

血清心肌损伤标志物在新生儿高胆红素血症中  
诊疗的临床意义\*王星<sup>1</sup> 冯丽<sup>1</sup> 王晓卫<sup>1</sup> 李亭<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨新生儿胆红素血症中高浓度胆红素水平对新生儿心肌损伤的影响。方法:选取 2020 年 12 月至 2021 年 9 月南京医科大学附属儿童医院收治的 191 例新生儿高胆红素血症患儿,根据血清总胆红素(TBIL)水平将其分为轻度、中度、重度 3 组,其中 TBIL>290.7  $\mu\text{mol/L}$  的 65 例为重度组,TBIL 256.5~290.7  $\mu\text{mol/L}$  的 52 例为中度组,TBIL 205.2~256.6  $\mu\text{mol/L}$  的 74 例为轻度组,另选取同期健康新生儿 49 例为对照组。检测其血清 TBIL、间接胆红素(IBIL)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、肌酸同工酶(CK-MB)、 $\alpha$ -羟丁酸脱氢酶(HBDH)水平,并采用 Pearson 相关分析 TBIL、IBIL 与心肌损伤标志物 LDH、CK、CK-MB 及 HBDH 水平之间的相关性。结果:重度组 LDH、CK、CK-MB、HBDH 分别为(492.538±117.720) $\mu\text{mol/L}$ 、(172.384±74.847) $\mu\text{mol/L}$ 、(41.769±8.556) $\mu\text{mol/L}$ 、(310.123±96.591) $\mu\text{mol/L}$ ;中度组 LDH、CK、CK-MB、HBDH 分别为(476.692±137.934) $\mu\text{mol/L}$ 、(152.769±56.084) $\mu\text{mol/L}$ 、(37.692±5.703) $\mu\text{mol/L}$ 、(292.076±83.016) $\mu\text{mol/L}$ ;轻度组分别为(434.716±115.765) $\mu\text{mol/L}$ 、(129.094±47.226) $\mu\text{mol/L}$ 、(27.3514±5.336) $\mu\text{mol/L}$ 、(277.635±5.336) $\mu\text{mol/L}$ ;对照组分别为(362.018±86.065) $\mu\text{mol/L}$ 、(95.469±33.221) $\mu\text{mol/L}$ 、(26.428±4.55) $\mu\text{mol/L}$ 、(218.551±47.156) $\mu\text{mol/L}$ 。4 组之间差异有统计学意义( $P<0.05$ ),LDH、CK、CK-MB 及 HBDH 与 TBIL、IBIL 之间呈显著正相关( $P<0.05$ )。结论:新生儿高胆红素血症可能会对患儿的心肌造成损伤,因此在临床上需密切观察患儿的心肌标志物,随时关注患儿病情,及时进行诊断和治疗。

**[关键词]** 高胆红素血症;总胆红素;间接胆红素;乳酸脱氢酶;肌酸激酶

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2022.12.009

**[中图分类号]** R457.1 **[文献标志码]** A

Clinical significance of serum myocardial injury markers in  
diagnosis and treatment of neonatal hyperbilirubinemia

WANG Xing FENG Li WANG Xiaowei LI Ting

(Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, 210008, China)

Corresponding author: LI Ting, E-mail: 172516574@qq.com

**Abstract Objective:** To investigate the effect of high bilirubin level in neonatal bilirubinemia on neonatal myocardial injury. **Methods:** A total of 191 neonates with neonatal hyperbilirubinemia admitted to Children's Hospital affiliated to Nanjing Medical College from December 2020 to September 2021 were divided into mild group, moderate group and severe group according to serum total bilirubinemia(TBIL) level. A total of 65 cases with TBIL>290.7  $\mu\text{mol/L}$  were classified as severe group, 52 patients with TBIL level of 256.5-290.7  $\mu\text{mol/L}$  were selected as moderate group, 74 patients with TBIL level of 205.2-256.6  $\mu\text{mol/L}$  were selected as mild group, and 49 healthy neonates were selected as control group. Serum levels of TBIL, indirect bilirubin(IBIL), lactate dehydrogenase(LDH), creatine kinase(CK), creatine isoenzyme(CK-MB) and  $\alpha$ -hydroxybutyrate dehydrogenase(HBDH) were detected. The correlation between TBIL, IBIL and levels of myocardial injury markers LDH, CK, CK-MB and HBDH was analyzed by Pearson correlation analysis. **Results:** LDH, CK, CK-MB, HBDH in severe group were (492.538±117.720) $\mu\text{mol/L}$ , (172.384±74.847) $\mu\text{mol/L}$ , (41.769±8.556) $\mu\text{mol/L}$ , (310.123±96.591) $\mu\text{mol/L}$ ; (476.692±137.934) $\mu\text{mol/L}$ , (152.769±56.084) $\mu\text{mol/L}$ , (37.692±5.703) $\mu\text{mol/L}$ , (292.076±83.016) $\mu\text{mol/L}$  in moderate group; (434.716±115.765) $\mu\text{mol/L}$ , (129.094±47.226) $\mu\text{mol/L}$ , (27.3514±5.336) $\mu\text{mol/L}$ , (277.635±5.336) $\mu\text{mol/L}$  in mild group; (362.018±86.065) $\mu\text{mol/L}$ , (95.469±33.221) $\mu\text{mol/L}$ , (26.428±4.55) $\mu\text{mol/L}$ , (218.551±47.156) $\mu\text{mol/L}$  in control group. There were statistically significant differences among the control group, mild group, moderate group and severe group( $P<0.05$ ), and there were significant positive correlations between LDH, CK, CK-MB and HBDH and TBIL and IBIL( $P<0.05$ ).

\*基金项目:江苏省输血协会英科新创科研基金(No.:JS2020013)

<sup>1</sup>南京医科大学附属儿童医院(南京,210008)

通信作者:李亭,E-mail:172516574@qq.com

引用本文:王星,冯丽,王晓卫,等.血清心肌损伤标志物在新生儿高胆红素血症中诊疗的临床意义[J].临床血液学杂志,2022,35(12):878-880,883. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.12.009.

**Conclusion:** Neonatal hyperbilirubinemia may cause myocardial damage in children, so it is necessary to closely observe the myocardial markers in children, pay attention to the condition of children at any time, and timely diagnosis and treatment.

**Key words** hyperbilirubinemia; total bilirubin; indirect bilirubin; lactate dehydrogenase; creatine kinase

高胆红素血症(hyperbilirubinemia, HB)是由于新生儿体内胆红素代谢发生紊乱或红细胞裂解过多,肝脏处理不完全,导致机体内胆红素水平升高,引起患儿发生生理性或病理性黄疸的一类儿科常见疾病<sup>[1-2]</sup>。当 HB 新生儿体内的未结合胆红素水平升高,肝脏处理胆红素水平功能减弱,胆红素穿过其血脑屏障,堆积于患儿的神经基底节区,损伤机体的神经细胞,影响其 DNA 合成,从而诱发新生儿胆红素脑病。目前研究已经证实高浓度的胆红素水平会对患儿的中枢神经系统造成一定程度的损伤<sup>[3]</sup>。然而关于 HB 对神经细胞以外的器官与组织,如肾脏、心脏等影响的研究相对较少,且仍存在矛盾。研究发现,HB 患儿体内心脏等器官会有不同程度的胆红素堆积,因此高度怀疑高水平胆红素可能会对心肌造成一定的损伤<sup>[3]</sup>,而且心肌损伤在病发早期通常临床表现不明显,尤其对 HB 患儿,经常会被疾病的其他临床表现所掩盖。如患儿病情未被及时发现,可能会引起体内心肌细胞坏死,造成患儿心肌的损伤。本研究通过对总胆红素(TBIL)、间接胆红素(IBIL)与心肌损伤标志物相关性的研究,进一步探讨 HB 对新生儿心肌细胞损伤的影响,从而为临床诊疗提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 对象

选取 2020 年 12 月至 2021 年 9 月我院收治的 191 例 HB 患儿为研究对象,其中男 98 例,女 93 例;年龄 0~28 d。根据《实用新生儿学》第 5 版相关诊断标准<sup>[4]</sup>,血清 TBIL>290.7 μmol/L 为重度组 65 例,256.5~290.7 μmol/L 为中度组 52 例,205.2~256.6 μmol/L 为轻度组 74 例;另选取同期健康新生儿 49 例为对照组。4 组研究对象的临床资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 仪器与试剂

Cobas 8000 c702 全自动生化分析仪及其配套

试剂(德国罗氏公司)。

### 1.3 试验方法

检测 4 组 TBIL、IBIL、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、肌酸酶同工酶(CK-MB)、α-羟丁酸脱氢酶(HBDH)水平。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计学软件,对数据进行计算和处理,计量资料以  $\bar{X} \pm S$  表示,正态分布检验采用单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组内比较用 LSD-*t* 检验。采用 Pearson 相关分析 TBIL、IBIL 与心肌损伤标志物 LDH、CK、CK-MB 及 HBDH 水平之间相关性。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 4 组 TBIL 与 IBIL 水平比较

重度组 TBIL 水平为  $(335.618 \pm 40.038)$  μmol/L、中度组为  $(274.033 \pm 9.312)$  μmol/L、轻度组为  $(233.182 \pm 14.809)$  μmol/L、对照组为  $(141.752 \pm 49.251)$  μmol/L。4 组 TBIL 水平比较差异有统计学意义( $P<0.001$ )。

重度组 IBIL 水平为  $(311.929 \pm 39.187)$  μmol/L、中度组为  $(252.884 \pm 10.033)$  μmol/L、轻度组为  $(212.736 \pm 19.989)$  μmol/L、对照组为  $(122.487 \pm 50.078)$  μmol/L。4 组 IBIL 水平比较差异有统计学意义( $P<0.001$ )。

### 2.2 4 组血清心肌标志物 LDH、CK、CK-MB 及 HBDH 水平比较

LDH、CK、CK-MB 及 HBDH 水平比较:重度组>中度组>轻度组>对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

### 2.3 血清心肌标志物 LDH、CK、CK-MB 及 HBDH 与 TBIL、IBIL 相关性分析

LDH、CK、CK-MB 及 HBDH 与 TBIL、IBIL 之间呈显著正相关( $P<0.05$ ),见表 2。

表 1 血清心肌标志物 LDH、CK、CK-MB 及 HBDH 水平比较

组别	例数	LDH	CK	CK-MB	HBDH
对照组	49	362.018±86.065	95.469±33.221	26.428±4.55	218.551±47.156
轻度组	74	434.716±115.765	129.094±47.226	27.351±5.336	277.635±5.336
中度组	52	476.692±137.934	152.769±56.084	37.692±5.703	292.076±83.016
重度组	65	492.538±117.720	172.384±74.847	41.769±8.557	310.123±96.591
F		13.41	19.53	88.51	11.49
P		<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1

表 2 血清 LDH、CK、CK-MB 及 HBDH 与 TBIL、IBIL 水平的相关性

指标	例数	TBIL		IBIL	
		r	P	r	P
LDH	191	0.250 8	0.000 5	0.249 1	0.000 5
CK	191	0.339 2	<0.000 1	0.344 0	<0.000 1
CK-MB	191	0.426 1	<0.000 1	0.427 0	<0.000 1
HBDH	191	0.220 3	0.002 2	0.214 2	0.002 9

### 3 讨论

新生儿 HB 目前在发展中国家对社会健康问题影响相对较大,其发生率在新生儿中已达 45%<sup>[5]</sup>,可能由于新生儿肝脏发育较成人相对不完全,体内胆红素代谢发生紊乱,从而引起的新生儿常见疾病。由于 HB 患儿体内存在过多未被处理结合的胆红素,导致其在组织细胞内发生堆积,因堆积身体部位的不同,可呈现不同程度的损伤,如导致皮肤、巩膜及其他器官出现黄染等情况,甚至体内部分器官可能会出现器质性或者功能性的改变。随着研究技术的不断深入,高水平的胆红素会对 HB 患儿的神经系统造成严重损害已经被证实<sup>[3]</sup>,然而目前对于 HB 与心血管疾病的相关性研究相对较少,且结论不一<sup>[6-7]</sup>。相关研究发现,体内适量的胆红素,在一定程度上能够降低因心肌梗死或梗死后再灌注而引起机体的损害<sup>[6]</sup>,在心血管疾病发病早期会起到一定的保护作用<sup>[7]</sup>,然而研究也发现高水平的未结合胆红素在体内会出现抑制外周血液循环中的免疫细胞增殖与淋巴细胞活性的情况,从而影响患儿的免疫系统<sup>[8]</sup>;高水平的胆红素也会堆积于机体神经系统及系统外的组织,如心脏、肝脏、肾脏等,造成相关组织器官的损伤<sup>[9-10]</sup>。因此在临床工作过程中,应该对 HB 患儿的心肌损伤标志物进行监测,从而有助于临床上尽早发现患儿病情变化以及及时采取相应的治疗措施。

LDH、CK、CK-MB 及 HBDH 是心肌损伤标志物的重要组成部分,在临床上被广泛用于判断心肌细胞是否出现破损等情况。通常情况下,LDH、CK、CK-MB 及 HBDH 等细胞内容物存在于机体的心肌细胞中,但当其受到伤害时,其胞膜发生裂解破损,细胞内容物流入血液,导致外周血液循环中的 LDH、CK、CK-MB 及 HBDH 出现明显升高<sup>[11-12]</sup>。本研究将 HB 患儿根据 TBIL 水平分为轻、中、重度 3 组以及对照组,研究结果显示,4 组的心肌损伤标志物 LDH、CK、CK-MB 及 HBDH 水平差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。同时对 LDH、CK、CK-MB 及 HBDH 与 TBIL、IBIL 水平的相关性进行 Pearson 相关分析发现,心肌损伤标志物 LDH、CK、CK-MB 及 HBDH 与 TBIL、IBIL 水平呈显著正相关 ( $P < 0.05$ ),即 LDH、CK、CK-

MB 及 HBDH 随 TBIL、IBIL 水平升高而升高。以往研究发现,高水平的胆红素会对心肌细胞造成一定的损伤<sup>[11]</sup>,这可能由于 HB 患儿外周血液存在高浓度未被处理胆红素,肝细胞降解不及时,使得部分未结合胆红素堆积于机体的心肌细胞,造成心肌细胞的损伤,破坏其表面的细胞膜<sup>[13]</sup>,干扰心肌细胞的正常代谢功能,释放胞内大量心肌损伤标志物<sup>[14]</sup>,因此当 HB 患儿体内 TBIL、IBIL 水平出现不同程度的升高时,外周血液循环中 LDH、CK、CK-MB 及 HBDH 也会出现一定程度的升高。

综上所述,新生儿 HB 患儿血清中 LDH、CK、CK-MB 及 HBDH 水平明显高于健康新生儿并且随着机体内的未结合胆红素水平升高而增多,提示高浓度的胆红素水平会对患儿造成一定程度的心肌损伤,故在临床工作过程中,应该对 HB 患儿的心肌损伤标志物进行监测,从而帮助临床发现患儿病情变化,能及时采取相关诊疗措施。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 张茜,齐秀花,王明园.血清心肌酶水平在新生儿高胆红素血症诊断中的临床意义[J].上海医药,2021,42(19):35-38.
- [2] 董青青,叶光勇.新生儿 ABO 溶血病患儿血型及多因素分析[J].临床血液学杂志,2022,35(6):410-413,418.
- [3] 中国医师协会急诊医师分会,国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会,中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会.急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J].中华急诊医学杂志,2019,28(4):421-428.
- [4] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华心血管病杂志编辑委员会.中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012(简本)[J].中华心血管病杂志,2012,40(4):271-277
- [5] Routray SS,Behera R,Mallick B,et al. The Spectrum of Hemolytic Disease of the Newborn:Evaluating the Etiology of Unconjugated Hyperbilirubinemia Among Neonates Pertinent to Immunohematological Workup [J].Cureus,2021,13(8):e16940.
- [6] 张展,管蓉,薛晓霞,等.新生儿高胆红素血症患儿肝肾功能、心肌标志物与总胆红素的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(12):2047-2050,2055.
- [7] 李立鹏,王宝典,陈素芹,等.血清同型半胱氨酸、胆红素及巨噬细胞炎症蛋白 1 $\alpha$ 与早发冠心病的关系[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(18):3141-3145.
- [8] Wang H,Su M,Yang B,et al. The influence of hyperbilirubinemia on indexes of kidney function in neonates[J].Pediatr Nephrol,2021,36(11):3711-3716.
- [9] Myle AK,Al-Khattabi GH. Hemolytic Disease of the Newborn:A Review of Current Trends and Prospects [J].Pediatric Health Med Ther,2021,12:491-498.



### 3 讨论

试验前洗涤红细胞可减少血浆中过量的 IgG 或补体对 DAT 结果的抑制作用<sup>[4]</sup>。目前实验室常用的手工洗涤法操作耗时,且在洗涤过程中因多次移液、混合和离心不可避免地造成液滴飞溅,导致生物污染。自动细胞洗涤离心机可在离心机中自动完成洗涤的全过程,且最多可同时洗涤 24 个标本。本研究旨在通过比较 2 种方法的洗涤效果,评估自动细胞洗涤离心机在血清学实验室的应用价值。

本实验室为江苏省首家引进该自动细胞洗涤离心机的血清学实验室。从洗涤过程所需时间看,洗涤 1 个或 2 个标本时机械组不具备优势,但自动细胞洗涤离心机的使用在一定程度上减少了手工操作,缓解了工作人员的操作压力。当同时洗涤的标本数超过 2 个时,机械组高效的的优势得以体现。随着医院输血科抗体筛查工作的广泛开展<sup>[5]</sup>,本实验室在同一时间接收到 2 个以上标本的情况也显著增多。工作人员可在自动细胞洗涤离心机对多个标本前处理的同时,完成盐水法抗体鉴定。因此,机械组除了缩短洗涤时间,也使单个标本的检测时间缩短了至少 10 min,这对需要紧急用血的患者有重要意义。

经典试管法检测 DAT 要求对红细胞进行洗涤操作,研究结果显示血浆存在的情况下有可能造成 DAT 结果假阴性。吴伟鑫等<sup>[6]</sup>通过探讨洗涤因素对抗人球蛋白卡检测 DAT 的影响,指出使用抗人球蛋白卡检测 DAT 前也有必要对红细胞进行 3 次洗涤,与本研究中未洗涤红细胞可造成卡式法 DAT 减弱的结果一致。同时,本研究结果表明手工法和机械法洗涤红细胞均能有效避免血浆成分对 DAT 结果的干扰。

为进一步验证 2 种方法的洗涤效果,此次研究检测了洗涤后的上清液微量蛋白含量和红细胞浓度,结果表明洗涤后 2 组的上清液微量蛋白均很低,与上文洗涤能够避免干扰 DAT 检测结果相同。

然而,机械组洗涤后的红细胞浓度明显低于手工组,推测是由于自动细胞洗涤离心机在洗涤后移除上清液时采用倾倒的方式,从而丢失较多红细胞。本实验室在多次研究后发现,当洗涤完成后加入约 0.6 mL 生理盐水重悬,即可得到浓度约 3% 的红细胞悬液,基本足够完成一次血型血清学检测。

此外,由于自动细胞洗涤离心机在洗涤时同时为 24 个标本孔注水,而通常参比实验室在同一时间段内无法达到该标本量,因此不可避免地造成洗液浪费。再者,由于洗涤过程中对红细胞的损耗较大,该自动细胞洗涤离心机无法用于压积红细胞的制备。因此,该仪器后续可在注水口数量的可调节性、移除上清液由倾倒式改为感应吸取式等方面加以改进。

综上所述,应用自动细胞洗涤离心机制备洗涤红细胞,可提高实验操作效率、减少生物污染,值得在血清学实验室中推广。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 段秉政,连俊慧,王淑莲,等.直接抗人球蛋白试验抗体凝集强度的影响因素与临床意义[J].临床血液学杂志,2021,34(8):548-551.
- [2] Bicakci Z. False-positive direct antiglobulin test in hematologic malignancies[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2017,34(1):36-37.
- [3] 尚红,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].4版.北京:人民卫生出版社,2014:127-128.
- [4] Parker V, Tormey CA. The Direct Antiglobulin Test: Indications, Interpretation, and Pitfalls [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2017,141(2):305-310.
- [5] 董珀,许飞,曹锁春,等.微孔板木瓜酶法筛查不规则抗体技术关键参数的确定[J].临床血液学杂志,2021,34(12):874-877.
- [6] 吴伟鑫,魏俊杰,张云聪,等.红细胞洗涤对微柱凝胶卡检测直接抗人球蛋白试验影响的分析[J].临床输血与检验,2020,22(3):272-276.

(收稿日期:2022-06-09 修回日期:2022-08-16)

(上接第 880 页)

- [10] Du L, Ma X, Shen X, et al. Neonatal hyperbilirubinemia management: Clinical assessment of bilirubin production[J]. *Semin Perinatol*, 2021,45(1):151351.
- [11] 王尚,刘源,郑璐,等.总胆红素、纤维蛋白原/白蛋白比值及二者联合检测预测 PCI 术后支架内再狭窄的价值[J].临床心血管病杂志,2021,37(8):714-719.
- [12] 张鹏,张瑞妮,李飞,等.行急诊经皮冠状动脉介入治疗的急性 ST 段抬高心肌梗死患者新发房颤的预测因素[J].山西医科大学学报,2018,49(2):136-

139.

- [13] 胡昌灿,于海初,孙桂霞,等.血小板/淋巴细胞比值联合 Grace 评分对非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征院内心血管事件的预测价值[J].中国动脉硬化杂志,2019,27(8):700-707.
  - [14] Muniyappa P, Kelley D. Hyperbilirubinemia in pediatrics: Evaluation and care[J]. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 2020,50(8):100842.
- (收稿日期:2022-05-17 修回日期:2022-06-30)