

盐酸纳洛酮联合丹参注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床观察

姜元俊*, 史 华, 单海军*, 曹彩虹(河南省中医院儿童康复科, 郑州 450002)

中国分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0508(2016)23-3264-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0508.2016.23.33

摘要 目的: 观察盐酸纳洛酮联合丹参注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)的临床疗效及安全性。方法: 104例HIE患儿按照随机数字表法分为观察组 and 对照组, 各52例。对照组患儿给予盐酸纳洛酮注射液0.02 mg/kg, ivgtt, qd, 以及常规对症治疗; 观察组患儿在对照组基础上给予丹参注射液4~6 ml加入10%葡萄糖注射液20 ml中, ivgtt, qd。两组患儿疗程均为7 d。比较两组患儿临床症状、体征和体征恢复情况, 血清基质金属蛋白酶(MMP)-9、白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平, 脑血流动力学参数以及不良反应发生情况。结果: 两组患儿治疗前血清MMP-9、IL-6、TNF- α 及脑血流动力学参数比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。观察组患儿总有效率(92.31%)明显高于对照组(75.00%); 治疗后意识障碍恢复时间、原始反射恢复时间和肌张力恢复时间均明显短于对照组; 血清MMP-9、IL-6和TNF- α 水平均明显低于对照组; 收缩期峰值流速(PSFV)、舒张末期流速(EDTV)明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 两组患儿治疗后阻力指数(RI)低于对照组, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患儿均未见明显不良反应发生。结论: 盐酸纳洛酮联合丹参注射液可明显改善新生儿HIE症状、体征恢复情况, 降低血清MMP-9、IL-6、TNF- α 水平, 改善脑血流动力学参数水平, 且安全性较好。

关键词 丹参注射液; 盐酸纳洛酮注射液; 新生儿缺氧缺血性脑病; 疗效; 基质金属蛋白酶9; 白细胞介素6; 肿瘤坏死因子 α ; 脑血流动力学参数

Clinical Observation of Naloxone Hydrochloride Combined with Danshen Injection in the Treatment of Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy

LOU Yuanjun, SHI Hua, SHAN Haijun, CAO Caifeng (Dept. of Children Rehabilitation, Henan Hospital of TCM, Zhengzhou 450002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of naloxone hydrochloride combined with Danshen injection in the treatment of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy (HIE). METHODS: 104 patients with HIE were randomly divided into observation group and control group with 52 cases in each group. The control group was treated with Naloxone hydrochloride injection 0.02 mg/kg, ivgtt, qd and conventional symptomatic treatment; while observation group was additionally treated with Danshen injection 4-6 ml+10% Glucose injection 20 ml, ivgtt, qd, on the basis of the control group. Treatment course of 2 groups lasted for 7 d. Clinical efficacy, symptom and sign recovery of 2 groups were compared, as well as levels of serum MMP-9, IL-6 and TNF- α , cerebral hemodynamic parameters and ADR. RESULTS: There was no statistical significance in MMP-9, IL-6, TNF- α and cerebral hemodynamic parameters before treatment ($P>0.05$). The total effective rate of observation group (92.31%) was significantly higher than that of control group (75.00%); after treatment, the recovery time of consciousness disturbance, primitive reflex and muscle tension in the observation group were shorter than those in the control group; the levels of serum MMP-9, IL-6 and TNF- α in observation group were significantly lower than those in control group; peak systolic flow velocity (PSFV), end-diastolic flow velocity (EDTV) were higher in the observation group than in the control group, with statistical significance ($P<0.05$); resistance index (RI) was lower than in control group, but without statistical significance ($P>0.05$). No ADR was observed in 2 groups. CONCLUSIONS: Naloxone hydrochloride combined with Danshen injection can significantly promote HIE and signs recovery, reduce the levels of serum MMP-9, IL-6 and TNF- α , and improve hemodynamic parameters with good safety.

KEYWORDS Danshen injection; Naloxone hydrochloride injection; Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy; Therapeutic efficacy; MMP-9; IL-6; TNF- α ; Cerebral hemodynamic parameters

新生儿缺氧缺血性脑病(Hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是指新生儿在围生期窒息所致脑缺氧缺血性损害, 具有病情严重、高致残率和高死亡率等特征^[1]。HIE是造成新生儿神经系统发育障碍和死亡的一个主要因素^[2], 其治疗方法主要为维持患儿内环境稳定, 改善已损害的神经元代谢功能, 控制脑水肿、惊厥等症状, 以及改善患儿脑细胞代谢和脑血流等^[3-5]。本

研究观察了盐酸纳洛酮联合丹参注射液治疗HIE患儿的临床疗效以及对患儿基质金属蛋白酶(MMP)-9、白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 的表达和脑血流动力学的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准: ①37周 $\leq$ 胎龄 $\leq$ 42周; ②新生儿阿氏(Apgar)评分1 min时 $\leq$ 4分, 5 min时 $\leq$ 5分, 或出生后3 h内出现神经系统症状且持续 $\geq$ 24 h, 或出生时脐动脉血气pH $\leq$ 7.0; ③符合中华医学会儿科学会新生儿学组制定的《新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准》^[6]; ④患儿家属知情同意并签署知情同意书。

*主治医师, 硕士。研究方向: 儿童康复。电话: 0371-53908329。E-mail: jakey@163.com

*通信作者, 副主任中医师, 硕士。研究方向: 小儿神经系统疾病。电话: 0371-60908828。E-mail: dqbz@126.com

排除标准:①伴肺、肾、肝、心等功能严重异常者;②存在精神功能异常者;③对本研究药物过敏者。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过后,选取2014年1月—2015年6月我院收治的HIE患儿104例,其中男性41例,女性63例;平均胎龄(39.28±2.31)周;平均出生体重(3.25±0.50)kg;病情程度:轻度12例,中度72例,重度20例。按照随机数字表法分为观察组和对照组,各52例。两组患儿一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 两组患儿一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

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

组别	n	性别 (男/女),例	胎龄,周	出生体 质量/kg	病情程度,例
观察组	52	22/30	39.24±2.18	3.23±0.31	8 31 11
对照组	52	19/33	39.51±2.47	3.29±0.29	8 32 12
t		0.382 4	1.029 7	1.528 9	0.739 2
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.3 治疗方法

两组患者均采用常规对症治疗,包括保持患儿通气、换气功能,控制惊厥,减轻脑水肿,维持血气分析指标、血压和心率在正常范围等。对照组患儿给予盐酸纳洛酮注射液(湖北威尔曼制药有限公司,批准文号:国药准字H20080851,规格:2 ml:2 mg/0.02 mg/kg, ivgt, qd。观察组患儿在上述基础上给予丹参注射液(正大天晴药业集团股份有限公司,批准文号:国药准字Z32021228,规格:2 ml:4~8 ml加入10%葡萄糖注射液20 ml中, ivgt, qd。两组患儿疗程均为7 d。

1.4 疗效评价标准^[2]

①显效:治疗后患儿呼吸平稳,面色红润,吸吮好,原始反射恢复,肌张力正常,心率>100次/min,无意识障碍;②有效:治疗后患儿以上症状和体征明显改善;③无效:治疗后患儿以上症状和体征均无改善,甚至加重。总有效=显效+有效。

1.5 观察指标

①观察两组患儿意识障碍恢复时间、原始反射恢复时间和肌张力恢复时间;②分别于治疗前后清晨采用真空静脉采血管采集患儿空腹外周静脉血3 ml,静置20 min,以离心半径10 cm,转速3 000 r/min离心5 min,分离血清,置于-20℃保

存待测,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清MMP-9、IL-6和TNF- α 水平;③观察两组患儿治疗前后大脑前动脉血流动力学参数,包括收缩期峰值流速(P8FV)、舒张末期流速(EDFV)和阻力指数(RI);④观察两组患儿不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

以SPSS 19.0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 两组患儿临床疗效比较

观察组患儿总有效率(92.31%)明显高于对照组(75.00%),差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患儿临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups[case (%)]

组别	n	无效	有效	总有效
观察组	52	34(65.38)	14(26.92)	48(92.31)
对照组	52	21(40.38)	13(25.00)	34(65.38)
χ^2				5.895 7
P				<0.05

2.2 两组患儿症状和体征恢复情况比较

观察组患儿意识障碍恢复时间、原始反射恢复时间和肌张力恢复时间均明显短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患儿症状和体征恢复情况比较($\bar{x}\pm s, d$)

Tab 3 Comparison of the recovery of symptoms and signs between 2 groups($\bar{x}\pm s, d$)

组别	n	意识障碍恢复时间	原始反射恢复时间	肌张力恢复时间
观察组	52	4.33±1.28	3.45±1.12	3.24±1.05
对照组	52	5.87±1.58	5.28±1.71	4.71±1.24
t		6.554 6	9.087 3	8.523 9
P		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 两组患儿血清MMP-9、IL-6和TNF- α 水平比较

两组患儿治疗前血清MMP-9、IL-6和TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患儿治疗后各项血清指标水平均降低,且观察组患儿较对照组降低更为明显,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

表4 两组患儿治疗前后血清MMP-9、IL-6和TNF- α 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of serum MMP-9, IL-6 and TNF- α levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	MMP-9, ng/L		IL-6, pg/ml		TNF- α , ng/ml	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	52	40.52±4.61	21.35±3.47*	175.23±25.21	101.25±15.87*	151.27±21.39	91.45±12.34*
对照组	52	41.30±4.65	32.38±3.75*	181.38±24.31	159.28±20.18	158.38±25.14	123.16±18.37*
t		1.078 3	16.354 1	3.844 2	15.303 0	0.682 4	8.851 8
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$ 。

2.4 两组患儿血流动力学参数比较

两组患儿治疗前血流动力学参数P8FV、EDFV和RI比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患儿治疗后P8FV、EDFV明显增加,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$),而RI降低,与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患儿治疗后P8FV、EDFV明显高于对照组,差异有统计学意义

($P<0.05$),而RI低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$),详见表5。

2.5 不良反应

两组患儿均未见明显不良反应发生。

3 讨论

丹参注射液治疗HIE的作用机制主要为:(1)清除脑内氧

表5 两组患儿治疗前后血流动力学参数比较(±s)

Tab 5 Comparison of hemodynamic parameters between 2 groups before and after treatment(±s)

组别	n	PSFV, cm/s		EDFV, cm/s		RI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	52	17.62 ± 10.31	31.03 ± 14.21 [*]	13.29 ± 3.11	20.31 ± 2.15 [*]	1.04 ± 0.24	1.01 ± 0.25
对照组	52	15.49 ± 11.21	47.87 ± 14.12 [*]	13.56 ± 2.87	16.51 ± 2.11 [*]	1.07 ± 0.20	1.08 ± 0.22
t		0.362 9	5.092 5	0.458 5	8.533 4	0.692 5	0.859 1
P		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:与治疗前比较,*P<0.05。

Note: vs. before treatment, *P<0.05.

自由基,降低脑细胞坏死与脑软化,通过微循环调节改善微循环血氧的利用,使自由基的生成量降低^[11];(3)降低脑血管阻力,提高脑供血,增加脑血流速度;(4)抑制血浆中钙离子内流,阻止脑在管平滑肌细胞中钙离子浓度异常增加,缓解脑自管痉挛^[12]。郑江玲^[13]的研究表明,新生儿HIE应用盐酸纳洛酮联合丹参注射液治疗的总有效率可达93.22%,且可明显缩短患儿HIE症状和体征恢复时间及住院时间。李志强^[14]的研究表明,新生儿HIE应用盐酸纳洛酮联合丹参注射液治疗总有效率可达95.8%,且可明显增加患儿神经行为测定得分,减少后遗症发生。郭天庆^[15]的研究表明,新生儿HIE应用盐酸纳洛酮联合丹参注射液治疗临床疗效显著,且安全、可靠。但是,上述研究仅局限于疗效,改善症状和体征方面的考察,而本研究在此基础上对HIE患儿血清MMP-9、IL-6、TNF-α水平以及血流动力学参数进行了研究,参考价值更大。

随着对HIE的深入认识,在治MMP-9、IL-6、TNF-α与HIE的关系逐渐被临床重视。脑缺血及再灌注后MMP-9上升以MMP-9上升最为明显,其活性与脑水肿、血脑屏障通透性增加以及脑血管通透性明显相关^[16]。MMP-9可加重缺血性脑组织微血管破坏,尤其是血脑屏障刺激微血管呈星状区破坏,上调的MMP-9通过降解细胞外基质使微血管结构破坏和血脑屏障损害,最终导致脑水肿及脑组织损伤。本研究显示,两组患儿治疗后血清MMP-9水平均明显下降,且观察组患儿较对照组下降更为明显,提示盐酸纳洛酮联合丹参注射液可降低HIE患儿血清MMP-9水平。

TNF-α是由单核巨噬细胞合成、分泌的一种细胞因子,在感染以及炎症反应等病理生理过程中,TNF-α通过促进炎症反应,损伤微血管以及微血管内皮,IL-6是具有广泛免疫调节作用的一种细胞因子,与新生儿免疫功能关系密切。蒋春英等^[17]研究显示,HIE患儿血清IL-6水平迅速增加,可使脑细胞水肿和坏死。本研究显示,两组患儿治疗后血清IL-6和TNF-α水平均明显下降,且观察组患儿明显低于对照组,提示盐酸纳洛酮联合丹参注射液可降低HIE患儿血清IL-6和TNF-α水平。

围生期窒息是致新生儿发生HIE的主要原因,窒息后脑血流动力学的改变与脑损伤密切相关^[18]。本研究显示,观察组患儿治疗后血流动力学参数PSFV、EDFV明显高于对照组,提示盐酸纳洛酮联合丹参注射液可改善HIE患儿血流动力学。两组患儿均未见明显不良反应发生,说明盐酸纳洛酮与丹参注射液联用安全性较好。

综上所述,盐酸纳洛酮联合丹参注射液可明显改善新生儿HIE症状,体征恢复情况,降低血清MMP-9、IL-6、TNF-α水平,改善脑血流动力学参数水平,且安全性较好。但本研究还存在一些不足之处,如样本量较小,观察时间相对较短,观察指标相对较少,有必要在后续研究中做进一步多中心、大样本

的深入研究。

参考文献

- [1] 陈海丹,李庆宜.影响新生儿缺氧缺血性脑病发病的相关危险因素调查[J].中国妇幼保健,2014,29(12):1905.
- [2] 覃雪霞.新生儿缺氧缺血性脑病的发病机制及治疗进展[J].中国中西医结合儿科学,2013,5(6):520.
- [3] 郑少强.新生儿缺氧缺血性脑病研究现状及进展[J].中国医药科学,2015,5(1):72.
- [4] 周艳.新生儿缺氧缺血性脑病发病和预后影响因素的调查研究[J].中国现代医生,2013,51(3):12.
- [5] 中华医学会儿科学会新生儿学组.新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J].中华儿科杂志,2005,43(6):594.
- [6] 徐通英,何敬卿.复方丹参注射液预防新生儿缺氧缺血性脑病的临床效果[J].中国医药导报,2014,11(29):67.
- [7] 史庆会.复方丹参注射液联合纳洛酮对新生儿缺氧缺血性脑病的影响[J].新乡医学院学报,2013,30(7):559.
- [8] 张丽君.复方丹参注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病疗效观察[J].亚太传统医药,2012,8(7):698.
- [9] 李国英.神经节苷脂联合复方丹参注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病56例[J].中国医药,2014,25(6):61.
- [10] 郑江玲.纳洛酮联合复方丹参注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效和安全性[J].中国实用神经病学杂志,2013,16(13):25.
- [11] 李志强.纳洛酮联合复方丹参注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病分析[J].中国实用神经病学杂志,2012,15(18):70.
- [12] 郭天庆.纳洛酮联合复方丹参注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病临床观察[J].现代中西医结合杂志,2010,19(11):1321.
- [13] 葛爱华,张堂堂.缺氧缺血性脑病新生儿血清MMP-9和TNF-α水平变化及意义[J].中国实用神经病学杂志,2015,18(9):28.
- [14] 蒋春英,宋扬,党兆清.新生儿缺氧缺血性脑病血清MMP-9、IL-6的测定及临床意义[J].临床检验杂志,2011,24(6):77.
- [15] 曹海新,郭卫平,袁二伟,等.新生儿缺氧缺血性脑病患儿的脑血流改变及其在预后评估中的临床价值[J].中国医药导报,2015,12(23):75.

(收稿日期:2015-12-04 修回日期:2016-06-25)

(编辑:陶婷婷)