

33 ~ 36 周早产儿唾液皮质醇在高胆红素血症中的临床意义

王晶晶,杨琍琦

(安徽医科大学第二附属医院儿科,安徽 合肥 230061)

摘要:**目的** 研究 33 ~ 36 周早产儿生后 7 d 唾液皮质醇水平变化及其在早产儿高胆红素血症中的临床意义。**方法** 选择收住安徽医科大学第二附属医院新生儿科 33 ~ 36 周早产儿 41 例,分为 33 ~ <34 周、34 ~ <35 周、35 ~ <36 周、36 ~ <37 周四组,检测生后第 1、3、7 天唾液皮质醇水平以及病程中血清总胆红素峰值,并进行相关性分析。**结果** (1)四组早产儿生后 7 d 内唾液皮质醇水平比较,第 1 天低于第 3 天和第 7 天($P < 0.001$),第 3 天低于第 7 天($P < 0.001$)。(2)33 ~ 36 周早产儿生后第 7 天唾液皮质醇水平与血清总胆红素水平有低度负相关性($r = -0.340, P < 0.05$)。(3)33 ~ 36 周早产儿生后 7 d 内唾液皮质醇的变化水平与血清胆红素水平的变化水平有低度负相关性($r = -0.366, P < 0.05$)。**结论** 33 ~ 36 周早产儿生后 7 d 内唾液皮质醇水平逐渐升高。早产儿的快速应答能力较弱,在一定范围内,血清胆红素水平变化越大,对肾上腺皮质抑制作用越强,表现为皮质醇变化水平的降低。

关键词:早产儿;唾液皮质醇;高胆红素血症

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.02.016

The clinical significance of salivary cortisol to the hyperbilirubinemia of premature infants in 33 to 36 weeks

WANG Jingjing, YANG Liqi

(Department of Pediatrics, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230061, China)

Abstract:**Objective** To investigate the changes of salivary cortisol (SC) levels within 7 days after born, and the clinical significance of SC on predication and therapeutical evaluation in the hyperbilirubinemia of premature infants in 33-36 weeks gestational age. **Method** 41 premature infants of gestational age from 33-36 weeks in the NICU from the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University were enrolled. They were divided into 4 group, which were 33-<34 weeks group, 34-<35 weeks group, 35-<36 weeks group, 36-<37 weeks group. All group included the data of the highest level of total serum bilirubin (TSB) and SC levels on 1, 3, 7d after birth, and the corresponding comparison was conducted. **Results** (1) In the same group, the levels of SC on 1d was significantly lower than that on 3, 7 d, and the levels on 3d was lower than that on 7 d ($P < 0.001$). (2) The SC levels on 7 d was correlated with the levels of TSB on 7 d ($r = -0.340, P < 0.05$). (3) The change of SC levels correlated with the levels of TSB ($r = -0.366, P < 0.05$). **Conclusion** The level of SC is increased in 7 d after born. Premature infants' response ability is lower than normal. Within limits, the higher levels of TSB, the stronger inhibition to adrenal cortex, which is performed by the change of SC's level.

Keywords: premature infant; salivary cortisol; hyperbilirubinemia

在我国约 80% 的早产儿出现黄疸^[1], 部分地区高胆红素血症已位居早产儿并发症的首位^[2], 因此能制定早期筛选出高胆红素血症的高危患儿的确切指标成为重要的研究方向。皮质醇作为创伤应激反应中的抑制性反馈因子, 近年来在早产儿危重症等疾病中的临床意义受到国内外的广泛关注, 其与危重症的严重性及预后具有密切联系^[3,4]。高胆红素血症理论上可通过引起机体应激反应, 影响体内皮质醇水平。本课题通过检测生后 1、3、7 d 唾液

皮质醇水平, 了解其水平变化并探讨其与高胆红素血症的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择安徽医科大学第二附属医院 2016 年 4 月—2016 年 11 月收住新生儿重症医学科 (NICU) 的早产儿 41 例, 根据其胎龄 (GA) 分为 33 ~ <34 周组 10 例、34 ~ <35 周组 10 例、35 ~ <36 周组 11 例、36 ~ <37 周组 10 例四组。纳入标准: 早产儿 (胎龄 ≥ 33 周, < 37 周)。排除标准: (1) 妊娠后期母亲应用糖皮质激素 (包括母亲因系统性疾病应用糖皮质激素), 有严重妊娠合并症及家族遗传代谢性疾病; (2) 早产儿有窒息, 有免疫、遗传代谢性疾病、先天性肝胆畸形、新生儿溶血病、颅内出血, 有感染、败血症、出血性疾病、出生后有肾上腺

基金项目: 安徽省科技攻关项目 (1604a0802080); 安徽医科大学科研基金 (2015xkj104)

通信作者: 杨琍琦, 女, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 儿科内分泌, E-mail: 2455974830@qq.com

皮质激素治疗史、生后 7 d 合并有其他严重疾病者。本研究通过安徽医科大学第二附属医院医学伦理委员会审批,所有研究对象均获得监护人知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 基本资料 记录早产儿胎龄、日龄、性别、体质量、头围、Apgar 评分、分娩方式,必要时行头颅磁共振检查(MRI)并记录结果。

1.2.2 标本的采集及保存 分别于生后第 1、3、7 天早晨 7:30~8:30 收集唾液样本,常温下 3 000 r·min⁻¹离心 10 min,置于离心管(EP 管)中-80℃冰箱保存待测。另取临床剩余血清行血生化检测,包括血清总胆红素、未结合胆红素、白蛋白、球蛋白等。

1.2.3 唾液皮质醇检测 采用酶联免疫分析(ELASA)法。唾液采集采用专用德国 SARSTEDT 唾液收集管。酶标仪为上海科华实验系统有限公司生产的 KHB ST-360。洗板机为全自动快速立式洗板机,型号 JB-1。

1.2.4 血生化检测 采用美国 Beckman DXC800 全自动生化分析仪测定。

1.3 统计学方法 所有统计分析在 SPSS 22.0 中实现。观测资料中的计量资料,均服从正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 描述。多时间点重复观测资料行重复测量方差分析,对应的两两比较分别为 LSD-*t* 检验(组间)和差值 *t* 检验(时间)。此外,相关性分析采用 Pearson 相关检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 各项监测结果 四组早产儿生后第 1、3、7 天同一天唾液皮质醇水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。而不同天数唾液皮质醇水平比较,第 1 天唾液皮质醇水平明显低于第 3 天和第 7 天($P<0.05$),第 3 天唾液皮质醇水平也明显低于第 7 天($P<0.05$),见表 1。四组早产儿同一天血清总胆红素值比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 1 各组各时间点之间皮质醇的比较/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$), $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	第 1 天	第 3 天	第 7 天
33 ~ <34 周	10	7.8 ± 0.3	8.9 ± 0.9 ^a	9.4 ± 0.4 ^a
34 ~ <35 周	10	7.6 ± 0.2	8.8 ± 0.7 ^a	9.4 ± 0.4 ^a
35 ~ <36 周	11	7.7 ± 0.2	8.4 ± 0.6 ^a	9.2 ± 0.5 ^a
36 ~ <37 周	10	8.1 ± 0.9	8.6 ± 0.5 ^a	9.1 ± 0.4 ^a
整体分析	HF 系数	1.0316		
组间	<i>F,P</i> 值	1.414,0.254		
时间	<i>F,P</i> 值	74.458,0.000		
交互	<i>F,P</i> 值	1.311,0.263		

注:整体分析为两因素重复测量方差分析。组间两两比较为 LSD-*t* 检验。时间两两比较为差值 *t* 检验,和第 1 天比较,^a $P<0.05$ 。

表 2 相同时间点各组之间胆红素的比较/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	第 1 天	第 3 天	第 7 天
33 ~ <34 周	10	34.3 ± 7.3	186.0 ± 50.7 ^a	204.1 ± 23.6 ^a
34 ~ <35 周	10	31.6 ± 5.6	168.0 ± 48.0 ^a	216.3 ± 49.7 ^a
35 ~ <36 周	11	30.2 ± 5.5	159.9 ± 36.9 ^a	188.9 ± 43.7 ^a
36 ~ <37 周	10	36.2 ± 3.3 ^{bc}	159.1 ± 24.4 ^a	199.2 ± 42.1 ^a
整体分析	HF 系数	0.9209		
组间	<i>F,P</i> 值	1.053,0.381		
时间	<i>F,P</i> 值	309.199,0.000		
交互	<i>F,P</i> 值	0.732,0.602		

注:整体分析为两因素重复测量方差分析。组间两两比较为 LSD-*t* 检验,和 34 ~ <35 周、35 ~ <36 周组比较;^{bc} $P<0.05$ 。时间两两比较为差值 *t* 检验,和第 1 天比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 生后第 7 天唾液皮质醇水平与血清总胆红素水平的相关性 33~36 周早产儿生后第 7 天唾液皮质醇水平为(9.24 ± 0.43) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,第 7 天血清总胆红素水平为(201.83 ± 40.71) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,二者有低度负相关性($r = -0.340, P<0.05$)。见图 1。

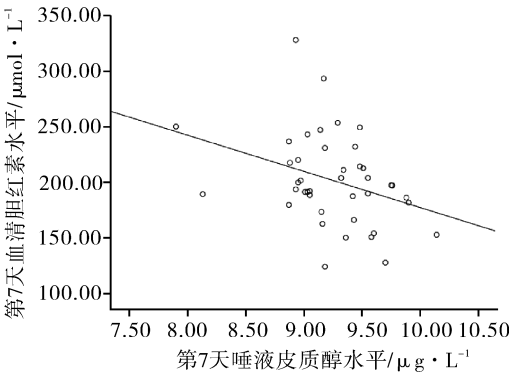


图 1 生后第 7 天唾液皮质醇水平与血清总胆红素水平的相关性

2.3 生后 7 d 内唾液皮质醇与血清胆红素变化水平的相关性 33~36 周早产儿生后 7 d 内唾液皮质醇变化水平为(1.46 ± 0.62) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,血清胆红素水平变化水平为(168.83 ± 38.21) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,二者存在低度负相关($r = -0.366, P<0.05$)。该变化水平为第 7 天与第 1 天测量值之差。见图 2。

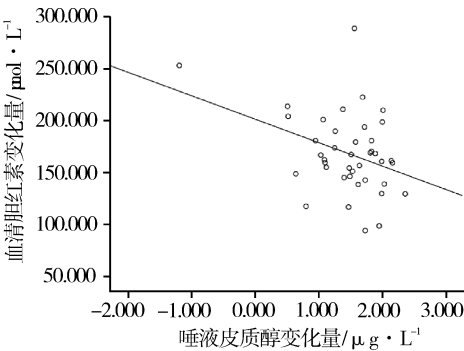


图 2 生后 7 d 内唾液皮质醇与血清胆红素变化水平的相关性

3 讨论

皮质醇是由肾上腺皮质分泌的一种糖皮质激素,能通过调控下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA轴)来发挥其生理功能,参与人体的生长发育及物质代谢。作为创伤应激反应中的抑制性反馈因子,疾病应激状态下的皮质醇变化既是人体对应激的正常反应,也是衡量人体应激反应大小的客观指标^[5]。皮质醇结合球蛋白(CBG)对皮质醇具有高亲和力,它主要由肝脏分泌。在正常情况下,80%~90%的皮质醇与CBG高亲和力结合,10%~15%与血清白蛋白低亲和力结合,而真正起作用的只是游离的皮质醇,约为5%~10%^[6]。由于肝脏功能的障碍,皮质醇的降解受到影响,使其在血中堆积,可导致血清皮质醇的升高。因此,当发生高胆红素血症时,理论上会刺激HPA轴,同时影响肝功能减少CBG等蛋白的合成而使皮质醇水平升高。然而本研究通过比较33~36周早产儿生后7d内唾液皮质醇及血清胆红素变化水平发现,胆红素增幅越大,皮质醇增幅越小,反映了在一定范围内,应激越强,对肾上腺皮质功能抑制作用越强,皮质醇相对分泌越少。该差异考虑系早产儿各脏器发育不成熟,可能存在肾上腺皮质功能不全等病理状态,HPA轴不能发挥正常的调控功能,因此当处于应激状态时,早产儿快速应答的能力较弱,对疾病耐受能力较差。

本研究显示生后第1、3、7天皮质醇水平逐渐升高,而生后第7天唾液皮质醇水平又与血清胆红素水平呈负相关。各入组早产儿胆红素峰值出现时间不同,部分于第7天时已处于下降趋势,而此时皮质醇仍处于高水平状态,考虑可能与早产儿生后肾上腺皮质功能的自我完善有关。有研究表明^[7],早产儿早期皮质醇水平明显低于足月儿,生后5~7d才无明显差异,由此可推断早产儿HPA轴在出生时尚未成熟,5~7d后才趋完善,皮质醇水平逐渐升高,接近足月儿水平。因此,即使胆红素水平处于下降趋势,应激反应逐渐减小,皮质醇仍处于较高水平。

本研究采用唾液皮质醇检测方法,其与血清皮质醇水平无明显差异,目前已在库欣综合征等多种疾病的研究中占据重要地位^[8-10],具有无创、安全、可重复性等优点。而经皮胆红素测定具有不稳定

性,受人为因素和仪器等影响,通过本研究两者变化水平的相关性比较,唾液皮质醇水平测定在高胆红素血症中的评估中意义及优点被突显出来。因本研究需排除的孕母因素及早产儿窒息、感染、颅内出血等干扰实验结果的因素较多,故而可纳入病例数较少;此外,因胆红素脑病发病率低,收录资料中未包含此类早产儿,不能进一步评判皮质醇水平与胆红素脑病等严重并发症的相关性,同时样本中缺乏非高胆红素血症早产儿的资料,可在今后扩大样本量进一步观察研究。

综上,33~36周早产儿生后7d内唾液皮质醇水平呈逐渐上升的趋势,表明其生后7d内肾上腺皮质功能逐渐成熟,但仍不足以耐受较强的应激反应,不能做出快速而充分的应答,易导致病情难以控制。因此,加强早产儿护理、尽量避免应激因素对早产儿预后有着重要意义。

参考文献

- [1] 刘俐.我国新生儿黄疸诊治现状和面临的挑战[J].中国新生儿科杂志,2009,24(4):198-202.
- [2] 赵琳,李琳霞,李艳红,等.早产儿早产原因及并发症分析[J/CD].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2014,10(5):640-643.
- [3] 郑淮武,林菱,钟碧玲,等.感染性疾病早产儿皮质醇和促肾上腺皮质激素的变化[J].国际检验医学杂志,2015,36(5):643-644.
- [4] CHUNG HR. Adrenal and thyroid function in the fetus and preterm infant[J]. Korean J Pediatr,2014,57(10):425-433.
- [5] KOTA SK, GAYATRI K, JAMMULA S, et al. Fetal endocrinology[J]. Indian J Endocrinol Metab,2013,17(4):568-579.
- [6] 邵晨,王晓黎,王涤非,等.皮质醇结合球蛋白的生理功能及其编码基因突变[J].中国微生态学杂志,2014,26(9):1107-1110,1117.
- [7] 梅国花,胡建邦,甘景立,等.早产儿血糖代谢特点及其与胰岛素、C肽和皮质醇水平变化的关系[J].中国新生儿科杂志,2014,29(6):402-404.
- [8] 赵广碧,贾丽,储小宏.唾液皮质醇与血浆皮质醇、尿游离皮质醇测定的相关性分析及其临床价值[J].安徽医药,2014,18(5):868-870.
- [9] 唐天娇,刘玉平,余叶蓉.三种库欣综合征筛查试验诊断切点的选择及筛查价值的比较[J].四川大学学报(医学版),2013,44(5):764-768.
- [10] 徐卉.唾液皮质醇水平与睡眠质量关系的研究[D].杭州:浙江大学,2015.

(收稿日期:2016-11-22,修回日期:2017-01-28)