

· 临床研究 ·

选择性头部亚低温对34~35周缺氧缺血性脑病患儿的有效性 及安全性研究

季汝凤¹, 孙 瑶¹, 孙鹏玲¹, 曹兆兰², 曹远保^{1*}¹东南大学附属中大医院溧水分院儿科, 江苏 南京 211200; ²南京医科大学附属儿童医院新生儿科, 江苏 南京 210008

[摘要] 目的: 回顾性比较亚低温对34~35周缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)患儿的有效性及其安全性。方法: 本中心既往3年来31例行选择性头部亚低温治疗的HIE患儿为亚低温组, 30例同胎龄HIE患儿为对照组, 所有患儿入院后收集临床资料(出生体重、胎龄、入院日龄、性别、Apgar评分、羊水情况, 亚低温开始前及亚低温时心率、呼吸、氧饱和度、血压及并发症等情况)及外周血样白细胞数、中性粒细胞数、血糖、血气等检测, 并行随访。结果: ①亚低温组与对照组间在出生体重、胎龄等一般资料以及亚低温开始前心率、呼吸等基线资料均无明显差异; ②入组时两组在辅助检查方面无显著差异; 亚低温结束时两组间除神经元烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)外也无明显差异; 出院前两组头颅MRI检查均示异常, 但新生儿神经行为评定(neonatal behavioral neurological assessment, NBNA)评分亚低温组要好于对照组; ③两组间除喂养不耐受外, 在其他并发症方面无显著差别; ④亚低温组婴幼儿智能发育量表评分(children's developmental center of China, CDCC)持续改善, 好于对照组; 头颅MRI在3、6个月随访时改善率好于对照组。对于重症HIE患儿, 最终脑瘫发生率两组间无明显差异。结论: 本研究提示选择性头部亚低温对于34~35周患儿有较高的脑保护价值和较好的安全性, 但尚需进一步多中心的研究。

[关键词] 缺氧缺血性脑病; 亚低温; 早产儿**[中图分类号]** R722**[文献标志码]** B**[文章编号]** 1007-4368(2019)01-126-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20190126

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是引起新生儿死亡和伤残的重要原因之一, 发病机制复杂。目前而言, 亚低温治疗是新生儿缺氧缺血性脑损伤治疗中最有意义的发现。亚低温疗法可改善胎龄>35周的围产期急性窒息缺氧导致的中至重度HIE患儿的远期(直到学龄前期)预后和无病生存率, 一系列的随机对照试验也已报道并逐渐证实了该观点, 故亚低温已成为除“三支持、三对症”外, 国内外HIE患儿唯一有效的标准治疗措施^[1-6]。但随着高龄产妇日益增多, 早产儿的出生亦与日俱增。而我国作为发展中国家, 人口基数大, 虽然围产救治技术(窒息复苏等)迄今已取得重大进步, 但窒息早产儿的绝对数目亦不可忽视^[7]。目前, 对于<35周的窒息后脑损伤患儿仍缺乏特效疗法, 而国内外学界对亚低温治疗<35周窒息患儿的有效性及其安全性一直存有疑虑。近年来部分动物实验及初步临床实验则证明亚低温疗法对早产儿

有一定保护作用^[8-9], 但相关研究较少, 故证据依旧不够充分。有鉴于此, 本研究尝试对既往3年来本院收治的31例34~35周窒息脑损伤亚低温患儿的临床资料进行回顾性分析, 评价亚低温对34~35周窒息后脑损伤患儿的疗效与风险。

1 对象和方法

1.1 对象

2014年7月—2017年7月东南大学附属中大医院溧水分院新生儿科收治的HIE患儿共354例, 其中胎龄34~35周采用亚低温治疗者70例(轻度组31例、中度组25例、重度组14例), 未采用亚低温治疗者75例(轻度组35例、中度组23例、重度组17例)。利用随机数字表法从轻、中、重3个分层中随机抽取1/2病例, 并依据排除标准剔除不合格病例, 最后获得亚低温组31例(轻度14例、中度11例、重度6例), 对照组30例(轻度15例、中度10例、重度5例)。所入选的HIE患儿其诊断及分级标准均依据中华医学会新生儿学组制定的指南标准^[10]。所有入选患儿均为生后3h内由下级医院转入。排除标

[基金项目] 南京市医学科技发展项目(YKK14202)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 68836776@qq.com

准:胎龄<34周或>35周脑损伤患儿;体重<2 000 g者;各种先天畸形者;入院初次CT或头颅B超检查严重颅内出血(大于Ⅲ级)者;入院24 h内死亡或放弃出院者;入院时日龄超过6 h者;重症感染者;休克;入院初次凝血功能严重异常者[部分凝血活酶时间(anginal partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)测定值达到参考值上限2倍以上升高]。本研究经本院伦理委员会批准,入选患儿家属均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 常规治疗和亚低温治疗

亚低温组及对照组病例均接受常规三支持、三对症治疗(维持足够通气与换气功能、维持周身各器官良好灌注、维持血糖在正常高值,控制惊厥、降低颅内压、消除脑干症状)^[11]。亚低温组在对照组常规治疗基础上,入院后(生后6 h内)即行选择性头部亚低温治疗。亚低温仪器为恒邦P&C-A系列医用降温毯系统,将患儿直肠温度控制在34.0~35.0℃,前囟温度维持在20.0~25.0℃,皮肤温度维持于33.0~34.5℃。持续治疗72 h后仪器自动进入复温程序。调整暖箱温度为患儿肛温+0.5℃,并按照仪器电脑界面提示逐渐上调暖箱温度(0.5℃/h),待仪器提示复温结束表明亚低温治疗结束。

1.2.2 临床资料收集和检查

所有入选患儿均在入院2 h内常规完成入院临床资料及初次外周血样采集、入院72 h(亚低温结束时)再次进行血样采集,出院前均行头颅B超、脑电图、头颅MRI、新生儿神经行为评定(neonatal behavioral neurological assessment, NBNA)检查。

临床资料包含:出生体重、胎龄、入院日龄、性别、Apgar评分、羊水情况,亚低温开始前及亚低温时心率、呼吸、氧饱和度、血压情况,并发症如新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)、喂养不耐受、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)、急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)、严重颅内出血(>Ⅲ级)、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)等。血样采集包含:白细胞数、中性粒细胞数、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、血糖、血气。以上疾病的诊断依据均按照《实用新生儿学(第四版)》^[11]。辅助检查采集包含:亚低温前头颅B超、入院后1周行普通脑电图表现、出院前头颅MRI及NBNA表现、出院后随访

头颅MRI、婴幼儿智能发育量表评分(children's developmental center of China, CDCC)[包含智力发育指数(metal development index, MDI)和心理发育指数(psychomotor development index, PDI)]等。其中脑电图改善主要表现为棘慢波消失、节律规整、低电压解除、背景活动改善等;头颅MRI改善主要表现为脑水肿改善或消失,颅内出血减轻或吸收,脑实质异常信号改善,髓鞘化发育良好等。

1.3 统计学方法

采用SPSS 13.0软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用t检验,比较前进行方差齐性检验。计数资料比较采用Pearson卡方检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 亚低温组与对照组入组时基线资料比较

亚低温组与对照组在出生体重、胎龄、性别比、入院日龄、Apgar评分、羊水污染率以及亚低温开始前心率、呼吸、血压、氧饱和度(SPO₂)间均无显著差异,具有可比性($P > 0.05$,表1)。

表1 亚低温组与对照组入组时基线资料比较

基线资料	亚低温组(n=31)	对照组(n=30)	P值
HIE分级(n)			0.925
轻度	14	15	
中度	11	10	
重度	6	5	
出生体重(g)	2 281.0 ± 359.1	2 310.3 ± 429.4	0.270
胎龄(周)	34.47 ± 0.30	34.45 ± 0.31	0.277
性别比(男/女,n)	18/13	16/14	0.138
入院日龄(h)	1.82 ± 0.82	1.77 ± 0.83	0.265
Apgar评分(分)			
1 min	4.35 ± 1.25	4.83 ± 0.99	0.103
5 min	4.35 ± 0.66	4.30 ± 0.65	0.326
羊水污染(n)	7	8	0.137
入院后生命体征			
呼吸(次/min)	52.06 ± 7.12	50.97 ± 6.13	0.645
心率(次/min)	130.97 ± 10.84	129.87 ± 13.23	0.356
收缩压(mm/Hg)	65.23 ± 2.73	65.07 ± 3.14	0.211
舒张压(mm/Hg)	38.71 ± 2.51	38.43 ± 2.06	0.469
SPO ₂ (%)	96.52 ± 2.45	95.97 ± 2.99	0.785

2.2 亚低温组与对照组辅助检查结果比较

入组时亚低温组与对照组在白细胞、中性粒细胞绝对值、NSE、血糖、血气、头颅B超异常等方面无显著差异($P > 0.05$);亚低温结束时(72 h后)两组间除NSE水平外也无明显差异($P > 0.05$);出院前两组

头颅MRI检查均示异常,但NBNA评分亚低温组要显著好于对照组($P < 0.05$,表2)。

2.3 亚低温72 h后两组并发症资料比较
亚低温组与对照组间除喂养不耐受有差异外,在

表2 亚低温组与对照组辅助检查参数资料比较

辅助检查	亚低温组($n=31$)	对照组($n=30$)	P 值
入组时			
白细胞($\times 10^9$ 个/L)	15.44 \pm 4.59	15.04 \pm 4.42	0.728
中性粒细胞绝对值($\times 10^9$ 个/L)	9.85 \pm 2.85	10.08 \pm 2.96	0.753
NSE(ng/mL)	270.3 \pm 18.2	259.4 \pm 23.7	0.259
血糖(mmol/L)	5.29 \pm 1.25	5.44 \pm 1.00	0.610
血气			
pH	7.12 \pm 0.12	7.11 \pm 0.09	0.758
碱剩余(mmol/L)	-7.21 \pm 1.99	-7.14 \pm 1.46	0.868
72 h后			
白细胞($\times 10^9$ 个/L)	14.68 \pm 2.77	14.33 \pm 3.10	0.638
中性粒细胞绝对值($\times 10^9$ 个/L)	9.33 \pm 1.83	8.97 \pm 2.28	0.501
NSE(ng/mL)	54.81 \pm 6.15	84.60 \pm 7.89	0.035
血糖(mmol/L)	5.49 \pm 0.92	5.59 \pm 0.96	0.709
血气			
pH	7.32 \pm 0.04	7.33 \pm 0.03	0.692
碱剩余(mmol/L)	-3.12 \pm 0.51	-2.97 \pm 0.37	0.702
头颅B超异常(生后6 h内, n)	28	29	0.321
脑电图重度异常(入院1周, n)	12	13	0.714
头颅MRI异常(出院前, n)	31	30	—
NBNA(出院前,分)	34.47 \pm 1.98	30.48 \pm 1.26	<0.001

NEC、ARDS、机械通气人数、BPD、AKI、颅内出血、硬肿及MODS方面无显著差别($P > 0.05$,表3)。

表3 亚低温组与对照组72 h后临床资料比较 (n)

并发症	亚低温组($n=31$)	对照组($n=30$)	P 值
NEC	3	2	0.671
喂养不耐受	13	5	0.031
机械通气人数	6	7	0.704
ARDS	2	1	0.557
BPD	0	0	—
AKI	4	3	0.724
颅内出血(\geq Ⅲ级)	2	3	0.616
硬肿	1	2	0.538
MODS	4	3	0.724

2.4 亚低温组与对照组出院后随访情况比较

亚低温组CDCC评分持续改善,显著好于对照组($P < 0.05$);同样,头颅MRI在3个月、6个月后随访时改善率好于对照组($P < 0.05$)。但对于重症HIE患儿,最终脑瘫发生率两组间无明显差异($P > 0.05$)。而脑电图重度异常发生率在3个月随访时亚低温组要好于对照组,然而在6个月随访时这种

差异却并未体现(表4)。

3 讨 论

新生儿HIE是指围生期窒息引起的脑组织缺氧、血流减少而导致的脑损伤,是造成儿童神经系统伤残的重要原因。HIE在发达国家发病率为1%~

表4 亚低温组与对照组随访情况比较

随访情况	亚低温组($n=31$)	对照组($n=30$)	P 值
随访3个月			
CDCC评分(分)			
PDI	95.43 \pm 15.27	81.38 \pm 13.28	0.039
MDI	98.52 \pm 11.41	72.64 \pm 10.89	0.031
头颅MRI改善率(n)	24	15	0.026
脑电图重度异常(n)	5	12	0.038
随访6个月			
CDCC评分(分)			
PDI	99.43 \pm 14.50	83.69 \pm 13.78	0.028
MDI	105.18 \pm 12.26	90.05 \pm 15.72	0.034
头颅MRI改善率(n)	26	18	0.038
脑电图重度异常(n)	5	8	0.315
脑瘫发生人数(n)	4	4	0.961

2‰,其中早产儿的发病率更高、可达9‰。由于救治技术的差异,发展中国家的发病率实际上更高,在存活的新生儿中达到75‰^[12]。我国人口基数大、同样为窒息高发的发展中国家。而窒息可导致多脏器功能障碍或衰竭的严重后果,救治难度大。目前,除了“三支持、三对症”,亚低温是唯一行之有效的早期救治办法,迄今国内越来越多的新生儿医疗中心引入亚低温治疗,并逐级推广。然而,令人遗憾的是,亚低温治疗似乎只对近足月儿(>35周)及足月儿有积极疗效,与之相较,早产儿脑损伤的应用尚缺乏足够证据。另外,理论上新生儿尤其是早产儿对温度变化最敏感,低体温或寒冷损伤十分常见,因此早产儿应用亚低温似乎存有一定不确定性。为了解亚低温治疗对早产儿窒息后脑损伤可能的保护作用和不良反应,本实验尝试选取34~35周患儿进行研究,以期初步探究早产儿脑损伤的亚低温治疗是否具有可行性。

包括新西兰、英国、美国在内的25个新生儿中心的CoolCap试验首次报道在新生儿HIE中应用亚低温治疗能提高治疗效果,该试验数据表明,对于有轻-中度脑电图改变的HIE患儿,选择性头部低温治疗能够安全有效地改善不伴有神经系统发育障碍患儿的生存率^[13]。然而,目前有关早产儿脑损伤的亚低温研究较为罕见。Hall等^[14]曾对胎龄27周的NEC患儿进行了亚低温治疗,研究并未发现亚低温增加感染、凝血功能障碍、死亡等风险。由我们的结果可知,亚低温对于34~35周HIE的患儿生命体征并没有造成显著负面影响,亚低温期间心率、呼吸、SPO₂基本稳定;对HIE患儿内环境亦无明显不良作用(包括血气、血糖、血压、电解质等)。就其临床并发症而言,经过亚低温治疗也没有造成NEC、严重颅内出血(≥Ⅲ级)、BPD、增高机械通气率等严重后果。然而值得注意的是亚低温组喂养不耐受发生率高于对照组,对此,动物及临床研究十分有限,我们推测或许与亚低温时灌注再分布、胃肠道血流供应不足有关。Rao等^[8]曾报道早产儿亚低温组高血糖及死亡人数显著多于足月儿,就我们结果而言,并没有类似发现。高血糖的出现或许与早产儿面对应激刺激(如低体温、重度窒息)时自身调节、稳定血糖水平能力较弱有关。而死亡人数的差异,可能与早产儿体内皮质醇水平较低有关^[15],早产儿相比足月儿对应激事件的反应能力较差。

就有效性来说,本实验发现亚低温对于34~35周患儿同样具有较好的脑保护作用,其中精确而特异

反映脑损伤的标记物NSE在亚低温组较对照组明显下降^[16];同时,亚低温组头颅MRI改善率、脑电图重度异常发生率、CDCC评分等显著好于对照组。这样的结果与亚低温自身机制有关,即通过降低脑细胞的高能磷酸键和氧消耗量而维持细胞的正常功能;减少兴奋性氨基酸释放和氧自由基生成,改善全身脏器血流和脑氧合代谢;抑制细胞凋亡;减少细胞内钙超载等^[17-19]。但需要指出的是在重度窒息组,亚低温组脑瘫发生率与对照组并无明显差异(脑电图也均为重度异常脑电图),这可能提示亚低温对重度窒息早产儿疗效及最终预后欠佳,有待进一步研究论证。Jia等^[20]曾对<6h和6~12h两个时间点进行比较,发现在重度HIE患儿中,亚低温治疗只有在6h内进行才有益处,这给我们一个值得深思之处,即面对重度HIE患儿是否需将亚低温治疗开始时间进一步提前,比如控制在生后3h以内,而非传统的6h以内。

总之,围生期窒息后HIE仍然是导致新生儿死亡和远期神经系统发育障碍的重要原因。本研究结果显示选择性头部亚低温对于34~35周有较好的脑保护价值和较好的安全性,但目前尚缺乏多中心研究。另外,早产儿亚低温的开始时间、时程、温度等如何把控以及对于重度窒息患儿的亚低温治疗研究仍是今后努力的方向。

[参考文献]

- [1] 王来栓,程国强,周文浩,等.亚低温治疗胎龄大于35周龄新生儿缺氧缺血性脑病效果及安全性的荟萃分析[J].中华医学杂志,2012,92(20):1400-1404
- [2] Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta analysis of trial data[J]. BMI, 2010, 340: c363
- [3] Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy [J]. N Engl J Med, 2012, 366(22):2085-2092
- [4] Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, et al. Seven to eight year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy [J]. Pediatr Res, 2012, 71(2): 205-209
- [5] Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Part 7: Neonatal resuscitation: 2015 International Consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations [J]. Circulation, 2015, 132(16 Suppl 1):S204-241

[6] American Academy of Pediatrics, American Heart Association. Neonatal resuscitation textbook [M]. 6th ed. Illinois: American Academy of Pediatrics, 2011

[7] Rudan I, Chan KY, Zhang JS, et al. Causes of deaths in children younger than 5 years in China in 2008 [J]. *Lancet*, 2010, 375(9720): 1083-1089

[8] Rao R, Trivedi S, Vesoulis Z, et al. Safety and short-term outcomes of therapeutic hypothermia in preterm neonates 34-35 weeks gestational age with hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *J Pediatr*, 2017, 183: 37-42

[9] Barrett RD, Bennet L, Blood AB, et al. Asphyxia and therapeutic hypothermia modulate plasma nitrite concentrations and carotid vascular resistance in preterm fetal sheep [J]. *Reprod Sci*, 2014, 21(12): 1483-1491

[10] 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]. *中华儿科杂志*, 2005, 43(8): 8

[11] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 477-480

[12] Fatemi A, Wilson MA, Johnston MV. Hypoxic-ischemic encephalopathy in the term infant [J]. *Clin Perinatol*, 2009, 36(4): 835-858

[13] Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial [J]. *Lancet*, 2005, 365(9460): 663-670

[14] Hall NJ, Eaton S, Peters MJ, et al. Mild controlled hypothermia in preterm neonates with advanced necrotizing enterocolitis [J]. *Pediatrics*, 2010, 125(2): e300-308

[15] 栗金亮, 谷强, 袁博. 危重肺部疾病早产儿肾上腺皮质功能不全及其与预后的关系 [J]. *临床儿科杂志*, 2015, 33(3): 214-217

[16] Celtik C, Acunaş B, Oner N, et al. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy [J]. *Brain Dev*, 2004, 26(6): 398-402

[17] Thoresen M, Satas S, Puka-Sundvall M, et al. Post-hypoxic hypothermia reduces cerebrocortical release of NO and excitotoxins [J]. *Neuroreport*, 1997, 8(15): 3359-3362

[18] Bona E, Hagberg H, Løberg EM, et al. Protective effects of moderate hypothermia after neonatal hypoxia-ischemia: short- and long-term outcome [J]. *Pediatr Res*, 1998, 43(6): 738-745

[19] Marks K, Shany E, Shelef I, et al. Hypothermia: a neuroprotective therapy for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy [J]. *Isr Med Assoc J*, 2010, 12(8): 494-500

[20] Jia W, Lei X, Dong W, et al. Benefits of starting hypothermia treatment within 6 h vs. 6-12 h in newborns with moderate neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *BMC Pediatr*, 2018, 18(1): 50

[收稿日期] 2018-03-09

(上接第 89 页)

143(5 Suppl): 142-165

[10] Choi SH, Chae EJ, Kim JE, et al. Percutaneous CT-guided aspiration and core biopsy of pulmonary nodules smaller than 1 cm: analysis of outcomes of 305 procedures from a tertiary referral center [J]. *Am J Roentgenol*, 2013, 201(5): 964-970

[11] Rajeev A, Mathai SS, Kulkarni VB. Use of exhaled nitric oxide in children with bronchial asthma [J]. *Med J Armed Forces India*, 2015, 71(4): 337-339

[12] 孙娴雯, 李庆云. 呼出气一氧化氮测定在非肺部疾病中的应用 [J]. *中国实验诊断学*, 2016, 20(9): 1600-1602

[13] Kallianos A, Tsimpoukis S, Zarogoulidis P, et al. Measurement of exhaled alveolar nitrogen oxide in patients with lung cancer: a friend from the past still precious today [J]. *Onco Targets Ther*, 2013, 6: 609-613

[14] 徐恩五, 朱启航, 何哲, 等. 呼出气一氧化氮检测在肺癌诊断中的应用 [J]. *广东医学*, 2016, 37(1): 83-85

[15] 刘鹏飞, 赵大辉, 张杜超, 等. 肺癌患者呼出气一氧化氮数值变化的临床意义 [J]. *解放军医学院学报*, 2016, 37(2): 101-104

[收稿日期] 2018-03-18