

· 临床研究 ·

高压氧对窒息新生儿血中孤啡肽含量的影响

胡电 古航 洪新如 金志军 刘彦 侯庆香 曹立萍

【摘要】 目的 观察窒息新生儿经高压氧(HBO)治疗后其血中孤啡肽含量的变化。**方法** 共选取新生儿 77 例,根据其在宫内有无窒息史,将 33 例正常新生儿归为对照组,剩下的 44 例宫内有窒息史的新生儿归为窒息组。同时根据治疗手段不同,将窒息组新生儿进一步分为 2 个亚组,窒息常规组(22 例)及窒息 HBO 组(22 例)。窒息常规组患儿接受常规处理,窒息 HBO 组在常规处理的基础上加用高压氧(HBO)治疗。用放射免疫法测定 3 组新生儿在治疗前、后其脐动脉血及静脉血中孤啡肽含量的变化。**结果** (1)窒息组新生儿在分娩时的脐动脉血中孤啡肽含量为 (27.53 ± 7.04) ng/L,与对照组 (12.52 ± 3.05) ng/L 比较,差异有显著性意义($P < 0.01$);(2)窒息组新生儿脐动脉血血气分析结果:pH 为 (7.0 ± 0.1) ,氧分压为 (1.6 ± 0.8) kPa,CO₂ 分压为 (8.9 ± 0.7) kPa;其孤啡肽含量与脐动脉血 pH、氧分压呈显著负相关,与 CO₂ 分压呈显著正相关;(3)窒息 HBO 组新生儿经高压氧治疗后,其静脉血孤啡肽含量显著降低,与对照组比较,差异无显著性意义,而治疗后的窒息常规组新生儿其血中孤啡肽含量仍处于较高水平,与对照组和窒息 HBO 组比较,差异均有显著性意义;(4)窒息组新生儿血中孤啡肽含量与新生儿 Apgar 评分呈显著负相关。**结论** 孤啡肽参与了新生儿窒息的病理变化过程,与窒息的发生、发展密切相关;HBO 能显著改善窒息新生儿的缺血、缺氧损伤,其机制可能与抑制孤啡肽的生成有关。

【关键词】 新生儿窒息; 孤啡肽; 高压氧

Effects of hyperbaric oxygenation therapy on the concentration of serum orphanin in newborns with asphyxia HU Dian*, GU Hang, HONG Xin-ru, JIN Zhi-jun, LIU Yan, HOU Qing-xiang, CAO Li-ping.

* Department of Obstetrics and Gynecology, The Affiliated Changzhen Hospital of the Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

【Abstract】 Objective To investigate the effects of hyperbaric oxygenation therapy on the concentrations of serum orphanin (OFQ) in newborns with asphyxia. **Methods** Forty-four full-term newborns with asphyxia (asphyxia group) and 33 healthy neonates (control group) were recruited. In these asphyxia newborns, 22 subjects were performed HBO therapy, once a day for 10 days, the rest subjects were underwent conventional therapy. Concentration of plasma OFQ was measured by radioimmunoassay before the start of and at the end of the whole treatment program. **Results** (1) The concentrations of umbilical artery plasma OFQ in asphyxia + HBO group and control group were (27.53 ± 7.04) ng/L and (12.52 ± 3.05) ng/L, respectively. The difference was significant ($P < 0.01$). (2) The results of umbilical artery blood gas analysis of asphyxia + HBO group were as follow: pH 7.0 ± 0.1 , pO₂ 1.6 ± 0.8 kPa, pCO₂ 8.9 ± 0.7 kPa. The concentrations of OFQ were negatively correlated with pH and pO₂ in umbilical artery, and were the significantly correlated with pCO₂ ($P < 0.01$). (3) The concentrations of OFQ in asphyxia + HBO group significantly decreased, and the difference between the asphyxia + HBO group and the control group was not significant. However, the concentrations of OFQ in asphyxia group, treated with conventional therapy, was still high. The differences between the asphyxia group and the control group as well as the asphyxia + HBO group were significant. (4) The concentrations of OFQ in newborns with asphyxia were significantly negatively correlated with Apgar scores. **Conclusion** The plasma OFQ might be involved in the pathophysiological changes of neonatal asphyxia, and be closely related with the incidence and development of asphyxia, The mechanism of HBO alleviating injury of neonatal asphyxia might be related to the inhibition of the synthesis and secretion of OFQ.

【Key words】 Neonatal asphyxia; Orphanin; Hyperbaric oxygenation

新生儿窒息为围产儿死亡的主要原因之一,临床证明高压氧(hyperbaric oxygenation, HBO)对该类患儿

具有良好的治疗效果。孤啡肽是近年来新发现的一种神经多肽,它在新生儿窒息中的作用机制受到国内、外学者的广泛关注。为探讨 HBO 对患儿血中孤啡肽含量的影响,我们对 22 例窒息新生儿经 HBO 治疗后其血中孤啡肽的含量变化进行了测定。现报道如下。

作者单位:200003 上海,第二军医大学长征医院妇产科(胡电、金志军、刘彦、侯庆香、曹立萍);长海医院妇产科(古航);福州解放军总医院儿科(洪新如)

资料与方法

一、研究对象

共选取 2000 年 3 月~2002 年 10 月间住院分娩的新生儿 77 例,该组新生儿孕龄为 37~40 周,平均 (38.7 ± 1.4) 周;体重 3 000~3 800 g,平均 $(3\,286 \pm 355.4)$ g;男婴 40 例,女婴 37 例。根据胎儿在宫内是否有窒息现象,将其分为正常新生儿组(对照组)33 例,窒息新生儿组(窒息组)44 例(Apgar 评分 ≤ 3 分者 17 例,4~7 分者 27 例)。窒息组新生儿又根据其治疗手段细分为窒息常规组(22 例)及窒息 HBO 组(22 例)。窒息常规组患儿给予通畅呼吸道、吸氧、保暖等一般治疗,而窒息 HBO 组患儿则在一般治疗基础上加用高压氧治疗。根据统计学分析,2 窒息亚组新生儿日龄、体重、性别、分娩方式及病情程度等方面差异均无显著性意义(P 均 > 0.05),具有可比性。新生儿窒息诊断标准参照文献报道有关内容^[1]。

二、方法

1. HBO 治疗:窒息 HBO 组患儿在一般治疗的基础上,加用单人纯氧舱进行 HBO 治疗,治疗绝对压为 0.13~0.15 MPa,升压时间 20 min,稳压吸纯氧 30 min,吸氧完毕后舱内压力于 20 min 内缓慢减至常压后患儿出舱。该治疗每日 1 次,10 d 为 1 疗程。

2. 标本采集:抽取各组新生儿分娩即刻脐动脉血(胎儿娩出未哭之前,立即剪断脐带取脐动脉血)及新生儿出生 10 d 后静脉血各 3 ml,放入预冷的含抑肽酶(500 kIU/ml)和乙二胺四乙酸二钠(10 mg/ml)的塑料指型管中,充分混匀,然后于 4℃ 环境下离心(3 000 rpm)10 min,提取血浆,置于 -70℃ 冰箱中待测。

3. 测定方法:采用放射免疫法测定孤啡肽含量。试剂由美国 Phoenix 公司提供,操作程序严格按试剂盒说明书进行;同时当新生儿刚分娩即刻行脐动脉血血气分析。

4. Apgar 评分:各组新生儿分别于出生后 5 min 及出生后 10 d 进行心律、呼吸、反射、肌张力和皮肤颜色等方面的 Apgar 评分比较。

三、统计学分析

实验所得数据应用计算机进行统计学分析,采用 SPSS 9.0 软件的 t 检验和直线相关分析进行统计, $P < 0.05$ 为差异具有显著性意义。

结 果

一、分娩即刻各组新生儿脐动脉血孤啡肽含量的变化

与对照组比较,窒息常规组与窒息 HBO 组分娩即

刻的脐动脉血孤啡肽含量显著升高(均 $P < 0.01$)。具体数据见表 1。

二、窒息组新生儿脐动脉血孤啡肽含量与脐动脉血气分析各指标的相关性研究

窒息组患儿分娩时脐动脉血血气分析结果:pH 值为 (7.0 ± 0.1) ,氧分压为 (1.6 ± 0.8) kPa。 CO_2 分压为 (8.9 ± 0.7) kPa。脐动脉血孤啡肽含量与 pH 值及氧分压呈显著的负相关(r 分别为 -0.537, -0.613, 均 $P < 0.01$),与 CO_2 分压呈显著的正相关($r = 0.534$, $P < 0.01$)。

三、各组新生儿出生 10 d 后静脉血孤啡肽含量的变化

窒息 HBO 组新生儿经 HBO 治疗 10 d 后,我们发现其静脉血孤啡肽含量较出生时显著降低($P < 0.01$);与对照组比较,差异无显著性意义($P > 0.05$)。窒息常规组静脉血孤啡肽水平显著高于窒息 HBO 组($P < 0.01$);与对照组比较,差异有极显著性意义($P < 0.01$)。具体数据见表 1。

表 1 各组新生儿血中孤啡肽含量比较(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	分娩时脐动脉血	治疗后静脉血
对照组	33	12.52 ± 3.05	11.26 ± 2.85
窒息 HBO 组	22	$28.83 \pm 7.53^*$	$12.56 \pm 3.06^{\Delta\blacktriangle}$
窒息常规组	22	$26.79 \pm 6.91^*$	$22.93 \pm 5.94^*$

注:与对照组比较,* $P < 0.01$;与分娩时比较, $\Delta P < 0.01$;与窒息常规组比较, $\blacktriangle P < 0.01$

四、各组新生儿 Apgar 评分比较

窒息常规组与窒息 HBO 组新生儿出生 5 min 后的 Apgar 评分均显著低于对照组(P 均 < 0.01),而前 2 组间的 Apgar 评分差异无显著性意义($P > 0.05$)。出生 10 d 后重新对各组对象进行评分,发现窒息 HBO 组新生儿 Apgar 评分显著提高($P < 0.01$),与对照组比较,差异无显著性意义($P > 0.05$);窒息常规组新生儿 Apgar 评分较分娩时虽有所提高,但仍显著低于窒息 HBO 组及对照组的 Apgar 评分(均 $P < 0.01$)。具体数据见表 2。

表 2 各组新生儿分娩时及出生 10 d 后 Apgar 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	分娩后 5 min 评定	分娩 10 d 后评定
对照组	33	9.53 ± 1.01	9.00 ± 0.91
窒息 HBO 组	22	$3.73 \pm 0.56^*$	$8.91 \pm 0.83^{\Delta\blacktriangle}$
窒息常规组	22	$3.40 \pm 0.39^*$	$4.43 \pm 0.55^*$

注:与对照组比较,* $P < 0.01$;与分娩后 5 min 时比较, $\Delta P < 0.01$;与窒息常规组比较, $\blacktriangle P < 0.01$

五、血孤啡肽含量与 Apgar 评分的相关性分析

根据以上实验数据及统计分析,我们发现窒息 HBO 组和窒息常规组新生儿脐动脉血孤啡肽含量与

Apgar 评分呈显著负相关(r 分别为 -0.611 和 -0.594 , 均 $P < 0.01$)。

讨 论

新生儿窒息是产科中常见的急、重症之一,发病率高达 3%~10%,主要是由于患儿气体交换障碍及供血不足而导致全身缺血、缺氧性病理改变,其 Apgar 评分值明显降低(一般轻度窒息 Apgar 评分 < 7 分,重度窒息 Apgar 则 ≤ 3 分)。约有 2/3 的窒息患儿是由胎儿宫内窘迫发展而来,另一部分患儿则是由于出生后受其它因素影响所致^[1]。

孤啡肽是近年来新发现的一种重要调节多肽,广泛分布于中枢神经系统及外周多种机体组织中,该多肽在体内的多种病理变化及生理调节过程中具有重要作用,目前已受到学者们的广泛关注。胎儿缺血、缺氧可导致体内孤啡肽的合成及分泌增加,而过度升高的孤啡肽可能通过激活其受体对心、脑血管功能产生抑制作用,并可引发局部脑血流速度降低而使脑损伤加重^[2-5],从而导致新生儿发生窒息;窒息又可进一步加重缺血、缺氧损伤,同时刺激孤啡肽的含量继续提高,形成恶性循环,最后导致患儿发生缺血、缺氧性脑病甚至死亡。

本临床研究发现,窒息新生儿血孤啡肽含量与 Apgar 评分呈显著负相关,即孤啡肽水平越高, Apgar 评分越低,新生儿窒息程度则越重,提示孤啡肽可能在新生儿窒息导致患儿损伤的发生、发展过程中起重要作用。根据相关文献报道,当机体组织缺血、缺氧时,血中孤啡肽含量显著增加^[6,7]。本研究也发现当新生儿发生窒息时,脐动脉血孤啡肽含量显著升高,且孤啡肽水平与脐血 pH、血氧分压呈显著负相关,即孤啡肽含量越高,新生儿缺血、缺氧程度越重,故推测孤啡肽可能与新生儿窒息的发生、发展过程密切相关。

高压氧在临床中的应用已有较长的历史,尤其在针对缺血、缺氧性疾病的治疗方面具有显著的疗效。窒息新生儿经高压氧治疗后,可明显提高患儿的血氧分压,增加血氧含量及氧弥散距离,迅速改善组织的缺血、缺氧状态,增强细胞线粒体酶的活性,促进细胞损伤的修复及维持正常的新陈代谢功能^[8-10]。本临床研

究表明,窒息新生儿经高压氧治疗后,患儿血中孤啡肽水平显著降低,同时 Apgar 评分明显提高,与对照组比较,差异无显著性意义;而经一般治疗的窒息新生儿其血中孤啡肽含量仍显著高于窒息 HBO 组及对照组,其 Apgar 评分亦显著低于窒息 HBO 组,即临床疗效远不及高压氧治疗。上述临床治疗数据表明 HBO 治疗能显著降低窒息新生儿血中孤啡肽的含量,同时可显著提高新生儿的 Apgar 评分,从而明显缓解患儿因缺血、缺氧所致的新生儿窒息损伤,其机制可能与抑制孤啡肽的生成有关。

参 考 文 献

- 1 曹泽毅,主编. 中华妇产科学. 北京:人民卫生出版社,1999. 859-868.
- 2 Kapusta DR, Dayan LA, Kenigs VA. Nociceptin/orphanin FQ modulates the cardiovascular, but not renal, responses to stress in spontaneously hypertensive rats. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2002, 29: 254-259.
- 3 Mao L, Wang JQ. Inhibition of cardiovascular activity following microinjection of novel opioid-like neuropeptide nociceptin (orphanin FQ) into the rat rostral ventrolateral medulla. Brain Res, 1999, 829: 134-142.
- 4 Jagolino A, Armstead WM. Nociceptin/orphanin FQ contributes to hypoxic/ischemic impairment of hypercapnic cerebrovasodilation. Brain Res Bull, 2001, 55: 465-468.
- 5 Armstead W. NOC/OFQ activates PKC and generates superoxide to impair hypotensive cerebrovasodilation after hypoxia/ischemia. Med Sci Monit, 2002, 8: 8-14.
- 6 Armstead WM. Relationship between nociceptin/orphanin FQ and cerebral hemodynamics after hypoxia-ischemia in piglets. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000, 278: 477-483.
- 7 Rosenberger J, Petrovics G, Buzas B. Oxidative stress induces proorphanin FQ and proenkephalin gene expression in astrocytes through p38- and ERK-MAP kinases and NF-kappa-B. J Neurochem, 2001, 79: 35-44.
- 8 韩玉昆,主编. 实用新生儿急救指南. 沈阳:沈阳出版社,1997. 389.
- 9 Tompach PC, Lew D, Stoll JL. Cell response to hyperbaric oxygen treatment. Int J Oral Maxillofac Surg, 1997, 26: 82-86.
- 10 Calvert JW, Yin W, Patel M. Hyperbaric oxygenation prevented brain injury induced by hypoxia-ischemia in a neonatal rat model. Brain Res, 2002, 51: 1-8.

(修回日期:2003-08-15)

(本文编辑:易 浩)

本刊办刊方向:

立足现实;;关注前沿;;贴近读者;;追求卓越