

EPO 联合亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效分析

刘 芳 刘 莺

【摘要】目的 探讨促红细胞生成素(EPO)联合亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)的疗效。方法 选取2014年2月至2017年4月收治的HIE患儿98例,依据治疗方案分为联合组(n=34)、亚低温组(n=30)和EPO组(n=34);亚低温组患儿采用亚低温治疗,EPO组患儿采用EPO治疗,联合组患儿采用EPO联合亚低温治疗。治疗前和治疗后2、7、14、28 d,采用新生儿神经行为(NBNA)评分评估神经行为发育,采用酶联免疫吸附试验法检测血清Tau蛋白水平。结果 治疗后7、14、28 d,三组NBNA评分较治疗前均明显增高($P<0.05$),血清Tau蛋白水平均明显下降($P<0.05$);而且,联合组明显优于亚低温组和EPO组($P<0.05$)。Spearman相关性分析显示,治疗后7、14、28 d,患儿NBNA评分与血清Tau蛋白水平均呈明显负相关($P<0.05$)。结论 EPO联合亚低温治疗有效改善新生儿神经发育,血清Tau蛋白水平测定可作为协助评价神经发育结局的临床指标。

【关键词】 缺氧缺血性脑病;促红细胞生成素;亚低温治疗;Tau蛋白;神经发育

【文章编号】 1009-153X(2018)12-0795-03 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 742.3

Effect of erythropoietin combined with hypothermic treatment on neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy

LIU Fang, LIU Ying. Pediatrics Department, Huangshi Munipal Central Hospital, E' Dong Health Care Gong, Huangshi 435000, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of erythropoietin (EPO) combined with hypothermic treatment on serum Tau protein levels in the neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). Methods Of 98 neonates with HIE treated in Department of Neonatology in our hospital from February, 2014 to April, 2017, 30 (hypothermia group) were treated alone by hypothermia, 34 (EPO group) alone by reconstruction human (rh) EPO, and 34 (combination group) by rhEPO combined with hypothermia. The serum Tau protein levels were detected and Neonatal behavioral neurological assessment (NBNA) were performed before and 2, 7, 14, and 28 days after the treatment. The relationship between the serum Tau protein level and NBNA scores was analyzed. Results The serum Tau protein levels were significantly lower and the NBNA scores were significantly higher in the combination group than those in the hypothermia and EPO groups 7, 14 and 28 days after the treatment ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that the serum Tau protein levels were negatively correlated with NBNA scores in all the groups ($P<0.05$). Conclusions EPO combined with hypothermia can significantly reduce serum Tau protein levels and effectively improve neurological development in the neonates with HIE. The serum Tau protein level can be used as a clinical indicator to evaluate the neurobehavioral development outcomes in the neonates.

【Key words】 Hypoxic-ischemic encephalopathy; Neonates; Erythropoietin; Hypothermia; Tau protein; Neurological development

目前,我国缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)新生儿占活产儿的3%~6%,而20%~30%的HIE存活者存在不同程度的神经功能障碍^[1]。临床研究表明,出生后6 h内亚低温治疗可改善HIE患儿神经行为发育,降低残疾率和病死率,但仍有44%~53%患儿经亚低温治疗后死亡或存在中、重度神经功能障碍^[2,3]。因此,在亚低温治疗的基础上联合应用神经保护剂逐渐成为研究热点。研究

表明促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)可有效改善HIE患儿预后^[4,5]。本文探讨EPO联合亚低温治疗新生儿HIE的疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入标准:①符合2005年中华医学会儿科学分会新生儿学组制定的HIE诊断标准^[6];②中、重度HIE;③胎龄为37~42周,出生体重 ≥ 2.500 kg;④Apgar评分出生后1 min ≤ 3 分,5 min ≤ 5 分;⑤出生时脐动脉血气分析示pH ≤ 7.0 ;⑥出生后24 h内振幅整合脑电图异常或存在异常的神经系统症状和体征;⑦本研究经我院医学伦理委员会审批,均获得患儿家属的知情同意。排除标准:①严重颅内出血、

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2018.12.010
作者单位:435000 湖北黄石,鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)儿科(刘 芳、刘 莺)
通讯作者:刘 莺, E-mail:373294532@qq.com

颅骨骨折等;②先天性畸形、遗传代谢性疾病;③合并严重感染性疾病;④严重贫血,血红蛋白<120 g/L;⑤孕产妇吸毒史;⑥患儿家属自行要求退出试验,或拒绝接受治疗;⑦临床资料不完整。

回顾性分析 2014 年 2 月~2017 年 4 月收治的 98 例新生儿 HIE 的临床资料。依据治疗方案分为联合组(34 例)、亚低温组(30 例)和 EPO 组(34 例)。3 组性别、胎龄、严重程度等一般资料均无统计学差异($P>0.05$),见表 1。

表 1 三组患儿一般资料的比较

一般资料	联合组	亚低温组	EPO 组
时龄(h)	3.82±1.50	4.13±1.79	4.08±1.63
胎龄(周)	39.05±1.22	39.16±1.35	39.18±1.36
性别(例)			
男	18	14	19
女	16	16	15
严重程度(例)			
中度	10	8	9
重度	24	22	25

注:EPO. 促红细胞生成素

1.2 治疗方法 三组患儿入院后均接受呼吸支持、抗惊厥、控制血糖、维持血液灌注、纠正酸中毒、及时处理水电解质酸碱平衡紊乱,予以神经保护药物以及其他综合治疗。

1.2.1 亚低温组 亚低温组患儿在出生后 6 h 内进行亚低温治疗。将患儿置于红外辐射式抢救台,头部放置降温帽,鼻咽部放置温度探针,调整降温帽温度使鼻咽温度维持在 33.5~34.0 ℃。72 h 后停止亚低温治疗,然后采用自然复温,6 h 后直肠温度未恢复至≥36 ℃的患儿予以红外线辐射复温。

1.2.2 EPO 组 EPO 组患儿入院当日开始给予重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rhEPO)治疗,静脉注射,300 IU/(kg·d),隔日 1 次,连用 6 次,总疗程 12 d。

1.2.3 联合组 联合组患儿予以 rhEPO 联合亚低温治疗,方法同亚低温组和 EPO 组,总疗程 12 d。

1.3 观察指标

1.3.1 神经发育评估 ①治疗前和治疗后 2、7、14、28 d,采用《新生儿神经行为(Neonatal behavioral neurological assessment, NBNA)》20 项评分标准评估患儿神经行为^[7],包括行为能力(6 项)、被动肌张力(4 项)、主动肌张力(4 项)、原始反射(3 项)、一般反应(3 项)等 5 个方面,总分为 0~40 分,<35 分为神经发育不良,32~35 分为轻度神经损伤,28~31 分为重度

神经损伤。

1.3.2 血清 Tau 蛋白水平检测 治疗前和治疗后 2、7、14、28 d 采集桡静脉血 3 ml,采用酶联免疫吸附试验法检测血清 Tau 蛋白水平,试剂盒购自上海沪鼎生物科技有限公司,操作步骤严格按照说明书进行。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 17.0 软件进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用方差分析和 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;相关性检验采用 Spearman 等级相关系数分析;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后神经行为的变化 治疗后,三组患儿 NBNA 评分均呈上升趋势。治疗后 7、14、28 d,三组患儿 NBNA 评分均明显高于治疗前($P<0.05$);而且,联合组患儿 NBNA 评分均明显高于亚低温组和 EPO 组患儿($P<0.05$)。见表 2。

2.2 治疗前后血清 Tau 蛋白水平的变化 治疗后,三组患儿血清 Tau 蛋白水平均呈下降趋势。治疗后 7、14、28 d,三组患儿血清 Tau 蛋白水平均明显低于治疗前($P<0.05$);而且,联合组患儿血清 Tau 蛋白水平均明显低于亚低温组和 EPO 组($P<0.05$)。见表 3。

2.3 NBNA 评分与血清 Tau 蛋白水平的关系 治疗后 7、14、28 d, HIE 患儿 NBNA 评分与血清 Tau 蛋白水平均呈明显负相关(r 分别为 -0.8435、-0.7369、-0.7418; $P<0.01$)。

3 讨论

动物实验研究显示,缺氧缺血性脑损伤后 Tau 蛋白水平显著升高^[8]。王军等^[9]也发现, Tau 蛋白水平与缺血性脑损伤的严重程度密切相关。因此,检测 HIE 患儿血清 Tau 蛋白水平可了解神经元损伤的严重程度,治疗期间动态检测患儿血清 Tau 蛋白水平还可协助评估治疗效果。本文结果显示,治疗后 7、14、28 d,三组患儿血清 Tau 蛋白水平呈下降趋势,且联合组患儿血清 Tau 蛋白水平明显低于亚低温组和 EPO 组,提示 EPO 联合亚低温治疗可进一步改善神经元损伤,促进新生儿 HIE 早期的神经元修复,与亚低温联合使用具有协同性。这与陈桃英等^[10]提到 EPO 联合亚低温治疗可有效减轻中、重度 HIE 患儿急性期脑损伤的结果相符。而 Fang 等^[11]采用 EPO 联合亚低温治疗缺氧缺血性损伤大鼠,发现相比于单独亚低温治疗,联合 EPO 治疗并无显著的优势。因此, EPO 联合亚低温治疗对新生儿 HIE 神经发育的影响仍存在争议。本文结果初步证实 EPO 联合亚低

表 2 三组患儿治疗前后 NBNA 评分的比较(分)

组别	例数	治疗前	治疗后 2 d	治疗后 7 d	治疗后 14 d	治疗后 28 d
联合组	34	17.84±4.83	20.03±6.74	28.59±6.20 ^{##*}	30.52±3.57 ^{##*}	38.45±2.19 ^{##*}
亚低温组	30	18.27±4.90	18.95±6.46	25.17±5.82 [#]	28.07±3.89 [#]	36.24±3.48 [#]
EPO 组	34	18.35±4.92	18.97±6.50	25.43±5.87 [#]	28.57±3.91 [#]	36.68±3.54 [#]

注:与治疗前相应值比, # $P<0.05$;与 EPO 组相应值比, & $P<0.05$;与亚低温组相应值比, * $P<0.05$;EPO. 促红细胞生成素;NBNA. 新生儿神经行为评分

表 3 三组患儿治疗前后血清 Tau 蛋白水平的比较(pg/ml)

组别	例数	治疗前	治疗后 2 d	治疗后 7 d	治疗后 14 d	治疗后 28 d
联合组	34	911.13±218.40	904.82±220.41	615.83±187.50 ^{##*}	528.37±144.06 ^{##*}	174.36±74.38 ^{##*}
亚低温组	30	890.22±223.09	886.41±200.68	764.71±202.84 [#]	695.13±168.84 [#]	238.52±108.37 [#]
EPO 组	34	897.75±219.64	894.62±213.57	752.93±199.86 [#]	687.26±166.93 [#]	229.84±104.55 [#]

注:与治疗前相应值比, # $P<0.05$;与 EPO 组相应值比, & $P<0.05$;与亚低温组相应值比, * $P<0.05$;EPO. 促红细胞生成素

温治疗可减少 HIE 患儿血清 Tau 蛋白水平,其机制有待进一步研究。

另外,治疗后 7、14、28 d,联合组 NBNA 评分均明显高于亚低温组和 EPO 组,表明 EPO 联合亚低温可有效改善 HIE 患儿新生儿期神经行为结局,效果优于单独亚低温或 EPO 治疗。而且,HIE 患儿血清 Tau 蛋白水平与 NBNA 评分均呈明显负相关,提示血清 Tau 蛋白水平测定可作为协助评价神经发育结局的临床指标。

综上所述,EPO 联合亚低温治疗可显著降低 HIE 患儿血清 Tau 蛋白水平,有效改善新生儿神经发育。血清 Tau 蛋白水平测定可作为协助评价神经发育结局的临床指标。

【参考文献】

[1] 耿淑霞. 缺氧缺血性脑病早产儿血清 tau 蛋白、ACTA、NSE 水平与神经发育的关系[J]. 山东医药,2017,57(44):53-55.

[2] 张 鹏,周文浩. 亚低温技术在新生儿缺氧缺血性脑病的临床应用[J]. 中国实用儿科杂志,2017,32(5):332-336.

[3] 雷 霞,刘崇海,杨 霞. 选择性亚低温治疗生后 6~12 h 新生儿缺氧缺血性脑病效果[J]. 现代预防医学,2011,38(21):4385-4386,4388.

[4] Elmahdy H, El-Mashad AR, El-Bahrawy H, *et al.* Human recombinant erythropoietin in asphyxia neonatorum: pilot trial [J]. *Pediatrics*, 2010, 125(2): 1135-1142.

[5] 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儿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.

[6] 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,2005,2(8):584.

[7] 鲍秀兰,刘维民. 新生儿行为神经测定和观察在早产儿及小婴儿脑发育评估和早期干预中的应用[J]. 中国实用儿科杂志,2017,32(11):820-822.

[8] 段 淼,曹云涛,王旭芹. 促红细胞生成素在缺氧缺血性脑病大鼠模型中的神经保护作用[J]. 中国比较医学杂志,2018,28(1):28-32.

[9] 王 军,程萍萍,袁俊英,等. 缺氧缺血性脑损伤新生大鼠脑组织神经细胞凋亡情况及 Tau、p-Tau 蛋白表达变化[J]. 山东医药,2016,56(15):36-38.

[10] 陈桃英,王晓蕾,李雅雯,等. 亚低温联合促红细胞生成素治疗中重度新生儿缺氧缺血性脑病的疗效[J]. 江苏医药,2014,40(1):47-49.

[11] Fang AY, Gonzalez FF, Sheldon RA, *et al.* Effects of combination therapy using hypothermia and erythropoietin in a rat model of neonatal hypoxia-ischemia [J]. *Pediatr Res*, 2013, 73(1):12-17.

(2018-05-04 收稿,2018-10-12 修回)