

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.05.006

· 论 著 ·

头部亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效及其对脑脊液中肌酸激酶脑型同工酶的影响

兰德联 (内江市第二人民医院, 四川内江 641100)

[摘要] 目的:探讨头部亚低温治疗对新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)脑脊液中肌酸激酶脑型同工酶(CK-BB)的影响及临床治疗效果。方法:选择2014年3月至2016年3月在我院治疗的HIE患儿84例,随机分为亚低温组39例和常规治疗组45例,亚低温组在常规治疗基础上给予头部亚低温治疗,常规治疗组给予HIE常规治疗,检测两组患儿脑脊液中CK-BB变化,同时进行新生儿神经行为(NBNA)评分和婴幼儿期智能发育评估。结果:亚低温组和常规治疗组患儿治疗72 h后脑脊液中CK-BB较治疗前降低($P<0.05$);亚低温组治疗72 h后脑脊液中CK-BB为 (13.10 ± 1.57) U/L,明显低于常规治疗组($P<0.05$);两组出生14 d、28 d时NBNA评分均较出生7 d时明显升高($P<0.05$);亚低温组出生14 d和28 d时NBNA评分为 (37.10 ± 1.32) 分和 (38.10 ± 1.30) 分,均明显高于常规治疗组($P<0.05$);亚低温组出生后3个月和6个月智力发育指数(MDI)分别为 (91.02 ± 9.80) 分和 (99.10 ± 7.53) 分,明显高于常规治疗组($P<0.05$);亚低温组出生后3个月和6个月心理运动发育指数(PDI)分别为 (87.22 ± 6.72) 分和 (95.10 ± 5.52) 分,明显高于常规治疗组($P<0.05$)。结论:头部亚低温治疗HIE有较好的效果,能明显降低患儿脑脊液中CK-BB水平,值得临床推广。

[关键词] 头部亚低温;缺氧缺血性脑病;肌酸激酶脑型同工酶;脑脊液

[中图分类号] R722.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)05-0018-04

Head Mild Hypothermia on Creatine Kinase Brain Band Isoenzyme in Cerebrospinal Fluid of Children with Hypoxic Ischemic Encephalopathy and Its Clinical Therapeutic Effect

Lan Delian (*The Second People's Hospital of Neijiang, Sichuan Neijiang 641100, China*)

[Abstract] **Objective:** To investigate effects of head mild hypothermia on creatine kinase brain band isoenzyme (CK-BB) in cerebrospinal fluid of neonates with hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) and its clinical therapeutic effect. **Methods:** Selected 84 children with HIE in our hospital from March 2014 to March 2016, which were randomly divided into mild hypothermia group ($n=39$) and conventional treatment group ($n=45$). The mild hypothermia group was given head mild hypothermia on the basis of conventional treatment, routine treatment group was given HIE conventional treatment. The changes of CK-BB in cerebrospinal fluid were detected, and evaluated the neonatal neurobehavioral (NBNA) score and infant intelligence development were evaluated in two groups. **Results:** Cerebrospinal fluid CK-BB in two groups after the treatment of 72 h was decreased ($P<0.05$). Cerebrospinal fluid CK-BB in mild hypothermia group after the treatment of 72 h was (13.10 ± 1.57) U/L, significantly lower than the conventional treatment group ($P<0.05$). All children in two groups born 14 d, 28 d NBNA scores were higher than born 7 d significantly ($P<0.05$). NBNA scores were (37.10 ± 1.32) and (38.10 ± 1.30) in mild hypothermia group born 14 d and 28 d, were significantly higher than those of the conventional treatment group ($P<0.05$). The mental development index (MDI) of the mild hypothermia group at 3 and 6 months after birth were (91.02 ± 9.80) and (99.10 ± 7.53) , significantly higher than those of the conventional treatment group ($P<0.05$). The indexes of psychomotor development (PDI) of the mild hypothermia group at 3 and 6 months after birth were (87.22 ± 6.72) and (95.10 ± 5.52) , significantly higher than those of the conventional treatment group ($P<0.05$). **Conclusion:** Head mild hypothermia treatment of HIE has a better effect, and significantly reduce the level of CK-BB in cerebrospinal fluid, worthy of clinical promotion.

[Keywords] head mild hypothermia; hypoxic ischemic encephalopathy; creatine kinase brain band isoenzyme; cerebrospinal fluid

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxie-ischemic encephalopathy, HIE)是围生期较为常见的疾病,因宫内窘迫、窒息诱发的部分或完全缺氧缺血所致新生儿脑损伤,是诱发小儿脑性瘫痪的重要因素,其发病机制尚未明确,无显著特效治疗方案^[1]。神经节苷脂钠作为一种含有唾液酸的含膜糖脂,能够改善血液流动,促进神经功能修复,但单独使用治疗HIE的疗效有限。头部亚低温

(selective head cooling with mild hypothermia, SHC)是治疗HIE的新型方式,通过人工诱发的方法将患儿机体温度下降 $2\sim5\text{ }^{\circ}\text{C}$,改善脑血流与脑氧合代谢,保护脑神经,实现治疗目的^[2]。本研究对我院收治的84例HIE患儿分别采用常规治疗措施与头部亚低温治疗,并比较分析其临床疗效及脑脊液中肌酸激酶脑型同工酶(CK-BB)水平、新生儿神经行为(NBNA)评分及婴幼儿期智

能发育状况,为临床选择更好的治疗方案。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2014 年 3 月至 2016 年 3 月在我院治疗的 HIE 患儿 84 例,采用随机数字表法,将患儿随机分为亚低温组 39 例和常规治疗组 45 例,两组患儿性别、胎龄等一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)生后 6 h 内入院;(2)胎龄 ≥ 36 周,出生体质量 ≥ 2500 g;(3)出生 1 min Apgar 评分 ≤ 3 分,5 min Apgar 评分 ≤ 5 分;(4)符合中华医学会儿科学分会新生儿学组制定的《新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准》^[3];(5)患儿监护人知情同意并签署同意书。排除标准:(1)合并先天性畸形、严重颅内出血、先天性代谢疾病、贫血等;(2)不能配合治疗及随访者。

表 1 两组患儿一般资料比较

组别	例数	性别		胎龄/周	体质量/kg	HIE 分级/例	
		男	女			中度	重度
亚低温组	39	21	18	38.12 $\pm$ 1.81	3.26 $\pm$ 0.41	29	10
常规治疗组	45	25	20	38.40 $\pm$ 2.10	3.30 $\pm$ 0.82	31	14
t 或 χ^2		0.250		0.649	0.276	0.306	
P		>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	

1.2 治疗方法

常规治疗组 45 例患儿采用常规治疗,及时清除患儿呼吸道分泌物,吸净鼻、口腔、咽喉中的黏液,维持呼吸道通畅,呼吸机供氧,纠正缺氧状态。保持皮肤温度在 36.0~36.5℃。同时将 20 mg 神经节苷脂注射液(北京赛升药业股份有限公司,国药准字 H20093980)溶入 100 mL 氯化钠注射液中静脉滴注,每次 20 mg,1 次/天。

亚低温组 39 例患儿在常规治疗组治疗的基础上采用头部亚低温治疗,亚低温治疗仪器为湖南衡阳宏毅电子有限公司生产的雁科 YJW608-04B 亚低温仪。将新生儿放在远红外辐射上,调控室内温度为 26~28℃,使用降温帽抱住患儿头部。通过计算机自动控制调节冷温水帽,以鼻咽温度代表颅底温度,并将其维持在(34.0 $\pm$ 0.2)℃,监测直肠温度,在 60 min 内将其降温至(34.0 $\pm$ 0.5)℃,治疗时间持续 48 h。

1.3 新生儿神经行为(NBNA)评分

在 24~26℃ 室温,半暗安静环境中进行评估^[4],内容包括行为能力 6 项,主动肌张力 4 项,被动肌张力 4 项,原始反射 3 项,一般状况 3 项,每项评分 0~2 分,总分为 40 分,分别于出生后 7 d、14 d 和 28 d 评估,分数越高,神经行为越好。

1.4 婴幼儿期智能发育评估

采用中国科学院心理研究所和中国儿童发展中心(CDCC)共同编制的婴幼儿智能发育检查量表^[5],分别

于出生后 3 个月和 6 个月进行评估,该量表分别为智力量表和运动量表,其中智力量表共 121 个项目,结果以智力发育指数(MDI)表示,运动量表共 61 个项目,结果以心理运动发育指数(PDI)表示。发育指数分数越高,智能发育越好。

1.5 统计学方法

应用 SPSS19.0 软件,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗前后脑脊液中 CK-BB 比较

两组患儿治疗前脑脊液中 CK-BB 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$);治疗 72 h 后脑脊液中 CK-BB 较治疗前降低 ($P<0.05$);亚低温组治疗 72 h 后脑脊液中 CK-BB 明显低于常规治疗组 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿治疗前后脑脊液中 CK-BB 比较 ($\bar{x}\pm s$) U/L

组别	例数	治疗前	治疗 72 h 后	t	P
亚低温组	39	29.71 $\pm$ 4.11	13.10 $\pm$ 1.57	23.577	<0.05
常规治疗组	45	29.40 $\pm$ 3.52	24.11 $\pm$ 3.05	7.619	<0.05
t		0.372	-20.32		
P		>0.05	<0.05		

2.2 两组患儿 NBNA 评分比较

两组患儿出生 7 d 时 NBNA 评分比较差异无统计学意义 ($P<0.05$);出生 14 d、28 d 时 NBNA 均较出生 7 d 时明显升高 ($P>0.05$);亚低温组出生 14 d 和 28 d 时 NBNA 评分均明显高于常规治疗组 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患儿 NBNA 评分比较 ($\bar{x}\pm s$) 分

组别	例数	出生 7 d	出生 14 d	出生 28 d	F	P
亚低温组	39	33.43 $\pm$ 1.54	37.10 $\pm$ 1.32*	38.10 $\pm$ 1.30**	118.876	<0.05
常规治疗组	45	33.28 $\pm$ 1.41	35.22 $\pm$ 1.20*	36.81 $\pm$ 1.12**	90.109	<0.05
t		0.642	6.836	4.886		
P		>0.05	<0.05	<0.05		

注: * 与出生 7 d 比较, $P<0.05$; # 与出生 14 d 比较, $P<0.05$ 。

2.3 两组患儿 CDCC 量表评分

随访 6 个月,亚低温组失访 1 例,常规治疗组失访 2 例,两组其余患儿无死亡病例。亚低温组出生后 3 个月和 6 个月 MDI 和 PDI 均明显高于常规治疗组 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患儿 CDCC 量表评分比较 ($\bar{x}\pm s$) 分

组别	例数	出生后 3 个月		出生后 6 个月	
		MDI	PDI	MDI	PDI
亚低温组	38	91.02 $\pm$ 9.80	87.22 $\pm$ 6.72	99.10 $\pm$ 7.53*	95.10 $\pm$ 5.52*
常规治疗组	43	80.02 $\pm$ 10.10	80.70 $\pm$ 7.01	88.30 $\pm$ 9.22*	89.01 $\pm$ 10.11*
t		4.96	4.259	5.727	3.302
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: * 与本组出生后 3 个月比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是围生期缺氧所致脑损伤,其发病率占活产儿的3%~6%,以肌张力低下、原始反射消失、惊厥为主要临床症状,病情严重者会出现脑瘫、智力低下、癫痫等神经系统后遗症,诱发新生儿死亡^[6]。临床发现15%~20%的HIE患儿在新生儿期死亡,存活患儿中25%~30%有严重的后遗症,严重威胁新生儿的生命健康^[7]。临床采用常规治疗措施,神经节苷脂作为一种中枢神经修复药物,能够与血液中脂蛋白相结合,穿过血脑屏障到达中枢神经系统,降低胞内钙水平,清除氧自由基,保护神经细胞^[8]。但单独使用神经节苷脂治疗HIE的远期疗效有限^[9],因此,本研究在此基础上联合头部亚低温治疗,以提高其临床疗效,改善脑组织功能。

头部亚低温是一种神经保护措施,主要通过人工诱发的方法将患儿机体温度下降2~5℃,降低脑细胞内腺苷三磷酸(ATP)水平,减少乳酸堆积,降低兴奋性神经递质、Ca²⁺、自由基、炎性介质等细胞毒素,保护神经^[10]。肌酸激酶脑型同工酶(CK-BB)是细胞能量代谢的重要催化剂,长期存在于胶质细胞与神经元胞浆中,同时也是神经元损伤的敏感性标志物,具有较高的特异性,其水平变化与患儿脑损伤程度及预后具有密切联系^[11]。在本研究中两组患儿治疗前脑脊液中CK-BB比较差异无统计学意义,且亚低温组治疗72h后脑脊液中CK-BB明显低于常规治疗组,其原因可能为头部亚低温可以显著缓解脑脊液屏障的破坏与损伤,增强脑细胞清除氧自由基能力,缓解脂质过氧化反应,改善脑血流与脑氧合代谢,保护脑神经。

头部亚低温是一种非特异性的、降低脑代谢率的治疗措施,给予患者机体细胞、组织、器官一定的低温控制(30~35℃),可以有效减轻氧自由基、炎症介质与过量兴奋性氨基酸对脑组织的损伤,保护凋亡通路上的线粒体功能,阻断神经元细胞受损,促进神经细胞的生长与发育,有助于神经系统恢复^[12]。中国科学院心理研究所和中国儿童发展中心(CDCC)共同编制的婴幼儿智能发育检查量表,含有智力发育指数(MDI)与心理运动发育指数(PDI),具有操作方法简单、全面、可信度高等特征,是早期临床发现脑损伤与预测后遗症的重要指标^[13-14]。

为进一步分析头部亚低温治疗的临床疗效,本研究对我院收治的患儿进行新生儿神经行为(NBNA)评分、MDI、PDI调查得出,亚低温组出生14d和28d时NBNA评分均明显高于常规治疗组,在6个月的随访期内,观察组失访1例,对照组失访2例,两组其余患儿无死亡病例。亚低温组出生后3个月和6个月MDI、PDI均明显高于常规治疗组($P<0.05$),在治疗后的各观察时间点,

头部亚低温治疗均能显著提高上述指标的数值,说明头部亚低温治疗能够改善脑组织供氧,纠正低氧状态,保护患儿神经系统,促进脑功能恢复,提高患儿生存质量。

本研究旨在探讨以常规治疗措施为对照,通过脑脊液中CK-BB水平、NBNA评分、MDI及PDI评分证实头部亚低温的显著治疗效果,能够有效降低患儿脑脊液中CK-BB水平,改善患儿神经行为与智能发育,值得临床应用。同时有文献^[15]指出,头部亚低温治疗需在HIE患儿缺氧缺血发生6h内进行,其疗效显著,若在6h后再进行治疗,脑保护作用下降,但本研究因样本量、随访时间有限,有待于进一步探究。

参考文献:

- [1] ZALEWSKA T, JAWORSKA J, ZIEMKA-NALECZ M. Current and experimental pharmacological approaches in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Current pharmaceutical design*, 2015, 21(11): 1433-1439.
- [2] 崔彦存, 刘翠青, 李洋, 等. 亚低温联合脑活素治疗HIE的效果及血清神经、氧化应激因子的变化[J]. *山东医药*, 2016, 56(21): 52-53.
- [3] 潘振, 冯英, 黎梅. 新生儿缺氧缺血性脑病医院感染因素分析及抗菌药物应用[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(6): 1528-1530.
- [4] 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S-100B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.
- [5] WANG N, ZHANG Y, GUAN B. Evaluation of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy by ultrasound measurement of the hemodynamics in the central branches of the middle cerebral artery [J]. *Journal of southern medical university*, 2014, 34(8): 1199-1202.
- [6] SALIBA E, FAKHRI N, DEBILLON T. Establishing a hypothermia service for infants with suspected hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2015, 20(2): 80-86.
- [7] WANG K Y, SINGER H S, CRAIN B, et al. Hypoxic-ischemic encephalopathy mimicking acute necrotizing encephalopathy [J]. *Pediatric neurology*, 2015, 52(1): 110-114.
- [8] 杨华堂, 段晓伟, 王晓燕, 等. 亚低温在颅脑损伤中的应用现状[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2014, 41(5): 457-460.
- [9] 宋向奇, 陈通, 付爱军, 等. 亚低温治疗重型颅脑损伤复温时机Meta分析[J]. *中国全科医学*, 2014, 35(17): 2003-2007.
- [10] 武俏丽, 蔡英, 范维佳, 等. 亚低温对创伤性脑损伤体感诱发电位和突触素mRNA水平变化的影响及其意义[J]. *中华创伤杂志*, 2014, 30(12): 1236-1239.
- [11] 梁晋, 祝捷, 李建国, 等. 亚低温对重型颅脑损伤患者凝血功能及预后的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 28(1): 18-21.
- [12] 曹长青, 李宇宁, 杨学梅, 等. 亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病远期临床效果的Meta分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(2): 122-127.

- [13] 郑瑞娟, 高玉红. 亚低温对构建脑梗死模型大鼠梗死区神经再生微环境的影响[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(27): 4013-4019.
- [14] 崔彦存, 李洋, 姚丽丽. 阿莫西林钠克拉维酸钾联合头部亚低温治疗新生儿缺血缺氧性脑病伴肺部感染的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(20): 2798-2801.
- [15] 贾雯, 李清平, 董文斌, 等. 不同亚低温时间窗治疗新生儿缺氧缺血性脑病的对比研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(14): 1076-1080.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2017-02-20 修回日期:2017-03-13)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.05.007

• 论著 •

LISA 技术治疗早产儿呼吸窘迫综合征临床观察

刘艳红, 赵先锋, 梁桂娟, 李远征, 闫安平 (郑州人民医院, 河南郑州 450000)

[摘要] 目的:观察采用 LISA 技术治疗早产儿呼吸窘迫综合征(RDS)的临床疗效。方法:回顾性分析 2014 年 5 月至 2016 年 4 月我院收治并确诊为呼吸窘迫综合征、胎龄在 28~32 周的 RDS 早产儿共 87 例,根据治疗方法不同分为传统组和微创组。传统组采用 INSURE 技术,即先行气管插管后再将肺表面活性物质(PS)注入,注入完毕后拔出气管插管,改为持续正压通气(CPAP)辅助呼吸;微创组为出生后即给予双水平正压通气(DuoPAP)辅助呼吸,将胃管置入气管内,PS 通过注射器针头缓慢经胃管注入,同时应用 DuoPAP 辅助呼吸,注入完毕后拔出胃管,继续 DuoPAP 辅助呼吸。比较两组患儿二次 PS 应用、药物反流比例、气漏、支气管肺发育不良(BPD)发生率及胸部 X 线片改变、机械通气比例情况。结果:微创组发生药物反流的比例低于传统组,差异有统计学意义($P<0.05$)。微创组需要二次应用 PS 的比例明显低于传统组,差异有统计学意义($P<0.05$)。传统组 5 例需机械通气,微创组 0 例,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患儿 BPD、气漏发生率及胸部 X 线片改变比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:采用 LISA 技术治疗早产儿 RDS 可有效缓解患儿呼吸窘迫,保证 PS 用药剂量的准确性,减少住院费用,降低机械通气率,避免气管插管导致的肺损伤。

[关键词] LISA 技术;呼吸窘迫综合征;早产儿

[中图分类号] R722.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)05-0021-04

Less Invasive Surfactant Administration Technology in Treating Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome

Liu Yanhong, Zhao Xianfeng, Liang Guijuan, Li Yuanzheng, Yan Anping (Zhengzhou People's Hospital, Henan Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the efficacy of less invasive surfactant administration (LISA) technology in treating preterm infants with respiratory distress syndrome (RDS). **Methods:** Eighty-seven RDS children born at 28 to 32 weeks were analyzed retrospectively from May 2014 to April 2016 in our hospital. The traditional group was treated with INSURE technology, injected pulmonary surfactant (PS) after the trachea cannula, took out the trachea cannula, made the continuous positive-pressure ventilation for assisted respiration. The minimally invasive group was treated with LISA technology, the bilevel positive airway pressure (DuoPAP) for assisted respiration was applied after birth, put the stomach tube into the trachea, injected PS into the stomach tube through the syringe needle with the DuoPAP for assisted respiration, took out the stomach tube after the injection, compared the secondary application of the PS between the two groups infants, the drug reflux rate, rate of air leak, the BPD incidence rate, the X-ray change in chest, mechanical ventilation rate. **Results:** The rate of the drug reflux in the minimally invasive group was lower than that of the traditional group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The rate of the secondary application of the PS was obviously lower than that of the traditional group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Five cases in the traditional group needed mechanical ventilation, while 0 case in the minimally invasive group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). The differences of the BPD incidence rate, rate of air leak, the X-ray change between the two group had no statistic significance. **Conclusion:** Using LISA technology in treating RDS is feasible. Moreover, early invasive mechanical ventilation exposure is significantly reduced by this method, which can ensure the accuracy of PS's dosage, reduce the hospitalized expense and mechanical ventilation rate, avoid the lung injury during tracheal cannula.

[Keywords] LISA technology; respiratory distress syndrome; preterm infants

作者简介:刘艳红(1972.11-),女,硕士,副主任医师,主要从事新生儿疾病研究,E-mail: lyhzw@163.com。

通讯作者:闫安平(1963.12-),男,大学本科,主任医师,主要从事新生儿疾病研究,E-mail: lyhzw@163.com。