报道一致^[1,5,9]。虽然围产期窒息 NRBC 快速释放的机制尚不清楚,但窒息的本质是缺氧,缺氧引起促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 活性升高,促进未成熟红细胞释放入外周血循环,故 NRBC 升高是 EPO 活性升高的直接反应^[10]。本研究利用 ROC 曲线确定 NRBC 诊断围产期窒息的最佳截取值,当 NRBC 绝对数 > 0.94 × 10⁹/L 时,围产期窒息诊断的灵敏度为 85.9%,特异度为 79.6%,这与 Boskabadi 等^[11] 研究结果一致。

NRBC 与围产期窒息严重度的关系:一些研究者通过比较脐血 NRBC 与窒息严重度指标 (Apgar 评分 pH 和脐动脉血气) 之间的关系来评估 NRBC 与窒息严重度的相关性^[1,5,9,11]。Ghosh 等^[1] 报道了 NRBC 与急性产时窒息指标 (Apgar 评分和脐带动脉血 pH) 呈负相关 (r1 = -0.50, r2 = -0.48, P 均 < 0.001)。Ferns 等^[5]、Boskabadi 等^[11] 及 Tomar 等^[9] 等也都发现脐血 NRBC 与 1 min Apgar 评分、pH 呈负相关。本项研究结果表明 1 min Apgar 评分越低,酸中毒越重,则 NRBC 水平就越高,进一步佐证了 NRBC 水平与围产期窒息严重度的关系。

NRBC 与围产期窒息短期预后的关系:一些研究者评估了 NRBC 与 HIE 关系^[12-13]。Walsh 等^[12] 报道了 HIE 新生儿 NRBC

水平(13/100 WBC)显著高于健康对照组(3/100 WBC),中重度 HIE 新生儿 NRBC 水平(16/100 WBC)显著高于轻度 HIE 新生儿(8/100 WBC),NRBC 联合脑电图(EEG)早期预测 HIE 严重程度和神经系统预后的能力优于单独使用 EEG。Haiju 等^[13]也报道了中重度 HIE 新生儿 NRBC 百分数(26/100 WBC)显著高于轻度 HIE(19/100 WBC),NRBC 联合乳酸能早期预测 HIE 严重程度及预后。本研究结果表明 HIE 窒息新生儿 NRBC 水平显著高于无 HIE 窒息新生儿,NRBC 水平越高,则 HIE 越重,围产期窒息短期预后越差,这与 Tomar 等^[9]和 Boskabadi 等^[11]研究结果一致,两者均报道了 NRBC 水平与围产期窒息早期不良预后相关。本研究利用 ROC 曲线发现当 NRBC 百分数 > 17/100 WBC 时,预测预后的灵敏度为 95.2%,特异度为 81%,提示围产期窒息短期预后差。

参 考 文 献

- [1] Ghosh B, Mittal S, Kumar S, et al. Prediction of perinatal asphyxia with nucleated red blood cells in cord blood of newborns. *Int J Gynaecol Obstet*, 2003, 81:267-271.
- [2] Blackwell SC, Hallak M, Hotra JW, et al. Timing of fetal nucleated red blood cell count elevation in response to acute hypoxia. *Biol Neonate*, 2004, 85:217-220.
- [3] Saracoglu F, Sahin I, Eser E, et al. Nucleated red blood cells as a marker in acute and chronic fetal asphyxia. *Int J Gynaecol Obstet*, 2000, 71:113-118.
- [4] McCarthy JM, Capullari T, Thompson Z, et al. Umbilical cord nucleated red blood cell counts: normal values and the effect of labor. *J Perinatol*, 2006, 26:89-92.
- [5] Ferns SJ, Bhat BV, Basu D. Value of nucleated red blood cells in predicting severity and outcome of perinatal asphyxia. *Indian J Pathol Microbiol*, 2004, 47:503-505.
- [6] Bayram F, Ozerkan K, Cengiz C, et al. Perinatal asphyxia is associated with the umbilical cord nucleated red blood cell count in pre-eclamptic pregnancies. *J Obstet Gynaecol*, 2010, 30:383-386.
- [7] Krajewski P, Welfel E, Kalinka J, et al. Evaluation of the relationship between circulating nucleated red blood cells count and inborn infection in neonates. *Ginekol Pol*, 2008, 79:17-22.
- [8] Hermansen MC. Nucleated red blood cells in the fetus and newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2001, 84:211-215.
- [9] Tomar GE, Sikarwar SH, Gupta SU. The Correlation Of Clinical Perinatal Asphyxia With Counts Of Nrbcb/100 Wbc In Cord Blood. *Webmed Central OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY*, 2011, 2:WMC001511.
- [10] Ferber A, Fridel Z, Weissmann-Brenner A, et al. Are elevated fetal nucleated red blood cell counts an indirect reflection of enhanced erythropoietin activity? *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 190:1473-1475.
- [11] Boskabadi H, Maamouri G, Sadeghian MH, et al. Early diagnosis of perinatal asphyxia by nucleated red blood cell count: a case-control study. *Arch Iran Med*, 2010, 13:275-281.
- [12] Walsh BH, Boylan GB, Murray DM. Nucleated red blood cells and early EEG: predicting Sarnat stage and two year outcome. *Early Hum Dev*, 2011, 87:335-339.
- [13] Haiju Z, Suyuan H, Xiufang F, et al. The combined detection of umbilical cord nucleated red blood cells and lactate: early prediction of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Perinat Med*, 2008, 36:240-247.

(收稿日期:2011-08-08)

(本文编辑:戚红丹)

谢露,陈洪清,杨尧,等.有核红细胞预测围产期窒息严重程度和短期预后的价值[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2011,5(23):7140-7143.