

## 促红细胞生成素联合纳洛酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效研究

行亚军, 霍晓慧\*

西电集团医院 新生儿科, 陕西 西安 710077

**摘要:** **目的** 分析促红细胞生成素联合纳洛酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病的效果。**方法** 选择2015年1月—2018年1月西电集团医院收治的110例新生儿缺氧缺血性脑病患者, 随机分为两组。对照组采用纳洛酮治疗, 观察组采用促红细胞生成素联合纳洛酮治疗。两组均治疗14 d。比较两组的症状恢复时间, 血清S100 $\beta$ 蛋白和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平, 并进行新生儿神经行为(NBNA)测定和随访后遗症发生情况。**结果** 观察组新生儿缺氧缺血性脑病的有效率(94.54%)明显高于对照组(76.36%), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组的肌张力恢复时间、意识恢复时间和原始反射恢复时间均明显短于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血清NSE和S100 $\beta$ 蛋白水平明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 且观察组的血清NSE和S100 $\beta$ 蛋白水平明显低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组治疗后3、7、14 d的NBNA评分均明显高于治疗前, 同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 且观察组明显高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组后遗症发生率(3.64%)明显低于对照组(9.09%), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 促红细胞生成素联合纳洛酮可以有效改善新生儿缺氧缺血性脑病的神经系统症状, 降低血清S100 $\beta$ 蛋白和NSE水平, 减少后遗症的发生, 提高疗效, 值得应用推广。

**关键词:** 促红细胞生成素; 纳洛酮; 新生儿缺氧缺血性脑病; 疗效

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)07-1391-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.07.026

## Efficacy of erythropoietin combined with naloxone in treatment of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy

XING Yajun, HUO Xiaohui

Neonatal Department, Xidian Group Hospital, Xi'an 710077, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the efficacy of erythropoietin combined with naloxone in the treatment of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. **Methods** Selected 110 cases of patients with neonatal hypoxic ischemic encephalopathy who were treated in our hospital from January 2015 to January 2018, divided into two groups randomly. The control group was treated with naloxone, while the observation group was treated with erythropoietin combined with naloxone. **Results** The effective rate of the observation group was significantly higher than control group ( $P < 0.05$ ); the muscle tension, consciousness and primal reflex recovery time in the observation group were significantly shorter than control group ( $P < 0.05$ ); the serum S100 $\beta$  protein and NSE levels in the observation group were significantly lower than control group ( $P < 0.05$ ). The scores of NBNA at 3, 7 and 14 days after treatment in both groups were significantly higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ), especially in the observation group ( $P < 0.05$ ); The incidence of sequela in the observation group was significantly lower than that control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Erythropoietin combined with naloxone can effectively improve the neurological symptoms of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy, reduce the levels of serum S100 $\beta$  protein and NSE, reduce the incidence of sequelae, improve the efficacy.

**Key words:** erythropoietin; naloxone; neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy; curative effect

新生儿缺氧缺血性脑病可导致患儿的脑细胞代谢发生异常, 脑组织血液循环出现变化, 引发细胞凋亡、水肿以及坏死等, 出现意识障碍、脑水肿和颅内压高压等临床症状, 对患儿的生命健康造成严重

收稿日期: 2019-01-03

第一作者: 行亚军(1982—), 女, 陕西西安人, 本科, 主治医师, 研究方向为新生儿呼吸系统、神经系统。E-mail: xingyajun\_1982@163.com

\*通信作者: 霍晓慧(1970—), 女, 陕西西安人, 本科, 副主任医师, 研究方向为早产儿、新生儿感染性疾病。E-mail: xingyajun\_1982@163.com

重的威胁<sup>[1-2]</sup>。临床治疗新生儿缺氧缺血性脑病以吸氧、降低脑内颅压和止痉为主,但治疗效果并不理想。纳洛酮作为一种临床常用的阿片受体特异性拮抗剂,可以有效增加氧合和提高脑血流量,对惊厥及呼吸衰竭具有显著的治疗效果<sup>[3]</sup>。促红细胞生成素能通过血脑屏障对患者的脑组织发挥营养保护功能,血浆促红细胞生成素水平的升高有助于对脑细胞缺氧-再灌注损伤的存活发挥保护效果<sup>[4]</sup>。本研究将促红细胞生成素和纳洛酮联合使用,以探讨其对新生儿缺氧缺血性脑病的疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2015年1月—2018年6月西电集团医院收治的110例新生儿缺氧缺血性脑病患者,均符合相关的诊断标准,均无严重的先天畸形,如染色体异常、膈疝或者脑发育不全,所有患儿的家属均签署知情同意书。排除颅内出血、遗传性疾病、代谢性和中毒性脑病患者。随机分为两组。观察组55例,男31例,女24例;日龄1~24 d,平均 $(13.78 \pm 3.59)$  d;Apgar评分3~8分,平均 $(5.14 \pm 2.69)$ 分;出生体质量2 590~4 680 g,平均 $(3 972.64 \pm 285.43)$  g。对照组55例,男30例,女25例;日龄1~24 d,平均 $(13.24 \pm 3.17)$  d;Apgar评分3~8分,平均 $(5.26 \pm 2.38)$ 分;出生体质量2 590~4 680 g,平均 $(3 973.92 \pm 284.57)$  g。两组的基线资料具有可比性。

### 1.2 治疗方法

两组均常规采取纠正低氧血症、吸氧、控制脑水肿以及纠正高碳酸血症等治疗。对照组采用纳洛酮治疗,将盐酸纳洛酮注射液(海南灵康制药有限公司,国药准字170401102,规格0.8 mg,生产批号:14020112、1604061、1704071)加入30 mL的5%葡萄糖注射液中进行静脉滴注,每次输液时间控制为3~4 h,每天纳洛酮的给药剂量为0.1 mg/kg。观察组采用促红细胞生成素联合纳洛酮治疗,将200 IU/kg的促红细胞生成素(哈药集团生物工程有限公司,国药准字S20050090,规格3 000 IU,生产批号:201409032、201610012)加入到20 mL的5%葡萄糖注射液中进行静脉滴注,每天1次,纳洛酮的给药剂量与对照组相同。两组均治疗14 d。

### 1.3 观察指标

比较两组的治疗效果,评估标准<sup>[5]</sup>:显效:患儿的意识恢复清楚,各项症状基本消失,肌张力以及前囟张力恢复正常;好转:患儿的神经系统症状得到明显的缓解;无效:患儿的神经系统症状无明显

的改善。

总有效率=(显效+好转)/本组例数

记录两组患儿的肌张力恢复时间、意识恢复时间和原始反射恢复时间。

采用电化学发光免疫法测量两组治疗前后的血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)含量,采用ELISA法测量血清S100 $\beta$ 蛋白表达水平,试剂盒购自艾美捷科技有限公司。

分别于治疗前、治疗后3、7、14 d进行新生儿神经行为(NBNA)测定。

随访6个月,记录两组患儿后遗症(症状性癫痫、脑瘫和智力障碍)的发生率。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 19.0,组间和组内对比用方差分析和 $t$ 检验,组间率的比较用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效对比

观察组新生儿缺氧缺血性脑病的有效率(94.54%)明显高于对照组(76.36%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

### 2.2 两组原始反射、意识以及肌张力恢复时间对比

观察组的原始反射、意识以及肌张力恢复均明显短于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

表1 两组临床疗效对比

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 好转/例 | 无效/例 | 有效率/%  |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 55  | 23   | 19   | 13   | 76.36  |
| 观察 | 55  | 30   | 22   | 3    | 94.54* |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表2 两组原始反射、意识以及肌张力恢复对比

Table 2 Comparison on primitive reflex, consciousness and muscle tone recovery between two groups

| 组别 | n/例 | 恢复时间/d           |                  |                  |
|----|-----|------------------|------------------|------------------|
|    |     | 原始反射             | 意识               | 肌张力              |
| 对照 | 55  | 5.27 $\pm$ 0.64  | 5.49 $\pm$ 0.73  | 4.87 $\pm$ 0.53  |
| 观察 | 55  | 4.46 $\pm$ 0.38* | 4.25 $\pm$ 0.49* | 3.92 $\pm$ 0.64* |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

### 2.3 两组血清NSE和S100B蛋白水平对比

治疗前,两组血清NSE和S100B蛋白水平无明显

显差异;治疗后,两组血清NSE和S100 $\beta$ 蛋白水平明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );且观察组的血清NSE和S100 $\beta$ 蛋白水平明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

## 2.4 两组不同时间点的NBNA评分对比

治疗前,两组NBNA评分无明显差异;两组治疗后3、7、14 d的NBNA评分均明显高于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );且观察组明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

表3 两组血清NSE以及S100 $\beta$ 蛋白水平对比

Table 3 Comparison on serum NSE and S100 $\beta$  protein levels between two groups

| 组别 | n/例 | 时间  | NSE/(ng·mL <sup>-1</sup> ) | S100 $\beta$ 蛋白/(ng·mL <sup>-1</sup> ) |
|----|-----|-----|----------------------------|----------------------------------------|
| 对照 | 55  | 治疗前 | 82.54±12.65                | 1.25±0.43                              |
|    |     | 治疗后 | 68.37±10.25*               | 0.85±0.39*                             |
| 观察 | 55  | 治疗前 | 81.39±11.42                | 1.26±0.49                              |
|    |     | 治疗后 | 55.38±9.24*#               | 0.46±0.37*#                            |

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs same group before treatment; \* $P<0.05$  vs control group after treatment

表4 两组不同时间点的NBNA评分对比

Table 4 Comparison on NBNA scores at different time points between two groups

| 组别 | n/例 | NBNA评分     |              |              |              |
|----|-----|------------|--------------|--------------|--------------|
|    |     | 治疗前        | 治疗后3 d       | 治疗后7 d       | 治疗后14 d      |
| 对照 | 55  | 14.72±2.96 | 16.42±3.85*  | 18.39±4.26*  | 20.18±5.23*  |
| 观察 | 55  | 14.98±3.14 | 18.47±3.65*# | 22.57±4.38*# | 24.65±5.74*# |

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与对照组治疗后同期比较: # $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs same group before treatment; \* $P<0.05$  vs control group after treatment

## 2.5 两组后遗症发生情况对比

观察组后遗症发生率(3.64%)明显低于对照组(9.09%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表5。

表5 两组后遗症发生情况对比

Table 5 Comparison on sequelae between two groups

| 组别 | n/例 | 智力障碍/例 | 脑瘫/例 | 症状性癫痫/例 | 发生率/% |
|----|-----|--------|------|---------|-------|
| 对照 | 55  | 2      | 1    | 2       | 9.09  |
| 观察 | 55  | 1      | 0    | 1       | 3.64* |

与对照组比较: \* $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs control group

## 3 讨论

新生儿缺氧缺血性脑病能引发完全或部分缺氧、脑血流暂停或减少而造成新生儿脑组织受损,脑部极易发生软化、水肿、出血以及坏死等病变<sup>[6-7]</sup>。临床表现主要包括肌张力、意识状态改变以及惊厥,是引起中枢神经系统后遗症和患儿残疾的一个重要原因,甚至能导致围生期患儿死亡。目前对于新生儿缺氧缺血性脑病的治疗方法主要包括降低氧自由基对其脑组织细胞造成的损伤程度,改善通气功能,有效调节神经细胞和神经干细胞各类营养因子等,但单纯采取这些治疗手段常常无法达到理想的疗效<sup>[8-9]</sup>。纳洛酮能阻断阿片受体所介导的各

种生物效应,使端脑氧合以及脑血流量增加,而且还能有效抑制脑细胞发生凋亡及坏死,促进患儿脑细胞功能的修复,降低后遗症的发生率。

促红细胞生成素是一种具有较高临床应用价值的神经保护因子和内分泌激素,其作用机制主要包括以下几方面:抗凋亡;促神经再生;对抗氧化应激损伤;抑制炎症反应;降低白质损伤程度;抗神经毒性;改善神经发育的结局;降低脑水肿程度<sup>[10-11]</sup>。本研究发现,观察组的有效率显著高于对照组( $P<0.05$ );观察组的原始反射、意识以及肌张力恢复时间均显著短于对照组( $P<0.05$ );两组治疗后3、7、14 d的NBNA评分均显著高于治疗前( $P<0.05$ ),且观察组更为显著( $P<0.05$ )。提示促红细胞生成素联合纳洛酮对新生儿缺氧缺血性脑病具有显著的疗效。多项研究表明,促红细胞生成素能有效保护由于受到缺氧缺血损伤的神经细胞,促进新生儿缺氧缺血性脑病的神经行为发育,改善预后情况,降低后遗症的发生率<sup>[12-14]</sup>。与本研究结果一致。

血清S-100 $\beta$ 蛋白表达水平的高低主要取决于脑组织受到损伤的严重程度以及损伤范围,因此,血清S-100 $\beta$ 水平能作为脑损伤的特异性以及敏感性标志物。NSE主要存在于机体的神经内分泌细胞以及神经元内,健康者的血液中血清NSE水平极低,且其表达水平相对保持稳定,波动范围较小,而

一旦脑组织的神经细胞受到损伤后,由于血脑屏障出现破坏,NSE会大量释放到机体的血液和脑脊液中,从而导致血清NSE水平升高<sup>[15-16]</sup>。且血清NSE水平会随着新生儿缺氧缺血性脑病病程的延长,病情的改善而逐渐降低。观察组治疗后的血清S100 $\beta$ 蛋白和NSE水平明显低于对照组( $P<0.05$ );提示促红细胞生成素联合纳洛酮可以减轻脑损伤程度,改善神经系统的预后情况。其原因为促红细胞生成素可以直接对神经干细胞以及元祖细胞的增殖、分化进行有效的调节,促进神经祖细胞的生产,对神经胶质和神经元细胞发挥再生及修复功能。

综上所述,促红细胞生成素联合纳洛酮可以有效改善新生儿缺氧缺血性脑病的神经系统症状,降低血清S100 $\beta$ 蛋白和NSE水平,减少后遗症的发生,提高疗效,值得应用推广。

#### 参考文献

- [1] 张森山, 罗明海. 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液联合高压氧治疗新生儿缺氧缺血性脑病的效果及对患儿血清相关因子的影响 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(6): 1102-1105.
- [2] 鲁旭, 姜泓, 张渊韬. 新生儿缺氧缺血性脑病发病机制研究进展 [J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(10): 927-929.
- [3] 邓素翰, 何斌. 神经节苷脂联合纳洛酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床研究 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(4): 749-750.
- [4] 闫继宏, 王勇. 促红细胞生成素治疗新生儿缺氧缺血性脑病的研究进展 [J]. 临床误诊误治, 2017, 30(11): 112-116.
- [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诊断标准 [J]. 中华儿科杂志, 2005, 43(8): 584.
- [6] 包克珍, 黄勇, 胡晓泽, 等. 新生儿缺氧缺血性脑病危险因素及预后分析 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(5): 971-973.
- [7] Murphy K, Van N D A, Negro S, et al. Automatic quantification of ischemic injury on diffusion-weighted MRI of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy [J]. Neuroimage Clin, 2017, 14: 222-232.
- [8] 陈爽花, 戴玉璇. 神经节苷脂联合丹参注射液在新生儿缺氧缺血性脑病治疗中的应用价值 [J]. 中华全科医学, 2016, 14(2): 254-255.
- [9] 鲜利蓉. 高龄产妇新生儿缺氧缺血性脑病危险因素分析及防治措施 [J]. 中国儿童保健杂志, 2017, 25(2): 183-186.
- [10] 陈勤玲, 蒋辉英, 杨梅, 等. 促红细胞生成素对缺氧缺血性脑损伤保护作用机制的研究 [J]. 中国儿童保健杂志, 2016, 24(8): 825-828.
- [11] 王进, 霍颖浩, 万永占. 促红细胞生成素结合高压氧对缺氧缺血性脑病患者神经功能恢复和脑组织代谢的影响 [J]. 中国药房, 2017, 28(17): 2406-2409.
- [12] 钱丹, 姜勇超. 促红细胞生成素配合单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病效果分析 [J]. 中国综合临床, 2016, 32(3): 272-275.
- [13] 朱静, 郭爱丽, 张楠, 等. 促红细胞生成素治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效观察 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2016, 54(4): 60-63.
- [14] 黄健, 唐晓霞. 亚低温联合促红细胞生成素治疗新生儿缺氧缺血性脑病疗效观察 [J]. 海南医学, 2017, 28(22): 3728-3729.
- [15] 王江涛, 肇丽梅. 新生儿缺氧缺血性脑病血清NSE和VILIP-1水平变化及意义 [J]. 安徽医学, 2017, 38(10): 1259-1262.
- [16] 陈素红, 殷小平, 李丽丽, 等. 人S100B蛋白与新生儿脑损伤关系的Meta分析 [J]. 微循环学杂志, 2016, 26(3): 41-46.