

重组人促红细胞生成素联合三磷酸胞苷二钠治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床观察

冯姝华¹ 孙瑜² 刘友红¹ 杨林¹

(1 河南科技大学第一附属医院儿科 洛阳 471003;

2 河南省洛阳市第五人民医院心身医学科 洛阳 471000)

摘要:目的:探讨重组人促红细胞生成素联合三磷酸胞苷二钠治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床效果。方法:选取 2016 年 3 月~2020 年 3 月收治的 92 例新生儿缺氧缺血性脑病患儿,按随机数字表法分为对照组和观察组,各 46 例。对照组给予三磷酸胞苷二钠治疗,观察组给予重组人促红细胞生成素联合三磷酸胞苷二钠治疗。比较两组临床症状好转时间(意识好转时间、肌张力好转时间、原始反射好转时间、一般反应好转时间)及新生儿行为神经测定量表评分。结果:观察组意识好转时间、肌张力好转时间、原始反射好转时间、一般反应好转时间均短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 7 d、21 d 后,两组新生儿行为神经测定量表评分均较治疗前有所提升,且观察组均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:重组人促红细胞生成素联合三磷酸胞苷二钠治疗新生儿缺氧缺血性脑病,可进一步缩短临床症状好转时间,促进新生儿行为神经恢复。

关键词:新生儿缺氧缺血性脑病;重组人促红细胞生成素;三磷酸胞苷二钠

中图分类号:R722.19

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.04.017

新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是指胎儿或新生儿于出生前、出生时或出生后因血液循环气体交换发生障碍导致血氧供给不足,引发脑血流量减少或暂停,最终导致脑损伤的一种疾病^[1]。临床治疗新生儿 HIE 多是以消除因缺氧缺血引起的能量代谢障碍、修复受损神经细胞为原则实施药物治疗^[2]。三磷酸胞苷二钠(CTP)是一种能够促进缺血脑细胞存活、延缓及恢复的药物^[3];重组人促红细胞生成素(rhEPO)则是有保护神经、促进神经营养供给、改善血管生成功能的药物。基于此,本研究主要探讨 rhEPO 联合 CTP 治疗新生儿 HIE 的临床效果。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 3 月~2020 年 3 月我院收治的 92 例新生儿 HIE 患儿,按随机数字表法分为对照组和观察组,各 46 例。对照组男 24 例,女 22 例;胎龄 37~42 周,平均 (39.52 ± 1.16) 周;体质量 2 953.44~3 956.12 g,平均体质量 $(3\ 082.42\pm 410.22)$ g;发病时间 1~3 d,平均 (1.55 ± 0.06) d。观察组男 21 例,女 25 例;胎龄 38~41 周,平均 (39.40 ± 1.11) 周;体质量 2 978.15~3 783.25 g,平均体质量 $(3\ 015.13\pm 406.17)$ g;发病时间 1~5 d,平均 (1.54 ± 0.01) d。两组一般资料比较无显著差异($P>0.05$),有可比性。本研究经我院医学伦理委员会批准,且患儿家长均自愿签署知情书。

1.2 入选标准 (1)纳入标准:分娩过程中有窒息史;经脑电图检查提示存在脑功能障碍;1 min 新生儿阿普加评分(Apgar 评分) ≤ 3 分,5 min Apgar 评

分 ≤ 5 分;神经系统出现症状,且持续时间已超过 24 h。(2)排除标准:合并先天性宫内或遗传性疾病者;对本研究所用药物存在禁忌者;已经接受其他方案治疗者;心、肺功能严重障碍者。

1.3 治疗方法 两组均先接受常规治疗,维持良好的通气、换气功能,使血气和 pH 值保持在正常范围。窒息复苏后低流量吸氧 6 h,有青紫呼吸艰难者加大吸入氧浓度和延长吸氧时间;维持血糖在正常高值(5.0 mmol/L),保证神经细胞代谢所需;生后 3 d 内加强生命体征、血气、电解质、血糖监护。

1.3.1 对照组 给予 CTP 治疗:将 20 mg 注射用三磷酸胞苷二钠(国药准字 H11022299)加入 5%葡萄糖 10 ml 中,缓慢静脉滴注,1 次/d,轻、中度者持续滴注 7~14 d,重度者持续滴注 14~21 d。

1.3.2 观察组 给予 rhEPO 联合 CTP 治疗:皮下注射 rhEPO 注射液(国药准字 S19980001),按体质量计算给药剂量,150 IU/kg,轻、中度者每 3 天 1 次,重度者每 2 天 1 次,持续 3 周。

1.4 观察指标 (1)治疗过程中,观察并记录两组意识好转时间、肌张力好转时间、原始反射好转时间、一般反应好转时间。(2)分别于治疗前、治疗 7 d、治疗 21 d 后,利用新生儿行为神经测定量表(NBNA)^[4]对两组神经症状进行评分。NBNA 包括对外界环境或刺激的适应力、被动肌张力、主动肌张力、原始反射、一般反应,共 20 个小项目,每个小项目采用 0~2 分的三等级评分,总分 40 分,评分越高表示神经恢复越好。此测试需在光线偏暗且安静的环境中 10 min 内完成,患儿需处于清醒状态。

1.5 统计学方法 采用 SPSS24.0 软件处理数据,以($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,组间比较用 t 检验,组间比较用单因素方差分析, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床症状好转时间对比 观察组意识好转时间、肌张力好转时间、原始反射好转时间、一般反应好转时间均短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床症状好转时间对比($d, \bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	意识 好转时间	肌张力 好转时间	原始反射 好转时间	一般反应 好转时间
对照组	46	4.09± 1.73	6.68± 1.55	7.81± 1.63	3.44± 0.60
观察组	46	2.92± 1.51	4.87± 1.49	4.97± 1.51	2.12± 0.54
<i>t</i>		3.456	5.710	8.669	11.091
<i>P</i>		0.001	0.000	0.000	0.000

2.2 两组 NBNA 评分对比 治疗前,两组 NBNA 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 7 d、21 d 后,两组 NBNA 评分均较治疗前有所提升,且观察组均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组 NBNA 评分对比(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗 7 d 后	治疗 21 d 后	<i>F</i>	<i>P</i>
对照组	46	18.15± 4.54	24.55± 3.24	30.68± 3.51	124.740	0.000
观察组	46	18.59± 4.33	26.62± 3.35	35.48± 4.05	212.399	0.000
<i>t</i>		0.476	3.012	6.075		
<i>P</i>		0.636	0.003	0.000		

3 讨论

新生儿 HIE 主要表现为兴奋激惹、昏迷等,严重者会出现惊厥、抽搐、呼吸暂停等,极易引发急性死亡或慢性神经系统损伤。新生儿 HIE 的治疗关键在于纠正因缺氧窒息引起的内环境紊乱及器官功能损伤,尽快恢复神经细胞正常的能量代谢。在常规治疗的基础上,应用神经保护类药物、改善脑细胞类药物,能使神经细胞能量代谢恢复正常,修复或再生受损神经细胞,规避或降低神经细胞死亡^[5]。

本研究结果显示,观察组的临床症状好转时间均短于对照组;治疗 7 d、21 d 后,两组 NBNA 评分均较治疗前有所提升,且观察组均高于对照组。这表明应用 rhEPO 联合 CTP 治疗新生儿 HIE 可进一步缩短临床症状好转时间,促进神经行为恢复。CTP 能参与机体的磷脂类合成与代谢,是脑磷脂合成与核酸代谢的中间产物和能量来源。CTP 还可作用于三磷酸尿苷氨化酶转换成腺苷三磷酸,快速提高脑组织的耐缺氧能力,为神经细胞的代谢提供能量^[6]。同时,CTP 能参与脑啡肽和氨基酸的合成,促进神

经细胞及脑血管的修复再生,恢复脑细胞线粒体与内质网功能,改善神经细胞兴奋性与传导性,提高脑代谢能力。此外,CTP 具备加强神经元抗缺血能力、恢复半影区神经元能力、降低缺血损伤的神经元数量的作用,利于神经元存活。但该药偶有发热、皮疹、丙氨酸氨基转氨酶升高等不良反应发生。rhEPO 主要有以下作用:(1)可以作为兴奋性氨基酸神经毒性拮抗剂被使用;(2)可以抑制一氧化氮转导的氧自由基,并阻抗其毒性,发挥神经保护作用;(3)可以调节突触内神经的转达;(4)可以提升抗凋亡蛋白 Bcl-xL 的表现,阻止神经元迟发性死亡^[7-8]。除了上述作用外,rhEPO 还对人体受到的多种应激(如机械损伤、炎症等)损伤均具备较强的神经保护作用^[9-10]。新生儿的血脑屏障发育不完整,因 HIE 造成血脑屏障受损,从而导致神经元大量凋亡,神经细胞数目骤减,所以运用 CTP 及 rhEPO 可有效阻止或降低神经细胞死亡,提高神经细胞代谢,改善脑血流,减轻脑损伤。

综上所述,采用 rhEPO 联合 CTP 治疗新生儿 HIE,能够有效加快临床症状转归,提高行为神经恢复能力,促进患儿恢复,值得广泛应用。

参考文献

[1]崔法新,王青霞,胥彬,等.低场强 MRI 对新生儿缺氧缺血性脑病诊断及与其与多层螺旋 CT 对比分析[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2019,17(4):19-22.

[2]赵新敏.新生儿缺氧缺血性脑病的产科相关因素分析[J].中国实用神经疾病杂志,2019,22(20):2281-2285.

[3]张靖,任亚方,张焕新.曲克芦丁脑蛋白水解物联合三磷酸胞苷二钠治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(11):2897-2901.

[4]孟娜娜,蓝海燕.神经节苷脂和纳洛酮联合治疗新生儿缺氧缺血性脑病的效果及对 NBNA 评分的影响[J].中国实用医药,2017,12(16):117-119.

[5]刘冬丽,余凤娟,李耀泽.选择性头部亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病临床研究[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(3):120-121.

[6]丁玉红,闫俊梅,闫静.三磷酸胞苷二钠联合鼠神经生长因子治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效观察[J].现代药物与临床,2015,30(10):1268-1271.

[7]薛学良.亚低温联合促红细胞生成素对新生儿缺氧缺血性脑损伤的疗效观察[J].中国处方药,2017,15(2):70-71.

[8]张金华,刘立刚.亚低温联合促红细胞生成素治疗新生儿缺氧缺血性脑损伤的疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(1):77-79.

[9]王洪娟.促红细胞生成素联合神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效[J].中国现代医生,2019,57(12):53-55.

[10]周彬.重组人促红细胞生成素对新生儿缺氧缺血性脑病患儿神经功能及炎症反应的影响[J].河南医学研究,2020,29(6):1061-1063.

(收稿日期: 2020-10-25)