

促红细胞生成素结合高压氧对缺氧缺血性脑病患儿神经功能恢复和脑组织代谢的影响

王 进^{1*}, 霍颖浩^{2#}, 王永占¹(1.河北医科大学第二医院药学部, 石家庄 050000; 2.河北医科大学第二医院神经内科, 石家庄 050000)

中图分类号 R722.12 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)17-2406-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.17.28

摘要 目的:探讨促红细胞生成素结合高压氧对缺氧缺血性脑病(HIE)患儿神经功能恢复和脑组织代谢的影响。方法:选择2012年9月—2015年4月我院HIE患儿47例,按照随机数字表法分为观察组(25例)和对照组(22例)。两组患儿均给予降颅内压、纠正酸中毒、维持电解质平衡和控制惊厥等常规的对症支持治疗。对照组患儿给予高压氧治疗,加压15 min,吸氧30 min,减压15 min, qd;观察组患儿在对照组基础上给予重组人促红素注射液(CHO细胞)200 U/kg,首次为皮下注射,第2次起为静脉推注, qd。两组患儿均连续治疗10 d。观察两组患儿治疗前后的新生儿神经行为测定(NBNA)评分、神经反射恢复时间、意识恢复时间和血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、髓鞘碱性蛋白(MBP)、S100B蛋白水平,并记录不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患儿NBNA评分和血清NSE、MBP、S100B蛋白水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后5、10 d,两组患儿NBNA评分较治疗前均明显升高,且观察组明显高于对照组同期水平,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患儿血清NSE和S100B蛋白水平较治疗前均明显降低,且观察组明显低于对照组同期水平,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后5 d,两组患儿血清MBP水平较治疗前明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后10 d,两组患儿血清MBP水平较治疗前明显降低,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组患儿神经反射恢复时间和意识恢复时间均明显短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患儿不良反应发生率(8.00%)与对照组(9.09%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:促红细胞生成素结合高压氧治疗HIE,能有效促进患儿神经功能恢复,改善脑组织代谢,且安全性较高。**关键词** 促红细胞生成素;高压氧;新生儿;缺氧缺血性脑病;神经功能;脑组织代谢

Effects of Erythropoietin Combined with Hyperbaric Oxygen on Neurologic Function Recovery and Cerebral Tissue Metabolism of Hypoxic-ischemic Encephalopathy Neonates

WANG Jin¹, HUO Yinghao², WAN Yongzhan¹(1. Dept. of Pharmacy, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; 2. Dept. of Neurology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of erythropoietin (EPO) combined with hyperbaric oxygen on neurologic function recovery and cerebral tissue metabolism of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). METHODS: A total of 47 HIE neonates in our hospital during Sept. 2012-Apr. 2015 were selected and divided into observation group (25 cases) and control group (22 cases) according to random number table. Both groups received routine symptomatic supportive treatment as reducing intracranial pressure, correcting acidosis, maintaining electrolyte balance and controlling seizures. Control group was given hyperbaric oxygen therapy, compressing 15 min, inhaling 30 min, decompressing 15 min, qd. Observation group was additionally given rhEPO injection (CHO cell) 200 U/kg, subcutaneously at the first time, intravenous injection from the second time, qd. Both groups were treated for consecutive 10 d. NBNA score, neural reflex recovery time, consciousness recovery time, the serum levels of NSE, MBP and S100B protein were observed in 2 groups before and after treatment. The occurrence of ADR was recorded. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in NBNA score, serum levels of NSE, MBP and S100B protein between 2 groups ($P>0.05$). Five and ten days after treatment, NBNA scores of 2 groups were increased significantly compared to before treatment, and the observation group was significantly higher than the control group at corresponding period, with statistical significance ($P<0.05$). The serum levels of NSE and S100B protein in 2 groups were decreased significantly compared to before treatment, and the observation group was significantly lower than control group at corresponding period, with statistical significance ($P<0.05$). After 5 days of treatment, serum levels of MBP in 2 groups were increased significantly compared to before treatment, with statistical significance ($P<0.05$), but there was no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$). After 10 days of treatment, serum levels of MBP in 2 groups were decreased significantly, and the observation group was significantly lower than control group, with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, neural reflex recovery time and consciousness recovery time of observation group were significantly shorter than control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in ADR between 2 groups ($P>0.05$).

* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 0311-66002712。E-mail: wangjin1978@aliyun.com

通信作者: 主治医师, 硕士。研究方向: 神经病学、脑血管疾病。电话: 0311-66003921。E-mail: huoyh_100@163.com

no statistical significance in the incidence of ADR between observation group (8.00%) and control group (9.09%) ($P>0.05$).

CONCLUSIONS: For HIE neonates, EPO combined with hyperbaric oxygen can effectively promote neurologic function recovery and cerebral tissue metabolism with good safety.

KEYWORDS Erythropoietin; Hyperbaric oxygen; Neonate; Hypoxic-ischemic encephalopathy; Neurologic function; Cerebral tissue metabolism

缺氧缺血性脑病(HIE)是围生期窒息导致的新生儿缺氧缺血性脑损伤。流行病学研究显示,每年全球约400万死亡的新生儿中约23%与HIE有关,而幸存的HIE患儿常伴有严重的神经系统后遗症^[1-2]。如何减轻新生儿窒息后的脑损伤及对神经系统发育的影响是目前临床研究的热点,但仍无有效的治疗方案。高压氧用于HIE的临床治疗被认为能够改善患儿神经行为评分,减轻脑水肿,缩小脑梗死面积^[3]。促红细胞生成素能够促进休克新生大鼠神经细胞再生,对脑具有长期的保护作用^[4]。但是,促红细胞生成素结合高压氧的临床研究尚未见报道。本研究探讨了促红细胞生成素结合高压氧对HIE患儿神经功能恢复和脑组织代谢的影响,以期作为HIE的早期治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准》^[5];(2)出生时体质量 $\geq 2\ 500\text{ g}$;(3)胎龄37~42周;(4)CT结果示中/重度脑损伤;(5)出生时脐动脉血气 $\text{pH}\leq 7.0$,出生后出现神经系统异常症状且持续24 h以上,新生儿阿氏(Apgar)评分 ≤ 4 分,存在上述任何一项症状。

排除标准:(1)严重的先天性脏器疾病者;(2)严重的颅内出血者。

1.2 研究对象

选择2012年9月—2015年4月我院新生儿重症监护病房(NICU)的HIE患儿47例为研究对象,按照随机数字表法分为观察组(25例)和对照组(22例)。其中,观察组患儿男性14例,女性11例;平均胎龄(39.2 ± 2.2)周;平均体质量($2\ 909.5\pm 456.8$)g。对照组患儿男性12例,女性10例;平均胎龄(39.9 ± 2.0)周;平均体质量($2\ 833.5\pm 395.5$)g。两组患儿的性别、胎龄和体质量等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患儿监护人均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

两组患儿均给予降颅内压、纠正酸中毒、维持电解质平衡和控制惊厥等常规的对症支持治疗。对照组患儿给予高压氧治疗,将患儿放入高压氧舱内,参数设置为压力0.04~0.05 MPa,加压15 min,吸氧30 min,减压15 min, qd;观察组患儿在对照组基础上给予重组人促红

素注射液(CHO细胞)(沈阳三生制药有限责任公司,批准文号:国药准字S19980074,规格:3 000 IU/支)200 U/kg,首次为皮下注射,第2次起为静脉推注, qd。两组患儿均连续治疗10 d。

1.4 观察指标

(1)观察两组患儿治疗前后的新生儿神经行为测定(NBNA)评分^[6]。该评分共5个部分20个项目,包括主动肌张力(4项)、被动肌张力(4项)、原始反射(3项)、行为能力(6项)和一般评价(3项),每项评分为0~2分,总分0~40分。总分 <35 分为异常, ≥ 35 分为正常。(2)观察两组患儿的神经反射恢复时间和意识恢复时间。(3)测定两组患儿血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、髓鞘碱性蛋白(MBP)和S100B蛋白水平。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法测定,试剂盒由上海拜力生物科技有限公司提供,严格按照试剂盒说明书操作。(4)记录两组患儿治疗过程中不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

应用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗前后NBNA评分比较

治疗前,两组患儿NBNA评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后5、10 d,两组患儿NBNA评分较治疗前均明显升高,且观察组明显高于对照组同期水平,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患儿治疗前后NBNA评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 1 Comparison of NBNA scores between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, score)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后5 d	治疗后10 d
对照组	22	16.19 \pm 5.36	28.51 \pm 5.03*	32.05 \pm 2.58*
观察组	25	15.92 \pm 5.17	33.47 \pm 3.48**	38.14 \pm 2.16**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.2 两组患儿神经反射恢复时间和意识恢复时间比较

观察组患儿神经反射恢复时间和意识恢复时间均明显短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

2.3 两组患儿治疗前后血清NSE、MBP和S100B蛋白水平比较

治疗前,两组患儿血清NSE、MBP和S100B蛋白水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后5、10 d,两组患儿血清NSE和S100B蛋白水平较治疗前均明显

表2 两组患儿神经反射及意识恢复时间比较($\bar{x} \pm s, d$)

Tab 2 Comparison of neural reflex and consciousness recovery time between 2 groups($\bar{x} \pm s, d$)

组别	n	神经反射恢复时间	意识恢复时间
对照组	22	5.19±1.26	4.67±1.02
观察组	25	3.76±1.14*	2.97±0.86*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. control group, * $P < 0.05$

表3 两组患儿治疗前后血清NSE、MBP和S100B蛋白水平比较($\bar{x} \pm s, \mu g/L$)

Tab 3 Comparison of serum levels of NSE, MBP and S100B protein between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, \mu g/L$)

组别	n	NSE			MBP			S100B蛋白		
		治疗前	治疗后5 d	治疗后10 d	治疗前	治疗后5 d	治疗后10 d	治疗前	治疗后5 d	治疗后10 d
对照组	22	58.41±21.62	49.61±18.36*	16.24±5.07*	2.65±1.14	2.74±1.25*	2.26±0.83*	16.38±8.02	12.81±5.24*	4.31±1.95*
观察组	25	60.17±20.94	40.16±15.28**	9.27±2.11**	2.70±1.06	2.71±1.16*	1.82±0.61**	15.94±7.92	9.26±4.34**	2.83±1.16**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, * $P < 0.05$

2.4 不良反应

两组患儿治疗过程中均未出现严重的不良反应,肝肾功能、血常规均未见明显异常。观察组患儿有1例出现轻度皮疹、1例出现注射部位轻度水肿,予以抗过敏处理后好转;对照组患儿有1例出现轻度腹泻、1例出现低热,均未予处理,自行好转。观察组患儿不良反应发生率(8.00%)与对照组(9.09%)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

HIE是围生期窒息导致的部分或完全性脑缺血症状,缺氧条件会引起患儿脑血流量下降,是造成新生儿慢性神经系统损伤和急性死亡事件的主要原因之一。流行病学研究显示,我国HIE的发病率约为0.92%,且其所致后遗症的发病率呈逐年增长趋势,给患儿及其家庭带来沉重的负担^[2]。新生儿疾病医学和分子生物学的发展证实,神经细胞凋亡、细胞内钙超载和缺血再灌注损伤等是HIE的主要发病机制^[7-8]。人体脑组织代谢旺盛,耗氧量约占机体耗氧量的50%,且脑组织不能储存能量,其主要的能量来源为葡萄糖的持续代谢。当机体处于缺氧状态时,腺苷三磷酸大量减少,细胞膜电位发生改变,钠钙离子大量内流,导致细胞内水肿、脑组织缺血坏死^[9]。此外,机体处于缺氧、缺血状态时,N-甲基-D-天冬氨酸受体等神经递质的过量释放导致的神经毒性也对HIE的进展有促进作用^[10]。

目前,HIE尚无规范性的治疗方案,临床主张早期治疗,重症患儿在新生儿期后治疗,其对症支持治疗方案为保障通气充分、纠正酸中毒、维持血压与心率在正常范围、降低颅内压、控制惊厥和缓解脑干症状等^[11-12]。研究显示,高压氧用于HIE的治疗疗效显著,可通过改善脑细胞代谢和脑组织微循环,减轻脂质过氧化和炎症反

降低,且观察组水平明显低于对照组同期水平,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后5 d,两组患儿血清MBP水平较治疗前明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后10 d,两组患儿血清MBP水平较治疗前明显降低,且观察组水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

应,调节相关生长因子表达,减轻神经细胞凋亡^[13]。韩康^[4]采用高压氧治疗HIE,结果显示其能显著缩短患儿症状好转时间,促进促生长素及胰岛素样生长因子I表达,显著提高治疗有效率。徐敏^[15]的研究显示,早期给予高压氧结合抚触能够显著改善患儿原始反射、肌张力,缩短脑水肿消退时间。促红细胞生成素在人中枢神经系统发育过程中大量表达,小胶质细胞、星形胶质细胞和神经元细胞表面均有促红细胞生成素受体表达,低氧条件下可使促红细胞生成素/促红细胞生成素受体系统表达上调,并作为一种内源性神经保护机制,在缓解缺氧导致的脑损伤中发挥作用^[16]。正常状态下,仅1%~2%的促红细胞生成素能通过血脑屏障^[17-18],故需要补充外源性的促红细胞生成素以发挥治疗作用。

本研究结果显示,促红细胞生成素结合高压氧治疗后的患儿NBNA评分、神经反射恢复时间和意识恢复时间与对照组相比,均显示出明显的优势,可见该治疗方案在HIE治疗中存在一定的协同作用。NSE在脑组织细胞中活性较高,其活性的改变与神经损伤关系密切。Borone FC等^[19]研究显示,机体缺血24 h后,梗死区的NSE向细胞间隙弥散分布;在缺血区域内受损的神经元中亦可见散在分布的NSE,脑缺血时NSE可从缺血性损伤的神经元中弥散出,并通过血脑屏障进入血液循环中。因此,检测循环中NSE的水平能够反映脑损伤的严重程度。S100B蛋白作为一种EF手型钙结合蛋白,多与钙结合发挥作用,通过激活脑组织中果糖-1,6-二磷酸醛缩酶和葡萄糖磷酸变位酶来调节细胞能量代谢;当脑组织缺血时,神经细胞膜电位发生变化,钠钙内流并伴随S100B蛋白变化,故S100B蛋白也可作为脑损伤的标志物之一^[20-23]。本研究结果显示,血清NSE和S100B蛋白水平在治疗后5、10 d显著降低,可见脑损伤程度随着治

疗的进行逐渐改善,且观察组患儿的改善情况较对照组明显。MBP是维持神经元髓鞘功能的重要物质,在脑组织中表达极低,脑缺氧缺血损伤时脑组织神经细胞被破坏,MBP释放至脑脊液,进而进入血循环^[24-25]。本研究结果显示,观察组患儿治疗后5 d的MBP水平上升,推测其可能原因是患儿复苏后早期脑组织缺血再灌注损伤;但随着进一步治疗,在治疗后10 d的MBP水平较治疗前明显降低。

综上所述,促红细胞生成素结合高压氧治疗HIE患儿,能有效促进神经功能恢复,改善脑组织代谢,且安全性较高。但本研究样本量较小,同时未进行长期的跟踪随访,有待增加样本量的长期研究进一步验证。

参考文献

[1] 娄元俊,史华,单海军,等. 盐酸纳洛酮联合丹参注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床观察[J]. 中国药房, 2016,27(23):3264-3266.

[2] 周匡果,周向阳,常立文. 重组人类促红细胞生成素治疗新生儿缺血缺氧性脑病疗效及安全性Meta分析[J]. 中国实用儿科杂志,2011,26(10):770-776.

[3] 韩扬,余君慧,万卫平,等. 高压氧治疗脑梗死脑内NAA、Lac的变化规律及与疗效的关联性研究[J]. 中风与神经疾病杂志,2013,30(7):648-650.

[4] 朱灵,汤永红,袁旭光,等. 促红细胞生成素对大鼠脑缺血后神经元凋亡及热休克蛋白27和血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志,2007,15(2):97-100.

[5] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J]. 中华儿科杂志,2005,43(8):584.

[6] Zhu XY, Ye MY, Zhang AM, et al. Influence of one-year neurologic outcome of treatment on newborns with moderate and severe hypoxic-ischemic encephalopathy by rhuEPO combined with ganglioside (GM1) [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015,19(20):3955-3960.

[7] Liu F, McCullough LD. Inflammatory responses in hypoxic ischemic encephalopathy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013,34(9):1121-1130.

[8] Shea KL, Palanisamy A. What can you do to protect the newborn brain?[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2015,28(3):261-266.

[9] 赵翠,张鹏,程国强. 脐血细胞移植治疗缺氧缺血性脑病研究进展[J]. 中华儿科杂志,2015,53(5):390-393.

[10] 闫睿,初桂兰. 血清神经特异性烯醇化酶和视锥蛋白样蛋白1水平对新生大鼠缺氧缺血性脑病的诊断价值[J]. 中国循证儿科杂志,2013,8(4):304-307.

[11] 东建亭. 神经节苷脂联合高压氧治疗对新生儿缺氧缺血性脑病的临床效果观察[J]. 中国全科医学,2012,15(33):3882-3884.

[12] 黄雄峰,汪建民,陈乔,等. 复方丹参注射液佐治新生儿

缺氧缺血性脑病疗效的Meta分析[J]. 中国中药杂志, 2015,40(1):141-148.

[13] 马泽,闫少珍,王晓莉,等. 脐血单个核细胞移植联合高压氧治疗对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤的影响[J]. 中国当代儿科杂志,2015,17(7):736-740.

[14] 韩康. 高压氧治疗新生儿缺血缺氧性脑病42例临床观察[J]. 中国实用医药,2012,7(26):13-14.

[15] 徐敏. 早期高压氧和婴儿抚触辅助治疗新生儿缺血缺氧性脑病的临床观察[J]. 昆明医科大学学报,2014,35(10):100-102.

[16] 李敦臣,刘钢,殷宪敏. 新生儿缺氧缺血性脑病模型鼠脑内蛋白激酶C膜转位的变化[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2010,19(4):307-308.

[17] 杜京辉. 重组人促红细胞生成素辅助治疗新生儿缺氧缺血性脑病疗效观察[J]. 山东医药,2015,55(38):70-71.

[18] Tagin M, Abdel-Hady H, ur Rahman S, et al. Neuroprotection for perinatal hypoxic ischemic encephalopathy in low-and middle-income countries[J]. *J Pediatr*, 2015,167(1):25-28.

[19] Barone FC, Clark RK, Price WJ, et al. Neuron-specific enolase increases in cerebral and systemic circulation following focal ischemia[J]. *Brain Res*, 1993,623(1):77-82.

[20] 李海英,吴允佳,孙宝兰,等. 脐血S100B、巨噬细胞炎症蛋白-1 α 对母亲妊娠高血压病所生新生儿脑损伤的早期诊断价值[J]. 实用儿科临床杂志,2012,27(12):925-927,933.

[21] Abella R, Varrica A, Satriano A, et al. Biochemical markers for brain injury monitoring in children with or without congenital heart diseases[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2015,14(1):12-23.

[22] Dong W, Yuwen Z, Xiaohui G. The enhanced ability of peripheral mononuclear cells differentiating into neural cells in term infants with good improvement suffering from severe hypoxic ischemic encephalopathy[J]. *Iran J Pediatr*, 2014,24(4):435-440.

[23] Teo JD, Morris MJ, Jones NM. Hypoxic postconditioning reduces microglial activation, astrocyte and caspase activity, and inflammatory markers after hypoxia-ischemia in the neonatal rat brain[J]. *Pediatr Res*, 2015,77(6):757-764.

[24] 张应金,梁凤潇,李剑峰. 血清S100B和髓鞘碱性蛋白与早产儿脑室周围白质软化的相关性研究[J]. 中华妇幼临床医学杂志:电子版,2014,10(5):666-669.

[25] 郭映辉,冯志山,邵智利,等. 新生儿缺氧缺血性脑病血清IL-18和Caspase-3及S100B蛋白水平检测及临床意义[J]. 中华检验医学杂志,2014,37(4):276-280.

(收稿日期:2016-09-05 修回日期:2016-10-08)

(编辑:陶婷婷)