

菌侵犯及炎症所引发的肠道黏膜损伤。但由于多方面的因素,母乳喂养尚难在国内普及。本研究结果也显示,母乳喂养与 NEC 的发生密切相关,降低了其发生的风险。说明母乳具有防止 NEC 的保护作用,母乳喂养的新生儿发生 NEC 的风险也较小。随着早产儿专用低渗透压配方奶的广泛使用,由单纯的喂养不当导致的 NEC 发生情况日益减少,但仍是值得关注的危险因素之一。

综上所述,早产、窒息缺氧、感染、非母乳喂养是 NEC 发生的高危因素。因此,应做好围产期保健、加强产前检查和护理,以减少早产儿的出生和宫内窘迫的发生。并积极采取有效措施预防 NEC,如提高新生儿窒息复苏的技巧,合理应用抗生素以防止感染,并大力提倡母乳喂养等,对降低 NEC 的发病率和病死率具有关键作用。

参考文献:

- [1] 余成. 新生儿坏死性小肠炎 22 例误诊分析[J]. 海南医学, 2012, 21(4): 128-130.
- [2] Hunter Catherine J, Upperman Jeffrey S, Ford Henri R, et al. Understanding the Susceptibility of the Premature Infant to Necrotizing Enterocolitis(NEC) [J]. Pediatr Res,

2008, 63(2): 117-123.

- [3] 李军, 李松, 崔其亮. 新生儿坏死性小肠结肠炎危险因素分析[J]. 中国实用医药, 2010, 5(14): 24-26.
- [4] Stout G, Lambe DK, Baer VL, et al. Necrotizing enterocolitis during the first week of life: a multicentered case-control and cohort comparison study [J]. J Pefinatol, 2008, 28(8): 556-560.
- [5] 易小莲, 张丙宏, 严彩霞, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎发病机制研究进展[J]. 中国新生儿科杂志, 2011, 26(2): 130-132.
- [6] Fontaine C, Cevallos L, Leke A, et al. Assessment of erythropoietin treatment in preterm newborns older than 30 weeks of gestation [J]. Arch Pediatr, 2009, 16(4): 331-336.
- [7] 陈丹, 黄西林, 李小萍. 新生儿坏死性小肠结肠炎危险因素的 Meta 分析[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2010, 4(5): 563-567.
- [8] 姜毅, 陶源. 影响新生儿坏死性小肠结肠炎预后的危险因素[J]. 中国新生儿杂志, 2008, 23(9): 265-268.

收稿日期: 2013-12-20; 修回日期: 2014-01-02

重组人促红细胞生成素对新生儿缺氧缺血性脑病疗效分析

汤茜, 胡智盛

(广东省佛山市顺德区桂洲医院儿科, 广东 佛山 538305 E-mail: 594473396@qq.com)

摘要: **目的** 观察重组人促红细胞生成素(rHuEPO)对新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)的临床疗效和安全性。**方法** 选择新生儿 HIE 患儿 110 例, 随机分为治疗组 55 例及对照组 55 例, 治疗后 1 周及 2 周分别对两组患儿进行新生儿行为神经测定(NBNA)评分, 治疗 3 个月进行智能发育测试(CDCC)。**结果** 与对照组相比, 治疗组的 NBNA 评分及 CDCC 均明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** rHuEPO 对新生儿 HIE 有近期和长期治疗作用。

关键词: 红细胞生成素; 婴儿, 新生; 缺氧缺血, 脑

中图分类号: R722.12 **文献标识码:** B **文章编号:** 1001-5817(2014)01-0046-02

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2014.01.028

新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)为新生儿科临床常见病,是导致儿童神经系统后遗症的常见原因。重组人促红细胞生成素(Recombinant Human Erythropoietin, 简称 rHuEPO), 能促进骨髓红系细胞的分化和增殖。是通过基因工程技术, 从仓鼠卵巢巢细胞(CHO)培养液中提取得到的。为观察其对新生儿 HIE 的疗效, 我们应用 rHuEPO 治疗新生儿 HIE, 对 HIE 患者新生儿行为神经测定(NBNA)进行观察。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 在 2010 年 6 月~2012 年 6 月, 我院新生儿科收治 110 例 HIE 患儿, 病例均符合中国长沙会议制定的新生儿 HIE 诊断标准。入选条件: 足月胎龄不小于 37 周, 入院时间 ≤ 3 d, 出生时体重 ≥ 2.5 kg。排除条件: 先天畸形、染色体病、先天性代谢性疾病、大量颅内出血。符合上述条件患儿随机分为治疗组和对照组, 治疗组 55 例, 对照组 55 例, 两组患儿在性别、病情、胎龄、体重、出生分娩方式等方面差异无统计学意义。

1.2 治疗方法 对照组予营养脑细胞药物和高压氧治疗等常规治疗。治疗组在常规治疗的基础上, 给予 rHuEPO 治疗, 每次每公斤 500 U, 第一次皮下注射, 继而改为 5% 20 ml 稀释后静滴, 两天 1 次, 疗程为 2 周。

1.3 评估指标 在出生后第 7 d 及第 14 d 各行 NBNA。其中包括了行为能力、主动肌张力等 5 项内容, 当患儿评分 ≥ 35 分

时为正常, 当患儿评分 < 35 分时为异常。治疗后 3 个月, 患儿返院复诊, 由专人行智能发育指数(MDI)和运动发育指数(PDI)测试, 患儿 MDI 和 PDI ≥ 90 分为正常, MDI 和 PDI < 90 分为异常。

1.4 统计分析 使用 SPSS 10.0 统计软件进行 *t* 检验和卡方检验。

2 结果

2.1 rHuEPO 对 HIE 近期疗效的影响 经 rHuEPO 1 个疗程的治疗后, 对照组的 NBNA 评分明显低于治疗组 ($P < 0.01$), 差异有统计学意义, 说明 rHuEPO 对 HIE 有近期疗效, 见表 1。

表 1 NBNA 评分结果

组别	治疗后 7 d	治疗后 14 d
治疗组	32.5 ± 1.35	36.3 ± 1.46
对照组	30.8 ± 2.67	35.2 ± 2.35
<i>P</i>	< 0.01	< 0.01

2.2 rHuEPO 对 HIE 的 MDI、PDI 的影响 治疗组 MDI、PDI 评定结果均高于对照组 ($P < 0.05$), 说明 rHuEPO 对 HIE 有长期疗效。

表 2 两组患儿治疗后 3 个月 MDI、PDI 的评定结果

组别	n	MDI		PDI	
		≥90 分	<90 分	≥90 分	<90 分
治疗组	55	44	11	49	6
对照组	55	34	21	40	15

2.3 不良反应 在这次临床实验中,rHuEPO 治疗 HIE 无不良反应,血常规及肝功能检测无明显异常,未发现有短期危害和由治疗引起的风险。

3 讨论

在儿科临床中,新生儿 HIE 是新生儿窒息后常见的并发症,也是导致新生儿期以后致残的主要原因,如瘫痪、癫痫、智力低下等。全国各地 HIE 发病率略有差异,落后地区可达 3%~10%。研究资料显示在欧美等发达国家的诊疗中心,中重度 HIE 患儿发生中重度残疾或死亡仍高达 53%~61%^[1]。由于 HIE 发病机制十分复杂,至今尚无完整统一的治疗方案,目前国内仍强调综合支持疗法,临床对围生期缺氧所致脑损伤后遗症的治疗,缺乏有效的药物,近年来 rHuEPO 治疗 HIE 的作用正被医学界所重视。

EPO 最初用于治疗慢性肾性贫血,由肾脏合成和分泌,是一种可以促进造血的细胞因子,EPO 分泌不受其在血液中浓度的变化的影响,在基因水平上受缺氧影响调控,国内外研究发现新生儿 HIE 时 EPO 的生成会大量增加。实验研究表明^[2-3] EPO 能透过血脑屏障,且这种通透性在神经损伤时会增高,从而提供神经保护作用。临床观察发现^[4-5] EPO 对新生儿 HIE 具有神经营养和神经保护作用,能促进 HIE 的神经功能早期恢复。

本临床观察发现,EPO 治疗后,HIE 患儿的临床症状、体征改善好于对照组,提示 EPO 能促进 HIE 患儿急性期神经症状缓解。NBNA 评分对预测窒息患儿预后的敏感性和特异性均较高,是目前全面评价新生儿行为能力和各种神经反射及状态的检测方法。本临床观察结果表明,EPO 治疗组与对照组治疗后 7 d 和 14 d,EPO 治疗组 NBNA 评分高于对照组,提示 EPO 可促进 HIE 患儿病情恢复,改善受损脑细胞功能。

迄今,EPO 对 HIE 神经保护作用机制尚不十分清楚,据研究可能的机制是:①拮抗谷氨酸兴奋毒性作用:有研究发现^[6],EPO 可提高谷氨酸刺激后的神经细胞存活,认为 EPO 能抵抗谷氨酸对神经细胞的兴奋毒性,谷氨酸为脑神经的兴奋性递质,缺血缺氧时谷氨酸合成量增多,与 N-甲基-D-天门冬氨酸型受体结合,触发一系列生物化学反应,伤害脑细胞,动物实验发现,EPO 可以抑制谷氨酸导致的细胞凋亡^[7]。②抗炎作用:缺氧缺血时白细胞从血液进入大脑,EPO 能减少炎症相关的细胞因子、化学因子或补体的生成。③抗氧化作用:EPO 降低 NO 接到的氧自由基形成或对抗他们的毒性作用而对神经元有保护作用^[8]。Hussein MH 等^[9]研究发现内源性 EPO 具有生物抗氧化作用。④抗凋亡作用:EPO 能减小缺氧缺血性脑损伤新生鼠大脑的梗死面积,减轻 CA1 区、海马回和顶叶皮质的细胞凋亡^[10-12]。⑤促进脑血管生成:EPO 有促进血管生长的作用,它与血管内皮生长因子相互作用,能在大脑缺血部位建立侧支循环,可改善大脑缺血状态,有利于神经细胞的存活^[13]。⑥神经重构作用:EPO 可通过增加神经营养因子的生成,使少突胶质细胞、星状胶质细胞的分化、成熟、增殖。⑦减轻白质损伤:EPO 可能通过促进少突胶质前体细胞的分化、成熟,减少白质损伤。⑧减轻脑水肿和神经元保护作用:动物实验发现 EPO 影响钙离子振动频率,进而改变谷氨酸盐受体的传导,改善脑水肿;EPO 及其受体在脑缺氧缺血性损伤时起内源性保护作用,实验发现给予外源性 EPO 能提高其对神经元的保护作用^[14-15]。

本临床观察证实 rHuEPO 对 HIE 的治疗有长期及短期的

作用。对减少 HIE 的后遗症、提高 HIE 患儿的智力发育质量有积极意义。本临床研究发现 rHuEPO 是治疗新生儿 HIE 有效的药物,而且比亚低温疗法操作更为方便,成本更低,并易于被基层医院接受和开展。

参考文献:

- [1] Amba avanan N,Carlo WA,Shankaran S,et al. Predicting outcomes of neonates diagnosed with hypoxemic-ischemic eacephalopathy[J]. Pediatrics,2006,118(5):2084-2093.
- [2] Sola A, Wen TC, Hanrick SE, et al. Potentia for protection and repair following injury to the developing brain: A role for erythropoietin[J]. Pediatr Res, 2005, 57(5): 110-117.
- [3] Brines ML,Ghezzi P,Keenan, et al. Erythropoietin crosses the blood brain barrier to protect against experimental brain injury[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2000,97(19): 10526-10531.
- [4] 王金秀,王淮燕,张一鸣,等. 促红细胞生成素治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效[J]. 上海医学,2008,31(10):753-754.
- [5] 李锦兰,吴春燕,李晶,等. 促红细胞生成素治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床疗效观察[J]. 上中国医药导报,2011,8(16):56-58.
- [6] 姚慧萍,钟一声,程瑜,等. 促红细胞生成素对谷氨酸作用的视网膜神经细胞的保护作用[J]. 上海交通大学学报,2007,27(12):1428-1431.
- [7] 曲虹,牛膺筠,党光福. 红细胞生成素对大鼠视网膜神经元谷氨酸损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报,2010,26(6):764-767.
- [8] Akisu M,Tuzun S, Arslanoglu S, et al. Effect of recombinant human erythropoietin administration on lipid peroxidation and antioxidant enzyme(s) activities in preterm infants[J]. Acta Med Okayama,2001,55(6):357-362.
- [9] Hussein MH, Daoud GA, Kakita H, et al. High cerebrospinal fluid antioxidants and interleukin 8 are protective of hypoxic brain damage in newborns[J]. Free Radic Res, 2010,44(4):422-429.
- [10] Mainie P. Is there a role for erythropoietin in neonatal medicine? [J]. Early Hum Dev,2008,84(8):525-532.
- [11] Kumara A, baskin H, Yesilirmak DC, et al. Erythropoietin attenuates lipopolysaccharide-induced white matter injury in the neonatal rat brain [J]. Neonatology, 2007,92(4):269-278.
- [12] Fu ZQ, Shao QL, Shen JL, et al. Effect of carbamylated erythropoietin major histocompatibility complex expression and neural differentiation of human neural stem cells [J]. J Neuroimmunol,2010,221(1-2):15-24.
- [13] Juul SE, McPherson RJ. Recent trends in erythropoietin-mediated neuroprotection [J]. Int J Dev Neurosci, 2008,26(1):103-111.
- [14] Rees S, Hale N, De Matte R, et al. Erythropoietin is neuroprotective in a preterm ovine model of endotoxin-induced brain injury[J]. Neuropathol Exp Neurol,2010,69(3):306-319.
- [15] 许锋,姜红,周春清,等. 促红细胞生成素对新生鼠缺氧缺血性脑损伤后神经干细胞的影响[J]. 中国新生儿科杂志,2010,25(2):94-97.

收稿日期:2014-01-13