

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.20.0010
文章编号: 1005-8982 (2018) 20-0057-04

IDMs 合并心肌损害对 GPBB 的影响及其意义 *

魏继红, 姬静璐, 谭笑, 王欣, 张欢欢, 柏金秀

(河北大学附属医院 儿科, 河北 保定 071000)

摘要: 目的 研究糖原磷酸化酶同工酶脑型 (GPBB) 在糖尿病母亲婴儿 (IDMs) 合并心肌损害时的变化及其意义。**方法** 选取 2014 年 1 月-2014 年 12 月于河北大学附属医院入住新生儿病房的 132 例 IDMs 为研究对象, 于出生后 3、6、12 和 24 h 分别检测血清 GPBB 浓度。比较无心肌损害组、心肌损害组及对照组各时间点 GPBB 的水平变化, 分析 GPBB 与围产高危因素的关系。**结果** 心肌损害组血清 GPBB 水平高于无心肌损害组和对照组 ($P < 0.05$)。母亲孕期血糖控制不良、妊娠期糖尿病病程长 (≥ 3 个月)、新生儿低血糖对 GPBB 水平的影响较大 ($P < 0.05$)。**结论** GPBB 可作为检测 IDMs 发生心肌损害的早期敏感指标。

关键词: 糖原磷酸化酶同工酶脑型; 糖尿病母亲婴儿; 心肌损伤

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Serum GPBB level and its clinical significance in infants of diabetic mothers*

Ji-hong Wei, Jing-lu Ji, Xiao Tan, Xin Wang, Huan-huan Zhang, Jin-xiu Bai

(Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei 071000, China)

Abstract: Objective To detect the serum level of glycogen phosphorylase isozyme BB (GPBB) in infants of diabetic mothers (IDMs) with myocardial damage and discuss its clinical significance. **Methods** Totally 132 IDMs who were admitted to the Neonatal Ward in the Affiliated Hospital of Hebei University from January to December 2014 were selected as the study subjects. Their blood GPBB level was detected at 3, 6, 12 and 24 h after birth, and compared with the control group. Of the 132 IDMs, 40 were diagnosed as myocardial damage (myocardial damage group) and 92 did not have myocardial damage (non-myocardial damage group). And the GPBB levels were compared among myocardial damage group, non-myocardial damage group and control group at each time point. The correlations between GPBB level and the perinatal risk factors were also discussed. **Results** The GPBB level of the myocardial damage group was higher than those of the non-myocardial damage group and the control group at 3, 6, 12 and 24 h after birth ($P < 0.05$). GPBB level was greatly affected by poor control of serum glucose in the mothers during pregnancy, long course of gestational diabetes (≥ 3 months), and neonatal hypoglycemia ($P < 0.05$). **Conclusions** GPBB could be used as an early sensitive marker of myocardial damage in IDMs.

Keywords: glycogen phosphorylase BB; infants of diabetic mothers; myocardial damage

近年来随着生活水平的提高, 妊娠期糖尿病的发病率呈升高趋势^[1]。糖尿病母亲婴儿 (infants of diabetic mothers, IDMs) 的心肌损害问题一直备受关注。糖原磷酸化酶同工酶脑型 (glycogen phosphorylase BB, GPBB) 是一种新型心肌生化标志物, 当心肌

细胞受到损害时, 其血清水平可迅速升高, 目前广泛用于多种心肌疾病中, 但其应用于 IDMs 心肌损害的文献报道较少见。本文研究 IDMs 出生后血清 GPBB 的动态变化, 旨在为 IDMs 心肌损害提供新的早期诊断指标。

收稿日期: 2017-11-30

* 基金项目: 河北省临床医学优秀人才培养项目 (No: 361007)

[通信作者] 柏金秀, E-mail: 15176257362@139.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月–2014 年 12 月入住河北大学附属医院新生儿病房的 132 例 IDMs 作为实验组,排除生后有窒息、感染、风湿免疫性疾病及遗传代谢性疾病等患儿。纳入标准:①临床表现方面:a 有心动过缓、心音低钝等;b 有面色苍白、四肢末端发绀及毛细血管再充盈时间(前胸)>3 s 等循环不良表现;c 心力衰竭;d 出现严重的心律紊乱和/或心脏骤停。②心电图提示 ST-T 改变且持续 2~3 d。③血清标志物如心肌型肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB)或肌钙蛋白升高。确诊需要符合临床表现的 a 和 b 项,且心电图、血清标志物异常。根据上述标准,实验组最终将心肌损害 40 例作为心肌损害组,无心肌损害 92 例作为无心肌损害组。选取本院同一时期新生儿病房收治的 35 例新生儿咽下综合征患儿作为对照组。实验组和对照组性别、胎龄、体重比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究通过本院伦理委员会批准,所有受试者监护人均签署了知情同意书。

1.2 主要设备及试剂

Elx800 酶标仪(美国 BioTek 公司),PK121R 型高速低温离心机(美国 Thermo 公司),DM-86L386 立式超低温保存箱(中国青岛海尔公司),GPBB 试剂盒(上海西唐生物科技有限公司)。

1.3 方法

实验组及对照组新生儿均于出生后 3、6、12 和 24 h 分别采集静脉血,立即离心并取血清标本存放于 2~8℃ 冰箱冷藏,24 h 后移至 -20℃ 冰箱,1 周后移至 -80℃ 超低温冰箱保存。待标本收集完毕后集中进行检测,采用 ELISA 法测定血清 GPBB 浓度,保存实验数据。比较心肌损害组、无心肌损害组及对照组各时间点血清 GPBB 水平。详细记录新生儿出生状况及母亲孕期情况,检测并记录患儿出生时性别、胎龄、体重、胎龄-体重的关系、出生后有低血糖、母亲孕期血糖控制情况及妊娠期糖尿病病程长短,分析各高危因素与 GPBB 水平的关系。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 16.0 统计学软件,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用重复测量设计的方差分析;计数资料以率表示,用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患儿的血清 GPBB 水平比较

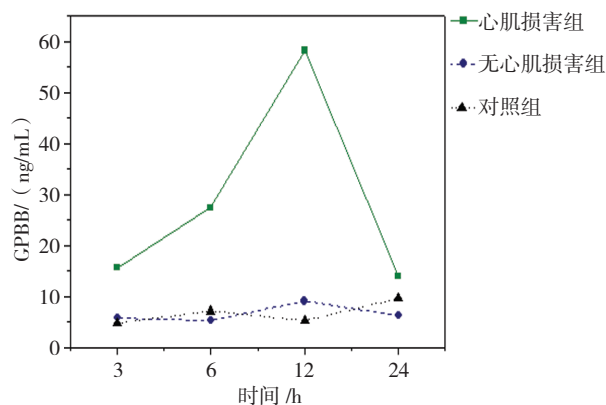
3 组患儿于出生后 3、6、12 和 24 h 的血清 GPBB 水平,采用重复测量设计的方差分析,结果如下:①不同时间点的 GPBB 水平比较,差异有统计学意义($F=29.351, P=0.000$);②3 组患儿的 GPBB 水平比较,差异有统计学意义($F=87.506, P=0.000$)。心肌损害组比无心肌损害组和对照组 GPBB 水平高,相对变化较为显著;③3 组患儿的 GPBB 水平变化趋势比较,差异有统计学意义($F=50.243, P=0.000$)。见表 1 和附图。

2.2 GPBB 水平与高危因素的关系

有无低血糖的新生患儿 GPBB 阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);良好和不良母亲孕期血糖控制的 GPBB 阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);母亲妊娠期糖尿病病程长短的 GPBB 阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),新生儿血糖水平、母亲孕期血糖控制情况及妊娠期糖尿病病程长短对 GPBB 水平影响较大。而不同性别、胎龄、体重及胎龄-体重关系的患儿 GPBB 阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 3 组患儿不同时间点 GPBB 水平比较
(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	3 h	6 h	12 h	24 h
心肌损害组 (n=40)	15.62 ± 3.17	27.38 ± 1.95	58.19 ± 3.63	13.94 ± 2.54
无心肌损害组 (n=92)	5.74 ± 2.01	5.27 ± 1.45	9.11 ± 2.09	6.23 ± 1.85
对照组(n=35)	4.77 ± 1.56	7.16 ± 2.31	5.23 ± 1.88	9.64 ± 2.56



附图 3 组患儿不同时间点 GPBB 水平的变化趋势

表 2 不同因素婴儿 GPBB 阳性率的比较

因素	例数	GPBB 阳性率 /%	χ^2 值	P 值
性别				
男	82	32.93	0.773	0.458
女	50	30.00		
胎龄				
早产儿	43	44.19	3.665	0.101
足月儿	84	39.29		
过期产儿	5	40.00		
体重				
低出生体重儿	32	34.38	4.620	0.074
正常出生体重儿	86	29.07		
巨大儿	14	35.71		
胎龄 - 体重关系				
小于胎龄儿	31	32.26	0.386	0.653
适于胎龄儿	75	33.33		
大于胎龄儿	26	30.78		
新生儿低血糖				
有	78	50.00	21.371	0.005
无	54	24.07		
母亲孕期血糖控制情况				
良好	83	28.92	15.018	0.008
不良	49	57.14		
妊娠期糖尿病病程				
≥ 3 个月	74	48.65	8.475	0.026
<3 个月	58	27.59		

3 讨论

IDMs 的心脏问题是其重要的合并症之一, 包括结构和功能两个方面的变化, 前者包括心脏发育畸形、肥厚性心肌病等, 后者包括心功能的改变、心肌细胞的损害等^[2-6]。目前有关 IDMs 合并心肌细胞损伤的报道尚不多见, 其相关临床检测及发病机制仍需进一步研究。心肌损伤标志物目前仍是监测心肌损害的有效指标, 相比较传统的心肌标志物如 CK-MB、cTn 等, 一些更为敏感的新型心肌标志物正被逐步推广应用。

糖原磷酸化酶同工酶脑型是糖原分解复合物的的重要组成部分, 它特异地存在于心肌细胞的肌质网中, 对心肌缺血的检测具有高度特异性^[7]。研究发现急性冠脉综合征的患者在发病 1 h 内 GPBB 水平即出现升高, 敏感性高于 CK-MB、cTn 和肌红蛋白, 可作为心

肌缺血的早期诊断指标。此外, GPBB 在心脏手术相关的心肌缺血、药物性心肌损害等方面应用也很广泛, 近来研究还发现 GPBB 可能与先兆子痫及小于胎龄儿的发生有关^[8-10]。笔者研究表明, 当 IDMs 发生心肌损害时亦可引起血清 GPBB 水平的升高, GPBB 可能成为 IDMs 合并心肌损害的新型检测手段。结果显示, 心肌损害组在生后 24 h 内 GPBB 水平高于无心肌损害组和对照组, 而无心肌损害组与对照组 GPBB 水平无差异, 表明 GPBB 的变化与患儿是否为 IDMs 无关, 只有当 IDMs 合并心肌损害时 GPBB 才会升高, 提示 GPBB 可作为 IDMs 患儿发生心肌损害的早期诊断指标, 其升高时间早, 敏感性好, 且持续时间可达 24 h, 有较好的临床应用价值。

关于 IDMs 发生心肌损害引起 GPBB 增高的原因, 目前报道尚不多见, 推测其可能的途径有: ①高血糖对心肌的直接损伤作用。GDM 孕妇体内高血糖通过胎盘到达胎儿体内, 高血糖使胎儿心肌组织中氧自由基生成增加, 同时超氧化物歧化酶清除氧自由基的能力下降, 氧自由基使细胞膜磷脂发生过氧化, 导致心肌细胞破裂、坏死^[11]。②缺氧因素。高胰岛素和高血糖使胎儿代谢率增加, 机体耗氧量增加, 导致慢性缺氧, 同时刺激髓外造血引起红细胞增多症, 血流变慢, 加重缺氧、酸中毒^[12]。GDM 孕妇由于自身血管病变及微循环障碍可引起胎盘血管病变, 如 GDM 母亲发生妊娠高血压综合征, 可引起子宫螺旋动脉痉挛^[13], 加重胎儿缺氧。③出生后低血糖。IDMs 出生来自母体的血糖供应中断, 而婴儿体内的高胰岛素水平可引起低血糖, 使心肌能量代谢受到影响, 心肌细胞受损。④细胞凋亡。高血糖水平可影响线粒体代谢途径, 造成线粒体损伤, 并通过上调某些启动细胞凋亡的蛋白酶活性, 最终诱导心肌细胞凋亡^[14]。以上几方面作用均导致心肌细胞损伤, 细胞中糖原分解增加, GPBB 由肌质网进入胞浆, 同时心肌细胞膜通透性增加。GPBB 可穿过细胞膜释放至血液中, 导致血清 GPBB 水平迅速升高。

本研究亦对 GPBB 水平与母亲、新生儿的一些高危因素的关系做了分析, 结果显示新生儿低血糖、母亲孕期血糖控制不良、妊娠期糖尿病病程长 (≥ 3 个月) 对 GPBB 水平的影响较大, 提示上述因素是 IDMs 发生心肌损害的重要危险因素。新生儿低血糖后可引起心肌能量代谢异常, 从而引起心肌细胞受

损, 而妊娠期糖尿病母亲孕期血糖控制情况、病程长短均与病情轻重有关, 说明妊娠期糖尿病的病情轻重与心脏损害的程度具有一致性。因此, 当 IDMs 合并上述高危因素时其心肌损害的风险增加, 临床更应重视对其心脏的监护以规避风险, 提高患儿的生存质量。

综上所述, 本文通过研究 GPBB 在 IDMs 合并心肌损害时的水平变化, 为临床提供了新的可靠的诊断指标, 具有创新性及应用价值。但不足之处在于样本量仍偏小, 需进一步大样本研究支持, 且目前实验采集的标本主要为血标本, 下一步可扩大至尿液、脑脊液等其他类型标本的研究, 以期临床工作者提供更多的研究成果。

参 考 文 献:

- [1] 唐国珍, 张小霞, 谭爱香, 等. 盐酸二甲双胍与门冬胰岛素联合治疗对妊娠期糖尿病孕妇血清胱抑素 C、同型半胱氨酸及母婴结局的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(2): 76-79.
- [2] 刘颖, 周于新. 糖尿病母亲婴儿心脏合并症的高危因素 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(1): 46-49.
- [3] TABIB A, SHIRZAD N, SHEIKHBAHAEI S, et al. Cardiac malformation in fetuses of gestational and pre gestational diabetic mothers[J]. Iran J Pediatr, 2013, 23(6): 664-668.
- [4] WANG L P, ZHAO Q, WANG L L, et al. Effect of diet consultation and metabolic risk factors during pregnancy on gestational outcomes[J]. Chinese Journal of Evidence Based Pediatrics, 2013, 8(6): 425-431.
- [5] 姜新魁, 王炜琦, 李江涛, 等. 二维斑点追踪成像定量评价妊娠期糖尿病胎儿右心室功能变化的研究 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2015, 9(8): 1298-1301.
- [6] LIU J, ZHANG C J, CHEN L L, et al. Effect of intervention treatment in gestational diabetes mellitus on fetal and infant heart function[J]. Chongqing Medical Journal, 2012, 41(20): 2043-2044.
- [7] DOBRIC M, OSTOJIC M, GIGA V, et al. Glycogen phosphorylase BB in myocardial infarction[J]. Clinica Chimica Acta, 2015, 438: 107-111.
- [8] 张群林, 任传路, 丁磊, 等. 4 项指标联合检测在急性心肌梗死早期诊断中的价值 [J]. 检验医学与临床, 2016, 13(02): 207-209.
- [9] 莫合拜提江·木拉买提, 帕提曼·居马洪. 阿奇霉素对支原体肺炎患儿心肌损伤的影响 [J]. 中国药业, 2016, 25(10): 41-43.
- [10] MCCARTHY F, DOYLE A, KHASHAN A, et al. Assessment of glycogen phosphorylase isoenzyme BB as a biomarker for pre-eclampsia and small for gestational age[J]. Lancet, 2015, 385(1): 67.
- [11] CHANG T I, HORAL M, JAIN S K, et al. Oxidant regulation of gene expression and neural tube development: insights gained from diabetic pregnancy on molecular causes of neural tube defects[J]. Diabetologia, 2003, 46(4): 538-545.
- [12] KORRAA A, EZZAT M H, BASTAWY M, et al. Cardiac troponin I levels and its relation to echocardiographic findings in infants of diabetic mothers[J]. Ital J Pediatr, 2012, 38(1): 39-49.
- [13] GORDIN D, FORSBLOM C, GROOP P H, et al. Risk factors of hypertensive pregnancies in women with diabetes and the influence on their future life[J]. Ann Med, 2014, 21(7): 1-5.
- [14] CHU C, GUI Y H, REN Y Y, et al. The impacts of maternal gestational diabetes mellitus(GDM) on fetal hearts[J]. Biomed Environ Sci, 2012, 25(1): 15-22.

(李科 编辑)