

纳洛酮对新生儿缺氧缺血性脑病的疗效 预后及影响因素水平的影响

廖 东(广西壮族自治区百色市靖西县人民医院儿科 533800)

【摘要】 目的 探讨纳洛酮对新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)的疗效、预后及其神经营养因子(BDNF)、S100B 和神经特异性烯醇化酶(NSE)水平的影响。**方法** 将该院诊治的 80 例 HIE 患儿随机分为纳洛酮组和对照组,每组各 40 例。观察纳洛酮对两组患儿的临床疗效、预后,并检测 BDNF、S100B 和 NSE 含量水平的变化。**结果** 治疗后,纳洛酮组的患儿的总体有效率为 92.50% (37/40),显著高于对照组的 77.50% (31/40) ($P < 0.05$);BDNF、NSE 和 S100B 水平均出现不同程度的改变,且纳洛酮组的改善程度显著优于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);此外,对照组患儿的智力发育指数(MDI)和运动发育指数(PDI)亦明显低于纳洛酮组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);但是两组患儿均未出现严重不良反应。**结论** 纳洛酮治疗 HIE 能显著提高临床疗效,改善预后和脑损伤指标 BDNF、S100B 和 NSE 水平变化。

【关键词】 纳洛酮; 新生儿缺氧缺血性脑病; 神经营养因子; S100B; 神经特异性烯醇化酶

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.15.030 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)15-2118-02

Study of naloxone on neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy efficacy, prognosis and influence on BDNF, S100B and NSE levels LIAO Dong (Department of Pediatrics, Baise County People's Hospital, Jingxi, Guangxi 533800, China)

【Abstract】 Objective To investigate naloxone on neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) efficacy, prognosis and influence on BDNF, S100B and NSE levels. **Methods** The 80 cases of HIE in our hospital were randomly divided into naloxone group and control group, 40 cases in each group. Clinical efficacy of naloxone two children, prognosis, and to detect changes in BDNF, S100B and NSE levels were detected. **Results** After treatment, the overall effective naloxone group of children was 92.50% (37/40), significantly higher than the 77.50% (31/40) ($P < 0.05$); BDNF, NSE and S100B levels were varying degrees of change, and the degree of improvement naloxone group was significantly better than the control group ($P < 0.05$). Children in the control group were significantly lower than MDI and PDI naloxone group ($P < 0.05$). But the two groups of children with no serious adverse reactions. **Conclusion** Naloxone treatment can significantly improve the clinical efficacy of HIE and improve prognosis and brain damage indicators BDNF, S100B and NSE levels.

【Key words】 naloxone; neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy; BDNF; S100B; NSE

新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是由围生期各种因素所引起的缺氧、脑部血流减缓而诱发的新生儿脑组织水肿、软化、坏死、出血等病变,是新生儿窒息常见的并发症^[1]。HIE 的病情严重程度以及治疗的疗效可显著影响疾病的预后,部分幸存患儿常伴有脑瘫、智障、癫痫等严重的神经系统后遗症^[2-3]。因此,如何提高 HIE 的治愈率,阐明其发病的具体机制是临床儿科亟待解决的一项重要难题。本项目拟回顾性分析 2009 年 8 月至 2012 年 10 月间于靖西县人民医院(下称本院)儿科诊治的 80 例 HIE 患儿为研究对象,探讨阿片受体拮抗药纳洛酮对 HIE 的疗效及其对脑损伤指标脑源性神经营养因子(BDNF)、神经特异性烯醇化酶(NSE)、S100B 和预后的影响,现总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 8 月至 2012 年 10 月间于本院儿科诊治的 80 例 HIE 患儿为研究对象,所有患儿的诊断均参照 2005 年中华医学会儿科学分会新生儿学组制定的 HIE 诊断标准执行^[4],其中男婴 42 例,女婴 38 例。所有患儿均经家

属同意接受配合治疗和项目指标检测,知情同意本项目研究并签署知情同意书。患儿母亲在分娩过程中均无吗啡等特殊药物使用史,患儿按照随机数字表法分为纳洛酮组和对照组两组,每组各 40 例。两组患儿的出生体质量、日龄、胎龄和出生 Apgar 评分如表 1 所示,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),资料均有可比性。

1.2 治疗方法 所有患儿均按照 HIE 常规治疗方案,维持血气、pH 值、脏器血供、心率、血压、呼吸功能、血糖等指标,予以降低颅内压、控制惊厥、改善脑细胞代谢等处理。纳洛酮组的患儿在此基础治疗之上,同时接受了纳洛酮(国药准字 H20053314,由成都倍特药业有限公司提供)0.05 mg/kg 静脉推注,依据患儿病情给予 2~4 次,每小时 1 次;或 0.05 mg/kg (kg·h)静脉滴注 3~5 d。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效判定 将两组患儿的治疗疗效分为显效、有效和无效。其中(1)显效:临床症状在治疗后 3 天显著改善,且在 1 周内消失;(2)有效:治疗 1 周内临床症状有明显改善;(3)

无效;治疗 1 周后,患儿临床症状无改善或出现进行性加重。

表 1 两组患儿临床一般资料比较(̄x±s)

组别	n	出生体质量(kg)	日龄(h)	胎龄(周)	Apgar 评分(1′/分)	Apgar 评分(5′/分)
纳洛酮组	40	3.51±0.44	2.28±0.92	39.82±1.21	1.72±0.81	3.89±1.08
对照组	40	3.48±0.39	2.45±1.08	39.75±0.98	1.89±0.92	4.06±1.25
t	—	0.237	0.451	0.592	0.298	0.442
P	—	0.782	0.568	0.481	0.753	0.571

注:—表示无数据。

1.3.2 不良反应观察 观察并记录每 1 例患儿用药前后的意识、原始反射、肌肉张力、检查是否有无惊厥、呼吸衰竭、前囟张力改变,是否出现药物过敏、呕吐、抽搐、心律失常等不良反应,并计算不良反应发生率。

1.3.3 BDNF、NSE 和 S100B 含量检测 分别于患儿入院时、治疗后 1、3、7 d 时抽取静脉血液标本,采用酶联免疫(ELISA)法分别检测两组患儿血清中 BDNF、NSE 和 S100B 的含量水平;试剂盒均购自于美国 Market 公司,检测操作由专业技术人员严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.4 预后观察 两组患儿分别于出生后 1 岁时予以小儿智能发育量表的评估,评估指标包括智能发育指数(MDI)和运动发育指数(PDI)。

1.4 统计学方法 计量资料数据均采用 ̄x±s 的方式表示,两组间的比较采用 t 检验,计数资料则应用 χ² 检验,以 P<0.05 认为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患儿临床疗效对比 治疗后纳洛酮组的患儿显效 26 例,有效 11 例,无效 3 例,总体有效率为 92.50% (37/40),对照组显效 18 例,有效 13 例,无效 9 例,纳洛酮组的有效率显著高于对照组的 77.50% (31/40),差异具有统计学意义(P<0.05)。

2.2 两组患儿 BDNF、NES 和 S100B 变化情况比较 见表 2,治疗后两组患儿 BDNF、NSE 和 S100B 水平均出现不同程度的改变,且纳洛酮组的改善程度显著优于对照组,差异具有统计学意义(P<0.05)。

表 2 两组患儿 BDNF、NSE 和 S100B 变化情况比较($\bar{x} \pm s$)			
分组	BDNF (pg/mL)	NSE (μ g/L)	S100B (μ g/L)
对照组			
入院时	8 601.73 $\pm$ 1 029.92	30.90 $\pm$ 5.03	1.51 $\pm$ 0.31
治疗后 1 d	9 023.58 $\pm$ 1 135.31	31.62 $\pm$ 6.20	1.49 $\pm$ 0.22
3 d	10 043.92 $\pm$ 1 283.50*	32.78 $\pm$ 8.01*	1.64 $\pm$ 0.28*
7 d	16 329.10 $\pm$ 1 192.39*	38.57 $\pm$ 4.56*	1.75 $\pm$ 0.19*
纳洛酮组			
入院时	8 821.37 $\pm$ 1 011.76	29.87 $\pm$ 4.88	1.49 $\pm$ 0.29
治疗后 1 d	10 215.62 $\pm$ 1 227.84 [#]	35.82 $\pm$ 6.52	1.51 $\pm$ 0.23
3 d	12 584.09 $\pm$ 1 328.67 [#]	29.48 $\pm$ 5.05 [#]	1.31 $\pm$ 0.28 [#]
7 d	18 920.88 $\pm$ 1 362.90 [#]	24.89 $\pm$ 4.91 [#]	1.24 $\pm$ 0.17 [#]

注:与治疗前比较,* P<0.05;与对照组比较,# P<0.05。

2.3 两组患儿预后情况比较 见表 3,随访结果发现,对照组

患儿的 MDI 和 PDI 均明显低于纳洛酮组,差异具有统计学意义(P<0.05)。

表 3 两组患儿预后情况比较(̄x±s)

分组	MDI	PDI
对照组	89.0±10.1	90.3±8.6
纳洛酮组	97.8±9.2	98.5±9.1
t	6.890	7.443
P	0.000	0.000

2.4 两组患儿不良反应发生情况比较 两组患儿均未出现严重不良反应。治疗后患儿血、尿、大小便常规、肝肾功能等生化检查均无明显异常。

3 讨 论

HIE 是由围生期多种因素所诱发的胎儿缺血、缺氧性脑损伤,其具体的致病机制目前仍不清楚。有研究认为,脑血流不足、脑细胞能量代谢异常和衰竭、缺血再灌注损伤、氧化应激以及炎症反应均可能是导致 HIE 的重要因素^[5-6]。然而迄今为止,HIE 的临床治疗亦存在诸多困难和障碍,且没能形成完整、高效的标准化治疗方案。纳洛酮作为典型的阿片受体特异性拮抗剂,被发现可降低血液中内啡肽的水平,解除内啡肽对心脑血管系统及中枢和交感神经系统的抑制作用,从而兴奋呼吸功能,改善和缓解缺氧性呼吸衰竭;此外,纳洛酮还可促使发生窒息的新生儿增加心输出量,增加心肌收缩功能,改善脑部的血流状况,减轻脑部水肿等病理性改变,进而发挥治疗疗效^[7-8]。本研究结果亦发现,在基础治疗之上加用纳洛酮可明显提高患儿的临床疗效,改善预后情况,表明纳洛酮治疗 HIE 是切实有效的。

研究发现,NSE 主要由中枢系统中的神经元和神经内分泌细胞产生,是反映神经元损伤程度的重要生物标志。当机体的脑组织发生缺血或缺氧性损伤时,神经元的胞膜完整性发生改变,血脑屏障结构受到损伤,NSE 便可进入血液中,导致检测 NSE 水平的升高^[9]。在本研究中,在入院和治疗后 1 d 时患儿的 NSE 便处于较高的水平,并随着治疗的疗效体现,患儿的 NSE 逐渐降低,并逐步恢复正常。而且,纳洛酮组的改善情况亦显著优于对照组,提示纳洛酮对于防治缺血缺氧性脑损伤具有明显的促进治疗作用。此外,S100B 蛋白是另外一种可反映中枢神经系统是否受损的敏感指标,它主要位于星状神经胶质细胞液中。当血脑屏障受损伤时,S100B 蛋白同样可以进入血液中,导致其水平升高^[10]。本研究结果发现,S100B 蛋白的变化趋势与 NSE 基本一致,而且纳洛酮组患(下转第 2122 页)

定,可保证复位质量,增加骨接触面积,并不会影响骨折愈合。钢丝固定带来的好处,大于其导致软组织损伤带来的风险。需要特别注意的是仔细轻柔进行复位钳的安放,操作时尽量保护好软组织血供,钢丝捆扎仅用于部分特殊骨折类型(置入髓内钉后不稳定的骨折)且术中应注意使用钢丝引导器,避免钢丝滑入骨折间隙。笔者不主张广泛的软组织剥离、大段骨折端显露,或使用多扎钢丝捆绑。

在高位股骨转子下骨折的治疗中,笔者发现使用复位钳辅助复位固定,通过 C 臂 X 光机透视,并且必要时加用手指触摸明确复位效果,必要时使用单扎钢丝固定,在复位满意后再进行髓内钉固定,确保了肢体长度和旋转移位的纠正,没有出现旋转畸形和肢体短缩的病例,骨折愈合率高,功能恢复满意。需要特别强调的是:选择此种手术方式时,应尽量减少附加的软组织损伤。本手术操作简单,适宜在基层医院开展。但本研究为回顾性研究,随访时间相对较短,没有设立对照组,也没有与其他内固定进行比较,故仍需进一步的临床随机对照研究来评价该手术的有效性。

参考文献

- [1] Bedi A, Toan T. Subtrochanteric femur fractures[J]. Orthop Clin N Am, 2004, 35(3): 473-483.
- [2] Barquet A. The treatment of subtrochanteric nonunion with long gamma nail; twenty-six patients with a minimum 2 year follow-up[J]. J Orthop Trauma, 2005, 19(1): 294.
- [3] Fissel B, Moed BR, Bledsoe JG. Biomechanical comparison of a 2 and 3 proximal screw-configured antegrade piriformis intramedullary nail with a trochanteric reconstruction nail in an unstable subtrochanteric fracture model[J]. J

Orthop Trauma, 2008, 22(2): 337-341.

- [4] Ostrum RF, Marcantonio A, Margurjer R. A critical analysis of the eccentric starting point for trochanteric intramedullary femoral nailing[J]. J Orthop Trauma, 2005, 19(3): 681-686.
- [5] Shukla S, Johnston P, Ahmad MA, et al. Outcome of traumatic subtrochanteric femoral fractures fixed using cephalo-medullary nails[J]. Injury, 2007, 38(10): 1286-1293.
- [6] Starr AJ, Hay MT, Reinert CM et al. Cephalomedullary nails in the treatment of high energy proximal femur fractures in young patients; a prospective, randomized comparison of trochanteric versus piriformis fossa entry portal[J]. J Orthop Trauma, 2006, 20(2): 240-246.
- [7] 张保中, 刘长春, 罗先正. 带锁髓内钉治疗股骨干骨折合并股骨转子间或转子下粉碎骨折[J]. 中华骨科杂志, 2000, 20(3): 157-159.
- [8] 王笑磊. 动力髋螺钉与解剖型钢板治疗股骨转子下骨折疗效比较[J]. 中国当代医药, 2011, 18(10): 123-126.
- [9] 郭杰坤, 刘国强. 动力髋螺钉与股骨近端髓内钉治疗股骨转子下骨折的价值比较[J]. 现代医院, 2011, 11(3): 43-45.
- [10] Celebi L, Can M, Muratli HH, et al. Indirect reduction and biological internal fixation of comminuted subtrochanteric fractures of the femur[J]. Injury, 2006, 37(3): 740-750.

(收稿日期: 2013-10-22 修回日期: 2014-01-20)

(上接第 2119 页)

儿的好转情况优于对照组,该结果进一步表明纳洛酮的良好疗效作用。BDNF 是神经营养因子家族中的重要一员,其对神经元的生存、生长,神经元正常的生理功能的维持以及神经元再生的情况均具有重要指示作用^[11]。本研究结果显示,治疗后 BDNF 水平显著增加,且纳洛酮组的增加幅度大于对照组,提示纳洛酮具有改善神经元和促进预后的作用。

综上所述,本研究结果表明,在基础治疗之上加用纳洛酮可显著提高 HIE 的临床疗效,改善预后和脑损伤指标 BDNF、S100B 和 NSE 水平。

参考文献

- [1] 母得志,夏斌. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断与治疗的现状[J]. 中国当代儿科杂志, 2007, 9(4): 289-291.
- [2] 李雅琼,于淑珍,薛江. 新生儿缺氧缺血性脑病危险因素 Meta 分析[J]. 山东医药, 2013, 53(30): 70-71.
- [3] 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): 968-971.
- [4] 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.

- [5] 刘静炎. 神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(10): 77-78.
- [6] 李熙鸿. 我国新生儿缺氧缺血性脑病的诊断及治疗[J]. 实用儿科临床杂志, 2010(14): 1037-1039.
- [7] 张晓玲. 纳洛酮治疗慢性呼吸衰竭并发肺性脑病的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(4): 490-491.
- [8] 高致炳,王云,顾继伟,等. 纳洛酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. 医学研究杂志, 2010, 39(4): 90-94.
- [9] 李佩青,周伟,梁好婷,等. 血清神经元特异性烯醇化酶与新生儿缺氧缺血性脑病神经损伤的相关性研究[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(17): 2806-2808.
- [10] 李兵,贾翠英,单微. 新生儿缺氧缺血性脑病患者血浆 APN, S100B 测定的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26(5): 577-578.
- [11] 田培超,李建华,陈国洪. 血清脑源性神经营养因子及酪氨酸激酶受体 B 与新生儿缺氧缺血性脑病的相关性研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2013, 35(4): 315-317.

(收稿日期: 2013-10-22 修回日期: 2014-01-02)