

新生儿缺氧缺血性脑病诊断与治疗的现状

母得志,夏斌

(四川大学华西第二医院儿科,四川 成都 610041)

[中图分类号] R722 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2007)04-0289-04

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是儿科常见难治危重症之一,可导致严重的神经系统后遗症。因此,HIE一直是新生儿疾病的研究重点。本文对目前新生儿HIE的诊断治疗现状作一简要述评。

1 HIE 的诊断

目前新生儿HIE的诊断仍以临床表现为主要依据。HIE是围生期缺氧窒息的并发症,因此窒息是HIE的必备条件,在缺氧窒息基础上出现的中枢神经系统症状体征才可诊断HIE。从1989年至今,中华医学会儿科分会新生儿学组前后3次制定了新生儿HIE的诊断标准,2004年第3次标准对缺氧窒息做出了更加严格的界定并引入了脐动脉血气指标($\text{pH} < 7.00$),同时明确指出该标准仅适用于足月儿^[1]。

与足月儿不同,早产儿缺氧缺血损伤后,脑功能障碍临床表现极不明显,胎龄越小的早产儿,其脑功能异常的界定越困难。这对于临床诊断早产儿脑损伤,尤其是如何早期发现早产儿脑损伤提出了巨大的挑战。目前早产儿脑损伤主要依靠影像学检查来判断,尚没有相应的临床诊断标准^[2]。

影像学检查一直是新生儿HIE诊断的重要手段。但应注意,不同的检查手段有其相应的最适时间和适应证,如MRI的弥散成像(DWI)在生后1d即可发现病变,颅脑B超对早产儿脑室周围白质软化及脑室出血的检出敏感,而CT检查在生后4~7d进行,则具有更高的特异性。因此,临床上应根据患儿的具体情况选择相应的检查手段^[1]。

随着近年对新生儿HIE认识的不断深入,人们逐渐认识到尽早诊断和早期干预的重要性,这对目

前的诊断标准也提出了进一步的挑战。近年研究发现神经细胞的特异性蛋白质,如神经元特异性烯醇化酶(NSE)、蛋白S-100B等,在神经细胞损伤后会立即释放到血液中,因此这些血生化指标可以作为神经细胞损伤早期的评判依据。另外脑电图的新技术如振幅整合脑电图(amplitude-integrated electroencephalogram, aEEG)在新生儿的应用也为早期判断脑损伤提供了有益的手段。

综上所述,迄今国内外尚无统一的HIE诊断标准,在当前缺乏具有高度敏感性和特异性诊断手段的情况下,强调以临床表现为主并采用影像学、血生化以及脑电图等多项指标进行综合评价,尽量做到早期诊断。

2 HIE 的治疗

目前尚未有公认确切疗效的神经保护药物用于临床,当前所有的药物治疗,除了用于急救的以外,均为经验性的,在临床中不能肯定有效。临床采用早期、综合、持续治疗和严密随访的原则,并在窒息复苏、早期治疗的时间窗、神经保护以及促进神经元恢复等方面取得了一定共识。

2.1 正确的窒息复苏是成功治疗的基础

出生窒息多为宫内缺氧的延续,及时复苏可以减轻脑损伤,为HIE的成功治疗奠定基础。复苏的“ABCD”程序已为临床所公认,但对复苏时使用纯氧或空气仍存在争议。目前,窒息复苏时多采用纯氧,但纯氧复苏会引发氧自由基增高,而空气复苏则无此副作用。

研究发现空气复苏与纯氧比较,无论是脑组织的病理改变,生化指标、血气还是血压、脑血流、心率、肺动脉压力、心脏指数及其他器官组织血流动力

[收稿日期]2007-05-07;[修回日期]2007-06-18

[基金项目]国家自然科学基金(30570623),教育部回国人员启动基金(2006331-11-7)。

[作者简介]母得志,男,教授,博士生导师,主攻方向:新生儿疾病。

学、脑电图恢复时间等方面均没有差别。另外,还发现心肌酶学指标,血浆内皮素-1(ET-1)水平等也没有差别^[3]。

大规模的前瞻性临床多中心随机对照实验发现,与使用纯氧比较采用空气复苏的新生儿需要正压通气的时间更短;Apgar评分恢复更快;自主呼吸开始的时间更短且更平稳;心率恢复情况相同;复苏成功率也没有差异^[4-6]。两组患儿生后1周HIE患病率、死亡率无差异,随访24月时患儿的体格发育、精神运动发育无差异;脑瘫和其他神经系统异常发生率也无差异^[7]。上述研究表明,窒息新生儿空气复苏与纯氧复苏短期效果相似,临床上使用纯氧复苏并不比空气优越,而且纯氧复苏可能导致高碳酸血症和增加氧自由基对机体造成潜在损害^[8,9]。因此,我们认为对于多数需要复苏的新生儿使用空气复苏比较安全有效。

2.2 HIE早期治疗的“时间窗”

HIE治疗的“时间窗”一直是临床医生及科学研究者共同关心的问题。对于缺氧缺血(HI)损伤后不同阶段的认识有助于了解HIE治疗的“时间窗”。HI损伤后组织细胞能量及代谢变化分为以下三个不同阶段^[8]:

①原发性细胞损伤阶段(原发性能量衰竭);窒息导致脑血流和氧减少,引起葡萄糖氧化磷酸化障碍、细胞内ATP耗竭、兴奋性氨基酸释放、细胞内 Na^+ 、 Ca^{2+} 、自由基、游离脂肪酸堆积等有害生化级联反应,导致细胞水肿、死亡。②能量恢复阶段(“潜伏期”):窒息复苏后,脑氧合和灌注恢复,细胞内磷酸肌酸和ATP水平迅速或部分恢复,细胞水肿也暂时减轻。③迟发性细胞损伤阶段(继发性能量衰竭):此阶段线粒体功能障碍导致细胞能量代谢发生第2次衰竭,磷酸肌酸/无机磷酸盐比值降低,细胞色素C从线粒体释放到细胞浆,激活蛋白裂解酶caspases的级联反应,促发凋亡。

因此,HI导致的新生儿脑损伤是一个渐进过程,其中最关键的环节是2次能量衰竭,两次能量衰竭之间的“潜伏期”亦就是目前认为最适宜的治疗“时间窗”,是减轻脑损伤的神经保护措施能被成功应用的最佳时期。此间期在动物模型约为6~15h,在人类新生儿约6h^[10,11]。

2.3 缺氧缺血后脑损伤的防治策略

新生儿HI损伤后的防治目标包括:①尽早确认具有脑损伤高危风险的新生儿;②支持治疗保证脑的灌注和营养;③积极干预脑损伤进程。

2.3.1 尽早确认具有脑损伤高危风险的新生儿

HIE的治疗时间窗很短,因此,患儿生后应尽快确定高危风险度以利于尽早干预。早期判断的内容包括:①出生过程中的生命体征异常(胎儿心率异常);②出生时长时间低Apgar评分;③出生时需要复苏(包括插管,胸外心脏按压和/或使用肾上腺素);④胎儿严重窘迫的客观证据(脐动脉 $\text{pH} < 7.0$ 和/或 $\text{BE} < -16 \text{ mmol/L}$);⑤脑功能评估异常,结合aEEG可以提高早期识别高危儿的准确率,减少漏诊率^[12,13]。

2.3.2 支持治疗保证脑的灌注和营养 支持治疗应从窒息复苏后立即开始,目的是保证脑的灌注和营养,防止和减轻继发性脑损伤。治疗内容包括维持血气正常;适量控制液体,维持血压;避免低血糖;治疗惊厥。合理的支持治疗是减少神经系统后遗症的关键。

研究发现,以下4个因素与HIE患儿神经系统异常明显相关:①初期血糖 $\leq 2.2 \text{ mmol/L}$;②脐动脉 $\text{pH} \leq 6.90$;③5分钟Apgar评分 ≤ 5 分;④气管插管和/或心肺复苏。其中初期低血糖是最重要的危险因素,特别是出生时需要复苏或有严重酸血症的患儿。因此,生后应尽早检测和密切监测血糖水平,维持正常血糖^[14]。

HIE是早期新生儿惊厥最常见的原因。尽管惊厥常是脑损伤的表现,但频繁惊厥也会加重脑损伤。研究表明反复惊厥会干扰脑的生长发育也会增加继发癫痫的风险。但在临床上并不是所有惊厥均伴有脑电图异常,对于不伴脑电图异常的惊厥患儿是否应该抗惊厥治疗尚存在争议^[12]。

研究发现^[15]对有HIE高危风险的新生儿在生后1~6h,出现惊厥前预防性使用巴比妥,并不能改变惊厥频率、颅内压和12月龄时的神经系统发育状态,而且会导致血压降低。但另有报道^[16]认为预防性治疗组患儿在3年的随访中神经发育正常的比例高于对照组。因此,目前对于是否预防性使用止惊剂,尚没有统一认识。预防性使用大剂量苯巴比妥的安全性和长期疗效值得更多研究。

2.3.3 积极干预脑损伤进程 HI脑损伤后的干预研究很多,已经在临床应用的方法包括亚低温疗法、高压氧治疗和药物治疗。

2.4 亚低温疗法

低温能降低脑对葡萄糖和氧的代谢速率,减少ATP丢失,预防或改善脑的继发性能量衰竭,从而减少兴奋性神经递质、自由基等的大量聚集,减少神经元凋亡^[17]。动物研究发现,亚低温治疗必须在第2次能量衰竭即继发性脑损伤发生之前开始,如果延

迟至缺血后 8.5 h (惊厥已经开始)才开始亚低温治疗则没有神经保护作用;过短时间的低温仅仅是延迟而不是阻断了 HI 后的神经元死亡,因此亚低温治疗至少应该持续 48 h 以上;有效的神经元保护需要脑温降到 32 ~ 34℃,而且 32℃ 比 34℃ 有更好的神经保护作用。目前新生儿最佳的脑低温程度尚无统一认识,一般以 34℃ 作为目标温度^[18]。

降低脑温的方法有 3 种:头部降温、全身降温和头部降温联合轻度全身降温。目前认为比较理想的方法是头部低温联合轻度全身低温,即头部使用低温帽,同时应用远红外线限制全身降温程度,这样既保证了大脑深部温度降低(33 ~ 34℃),又不至于全身温度过低(34 ~ 35℃)。

目前国际上的临床多中心随机对照研究显示:低温对 aEEG 极重度异常(重度 HIE)的患儿疗效不佳,但能明显降低非极重度 aEEG 改变(中度 HIE)患儿的病死率和伤残率^[19];低温组的死亡及 18 个月时中-重度伤残发生率明显低于常温组^[20]。我国的大型临床多中心随机对照研究初步结果显示低温可以显著降低中度 HIE 患儿的死亡和严重伤残发生率;而对重度 HIE 患儿效果不明显^[21]。

亚低温治疗尚需解决的问题包括低温技术、低温持续时间、最佳靶温度、适应证、治疗时机,另外也需要更长期的预后和安全性评估。

2.5 高压氧治疗

研究发现^[22]高压氧对于新生动物 HI 损伤疗效显著,可降低死亡率,减轻脑组织病理改变,减少神经细胞凋亡。国内也有较多临床研究报道^[23]肯定高压氧对新生儿 HIE 的近期疗效,最近, Liu 等^[24]对 20 篇已报道的高压氧治疗 HIE 的临床观察文献进行 meta 分析,结果显示高压氧治疗能够明显降低 HIE 死亡率和改善神经系统预后,但作者同时指出多数资料质量欠佳。因此,高压氧治疗 HIE 的效果尚有待于多中心研究进一步证实。

2.6 其他探索性的药物治疗

目前根据 HIE 的发病机制研究结果,提出了许多探索性的治疗措施,包括:氧自由基抑制剂和清除剂(如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、别嘌呤醇、别嘌呤二醇、去铁胺等);兴奋性氨基酸拮抗剂[如 dizocilpine (MK-801)、镁剂等];钙通道阻断剂和一氧化氮合成酶(NOS)抑制剂,以及凋亡途径阻断剂和神经生长因子,胰岛素样生长因子-1,促红细胞生成素(EPO)等等。这些药物,在动物试验中有一定的神经保护作用,部分已经开始小规模临床疗效观察,显示有一定疗效,但尚缺乏大规模随机对照研究

证明其确切疗效,其中有些药物因为副作用明显(如钙通道阻断剂)限制了临床应用^[12]。因此,目前尚未在临床推广应用。

2.7 神经干细胞移植

由于中枢神经系统的再生能力低下,损伤后难以完全恢复。因此,目前认为神经干细胞移植可能是一种有效的治疗方法。动物研究证实,移植到脑中的神经干细胞具有很强的再生和迁移能力,能够明显改善 HI 损伤后的大脑病理改变和动物的神经功能^[25]。2005 年海军总医院采用人神经干细胞移植治疗 1 例重度 HIE 患儿。移植后 28 d,患儿的脑细胞代谢明显增强,运动、智能发育显著改善,认为上述结果提示植入细胞存活^[26]。此例人神经干细胞移植为个案报道,而且远期疗效尚待证实。目前使用神经干细胞移植治疗 HIE 仍处于基础研究阶段。

[参 考 文 献]

- [1] 中华医学会儿科分会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(2): 97-98.
- [2] 陈惠金. 早产儿缺氧缺血性脑病诊断标准探讨[J]. 临床儿科杂志, 2004, 22(11): 712-713.
- [3] Corff KE, McCann DL. Room air resuscitation versus oxygen resuscitation in the delivery room[J]. J Perinat Neonatal Nurs, 2005, 19(4): 379-390.
- [4] Ramji S, Rasaily R, Mishra PK, Narang A, Jayam S, Kapoor AN, et al. Resuscitation of asphyxiated newborn with room air or 100% oxygen at birth: a multicenter trial [J]. Indian Pediatr, 2003, 40(6): 510-517.
- [5] Tan A, Schulze A, O'Donnell CPF, Davis PG. Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2005, 18(2): CD002273.
- [6] Davis PG, Tan A, O'Donnell CPF, Schultz A. Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: a systemic review and meta-analysis [J]. Lancet, 2004, 364(9442): 1329-1333.
- [7] Saugstad OD, Ramji S, Irani SF, El-Meneza S, Hernandez EA, Vento M, et al. Resuscitation of newborn infants with 21% or 100% oxygen; follow-up at 18 to 24 months [J]. Pediatrics, 2003, 112(2): 296-300.
- [8] Vento M, Asensi M, Sastre Lloret A, Garcia-Sala F, Vina J. Oxidative stress in asphyxiated term infants resuscitated with 100% oxygen [J]. J Pediatr, 2003, 142(3): 240-246.
- [9] Munkeby BH, Borke WB, Bjornland K, Sikkeland LI, Borge GI, Halvorsen B, et al. Resuscitation with 100% O₂ increases cerebral injury in hypoxic piglets [J]. Pediatr Res, 2004, 56(5): 783-790.
- [10] 邵肖梅. 新生儿缺氧缺血性脑病的亚低温治疗[J]. 中国实用儿科杂志, 2006, 21(9): 647-650.
- [11] Ferriero DM. Timing is everything—delaying therapy for delayed cell death [J]. Dev Neurosci, 2002, 24(5): 349-351.
- [12] Perlman JM. Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury [J]. Clin Ther, 2006, 28(9): 1353-1365.
- [13] Shalak LF, Laptok AR, Velaphi SC, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic

- examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy[J]. *Pediatrics*, 2003, 111 (2):351-357.
- [14] Salhab WA, Wyckoff MH, Laptook AR, Perlman JM. Initial hypoglycemia and neonatal brain injury in term infants with severe fetal acidemia[J]. *Pediatrics*, 2004, 114 (2):361-366.
- [15] Goldberg RN, Moscoso P, Bauer CR, Bloom FL, Curless RG, Burke B, et al. Use of barbiturate therapy in severe perinatal asphyxia: A randomized controlled trial[J]. *J Pediatr*, 1986, 109 (5):851-856.
- [16] Hall RT, Hall FK, Daily DK. High dose phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: A randomized, prospective study with three-year follow-up[J]. *J Pediatr*, 1998, 132 (2):345-348.
- [17] 王来栓, 于立君, 邵肖梅. 亚低温减轻新生大鼠缺氧缺血性脑细胞凋亡的作用及机制研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2007, 9 (1):37-41.
- [18] 邵肖梅. 新生儿缺氧缺血性脑病的亚低温治疗[J]. *中国实用儿科杂志*, 2006, 21(9):647-650.
- [19] Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomized trial[J]. *Lancet*, 2005, 365(9460):663-670.
- [20] Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353 (15):1574-1584.
- [21] 选择性头部亚低温治疗新生儿 HIE 多中心协作组. 亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病临床多中心研究阶段性疗效分析[J]. *中国循证儿科杂志*, 2006, 2 (1):99-105.
- [22] 刘玲, 杨于嘉, 文秋生, 王鸿娟, 王多德. 高压氧治疗对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤模型的保护作用[J]. *实用儿科临床杂志*, 2005, 20(6):531-532.
- [23] 史源, 李华强. 高压氧治疗新生儿缺氧缺血性脑病国内外研究进展[J]. *实用儿科临床杂志*, 2006, 21(14):951-952.
- [24] Liu ZL, Xiong TB, Meads C. Clinical effectiveness of treatment with hyperbaric oxygen for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: systematic review of Chinese literature[J]. *BMJ*, 2006, 333 (7564):374.
- [25] Kim HT, Kim IS, Lim SE, Lee IS, Park KI. Gene and cell replacement via neural stem cells[J]. *Yonsei Med J*, 2004, 45 (Suppl):32-40.
- [26] 栾佐, 尹国才, 胡晓红, 屈素清, 吴南海, 严凤清, 等. 人神经干细胞移植治疗重度新生儿缺氧缺血性脑病一例[J]. *中华儿科杂志*, 2005, 43(8):580-583.

(本文编辑:吉耕中)

· 消息 ·

欢迎订阅《中国当代儿科杂志》

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管,中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),中国科学引文数据库(CSCD)收录期刊和国际权威检索机构美国 MEDLINE、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、美国《化学文摘》(CA)和荷兰《医学文摘》(EM)收录期刊,是《中国医学文摘·儿科学》引用的核心期刊,同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊,并被《中国期刊网》、《中国学术期刊(光盘版)》和《万方数据——数字化网络期刊》全文收录。已被复旦大学、浙江大学、中南大学和中国医科大学等国内著名大学认定为儿科核心期刊。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重,反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有英文论著、中文论著(临床研究、实验研究、儿童保健、疑难病研究)、临床经验、病例讨论、病例报告、社区医师园地、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为双月刊,大16开本,80页,亚光铜版纸印刷,逢双月15日出版,向国内外公开发行人。中国标准刊号:ISSN 1008-8830, CN 43-1301/R。欢迎全国各高等医学院校,各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位,各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价12元,全年72元。邮发代号:42-188。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。本刊从2006年10月1日起,开启了网上稿件远程处理系统,免审稿费,审稿周期短(4~8周)。作者请在线投稿,请登录本刊网站了解详情。

联系地址:湖南省长沙市湘雅路87号《中国当代儿科杂志》编辑部 邮编:410008

电话:0731-4327402 传真:0731-4327922 Email:ddek@vip.163.com

网址:http://www.cjcp.org