

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.12.006

新生儿疾病专题

重组人促红细胞生成素对极低出生体重儿 神经智能发育的影响

蔡岳鞠 宋燕燕 黄志坚 李坚 吕俊健 王晓杰 齐俊冶

(广州医学院附属广州市妇女儿童医疗中心新生儿科, 广东 广州 510623)

[摘要] 目的 评估早期给予重组人促红细胞生成素(rhEPO)对极低出生体重儿(VLBWI)神经智能发育的临床疗效。方法 选取 VLBWI 78 例, 根据患儿父母的选择分为 rhEPO 治疗组($n=35$)与对照组($n=43$)。治疗组生后 4~5 h 内给予 rhEPO (250 IU/kg, 每周 3 次, 连用 4 周)。纠正胎龄 40 周时行新生儿神经行为检测(NBNA), 纠正胎龄 3 月、6 月、12 月时进行 Gesell 发育量表评估, 并比较纠正胎龄 6 月时脑干诱发电位(ABR)及头颅 B 超的异常率。结果 治疗组纠正胎龄 40 周的 NBNA 评分高于对照组($P<0.05$)。治疗组纠正胎龄 3 月时的适应能力优于对照组, 纠正胎龄 6 月时的大运动、适应能力、社交能力优于对照组, 纠正胎龄 12 月时的大运动、适应能力、精细动作、社交能力、语言明显优于对照组, 差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。治疗组纠正胎龄 6 月时的 ABR 异常率、头颅 B 超异常率明显低于对照组($P<0.05$)。结论 早期 rhEPO 治疗可以促进 VLBWI 神经系统症状早期恢复, 改善患儿的认知、运动及语言能力, 对神经系统具有一定的保护作用。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15(12): 1064-1067]

[关键词] 重组人促红细胞生成素; 神经发育; 极低出生体重儿

Effects of recombinant human erythropoietin on neurointelligence development in very low birth weight infants

CAI Yue-Ju, SONG Yan-Yan, HUANG Zhi-Jian, LI Jian, LV Jun-Jian, WANG Xiao-Jie, QI Jun-Ye. Department of Neonatology, Guangzhou Women and Children's Medical Center Affiliated to Guangzhou Medical College, Guangzhou 510623, China (Song Y-Y, Email: yansong841@126.com)

Abstract: Objective To evaluate the clinical effects of the early use of recombinant human erythropoietin (rhEPO) on the neurointelligence development in very low birth weight infants (VLBWI). **Methods** Seventy-eight VLBWI were divided into rhEPO treatment group ($n=35$) and control group ($n=43$) according to the choice of their parents. Neonatal behavioral neurological assessment (NBNA) was performed at 40 weeks of corrected gestational age. The Gesell Developmental Schedules were used for neurodevelopmental evaluation at 3, 6, and 12 months of corrected age. The abnormal rates of auditory brainstem response (ABR) and cranial ultrasound were evaluated at 6 months of corrected age. **Results** The rhEPO treatment group had significantly higher NBNA scores at 40 weeks of corrected gestational age than the control group ($P<0.05$). The adaptability at 3 months of corrected age, the gross motor, adaptability, and sociability at 6 months, and the gross motor, adaptability, fine motor, sociability, and language at 12 months were significantly better in the rhEPO treatment group than in the control group ($P<0.05$). The abnormal rates of ABR and cranial ultrasound in the rhEPO treatment group were significantly lower than in the control group at 6 months of corrected age ($P<0.05$). **Conclusions** Early use of rhEPO can promote the early recovery of neurological symptoms and improve the cognitive, motor, and language abilities in VLBWI due to its protective effects on the nervous system.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(12): 1064-1067]

Key words: Recombinant human erythropoietin; Neural development; Very low birth weight infant

随着围生医学及新生儿重症监护技术的发展, 早产儿中极低出生体重儿(VLBWI)的存活率有

了明显的提高, 如韩国 2009 年 VLBWI 的存活率为 85.7%^[1], 但由于 VLBWI 脑血管发育不成熟,

[收稿日期] 2013-05-06; [修回日期] 2013-06-09

[作者简介] 蔡岳鞠, 男, 硕士, 医师。

[通信作者] 宋燕燕, 主任医师。

容易发生压力被动性脑血流,导致脑组织供氧供血不足,加上感染等因素,可导致神经功能受损,报道指出VLBWI中5.0%~15.0%长大后遗留有严重的神经系统缺陷,其中10%左右发生脑性瘫痪,25%~50%表现为轻度神经发育障碍,严重影响患儿的运动、认知及学习能力^[2]。近年来,研究发现促红细胞生成素(EPO)对中枢神经系统具有保护及修复作用,可有效减轻神经功能受损,改善预后,降低伤残率^[3]。但大多数研究主要集中在动物实验方面,临床研究相对较少,故本研究通过前瞻性研究VLBWI生后早期给予重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rhEPO)治疗,观察其对预防及改善患儿神经系统功能受损的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

选取2008年1月至2011年4月在我院出生并于新生儿重症监护中心(NICU)住院的VLBWI 78例为研究对象,男42例,女36例。所有患儿入住NICU后在尚未进行任何影像学检查前立即由医生与家长进行rhEPO治疗知情同意告知,避免家人根据患儿神经系统受损的严重程度而影响其选择,告知的内容则包括:VLBWI发生脑损伤的风险,脑损伤后遗症对患儿的影响, rhEPO对脑损伤的防护作用及rhEPO的安全性。家长自由选择,同意使用rhEPO者列为治疗组(35例),不同意使用者为对照组(43例),该研究已获得医院医学伦理委员会批准并由家长签署知情同意书。两组胎龄、出生体重、Apgar评分、住院期间合并症比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表1。

纳入标准:(1)在我院出生,生后2h内入住NICU;(2)胎龄 ≤ 34 周;(3)出生体重 >1000 g且 ≤ 1500 g;(4)排除死亡病例、重度窒息、先天性畸形、遗传代谢性等疾病。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组均按早产儿常规进行对症支持,治疗组在患儿入住NICU后2~3h(生后4~5h)内即开始使用rhEPO[麒麟鲲鹏(中国)生物药业有限公司制剂生产,国药准字:S20010075]250 IU/kg,静脉注射,每周3次,共4周^[4],期间监测血红蛋白 ≤ 220 g/L。

1.2.2 评估内容 所有患儿纠正胎龄40周时行新生儿神经行为检测(NBNA),纠正胎龄3月、6月、

12月分别进行Gesell发育量表的评估,纠正胎龄6月时分别比较两组患儿脑干诱发电位(auditory brainstem response, ABR)及头颅B超异常率(观察是否存在脑室内出血未完全吸收、脑室增大、脑萎缩及脑积水等),所有患儿均由专人随访至1岁。

1.3 统计学分析

应用SPSS 16.0对资料进行统计分析,计量资料用均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间均数比较采用 t 检验;计数资料采用百分率(%)表示,组间率的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 两组患儿基本情况比较 ($\bar{x} \pm s$)或[例(%)]

基本情况	对照组 (n=43)	治疗组 (n=35)	$t/(\chi^2)$ 值	P值
胎龄(周)	30.1 $\pm$ 1.5	29.8 $\pm$ 1.5	0.68	>0.05
出生体重(g)	1306 $\pm$ 108	1297 $\pm$ 107	0.34	>0.05
Apgar评分(分)				
1 min	7.9 $\pm$ 1.3	8.1 $\pm$ 1.2	0.71	>0.05
5 min	8.6 $\pm$ 0.6	8.8 $\pm$ 0.6	1.63	>0.05
机械通气	25(58)	20(57)	(0.008)	>0.05
住院期间的合并症				
NEC	5(12)	3(9)	(0.005)	>0.05
NRDS	22(51)	15(43)	(0.534)	>0.05
BPD	8(19)	5(14)	(0.259)	>0.05
PDA	14(33)	10(29)	(0.144)	>0.05
PFO	15(35)	12(34)	(0.003)	>0.05
IVH/PVL	6(14)	4(11)	(0.11)	>0.05
败血症	5(12)	3(9)	(0.005)	>0.05
电解质紊乱	31(72)	25(71)	(0.004)	>0.05

注: NEC: 新生儿坏死性小肠结肠炎; NRDS: 新生儿呼吸窘迫综合征; BPD: 支气管肺发育不良; PDA: 动脉导管未闭; PFO: 卵圆孔未闭; IVH/PVL: 脑室内出血/脑室周围白质软化。

2 结果

2.1 患儿存活及随访情况

治疗组患儿住院期间死亡1例,死亡原因为NEC(Ⅲ期),对照组住院期间死亡2例;出院后能定期在高危儿门诊随访到纠正胎龄3月的患儿共有72例,失访3例(治疗组1例,对照组2例);至纠正胎龄6月,失访6例(治疗组3例,对照组3例);至纠正胎龄1岁时,失访10例(治疗组4例,对照组6例),随访期间没有死亡病例。

2.2 NBNA评分结果

纠正胎龄40周治疗组的NBNA评分为38.4 $\pm$ 1.2分,对照组为36.7 $\pm$ 0.9分,治疗组NBNA评分明显高于对照组,差异具有统计学意义($t=5.57$, $P<0.05$)。

2.3 ABR 检查结果

纠正胎龄3月时治疗组ABR异常率为49% (16/33), 对照组为51% (20/39), 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.056$, $P=0.81$); 纠正胎龄6月时治疗组ABR异常率为23% (7/30), 对照组为47% (17/36), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=4.01$, $P=0.04$)。

2.4 头颅B超结果

治疗组纠正胎龄6月时头颅B超异常率为30% (9/30), 对照组为58% (21/36), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=5.29$, $P=0.02$)。

2.5 Gesell 发育量表评分情况

纠正胎龄3月时治疗组的适应能力优于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 纠正胎龄6月时的大运动、适应能力、社交能力优于对照组, 差异亦具有统计学意义 (均 $P<0.05$); 纠正胎龄12月时的大运动、适应能力、精细动作、社交能力、语言明显优于对照组, 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表2~4。

表2 两组生后3月Gesell评估比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	大运动	适应能力	精细动作	社交行为	语言
对照组	39	74 ± 17	66 ± 19	75 ± 16	70 ± 19	74 ± 16
治疗组	33	77 ± 12	78 ± 9	76 ± 8	73 ± 13	74 ± 6
<i>t</i> 值		0.78	3.04	0.24	0.79	0.17
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表3 两组生后6月Gesell评估比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	大运动	适应能力	精细动作	社交行为	语言
对照组	36	88 ± 10	83 ± 16	80 ± 23	89 ± 12	94 ± 11
治疗组	30	95 ± 13	95 ± 18	82 ± 4	98 ± 13	92 ± 12
<i>t</i> 值		2.29	2.67	0.50	2.89	0.74
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05

表4 两组生后12月Gesell评估比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	大运动	适应能力	精细动作	社交行为	语言
对照组	30	92 ± 14	93 ± 13	87 ± 8	94 ± 10	98 ± 13
治疗组	26	102 ± 13	106 ± 17	96 ± 7	106 ± 14	109 ± 13
<i>t</i> 值		3.01	3.50	4.70	3.65	3.27
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.6 生后第1周内血红蛋白、红细胞压积情况

两组生后第1天、第3天、第7天的血红蛋白、红细胞压积差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$), 均未见红细胞增多症。

2.7 两组视网膜病变、血管瘤发生率比较

治疗组早产儿视网膜病变 (ROP) 发生率为

23% (8/35), 其中I期ROP 4例, II期ROP 3例, III期ROP 1例; 对照组为28% (12/43), 其中I期ROP 5例, II期ROP 5例, III期ROP 2例, 两组总发生率及各期发生率比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$); 治疗组血管瘤发生率为9% (3/35), 对照组为2% (1/43), 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.53$, $P=0.45$)。

3 讨论

VLBWI由于胎龄小, 出生体重低, 脑部发育不成熟, 容易受到宫内宫外不良因素如缺氧、感染等的影响, 宫内窒息及生后抢救的发生率远比足月儿要高, 临床上常表现为神经系统功能受损, 从而引起一系列神经后遗症的发生, 国外研究指出, 对早产儿过早的干预刺激、过度的训练可对中枢神经系统产生不利的影响^[5]。因此, 对发育未成熟的VLBWI, 特别是发生脑损伤的患儿, 在纠正胎龄40周前, 难以进行干预性训练。现阶段的治疗及预防方法均难以取得令人满意的效果。

近年来, 大量的动物和临床研究发现EPO除了作为造血因子, 广泛用于早产儿贫血的治疗外, 在非造血系统尤其是中枢神经系统中具有神经保护的作用^[6-9]。Brown等^[10]通过对出生体重<1500g, 胎龄≤30周的366例VLBWI进行智力测试研究, 结果发现了EPO治疗与高智力发育指数 (MDI) 分数具有相关性。对生后3d内的早产儿早期给予人EPO, 研究其对早产儿神经系统的保护作用, 其长、短期疗效较好而且长期随访没有出现明显副作用^[11-12]。同样, Neubauer等^[13]对出生后1周的超低出生体重儿 (ELBW) 给予EPO治疗, 并在10~13岁时与对照组进行神经智能发育比较, 发现EPO治疗组的总体发育评估分数明显高于对照组 (55% vs 39%)。本研究中治疗组的NBNA分数及后期的ABR及头颅B超检查结果均明显优于对照组, 说明rhEPO能促进患儿神经系统症状早期恢复, 减少或减轻神经系统损伤, 改善预后; 治疗组纠正胎龄3月、6月、12月时的Gesell发育评分均较对照组要好, 提示rhEPO可改善VLBWI的认知、运动及语言能力, 促进患儿智能的发育, 对神经系统具有一定的保护作用, 结果与相关文献报道相似^[4], 此外, 所有患儿在随访期间并未发现1例脑瘫患儿, 而早产儿脑白质损伤特别是脑室周围白质软化 (PVL) 是导致患儿脑瘫的主要因素, 但本研究中两组患儿发生脑损

伤的例数较少,加上出院后定期的随访,可能与未见脑瘫发生有关。

在给予rhEPO后,两组患儿生后第1周末未见明显红细胞增多症的发生,提示rhEPO在早产儿中具有一定的安全性,但有文献报道EPO可能会增加早产儿ROP和血管瘤的发病率,Ohlsson等^[14]研究发现早期使用rhEPO会增加ROP的发生率及加重其程度($\geq$ Ⅲ期),而晚期使用rhEPO并未发现这些情况。但Brown等^[15]却认为使用rhEPO的时间越晚,发生ROP的风险越大,本研究中早期给予rhEPO治疗后,治疗组与对照组总的ROP发生率及各期ROP发生率比较差异均无统计学意义,原因可能与用药剂量及治疗时间窗有关。Zaffanello等^[16]对3例早产儿给予3或4周的rhEPO治疗后发现患儿发生了血管瘤,其机制可能与血管内皮细胞表达EPO受体,EPO具有促进血管生长和血管内皮细胞的增殖分化有关。而在本研究中,治疗组血管瘤的发病例数稍多于对照组,但两组比较差异无统计学意义。而且由于血管瘤是婴儿期最常见的血管良性新生物,其在早产儿中的发病率高达13%^[16],故尚很难说明血管瘤是由EPO引起的。

总之,早期应用rhEPO可明显改善VLBWI的预后,减少或减轻神经系统后遗症的发生。虽本研究中未见明显不良反应,但EPO作为一种新的神经营养治疗药物,还需多中心、大样本的临床研究进一步证实。

[参 考 文 献]

- [1] Hahn WH, Chang JY, Chang YS, Shim KS, Bae CW. Recent trends in neonatal mortality in very low birth weight Korean infants: in comparison with Japan and the USA[J]. J Korean Med Sci, 2011, 26(4): 467-473.
- [2] 邵肖梅. 早产儿脑损伤和脑性瘫痪[J]. 实用儿科临床杂志, 2003, 18(3): 163-165.
- [3] Kumral A, Baskin H, Gokmen N, Yilmaz O, Genc K, Genc S, et al. Selective inhibition of nitric oxide in hypoxic-ischemic brain model in newborn rats: is it an explanation for the protective role of erythropoietin[J]. Biol Neonate, 2004, 85(1): 51-54.
- [4] 何金水, 黄仲玲, 杨鸿, 翁开枝, 朱少波. 早期应用 rhu-EPO 对早产儿神经行为发育的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2008, 10(5): 586-588.
- [5] Anand KJ. Clinical importance of pain and stress in preterm neonates[J]. Biol Neonate, 1998, 73(1): 1-9.
- [6] Kim SS, Lee KH, Sung DK, Shim JW, Kim MJ, Jeon GW, et al. Erythropoietin attenuates brain injury, subventricular zone expansion, and sensorimotor deficits in hypoxic-ischemic neonatal rats[J]. Korean Med Sci, 2008, 23(3): 484-491.
- [7] Sun Y, Calvert JW, Zhang JH. Neonatal hypoxia/ischemia is associated with decreased inflammatory mediators after erythropoietin administration[J]. Stroke, 2005, 36(8): 1672-1678.
- [8] 李宇阳, 李玖军. 促红细胞生成素对早产儿脑损伤神经行为的影响[J]. 中国小儿急救医学, 2011, 18(1): 47-49.
- [9] 周翔, 韩静, 罗小燕. 早期促红细胞生成素对早产儿脑损伤的保护作用研究[J]. 医学信息, 2011, 24(6): 2574-2575.
- [10] Brown MS, Eichorst D, Lala-Black B, Gonzalez R. Higher cumulative doses of erythropoietin and developmental outcomes in preterm infants[J]. Pediatrics, 2009, 124(4): e681-e687.
- [11] Juul SE, McPherson RJ, Bauer LA, Ledbetter KJ, Gleason CA, Mayock DE. A phase I / II trial of high-dose erythropoietin in extremely low birth weight infants: pharmacokinetics and safety[J]. Pediatrics, 2008, 122(2): 383-391.
- [12] Fauchere JC, Dame C, Vonthein R, Koller B, Arri S, Wolf M, et al. An approach to using recombinant erythropoietin for neuroprotection in very preterm infants[J]. Pediatrics, 2008, 122(2): 375-382.
- [13] Neubauer AP, Voss W, Wachtendorf M, Jungmann T. Erythropoietin improves neurodevelopmental outcome of extremely preterm infants[J]. Ann Neurol, 2010, 67(5): 657-666.
- [14] Ohlsson A, Aher S. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 12(9): CD004863.
- [15] Brown MS, Baron AE, France EK, Hamman RF. Association between higher cumulative doses of recombinant erythropoietin and risk for retinopathy of prematurity[J]. J AAPOS, 2006, 10(2): 143-149.
- [16] Zaffanello M, Franchini M, Rugolotto S. Recombinant human erythropoietin might induce strawberry haemangiomas in very-low-birthweight preterm infants[J]. Acta Paediatr, 2003, 92(11): 1353-1354.

(本文编辑:王庆红)