

· 临床研究 ·

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

姜红 孙若鹏

【摘要】目的 观察高压氧治疗重度新生儿缺氧缺血性脑病(HIE),促进患儿智能康复的近期、远期疗效。**方法** 将同期住院的 47 例重度 HIE 患儿随机分为高压氧(HBO)组 24 例、对照组 23 例,两组接受相同的常规药物治疗至生后 3 个月,HBO 组自生后 8~10 d 开始接受 HBO 治疗,10 d 为 1 个疗程,每间隔 10~15 d 进行下 1 个疗程,共 4 个疗程。两组患儿均按双盲原则,于生后 7 d、28 d 行新生儿行为神经(NBNA)测定,2 岁时行 Bayley 婴幼儿发育量表(BSID)测试,于 5 岁时行韦氏学龄前儿童智力量表(WPPSI)测试,以评价 HBO 治疗重度 HIE 的近期与远期智能康复情况。**结果** HBO 组 28 d 时 NBNA 评分明显高于对照组($P < 0.01$);2 岁时 Bayley 智力测定,HBO 组心理发展指数(MDI)明显高于对照组($P < 0.05$);5 岁时 WPPSI 智力测定,HBO 组总智商(FIQ)和言语智商(VIQ)明显高于对照组($P < 0.05$)。HBO 组智力缺陷发生率为 12.5% (3/24),明显低于对照组 39.1% (9/23) ($P < 0.05$)。**结论** HBO 不仅可显著提高患儿的近期疗效,且能够明显改善患儿的远期预后,促进其智能康复,防治智力低下。

【关键词】 高压氧; 缺氧缺血性脑病; 新生儿; 智力

The effects of hyperbaric oxygen therapy on promotion of intellectual rehabilitation in infants with severe hypoxic-ischemic encephalopathy JIANG Hong, SUN Ruo-peng. Department of Pediatrics, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 271000, China

【Abstract】Objective To explore the long-time effects of hyperbaric oxygen(HBO) therapy on the promotion of intellectual rehabilitation in infants with severe hypoxic-ischemic encephalopathy(HIE). **Methods** Forty-seven infants with severe HIE were randomly divided into a HBO group($n=24$) and a control group($n=23$). All the infants were treated with routine therapy for three months, in addition to HBO treatment in the HBO group once a day for four courses of 10 d with the interval of 10~15 d. Neonatal Behavioral Neurological Assessment(NBNA) assay was employed at 7 and 28 d after born, and Bayley Scale of Infant Development(BSID) assay was got at two years in two groups, as well as Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence(WPPSI) assay at five years, in order to evaluated the short-time and long-time effects of HBO on intellectual rehabilitation in infants with HIE. **Results** Compared with that in the control group, the score of NBNA in the HBO group was significantly higher at 28 d($P < 0.01$) and the score of Mental Development Index(MDI) of BSID in the HBO group was significantly higher at two years($P < 0.05$), while the scores of Full-Scale Intelligence Quotient(FIQ) and Verbal Intelligence Quotient(VIQ) of WPPSI in the HBO group were significantly higher($P < 0.05$). In addition, the mental retardation rate(3/24) in the HBO group was significantly lower than that in the control group(9/23) ($P < 0.05$). **Conclusion** Not only the short-time intellectual rehabilitation but also the long-time one in infants with severe HIE could be promoted by HBO therapy, which might be benefit to the prevention of mental retardation.

【Key words】 Hyperbaric oxygen; Hypoxic-ischemic encephalopathy; Newborn; Intelligence

近年来,许多资料表明,高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)早期干预可改善新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)患儿的智力发育,减少智能伤残^[1,2]。但以往有关 HBO 治疗对 HIE 患儿神经发育的影响多限于其近期疗效观察,对其远期疗效及系统的智力测验的追踪报道较少。我院自 1996 年开展了 HBO 早期康复治疗重度 HIE 的前瞻性对照研究,并进行了 5 年的远期随访及系统的智力测试,以探讨 HBO 早期综合干预对重度 HIE 患儿智

能康复的远期疗效。现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

选择 1996 年 10 月至 1999 年 7 月入住我院 NICU 的重度 HIE 新生儿 47 例为研究对象,全部病例均符合以下条件:①符合中华医学会儿科学会新生儿组 1996 年 10 月于杭州修订的 HIE 诊断依据和临床分度重度 HIE 诊断标准^[3];②出生后 24 h 内入院;③胎龄 37~42 周,出生体重 2.5~4.0 kg;④存活 2 周以上自愿继续治疗;⑤排除合并先天性畸形、先天性宫内感

染、产伤所致颅内出血者。按入院先后顺序随机分组,单号为 HBO 组,双号为对照组。HBO 组患儿 24 例,其中男 17 例,女 7 例;胎龄(40.02 ± 1.71)周;出生体重(3.375 ± 0.604)kg;合并蛛网膜下腔出血 13 例,硬膜下出血 3 例,脑室内出血 2 例;吸入性肺炎 16 例,其中合并呼吸衰竭 6 例。对照组患儿 23 例,其中男 15 例,女 8 例;胎龄(39.96 ± 1.84)周;出生体重(3.471 ± 0.486)kg;合并蛛网膜下腔出血 10 例,硬膜下出血 4 例,脑室内出血 2 例;吸入性肺炎 19 例,其中合并呼吸衰竭 7 例。两组患儿在性别、胎龄、出生体重、窒息程度、并发症及神经系统症状等方面经统计学处理,差异均无统计学意义($P > 0.05$);两组患儿家庭经济状况、父母文化背景、喂养情况比较差异也均无统计学意义($P > 0.05$);两组患儿患病情况及体格发育主要指标(身高、体重、头围)比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表 1)。以上资料显示,两组间影响婴幼儿智能发育的有关生物学及环境因素比较差异无统计学意义,故智力测试结果具有可比性。

表 1 两组患儿在 2 岁和 5 岁时身高、体重、头围测量结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	2 岁		
		身高(cm)	体重(kg)	头围(cm)
HBO 组	24	$88.2 \pm 3.5^*$	$11.9 \pm 1.6^*$	$47.8 \pm 1.3^*$
对照组	23	87.4 ± 2.9	11.2 ± 2.1	47.3 ± 1.9
组别	例数	5 岁		
		身高(cm)	体重(kg)	头围(cm)
HBO 组	24	$106.2 \pm 3.6^*$	$16.7 \pm 2.1^*$	$49.1 \pm 1.1^*$
对照组	23	107.1 ± 2.3	16.2 ± 3.2	48.9 ± 1.3

注:与对照组比较,* $P > 0.05$

二、治疗方法

两组患儿入院后均给予相同的综合治疗,包括支持治疗和对症处理^[4]。两组均于产后 24~72 h 时静脉注射脑细胞激活剂(胞二磷胆碱 0.125 g、脑活素 3 ml),每日 1 次,连续治疗 2 周。新生儿期后静脉注射胞二磷胆碱 0.125 g、脑活素 5 ml,每日 1 次,10 d 为 1 个疗程,共治疗 4 个疗程;疗程间期 10~15 d,至生后 3 个月共 4 个疗程。HBO 组在此基础上,于出生后 8~10 d 加用 HBO 治疗。采用中国船舶工业公司 701 所研制的高压氧舱,治疗压力为 0.14~0.16 MPa,加压和减压时间各 15 min,稳压时间 30 min,完成全程 60 min,每日 1 次,10 d 为 1 个疗程,共治疗 4 个疗程,疗程间期 10~15 d。两组随访时间相同(1 岁内每 3 个月 1 次,3 岁内每 6 个月 1 次,3 岁后每年 1 次),两组患儿均按常规接受相同

表 3 2 岁时 Bayley 婴幼儿发育量表测试、5 岁时 WPPSI 测试结果两组比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	2 岁 Bayley 智测		5 岁 WPPSI 智测		
		MDI	PDI	FIQ	VIQ	PIQ
HBO 组	24	$92.1 \pm 10.2^*$	90.1 ± 12.1	$91.9 \pm 8.3^*$	$92.8 \pm 9.2^*$	89.5 ± 13.7
对照组	23	84.3 ± 13.4	87.3 ± 16.7	84.6 ± 14.6	84.4 ± 16.8	87.7 ± 16.8

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

的智能干预(智能干预方案参照鲍氏方案^[5])、健康体检、保健指导及疾病防治措施。

三、智能测试方法

两组患儿均于生后 7 d(HBO 治疗前)和 28 d 行新生儿行为神经测定(neonatal behavioral neurological assessment, NBNA)^[4],2 岁时行 Bayley 婴幼儿发育量表(Bayley scale of infant development, BSID)测试,于 5 岁时行韦氏学龄前儿童智力量表(Wechsler preschool and primary scale of intelligence, WPPSI)测试。智测按双盲原则,智测人员不了解患儿分组情况。WPPSI 智力水平分级:智商 ≥ 90 分为正常,80~89 分为愚钝,70~79 分为临界状态,<69 分表示患儿有智力缺陷^[6]。

四、统计学分析

分别采用 χ^2 检验和 t 检验进行计数资料和计量资料统计分析。

结 果

新生儿期两组患儿的 NBNA 评分结果显示,HBO 治疗前(出生后 7 d)两组间差异无统计学意义($P > 0.05$),经 HBO 治疗 1 个疗程后(出生后 28 d)HBO 组 NBNA 评分明显高于对照组,两组间比较差异有统计学意义($P < 0.01$)(表 2)。2 岁时两组 Bayley 婴幼儿发育量表测试结果显示,HBO 组心理发展指数(Mental Development Index, MDI)明显高于对照组,两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);精神运动发展指数(Psychomotor Development Index, PDI)差异无统计学意义($P > 0.05$)。5 岁时 WPPSI 测试结果显示,HBO 组总智商(Full-Scale Intelligence Quotient, FIQ)和言语智商(Verbal Intelligence Quotient, VIQ)明显高于对照组,两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),操作智商(performance intelligence quotient, PIQ)差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 3)。HBO 组智力正常 17 例(70.8%),正常水平以下 7 例(29.2%);对照组智力正常 13 例(56.5%),正常水平以下 10 例(43.5%)。其中 HBO 组智力缺陷发生率 12.5%(3/24)明显低于对照组 39.1%(9/23),两组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.38, P < 0.05$)。

表 2 两组患儿 NBNA 评分比较结果(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	出生后 7 d	出生后 28 d
HBO 组	24	26.7 ± 2.1	$38.1 \pm 1.1^*$
对照组	23	27.3 ± 1.9	36.2 ± 2.1

注:与对照组比较,* $P < 0.01$

讨 论

新生儿缺氧缺血性脑病是新生儿在围生期时因窒息缺氧所导致的新生儿及胎儿缺氧缺血性脑损伤,重度 HIE 患儿死亡率高,存活者约 30%~75% 可遗留永久性中枢神经系统后遗症,是造成儿童智能伤残的主要病因之一^[7]。故对重度 HIE 患儿进行早期干预防治脑功能障碍,是减少儿童智能伤残的重要措施。近二十年来,随着围产医学和新生儿急救医学的发展,重症 HIE 患儿的死亡率明显降低,特别是通过采取三项支持治疗、三项对症处理、脑细胞代谢激活剂和神经营养因子、智能干预等综合治疗,已使 HIE 的预后得到明显改善。许多临床及基础研究证实,在以上综合治疗的基础上加用 HBO 治疗,可进一步改善 HIE 患儿预后,减少神经后遗症的发生。

研究表明,HBO 治疗新生儿 HIE 的作用机理为:

①高压氧治疗可以通过提高血氧分压、加大氧弥散半径,从而起到改善向组织供氧的作用,恢复脑细胞的正常能量代谢,挽救缺血半暗带区濒死的脑细胞,促进损伤组织修复^[7]。②HBO 使缺氧状态改善,可使细胞膜泵的功能得到恢复,钠离子内流减少;另一方面,高浓度氧可刺激平滑肌收缩,使毛细血管通透性降低,保持血脑屏障的完整性,从而减轻脑水肿,降低颅内压^[7,8]。③HBO 可抑制神经细胞凋亡。其机制可能通过减少早期基因 c-fos、上调 Bcl-2、下调 Bax 蛋白的表达而抑制神经元凋亡^[9,10]。④HBO 可减轻缺血再灌注后中性粒细胞的聚集、白细胞整合素 Mac-1 和细胞间黏附分子-1 的表达,并可减少炎性细胞因子 IL-6、TNF- α 的产生,维持血脑屏障的完整性从而减轻组织缺血再灌注后的炎症损伤^[11-13]。⑤HBO 可促进脑组织内的神经干细胞增生与分化。研究发现,HBO 可促进 HIE 新生大鼠受损部位的神经干细胞增生与分化,有助于脑损伤的修复。⑥HBO 可降低脑缺血后神经生长抑制因子的表达和神经营养因子的缺乏程度。实验表明,缺氧缺血时 Nogo-A 与 Nogo-受体(Nogo-R)结合后激活细胞内的 Rho GTP 酶信号系统,导致生长抑制因子的表达增加。HBO 可减少缺血区皮层抑制性蛋白 Nogo-A、Nogo-R 和 RhoA 的表达;HBO 还可明显减轻缺血区神经营养因子-3 表达的下调,维持神经营养因子-3 在一定水平,有利于脑细胞的存活和受损神经细胞的修复^[10]。⑦HBO 可增强机体的抗氧化能力。传统理论认为,HBO 可激活脂质过氧化系统,增加氧自由基。但目前研究表明,治疗量的 HBO 可使原本升高的脂质过氧化系统降低,而使超氧化物歧化酶的活性升高或无变化^[7-14]。总之,大量临床和动物试验研究表明,高压氧治疗对缺氧缺血性脑损伤具有保护作用并可减轻脑

组织坏死和神经元凋亡,从而降低患儿死亡率,改善预后,减少神经系统后遗症。目前一般主张 HBO 治疗应尽早应用,以尽快恢复神经细胞能量代谢,使受损组织细胞得到修复和再生,减少或避免迟发性神经细胞凋亡。鉴于本组患儿因病情较重,早期生命体征不稳定,故开始 HBO 治疗的时间较晚(生后 8~10 d)。

本组资料显示,重度 HIE 新生儿期及新生儿期后在综合治疗的基础上早期 HBO 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,这对防治 HIE 患儿智能伤残有重要价值。本组患儿 HBO 治疗无不良反应,随访时心肺检查及视听检查均正常,未发现支气管肺发育不良及晶体后纤维增生等并发症。HBO 治疗 HIE 安全有效,值得临床推广应用。

参 考 文 献

- 1 石坚,封志纯,刘利辉,等. 高危脑瘫婴幼儿早期康复的疗效与价值. 中华物理医学与康复杂志,2002,24:462-464.
- 2 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.
- 3 韩玉昆. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断依据和临床分度. 中华儿科杂志,1997,35:99.
- 4 金汉珍,黄德珉,官希吉,主编. 实用新生儿学. 北京:人民卫生出版社,2001. 770-771,57-63.
- 5 鲍秀兰,孙淑英,主编. 新生儿行为及 0~3 岁教育. 北京:中国协和医科大学联合出版社,1998. 130-166.
- 6 李雪荣,主编. 儿童精神医学. 湖南:湖南科学技术出版社,1993. 80-85.
- 7 韩玉昆,许植之,虞人杰. 新生儿缺氧缺血性脑病. 北京:人民卫生出版社,2000. 225-229,203-205.
- 8 Veltkamp R, Warner DS, Domoki F, et al. Hyperbaric oxygen decreases infant size and behavioral deficit after transient focal cerebral ischemia in rats. Brain Res, 2000, 853:68-73.
- 9 吴伟,汪洋,邱阳. 高压氧对持续局灶性脑缺血细胞凋亡的影响及其作用机制. 中华物理医学与康复杂志,2003,25:458-461.
- 10 刘玲. 高压氧对缺氧缺血性脑病的保护作用及机制研究进展. 国外医学儿科学分册,2003,30:175-177.
- 11 Kalns J, Lane J, Delgado A, et al. Hyperbaric oxygen exposure temporarily reduces Mac-1 mediated functions of human neutrophils. Immunol Lett, 2002, 83:125-131.
- 12 于方,林汉华,张怡娟,等. 高压氧对新生儿缺氧缺血性脑病血浆和脑脊液中 IL-6、TNF- α 的影响. 中华物理医学与康复杂志,2002,24:539-540.
- 13 赵红,卢晓梅,陈学新,等. 高压氧对缺血再灌注小鼠脑组织中细胞因子和血脑屏障的影响. 中华物理医学与康复杂志,2002,24:608-610.
- 14 刘玲. 高压氧对缺氧缺血性脑病的保护作用及机制研究进展. 国外医学儿科学分册,2003,30:175-177.
- 15 陈一飞,梁赞球. 高压氧治疗脑梗死对血清 SOD、MDA 活性的影响及临床意义的研究. 中华物理医学与康复杂志,2002,24:483-485.

(修回日期:2005-11-25)

(本文编辑:阮仕衡)