

为腹胀,予以间断胃肠减压后均好转,而气漏及胃穿孔均未发生。IVH、BPD、ROP 发生率比较差异无统计学意义,可能与本研究病例数较少有关。

综上所述,NIPPV 较 nCPAP 治疗早产儿 RDS 有更好的治疗效果,能显著降低 RDS 患儿进行气管插管机械通气比例,对早产儿呼吸暂停有一定疗效,但目前尚不能证实 NIPPV 能有效降低 IVH、BPD、ROP 的发生率,有待大规模的临床多中心 RCT 研究予以明确。

参考文献:

- [1] 孙秀静,王丹华. 新生儿呼吸窘迫综合征的管理——欧洲共识指南 2010 版[J]. 中国新生儿科杂志, 2010, 25(6): 378-380.
- [2] DAVIS P G, MORLEY C J, OWENS L S. Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress: continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation [J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2009, 14 (1): 14-20.
- [3] 刘丽芳,李晓东,蔡琳,等. 经鼻间歇正压通气与经鼻持续气道正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征疗效分析[J]. 中国新生儿科杂志, 2013, 28(2): 96-98.
- [4] SWEET D G, CARNIELLI V, GREISEN G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update [J]. Neonatology, 2010, 97: 402-417.
- [5] MARRARO G A. 机械通气在儿科病人中的应用: 最新进展及肺保护性策略[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(3): 278-282.
- [6] KIRCHNER L, WENINGER M, UNTERASINGER L, et al. Is the use of early nasal CPAP associated with lower rates of chronic lung disease and retinopathy of prematurity? Nine years of experience with the Vermont Oxford Neonatal Network [J]. J Perinat Med, 2005, 33(1): 60-66.
- [7] SAI SUNIL KISHORE M, DUTTA S, KUMAR P. Early nasal intermittent positive pressure ventilation versus continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome [J]. Acta Paediatr, 2009, 98(9): 1412-1415.
- [8] BANCALARI E, CLAURE N. Non-invasive ventilation of preterm infant [J]. Early Hum Dev, 2008, 84(12): 815-819.
- [9] 史源,唐仕芳,沈洁,等. 经鼻间歇正压通气治疗新生儿呼吸衰竭的随机对照研究[J]. 中国循证儿科杂志, 2009, 4 (6): 494-498.
- [10] 杨建生,吴本清,贺务实,等. 经鼻间歇正压通气治疗早产儿呼吸窘迫综合征疗效观察[J]. 中国新生儿科杂志, 2011, 26(5): 315-318.
- [11] MORETTI C, GIANNINI L, FASSI C, et al. Nasal flow-synchronized intermittent positive pressure ventilation to facilitate weaning in very low-birth weight infants: unmasked randomized controlled trial [J]. Pediatr Int, 2008, 50(1): 85-91.
- [12] ALI N, CLAURE N, ALEGRIA X, et al. Effects of non-invasive pressure support ventilation (NI-PSV) on ventilation and respiratory effort in very low birth weight infants [J]. Pediatr Pulmonol, 2007, 42(8): 704-710.
- [13] OWEN L S, MORLEY C J, DAVIS P G. Neonatal nasal intermittent positive pressure ventilation: a survey of practice in England [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2008, 93 (2): F148-150.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2015-09-12 修回日期:2015-11-03)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.10.005

· 论 著 ·

亚低温和川芎嗪对新生儿缺氧缺血性脑病的保护作用

魏丽夏,任青,赵淑云,张勇军 (山东省聊城市人民医院,山东聊城 252000)

[摘要] 目的:通过测定亚低温和川芎嗪治疗新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平及其行为神经评分(20项NBNA评分),研究亚低温和川芎嗪对新生儿HIE的保护作用。方法:将80例中重度HIE患儿随机分为4组:亚低温治疗组、川芎嗪治疗组、亚低温联合川芎嗪治疗组(联合治疗组)和常规对照组,另取10例正常新生儿作为正常对照组。入选新生儿于生后24h、3d、7d检测血清NSE水平,生后3d、7d、14d进行行为神经测定。结果:常规对照组各时间点NSE水平较亚低温治疗组、川芎嗪治疗组及联合治疗组表达增加,差异有统计学意义($P<0.01$);常规对照组各时间点NBNA评分均较亚低温治疗组、川芎嗪治疗组和联合治疗组减少,差异有统计学意义($P<0.01$)。结论:亚低温和川芎嗪对新生儿HIE有保护作用。

[关键词] 亚低温;川芎嗪;缺氧缺血性脑病;神经元特异性烯醇化酶;行为神经测定

[中图分类号] R725.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)10-0012-04

Neuroprotective Effect of Mild Hypothermia and Ligustrazine on Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy

Wei Lixia, Ren Qing, Zhao Shuyun, Zhang Yongjun (Liaocheng People's Hospital of Shandong Province, Shandong Liaocheng 252000, China)

作者简介:魏丽夏(1978.05~),女,硕士,主治医师,主要从事新生儿疾病研究,E-mail: weilixia0512@163.com。

[Abstract] **Objective:** To explore the neuroprotective effect of mild hypothermia and ligustrazine on neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) in newborn and explore its effect on serum neuron specific enolase (NSE) levels and behavioral neurological assessment. **Methods:** Eighty infants with moderate to severe HIE were randomly divided into four groups: mild hypothermia treatment group, ligustrazine treatment group, mild temperature and ligustrazine treatment group (combination group) and conventional control group, another 10 cases of normal newborns selected as normal control group. The serum NSE at the age of 24 hours, 3 days and 7 days after birth, and NBNA scores at the age of 3, 7, 14 days after birth were dynamic monitored. **Results:** The NSE levels of mild hypothermia treatment group, ligustrazine treatment group, combination group were decreased than those of conventional control group at all points ($P<0.01$). The NBNA scores of conventional treatment group at all points were less than the three treatment groups ($P<0.01$). **Conclusion:** Mild hypothermia and ligustrazine have protective effect on neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy.

[Keywords] mild hypothermia; ligustrazine; hypoxia-ischemic encephalopathy; neuron specific enolase; behavioral neurological assessment

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是围产期窒息导致的脑损伤,其发病机制较为复杂,是儿童致残的重要原因之一。HIE 发病率约为活产儿的 1%~6%,其中 15%~20% 患儿在急性期死亡,存活者中约 25% 可遗留神经系统后遗症^[1]。目前对 HIE 的治疗以对症支持治疗为主,尚无特效疗法。但对症支持治疗只能缓解急性期病情,不能避免神经系统后遗症的发生。目前亚低温和川芎嗪对新生儿 HIE 的疗效仍存有争议^[2-4]。本研究通过对 HIE 患儿血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平和行为神经评分的测定来研究亚低温、川芎嗪对 HIE 患儿的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 5 月至 2015 年 5 月在聊城市人民医院新生儿科住院的 80 例符合 HIE 诊断标准^[5]的中重度 HIE 患儿,均为足月儿,且生后 6 h 内入院,男 45 例,女

35 例,胎龄(39.5±1.22)周,体质量(3.52±0.63)kg。采用抽签法随机分为 4 组:亚低温治疗组(21 例)、川芎嗪治疗组(22 例)、亚低温+川芎嗪治疗组(联合治疗组,18 例)和常规对照组(19 例),选取 10 例同期在我院出生的正常新生儿作为正常对照组,5 组新生儿性别、胎龄、体质量等一般资料比较差异无统计学意义(见表 1)。所有参加研究的新生儿监护人均签署知情同意书。

1.2 方法

常规对照组患儿给予三对症、三支持等常规治疗;亚低温治疗组患儿在常规治疗基础上给予亚低温治疗,于生后 6 h 内给予选择性头部亚低温治疗,亚低温持续时间为 72 h;川芎嗪治疗组患儿生后 24 h 内加用盐酸川芎嗪(北京双鹤高科天然药物有限责任公司,批号 1407210111)6~8 mg/(kg·d)加入 5% 葡萄糖 30 mL 静脉滴注,连用 10 d;联合治疗组在常规治疗基础上联合应用亚低温和川芎嗪治疗(方法同上)。

表 1 5 组新生儿一般资料比较

组别	例数	分度/例		性别/例		出生体质量/kg	平均胎龄/周
		中度	重度	男	女		
亚低温治疗组	21	17	4	12	9	3.51±0.67	39.6±1.26
川芎嗪治疗组	22	18	4	12	10	3.46±0.70	39.6±1.17
联合治疗组	18	15	3	10	8	3.46±0.56	39.4±1.24
常规对照组	19	15	4	11	8	3.63±0.60	39.4±1.22
正常对照组	10	-	-	5	5	3.58±0.40	39.8±1.41
χ^2 或 F		0.89		0.20		0.24	0.24
P		>0.05		>0.05		>0.05	>0.05

1.3 检测方法

所有患儿及正常对照组于生后 24 h、3 d、7 d 采集静脉血 2 mL,离心 10 min,血清置-20℃ 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附试验方法检测神经元特异性烯醇化酶(neuro specific enolase, NSE)含量。且于生后 3 d、7 d、14 d 进行神经行为测定(20 项 NBNA 评分)^[6]。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 16.0 软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,不同时点比较采用单因素方差分析,组间比较采用 LSD 方法,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组患儿和正常对照组 NSE 水平比较

结果见表 2。各组 NSE 检测结果显示,生后 3 d NSE 表达水平达高峰,生后 7 d 表达下降。亚低温治疗组和川芎嗪治疗组各时间点 NSE 表达水平均较联合治疗组增加,差异有统计学意义($P<0.01$);各时间点常规对照组均较亚低温治疗组、川芎嗪治疗组 NSE 表达水平增加,差异有统计学意义($P<0.01$);4 组患儿各时间点 NSE 表达水平均较正常对照组增加,差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 2 4 组患儿和正常对照组各时间点 NSE 水平比较 ng/mL

组别	例数	NSE 水平		
		24 h	3 d	7 d
亚低温治疗组	21	32.14±2.95 ^{abc}	39.86±3.53 ^{abc}	20.19±1.86 ^{abc}
川芎嗪治疗组	22	31.55±3.61 ^{abc}	38.32±3.96 ^{abc}	20.27±3.25 ^{abc}
联合治疗组	18	27.33±3.46 ^{bc}	33.83±3.35 ^{bc}	16.72±1.93 ^{bc}
常规对照组	19	35.42±2.69 ^c	46.63±2.48 ^c	24.26±1.73 ^c
正常对照组	10	5.10±1.20	5.80±1.03	5.4±0.97
F		186.10	282.00	128.75
P		<0.01	<0.01	<0.01

注:a 与联合治疗组比较, $P<0.01$; b 与常规对照组比较, $P<0.01$; c 与正常对照组比较, $P<0.01$ 。

2.2 4 组患儿和正常对照组 NBNA 评分比较

各时间点联合治疗组均较亚低温治疗组、川芎嗪治疗组 NBNA 评分增加,但只有第 14 天差异有统计学意义($P<0.01$);各时间点亚低温治疗组、川芎嗪治疗组均较常规对照组 NBNA 评分增加,差异有统计学意义($P<0.01$);各时间点正常对照组均较 4 组患儿 NBNA 评分增加,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 3。

表 3 4 组患儿和正常对照组各时间点 NBNA 评分比较

组别	例数	NBNA 评分($\bar{x}\pm s$)		
		3 d	7 d	14 d
亚低温治疗组	21	32.05±2.31 ^{bc}	36.24±1.34 ^{bc}	36.52±1.20 ^{abc}
川芎嗪治疗组	22	32.36±2.17 ^{bc}	36.05±1.09 ^{bc}	36.27±1.03 ^{abc}
联合治疗组	18	33.67±2.03 ^{bc}	37.00±1.41 ^{bc}	37.83±0.92 ^{bc}
常规对照组	19	29.84±1.42 ^c	32.21±1.96 ^c	35.05±0.78 ^c
正常对照组	10	38.70±0.82	38.70±0.82	39.30±0.67
F		36.24	45.00	40.70
P		<0.01	<0.01	<0.01

注:a 与联合治疗组比较, $P<0.01$; b 与常规对照组比较, $P<0.01$; c 与正常对照组比较, $P<0.01$ 。

3 讨论

HIE 是新生儿期常见病,是新生儿死亡和儿童期致残的主要原因,发病机制复杂,脑缺氧缺血后神经元的死亡包括坏死和凋亡过程。NSE 正常情况下存在于神经元胞质内,脑损伤时胞膜受损,NSE 能以最快的速度由坏死、缺血的细胞中释放而出^[7],是判断脑组织神经元破坏的客观指标^[8]。NSE 的表达与脑损伤的程度呈正相关,研究已证实 HIE 后 3 d 神经元的坏死达到高峰,本研究发现 NSE 表达水平达高峰也出现在 HIE 后 3 d,与既往研究^[9]结果一致。NBNA 评分广泛用于新生儿脑损伤的早期评价和预测,满分 40 分,≥35 分为正常。

川芎嗪是伞形科植物川芎根茎中提取的一种生物碱单体,主要成分为 2,3,5,6-四甲基吡嗪,能够透过血脑屏障。本研究发现,川芎嗪治疗组患儿 NSE 水平较常规对照组降低,而且 NBNA 评分较常规对照组增加,说明川芎嗪对新生儿 HIE 有保护作用。川芎嗪治疗新生儿 HIE 的作用机制可能有:(1)抑制钙超载;(2)清除氧自由基;(3)改变一氧化氮(NO)的含量;(4)降低即刻早基因 c-fos 的表达;(5)改善微循环。

脑部温度每降低 1℃,机体脑部的代谢率会下降 5%~7%^[10]。亚低温治疗包括头部亚低温和全身亚低温治疗两种方法,本研究选用头部亚低温治疗。研究证实,各时间点亚低温治疗组患儿 NSE 水平较常规对照组降低,而且 NBNA 评分较常规对照组增加,说明亚低温治疗对新生儿 HIE 有保护作用,且未见不良反应发生,与既往文献^[11]报道一致。亚低温神经保护机制是多途径、多靶点的,主要作用机制有:(1)降低脑细胞代谢^[12];(2)降低细胞毒性物质的积聚;(3)减少血脑液屏障的破坏和脑水肿^[13];(4)抑制神经元凋亡^[14-15];(5)抑制细胞因子的释放;(6)改善微循环。

围产期 HIE 的发病受多环节、多因素综合影响,每个新生儿的成熟度、发育状态及发生缺氧缺血事件的情况个体差异比较大,目前没有任何单一治疗方法安全有效,并且每一种治疗措施都应该遵守其治疗时间窗。本研究结果还表明,川芎嗪治疗组与亚低温治疗组在各时间点 NSE 的表达、NBNA 评分比较均无明显差异,两者疗效无明显差异。各时间点联合治疗组 NSE 水平均较亚低温治疗组、川芎嗪治疗组降低,NBNA 评分增加,说明两者联合使用治疗新生儿 HIE,疗效更显著。但基于本研究样本量偏小,亚低温和川芎嗪两者的疗效需进一步反复验证。我们需进一步深入研究围产期 HIE 的发病机制,制定相应的神经保护治疗措施,来改善 HIE 患儿的预后,提高患儿的生存质量,减轻家庭和社会的负担。

参考文献:

- [1] SHANKARAN S. Neonatal encephalopathy: treatment with hypothermia [J]. J Neuro Trauma, 2009, 26(3): 437-443.
- [2] ZHOU W H, CHENG G Q, SHAO X M, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China [J]. J Pediatr, 2010, 157(3): 367-372.
- [3] 王来栓,程国强,张鹏,等. 亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病面临的临床问题及研究进展[J]. 中华围产医学杂志, 2013, 16(12): 731-735.
- [4] 卫生部新生儿疾病重点实验室,复旦大学附属儿科医院,《中国循证儿科杂志》编辑部,等. 足月儿缺氧缺血性脑病循证治疗指南(2011-标准版)[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 6(5): 327-335.
- [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的诊断标准[J]. 中华儿科杂志, 2005, 43(8): 584.
- [6] 鲍秀兰. 新生儿行为能力和测评方法[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2003, 17: 441-444.
- [7] 王广斌,季泰令. S100B 蛋白、NSE 作为脑损伤标志物的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(5): 890-892.
- [8] EKMEKTZOGLOU K A, XANTHOS T, PAPADIMITRIOU L. Biochemical Markers (NSE, S-100B, IL-8) as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation [J]. Resuscitation, 2007, 75(2): 219-228.
- [9] 高磊,于春丽,杜云. 新生儿 HIE 血清 S100B 蛋白和 NSE 浓度变化及临床意义的研究[J]. 重庆医学, 2011, 40(29): 2971-2973.

- [10] LYNCH N E, STEVENSON N J, LIVINGSTONE V, et al. The temporal evolution of electrographic seizure burden in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy [J]. *Epilepsia*, 2012, 53 (3): 549-557.
- [11] PELIOWSKI-DAVIDOVICH A. Hypothermia for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy [J]. *Paediatr child health*, 2012, 17(1): 41-46.
- [12] DIETRICH W D, ATKINS C M, Bramlett H M. Protection in animal models of brain and spinal cord injury with mild to moderate hypothermia [J]. *J Neurotrauma*, 2009, 26 (3): 301-312.
- [13] KIYATKIN E A, SHARMA H S. Permeability of the blood-brain barrier depends on brain temperature [J]. *Neuroscience*, 2009, 161(3): 926-939.
- [14] GONZÁLEZ-IBARRA F P, VARON J, LÓPEZ-MEZA E G. Therapeutic hypothermia: critical review of the molecular mechanisms of action [J]. *Front Neurol*, 2011, 2: 4.
- [15] LI H, WANG D. Mild hypothermia improves ischemic brain function via attenuating neuronal apoptosis [J]. *Brain Res*, 2011, 1368: 59-64.
- (编辑:曾敏莉)
(收稿日期:2015-09-08 修回日期:2015-12-11)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2016. 10. 006

• 论 著 •

InSurE 策略治疗新生儿呼吸窘迫综合征

王美卿,林炜,管锡富,徐桂春,聂凤艳,包权 (浙江省兰溪市人民医院,浙江兰溪 321100)

[摘要] 目的:评价气管插管-肺表面活性物质-拔管(intubation-surfactant-extubation, InSurE)治疗策略在新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)中的临床应用优势。方法:按照入院顺序将80例NRDS早产儿随机分成观察组和对照组各40例,观察组采用InSurE策略治疗,对照组采用早期气管插管肺泡表面活性物质干预后常频通气(CMV)治疗,比较两组患儿治疗前后血气变化、上机时间、住院时间、并发症及转归情况。结果:治疗前两组患儿血气分析及氧合指数比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患儿的血气指标及氧合指数均明显改善,但观察组较对照组改善更为明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组住院时间短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患儿呼吸机相关性肺炎发生率均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患儿上机时间、颅内出血、坏死性小肠结肠炎、支气管肺发育不良及早产儿视网膜病的发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:InSurE策略能明显改善NRDS患儿的临床严重程度,迅速改善患儿的呼吸功能,显著减少呼吸机相关性肺炎的发生,缩短住院时间,值得推广应用。

[关键词] 新生儿呼吸窘迫综合征;InSurE策略;经鼻持续正压通气;早产儿

[中图分类号] R722.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)10-0015-04

Intubation-Surfactant-Extubation Strategy in the Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome

Wang Meiqing, Lin Wei, Guan Xifu, Xu Guichun, Nie Fengyan, Bao Quan (*People's Hospital of Lanxi City, Zhejiang Province, Zhejiang Lanxi 321100, China*)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the advantages of clinical application of intubation-surfactant-extubation (InSurE) strategy in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). **Methods:** Eighty cases of premature infants were randomly divided into observation group (40 cases) and control group (40 cases) according to the order of admission. The observation group was treated with InSurE strategy. After early tracheal intubation and pulmonary surfactant intervention, conventional mechanical ventilation (CMV) treatment was given in the control group. Changes of blood gas, time on the device, length of hospital stay, complications and prognosis were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** Before treatment, there were no significant differences in blood gas analysis and oxygenation indexes between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the blood gas indexes and oxygenation indexes of the two groups were significantly improved, but the improvement in the observation group was more significant than that in the control group ($P<0.05$). The length of hospital stay in the observation group was significantly shorter than that of the control group ($P<0.05$). The incidence of ventilator associated pneumonia in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). There were no significant differences in the time on device, incidence rates of intracranial hemorrhage, necrotizing enterocolitis, bronchopulmonary dysplasia and neonatal retinopathy between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** InSurE strategy can significantly improve the clinical severity of NRDS, improve the respiratory function rapidly, reduce the incidence of ventilator associated pneumonia significantly and shorten the length of hospital stay. It is worth popularizing.

[Keywords] neonatal respiratory distress syndrome; InSurE strategy; nasal continuous positive airway pressure; premature infant