

·论著·

纳络酮佐治新生儿缺氧缺血性 脑病临床效果的 Meta 分析

叶庭好¹, 肖昕¹, 熊爱华², 徐春光¹

(1. 暨南大学附属第一医院围产医学中心, 广东 广州 510630; 2. 暨南大学药学院药理教研室, 广东 广州 510632)

[摘要] 临床上已用纳络酮(naloxone)佐治新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic ischemic encephalopathy, HIE), 但对其疗效存在着争议。该文采用 Meta 分析方法综合评价纳络酮治疗新生儿 HIE 的有效性。方法 采用 Meta 分析, 对满足条件的 20 篇有关纳络酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病效果对照研究的病例进行定性、定量综合评估, 得出合并后的疗效和不良反应的比值比(OR)及其 95% 的可信区间(CI)。结果 在 HIE 常规治疗基础上, 加用纳络酮治疗, 可使患儿临床症状明显好转(合并 OR 值 = 4.89, 95% CI 为 2.59 ~ 9.21), 明显缩短中枢性呼吸衰竭时间(合并 OR 值 = 11.09, 95% CI 为 5.13 ~ 23.98)、胃肠功能衰竭时间(合并 OR 值 = 44.58, 95% CI 为 18.42 ~ 107.93)和循环不良消失时间(合并 OR 值 = 5.54, 95% CI 为 2.97 ~ 10.35), 并提高其存活率(合并 OR 值 = 3.38, 95% CI 为 2.01 ~ 5.71)。结论 在 HIE 常规治疗的基础上加用纳络酮, 可显著改善 HIE 患儿病情, 提高患儿的存活率。
[中国当代儿科杂志, 2004, 6(2): 109 - 112]

[关键词] 纳络酮; Meta 分析; 缺氧缺血性脑病; 新生儿

[中图分类号] R722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008 - 8830(2004)02 - 0109 - 04

Meta analysis of the therapeutic effect of naloxone on neonatal hypoxic ischemic encephalopathy

Ting Yu YE, Xin XIAO, Ai-Hua XIONG, Chun-Guang XU. First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510632, China (E-mail: b8603059 @mu.edu.tw)

Abstract: Naloxone as an assist drug has been used to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy (HIE). However, there is controversy about its therapeutic effect. This study aims to evaluate the effect by Meta analysis. **Methods** Using the Meta analysis method, 20 case-control studies about the effect of naloxone on neonatal HIE were qualitatively and quantitatively analysed, and the combined OR value and 95% confidence interval (CI) of curative effects and side effects were calculated. **Results** Compared with the routine therapy, the therapy with naloxone can significantly improve clinical symptoms of neonates with HIE (combined OR = 4.89, 95% CI = 2.59 - 9.21). Also, it can significantly shorten the time of respiratory failure (combined OR = 11.09, 95% CI = 5.13 - 23.98), gastro-intestine function failure (combined OR = 44.58, 95% CI = 18.42 - 107.93) and circulatory system dysfunction (combined OR = 5.54, 95% CI = 2.97 - 10.35), and increase the survival rate (combined OR = 3.38, 95% CI 2.01 - 5.71). **Conclusions** The therapy with naloxone can markedly improve the severity and increase the survival rate of neonates with HIE.
[Chin J Contemp Pediatr, 2004, 6(2): 109 - 112]

Key words: Naloxone; Meta analysis; Hypoxic ischemic encephalopathy; Neonate

纳络酮(naloxone)为阿片受体特异性拮抗剂, 脂溶性高, 能快速通过血脑屏障作用于中枢神经系统, 有效阻断中枢性呼吸抑制等; 近年来研究发现, 纳络酮还具有非拮抗阿片受体效应, 直接作用于神经细

胞, 稳定溶酶体膜, 稳定细胞膜对 Ca^{2+} 的通透性, 增加 cAMP 含量, 改善细胞的代谢等^[1]; 此外, 纳络酮还可以抑制氧自由基释放, 防止脂质过氧化作用^[2]。

纳络酮已广泛应用于新生儿临床, 几乎无不良反

[收稿日期] 2004 - 02 - 04; [修回日期] 2004 - 03 - 01

[作者简介] 叶庭好(1979 -), 女, 硕士研究生在读。主攻方向: 新生儿专业。

[通讯作者] 肖昕, 广东省广州市天河区暨南大学附属第一医院围产医学中心, 邮编: 510632。

应出现。有关纳络酮用于治疗新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)的研究文献繁多,但许多文献在治疗方法、给药方式、用药剂量和时间上不尽相同,所得结果有所不同,甚至存在着相反的结论。为了正确认识纳络酮佐治 HIE 的效果,本文应用 Meta 分析,将具有相同目的并符合入选条件的 20 篇独立研究报告进行定性、定量综合评价。

1 资料和方法

1.1 资料来源

应用检索词 naloxone and infant and (hypoxic or ischaemic) 检索 Medline/ Pub Med 医学数据库、荷兰医学文摘(Embase)和 SDOS 全文数据库;应用检索词纳络酮、新生儿和缺氧缺血性脑病检索中国学术期刊网、中国生物医学文献数据库(CBMdisc)和国家科技图书文献中心;此外,还手检会议记录、专题论文集和近期出版的中英文期刊资料。

1.2 入选标准

纳入本文进行分析的研究资料必须符合下列标准: 研究对象为 HIE 新生儿,HIE 的临床诊断和病情分度依据 1996 年杭州会议制定的诊断依据和分度标准; 分组设计上应随机或半随机原则,至少包括纳络酮佐治组(常规治疗加用纳络酮)与常规治疗组,即对照组(常规治疗或常规治疗加入安慰剂);纳络酮佐治组与对照组患儿的一般资料及 HIE 病情严重程度无统计学上差异。 在干预措施方面,纳络酮佐治组在常规治疗的基础上,加入纳络酮每日 0.1~0.2 mg/kg,1 次或分 2 次,静脉滴注,疗程 3~7 d(依病情而定);对照组除不用纳络酮外,其它治疗相似。 病情观察指标中,包括一般疗效指标(体温、呼吸、心率、意识、肌张力、原始反射和抽搐)、特殊疗效指标(中枢性呼吸衰竭、循环不良和胃肠功能衰竭时间)以及存活率等。一般疗效指标在 7 d 内恢复正常或特殊疗效指标在 3 d 内消失者为“治疗有效”,否则余为“治疗无效”。

1.3 资料选择

两位评价者(一位在非盲条件下工作,另一位则对研究报告的发表杂志、年份、作者及作者所在的单位等均不知晓)各自独立阅读符合入选条件的研究文献,独立摘录每一项研究的信息结果,同时对入选研究资料的设计、实施和分析过程进行再评价。如果两位阅读者的发现有分歧,则通过讨论解决。

1.4 资料合成

运用 SPSS 10.0 分析软件分析所有摘录的资

料,并用固定效应模型对每项研究中的比值比(odds ratio, OR)进行合并与齐性检验,分析 OR 值及其 95 %可信区间(CI);合并后的 OR 值 > 1 表明运用纳络酮治疗有利于症状改善;反之,若 OR < 1,则表明纳络酮治疗不利于症状改善。95 % CI 中若不包含 1.0,即可认为 OR 值在 0.05 水平有显著性。

2 结果

符合入选标准并可供分析的文献共 20 篇,均为病例对照研究,共收入 1133 例新生儿,包括纳络酮佐治组 621 人,常规治疗组(对照组)512 人。将满足条件的资料(7 d 内的疗效、3 d 内中枢性呼吸衰竭、循环不良、胃肠功能衰竭的消失以及存活率)绘表,计算各自的 OR 值。

表 1 HIE 患儿 7 d 内的疗效判定

Table 1 Therapeutic effect evaluation in 7 days after treatment (n = 217)					
作者	纳络酮佐治组		常规治疗组		OR 值
	有效	无效	有效	无效	
郑康菊	12	3	3	12	16.00
况琦	31	4	13	10	5.96
郑肖玲	25	7	15	13	3.09
汪莉莉	38	11	9	11	4.22

表 2 HIE 患儿 3 d 内中枢性呼吸衰竭疗效判定

Table 2 Therapeutic effect evaluation about respiration failure in 3 days after treatment (n = 206)					
作者	纳络酮佐治组		常规治疗组		OR 值
	有效	无效	有效	无效	
刘兆声	21	2	9	11	12.83
郑肖玲	29	3	15	13	8.38
石根山	33	3	10	11	12.10
纪树萍	32	3	5	6	12.80

表 3 HIE 患儿 3 d 内循环不良疗效判定

Table 3 Therapeutic effect evaluation about circulatory system dysfunction in 3 days after treatment (n = 206)					
作者	纳络酮佐治组		常规治疗组		OR 值
	有效	无效	有效	无效	
刘兆声	17	6	6	14	6.61
郑肖玲	22	10	10	18	3.96
石根山	26	10	6	15	6.50
纪树萍	25	10	3	8	6.67

表 4 HIE 患儿 3 d 内胃肠功能衰竭疗效判定
Table 4 Therapeutic effect evaluation about gastro-intestine function failure in 3 days after treatment (n = 206)

作者	纳络酮佐治组		常规治疗组		OR 值
	有效	无效	有效	无效	
刘兆声	20	3	2	18	60.00
郑肖玲	24	8	3	25	25.00
石根山	31	5	2	19	58.90
纪树萍	31	4	1	10	77.50

对以上各观察指标进行 Meta 分析,即合并各表 OR 值,计算其 95 %的可信区间(confidence interval,CI)并进行齐性检验,结果列于表 6。

经统计分析可知,与常规治疗组比较,纳络酮治疗组在临床症状消失及存活率上有高度相关性,提示纳络酮的使用可影响 7 d 内的 HIE 疗效、3 d 内的中枢性呼吸衰竭、循环不良、胃肠功能衰竭改善情况以及存活率。具体地说,纳络酮佐治 HIE 7 d 内,其体温、呼吸、心率、神经症状(意识、肌张力、原始反射和抽搐)恢复及抽搐停止者明显多于常规治疗组,合并

OR 值为 4.89;同样,3 d 内中枢性呼吸衰竭、循环不良及胃肠功能衰竭消失者数明显高于常规治疗组,合并 OR 值分别为 11.08、5.54 和 44.56;此外,纳络酮佐治 HIE 后,患儿的存活率明显提高,合并 OR 值为 3.38。

表 5 HIE 患儿的存活率
Table 5 Survival rate of neonates with HIE (n = 753)

作者	纳络酮佐治组		常规治疗组		OR 值
	存活	死亡	存活	死亡	
雷晓燕	19	1	20	2	1.90
叶剑峰	33	1	32	4	4.13
冯淑芹	31	1	14	13	28.79
冯小月	29	2	25	3	1.74
边德响	52	2	43	5	3.02
翁小斌	40	1	39	4	4.10
李 明	26	2	27	3	1.44
李敦臣	34	6	26	14	3.05
虞靖虹	40	2	37	3	1.62
杨 筱	31	4	20	10	3.88
纪 红	29	1	16	6	10.88

表 6 各观察指标的合并 OR 值及其 Meta 分析
Table 6 Combined OR values and Meta analysis of each index

观察指标	齐性检验 Q 值	P 值	效应模型	加权合并 OR 值	95 %的 CI	
					下限	上限
7 d 疗效	2.48	0.48	固定	4.89	2.59	9.21
中枢性呼吸衰竭	0.22	0.97	固定	11.09	5.13	23.98
循环不良	0.57	0.90	固定	5.54	2.97	10.35
胃肠功能衰竭	1.03	0.79	固定	44.58	18.42	107.93
存活率	7.22	0.70	固定	3.38	2.01	5.71

注:所得 P 值均 > 0.05

3 讨论

Meta 分析是对既往有相同研究目标的多个研究结果进行加权合并和综合评价的一种方法,从而得出一个既定定性又定量的新结论。与传统的文献综述相比,Meta 分析具有以下优点: 积累足够多的某一疗法或药物疗效证据,以指导临床医师决策; 提高估计精度和检验效能; 解决研究结果间的不一致性; 提供进一步研究的方向和线索。本文应用 Meta 分析综合评价纳络酮在治疗新生儿 HIE 的有效性,与单一研究报告的结论相比,具有更高的可靠性和可信度。

纳络酮与分布在延脑等重要部位的阿片受体结合,解除β-内啡呋(β-EP)对中枢神经系统和心血管交感功能的抑制,促进脑、心和肾功能恢复。β-EP

含量增高与新生儿窒息及缺氧缺血性脑损伤密切相关,注射纳络酮可使脑水肿明显减轻^[21,22]。纳络酮能增加新生鼠缺氧后的脑灌注压,保证脑干等重要部位的血流供应,减轻脑水肿,缓解偏瘫、昏迷等症状^[23];并通过改善缺血区神经元的电活动,改善缺血区脑组织的氧供状态,延长存活时间^[24]。

临床资料表明,纳络酮起效快,静脉注射 5 ~ 10 分钟患儿就可出现面色转红、心率增快、肢体自主活动增加和呼吸情况改善等变化,因而缩短了窒息及窒息后脑损伤的时间;而行一般治疗时,前述症状改善所需时间为纳络酮的几十倍^[10]。由于纳络酮血浆半衰期较短(约 1 小时),作用持续时间仅 45 ~ 90 分钟,故应采取持续静脉点滴或重复给药方式。对于 HIE 患儿,一般给药剂量为每日 0.1 ~ 0.2 mg/kg,滴速为每小时 10 ~ 20 μg/kg^[7,9]。用此

剂量和给药速度,患儿的临床症状、体征迅速得以改善(尤其重度 HIE 患儿的疗效显著),缩短病程且用药安全,未发现任何副作用^[25]。与肌肉注射相比,纳络酮静脉给予起效快,更易达到药物有效浓度(静注为 5~40 min,肌注为 0.5~2 h),故临床应尽量选择静脉方式给药。Chernick 等^[26,27]认为使用常规剂量(0.04 mg/kg·次)10 倍的纳络酮剂量(0.4 mg/kg)治疗新生儿 HIE,可能会取得更加满意的效果,其理由是:在新生动物,纳络酮的 LD50 为 260 mg/kg,且在持续 3 周给予动物纳络酮每日 10 mg/kg 的剂量下,无毒副作用出现;应用 100%氮气(N₂)所致幼犬呼吸暂停的实验模型,分别给予不同剂量(4 mg/kg、0.4 mg/kg 和 0.04 mg/kg)纳络酮,研究纳络酮的量-效关系时发现,以 0.4 mg/kg 剂量给药,可使原发呼吸暂停所经历的时间明显缩短,到达临终端息所需的时间明显延长。

通过 Meta 分析发现,HIE 患儿于生后在常规治疗基础上,及时用纳络酮治疗(每日 0.1~0.2 mg/kg 静脉滴注,疗程约 3~7 d),能使临床症状较快消失,中枢性呼吸衰竭、循环不良和胃肠功能衰竭的状况得以改善,HIE 患儿存活率明显提高,且无任何不良反应出现。纳络酮用于治疗轻、中度 HIE 患儿效果良好,可使临床一般症状和神经系统症状明显改善;重度 HIE 在常规治疗的基础上,加用纳络酮,其死亡率明显降低^[28]。因此,建议 HIE 患儿无论其病情程度如何均应加用纳络酮。目前,国内外尚无纳络酮治疗 HIE 的标准用量,有必要进行临床 HIE 患儿纳络酮治疗的量-效关系研究。

[参 考 文 献]

[1] Skarphedinsson JO, Delle M, Hoffman P, Thor P. The effects of naloxone on cerebral blood flow and cerebral function during retentive cerebral ischemia [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1989, 9 (4): 515-522.

[2] 张少丹,钱培德,张淑琴,井丽娟,梁秋瑾. 纳络酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床研究 [J]. 中国实用儿科杂志,1996, 11(4): 207-209.

[3] 郑康菊,熊宏安. 早期应用纳络酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病 15 例疗效观察 [J]. 潍坊医学院学报,2001, 23(3): 236.

[4] 况琦,时红. 纳络酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效观察 [J]. 河南医科大学学报(医学版),2001, 20(2): 35-36.

[5] 郑肖玲,李筠,余瑞芳,王文荣. 纳络酮抢救重度新生儿缺氧缺血性脑病的疗效观察 [J]. 邯郸医学高等专科学校学报,2000, 13(2): 123.

[6] 汪莉莉. 纳络酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病 49 例疗效观察 [J]. 杭州医学高等专科学校学报,1997, 17(2): 30-31.

[7] 刘兆生,刘凤丽. 纳络酮治疗重度新生儿缺氧缺血性脑病的临床观察 [J]. 中国儿童保健杂志,2002, 10(1): 66.

[8] 石根山,高大汉,吕德祥. 纳络酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病疗效观察 [J]. 实用儿科临床杂志,2001, 16(5): 368.

[9] 纪树萍,邹映雪,李晶,陶宇,伍用. 纳络酮治疗重度新生儿缺氧缺血性脑病的疗效观察 [J]. 中国实用儿科杂志,1999, 14 (8): 481-482.

[10] 雷晓燕. 纳络酮对新生儿缺氧缺血性脑病的治疗评价 [J]. 甘肃中医学院学报,1997, 14(4): 48-49.

[11] 叶剑峰. 纳络酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病疗效观察 [J]. 河北医学,2001, 7(1): 70-71.

[12] 冯淑芹. 纳络酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效观察 [J]. 齐齐哈尔医学院学报,2000, 21(6): 650-651.

[13] 冯小月. 纳络酮佐治新生儿缺氧缺血性脑病疗效观察 [J]. 苏州医学院学报,1999, 19(4): 418.

[14] 边德响. 纳络酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病 54 例疗效观察 [J]. 江苏医学杂志,2001, 27(2): 158-159.

[15] 翁小斌. 纳络酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病 41 例疗效观察 [J]. 浙江实用医学,2001, 6(2): 31-32.

[16] 李明,明兰英,李君. 纳络酮在新生儿缺氧缺血性脑病中的应用 [J]. 综合临床医学,1998, 14(3): 269.

[17] 李敦臣,薛雅卓. 纳络酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病 40 例临床观察 [J]. 泰山医学院学报,2001, 22(3): 210-211.

[18] 虞靖虹. 纳络酮治疗中重度新生儿缺氧缺血性脑病 [J]. 广东医学,2001, 22(3): 255-256.

[19] 杨筱. 纳络酮治疗中重度新生儿缺氧缺血性脑病 35 例疗效分析 [J]. 淮海医药,2001, 19(6): 523-524.

[20] 纪红. 纳络酮治疗新生儿中重度缺氧缺血性脑病疗效观察 [J]. 河南诊断与治疗杂志,2002, 16(1): 40-41.

[21] Davidson S, Gil-Ad I, Rogovin H, Laron Z, Reisner SH. Cardiorespiratory depression and plasma β -endorphin levels in low-birthweight infants during the first day of life [J]. Am J Dis Child, 1987, 141(2): 145-148.

[22] 卢晓欣,林葆城,王成海,洪新如,陈新民,王永午. β -内啡肽在新生鼠缺氧缺血性脑损伤中的作用 [J]. 中国应用生理学杂志,1994, 10(1): 45-48.

[23] Lou HC, Tweed WA, Davis JM. Preferential blood flow increase to the brain stem in moderate neonatal hypoxia: reversal by naloxone [J]. Eur J Pediatr, 1985, 144(3): 225-227.

[24] 黄海威. 纳络酮对脑缺血的作用 [J]. 国外医学内科学分册, 1992, 19(2): 55.

[25] Young RS, Hessert TR, Pritchard GA, Yagel SK. Naloxone exacerbates hypoxic-ischemic brain injury in the neonatal rat [J]. Am J Obstet Gynecol, 1984, 150(1): 52-56.

[26] Chernick V, Manfreda J, De Booy V, Davi M, Rigatto H, Seshia M. Clinical trial of naloxone in birth asphyxia [J]. J Pediatr, 1988, 113(3): 519-525.

[27] Chernick V, Madansky DL, Lawson EE. Naloxone decreases the duration of primary apnea with neonatal asphyxia [J]. Pediatr Res, 1980, 14(4 Pt 1): 357-359.

[28] 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.

(本文编辑:谢岷)