

促红细胞生成素对脑损伤早产儿神经功能及脑干听觉诱发电位的影响^Δ

王玉*,孙东明,姬静璐#,柏金秀,杨小巍,李晨,安娜(河北大学附属医院儿科,河北保定 071000)

中图分类号 R722.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)29-4091-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.29.18

摘要 目的:探讨促红细胞生成素对脑损伤早产儿神经功能及脑干听觉诱发电位的影响及安全性。方法:选择脑损伤早产儿46例,按随机数字表法分为治疗组和对照组,各23例。对照组患儿接受呼吸支持、营养支持、补充维生素K和神经节苷脂等常规对症治疗;治疗组患儿在对照组基础上给予注射用重组人促红素(CHO细胞)500 IU/kg,皮下注射,每周3次。两组患儿均连续治疗3~4周。比较两组患儿治疗前后的智力发育指数(MDI)、心理运动发育指数(PDI)、血清神经损伤因子[特异性烯醇化酶(NSE)、S-100β]含量、脑干听觉诱发电位潜伏期和峰间期水平,并观察两组患儿不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患儿MDI、PDI、血清神经损伤因子含量、脑干听觉诱发电位潜伏期和峰间期水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患儿MDI、PDI明显升高,血清神经损伤因子含量及脑干听觉诱发电位潜伏期和峰间期水平明显降低,且治疗组明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患儿均未见明显不良反应发生。结论:促红细胞生成素能明显提高患儿智力发育水平,有效保护受损神经细胞与听觉神经通路,且安全性较好。

关键词 早产儿;促红细胞生成素;脑损伤;脑干听觉诱发电位;神经细胞

Effects of Erythropoietin on Nerve Function and Brainstem Auditory Evoked Potential in the Preterm Children with Brain Damage

WANG Yu, SUN Dongming, JI Jinglu, BAI Jinxiu, YANG Xiaowei, LI Chen, AN Na (Dept. of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Hebei University, Hebei Baoding 071000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects and safety of erythropoietin on nerve function and brainstem auditory evoked potential in the preterm children with brain damage. METHODS: 46 preterm children with brain damage were randomly divided into treatment group and control group, with 23 cases in each group. Control group received conventional symptomatic treatment as respiratory support, nutritional support, vitamin K supplement and ganglioside. Treatment group was additionally given rhE-PO for injection (CHO cell) 500 IU/kg hypodermically, 3 times a week, on the basis of control group. Both group received 3-4 weeks of treatment continuously. MDI, PDI, the content of serum nerve injury factor (NSE, S-100β), latent period and peak interval of brainstem auditory evoked potential were compared between 2 groups before and after treatment, and the occurrence of ADR was observed in 2 groups. RESULTS: There was no statistical significance in MDI, PDI, the content of serum nerve injury molecule, latent period and peak interval of brainstem auditory evoked potential between 2 groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, MDI and PDI of 2 groups increased significantly, while the content of serum nerve injury factor, latent period and peak interval of brainstem auditory evoked potential decreased significantly; the treatment group was better than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: Erythropoietin can significantly improve intelligence development, protect the damaged nerve cells and auditory nerve pathways with good safety.

KEYWORDS Preterm children; Erythropoietin; Brain injury; Brainstem auditory evoked potential; Nerve cell

早产儿是指在37周前娩出的胎儿,多伴有体质量较低、器官发育不成熟等。随着新生儿重症监护技术的不断发展和成熟,早产儿的存活率不断提高,但神经功能损伤等后遗症的发生率仍较高。早产儿神经功能损伤主要表现为脑瘫、神经功能发育障碍等,可涉及运动、感觉、认知和行为等多个方面。促红细胞生成素(EPO)是存在于人体血液循环中的一类具有促进红细胞生成的可溶性糖蛋白,被用于贫血的治疗^[1]。EPO具有神经营养作用以及促进神经发育的功能^[2]。鉴于此,本研究探讨了EPO对脑损伤早产儿脑干听觉诱发电位及神经功能的影响及安全性,以期为临床提供参考。

Δ 基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划(No.20150480)

* 主治医师。研究方向:新生儿疾病诊疗。电话:0312-5981137。

E-mail:16785269178@163.com

通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:新生儿疾病诊疗。电

话:0312-5981135。E-mail:doctorjijinglu@126.com

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合第3版《实用新生儿学》^[3]早产儿脑损伤诊断标准;(2)胎龄>37周。排除标准:(1)先天性畸形者;(2)遗传代谢性疾病者;(3)先天性心脏病者。

1.2 研究对象

选择2014年11月—2015年11月于我院就诊的脑损伤早产儿46例,按随机数字表法分为治疗组和对照组,各23例。两组患儿性别、胎龄、体质量、出生1 min阿氏评分(Apgar)、新生儿行为神经测定(NBNA)^[4]评分等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患儿家长知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

对照组患儿均进行常规对症治疗,包括呼吸支持、营养支持、补充维生素K和神经节苷脂等。治疗组患儿在对照组基础

表1 两组患儿一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general data between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别,例		胎龄,周	体质量,g	出生1 min Apgar评分,分	NBNA,分
		男	女				
治疗组	23	14	9	30.34±1.76	1 840.14±229.22	8.03±1.28	28.19±3.01
对照组	23	13	10	30.25±1.95	1 905.42±233.15	8.04±1.65	29.34±3.23
t/χ^2		0.090	0.164	0.958	0.023	1.249	
P		0.912	0.726	0.102	0.924	0.087	

上加用注射用重组人促红素(CHO细胞)(上海凯茂生物医药有限公司,批准文号:国药准字S19991023;规格:1 000 IU/500 IU/kg,皮下注射,每周3次。两组患儿均连续治疗3~4周。

1.4 观察指标

(1)采用中国科学院研究所和中国儿童发展中心(CDCC)编制0~3岁婴幼儿智能发育检查量表(CDCC)^[5]评估两组患儿治疗前后智力发育情况,包括智力发育指数(MDI)和心理运动发育指数(PDI),分值越高,智力发育情况越好。(2)采用电化学发光法检测两组患儿治疗前后神经损伤因子[血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)和S-100 β]含量。(3)记录两组患儿治疗前后脑干听觉诱发电位潜伏期(I波、III波、IV波)、峰间期(I~III波、III~IV波、I~IV波)的情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 21.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿智力发育情况比较

治疗前,两组患儿MDI、PDI评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患儿MDI、PDI评分显著升高,且治疗组明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患儿治疗前后MDI、PDI比较见表2。

表2 两组患儿治疗前后MDI、PDI比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of MDI and PDI between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	MDI	PDI
治疗组	23	治疗前	76.32±7.15	75.45±7.21
		治疗后	95.68±10.12**	94.68±10.08**
对照组	23	治疗前	76.54±7.32	75.52±7.28
		治疗后	86.45±8.36*	88.36±8.35*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$; vs. control group,* $P < 0.05$

2.2 两组患儿神经损伤因子含量比较

治疗前,两组患儿的血清NSE和S-100 β 含量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患儿血清NSE和S-100 β 含量均显著降低,且治疗组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患儿治疗前后NSE、S-100 β 含量比较见表3。

表3 两组患儿治疗前后NSE、S-100 β 含量比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab 3 Comparison of the content of NSE and S-100 β between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	n	NSE		S-100 β	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	23	19.44±2.04	9.24±0.97**	0.94±0.11	0.23±0.03**
对照组	23	19.71±2.15	13.35±1.56*	0.97±0.10	0.40±0.06*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$; vs. control group,* $P < 0.05$

2.3 两组患儿脑干听觉诱发电位潜伏期、峰间期比较

治疗前,两组患儿脑干听觉诱发电位潜伏期、峰间期比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患儿潜伏期、峰

间期的脑干听觉诱发电位均显著降低,且治疗组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患儿治疗前后脑干听觉诱发电位潜伏期、峰间期比较见表4。

表4 两组患儿治疗前后脑干听觉诱发电位潜伏期、峰间期比较($\bar{x} \pm s, \text{ms}$)

Tab 4 Comparison of latent period and peak interval of brainstem auditory evoked potential between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, \text{ms}$)

组别	n	时期	潜伏期			峰间期		
			I	III	IV	I~III	III~IV	I~IV
治疗组	23	治疗前	2.76±0.34	5.68±0.36	8.10±0.45	2.92±0.15	2.55±0.21	5.55±0.32
		治疗后	2.54±0.18**	5.20±0.32**	7.61±0.27**	2.70±0.14**	2.37±0.10**	5.15±0.21**
对照组	23	治疗前	2.75±0.24	5.67±0.34	8.08±0.36	2.91±0.16	2.55±0.18	5.54±0.34
		治疗后	2.59±0.22*	5.40±0.33*	7.82±0.34*	2.80±0.14*	2.45±0.15*	5.35±0.30*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$; vs. control group,* $P < 0.05$

2.4 不良反应

两组患儿均未见明显不良反应发生。

3 讨论

脑损伤是早产儿最常见的并发症,其发生原因包括缺血缺氧性损伤、脑出血后积水和脑室周围白质软化等。新生儿发生脑损伤后会影响到神经功能的发育,并在成年后遗留不同程度的运动、认知和行为等改变^[6]。近年来,随着新生儿重症监护技术的不断发展和成熟,早产儿的存活率不断提高,但神经功能损伤等后遗症的发生率仍较高。临床上治疗新生儿脑损伤的常规方法包括亚低温疗法、脑源性神经营养因子和氧自由基清除剂等,但疗效并不理想。

EPO作为含唾液酸的水溶性酸性糖蛋白,可对受损神经元、内皮细胞和胶质细胞起到诱导修复作用,增强脑内谷胱甘肽过氧化物酶活性,抑制脑神经细胞氧化应激损害,降低脑组织炎症细胞浓度^[7]。目前,已有国内外的医疗机构使用EPO来治疗新生儿脑损伤,相关研究也证实EPO在改善神经功能方面的价值^[8]。EPO可能的作用机制包括降低谷氨酸毒性,减少一氧化氮合成,调节钙通道,激活钙依赖性核酸内切酶,增加血管内皮生长因子(VEGF)表达,诱导血管生成,维持脑血管结构功能等^[9]。本研究结果显示,治疗后,治疗组患儿MDI、PDI均明显高于对照组,提示EPO能够改善早产儿的神经功能,提高智力水平。

在脑损伤的发生过程中,神经元细胞以及神经胶质细胞会发生破裂并导致胞浆内多种成分释放进入脑脊液,进而通过血脑屏障进行血液循环^[10]。NSE和S-100 β 是两类位于中枢神经系统细胞的蛋白,NSE主要位于神经元细胞中,S-100 β 主要位于神经胶质细胞。本研究结果显示,治疗后,治疗组患儿的血清NSE和S-100 β 含量均低于对照组,说明EPO能够减轻早产儿神经细胞的损伤程度。

神经细胞的损伤会造成电生理的改变,脑干听觉诱发电位能够评价神经细胞的电生理情况。脑干听觉诱发电位反映的是外耳至脑干神经传导通路的功能,早产儿脑损伤表现为I、III、IV波潜伏期延迟,I~III、III~IV、I~IV波峰间期延长^[11]。本研究中,治疗组I、III、IV波潜伏期、以及I~III、III~IV、I~IV波峰间期均明显短于对照组,提示EPO有助于改善患儿脑干听觉诱发电位。

综上所述,EPO能明显提高患儿智力发育水平,有效保护受损神经细胞与听觉神经通路,且安全性较好。但受到样本对象来源与数量的限制,且缺乏对神经功能、智力发育、脑干听觉诱发电位的动态观察,可能会影响到结果的准确性,有待

托拉塞米治疗慢性心力衰竭的临床观察[△]

刘 辉*,王学惠,张永春,陈志刚(新乡医学院第一附属医院心血管内科,河南新乡 453100)

中图分类号 R541.6¹ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)29-4093-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.29.19

摘要 目的:观察托拉塞米治疗慢性心力衰竭(CHF)患者的临床疗效及安全性。方法:选取CHF患者94例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各47例。对照组患者采用卧床、吸氧、控制体液总入量、抗心力衰竭治疗及24 h内使用利尿剂等常规治疗;观察组患者在对照组基础上给予托拉塞米注射液初始剂量5~10 mg, qd,然后逐渐增加至20 mg/d,最大剂量为40 mg/d。两组患者均持续治疗7 d。观察两组患者临床疗效及治疗前后血钾、血钠、血肌酐(Scr)、24 h尿量及心功能I~II级率,并比较两组患者不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率为61.70%,显著高于对照组的46.81%,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后血钾、血钠及Scr水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗前24 h尿量及心功能I~II级率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗后24 h尿量及心功能I~II级率均显著升高,且观察组明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应均较轻微,且发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:托拉塞米治疗CHF疗效显著,能明显利尿并促进患者心功能恢复,且安全性较好。

关键词 托拉塞米;慢性心力衰竭;心功能;24 h尿量;血钾;血钠

Clinical Observation of Torasemide in the Treatment of Chronic Heart Failure

LIU Hui, WANG Xuehui, ZHANG Yongchun, CHEN Zhigang (Dept. of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Henan Xinxiang 453100, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of torasemide in the treatment of chronic heart failure (CHF). METHODS: 94 patients with CHF were selected and randomly divided into control group and observation group, with 47 cases in each group. Control group were treated with routine treatment, such as bed rest, oxygen inhalation, control of total body fluid intake, routine anti-heart failure therapy and use of diuretic in 24 h. Based on the above treatment, observation group were treated with Torasemide injection with initial dose of 5-10 mg, qd, gradually increasing to 20 mg/d, maximal does of 40 mg/d. Both group received 7 days of continuous treatment. Clinical efficacies were observed in 2 groups as well as serum potassium and sodium, Scr, 24 h urine volume and the rate of I - II grade cardiac function before and after treatment. The occurrence of ADR was compared between 2 groups. RESULTS: The total effective rate of observation group was 61.70%, which was significantly higher than that of control group (46.81%), with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in serum potassium and sodium and Scr between 2 groups before and after treatment ($P>0.05$). There was no statistical significance in 24 h urine volume and the rate of I - II grade cardiac function between 2 groups before and after treatment ($P>0.05$); after treatment, 24 h urine volume and the rate of I - II grade cardiac function of 2 groups were increased significantly, the observation group was higher than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Torasemide is effective for CHF, and can promote diuresis and the recovery of cardiac function with good safety.

KEYWORDS Torasemide; Chronic heart failure; Cardiac function; 24 h urine volume; Sorum potassium; Serum Sodium

进一步扩大样本继续研究。

参考文献

- [1] 肖以磊,李忠民,朱建新,等.rHu-EPO治疗重型颅脑损伤患者54例疗效观察[J].中华神经医学杂志,2015,14(1):72.
- [2] 韦振杰,吴杰.左卡尼汀与促红细胞生成素联合治疗维持性血透肾性贫血临床探讨[J].海南医学院学报,2013,19(4):478.
- [3] 金汉珍,黄德珉,官希吉.实用新生儿学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2003:192-193.
- [4] 鲍秀兰,孙淑英.新生儿行为和0~3岁教育[M].北京:中国商业出版社,2001:107-140.
- [5] 范存仁.婴幼儿智能发育测验手册[M].北京:团结出版社,1998:107-140.
- [6] van de Looij Y, Chatagner A, Quairiaux C, et al. Multi-modal assessment of long-term erythropoietin treatment after neonatal hypoxic-ischemic injury in rat brain[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):95 643.
- [7] 赵德福,宁忠显,常钦达,等.促红细胞生成素对局灶性脑缺血再灌注模型大鼠脑组织的保护作用研究[J].中国药房,2012,23(17):1 568.
- [8] 朱迪卿,庞高峰.促红细胞生成素对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤后VEGF及NF- κ B表达的影响[J].中国儿童保健杂志,2015,23(1):42.
- [9] 张晶,黄蕊,刘娜,等.促红细胞生成素对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠脑组织Fas/FasL表达的影响[J].中国临床药理学杂志,2015,31(12):1 146.
- [10] Messier AM, Ohis RK. Neuroprotective effects of erythropoiesis-stimulating agents in term and preterm neonates [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2014, 26(2):139.
- [11] Amin SB, Vogler-Elias D, Orlando M, et al. Auditory neural myelination is associated with early childhood language development in premature infants[J]. *Early Hum Dev*, 2014, 90(10):673.

[△]基金项目:河南省科技发展计划项目(No.142300410191)

*主治医师,硕士。研究方向:心脏疾病的诊断与治疗。电话:0373-4402251。E-mail:liuhuisunnyd@126.com

(收稿日期:2016-03-29 修回日期:2016-08-08)

(编辑:黄 欢)