

神经行为发育监测及早期干预对新生儿智能发育的影响^{*}

杨 萍¹, 赵泽宇^{2△} (1. 四川省成都市新都区妇幼保健院儿童保健科 610500; 2. 四川省八一康复中心麻醉科, 成都 611135)

【摘要】 目的 探讨神经行为发育监测及早期干预对缺血缺氧性脑病新生儿智能发育的影响。**方法** 将 150 例缺血缺氧性脑病新生儿分为早期干预组和对照组。早期干预组在综合治疗的基础上给予针对性的个性化早期干预。比较两组患儿早期神经行为评分法(NBNA)、治疗 3 个月后智能发育指数(MDI)和运动发育指数(PDI)评分。**结果** 治疗后两组患儿 NBNA 评分均显著提高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 但早期干预组患儿治疗后 7 d 和 14 d NBNA 评分均显著高于对照组患儿, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗 3 个月后不同时期, 早期干预组患儿 MDI 和 PDI 评分均显著高于对照组患儿, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 随访 18 个月后, 早期干预组预后良好率(86.7%)显著高于对照组(72.0%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 神经行为发育监测及早期干预对缺血缺氧性脑病新生儿具有重要的积极意义, 可改善患儿预后, 促进患儿智能发育。

【关键词】 神经行为发育; 早期干预; 缺血缺氧性脑病; 智能发育

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.09.010 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)09-1203-02

Research on impact of neurobehavioral developmental monitoring and early intervention on neonatal intellectual development of hypoxic-ischemic encephalopathy neonates* YANG Ping¹, ZHAO Ce-yu^{2△} (1. Department of Children Health Care, Xindu District Maternal and Child Health Care Hospital, Chengdu, Sichuan 610500; China; 2. Department of Anesthesiology, Sichuan Provincial Bayi Rehabilitation Center, Chengdu, Sichuan 611135, China)

【Abstract】 Objective To investigate the impact of neurobehavioral developmental monitoring and early intervention on intellectual development in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. **Methods** 150 neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy were randomly divided into the early intervention group and the control group. The early intervention group was given the targeted personalized early intervention on the basis of comprehensive treatment. The early Neonatal Behavioral Neurological Assessment (NBNA) scores, mental development index (MDI) scores after 3-month treatment and psychomotive development index (PDI) scores were compared between the two groups. **Results** After treatment, the NBNA scores in the two groups were significantly increased with statistical difference ($P < 0.05$), but the NBNA scores on 7, 14 d after treatment in the early intervention group were significantly higher than the those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), and the MDI and PDI scores in the different periods after 3-month treatment in the early intervention group were significantly higher than those in the control group with statistical difference ($P < 0.05$); After 18-month-following-up, the good prognosis rate in the early intervention group was 86.7%, which was significantly higher than 72.0% in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Neurobehavioral developmental monitoring and early intervention has an important active significance for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy, can improve the prognosis and promote intellectual development.

【Key words】 neurobehavioral development; early intervention; hypoxic-ischemic encephalopathy; intellectual development

新生儿缺血缺氧性脑病(HIE)是新生儿在围生期因各种因素引起缺血缺氧而导致的脑部损伤, 可诱发多种严重并发症, 使新生儿出现永久性智力和神经系统功能障碍, 我国发病率高达 1.3%~15.3%^[1-2]。目前我国尚未对 HIE 治疗后的神经行为发育情况进行系统正规监测, 从而延误了对新生儿智能发育障碍进行及时有效的干预, 严重影响新生儿的生存质量。为此, 作者探讨了新生儿神经行为测定法及早期干预对 HIE 新生儿智能发育的应用价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择成都市新都区妇幼保健院新生儿科监护病房 2012 年 1 月至 2013 年 3 月收治的中、重度 HIE 患儿 150 例, 其中男婴 81 例, 女婴 69 例, 病程小于或等于 72 h, 所有患儿均经头颅 CT 确诊为 HIE。HIE 患儿按照入院顺序分为早期干预组和对照组, 各 75 例, 两组患儿性别构成、出生体质量、生产方式、病情严重程度、父母文化程度等差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。本研究对象家属均知情同意。

* 基金项目: 四川省卫生厅基金课题资助(130250)。

作者简介: 杨萍, 女, 本科, 副主任医师, 主要从事儿童保健方面的研究。△ 通讯作者, E-mail: 165640934@qq.com。

1.2 方法

1.2.1 干预方法 HIE 患儿入院后均给予 HIE 综合治疗,包括保暖、吸氧、补液、控制脑水肿、纠正酸碱失衡、营养脑细胞等对症和支持治疗等。干预组在此基础上,参考鲍秀兰教授制订的儿童早期干预大纲,结合患儿实际情况,给予阶段性和个性化康复训练和干预指导。具体包括:出生 1 个月内进行触觉、视觉和听觉刺激及前庭运动功能刺激,同时给予被动抬头和四肢运动训练;满 1 个月龄后,进行运动、感觉、语言、记忆及交往训练,配合抚摸、婴儿操等。将干预方法教会患儿家长,合格后由患儿家长每日在家中患儿进行训练^[3]。

1.2.2 神经行为发育监测 采用新生儿神经行为评分法(NBNA)评定入院时、治疗后 7 d 和 14 d 的得分,从而判断治疗干预的近期疗效,当 NBNA 得分大于或等于 35 分为神经行为发育正常,<35 分为异常。治疗 3 个月,采用婴幼儿智能发育量表评定患儿智能发育指数(MDI)和运动发育指数(PDI),从而判断治疗干预的远期疗效,当 MDI 和 PDI≥90 分为智能发育正常,<90 分为异常。所有患儿随访时间均大于或等于 18 个月。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 早期干预对 HIE 患儿神经行为发育近期疗效 治疗后两组患儿 NBNA 评分均显著提高,差异有统计学意义($P<0.05$),但早期干预组患儿在治疗后 7 d 和 14 d NBNA 评分均显著高于对照组患儿,差异有统计学意义($P<0.05$),由此提示两组患儿治疗均有效,但早期干预组疗效更显著,见表 1。

表 1 两组患儿 NBNA 评分($\bar{x} \pm s$,分)

组别	治疗前	治疗后 7 d	治疗后 14 d
早期干预组	27.7±1.4	34.9±1.6*△	38.4±1.5*△
对照组	27.8±1.5	31.7±1.3*	35.1±1.4*

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

2.2 早期干预对 HIE 患儿智能发育远期疗效 治疗 3 个月不同时期,早期干预组患儿 MDI 和 PDI 评分均显著高于对照组患儿,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2、3。

表 2 治疗 3 个月后两组患儿 MDI 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	3 个月	6 个月	12 个月	18 个月
早期干预组	80.6±13.4△	89.8±14.3△	93.9±11.7△	95.5±11.2△
对照组	71.4±12.8	75.2±13.7	79.4±11.9	83.4±12.6

注:与对照组比较,△ $P<0.05$ 。

表 3 治疗 3 个月后两组患儿 PDI 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	3 个月	6 个月	12 个月	18 个月
早期干预组	75.4±11.1△	83.4±12.3△	89.9±12.7△	90.7±11.9△
对照组	63.8±10.8	66.9±11.5	71.8±11.4	73.7±11.6

注:与对照组比较,△ $P<0.05$ 。

2.3 随访 18 个月后两组患儿预后情况 凡有脑瘫、语言障碍、听力障碍、社交异常、MDI<80 分、PDI<80 分这 6 项之一者,判断为预后不良。随访 18 个月后,早期干预组有 10 例预后不良,占 13.3%(10/75);预后良好者 65 例,占 86.7%(65/

75)。对照组有 21 例预后不良,占 28.0%(21/75),预后良好者 54 例,占 72.0%(54/75)。两组预后情况比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

大脑缺血缺氧可导致新生儿脑组织能量代谢障碍,使神经细胞肿胀变性,进展为死亡或凋亡,若未及时给予有效的干预措施,可导致神经后遗症,影响婴幼儿智能发育^[4-5]。有研究表明,2 岁以前是婴幼儿神经系统可塑性最强的阶段,神经元增殖速度最快,小儿脑组织处于生长发育最快的阶段,大脑胶质细胞增殖旺盛,皮层神经元不断迁移,此时也是神经元树突和突触形成的关键时期^[6-7]。因此,在该阶段给予良性刺激干预,可以有效促进大脑的神经发育。HIE 新生儿由于受到各种因素的损伤,脑组织神经细胞死亡或凋亡增多,但幸运的是大脑的一些区域能够再生新的神经细胞,形成功能通路,从而有效代偿受损区域。但这种再生代偿功能必须在受损后早期给予有效干预才能激发脑的可塑性^[8]。

早期干预是通过有组织有针对性地采用各种良性的感官刺激等措施进行的一种教育活动,是符合婴幼儿发展规律的一种训练,可以从认知、语言、社交、运动等多方面促进婴幼儿智能发展^[9-10]。对于 HIE 新生儿,采用这种早期干预措施,可强化存活的脑细胞功能,诱导建立形成神经通路,促进受损部位功能恢复,从而最终提高患儿的智能发育^[11]。本研究对中、重度 HIE 新生儿给予综合治疗的基础上,早期给予综合良性感官刺激和运动训练,训练患儿智能。与未施加早期干预措施患儿相比,治疗 7 d 和 14 d 后,NBNA 评分明显增高,表明早期干预组患儿神经行为发育更好。治疗 3 个月早期干预组患儿 MDI 和 PDI 评分均显著高于对照组,且随访 18 个月后,预后良好率显著高于对照组,由此表明早期干预能有效促进 HIE 患儿的智能发育,改善预后,减少致残率。

随着围生医学的高速发展,对 HIE 等各种高危儿的抢救成功率快速提高,但各种高危因素对脑损伤程度不一,许多存活后的患儿具有不同程度的神经行为后遗症,给患儿家属及社会都带来沉重的负担。小儿神经行为发育具有一定的规律,综合表现在感觉、知觉、运动功能、语言、情绪、社交行为功能等方面^[12]。对这些功能发展情况进行定期监测,有助于早期发现婴幼儿中枢神经系统是否存在发育异常或障碍,利用儿童早期大脑组织可塑性和代偿功能最强的有利时机,给予及时有效的早期干预,促进大脑潜能开发,可以减轻或避免神经行为发育落后或偏离发生,促进神经行为和智能发育^[13]。本研究通过对 HIE 患儿进行神经行为监测评估,并结合评估情况给予针对性的早期干预措施,在随访 12 个月时,患儿智能发育指数和运动发育指数基本接近正常水平,未给予早期干预的患儿,其智能发育水平远未到正常水平。由此可见,早期干预有望恢复 HIE 患儿的正常智能发育。

综上所述,作者认为,神经行为监测及早期干预对 HIE 新生儿具有重要的积极意义,可改善患儿预后,促进患儿智能发育。建议将神经行为发育监测及早期干预作为儿童保健的常规工作,以提高儿童保健的质量。

参考文献

- [1] 莫静金,高沛云,范凤仪. 护理干预对新生儿缺血缺氧性脑病并发症和神经行为测定的影响观察[J]. 中国实用医药,2014,9(6):214-215.
- [2] 李勇,程锐,许植之,等. 早期干预对新(下转第 1207 页)

共同易损靶点,因此,其特异性底物非那西丁是临床评估肝脏储备功能的一种理想探针药物^[13]。非那西丁有本身肝外代谢极少;检测终产物体现了生物转化的连续性;受胃肠吸收、肾脏排泄功能的影响小;对人体影响小、测定简便、价格低廉等优点^[14]。

一般而言,服用安全剂量范围内的非那西丁一定时间后,受药物生物利用度和稀释效应等因素的影响,血液中的非那西丁和对乙酰氨基酚浓度均为微克级,需借助 HPLC、液相色谱-串联质谱法等现代仪器分析技术才能准确测定血液中药物及代谢产物水平与比值。

本研究建立 HPLC 测定非那西丁和对乙酰氨基酚浓度用于肝脏储备功能的评估,避免了杂质的干扰,缩短了分析时间,提高了灵敏度和特异度。HPLC 作为一种高效、快速的分离、分析技术,以其灵敏度高、选择性好,可分析微量组成甚至衡量样品等特点,成为医药分析领域应用最广、发展最快的现代分析技术之一^[15]。

采用 HPLC 测定,非那西丁和对乙酰氨基酚能够得到良好的分离度和线性关系,且简便快捷、灵敏度和准确度高,为研究 CYP1A2 在体内的药物代谢活性、评估肝脏储备功能提供了一种快捷、准确的方法。

参考文献

- [1] 郭震,陈辉,钱群.肝癌术前肝脏储备功能评估的相关研究进展[J].临床外科杂志,2014,22(1):67-69.
- [2] 李国昌,陈卫军,蒲宇红.细胞色素 P450 酶系与药物的代谢[J].农垦医学,2004,26(1):26-29.
- [3] Chae YH, Yun CH, Guengerich FP, et al. Roles of human hepatic and Pulmonary cytochrome P450 enzymes in the metabolism of the environmental carcinogen 6-Nitro-chrysene[J]. Cancer Res, 1993, 53(9):2028-2034.
- [4] 杨秀芬,曾繁典.人类细胞色素 P450 与免疫:对药物代谢、疾病的影响[J].中国临床药理学杂志,2001,17(2):146-149.
- [5] 王潇,刘华,白洁.细胞色素 P450 调节肝脏药物代谢的途径[J].生物技术通报,2009,25(7):39-41.

- [6] Smith G, Stubbins MJ, Harries LW, et al. Molecular genetics of the human cytochrome P450 monooxygenase super family[J]. Xenobiotica, 1998, 28(12):1129-1165.
- [7] Rifkind AB. CYP1A in TCDD toxicity and in physiology- With particular reference to CYP dependent arachidonic acid metabolism and other endogenous substrates [J]. Drug Metabol Revi, 2006, 38(1/2):291-335.
- [8] Schwarz M, Appel KE. Carcinogenic risks of dioxin; mechanistic considerations[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2005, 43(1):19-34.
- [9] 张瑞媚,李允武,金芝贵,等. HPLC 法测定非那西丁和对乙酰氨基酚的血浓度[J].北方药学,2012,9(1):47.
- [10] 胡云珍,姚彤伟.细胞色素 P4501A 的研究进展[J].中国药学杂志,2003,38(4):246-250.
- [11] Tanaka E, Kurata N, Yasuhara H. How useful is the 'cocktail approach' for evaluating human hepatic drug metabolizing capacity using cytochrome P450 phenotyping probes in vivo[J]. J Clin Pharm Ther, 2003, 28(3):157-165.
- [12] Dahl ML. Cytochrome p450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics-Useful aid to prescribing [J]. Clinl Pharmacokinet, 2002, 41(7):453-470.
- [13] 顾而立,贺平,王虹,等.非那西丁代谢试验与¹³C-美沙西丁呼气试验在正常志愿者中的重复性和相关性[J].肝脏,2012,17(12):849-853.
- [14] Huang W, Qu ZQ, Li XD, et al. The effect of transcatheter arterial chemoembolization on CYP1A2 activity in patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Pharm Ther, 2008, 33(5):489-493.
- [15] El-Kommos ME, Emara KM. Determination of phenyltoloxamine salicylamide, caffeine, paracetamol, codeine and phenacetin by HPLC[J]. Talanta, 1989, 36(6):678-679.

(收稿日期:2014-11-19 修回日期:2015-01-19)

(上接第 1024 页)

- 生儿缺血缺氧性脑病预后的影响[J].临床儿科杂志,2006,24(3):188-190.
- [3] 鲍秀兰.新生儿行为与 0~3 岁潜能开发指南[M].北京:中国商业出版社,2001:66-100.
- [4] 沈晓明,金星明.发育与行为儿科学[M].南京:江苏科学技术出版社,2005:22-47.
- [5] 朱华,彭珉娟,杨涛毅,等.神经行为发育监测及早期干预对高危儿智能发育影响的研究[J].四川医学,2013,34(12):1780-1783.
- [6] 鲍秀兰.重视高危儿的发育风险和早期科学干预对策[J].中国儿童保健杂志,2011,19(5):393-394.
- [7] 李德乐,施玉麒,高建慧,等.规范管理和早期干预对高危儿智能的影响[J].中国儿童保健杂志,2007,15(4):401-402.
- [8] 李明.高危新生儿随访中的神经发育评估及其意义[J].中国新生儿科杂志,2009,24(6):324-327.

- [9] Aderson LM, Shinn C, Fullilove MT, et al. The effectiveness of early childhood development programs A systematic review[J]. Am J Prev Med, 2003, 24(Suppl 3):32-46.
- [10] 李乔红,邹永蓉,龚放,等.新生儿缺血缺氧性脑病早期干预治疗与预后分析[J].检验医学与临床,2007,4(9):816-817.
- [11] 中华医学会科学会新生儿组.新生儿缺氧缺血性脑病诊断依据和临床分度[J].中国实用儿科杂志,2006,15(6):379-380.
- [12] 邹为英.关于新生儿缺血缺氧性脑病的临床观察与护理分析[J].中国医药指南,2013,11(15):338-339.
- [13] 李红梅,吴静,黄健兰.新生儿缺血缺氧性脑病实施早期干预治疗的疗效与预后分析[J].中国妇幼保健,2010,25(23):3291-3293.

(收稿日期:2014-11-29 修回日期:2015-01-20)