

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.12.010

· 论 著 ·

重组人促红细胞生成素对缺氧缺血性脑病新生儿心肌损伤的保护作用

王彤, 邢烨, 田勃, 张芳 (唐山市妇幼保健院, 河北唐山 063000)

[摘要]目的:探讨重组人促红细胞生成素(rHuEPO)对缺氧缺血性脑病(HIE)新生儿心肌损伤的保护作用,并分析其可能机制。方法:选取2018年5月至2021年5月唐山市妇幼保健院收治的100例HIE新生儿,依据随机数表法分为对照组和观察组各50例。对照组实施常规治疗,观察组在对照组治疗基础上加用rHuEPO,共治疗2周。于治疗2周时观察两组患儿临床疗效;于治疗前、治疗2周时,检测两组患儿心肌营养因子-1(CT-1)、肌红蛋白(MyO)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)等心肌损伤相关指标,谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)、晚期蛋白氧化产物(AOPP)、活性氧(ROS)等氧化应激相关指标,白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-10等炎症反应相关指标,神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S-100 β 蛋白等脑损伤相关指标;记录两组患儿治疗期间不良反应发生情况。结果:治疗2周时,观察组治疗总有效率(90.00%)高于对照组(70.00%),差异有统计学意义($P<0.05$);治疗2周时,两组患儿的CT-1、MyO和cTnI水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗2周时,两组患儿的GSH-Px、SOD水平均较治疗前升高,AOPP、ROS水平均较治疗前降低,且观察组GSH-Px、SOD水平高于对照组,AOPP、ROS水平低于对照组($P<0.05$);治疗2周时,两组患儿的IL-6、TNF- α 、IL-10水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P<0.05$);治疗2周时,两组患儿的NSE、S-100 β 蛋白水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P<0.05$);两组患儿治疗期间,均未见明显的不良反应发生。结论:rHuEPO可有效提高HIE患儿的治疗效果,且可通过改善氧化应激、炎症反应等途径保护心肌损伤,还可减轻患儿的脑神经损伤,安全性好。

[关键词] 新生儿;缺氧缺血性脑病;心肌损伤;重组人促红细胞生成素;氧化应激;炎症反应

[中图分类号] R722.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2022)12-0035-05

Protective Effects of Recombinant Human Erythropoietin on Myocardial Injury in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy

Wang Tong, Xing Ye, Tian Bo, Zhang Fang (Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the protective effects of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) on myocardial injury in neonates hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE), and to analyze its possible mechanism. **Methods:** One hundred children with HIE treated in Tangshan Maternal and Child Health Hospital from May 2018 to May 2021 were extracted to be divided into the control group and the observation group via the random number table, with 50 cases in each group. The control group was treated with routine treatment, while the observation group received rHuEPO based on the control group, with the treatment course of 2 weeks. After treatment of 2 weeks, the efficacy of both groups was observed. Indicators related to myocardial injury such as myocardial nutritional factor-1 (CT-1), myoglobin (Myo) and cardiac troponin I (cTnI), oxidative stress such as glutathione peroxidase (GSH-Px), superoxide dismutase (SOD), advanced protein oxidation products (AOPP), reactive oxygen species (ROS), inflammatory response such as interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-10, and brain injury such as neuron specific enolase (NSE) and S-100 β protein before treatment and after treatment of 2 weeks were measured and compared between two groups. Adverse drug reactions of both groups during treatment were recorded. **Results:** After treatment of 2 weeks, the total effective rate in the observation group was higher than that in the control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). After treatment of 2 weeks, the levels of CT-1, Myo and cTnI in both groups were lower than those before treatment, and the observation group was lower than the control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). The levels of GSH-Px and SOD in both groups were higher than those before treatment, and the levels of AOPP and ROS were lower than those before treatment, the levels of GSH-Px and SOD in the observation group were higher than those in the control group, and the levels of AOPP and ROS in the observation group were lower than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment of 2 weeks, the levels of IL-6, TNF- α and IL-10 in both groups were lower than those before treatment, and the observation group was lower than the control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). After treatment of 2 weeks, the levels of NSE and S-100 β protein in both groups were lower than those before treatment, and the observation group was lower than the control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). No obvious adverse drug reactions were observed in both groups. **Conclusion:** rHuEPO can effectively improve the therapeutic effect of children with HIE, protect against myocardial injury by improving oxidative stress and inflammatory response, and reduce brain nerve injury in children with higher safety.

作者简介:王彤(1981.10-),女,硕士,副主任医师,主要从事新生儿疾病临床诊治工作,E-mail: zhousy7501@163.com。

[**Keywords**] neonates; hypoxic-ischemic encephalopathy; myocardial injury; recombinant human erythropoietin; oxidative stress; inflammatory response

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)可引起多脏器损伤,尤以心肌损伤较为多见,而伴有心肌损伤的HIE患儿病情会进一步恶化,机体缺血缺氧状态进一步加重,导致患儿永久性神经功能损伤,增加患儿病死率^[1-2]。有研究指出,HIE患儿机体内常存在较为严重的氧化应激反应、炎症反应等,与心肌损伤密切相关^[3]。因此,在HIE患儿的治疗过程中,如何控制患儿的心肌损伤具有重要意义。重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rHuEPO)是一种可影响红细胞生成的细胞因子,能够促进血管生成,对脑损伤神经具有一定的保护作用^[4]。近年来,大量研究指出,rHuEPO能够调节细胞能量损耗,减轻机体缺血缺氧状态,有效抑制氧化应激反应,缓解炎性损伤^[5]。本研究结合rHuEPO与氧化应激、炎症反应的关系,分析rHuEPO对HIE患儿的心肌损伤的保护作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2018年5月至2021年5月医院收治的100例

HIE新生儿,依据随机数表法分为对照组和观察组各50例,两组患儿及母亲一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。患儿家属对研究知情,且签署知情同意书。本研究已获得医院伦理委员会的批准同意(TSFY20180113)。纳入标准:(1)HIE符合《实用新生儿学》^[6]中相关诊断标准:新生儿生后短时间内出现相应的神经系统表现(过度兴奋、嗜睡、反应迟钝等),至少24 h,缺血缺氧程度为中度;肢体肌张力改变,如张力增强、减弱,甚至松软;原始反射异常,如拥抱反射过分活跃、减弱或消失,吸吮反射减弱或消失;瞳孔改变(扩大、不对称或反射迟钝)等;(2)合并心肌损伤的患儿:心肌肌钙蛋白(cTnI)、肌酸激酶和肌酸激酶同工酶等心肌酶谱明显升高(正常值:cTnI 0~1.12 μg/L,肌酸激酶 87~725 U/L,肌酸激酶同工酶 0~39 U/L),心电图呈持续性非特异性异常表现(2个导联ST段移位伴3个导联以上T波低平或倒置或/和伴有异常Q波)。排除标准:(1)合并血液系统疾病、恶性肿瘤;(2)伴有先天性心脏病;(3)伴有遗传代谢性疾病、先天畸形;(4)孕期外伤史;(5)合并全身感染性疾病;(6)药物过敏;(7)治疗期间病死。

表1 两组患儿及母亲基线资料比较

项目	观察组(50例)	对照组(50例)	P
性别(男/女)/例(%)	29(58.00)/21(42.00)	28(56.00)/22(44.00)	>0.05
胎龄/周	37.00(35.00,39.00)	37.00(35.00,38.25)	>0.05
体质量/g	3 500(2 900,3 800)	3 550(3 188,3 800)	>0.05
入院日龄/d	3.50(2.00,5.00)	3.00(2.00,5.00)	>0.05
窒息严重程度(中度/重度)/例(%)	37(74.00)/13(26.00)	38(76.00)/12(24.00)	>0.05
宫内窘迫(有/无)/例(%)	37(74.00)/13(26.00)	34(68.00)/16(32.00)	>0.05
胎膜早破(有/无)/例(%)	27(54.00)/23(46.00)	30(60.00)/20(40.00)	>0.05
羊水污染(是/否)/例(%)	21(42.00)/29(58.00)	22(44.00)/28(56.00)	>0.05
妊娠期高血压(有/无)/例(%)	13(26.00)/37(74.00)	15(30.00)/35(70.00)	>0.05
妊娠期糖尿病(有/无)/例(%)	8(16.00)/42(84.00)	7(14.00)/43(86.00)	>0.05
妊娠期胆汁淤积(有/无)/例(%)	2(4.00)/48(96.00)	3(6.00)/47(94.00)	>0.05
分娩方式(剖宫产/顺产)/例(%)	32(64.00)/18(36.00)	34(68.00)/16(32.00)	>0.05

1.2 方法

对照组参照《实用新生儿学》,给予对症支持治疗(维持通气和氧合、维持脑血流灌注及控制惊厥等)、神经保护治疗(亚低温治疗)、降颅压及维持水电解质平衡等,连续治疗2周。观察组在对照组治疗基础上,加用rHuEPO(沈阳三生制药有限责任公司,国药准字S19980074,每支3 000 IU):首次皮下注射,500 U/kg,之后改为静脉注射,每天2次,每次300 U/kg,静脉注射时间约2 min,连续治疗2周。

1.3 评价指标

1.3.1 疗效评价 治疗2周时,评估两组疗效。疗效标准^[7]:显效—患儿治疗后临床症状完全消失,意识清醒,肌张力以及原始反射恢复正常;有效—患儿治疗后临床症状基本消失,意识清醒,肌张力以及原始反射恢复正常;无效—患儿治疗后临床症状与治疗前无明显差别,肌张力以及原始反射无明显改善,甚至出现死亡。总有

效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.3.2 心肌损伤指标检测 患儿均于治疗前、治疗2周时,采集清晨空腹静脉血,采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定两组患儿血清心肌营养因子-1(cardiotrophin-1,CT-1)、肌红蛋白(myoglobin,Myo)、cTnI水平。

1.3.3 氧化应激指标检测 患儿均于治疗前、治疗2周时,采集清晨空腹静脉血,采用ELISA法测定两组患儿血清谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、晚期蛋白氧化产物(advanced oxidation protein products, AOPP)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平。

1.3.4 炎症指标检测 患儿均于治疗前、治疗2周时,采集清晨空腹静脉血,采用ELISA法测定两组患儿血清白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、IL-10水平。

1.3.5 脑损伤指标检测 患儿均于治疗前、治疗 2 周时,采集清晨空腹静脉血采用 ELISA 法测定两组患儿血清神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE)、S-100 β 蛋白水平。

1.3.6 不良反应 记录两组患儿治疗期间的不良反应发生情况,包括血压升高、低热等。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 24.0 软件,计量资料经 Shapiro-Wilk 正态性检验,符合正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;偏态数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用非参数 Mann-Whitney U 检验;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效比较

治疗 2 周时,观察组治疗总有效率(90.00%)高于对

照组(70.00%),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患儿临床疗效比较 例(%)

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	20(40.00)	25(50.00)	5(10.00)	45(90.00)
对照组	8(16.00)	27(54.00)	15(30.00)	35(70.00)
χ^2	3.179			6.250
P	<0.05			<0.05

2.2 两组患儿心肌损伤比较

治疗 2 周后,两组患儿 CT-1、Myo 和 cTnI 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 两组患儿氧化应激指标比较

治疗 2 周后,两组患儿 GSH-Px、SOD 水平均较治疗前升高,AOPP、ROS 水平均较治疗前降低,且观察组 GSH-Px、SOD 水平高于对照组,AOPP、ROS 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 3 两组患儿心肌损伤比较

组别	CT-1/(pg/mL)		Myo/(ng/mL)		cTnI/(ng/mL)	
	治疗前	治疗 2 周	治疗前	治疗 2 周	治疗前	治疗 2 周
观察组	182.51 $\pm$ 20.84	72.42 $\pm$ 7.65 ^a	301.51 $\pm$ 29.87	135.25 $\pm$ 11.78 ^a	1.25 $\pm$ 0.27	0.35 $\pm$ 0.07 ^a
对照组	181.31 $\pm$ 20.80	105.81 $\pm$ 13.54 ^a	302.94 $\pm$ 30.25	204.12 $\pm$ 20.84 ^a	1.33 $\pm$ 0.29	0.81 $\pm$ 0.10 ^a

注:a 与治疗前比较, $P<0.05$

表 4 两组患儿氧化应激相关指标比较

组别	GSH-Px/(mg/L)		SOD/(μ g/mL)		AOPP/(μ mol/L)		ROS/(U/mL)	
	治疗前	治疗 2 周	治疗前	治疗 2 周	治疗前	治疗 2 周	治疗前	治疗 2 周
观察组	5.20 $\pm$ 0.59	12.89 $\pm$ 2.04 ^a	39.85 $\pm$ 4.73	82.17 $\pm$ 6.84 ^a	6.03 $\pm$ 1.24	1.94 $\pm$ 0.56 ^a	725.64 $\pm$ 85.41	251.33 $\pm$ 38.74
对照组	5.14 $\pm$ 0.57	8.56 $\pm$ 1.25 ^a	39.64 $\pm$ 4.68	65.72 $\pm$ 5.36 ^a	6.16 $\pm$ 1.26	3.11 $\pm$ 0.89 ^a	722.15 $\pm$ 83.62	452.32 $\pm$ 50.29 ^a

注:a 与治疗前比较, $P<0.05$

2.4 两组患儿炎症指标及脑损伤相关指标比较

治疗 2 周时,两组患儿 IL-6、TNF- α 、IL-10 水平及

NSE、S-100 β 蛋白水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组患儿炎症反应及脑损伤相关指标比较

组别	IL-6/(pg/mL)		TNF- α /(ng/L)		IL-10/(ng/L)		NSE/(ng/mL)		S-100 β 蛋白/(μ mol/L)	
	治疗前	治疗 2 周	治疗前	治疗 2 周	治疗前	治疗 2 周	治疗前	治疗 2 周	治疗前	治疗 2 周
观察组	48.63 $\pm$ 7.51	20.86 $\pm$ 4.51 ^a	85.47 $\pm$ 12.64	42.31 $\pm$ 8.05 ^a	31.28 $\pm$ 5.41	13.14 $\pm$ 4.15	12.59 $\pm$ 2.41	5.85 $\pm$ 1.56 ^a	3.55 $\pm$ 0.89	1.25 $\pm$ 0.23 ^a
对照组	48.49 $\pm$ 7.55	29.55 $\pm$ 6.23 ^a	85.32 $\pm$ 12.60	57.10 $\pm$ 10.95 ^a	31.12 $\pm$ 5.35	18.67 $\pm$ 4.78	12.53 $\pm$ 2.39	7.89 $\pm$ 1.95 ^a	3.40 $\pm$ 0.85	2.10 $\pm$ 0.36 ^a

注:a 与治疗前比较, $P<0.05$

2.5 两组患儿不良反应比较

两组患儿治疗期间,未见明显的不良反应。

3 讨论

HIE 的病理机制复杂,临床认为与胎盘异常、孕妇因素及分娩过程等多种因素有关,可对患儿预后产生不良影响。心肌损伤是 HIE 患儿中常见的并发症之一,可破坏患儿神经细胞的能量代谢平衡,促进大量的氧自由基产生,加重神经结构和功能受损,促进兴奋性氨基酸的释放,导致神经细胞受损、坏死,增加致残、致死风险^[8]。因此,如何防治 HIE 患儿的心肌损伤至关重要。

本研究结果显示,治疗 2 周时,观察组治疗总有效率高于对照组,表明 HIE 患儿接受 rHuEPO 治疗的效果

更好。rHuEPO 是一种活性糖蛋白,能够促进红系造血祖细胞的增殖、分化,既往常用于治疗贫血效果显著,但近年来,rHuEPO 被提出具有神经保护、心肌保护等多种作用^[9],可能与 rHuEPO 可促进神经元增殖、抑制神经元凋亡等神经保护作用有关。

CT-1、Myo 及 cTnI 是反映心肌损伤的代表性标志物,其中 CT-1 可维持心脏功能正常运行,在心肌梗死、缺血性心肌病等病理状态下,患者血液中的 CT-1 水平明显升高;Myo 主要存在于心肌、骨骼肌等组织中,在心肌组织受损后,被释放至血液内,可有效反映心肌损伤情况;cTnI 主要存在于心肌纤维中,与心肌收缩功能存在一定的关系,是诊断心肌损伤特异性及灵敏度较高的一种标志物^[10]。本研究结果显示,rHuEPO 可有效降低

HIE 患儿的心肌损伤标志物水平,表明 rHuEPO 对 HIE 患儿心肌组织存在一定的保护作用。2016 年,魏红娟等^[11]开展的一项动物实验指出,rHuEPO 能明显保护心肌组织。但 rHuEPO 治疗 HIE 有一定的争议,发挥保护作用的机制仍需进一步研究。

相关研究指出,HIE 患儿机体缺血缺氧状态所引起的氧化应激反应和炎症反应在心肌损伤过程中发挥重要作用^[12]。GSH-Px、SOD 是两种代表性的抗氧化物质,可促进氧化/抗氧化系统恢复平衡;AOPP 和 ROS 是氧化应激反应的产物,可正反馈诱导或加重氧化应激反应,二者能够较好地反映氧化应激过程。在机体缺氧状态下,可引起全身有氧代谢障碍,促进大量的 ROS 合成、释放,激活氧化应激反应,进而促进氧化代谢产物 AOPP 的合成,加速 GSH-Px、SOD 等抗氧化物质的消耗,导致氧化/抗氧化系统失衡,引起心肌组织受损^[13]。另有研究指出,ROS 可激活 NF- κ B 途径,促使大量 TNF- α 、IL-6 等炎症因子合成、分泌,共同发挥对微血管系统的协同作用,促使微循环血栓形成,从而损伤心肌细胞^[14-15]。本研究结果显示,rHuEPO 可有效改善 HIE 患儿的氧化应激反应和炎症反应。分析原因可能为 rHuEPO 可增强 GSH-Px、SOD 等抗氧化物质的活性,减少氧自由基的生成,进而改善机体缺血缺氧状态,减轻心肌损伤,起到保护心肌作用^[16-17]。

本研究结果显示,治疗 2 周时,观察组的 NSE、S-100 β 蛋白水平低于对照组,表明 rHuEPO 可有效降低 HIE 患儿的 NSE、S-100 β 蛋白水平,减轻脑损伤情况。这是因为 rHuEPO 可抑制 TNF- α 、IL-26 等多种致炎因子的合成、释放,发挥抗炎作用,减轻因炎症反应引起的心肌损伤,进一步发挥心肌保护作用^[18]。此外,rHuEPO 可刺激脑血流的自主调节作用,抑制脑组织的氧化应激和炎症损害,抑制神经毒性作用,增加神经前体细胞的生成,促进神经再生和修复,减轻脑神经损害^[19]。2019 年黄伟等^[5]研究结果也表明,促红细胞生成素联合经皮冠状动脉介入治疗可有效降低 ST 段抬高型心肌梗死患者的心肌损伤程度。骆书辉等^[20]研究发现,治疗结束后,EPO 组心肌损伤指标心肌 CT-1、Myo、cTn I 含量低于对照组,提示 EPO 治疗对新生儿缺氧缺血性脑病心肌损伤具有改善作用。

本研究两组患儿均未见明显不良反应,表明 rHuEPO 治疗 HIE 患儿不会增加不良反应发生率,安全性高。

综上所述,rHuEPO 可通过调节氧化应激、炎症反应等途径对 HIE 患儿心肌损伤发挥保护作用,且可减轻患儿的脑神经损伤,安全性高。但本研究也存在一定的局限性,如临床对于 rHuEPO 的心肌和神经保护作用机制尚未完全明确,现有研究也并未达成统一共识,其调节、作用机制仍需未来开展大量的研究进一步探索、分析,以证实 rHuEPO 对心肌和神经损伤的保护作用价值,拓宽该药的临床应用范围。

参考文献:

- [1] 刘利利. 磷酸肌酸钠对缺氧缺血性脑病并发心肌损伤新生儿心功能及炎症反应的影响[J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(6): 554-557.
- [2] 韩若凌, 李娟娟, 高洁宁. 超声诊断新生儿缺氧缺血性脑病及其合并心肌损伤的临床价值分析[J]. 临床超声医学杂志, 2019, 21(5): 396-398.
- [3] 胡兴, 鲁利群. 基于炎症的新生儿缺氧缺血性脑损伤治疗进展[J]. 成都医学院学报, 2019, 14(5): 683-686.
- [4] WU Y W, GOODMAN A M, CHANG T, et al. Placental pathology and neonatal brain MRI in a randomized trial of erythropoietin for hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Pediatr Res*, 2020, 87(5): 879-884.
- [5] 黄伟, 朱继田, 李倩. 促红细胞生成素联合 PCI 治疗对 STEMI 患者心肌损伤程度、血管内皮功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(4): 267-270.
- [6] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 邱小汕. 实用新生儿学[M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 699-706.
- [7] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 第 2 版, 北京: 人民军医出版社, 1998: 251-252.
- [8] 杨星星. 新生儿窒息合并心肌损伤应用大剂量维生素 C 联合磷酸肌酸钠治疗的临床研究[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(5): 810-812.
- [9] RAZAK A, HUSSAIN A. Erythropoietin in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Perinat Med*, 2019, 47(4): 478-489.
- [10] 孙瑞雪, 姜泓, 张宁梅, 等. 血清 Copeptin、HIF-1 α 、CT-1 水平与新生儿败血症心肌损伤的相关性分析[J]. 中南医学科学杂志, 2019, 47(5): 462-464.
- [11] 魏红娟, 任尚申, 邹春杰, 等. 重组人促红细胞生成素、亚低温对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤及心肌损伤标志物水平的影响[J]. 中华生物医学工程杂志, 2016, 22(5): 398-402.
- [12] 钱净, 李雪, 杨丽琼, 等. 常见心肌损伤标志物在急性心肌梗死诊断中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(1): 31-34.
- [13] YANG J B, KANG Y M, ZHANG C, et al. Infusion of melatonin into the paraventricular nucleus ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury by regulating oxidative stress and inflammatory cytokines [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 74(4): 336-347.
- [14] KÖHLER D, GRANJA T, VOLZ J, et al. Red blood cell-derived semaphorin 7A promotes thrombo-inflammation in myocardial ischemia-reperfusion injury through platelet GPIb [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1315.
- [15] ACKLAND G L, ABBOTT T E F, CAIN D, et al. Preoperative systemic inflammation and perioperative myocardial injury: prospective observational multicentre cohort study of patients undergoing non-cardiac surgery [J]. *Br J Anaesth*, 2019, 122(2): 180-187.
- [16] 林才, 乔萍, 陈少丽, 等. 重组人促红细胞生成素辅助治疗对新生儿缺氧缺血性脑病氧化应激损伤及神经行为发育的影响[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(9): 2052-2054.
- [17] 张旭辉, 康天, 杨英伟, 等. rhu-EPO, mNGFr 对新生儿 HIE 氧化应激反应及神经功能的影响[J]. 河北医药, 2021, 43(9): 1375-1377.
- [18] SAHEBNASAGH A, MOJTAHEDEZADEH M, NAJMEDDIN F, et al.

- A perspective on erythropoietin as a potential adjuvant therapy for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome in patients with COVID-19[J]. Arch Med Res, 2020, 51(7): 631-635.
- [19] XIONG T, YANG X, QU Y, et al. Erythropoietin induces synaptogenesis and neurite repair after hypoxia ischemia-mediated brain injury in neonatal rats [J]. Neuroreport, 2019, 30(11): 783-789.
- [20] 骆书辉, 张占华. 亚低温联合 EPO 治疗对新生儿缺氧缺血性脑病脑损伤、心肌损伤及氧化应激的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(16): 1517-1520.
- (编辑:曾敏莉)
(收稿日期:2022-02-22 修回日期:2022-05-26)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.12.011

• 论 著 •

不同起始时间使用咖啡因对极低出生体质量早产儿呼吸暂停防治作用的系统评价

雷菊芳, 陈文超, 张勇, 尹欢 (鄂东医疗集团黄石市妇幼保健院, 湖北黄石 435000)

[摘要]目的:探讨不同起始时间使用咖啡因防治极低出生体质量早产儿呼吸暂停的疗效和安全性。方法:检索 PubMed、the Cochrane Library、EMBASE、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据、生物医学文献数据库(CBM)及维普等数据库,收集各数据库从建库至 2020 年 6 月有关极低出生体质量早产儿早期应用咖啡因防治呼吸暂停的病例对照研究,并采用 Cochrane 系统评价手册 5.1.0 和 Newcastle-Ottawa 量表(NOS)对不同类型研究进行质量评价,采用 RevMan 5.3 进行系统评价。结果:10 项文献中,包括 5 项随机对照研究(RCT)和 5 项回顾性队列研究,文献质量评价结果显示,5 项 RCT 质量等级为 B 级,5 项回顾性队列研究 NOS 评分为 7~9 分。共 2 665 例患儿,其中早期用药组 1 515 例,晚期用药 1 150 例。Meta 分析结果显示,早期用药组呼吸暂停(AOP)发生率(RR=0.48,95%CI 0.38~0.60, $P<0.01$)、吸氧时间(SMD=-0.97,95%CI -1.13~-0.80, $P<0.01$)、机械通气时间(SMD=-0.82,95%CI -1.06~-0.58, $P<0.01$)、咖啡因用药时间(SMD=-0.42,95%CI -0.56~-0.28, $P<0.01$)、支气管肺发育不良(BPD)发生率(RR=0.50,95%CI 0.41~0.60, $P<0.01$)、动脉导管未封闭(PDA)发生率(RR=0.56,95%CI 0.44~0.70, $P<0.01$)、早产儿视网膜病(ROP)发生率(RR=0.59,95%CI 0.47~0.74, $P<0.01$)、脑室内出血(IVH)发生率(RR=0.66,95%CI 0.54~0.81, $P<0.01$)和坏死性小肠结肠炎(NEC)发生率(RR=0.70,95%CI 0.55~0.91, $P<0.01$)低于晚期用药组,而病死率(RR=1.15,95%CI 0.73~1.81, $P=0.55$)与晚期用药组比较差异无统计学意义。结论:极低出生体质量早产儿早期使用咖啡因能显著降低 AOP、BPD、ROP、PDA、IVH 和 NEC 发生率,减少机械通气、吸氧和咖啡因用药时间。

[关键词] 咖啡因;极低出生体质量;早产儿;呼吸暂停;Meta 分析

[中图分类号] R722.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2022)12-0039-05

Systematically Review on Effect of Caffeine at Different Starting Times on Prevention and Treatment of Apnea in Very Low Birth Weight Preterm Infants

Lei Jufang, Chen Wenchao, Zhang Yong, Yin Huan (Huangshi Maternal and Child Health Hospital, Edong Medical Group, Hubei Huangshi 435000, China)

[Abstract] Objective: To probe into the clinical efficacy and safety of caffeine at different starting times on prevention and treatment of apnea in very low birth weight preterm infants. Methods: PubMed, the Cochrane Library, EMBASE, CNKI, Wanfang, CMB and VIP database were retrieved to collect the case-control study of caffeine at different starting times on prevention and treatment of apnea in very low birth weight preterm infants. The retrieval time was from the establishment of the database to Jun. 2020. Quality of different types of studies was evaluated by using Cochrane Handbook 5.1.0 and Newcastle Ottawa scale (NOS), RevMan 5.3 was used for Meta-analysis. Results: A total of 10 studies were enrolled, including 5 randomized controlled trials (RCT) and 5 retrospective cohort studies. Results of the literature quality evaluation showed that 5 RCT were of grade B, and 5 retrospective cohort studies had the NOS score from 7 to 9 points. A total of 2,665 children were included, with 1,515 cases in the early administration group and 1,150 cases in the late administration group. Meta-analysis showed that the incidence of apnea (AOP) (RR=0.48, 95%CI from 0.38 to 0.60, $P<0.01$), duration of oxygen inhalation (SMD=-0.97, 95%CI from -1.13 to -0.80, $P<0.01$), mechanical ventilation time (SMD=-0.82, 95%CI from -1.06 to -0.58, $P<0.01$), caffeine administration time (SMD=-0.42, 95%CI from -0.56 to -0.28, $P<0.01$), incidence of bronchopulmonary dysplasia (BPD) (RR=0.50, 95%CI from 0.41 to 0.60, $P<0.01$), incidence of patent ductus arteriosus (PDA) (RR=0.56, 95%CI from 0.44 to 0.70, $P<0.01$), incidence of retinopathy of prematurity (ROP) (RR=0.59, 95%CI from 0.47 to 0.74, $P<0.01$), incidence of intraventricular hemorrhage (IVH) (RR=0.66, 95%CI from 0.54 to 0.81, $P<0.01$) and incidence of necrotizing enterocolitis (NEC) (RR=0.70, 95%CI from 0.55 to 0.91, $P<0.01$) were lower than the late administration group, while the mortality (RR=1.15, 95%CI from 0.73 to 1.81, $P=0.55$) was not significantly different from the late administration group. Conclusion: Early use of caffeine in very low birth weight preterm infants can significantly reduce the incidence of AOP, BPD, ROP, PDA, IVH and NEC, reduce mechanical ventilation, oxygenation and caffeine administration time.

作者简介:雷菊芳(1981.03-),女,大学本科,副主任护师,主要从事新生儿临床护理工作,E-mail:1207042196@qq.com。

通讯作者:尹欢(1983.12-),女,硕士,副主任医师,主要从事新生儿疾病临床工作,E-mail:176132294@qq.com。