

论著·临床研究

## 促红细胞生成素治疗新生儿 缺氧缺血性脑病疗效观察

王英娟<sup>1</sup> 潘凯丽<sup>2</sup> 赵晓莉<sup>2</sup> 强欢<sup>2</sup> 成胜权<sup>2</sup>

(1. 榆林市第一医院儿科, 陕西 榆林 719000; 2. 解放军第四军医大学西京医院儿科, 陕西 西安 710032)

**【摘要】目的** 通过对促红细胞生成素(EPO)治疗中度、重度新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)的疗效观察,了解EPO对神经的保护作用及对新生儿HIE预后的影响。**方法** 将70例中、重度HIE新生儿随机分为治疗组(35例)和对照组(35例),其中治疗组中度HIE 22例,重度HIE 13例;对照组中度HIE 24例,重度HIE 11例;同时选取同一时期健康足月儿35例作为正常组。对照组给予常规治疗。除常规治疗外,治疗组给予静脉注射EPO 每日200 IU/kg,每周3次,每6 d查血常规1次,根据血常规结果调整EPO剂量,总疗程为2~4周。所有患儿于28日龄时进行NBNA评分,3月、6月龄时进行智能发育测评(CDCC)。**结果** 治疗组28日龄NBNA评分正常者比例高于对照组( $P < 0.05$ ),但仍低于正常组( $P < 0.01$ )。3月龄CDCC评分(包括MDI、PDI评分)治疗组正常者比例高于对照组( $P < 0.05$ ),但低于正常组( $P < 0.01$ )。6月龄CDCC评分治疗组正常者比例高于对照组( $P < 0.05$ ),治疗组MDI评分正常者比例与正常组相比较,差异无统计学意义,但PDI评分正常者比例仍低正常组( $P < 0.05$ )。**结论** EPO可保护因缺氧缺血损害的神经细胞,促进中、重度HIE新生儿大脑发育。

[中国当代儿科杂志, 2011, 13(11):855-858]

**【关键词】** 促红细胞生成素; 缺氧缺血性脑病; 新生儿

**【中图分类号】** R722.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2011)11-0855-04

### Therapeutic effects of erythropoietin on hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates

WANG Ying-Juan, PAN Kai-Li, ZHAO Xiao-Li, QIANG Huan, CHENG Sheng-Quan. Department of Pediatrics, First Yulin Hospital, Yulin, Shaanxi 719000, China (Pan K-L, Email: kailipan@fmmu.edu.cn)

**Abstract: Objective** To study the efficacy of erythropoietin (EPO) in the treatment of moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) in neonates. **Methods** Seventy neonates with moderate or severe HIE were randomly assigned to two groups: EPO treatment and control ( $n = 35$  each). The EPO treatment group included 22 cases of moderate HIE and 13 cases of severe HIE. The control group included 24 cases of moderate HIE and 11 cases of severe HIE. Thirty-five healthy full-term infants served as normal group. The control group received a conventional treatment. Beside the conventional treatment, the EPO treatment group was intravenously injected with EPO of 200 IU/kg · d, 3 times weekly. Routine blood test was performed every 6 days. EPO dose was adjusted based on the results of the routine blood test. The course of EPO treatment was 2 to 4 weeks. Neonatal Behavioral Neurological Assessment (NBNA) was performed at age of 28 days. The infant development test of Child Development Centre of China (CDCC) was performed at ages of 3 months and 6 months. **Results** The percentage of normal NBNA scores in the EPO treatment group was significantly higher than that in the control group at age of 28 days ( $P < 0.05$ ), but was significantly lower than that in the normal group ( $P < 0.01$ ). The CDCC test including physical development index (PDI) and physical development index (MDI) showed the percentage of normal results in the EPO treatment group was significantly higher than in the control group at age of 3 months ( $P < 0.05$ ), but was significantly lower than in the normal group ( $P < 0.01$ ). The CDCC test including PDI and MDI showed that the percentage of normal results in the EPO treatment group was significantly higher than in the control group at age of 6 months. The MDI test results in the EPO treatment group were not significantly different from those in the normal group at age of 6 months, but the percentage of normal results in the PDI test in the EPO treatment group was still significantly lower than that in the normal group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** EPO treatment has neuroprotective effects against moderate or severe HIE and improves long-term behavioral neurological developments in neonates.

[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13(11):855-858]

**Key words:** Erythropoietin; Hypoxic-ischemic encephalopathy; Neonate

[收稿日期] 2011-06-25; [修回日期] 2011-07-24

[作者简介] 王英娟, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 潘凯丽, 教授。

新生儿缺氧缺血性脑病 (hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE) 是引起新生儿死亡或导致其神经系统发育障碍的主要原因。如何改善这类患儿的预后,探索安全、合理、有效的治疗方案仍是当今研究的热点。促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 是成人肾脏和胎儿肝脏分泌的由 165 个氨基酸构成的糖蛋白。近年来,研究证实在人的大脑皮质、海马和杏仁体有 EPO 基因表达,而且 EPO 受体 (erythropoietin receptor, EPOR) 在中枢神经的不同类型细胞中均有表达,组织缺氧刺激可使其表达迅速上调<sup>[1]</sup>。同时研究发现 EPO 具有神经营养、神经保护及调节胚胎发育的作用,在脑组织损伤中发挥着重要作用<sup>[2]</sup>,但关于其在 HIE 中的作用目前研究较少。本研究在常规治疗的基础上给予 EPO 治疗新生儿 HIE,并进行随访观察,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择 2009 年 4 月至 2010 年 8 月入住榆林市第一医院新生儿重症监护室 (NICU) 的 HIE 患儿。诊断及分度参照 HIE 诊断标准和临床分度标准<sup>[3]</sup>。纳入该研究病例符合下列条件:①符合中华医学会儿科学分会新生儿学组制定的中度~重度 HIE 诊断及分度标准。②入院日龄 ≤ 24 h, 出生体重 ≥ 2000 g。③37 周 ≤ 胎龄 ≤ 42 周。④无严重先天畸形,如膈疝、脑发育不全。⑤无大量颅内出血、无严重呼吸道阻塞性疾病、无贫血。排除标准:①未开始治疗即死亡或放弃治疗者,包括治疗时间 < 2 周者。②28 日龄时未进行新生儿神经行为 (NBNA) 测评者。将符合入选条件的 79 例 HIE 患儿以入院先后顺序采用区组随机化分为治疗组 40 例和对照组 39 例,根据排除标准治疗组 5 例被排除,对照组 4 例被排除。最后统计治疗组 35 例,男 18 例,女 17 例;胎龄 39.5 ± 1.1 周,出生体重 3240 ± 1160 g;其中中度 HIE 22 例,重度 HIE 13 例。对照组 35 例,男 20 例,女 15 例;胎龄 39.9 ± 1.2 周,出生体重 3215 ± 1215 g;其中中度 HIE 24 例,重度 HIE 11 例。两组病情分度差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 1.142, P = 0.275$ )。同时选取同一时期该院正常阴道分娩的健康足月儿 35 例作为正常组,其胎龄为 39.7 ± 1.3 周,男 20 例,女 15 例,出生体重 3340 ± 1260 g。3 组患儿胎龄及出生体重比较差异无统计学意义 ( $F_{胎龄} = 3.081, P = 0.116; F_{体重} = 2.964, P = 0.195$ ),性别比较差异亦无统计学意义 ( $\chi^2 = 2.214, P = 0.316$ )。

### 1.2 研究方法

两组 HIE 患儿常规治疗均根据新生儿 HIE 治疗指南方案进行治疗,包括保持呼吸道通畅,维持全身良好的血液灌注,维持正常的血糖,控制惊厥和颅内高压,纠正酸碱平衡紊乱,对原发病及并发症行支持、对症治疗,并进行早期干预及康复治疗,包括视觉、听觉、感知觉刺激及主动与被动肢体的训练。治疗组除上述治疗外,根据文献报道<sup>[4-5]</sup>制定 EPO 治疗方案:于生后第 1 天给予 EPO (深圳赛保尔生物有限公司,2000 IU/mL,生产批号 S20010039) 200 IU/kg 加入 10% 葡萄糖液中静脉滴注,每日 1 次,每周 3 次,每 6 d 查 1 次血常规,如发现血红蛋白 (Hb) > 200 g/L 和/或红细胞压积 (HCT) > 0.60 时, EPO 剂量减为每日 100 IU/kg; 如 Hb > 220 g/L 和/或 HCT > 0.65 时,停用 EPO,总疗程为 2~4 周。治疗组中 5 例因 Hb > 200 g/L 和/或 HCT > 0.60, EPO 应用 1 周后减量。2 例因 Hb > 220 g/L 和/或 HCT > 0.65 应用 2 周后停用,此 7 例中有 2 例因应用 EPO 时间小于 2 周被排除。

### 1.3 预后评估

于生后 28 日龄进行 NBNA 测定 20 项评分,评分 < 35 分为异常。生后 3 个月、6 个月龄时采用中国科学院研究所和中国儿童发展中心编制的 0~3 岁婴幼儿智能发育量表 (CDCC 量表) 测智能发育指数 (MDI) 和运动发育指数 (PDI), MDI 和 PDI 评分均 > 90 属正常,70~90 属边缘状态, < 70 属异常。

### 1.4 统计学分析

采用 SAS 9.0 统计软件包进行分析。计数资料采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组患儿 NBNA 评分比较

28 日龄时 NBNA 评分显示治疗组患儿评分正常的比例高于对照组 ( $\chi^2 = 4.689, P = 0.030$ ),但仍低于正常组 ( $\chi^2 = 13.051, P = 0.0003$ )。见表 1。

表 1 各组患儿 NBNA 评分比较 [例(%)]

组别	例数	NBNA 评分(分)	
		< 35	≥ 35
正常组	35	0(0)	35(100)
对照组	35	20(57)	15(43)
治疗组	35	11(31)	24(69) <sup>a,b</sup>

a: 与对照组比较,  $P < 0.05$ ; b: 与正常组比较,  $P < 0.01$

### 2.2 各组智能发育评估

3 个月时对照组失访 1 例,正常组失访 3 例; 6

个月时,3组各失访2例。

产后3个月时,治疗组MDI评分、PDI评分正常者比例高于对照组( $\chi^2 = 5.102, 5.98$ ; 均  $P < 0.05$ ),但低于正常组( $\chi^2 = 7.172, 9.255$ ; 均  $P < 0.01$ )。6月龄时治疗组MDI评分、PDI评分正常者比例大于对照组( $\chi^2 = 5.356, 5.576$ ;  $P = 0.021, 0.018$ );另外,治疗组MDI评分正常者比例与正常组相比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 5.356$ ;  $P = 0.115$ ),但PDI评分正常者比例仍低于正常组( $\chi^2 = 4.289, P = 0.038$ )。见表2~3。各组组内比较时发现3个月与6个月的MDI、PDI评分比较,差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

表2 各组3月龄时智能发育评定 [例(%)]

组别	例数	发育指数	MDI	PDI
正常组	32	>90	32(100)	32(100)
		70~90	0(0)	0(0)
		<70	0(0)	0(0)
对照组	34	>90	16(47)	13(38)
		70~90	12(35)	13(38)
		<70	6(18)	8(24)
治疗组	35	>90	27(77) <sup>a,b</sup>	25(71) <sup>a,b</sup>
		70~90	5(14)	6(17)
		<70	3(9)	4(12)

a: 与对照组比较,  $P < 0.05$ ; b: 与正常组比较,  $P < 0.01$

表3 各组6月龄时智能发育评定 [例(%)]

组别	例数	发育指数	MDI	PDI
正常组	30	>90	30(100)	30(100)
		70~90	0(0)	0(0)
		<70	0(0)	0(0)
对照组	32	>90	21(66)	18(56)
		70~90	7(22)	8(25)
		<70	4(12)	6(19)
治疗组	33	>90	30(91) <sup>a</sup>	28(85) <sup>a,b</sup>
		70~90	2(6)	3(9)
		<70	1(3)	2(6)

a: 与对照组比较,  $P < 0.05$ ; b: 与正常组比较,  $P < 0.05$

### 3 讨论

新生儿HIE发病率为1/1000~2/1000活产足月儿,其中15%~20%在新生儿期死亡,存活者中的25%~30%留有永久性神经系统缺陷,如脑瘫、智力低下<sup>[6]</sup>。

自1992年Sobh等<sup>[7]</sup>发现EPO具有改善贫血病人神经肌肉功能后,EPO神经保护作用得到了广泛的研究<sup>[8-11]</sup>。Spandou等<sup>[8]</sup>发现缺血性脑损伤的大鼠模型脑组织含有EPO受体(EPOR),且在缺血

缺氧脑损伤后24h该受体表达迅速上调达高峰,脑损伤后14d仍有较高水平的表达;内源性EPO在脑损伤后24h开始升高,3~4d达高峰,7d开始下降。陈宁等<sup>[9]</sup>发现中、重度HIE患儿脑脊液及血清中EPO较正常新生儿及轻度HIE患儿明显升高,头颅MRI改变较重者脑脊液及血清EPO升高也越明显,认为中、重度HIE新生儿脑神经细胞缺氧缺血损害严重,代偿性引起脑脊液EPO升高以保护神经细胞,减少细胞凋亡。故HIE新生儿血清中EPO的改变较头颅MRI能更早地反映HIE病变程度。其作用机制可能有:①拮抗兴奋性氨基酸的神经毒性作用;②抑制一氧化氮过度合成;③抑制脂质过氧化物的产生,从而减轻炎症反应;④抑制氧自由基发挥抗氧化作用;⑤通过诱导内皮生长因子(VEGF)的表达和抗炎作用减轻血脑屏障的通透性;⑥阻止神经细胞凋亡;⑦抑制大量炎性因子TNF- $\gamma$ 对神经干细胞的毒性作用,提高神经干细胞中组织相容性抗原(MHC)I类和II类分子的表达,促进神经干细胞和神经突触的生长和分化<sup>[12-15]</sup>。此外,EPO还可促进血管再生,起到间接营养神经的作用<sup>[16]</sup>。

本研究采用EPO每日200IU/kg,每周3次,连用2~4周的治疗方法治疗HIE,结果显示治疗组28日龄NBNA评分中正常患儿比例高于对照组,在3月龄、6月龄时MDI和PDI评分>90的患儿比例亦高于对照组。提示EPO可改善中、重度新生儿HIE的精细运动、大运动、语言、感知觉的发育,对HIE的治疗及预后都起着积极的作用。但治疗组NBNA评分、3月龄MDI、PDI及6月龄PDI评分仍低于正常组,提示EPO治疗能改善新生儿中、重度HIE的预后,但目前仍不能完全预防神经系统后遗症。此外,在本次研究过程中治疗组新生儿未出现明显的副作用,证实早期应用EPO治疗HIE是安全可行的。

综上所述,EPO在新生儿HIE的治疗作用已得到动物实验和临床研究的验证,随着新的EPO融合蛋白的发明<sup>[17]</sup>,EPO在临床应用中将有更广泛的背景。但对于EPO应用的时间窗、剂量、疗程、安全性、远期并发症等还需进行长期的研究。

#### [参 考 文 献]

- [1] Fisher JW. Erythropoietin: physiology and pharmacology update [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2003, 228(1): 1-14.
- [2] 夏桂枝,张国成. 促红细胞生成素与缺氧缺血性脑损伤[J]. 国外医学儿科学分册, 2006, 23(1): 48-51.
- [3] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 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.
- [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] 史鹤, 苏振军, 王新华. 促红细胞生成素对新生儿缺氧缺血性脑病的保护作用[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(17): 1994-1995.
- [6] 蔡清, 薛辛东, 富建华. 新生儿缺氧缺血性脑病研究现状及进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2009, 24(12): 968.
- [7] Sobh MA, el-Tantawy AE, Said E, Atta MG, Refaie A, Nagati M, et al. Effect of treatment of anaemia with erythropoietin on neuromuscular function in patients on long-term haemodialysis [J]. Scand J Urol Nephrol, 1992, 26(3): 65-69.
- [8] Spandou E, Papoutsopoulou S, Soubasi V, Karkavelas G, Simeonidou C, Kremenopoulos G, et al. Hypoxia-ischemia affects erythropoietin and erythropoietin receptor expression pattern in the neonatal rat brain[J]. Brain Res, 2004, 1021(2): 167-172.
- [9] 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): 107-110.
- [10] Konstantinopoulos PA, Karamouzis MV, Papavassiliou AG. Selective modulation of the erythropoietic and tissue-protective effects of erythropoietin; time to reach the full therapeutic potential of erythropoietin[J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1776(1): 1-9.
- [11] Tao WY, Wen F, Zhang H, Liua G. The signal transduction mediated by erythropoietin and proinflammatory cytokines in the JAK/STAT pathway in the children with cerebral palsy[J]. Brain Dev, 2009, 31(3): 200-207.
- [12] Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation[J]. Mol Cell Biol, 1992, 12(12): 5447-5454.
- [13] Martínez-Estrada OM, Rodríguez-Millán E, González-De Vicente E, Reina M. Erythropoietin protects the in vitro blood-brain barrier against VEGF-induced permeability [J]. Eur J Neurosci, 2003, 18(9): 2538-2544.
- [14] Mainie P. Is there a role for erythropoietin in neonatal medicine? [J]. Early Hum Dev, 2008, 84(8): 525-532.
- [15] Fu ZQ, Shao QL, Shen JL, Zhang YJ, Zhao XX, Yao L. Effect of carbamylated erythropoietin major histocompatibility complex expression and neural differentiation of human neural stem cells [J]. J Neuroimmunol, 2010, 221(1-2): 15-24.
- [16] Juul SE, McPherson RJ. Recent trends in erythropoietin-mediated neuroprotection[J]. Int J Dev Neurosci, 2008, 26(1): 103-111.
- [17] Zhou QH, Boado RJ, Lu JZ, Hui EK, Pardridge WM. Re-engineering erythropoietin as an IgG fusion protein that penetrates the blood-brain barrier in the mouse [J]. Mol Pharm, 2010, 7(6): 2148-2155.

(本文编辑:王庆红)

· 消息 ·

## 《中国当代儿科杂志》征订、征稿启事

《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,北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国MEDLINE、美国《化学文摘》(CA)和荷兰《医学文摘》(EM)收录期刊。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)》全文收录。

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、专家讲座、综述等栏目。本刊也发表国外专家来稿,附有详细的中文摘要。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。

本刊为月刊,每月15日出版,向国内外公开发行。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144元。邮发代号:国内42-188;国外3856(BM)。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。

向本刊投稿一律通过网上稿件远程处理系统,免收审稿费。审稿周期4~6周。欲浏览本刊或投稿,请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

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:0731-84327402 传真:0731-84327922 Email:ddek7402@163.com

网址: [http:// www.cjcp.org](http://www.cjcp.org)