

促红细胞生成素治疗中重度缺氧缺血性脑病的疗效分析^{*}

吴翼君,余 静[△],管利荣(四川省绵阳市中心医院新生儿科 621000)

【摘要】 目的 探讨促红细胞生成素(EPO)治疗新生儿中重度缺氧缺血性脑病的疗效。**方法** 中重度缺氧缺血性脑病患儿 62 例。随机分为对照组和治疗组。对照组 30 例给予常规治疗,治疗组 32 例在常规治疗的基础上给予 EPO 300 IU/Kg,静脉输注,每周 3 次。对所有患儿临床症状、新生儿神经行为测定(NBNA)评分、脑电图及婴幼儿智能发育量表(CDCC)评分进行测定。**结果** 治疗组意识障碍恢复时间、原始反射恢复时间、肌张力恢复时间治疗组明显短于对照组($P<0.05$);治疗组 NBNA 评分及 CDCC 评分高于对照组($P<0.05$)。**结论** 使用 EPO 可改善 HIE 患儿预后。

【关键词】 促红细胞生成素; 缺氧缺血性脑病; 新生儿

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.14.010 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)14-2001-02

Analysis on effect of erythropoietin in treating moderate to severe neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy^{*} WU Yi-jun, YU Jing[△], GUAN Li-rong (Department of Neonatology, Mianyang Municipal Central Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China)

【Abstract】 Objective To explore the effect of erythropoietin (EPO) in the treatment of moderate to severe neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). **Methods** Sixty-two neonatal patients with moderate to severe neonatal HIE were randomly divided into the treatment group (32 cases) and the control group (30 cases). The control group was given the routine treatment, while on this basis the treatment group was given EPO 300 IU/kg by intravenous drip, 3 times per week. The clinical symptoms, score of the Neonatal Behavioral Neurological Assessment (NBNA), EEG and scores of CDCC were evaluated in all cases. **Results** The recovery time of conscious disturbance, primitive reflexes and muscle tension in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P<0.05$); the NBNA score and CDCC score after treatment in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Using EPO can improve the prognosis of the neonatal patients with HIE.

【Key words】 erythropoietin; hypoxic-ischemic encephalopathy; neonate

重组人类红细胞生成素(EPO)对早产儿贫血的防治疗效已得到肯定,且无明显不良反应。近年研究发现 EPO 具有神经保护作用。国外对 EPO 对脑损伤的治疗作用有较多动物实验基础研究,相关临床报道并不多。为观察 EPO 在急性期治疗缺氧缺血性脑病(HIE)的疗效,本研究在常规治疗 HIE 基础上予 EPO 干预治疗,进行随访观察,评价 EPO 对 HIE 的临床意义,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 10 月至 2012 年 10 月在本院新生儿重监护住院中重度 HIE 62 例。其临床表现及分度参照“新生儿 HIE 诊断依据和临床分度”标准^[1]。纳入标准:日龄小于 48 h,体质量大于 2 500 g 的足月新生儿;中重度脑病;所有患儿排除遗传代谢性疾病、宫内感染、大量颅内出血、电解质紊乱及其他先天畸形等所致的脑损伤。将其随机分为两组。治疗组 32 例,男 19 例,女 13 例;胎龄(38.09±1.08)周,出生体质量(3 186±399)g;出生 5 min Apgar 评分(3.81±1.28)分;重度 3 例,中度 29 例。对照组 30 例,男 18 例,女 12 例;胎龄(37.73±1.04)周,出生体质量(3 157±349)g;出生 5 min Apgar 评分(3.46±1.30)分;重度 2 例,中度 28 例。两组患儿性别、胎龄、日龄、出生体质量、5 min Apgar 评分、中重度脑病所占比例差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 两组均给予供氧、止惊、减轻脑水肿、维持良好的脑灌注及内环境稳定等基础治疗。治疗组在基础治疗上加用 EPO(成都地奥公司生产,批号 S19991005,每毫升含 3 000 IU),以 300 IU/Kg 静脉输注,每周 3 次,用 2 周。

1.3 观察指标及疗效评价 (1)临床症状观察:观察两组患儿神经症状恢复时间(意识转清时间、肌张力恢复正常时间、原始反射恢复正常时间)。(2)新生儿神经行为测定(NBNA)评分:治疗 7、14、28 d 由专人评定 NBNA。(3)脑电图检查:7 d 时作脑电图。3 个月随访时复查脑电图。(4)智能发育测试:采用婴幼儿智能发育量表分别在患儿 3、6 个月进行智能(MDI)和运动发育(PDI)测试评估。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,计数资料以率表示,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 临床神经症状比较 意识障碍恢复时间、原始反射恢复时间肌张力恢复时间治疗组明显短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 NBNA 评分比较 治疗前 2 组 NBNA 评分明显偏低,治疗后 7 d 评分结果差异无统计学意义($P>0.05$),14、28 d 评分治疗组高于对照组。见表 2。

^{*} 基金项目:四川省卫生厅基金项目(080215)。

作者简介:吴翼君,女,硕士,主治医师,主要从事新生儿 NICU 临床工作。 [△] 通讯作者, E-mail: anne57anne@163.com。

表 1 两组患儿临床症状恢复时间($\bar{x}\pm s, d$)				
组别	<i>n</i>	意识障碍恢复时间	肌张力恢复时间	原始反射恢复时间
治疗组	32	4.19±1.69	4.9±31.79	5.43±1.70
对照组	30	6.93±1.17	7.30±1.08	8.07±1.14
<i>t</i>		8.82	15.97	12.12
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

表 2 两组患儿 NBNA 评分比较($\bar{x}\pm s, 分$)				
组别	<i>n</i>	7 d	14 d	28 d
治疗组	32	34.03±0.86	37.47±1.13	38.62±1.01
对照组	30	32.13±0.86	34.57±1.70	36.03±1.71
<i>t</i>		0.24	6.08	4.85
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05

2.3 CDCC 测评 治疗组患儿治疗后 3、6 个月 CDCC 评分均高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患儿 CDCC 评分比较($\bar{x}\pm s, 分$)					
组别	<i>n</i>	3 月		6 月	
		MDI	PDI	MDI	PDI
治疗组	32	91.12±3.14	96.21±3.36	98.53±3.51	99.47±2.49
对照组	30	82.07±5.77	82.30±5.47	86.93±5.34	88.17±5.12
<i>t</i>		4.78	4.24	4.75	11.59
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨 论

EPO 是一种多功能营养因子, 具有不同的表达位点、组织特异性调节和作用机制。EPO 及其受体已在神经系统内如海马区、脑室周围区域、脊髓基底部等被发现^[2-3]。EPO 对脑部发育成熟有长期影响, 可改善脑功能, 增加认知能力^[4-5]。它的合成释放受多种因素调控, 其中组织缺氧是刺激 EPO 的主要因素。缺氧引起血浆 EPO 水平升高维持时间很短, 当缺氧因素纠正或代偿机制建立后, EPO 合成分泌减少。缺血增加了缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 的表达, 在病理情况下, HIF-1 α 在 HIE 中发挥着重要作用; HIF-1 α 仅有神经保护作用, 也有神经毒性作用。HIF-1 α 调节转录 EPO, 诱使其参与神经保护作用的有关途径^[6]。动物实验发现大鼠缺氧缺血性脑损伤后 1 d EPO 即下调, 提示内源性神经保护是有限的, 需要外援内小时性 EPO 的补充。因此, EPO 在缺血性损伤疾病的中枢神经系统和周围神经系统起着至关重要的神经保护作用^[7]。目前 EPO 已被认为是治疗 HIE 最有前途的药物之一。

本研究结果发现, 治疗组患儿意识障碍恢复时间、肌张力恢复时间及原始反射恢复时间较对照组明显降低。7 d NBNA 评分两组比较差异无统计学意义($P>0.05$), 14、28 d NBNA 评分治疗组优于对照组, 提示 EPO 能减轻窒息新生儿 HIE 的早期脑损伤。在随访 6 个月后, 治疗组 3、6 个月 MDI 与 PDI 均明显高于对照组, 表明 EPO 可改善 HIE 患儿神经系统预后, 发挥较长期的脑保护作用。Grass 的研究发现 EPO 能调节大脑血管收缩功能, 减轻蛛网膜下腔出血^[8]。在本研究中, 由于头颅 MRI 随访未能顺利完成, 故未能完成相关分析。有动物实验发现 EPO 能调节神经兴奋性基因的表达, 降低神经兴奋性, 可能会减少癫痫发作严重程度。研究发现, EPO 治疗组新生儿发生惊厥的例数明显减少。EPO 治疗后, 异常脑电图表现亦可得到明显改善。EPO 的使用可减少抗惊厥药物的使用^[9]。本研究 62 例患儿随访结果中, 现只有 2 例有继发性

癫痫出现, 故不能得出相关结论, 今后进行更大样本及更长时间随访, 探讨其相关性。

近几年, 大量临床试验研究了 EPO 对于新生儿神经保护作用与安全性问题, Wu 等^[10]发现给予新生儿缺血缺氧的患儿不同剂量的 EPO, 分别为 250、500、1 000、2 500 U/kg, 每 48 小时 1 次, 共 6 次, 结果发现并没有出现不良反应或死亡的情况。有文献报道 EPO 也会导致血压升高并引起抗 EPO 抗体的形成和红细胞发育不良, 减少细胞表面 EPOR 的表达, 并形成随 EPO 使用量的增加不良反应增加的恶性循环。但在新生儿, 临床中使用 EPO 可能出现的中性粒细胞减少、血小板增加和血压升高等并不常见。在本试验中, 治疗组在治疗期间生命体征平稳, 无 1 例血常规、肝肾功能异常, 注射部位无出血感染过敏现象。

目前, 关于 EPO 对新生儿脑保护作用机制的研究还比较有限, 缺乏相关的临床研究资料。作为一种新型的神经营养治疗药物, 在药物剂量、治疗疗程以及远期不良反应等方面还有待进一步的研究。

参考文献

[1] 邵肖梅. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012; 11.

[2] Nadam J, Navarro F, anchez P, et al. Neuroprotective effects of erythropoietin in the ret hippocampus after pilocarpine-induced sttus epilepticus[J]. Neurobiol Dis, 2007, 25(2): 412-426.

[3] Grasso G, Sfacteria A, Erbayrektor S, et al. Amelioration of spinal cord compressive injury by pharmacological preconditioning with erythropoietin and a nonerythropoietic erythropoietin derivative[J]. J Neurosurg Spine, 2006, 4(4): 310-318.

[4] Byts N, Siren AL. Erythropoietin; a multimodal neuroprotective agent[J]. Exp Transl Stroke Med, 2009, 16(1): 4.

[5] Fan X, Kavelaars A, Heijnen CJ, et al. Pharmacological neuroprotection after perinatal hypoxic-ischemic brain injury[J]. Curr Neuroparmacol, 2010, 8(4): 324-334.

[6] Fan X, Heijnen CJ, Kooij MA, et al. The role and regulation of hypo xia-inducible factor-1 alpha expression in brain development and neonatal hypoxic ischemic brain injury[J]. Brain Res Rev, 2009, 62(1): 99-108.

[7] Paschos N, Lykissas MG, Beris AE. The role of erythropoietin as an inhibitor of tissue ischemia[J]. Int J Biol Sci, 2008, 4(3): 161-168.

[8] Grasso G. An overview of new pharmacological treatments for cerebrovascular dysfunction after experimental subarachnoid hemorrhage[J]. Brain Res Rev, 2004, 44(1): 49.

[9] Elmahdy H, Mashad AR, Bahrawy H, et al. Human recombinant erythropoietin in asphyxia neonatorum: pilot trial[J]. Pediatrics, 2010, 125(5): 1135-1142.

[10] Wu YW, Baner LA, Ballard RA, et al. Erythropoietin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: safety and pharmacokinetics[J]. Pediatrics, 2012, 130(4): 683-691.