

· 临床研究 ·

早期应用 rhu-EPO 对早产儿神经行为发育的影响

何金水, 黄仲玲, 杨鸿, 翁开枝, 朱少波

(福建医科大学附属漳州市医院新生儿科, 福建 漳州 363000)

〔摘要〕 目的 评价重组人类基因促红细胞生成素(rhu-EPO)对早产儿神经行为发育的影响。方法 对44例早产儿(男30例,女14例)随机分为对照组、rhu-EPO治疗组,每组各22例,治疗组于生后第7天予rhu-EPO治疗4周,所有早产儿于纠正胎龄40周行新生儿行为神经检测(NBNA),生后6、12月用Gesell量表法进行神经发育评价。结果 ①治疗组NBNA评分 36.20 ± 0.75 分,高于对照组的 34.40 ± 1.05 分($P < 0.05$);②治疗组Gesell发育量表在生后6月,治疗组精细动作的发育商高于对照组,在生后12月治疗组有3个能区(即大运动、精细动作和语言能区)的发育商高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 早期应用rhu-EPO可促进早产儿神经行为的发育。
[中国当代儿科杂志,2008,10(5):586-588]

〔关键词〕 促红细胞生成素;神经发育;新生儿神经行为评定;Gesell发育量表;早产儿
〔中图分类号〕 R748 **〔文献标识码〕** A **〔文章编号〕** 1008-8830(2008)05-0586-03

Early use of recombinant human erythropoietin promotes neurobehavioral development in preterm infants

HE Jin-Shui, HUANG Zhong-Ling, YANG Hong, WENG Kai-Zhi, ZHU Shao-Bo. Department of Neonatology, Zhangzhou Municipal Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Zhangzhou, Fujian 363000, China (Email: xiaolonghe99@hotmail.com)

Abstract: Objective To evaluate the effect of the early use of recombinant human erythropoietin (rhu-EPO) on neurobehavioral development in preterm infants. **Methods** Forty-four preterm infants (30 males and 14 females) were randomly divided into two groups: Rhu-EPO treatment and untreated control ($n = 22$ each). From postnatal day 7, the Rhu-EPO treatment group received intravenous rhu-EPO (250 IU/kg, 3 times weekly) for 4 weeks. A Neonatal Behavioral Neurological Assessment (NBNA) was performed at 40 weeks of corrected gestational age. A Gesell Development Schedule was used to evaluate neurological development 6 and 12 months after birth. **Results** The NBNA score in the rhu-EPO treatment group (36.20 ± 0.75) was significantly higher than that in the control group (34.40 ± 1.05) at 40 weeks of corrected gestational age ($P < 0.05$). The developmental quotient of fine motor in the rhu-EPO treatment group was significantly higher than that in the control group 6 months after birth ($P < 0.05$). By 12 months after birth, the developmental quotient of gross motor, fine motor and language in the rhu-EPO treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Early use of Rhu-EPO can promote neurobehavioral development in preterm infants.
[Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10 (5):586-588]

Key words: Erythropoietin; Neurological development; Neonatal Behavioral Neurological Assessment; Gesell Development Schedule; Preterm infant

随着围生期救护技术的提高,早产儿的存活率不断地增加,早产儿脑损伤的发病率亦逐年增加。近年来,应用重组人类基因促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rhu-EPO)防治早产儿贫血取得成效^[1]。国外有学者^[2]在中枢神经系统发现EPO及其受体,并在动物模型试验证实EPO发挥神经营养和保护作用^[3]。McPherson等^[4]对15年的研究进行总结,认为EPO对脑损伤有治疗作用,特别是新生儿脑损伤,并指出早期应用EPO可以使

脑损害减轻或避免。本文通过应用rhu-EPO防治早产儿贫血,观察其对早产儿神经行为发育的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2005年9月至2007年3月出生1d内住我院NICU的早产儿,排除先天性疾病、TORCH感染,无早产儿呼吸窘迫综合征,无溶血或严重感染,共44

[收稿日期]2008-03-21;[修回日期]2008-05-27
[作者简介]何金水,男,大学,医师。主攻方向:新生儿专业。

例。按入院的次序随机分为两组,其中治疗组 22 例,男性 16 例,女性 6 例,胎龄 29.4 ± 1.5 周,出生体重 $1\,135 \pm 120$ g;对照组 22 例,男性 14 例,女性 8 例,胎龄 30.2 ± 1.3 周,出生体重 $1\,075 \pm 135$ g,两组研究对象在胎龄、出生体重、性别、5 分钟 Apgar 评分等方面差异无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 治疗组于生后第 7 天开始予 rhu-EPO(采用沈阳三生制药有限责任公司生产 rhu-EPO 益比奥 10 000 IU/mL,国药准字 S20010001)每次 250 IU/kg,每周 3 次,均为静脉注射,疗程 4 周,两组其他处置均按早产儿常规治疗,两者无差异。

1.2.2 评价指标 纠正胎龄 40 周时进行新生儿行为神经测定(NBNA),生后第 6,12 月进行 Gesell 发育量表进行发育评价。以上评价指标均由专人进行且未告知分组情况。

1.3 统计学方法

两组数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,均数比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验,应用 SPSS10.0 软件对临床数据进行统计分析, $P < 0.05$ 差别有统计学意义。

2 结果

2.1 两组早产儿在纠正胎龄 40 周时 NBNA 评分

治疗组早产儿在纠正胎龄 40 周时的 NBNA 评分为 36.20 ± 0.75 分,对照组的 NBNA 评分 34.40 ± 1.05 分,治疗组的 NBNA 评分优于对照组,两组相对比差异有显著性 ($P < 0.05$)。

2.2 两组早产儿 Gesell 发育量表的评价情况

治疗组出生后 6 月在精细运动能区优于对照组(表 1),生后 12 月在大运动、精细运动、语言等 3 个能区优于对照组(表 2)。

表 1 生后 6 月两组 Gesell 发育量表的评价结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	适应能力	大运动	精细动作	语言	社交行为
对照组	22	68.7 ± 5.1	64.7 ± 4.1	69.6 ± 5.1	79.9 ± 6.2	70.3 ± 4.2
治疗组	22	66.4 ± 4.1	66.8 ± 3.5	73.4 ± 4.5	81.5 ± 5.7	68.7 ± 3.7
t		1.65	1.82	2.48	0.91	1.34
P		>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

表 2 生后 12 月两组的 Gesell 发育量表的评价结果

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	适应能力	大运动	精细动作	语言	社交行为
对照组	22	95.3 ± 4.6	99.5 ± 4.7	99.7 ± 5.1	96.3 ± 3.2	104.6 ± 4.6
治疗组	22	96.8 ± 5.1	103.3 ± 6.1	104.8 ± 4.9	99.2 ± 5.2	105.8 ± 3.1
t		1.02	2.13	3.38	2.23	1.01
P		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

3 讨论

近年来的研究表明,EPO 对非造血系统的作用,特别是对神经系统的保护作用越来越受到关注。EPO 做为一种大分子,过去认为不能通过血脑屏障,而有报道^[5,6] rhuEPO 可能通过血脑屏障,且在神经损伤时这种通透性会进一步增加。王迎红等^[7]在对早产儿静脉应用 rhu-EPO 后观察其在脑脊液浓度,证明静脉应用 rhu-EPO 可通过早产儿的血脑屏障。本研究应用 rhu-EPO 静脉注射防治早产儿贫血,治疗组和对照组分别在纠正胎龄 40 周行 NBNA 评分,结果治疗组较对照组高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);生后第 6,12 月对两组进行 Gesell 发育量表评价,数据统计分析显示生后 6 月,治疗组在精细动作能区优于对照组;生后 12 月,大运动、精细动作、语言 3 个能区优于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。因此,我们认为早期应用 rhu-EPO 对早产儿神经行为发育有促进作用,特别在动作、语言、适应能力等方面,而在适应能力、社交行为方面的促进作用两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。早产儿脑损伤主要表现为脑白质损害及颅内出血,其发生除与早产儿自身因素如未成熟脑血管/室管膜解剖缺陷、少突胶质细胞及轴突发育不完善、生长因子等内源性保护因子缺如等有关外,还与感染、缺氧缺血再灌注所导致的炎症反应有关^[8]。有关 EPO 对神经保护和营养机制目前尚未阐明,许多基础研究结果认为 EPO 通过多种机制起神经保护作用。这种保护作用不仅对神经元,而且对缺血缺氧造成内皮细胞和胶质细胞的损害可诱导持续修复作用并保护内皮细胞避免缺血损伤^[9]。EPO 可增加脑内谷胱甘肽过氧化物酶的活性对抗脑神经细胞的氧化应激损害^[10],并减少脑组织炎症细胞的聚集,发挥抗炎反应^[11]。Vitellaro Zuccarello 等^[12]发现 EPO 对脑白质有保护作用,可能与促进少突胶质细胞新髓鞘的形成有关;在试验性卒中后 EPO 可使梗塞区的大脑微血管密度增加改善脑血液动力学^[13]。Sirén 等^[14]研究发现脑损害时脑源性神经生长因子表达增加,认为可能是由于 EPO 治疗增强其合成的结果。此外,Wei 等^[15]研究表明使用 EPO 可能通过控制神经珠蛋白的合成,增加神经细胞对氧的摄取和利用,EPO 能使 Bcl mRNA/Bax mRNA 升高,产生抗细胞凋亡的作用。

总之,rhu-EPO 在预防和治疗早产儿贫血的应用越来越广泛^[16],且未发现严重不良反应的报道,

本研究发现 rhu-EPO 可改善早产儿脑损害的预后,与国外的学者研究结果一致,但做为一种新的神经营养和保护剂,尚需要多中心、大样本的临床研究进一步证实。

[参 考 文 献]

[1] Arif B, Ferhan K. Recombinant human erythropoietin therapy in low-birthweight preterm infants: a prospective controlled study [J]. *Pediatr Int*, 2005, 47(1):67-71.

[2] Juul SE, Anderson DK, Li Y, Christensen RD. Erythropoietin and erythropoietin receptor in the developing human central nervous system[J]. *Pediatr Res*, 1998, 43(1):40-49.

[3] Kutnral A, Ozer E, Yilmaz O, Akhisaroglu M, Gokmen N, Duman N, et al. Neuroprotective effect of erythropoietin on hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats[J]. *Biol Neonate*, 2003, 83(3):224-228.

[4] McPherson RJ, Juul SE. Recent trends in erythropoietin-mediated neuroprotection[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2008, 26(1):103-111.

[5] Brines ML, Ghezzi P, Keenan S, Aguello D, de Lanerolle NC, Cerami C, et al. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(19):10526-10531.

[6] 陈宁,毛健,杜悦. 新生儿缺氧缺血性脑病血清及脑脊液中促红细胞生成素的变化[J]. *中国当代儿科杂志*, 2005, 7(2):107-111.

[7] 王迎红,朱长连. 促红细胞生成素通过早产儿血脑脊液屏障的观察[J]. *实用儿科临床杂志*, 2005, 20(10):1005-1006.

[8] Wu YW, Colford JM. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2000, 284(11):1417-1424.

[9] Chong ZZ, Kang JQ, Maiese K. Erythropoietin is a novel vascular protectant through activation of Akt1 and mitochondrial modulation of cysteine proteases [J]. *Circulation*, 2002, 106(23):2973-2979.

[10] Kumral A, Gonenc S, Acikgoz O, Sonmez A, Genc K, Yilmaz O, et al. Erythropoietin increases glutathione peroxidase enzyme activity and decreases lipid peroxidation levels in hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats[J]. *Biol Neonate*, 2005, 87(1):15-18.

[11] Villa P, Bigini P, Mennini T, Agnello D, Laragione T, Cagnotto A, et al. Erythropoietin selectively attenuates cytokine production and inflammation in cerebral ischemia by targeting neuronal apoptosis[J]. *J Exp Med*, 2003, 198(6):971-975.

[12] Vitellaro Zuccarello L, Mazzetti S, Madaschi L, Bosio P, Gorio A, De Biasi S. Erythropoietin-mediated preservation of the white matter in rat spinal cord injury [J]. *Neuroscience*, 2007, 144(3):865-877.

[13] Wang L, Zhang Z, Wang Y, Zhang R, Chopp M. Treatment of stroke with erythropoietin enhances neurogenesis and angiogenesis and improves neurological function in rats[J]. *Stroke*, 2004, 35(7):1732-1737.

[14] Sirén AL, Radyushkin K, Boretius S, Kammer D, Riechers CC, Natt O, et al. Global brain atrophy after unilateral parietal lesion and its prevention by erythropoietin[J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 2):480-489.

[15] Wei L, Han BH, Li Y, Keogh CL, Holtzman DM, Yu SP. Cell death mechanism and protective effect of erythropoietin after focal ischemia in the whisker-barrel cortex of neonatal rats[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 317(1):109-116.

[16] 谢丹宇,陈运彬,吴婕翎,潘力. 重组人类促红细胞生成素治疗极低出生体重儿贫血的近期疗效观察[J]. *中国当代儿科杂志*, 2002, 4(4):275-278.

(本文编辑:吉耕中)