

·论著·

早期药物干预对围生期重度窒息 新生儿脑损伤程度的影响

周伟,赖剑蒲,吕回,陆玲,赵宁,黄晓虹

(广州市儿童医院新生儿科,广东 广州 510120)

[摘要] 目的 探讨纳洛酮、肝素和复方丹参注射液等联合早期干预对围生期重度窒息新生儿脑损伤程度的影响。方法 180例重度窒息复苏后的新生儿随机分为4组:常规治疗组(A组)45例,即在对症支持处理的基础上使用脑活素和胞二磷胆碱治疗;纳洛酮治疗组(B组)45例,在常规治疗基础上加用纳洛酮;丹参治疗组(C组)45例,在常规治疗基础上加用复方丹参注射液治疗;多药联合治疗组(D组)45例,在常规治疗的基础上尽早(生后6h内)应用纳洛酮、肝素和复方丹参注射液等联合治疗。观察和比较各组惊厥的发生和病死率,缺氧缺血性脑病(HIE)的临床分度和行为神经评分测定。结果 D组与A组或B、C组比较,前者的惊厥及重度HIE的发生率均明显低于后者(惊厥发生率A、B、C、D组分别为66.7%,44.4%,53.3%,35.6%, $P < 0.05$;重度HIE发生率A、B、C、D组分别为53.3%,37.8%,42.2%,26.7%, $P < 0.05$)。生后7~8d和12~14d行为神经评分 < 35 分者所占百分比前者亦明显低于后者(生后7~8dA、B、C、D组分别为74.3%,50.0%,47.5%,25.6%, $P < 0.05$;生后12~14d分别为57.1%,35.0%,32.5%,14.0%, $P < 0.05$),前者的病死率亦较低。结论 对围生期重度窒息的新生儿,在对症支持治疗基础上尽早使用纳洛酮、肝素和复方丹参注射液等,能显著减轻缺氧缺血性脑损伤程度。

[关键词] 窒息;脑损伤;纳洛酮;肝素;丹参;新生儿

[中图分类号] R722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2002)06-0462-04

Effect of Early Medication Intervention on Neonatal Brain Damage Following Severe Perinatal Asphyxia

ZHOU Wei, LAI Jian-Pu, LV Hui, et al.

Department of Neonatology, Guangzhou Children's Hospital, Guangzhou 510120, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of early intervention with naloxone, heparin and radix salviae miltorrhizae (a Chinese patent medicine improving blood circulation) on brain damage in the newborn following severe perinatal asphyxia. **Methods** One hundred and eighty neonates with severe perinatal asphyxia were randomly assigned into four groups (45 cases each group): Group A received routine treatment (using cerebrolysin and citicoline); besides routine treatment, Group B, Group C and Group D were given naloxone, radix salviae miltorrhizae and the combination of naloxone, heparin and radix salviae miltorrhizae, respectively. The incidence of convulsion and the mortality were observed; the degree of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) was evaluated; and the Neonatal Behavioral Neurological Assessment (NBNA) was done in all groups. **Results** The incidence of convulsion and severe HIE was significantly lower (35.6% and 26.7%) in Group D compared with that of Group A, B or C (66.7%, 44.4%, 53.3%; 53.3%, 37.8%, 42.2%) ($P < 0.05$). The percentage of the cases whose NBNA marks were less than 35 at 7-8 d (25.6%) and 12-14 d (14.0%) after birth in Group D was much lower than that in Group A, B or C (74.3%, 50.0%, 47.5%; 57.1%, 35.0%, 32.5%) ($P < 0.05$). The mortality of Group D was also lower. **Conclusions** Besides routine treatment, combination of naloxone, heparin and radix salviae miltorrhizae as early as possible after resuscitation can markedly reduce the degree of hypoxic-ischemic brain damage.

Key words: Asphyxia; Brain damage; Naloxone; Heparin; Radix salviae miltorrhizae; Neonate

围生期窒息所致新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是造成新生儿死亡和儿童伤残的主要原因之一。随着围产医学的发展及新生儿重症监护病房(NICU)的建立,新生儿 HIE 的病死率已显著降低,但存活者永久性脑功能缺陷的发生率仍较高。因此,近年来我们对重度窒息新生儿复苏后尽早采用纳洛酮、肝素、复方丹参等多种药物联合进行干预,以期减轻脑损伤程度,报道如下。

1 资料和方法

1.1 对象

1998 年 8 月至 2001 年 8 月我科 NICU 收治的 180 例重度窒息新生儿,即生后 1 min Apgar 评分 0~3 分,生后 5 min Apgar 评分仍低于或等于 7 分,并排除由于药物等因素引起新生儿呼吸抑制而致 Apgar 评分低者。均为足月儿,胎龄 37~42 周,出生体重 2.5~4.5 kg,均系生后 6 h 内转入 NICU,入院时无明显的深昏迷、呼吸浅慢、不规则,瞳孔散大或缩小、对光反应消失,频繁惊厥等脑干症状。患儿随机分为 4 组:常规治疗组 45 例,男 25 例,女 20 例;纳洛酮治疗组 45 例,男 27 例,女 18 例;丹参治疗组 45 例,男 24 例,女 21 例;多药联合治疗组 45 例,男 25 例,女 20 例。4 组患儿窒息程度、出生体重、胎龄经统计学处理差异无显著性;各组患儿父母职业分布、文化水平、居住环境及家庭状况相仿。

1.2 方法

1.2.1 药物干预措施 4 组均采用相同的支持治疗和对症处理,包括维持血气和 pH 值在正常范围,维持良好的血液灌注,维持血糖在正常高值;控制惊厥、降低颅内压和消除脑干症状。多药联合治疗组在上述基础上,于入院后即给予复方丹参注射液每天 2~3 ml/kg,稀释后静脉滴注,连用 7~14 d;纳

洛酮 0.1 mg/kg,静脉注射,随后改为每小时 0.05 mg/kg 静滴,持续 4~6 h,连用 7 d;肝素 50 U/kg,8~12 h 1 次,连用 2~3 d;生后 24 h 起加用胞二磷胆碱 125 mg/d 和脑活素 5 ml/d,静脉滴注,连用 10~14 d。常规治疗组在上述支持对症处理的基础上,于生后 24 h 加用胞二磷胆碱和脑活素(用法同上)。纳洛酮治疗组在常规治疗基础上加用纳洛酮(用法同上)。丹参治疗组在常规治疗基础上加用复方丹参注射液治疗(用法同上)。

1.2.2 监测与评价指标 每天检测体温、呼吸、心率、意识状态、原始反射和肌张力。在生后 72 h 左右进行 HIE 的临床分度^[1];7~10 d 行头颅 CT 检查并分度^[1];7~8 d 及 12~14 d 进行新生儿行为神经测定(NBNA)评分^[2]。

1.3 统计学处理

各组间的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 临床经过及治疗结果

不同治疗的 4 组,其疾病的演变过程和临床特点明显不同。多药联合治疗组或纳洛酮治疗组与常规治疗组比较,惊厥发生率均显著降低($\chi^2 = 8.715, P < 0.01$; $\chi^2 = 4.500, P < 0.05$);前两组的机械通气率亦显著低于后者($\chi^2 = 7.571, P < 0.01$; $\chi^2 = 4.447, P < 0.05$)。纳洛酮治疗组或丹参治疗组重度 HIE 的发生率与常规治疗组比较,差异无显著性意义($\chi^2 = 2.195, P > 0.05$; $\chi^2 = 1.113, P > 0.05$),两组的病死率与常规治疗组比较,差异亦无显著性意义($\chi^2 = 2.000, P > 0.05$);而多药联合治疗组的重度 HIE 发生率及病死率低于常规治疗组,差异均具显著性意义($\chi^2 = 6.667, P < 0.01$; $\chi^2 = 4.712, P < 0.05$)。4 组间轻/中度 HIE 发生率差异无显著性意义。($P > 0.05$)见表 1。

表 1 不同治疗组的临床经过及治疗结果比较

Table 1 Effect of early medication intervention on brain damage following severe perinatal asphyxia						(例, %)
组别	例数	惊厥	机械通气	HIE 临床分度		死亡
				轻/中度	重度	
常规治疗组	45	30(66.7)	27(60)	21(46.7)	24(53.3)	10(22.2)
纳洛酮治疗组	45	20(44.4) ^b	17(37.8) ^b	28(62.2)	17(37.8)	5(11.1)
丹参治疗组	45	24(53.3)	22(48.9)	26(57.8)	19(42.2)	5(11.1)
多药联合治疗组	45	16(35.6) ^a	14(31.1) ^a	33(73.3)	12(26.7) ^a	2(4.4) ^b

注: a 与常规治疗组比较 $P < 0.01$; b 与常规治疗组比较 $P < 0.05$

2.2 治疗后不同时间行为神经评分比较

多药联合治疗组、丹参治疗组及纳洛酮治疗组生后 7~8 d 的 NBNA 评分 <35 分者所占百分比低于常规治疗组,差异均具有显著性意义 ($\chi^2 = 18.356, P < 0.01$; $\chi^2 = 5.580, P < 0.05$; $\chi^2 = 4.642, P < 0.05$); 上述 3 组在生后 12~14 d NBNA 评分 <35 分者所占百分比低于常规治疗组,

差异亦均具有显著性意义 ($\chi^2 = 18.354, P < 0.01$; $\chi^2 = 5.662, P < 0.05$; $\chi^2 = 4.601, P < 0.05$)。多药联合治疗组 NBNA 评分 <35 分者所占百分比与丹参治疗组或纳洛酮治疗组比较,差异亦具显著性意义 (生后 7~8 d: $\chi^2 = 4.314, P < 0.05$; $\chi^2 = 5.281, P < 0.05$ 。生后 12~14 d: $\chi^2 = 4.295, P < 0.05$; $\chi^2 = 5.316, P < 0.05$)。见表 2。

表 2 治疗后不同时间各组的行为神经评分比较

Table 2 NBNA scores in the four groups

(例, %)

组别	例数	7~8 d		12~14 d	
		<35 分	≥35 分	<35 分	≥35 分
常规治疗组	35	26(74.3)	9(25.7)	20(57.1)	15(42.9)
纳洛酮治疗组	40	20(50.0) ^b	20(50.0)	13(35.0) ^b	27(65.0)
丹参治疗组	40	19(47.5) ^b	21(52.5)	12(32.5) ^b	28(67.5)
多药联合治疗组	43	11(25.6) ^{a,c}	32(74.4)	5(14.0) ^{a,c}	38(86.1)

注: a 与常规治疗组比较 $P < 0.01$; b 与常规治疗组比较 $P < 0.05$; c 与丹参治疗组或纳洛酮治疗组比较 $P < 0.05$

2.3 头颅 CT 检查

按照 CT 检查脑白质低密度分布范围,生后 7~10 d 多药联合治疗组轻度与中、重度改变者分别为 28 例(65.1%)、15 例(34.9%);常规治疗组、丹参治疗组及纳洛酮治疗组分别为 12 例(34.3%)、23 例(65.7%)、18 例(45.0%)、22 例(55.0%)及 18 例(45.0%)、22 例(55.0%)。多药联合治疗组中、重度改变者所占百分率明显低于其它 3 组 ($P < 0.05$)。

3 讨论

临床观察到,在新生儿产时窒息造成的短暂缺氧缺血损伤,复苏后短时间内相对正常,而于数小时后病情进一步加重、出现迟发性脑损伤的表现。现已证实缺氧缺血后迟发性脑损伤以细胞凋亡为主。由于细胞凋亡通常自缺氧缺血后 6~12 h 开始^[3],因此,在围生期窒息复苏后尽早采取综合性干预措施有可能阻断或减轻凋亡过程,从而减轻脑损伤程度,减少或避免产生神经后遗症。

能量代谢障碍是脑缺氧缺血后最早产生的病理生理改变,随后发生一系列“瀑布”反应如氧自由基生成增加、细胞内钙超载以及兴奋性氨基酸毒性作用等,并激活一系列细胞死亡相关基因,促使受损神经细胞趋向死亡。由于引起脑缺氧缺血损伤的机制十分复杂,故治疗不能仅针对某一方面采用某一种药物,而必须全面考虑发病机制的多个环节,采取综

合措施。现已证实,胞二磷胆碱可抑制生物膜重要组成部分的卵磷脂的分解,防止游离脂肪酸升高,保护脑细胞免受缺血损害,并可恢复脑缺血后损害的膜结构的完整性。脑活素是一种由动物脑组织提取的含有多种必需氨基酸、非必需氨基酸及低分子肽的混合物,可越过血脑屏障进入脑细胞中,作用于蛋白质合成并影响其呼吸链,具有抗缺氧能力,改善糖代谢,并可激活腺苷酸环化酶系统。通过以上机制来减轻缺氧缺血后脑细胞损伤,对缺氧神经元有一定的保护作用。由于脑活素和胞二磷胆碱能兴奋神经细胞、增加其氧耗,故一般在生后 24 h 才开始应用。根据缺氧缺血脑损伤的发生机制,它们的保护作用是有限的。因而,我们对于重度窒息复苏后的新生儿,在上述基础上尽早加用纳洛酮、肝素和复方丹参注射液治疗。纳洛酮能使血清 β 内啡肽降低,减轻缺氧性损伤的脑水肿,增加缺氧后的脑灌注压和脑血流量,并能减轻中、重度 HIE 的并发症如中枢性呼吸衰、惊厥等^[4]。而丹参具有很强的抗脂质过氧化和清除自由基的作用;并可明显抑制细胞钙超载、阻滞钙离子内流,同时能减少脑细胞兴奋性氨基酸释放;改善脑血流灌注和脑血流自动调节机制;改善微循环、抑制血栓形成,从而减轻脑损伤^[5]。国内已有较多采用纳洛酮或复方丹参注射液治疗新生儿 HIE 的报道^[6],本研究结果亦表明,纳洛酮或丹参治疗组的行为神经评分与常规治疗组比较得到更明显的改善。研究发现多数重度窒息新生儿都存在以高凝为主的早期 DIC,而体内微血栓形成又成为

多器官功能衰竭重要的病理学基础,因此对重度窒息的危重新生儿提倡早期使用微剂量肝素^[7]。从本研究结果可以看出,多药联合早期治疗组与只用纳洛酮或复方丹参注射液治疗组或常规治疗组比较,其惊厥、重度 HIE(包括头颅 CT 呈中、重度改变者)的发生率均显著降低,生后 7~8 d 和 12~14 d 的行为神经评分 < 35 分者所占百分比前者亦明显低于后者,说明多药联合早期干预能起到更好的脑保护作用。多药联合治疗组的病死率亦显著低于其他各组。本研究还显示,纳洛酮的使用明显减少了机械通气率。目前主张,重度 HIE 出现脑干症状时宜及早应用纳洛酮^[8]。我们认为,重度窒息复苏后尽早使用,效果可能更好。另外,研究结果也表明,头颅影像学改变程度与临床表现并不完全一致,在临床工作中应注意将影像学改变与临床表现相结合来判断疾病的严重程度与预后。

以上研究提示,对于围生期重度窒息新生儿,在对症支持治疗基础上尽早使用纳洛酮、肝素和复方丹参注射液等,能有效阻断 HIE 的发生发展,减轻

缺氧缺血脑损伤,降低患儿病死率、致残率,提高患儿存活质量。

[参 考 文 献]

- [1] 韩玉昆. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断依据和临床分度 [J]. 中国实用儿科杂志, 2000, 15(6): 379 - 380.
- [2] 鲍秀兰,虞人杰,李着算. 150 例正常新生儿神经行为测定和评价 [J]. 实用儿科杂志, 1988, 3(2): 83 - 85.
- [3] 周伟,吴圣楣,陈惠金,等. 新生大鼠脑缺氧缺血后迟发性细胞死亡的研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2000, 2(4): 256 - 259.
- [4] 祝益民. 纳洛酮在儿科急救中的应用 [J]. 中国实用儿科杂志, 1999, 14(11): 643 - 644.
- [5] 王晓蕾. 丹参注射液在新生儿缺氧缺血性脑病治疗中的应用 [J]. 中国实用儿科杂志, 2000, 15(6): 333 - 334.
- [6] 葛桂芝,刘海樱. 纳洛酮治疗中重度新生儿缺氧缺血性脑病的疗效观察 [J]. 中国当代儿科杂志, 2000, 2(2): 114 - 116.
- [7] 专家座谈会. 胎儿窘迫与宫内复苏新生儿窒息的诊断与急救 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2000, 16(1): 3 - 20.
- [8] 韩玉昆,许植之,虞人杰. 新生儿缺氧缺血性脑病治疗方案(试行稿) [J]. 中国实用儿科杂志, 2000, 15(6): 381 - 382.

(本文编辑:俞燕)

(上接第 461 页)

- [6] Valdes AM, Wolfe ML, Tate HC, et al. Association of traditional risk factors with coronary calcification in persons with a family history of premature coronary heart disease: the study of the inherited risk of coronary atherosclerosis [J]. J Investig Med, 2001, 49(4): 353 - 361.
- [7] Leander K, Hallqvist J, Reuterwall C, et al. Family history of coronary heart disease, a strong risk for myocardial infarction in-

teracting with other cardiovascular risk factors: results from the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP) [J]. Epidemiology, 2001, 12(2): 215 - 21.

- [8] Ciampi A, Courteau J, Niyonsenga T, et al. Family history and the risk of coronary heart disease: comparing predictive models [In Process Citation][J]. Eur J Epidemiol, 2001, 17(7): 609 - 620

(本文编辑:俞燕)