

· 临床研究 ·

高压氧联合常规药物序贯治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床研究

卢晓欣 房卫红 彭慧平 汤永建 林茂英 王承峰

【摘要】目的 探讨在空气加压氧舱中新生儿缺氧缺血性脑病的治疗方法及其疗效。方法 将缺氧缺血性脑病患儿 142 例分为高压氧 + 药物多疗程序贯治疗组(序贯治疗组, $n = 70$)、高压氧 + 药物单疗程治疗组(单疗程组, $n = 39$)和单纯药物治疗组(药物治疗组, $n = 33$)。3 组患儿均采用常规药物治疗,而序贯治疗组和单疗程组在常规药物治疗的基础上另在大型空气加压舱中,采用改良封闭式吸氧头罩 + 2.5 L 呼吸球囊连续供氧方式进行高压氧治疗,序贯治疗组连续治疗 3 个疗程,单疗程组仅治疗 1 个疗程。3 组患儿均于 3、6 和 12 月龄时行智能和运动发育评估,另于 12 月龄时行头颅 CT 复查。结果 智能发育评分序贯治疗组显著高于单疗程组和药物治疗组($P < 0.05$);单疗程组与药物治疗组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。头颅 CT 复查显示,12 月龄时药物治疗组异常率显著高于序贯治疗组($P < 0.05$),与单疗程组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 在空气加压舱中使用改良的封闭式输氧头罩,以高压氧加药物多疗程序贯治疗比单程高压氧或单纯药物治疗能取得更为显著的疗效。

【关键词】新生儿; 缺氧缺血性脑病; 高压氧; 空气加压舱; 输氧头罩

Sequential treatment of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy with a modified oxygen mask in an air-pressurized chamber LU Xiao-xin*, FANG Wei-hong, PENG Hui-ping, TANG Yong-jian, LIN Mao-ying, WANG Cheng-feng. *Department of Hyperbaric Oxygen and of Pediatrics, Fuzhou General Hospital, Fuzhou 350025, China

【Abstract】Objective To observe the efficacy, benefits and shortcomings of pressurized air therapy for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy (HIE). Methods One hundred and nine neonates with HIE were treated with hyperbaric oxygen (HBO) with a continuing oxygen supplement from an improved oxygen mask plus a 2.5-litre breathing sacculus proprius in a large air-pressurized oxygen chamber. Among them there were 70 cases treated with 3-6 courses of HBO + drug therapy, 39 cases treated with a single session of HBO + drug therapy, and 32 treated with drug therapy alone. Motor development was assessed using the Chinese infantile intelligence development test scale at the ages of 3, 6 and 12 months. Results The sequential HBO + drug group achieved significantly better average motor development than the single session group or the drug only group. There was no significant difference between the single treatment group and the drug only group. The proportion of abnormal CT results 12 months after treatment was significantly higher in the drug only group than in the sequential HBO + drug group. Conclusion Sequential HBO + drugs therapy with the improved oxygen mask is preferable to a single session of HBO + drug treatment or drug therapy alone.

【Key words】Neonates; Hypoxic ischemic encephalopathy; Hyperbaric oxygen; Air-pressurized chambers; Oxygen masks

高压氧疗法作为新生儿缺氧缺血性脑病的综合治疗手段之一已被临床广泛应用,但治疗方法和治疗效果各家报道不一。我科于 1998 年 2 月至 2006 年 12 月期间,对住院及门诊新生儿缺氧缺血性脑病患儿 70 例,采用大型空气加压舱联合改良吸氧头罩行高压氧 + 常规药物多疗程序贯治疗,获得了满意的疗效,现报道如下。

资料与方法

一、临床资料

按照“新生儿缺氧缺血性脑病诊断依据和分度”标准^[1]确诊为新生儿缺氧缺血性脑病的患儿 142 例,其中男 90,女 52 例;年龄 5 ~ 28 d,平均 (11.2 ± 4.5) d;胎龄 34 ~ 37 周 32 例,38 ~ 42 周 110 例,平均胎龄 (39 ± 2) 周;出生体重 1 500 ~ 2 500 g 者 30 例,2 501 ~ 4 000 g 者 112 例,平均体重 (3186 ± 526) g;缺

作者单位:350025 福州,南京军区福州总医院高压氧科(卢晓欣、房卫红、彭慧平、汤永建),儿科(林茂英、王承峰)

氧缺血性脑病轻度 43 例,中度 67 例,重度 32 例。142 例患儿均行头颅 CT 检查,脑部均有不同程度低密度影,其中合并蛛网膜下腔出血者 28 例,脑室内出血者 10 例。

142 例患儿按照入院顺序分为 3 组,高压氧 + 药物多疗程序贯治疗组(序贯治疗组)70 例;其中轻度 21 例,中度 32 例,重度 17 例。高压氧 + 药物单疗程组(单疗程组)39 例,其中轻度 13 例;中度 17 例,重度 9 例。单纯药物治疗组(药物治疗组)33 例;其中轻度 10 例,中度 15 例,重度 8 例。3 组患儿的胎龄、年龄、出生体重、病情分度、头颅 CT 检查等比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

二、治疗方法

1. 药物与常规治疗:3 组患儿均给予脑活素或丽珠赛乐 5 ml/次,加 10% 葡萄糖注射液 30 ml 静脉滴注,每日 1 次,14 d 为 1 个疗程,治疗 1~6 个疗程。根据病情给予维持心血管功能和呼吸功能,纠酸、维持水电平衡,控制惊厥及脑水肿等治疗。序贯治疗组和单疗程组同时采用高压氧治疗。

2. 高压氧治疗:在大型空气加压舱(九江产)中,患儿卧于专用小床,头部枕在特制纯棉 U 型治疗巾上,采用自行改良吸氧头罩(对浙江产的全透明高压氧舱输氧头罩进行改良)。^①将靠近进氧口的排氧口及其接管移至头罩下部使其远离顶部进氧口,避免形成供氧短路;^②头罩前部缺口处加软质活动门帘以增强气密性)+2.5 L 呼吸球囊 1 级供氧,使患儿头部置于类似纯氧舱的环境中,氧流量 10 L/min,1 min 后罩内氧浓度可达 92% 以上^[2]。参照 2004 年 8 月中华医学会高压氧医学分会制定的《医用高压氧舱管理与应用规范》中婴幼儿治疗方案,根据小儿的胎龄、日龄、体重实施治疗方案。采用微机操舱,以 3~4 kPa/min 速率匀速加减压,治疗压力 130~160 kPa(1.3~1.6 ATA),全程吸氧 40~60 min,每日 1 次,10 次为 1 个疗程。治疗全程舱内均专人陪护。序贯治疗组采用高压氧 + 药物治疗 3~6 个疗程,每疗程间休息 15~20 d。轻度治疗 3 个疗程,中、重度 4~6 个疗程;单疗程组采用高压氧 + 药物治疗 1 个疗程。

三、疗效评定标准

3 组患儿均于 12 月龄时复查头颅 CT,同时随访监测患儿神经系统后遗症(包括脑性瘫痪、语言和/或肢体障碍、癫痫、脑积水等)情况,并分别于 3、6 和 12 个月龄时行智能和运动发育评定,采用中国婴儿智能发育测量表^[3](90~109 分为平均智力,110~119 分为中上,120 分为优秀,80~89 分为中下,70~79 分为临界状态,69 分为智力缺陷)判断疗效:显效(≥ 90 分),有效(70~89 分),无效(≤ 69 分)。

四、统计学分析

各组疗效比较采用 Ridit 分析,显效率等组间比较采用 χ^2 检验。智力发育评分数据以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用方差分析及 Fisher 精确检验。

结 果

一、3 组疗效比较

序贯治疗组疗效显著优于单疗程组和药物治疗组($P < 0.01$),其显效率(91.4%)优于单疗程组和药物治疗组($P < 0.05$, $P < 0.01$),单疗程组与药物治疗组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 3 组患儿治疗效果的比较(例)

组 别	n	显效	有效	无效	显效率 (%)
序贯治疗组	70	64	6	0	91.4 ^{ab}
单疗程组	39	30	7	2	76.9
药物治疗组	33	22	8	3	66.7

注:与单疗程组比较,^a $P < 0.05$;与药物治疗组比较,^b $P < 0.01$

二、3 组患儿智能发育评分比较

3 组患儿智能评分情况详见表 2。

表 2 3 组患儿智能发育评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	3 个月	6 个月	12 个月
序贯治疗组	70			
轻度	21	96.24 $\pm$ 5.40 ^{bc}	99.81 $\pm$ 5.12 ^{bc}	106.05 $\pm$ 6.82 ^{bc}
中度	32	91.55 $\pm$ 4.73 ^c	94.68 $\pm$ 4.89 ^{ac}	96.88 $\pm$ 5.90 ^{bc}
重度	17	89.47 $\pm$ 6.04 ^c	91.59 $\pm$ 5.95 ^{ac}	93.82 $\pm$ 6.81 ^{bc}
单疗程组	39			
轻度	13	91.31 $\pm$ 5.71	92.84 $\pm$ 5.47	92.31 $\pm$ 4.39
中度	17	89.00 $\pm$ 7.31	91.17 $\pm$ 7.61	90.29 $\pm$ 7.41
重度	9	84.33 $\pm$ 7.68	85.89 $\pm$ 7.81	86.33 $\pm$ 7.60
药物治疗组	33			
轻度	10	89.21 $\pm$ 4.69	90.30 $\pm$ 3.80	91.90 $\pm$ 4.38
中度	15	86.63 $\pm$ 7.85	88.20 $\pm$ 7.68	89.13 $\pm$ 7.11
重度	8	81.56 $\pm$ 9.76	82.13 $\pm$ 8.77	83.25 $\pm$ 9.42

注:与单疗程组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与药物治疗组比较,^c $P < 0.01$

三、神经系统后遗症监测及头颅 CT 复查情况

3 组患儿神经系统后遗症及头颅 CT 复查情况详见表 3。

表 3 3 组患儿神经系统后遗症及头颅 CT 复查结果(例,%)

组 别	例数	神经系统 后遗症	头颅 CT			
			正常	脑积水	脑软化灶	未复查
序贯治疗组	70	1(1.4)	65(94.3)	1(1.5)	0(0)	4(5.7)
单疗程组	39	2(5.1)	30(90.1)	2(6.1)	1(3.0)	6(11.9)
药物治疗组	33	3(9.1)	25(86.2)	2(6.9)	2(6.9)	4(12.1)

注:3 组神经系统后遗症经 Fisher 精确检验, $P = 0.120$, $P > 0.05$

讨 论

新生儿缺氧缺血性脑病发病机理和病理学过程至

今尚不十分清楚,治疗仍以对症和支持为主。近年来国内外不少实验研究显示,高压氧有减轻缺氧缺血性脑损伤后神经细胞的凋亡^[4]、改善脑功能的作用。缺氧缺血性脑病恢复初期的高压氧治疗,能通过纠正脑内能量的缺乏抑制神经细胞死亡和减轻脑损伤^[5,6]。对远期学习记忆功能的恢复也有良好的促进作用^[7]。我们前期的实验也表明,新生鼠缺氧缺血性脑损伤后高压氧治疗不仅在减轻脑水肿方面有突出的效果,而且能明显减轻皮质和海马神经细胞的凋亡^[8],降低脑内和外周异常升高的强啡肽、神经肽 Y1-36 和降钙素基因相关肽含量,有利于缺氧缺血性脑损伤后脑供氧供血的改善和恢复^[9,10]。国内大量的临床研究均显示,高压氧对新生儿缺氧缺血性脑病有肯定的疗效^[11-13],早期加用高压氧治疗不仅可明显提高患儿的近期疗效,而且能够明显改善患儿的远期预后,促进智能康复,降低致残率^[14]。本研究结果也显示,高压氧加药物治疗组的患儿智能发育评分明显高于单纯药物治疗组,头颅 CT 复查异常率明显低于单纯药物治疗组。提示高压氧加药物综合治疗能取得更为满意的疗效。

目前,高压氧疗法作为新生儿缺氧缺血性脑病的综合治疗措施已越来越广泛地应用于临床,但是由于所用的治疗方案不同,其疗效、预后也各不相同。本研究是在大型空气加压舱中使用改良吸氧头罩,采用多疗程贯高压氧治疗,结果显示其疗效明显优于单疗程组,表现在随访期智能评分提高更为显著,而并发症、后遗症和影像学异常改变发生率显著降低。婴儿出生后 6 个月内大脑处于迅速生长发育阶段,神经细胞数目增加不多,主要是体积增大,树突增多、加长以及神经髓鞘形成和发育,可塑性强,而此时缺血缺氧性脑损伤也处于初期阶段,尤其是 2~3 个月时。因此采用规则的多疗程高压氧序贯治疗,可以反复提供神经系统发展和修复所必需的环境,适应了新生儿和婴儿期神经系统发育迅速、代偿性好、可塑性强的特点,有利于逆转缺氧缺血性脑损伤的病理改变,减少或避免神经系统后遗症的产生。而单疗程治疗由于在治疗上缺乏延续性,其疗效显著低于多疗程治疗。同时也提示,高压氧治疗存在着量-效机制,即要达到一定的高压氧治疗剂量,才能发挥有益的治疗效果。另有报道正常幼鼠在 0.25 MPa 压力、吸氧 60 min 的 1 个疗程高压氧处置后,可见部分海马神经元核膜不平滑、线粒体轻度肿胀;2 个疗程后部分核膜稍模糊,线粒体增多,部分线粒体肿胀、嵴模糊,部分粗面内质网扩张、脱颗粒;3 个疗程后上述改变更明显;停止高压氧处置 20 d 后基本恢复正常^[15]。为此在多疗程贯高压氧治疗时,每疗程间插入 15~20 d 休息,有利于受损超

微结构的恢复,避免了高压氧治疗的负面影响。

有观察显示,无家属陪伴的患儿高压氧治疗过程中哭闹不安及合并上呼吸道感染和呛咳的发生率均高于有家属陪伴者^[16]。研究已证实恐惧可增加体内有害毒素的分泌。本研究是在大型空气加压舱中采用改良的吸氧头罩进行治疗,其优点有:①保证达到有效的治疗氧浓度——改良输氧头罩由于密封性好,罩中氧浓度可达到 92% 以上,比纯氧舱内 73%~80% 的氧浓度^[11]提高了 15%~26%;②安全性好——治疗时患儿仅头部处于纯氧环境中,比将患儿置于纯氧舱中因静电引发起火的危险性要小的多。更重要的是患儿治疗全过程均有家人直接陪同照料,对吐奶、哭闹或病情变化等情况可以随时进行处理,大大降低了治疗过程中的风险;③治疗舒适性提高——患儿治疗全程没有离开亲人的抚慰和照料,减少了恐惧感;若出现不配合、哭闹时可以通过哄逗、喂奶、摇晃小床等方式解决,避免了因治疗中不配合,需使用镇静剂才能完成治疗以及过度哭闹引发的呛咳、缺氧、惊厥等问题,使患儿在心理和身体都舒适的状态下接受治疗,家长也乐于接受,治疗依从性(完成疗程率)达 91%;④疗效得以提高。

综上所述,在大型空气加压舱中采用改良的吸氧头罩对新生儿缺氧缺血性脑病患儿进行多疗程序贯高压氧治疗不仅能取得满意的疗效,而且提高了治疗安全性和舒适性。

参 考 文 献

- [1] 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. 中华儿科杂志, 2005, 43: 584.
- [2] 汤永建, 卢晓欣, 彭慧平, 等. 氧舱输氧头罩的改造及应用. 医疗设备信息, 2007, 22: 102-103.
- [3] 范存仁. CDCC 婴幼儿智能发育测验手册. 北京: 团结出版社, 1998: 38-145.
- [4] Calvert JW, Zhou C, Nanda A, et al. Effect of hyperbaric oxygen on apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model. J Appl Physiol, 2003, 95: 2072-2080.
- [5] Rosenthal RE, Silbergleit R, Hof PR, et al. Hyperbaric oxygen reduces neuronal death and improves neurological outcome after canine cardiac arrest. Stroke, 2003, 34: 1311-1316.
- [6] Calvert JW, Zhang JH. Oxygen treatment restores energy status following experimental neonatal hypoxia-ischemia. Pediatr Crit Care Med, 2007, 8: 165-173.
- [7] 余小河, 杨于嘉, 钟乐, 等. 高压氧对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤的保护作用. 中华物理医学与康复杂志, 2006, 28: 588-591.
- [8] 卢晓欣, 洪新如, 汤永健. 高压氧、脑源性神经营养因子联合治疗新生大鼠缺氧缺血性脑损伤. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2003, 10: 169-172.
- [9] 卢晓欣, 洪新如, 彭慧平, 等. 高压氧对新生大鼠缺氧缺血性脑组织中强啡肽含量的影响. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2006, 13: 353-355.

- [10] 卢晓欣,洪新如,汤永建,等. 高压氧治疗对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤后神经肽 Y1-36 和降钙素基因相关肽含量的影响. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2002, 9:82-85.
- [11] 蓝晓花. 高压氧综合治疗早期新生儿缺氧缺血性脑病疗效分析. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2006, 13:97-99.
- [12] 张小莉,李学珍,候春玲. 高压氧对重度缺氧缺血性脑病新生儿行为神经能力的影响. 中华物理医学与康复杂志, 2004, 26: 180-181.
- [13] 张又祥. 高压氧治疗缺氧缺血性脑病的研究进展. 国外医学妇幼保健分册, 2005, 16:18-19,62.
- [14] 姜红,孙若鹏. 高压氧促进重度缺氧缺血性脑病新生儿智能康复的疗效观察. 中华物理医学与康复杂志, 2006, 28:46-48.
- [15] 刘燕,鲍锦华,赖晃文,等. 高压氧对幼鼠与成年鼠海马神经元超微结构影响的观察. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2001, 8:99-102.
- [16] 欧文嫦,申爱华. 家属陪伴对婴幼儿高压氧疗的影响. 当代护士, 2006, 5:50-52.

(修回日期:2008-05-02)

(本文编辑:阮仕衡)

· 短篇论著 ·

下肢骨折术后膝关节功能障碍的综合康复治疗

许晓冬 肖艳波

膝关节在下肢负重行走中起重要作用。下肢骨折术后,因患者长期卧床及固定常可造成关节肿胀、肌肉萎缩、骨质疏松及不同程度的膝关节功能障碍,从而使患者的行走、起坐、上下楼梯、下蹲等活动受限,影响患者的日常生活活动、工作及社会活动。近年来,我们采用运动疗法配合持续被动运动(continuous passive motion, CPM)等综合康复方法治疗下肢骨折术后膝关节功能障碍 36 例,疗效显著,现报道如下。

一、资料与方法

(一)一般资料

选取 2006 年 8 月至 2007 年 8 月在我院骨科住院或门诊的下肢骨折术后患者 72 例,按就诊顺序将 72 例患者随机分为治疗组与对照组,2 组患者均有膝关节功能障碍。治疗组 36 例中,男 27 例,女 9 例;平均年龄 (39.1 ± 3.1) 岁;病程 (2.04 ± 1.26) 个月;患膝关节活动度 $(32.06 \pm 10.8)^\circ$;股骨中段骨折 15 例,股骨下段骨折 11 例,股骨髁上骨折 5 例,髌骨骨折 3 例,胫骨平台骨折 2 例。对照组 36 例中,男 23 例,女 13 例;平均年龄 (38.3 ± 4.7) 岁;病程 (2.19 ± 1.39) 个月;患膝关节活动度 $(31.87 \pm 10.03)^\circ$;股骨中段骨折 14 例,股骨下段骨折 10 例,股骨髁上骨折 6 例,髌骨骨折 4 例,胫骨平台骨折 2 例。2 组患者的年龄、病程、病情经统计学分析,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

(二)治疗方法

1. 对照组:抬高患肢,患肢膝关节行 CPM 治疗。患者仰卧位,在膝关节无痛范围内活动,活动范围逐步加大,每次治疗 60 min,每日 2 次。

2. 治疗组:(1)第 1 周治疗。包括①中频电治疗,采用 K8832-T 型电脑多功能治疗仪(北京产),选用 8 号处方,患者仰卧位,电极板为 $6\text{ cm} \times 9\text{ cm}$,膝关节对置(膝关节如有内固定者,则在膝关节下进行治疗),电流强度以患者耐受为限,每次治疗 20 min,每日 1 次。②红外线治疗,采用 SLT-1101 型红外线治疗仪(日本产),输出功率 100 W,患肢远端照射,间距 30 cm 左右,微热量,每次治疗 20 min,每日 1 次。③等长收缩

训练,股四头肌和腓绳肌等长收缩,每次收缩 3~2 s,放松,再收缩,重复 10 次为 1 组,每天 3~6 组,每日 1 次。④CPM 治疗,方法同对照组。(2)第 2~6 周治疗。包括①中频电治疗,选用 14 号处方,膝关节对置(膝关节如有内固定者,则在膝关节下进行治疗),方法同上。②超声波治疗,采用 US-3 型超声波治疗仪(日本产),膝关节移动法(膝关节如有内固定者,则在膝关节下进行治疗), $0.5 \sim 0.8\text{ W/cm}^2$,每次 5~8 min,每日 1 次。③关节松动术,通过分离牵引、滑动、旋转、挤压等手法先做膝关节的附属运动、再做生理运动,每次 15 min,每日一次。④CPM 治疗:方法同对照组。(3)第 6 周后治疗。包括①中频电治疗,采取 14 号处方,膝关节对置(膝关节如有内固定者,则在膝关节下进行治疗),方法同上。②关节松动术,方法同上。③肌力训练,行股四头肌、腓绳肌等伸、屈膝肌群的肌力训练,训练强度以患者次日无明显疼痛为原则,当肌力达 III 级以上,可渐进性增加抗阻训练,每日 30~40 min,每日 2 次。④膝关节运动训练,行上下楼梯、下蹲、扶木下蹲等训练及器械训练(包括功率车、划船器、股四头肌训练器等)。

2 组均治疗 2 周为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程后评定疗效,患者受累膝关节活动度的变化及 2 组患者受累膝关节活动度达 90° 所需时间。

(三)疗效判定标准

依膝关节功能评价标准评定疗效^[1]。痊愈——关节活动度(ROM) $> 120^\circ$,肌力正常,肿胀、疼痛基本消失,日常活动不受限;显效——ROM 为 $90 \sim 120^\circ$,肌力 IV 级左右,肿胀、疼痛明显减轻,日常活动稍受限;好转——ROM 为 $60 \sim 90^\circ$,肌力 III 级左右,肿胀、疼痛轻度减少,日常活动部分受限;无效——ROM 为 $30 \sim 60^\circ$,肿胀、疼痛减轻不明显,日常活动受限。

(四)统计学分析

计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.01$ 为差异具有统计学意义。

二、结果

2 组患者治疗 4 周后,治疗组疗效优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。