论著·临床研究

磷酸肌酸钠治疗新生儿窒息后心肌损伤的 meta 分析

缪珀　孙斌　冯星

（苏州大学附属儿童医院新生儿科，江苏 苏州　215003）

［摘　要］ **目的**　评价磷酸肌酸钠治疗新生儿窒息后心肌损伤的疗效。**方法**　检索国内外相关数据库，搜集有关磷酸肌酸钠治疗新生儿窒息合并心肌损伤的随机及半随机对照试验，采用 Review Manager 5.1 软件对数据进行分析。**结果**　共纳入 6 篇文献，400 例患儿（试验组 202 例，对照组 198 例）。meta 分析结果显示磷酸肌酸钠治疗 7 d 后患儿心肌酶 CK、CK-MB、LDH、HBDH、cTnI 均有所下降。治疗组显效率和总有效率均高于对照组，相对危险度分别为 1.78 和 1.29，95% *CI* 为（1.32，2.41）和（1.12，1.48）。治疗组总住院天数较对照组少 4.07 d，95% *CI* 为（－5.25，－2.89）。**结论**　磷酸肌酸钠对于治疗新生儿窒息后的心肌损伤显效率及总有效率均高于对照组，能缩短住院天数，且心肌酶谱可出现下降，未发现严重不良反应。但由于所纳入试验质量原因，需要更多的随机对照试验来验证。　［中国当代儿科杂志，2012，14（3）：172－176］

［关　键　词］ 磷酸肌酸钠；窒息；心肌损伤；Meta 分析；新生儿

［中图分类号］ R722.12　［文献标识码］ A　［文章编号］ 1008－8830（2012）03－0172－05

Treatment of myocardial damage with creatine phosphate following neonatal asphyxia: a meta-analysis

MIAO Po, SUN Bing, FENG Xing. Department of Neonatology, Children's Hospital Affiliated to Soochow University Suzhou, Jiangsu 215003, *China* (*Feng X, Email: xing-feng*66@ *hotmail. com*)

Abstract: Objective　To evaluate the effects of creatine phosphate (CP) in the treatment of myocardial damage following neonatal asphyxia. **Methods**　Medical databases were searched for a systematic literature review and meta-analysis of randomized and quasi-randomized trials on the treatment of myocardial damage with CP following neonatal asphyxia. The data was analyzed using Review Manager 5.1. **Results**　Six trials involving 400 patients (CP treatment/control: 202/198) were included in the survey. The meta-analysis indicated that CP treatment for 7 days decreased serum myocardial enzyme levels (CK, CK-MB, LDH, HBDH and cTnI levels). Both the total effective rate (*RR*: 1.29; 95% *CI*: 1.12, 1.48) and the significantly effective rate (*RR*: 1.78; 95% *CI*: 1.32, 2.41) in the CP treatment group were significantly higher than in the control group. CP treatment reduced the hospitalization period by 4.07 days compared with the control group (95% *CI*: －5.25, －2.89). **Conclusions**　CP treatment appears to be more effective than routine treatment alone for myocardial damage following neonatal asphyxia. It appears to be safe and it can both decrease serum myocardial enzyme levels and shorten the period of hospitalization. However, as the evidence obtained in this study is not robust due to the poor quality of current studies, further studies of high-quality, large-scale trails are needed.

［**Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14 (3): 172－176**］

Key words:　Phosphocreatine; Asphyxia; Myocardial damage; Meta analysis; Neonate

新生儿窒息是胎儿在宫内及娩出过程中缺氧所导致的呼吸循环障碍，随着产科分娩技术的进步，其发生率已经逐年减少，但是窒息后常出现多器官功能的损伤，包括心肌损伤[1]，仍不容忽视，需引起临床关注。磷酸肌酸是细胞能量代谢的重要物质，参与心肌损伤后的修复过程[2]，作为一种心肌保护剂在临床广泛应用[3]。为进一步证实使用磷酸肌酸钠（creatine phosphate，CP）治疗新生儿窒息后心肌细胞损伤的临床疗效，本研究利用 meta 分析评价 CP 在新生儿窒息后心肌损伤中应用的价值，以期为临床工作提供依据。

［收稿日期］2011－09－22；［修回日期］2011－10－15
［作者简介］缪珀，男，硕士研究生。
［通信作者］冯星，教授。

1 资料与方法

1.1 纳入标准和排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)研究类型:国内外公开发表的随机和半随机对照试验,不论盲法与否,时间不限,语种不限。(2)研究对象:患儿胎龄、性别、体重不限。符合新生儿窒息的诊断,窒息以 Apgar 评分为依据,1 min Apgar 评分 0 ~ 3 分为重度窒息,4 ~ 7 分为轻度窒息。缺氧缺血性脑病(HIE)诊断中包含重度窒息要求,故诊断为 HIE 的患儿按重度窒息计。心肌损伤的标准依据文献[4],包括发生心力衰竭、缺氧性心肌损伤、严重心律失常、心电图改变、超声心动图证实左右心功能异常及血清肌酸激酶同工酶或心肌肌钙蛋白Ⅰ升高。(3)干预措施:CP vs 安慰剂 或 CP + 常规治疗 vs 常规治疗。(4)结局指标:包括治疗后血清心肌酶谱[肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、羟丁酸脱氢酶(HBDH)、心肌肌钙蛋白Ⅰ(cTnI)]的水平、住院时间、显效率、有效率、不良反应等。疗效参照《中药新药临床研究指导原则》[5]及临床疗程制定,显效:7 d 内临床症状消失,心率、CK 和 CK-MB 均恢复正常。有效:7 d 内临床症状消失,心率、CK、CK-MB 明显降低,但未完全恢复。无效:7 d 以上病情仍无明显改善或病情加重,自动出院或死亡。

1.1.2 排除标准 (1)不符合上述纳入标准;(2)存在先天性或获得性心脏病,可证实存在如病毒性心肌炎等疾病;(3)实验设计存在缺陷,或对照组加用其他药物;(4)数据缺失无法提取及无法获得。

1.2 检索策略

中文以“窒息、新生儿”、“新生儿窒息”、“磷酸肌酸钠”为主题词或关键词在中国知网、重庆维普、中国生物医学文献数据库、万方数据知识服务平台中进行检索。英文以“asphyxia”、“phosphocreatine”等为主题词或关键词在 Pubmed、EMBase、Cochrane Library 中进行检索。

1.3 文献筛选、资料提取及质量评价

1.3.1 文献筛选 由 2 位研究者独立阅读所获文献题目和摘要,按照纳入及排除标准选择文献,并且交叉核对所纳入试验的结果,对有分歧的研究通过讨论决定是否纳入,如仍存在分歧则请第三人评判。

1.3.2 提取资料 ①一般资料:文献题目、作者姓名、发表年份和发表期刊;②研究的特征:研究对象的一般情况、各组病人的基线可比性、干预措施;③结局指标:有效率、显效率、心肌酶谱(包括 CK、CK-MB、LDH、HBDH、cTnI)、住院时间、不良反应的发生。

1.3.3 文献质量评价 纳入文献参照Cochrane系统评价手册[6]的质量评价标准进行质量评价。两人采用相同的质量评价表格独立地对每一篇符合分析的相关文献进行随机分配方案隐藏、盲法、意向治疗分析及随访等评价。

1.4 统计学分析

采用 Review Manager 5.1 软件进行资料的录入及分析,连续型资料采用加权的均数差(*WMD*)进行分析,计数资料采用相对危险度(*RR*)统计分析量。各统计学计算指标均采用 95% 可信区间(*CI*)表示,绘制森林图,采用漏斗图判断是否存在偏倚,必要时进行敏感性分析。假如研究之间统计学异质性较小(I^2 <50%),采用固定效应模型进行分析;研究之间异质性大(I^2 ≥50%),先寻找并分析其异质性来源,尽可能做亚组分析,根据异质性分析结果及是否有临床意义等决定是否合并及合并方法。P <0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况和质量评价

最终纳入 6 篇中文文献[7-12],未发现国外研究报道,共计患儿 400 例。所纳入研究的一般情况见表 1,采用 Cochrane 手册提供的方法对所有纳入文献进行质量评价。各研究基线情况具有可比性,郭志丹等[11]报道随机方法按照入院顺序,故评定等级为 C,其余均未交待随机方法、是否随机方案隐藏、双盲的实施以及不完整数据的处理,故文献质量评定为 B。

2.2 meta 分析结果

2.2.1 治疗后患儿血清心肌酶谱改变 有 4 项研究[7-10]检测了 258 例患儿的血清 CK 在治疗后的变化,由于异质性检测 I^2 =93%,提示各项研究异质性较大。分析文章所描述临床情况,不同文章所纳入患儿的疾病种类及所使用 CP 剂量有所不同,分别按照疾病种类(窒息、HIE)及药物剂量(1 g/d、0.5 g/d)进行亚组分析,各项研究之间异质性仍较高。考虑可能和心肌酶检测本身可信区间大,且各单位检测的基线参考值不甚相同有关。故使用随机对照模型消除部分异质性后进行合并,以期能了解其大致变化趋势。结果显示 *WMD* 为 -131.34,95% *CI* 为(-246.54, -16.15),提示经 CP 治疗后患儿血清 CK 下降较对照组更为明显,差异有统计学意义(Z =2.23,P =0.03)。见图 1。

有 5 项研究[7-11]检测了 318 例患儿 CK-MB 值，亦存在明显异质性，I^2 = 88%，异质性分析同 CK 水平的研究，同样采用随机对照模型消除部分异质性后进行分析。结果显示 *WMD* 为 -13.49，95% *CI* 为（-19.81，-7.16），提示 CP 治疗后患儿血清 CK-MB 较对照组明显下降，差异有统计学意义（Z = 4.18，P < 0.0001）。见图 2。

共有 3 项随机对照试验[7,9-10]研究了 199 例患儿治疗后 LDH 变化，异质性检验 I^2 = 80%，异质性检测同前，采用随机对照模型进行统计分析，*WMD* 为 -120.64，95% *CI* 为（-192.24，-49.05），说明治疗后患儿的 LDH 较对照组下降更为明显，差异有统计学意义（Z = 3.30，P < 0.001），见图 3。

共有 4 项随机对照试验[7-10]研究了 258 例患儿治疗后 HBDH 变化，异质性检验 I^2 = 80%，异质性检测同前，使用随机对照模型进行统计分析，*WMD* 为 -89.68，其 95% *CI* 为（-144.20，-35.17），说明 CP 治疗后患儿 HBDH 下降较对照组更为明显，差异有统计学意义（Z = 3.22，P < 0.001），见图 4。

仅 1 项研究[7]报道了治疗后 cTnI 的变化值。治疗 7 d 后治疗组的 cTnI 由 2.73 ± 0.22 μg/L 降至 0.27 ± 0.03 μg/L，而对照组从 2.85 ± 0.20 μg/L 降至 0.77 ± 0.03 μg/L，患儿 cTnI 在 CP 治疗后下降更明显（P < 0.05）。

表 1　纳入文献基本情况

作者	发表年份	病例数（试验组/对照组）	纳入对象特点	干预措施		测量指标
				试验组/对照组	剂量及疗程	
关函洲[7]	2009	40/37	77 例均为足月 HIE 患儿	CP + 常规/常规	0.5 g/d，7 d	CK、CK-MB、LDH、HBDH
闫爱霞[8]	2009	29/30	59 例窒息患儿。治疗组 29 例，其中轻度窒息 21 例，重度窒息 8 例；对照组 30 例，其中轻度及重度窒息分别为 23 例和 7 例	CP + 常规/常规	1 g/d，5 ~ 7 d	CK、CK-MB、HBDH、有效率、显效率
权雪莉[9]	2008	31/33	64 例窒息患儿。治疗组 31 例，轻度及重度窒息分别为 14 及 17 例；对照组 33 例，轻度及重度窒息分别为 15 及 18 例	CP + 常规/常规	0.5 g/d，7 d	有效率、显效率、CK、CK-MB、LDH、HBDH
郑素梅[10]	2010	30/28	58 例重度窒息患儿	CP + 常规/常规	1 g/d，7 ~ 10 d	CK、CK-MB、LDH、HBDH、住院时间、有效率、显效率
郭志丹[11]	2009	30/30	60 例重度窒息足月儿	CP + 常规/常规	1 g/d，6 ~ 7 d	CK-MB、cTnI
吴丽燕[12]	2008	42/40	82 例 HIE 患儿	CP + 常规/常规	1 g/d，10 ~ 14 d	住院时间

注：常规包括纠酸、维持体温、调节电解质平衡等治疗措施。

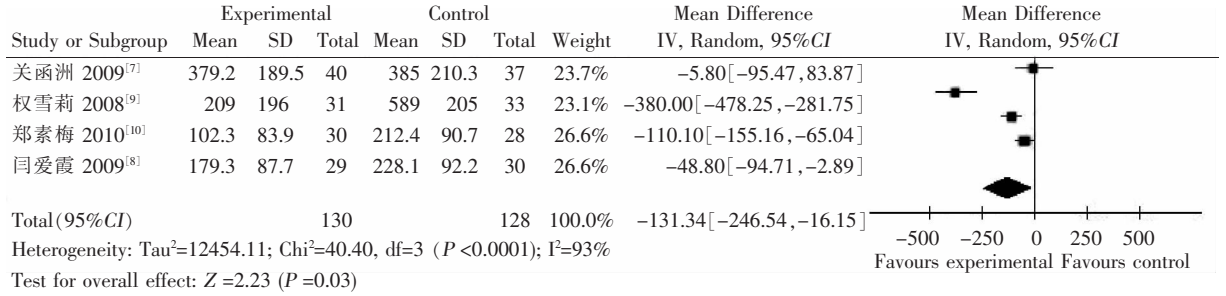

图 1　CP 治疗新生儿窒息合并心肌损伤 CK 值的 meta 分析

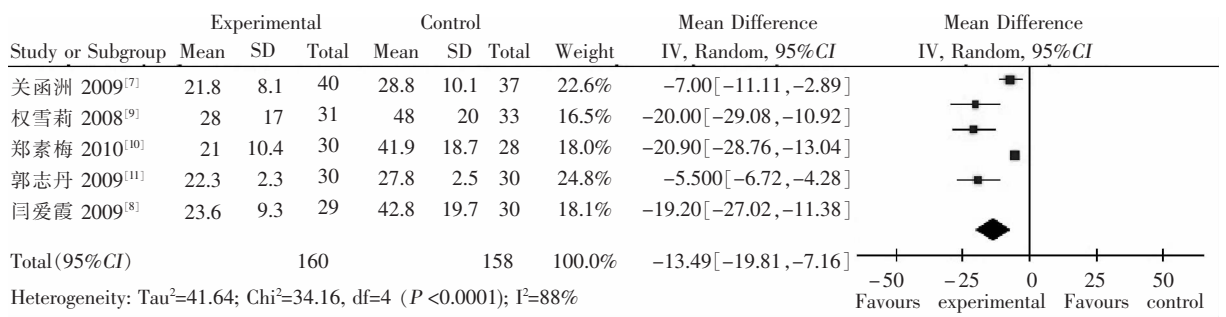

图 2　CP 治疗新生儿窒息合并心肌损伤 CK-MB 值的 meta 分析

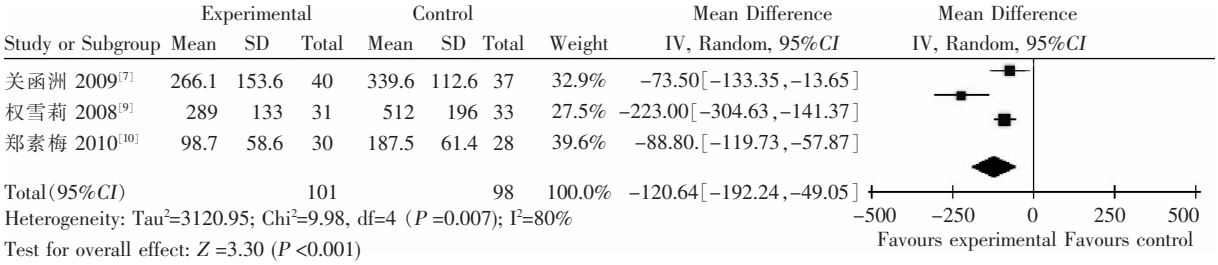

图 3　CP 治疗新生儿窒息合并心肌损伤 LDH 值的 meta 分析

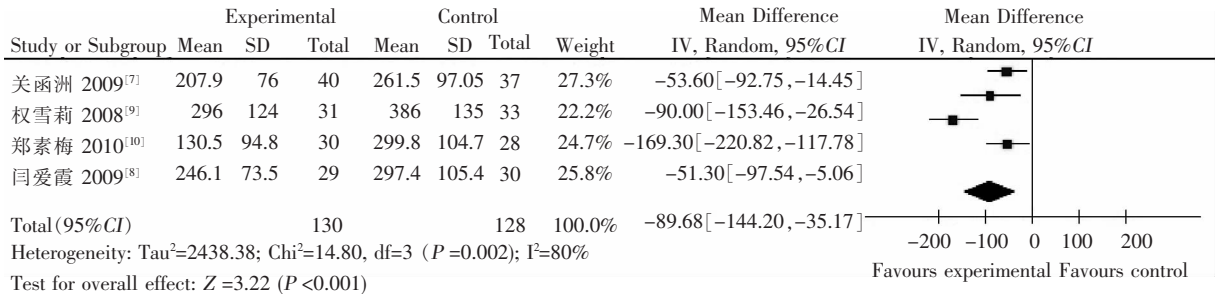

图 4　CP 治疗新生儿窒息合并心肌损伤 HBDH 值的 meta 分析

2.2.2　*疗效及住院时间*　共有 3 篇文献[8-10]报道了显效率、总有效率的数据，纳入患儿 181 例，meta分析显示其相对危险度分别为 1.78 和 1.29，95% *CI* 分别为(1.32,2.41)和(1.12,1.48)，说明使用 CP 后患儿恢复更理想，显效率及总有效率均得到明显提升，差异存在统计学意义($Z = 3.74, P = 0.0002$；$Z = 3.59, P = 0.0003$)，见图 5,6。共有 2 篇文献[10, 12]报道了住院时间，纳入患儿 140 例，分析显示 *WMD* 为 −4.07，95% *CI* 为(−5.25, −2.89)，使用 CP 后患儿平均住院时间明显缩短，差异存在统计学意义($Z = 6.76, P < 0.00001$)。见图 7。

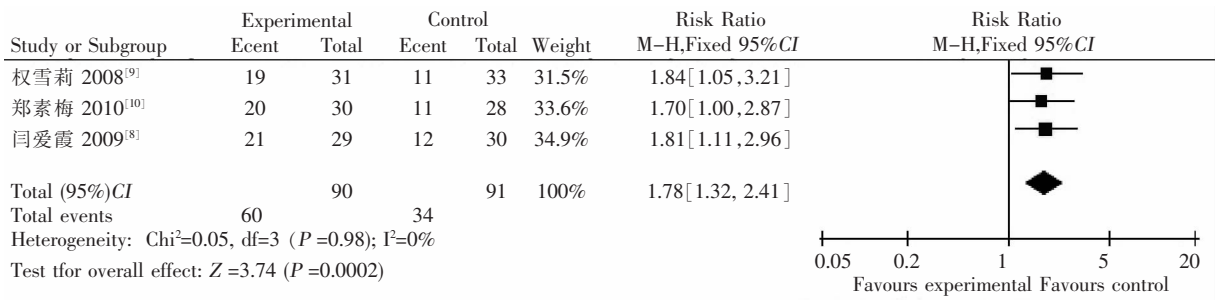

图 5　CP 治疗新生儿窒息合并心肌损伤显效率的 meta 分析

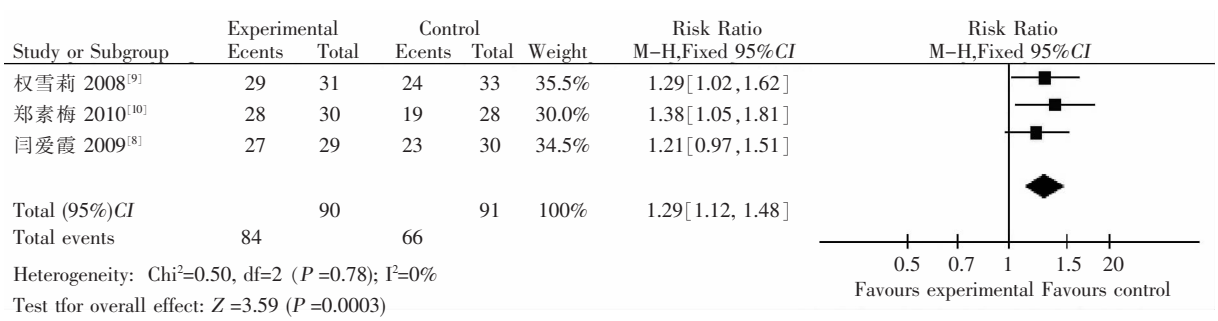

图 6　CP 治疗新生儿窒息合并心肌损伤总有效率的 meta 分析

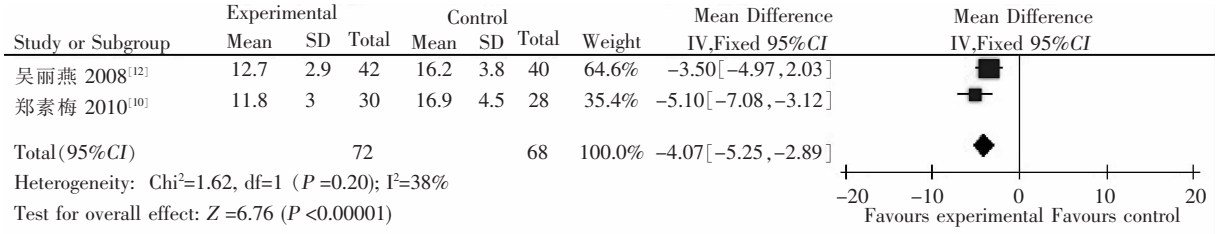

图 7　CP 治疗新生儿窒息合并心肌损伤住院时间的 meta 分析

2.2.3　不良反应　　文献中未报道发生不良反应，提示 CP 的应用在临床上相对比较安全。

3　讨论

新生儿窒息可导致脑、心、肝、肾等多器官系统的损伤，其中心肌损伤是常见的严重并发症之一[1]。CK、CK-MB、LDH、HBDH、cTnI 等在心肌损伤后会出现明显上升[13]，在判断心肌损伤上有一定灵敏度，特别是 cTnI 和 CK-MB 可以作为心肌损伤的特异性指标[14]。CP 是存在于细胞内的一种高能磷酸化合物，能提供大量能量。在细胞遭受缺氧缺血时，不仅可以稳定机体 ATP 水平，提供大量能量，还可以减少氧自由基生成，抑制细胞膜通透性，增加细胞膜的稳定性，从而减少细胞凋亡和死亡，保护组织功能，故临床上常用来作为一种心肌营养剂使用[2]。

本研究共纳入了 6 个研究[7-12]，分析显示 CP 能够降低窒息后心肌损伤患儿心肌酶值，CK、CK-MB、LDH、HBDH 及 cTnI 均有下降。各项研究中所有心肌酶的下降趋势是一致的，CP 治疗的患儿较对照组下降更明显，提示临床应用 CP 有一定益处，但是各研究在心肌酶的数值上存在明显的异质性，亚组分析亦不能消除异质性，提示各研究之间存在较大的差异，故在用于解释临床问题时仍需谨慎。

在治疗显效率、总有效率及住院时间上，各研究之间无明显异质性。根据分析，CP 治疗后显效率及总有效率均较对照组高，治疗组患儿恢复较对照组快，住院时间减少，无严重不良反应，无论对患儿还是其家庭来说都有利，支持临床上在遇到相同情况时使用 CP 进行干预。

从检索结果看，纳入的文献数量不多，而且尽管各文献均提及随机分组，但是方法不详，均不是严格意义上的随机对照试验，对是否采用盲法、失访数据的描述及处理上均未提及，实验设计上均存在一定不足，而且各研究在心肌酶谱的数值上异质性较高，故文献质量普遍不高。总体来看，目前的证据说明应用 CP 对于窒息后心肌损伤的患儿仍有一定的疗效，但考虑到 CP 治疗的成本较高，临床上可以通过设计符合 CONSORT 标准的大规模随机对照试验来进一步评价以便推广。

［参　考　文　献］

[1] 林丽星，毛庆花，张志玲，安彩霞，康曦光. N 端脑钠肽原和糖原磷酸化酶同工酶 BB 在新生儿窒息合并心肌损伤中的变化[J]. 中国当代儿科杂志，2010，12(4)：252-255.
[2] Prabhakar G, Vona-Davis L, Murray D, Lakhani P, Murray G. Phosphocreatine restores high-energy phosphates in ischemic myocardium: implication for off-pump cardiac revascularization[J]. J Am Coll Surg, 2003, 197(5):786-791.
[3] 朱晓峰. 磷酸肌酸的药理作用与临床应用[J]. 中国医学创新，2009，6(28)：168-169.
[4] 虞人杰，李黎，汤泽中，李涛，苏瑞杰，庞琳，等. 新生儿窒息多器官损害的临床研究[J]. 中华儿科杂志，1997，35(3)：138-141.
[5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 第四辑. 北京：中国医药科技出版社，2002：29-31.
[6] Julian H, Douglas GA. Assessing risk of bias in included studies [M]// Julian H, Sally G. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.0.1 ed. England: John Wiley & Sons Ltd, 2008: 188-235.
[7] 关函洲，秦桂秀. 磷酸肌酸钠治疗新生儿缺氧缺血性脑病合并心肌损伤的临床观察[J]. 中国妇幼保健，2009，24(17)：2364-2366.
[8] 闫爱霞，沈文莉. 磷酸肌酸钠治疗新生儿缺氧缺血性心肌损害疗效观察[J]. 临床军医杂志，2009，37(3)：396-397.
[9] 权雪莉. 磷酸钠肌酸治疗新生儿窒息后心肌损害疗效观察[J]. 当代医学，2008，14(23)：13-14.
[10] 郑素梅. 磷酸肌酸钠早期干预新生儿重度窒息致心肌损害临床观察[J]. 中国误诊学杂志，2010，10(18)：4319.
[11] 郭志丹，陈小晓，林文伟，陈漫华. 磷酸肌酸钠对重度窒息新生儿血清肌酸激酶同工酶和心肌肌钙蛋白 I 的影响[J]. 中国心血管杂志，2009，14(6)：455-456.
[12] 吴丽燕，黄辉文，郭梁. 磷酸肌酸治疗新生儿缺氧缺血性脑病合并心肌损害的临床研究[J]. 国际医药卫生导报，2008，14(19)：10-13.
[13] 常慧玲. 缺氧缺血性脑病新生儿心肌酶谱变化的意义[J]. 实用儿科临床杂志，2008，23(18)：1470-1471.
[14] 丁秀敏，徐建幸. 心肌酶 cTnI 含量和 CK-MB 活性变化对窒息新生儿心肌损伤的临床诊断价值[J]. 河南职工医学院学报，2011，23(2)：150-152.

（本文编辑：王庆红）