

〔文章编号〕 1007-0893(2022)08-0107-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.08.031

# 促红细胞生成素联合亚低温治疗缺血缺氧性脑病患儿的临床效果

王 娜 杨培娜 王宝凤

(安阳市妇幼保健院, 河南 安阳 455000)

〔摘要〕 **目的:** 探讨促红细胞生成素 (EPO) 联合亚低温治疗缺血缺氧性脑病 (HIE) 患儿的临床效果。 **方法:** 选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月安阳市妇幼保健院收治的 70 例 HIE 患儿为研究对象, 按照随机数字表法分为观察组和对照组, 各 35 例。对照组患儿给予亚低温治疗, 观察组患儿则行 EPO 联合亚低温治疗。比较两组患儿的临床疗效, 治疗前后的血清脑源性神经营养因子 (BDNF)、中枢神经特异蛋白 (S-100β)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、氧化应激指标 [超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、晚期蛋白氧化产物 (AOPP)、活性氧 (ROS)]、神经功能指标 [神经生长因子 (NGF)、胰岛素生长因子-1 (IGF-1)、生长激素 (GH)] 水平。 **结果:** 观察组患儿治疗的总有效率为 94.28%, 明显高于对照组的 77.14%, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后两组患儿血清 BDNF、S-100β 蛋白、NSE 水平和血清中氧化应激指标水平均有所改善, 且与对照组患儿相比较, 观察组患儿血清 BDNF、SOD、GSH-Px 水平较高, S-100β 蛋白、NSE、AOPP、ROS 水平均较低, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后两组患儿血清中神经功能水平均较治疗前有所提高, 且与对照组患儿相比较, 观察组患儿 NGF、IGF-1、GH 水平均较高, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。 **结论:** 将 EPO 联合亚低温治疗应用于 HIE 患儿的治疗当中, 有利于提高血清 BDNF 水平, 降低 S-100β 蛋白和血清 NSE 水平, 减轻脑损伤和神经功能损伤, 同时也能有效减轻患儿的全身氧化应激反应。

〔关键词〕 缺血缺氧性脑病; 亚低温; 促红细胞生成素; 新生儿

〔中图分类号〕 R 742 〔文献标识码〕 B

缺血缺氧性脑病 (hypoxic ischemic encephalopathy, HIE) 是一种由于脑部组织缺血缺氧导致脑部病变的疾病, 在新生儿中尤为常见<sup>[1]</sup>, 如不及时治疗, 则会使患儿出现不同程度的神经系统方面的后遗症, 病情严重时, 可能会使患儿致残甚至死亡<sup>[2]</sup>。目前临床上治疗 HIE 的主要方式除了采用高压氧, 降低颅内压等常规治疗外, 亚低温治疗已经取得一定的效果。但在采用亚低温治疗的同时, 有研究指出, 促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 联合亚低温治疗 HIE 疗效显著<sup>[3]</sup>, 故本研究选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月安阳市妇幼保健院收治的 70 例 HIE 患儿作为研究对象, 探讨 EPO 联合亚低温治疗 HIE 的效果, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月安阳市妇幼保健院收治的 70 例 HIE 患儿为研究对象, 按照随机数字法将其分为观察组和对照组, 各 35 例。观察组患儿平均

胎龄 ( $38.67 \pm 1.32$ ) 周, 对照组为 ( $38.54 \pm 1.25$ ) 周, 两组患儿的性别、平均胎龄、分娩方式等一般资料比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性, 见表 1。

表 1 两组患儿的一般资料比较 ( $n = 35$ , 例)

组别	性别		分娩方式	
	男	女	顺产	剖腹产
对照组	21	14	18	17
观察组	19	16	20	15

1.1.1 纳入标准 (1) 均符合《足月儿缺氧缺血性脑病循证治疗指南 (2011-标准版)》<sup>[4]</sup> 中 HIE 的诊断标准; (2) 患儿既往无脑外伤病史; (3) 患儿家属知情同意本研究。

1.1.2 排除标准 (1) 患有严重感染性疾病或先天性疾病; (2) 患有其他疾病而导致的神经系统异常; (3) 有脑出血、胃出血或重要器官出血倾向; (4) 有造血系统方面的疾病史。

〔收稿日期〕 2022-02-14

〔作者简介〕 王娜, 女, 主治医师, 主要从事新生儿科工作。

### 1.2 方法

两组患儿均先给予常规的治疗方式，采用高压氧，降低颅内压，控制酸碱平衡后给予呼吸、营养支持，在此基础上，对照组患儿采用亚低温治疗。仪器使用YZK-1096医用亚低温治疗仪（河南省华氏实业有限公司），将温度设置在36℃后，将患儿轻放入辐射床内，然后使用颅脑降温仪给患儿头部进行降温操作，温度控制在8.5~12.5℃，注意要根据患儿情况适当调节头部松紧度，随后将鼻咽温度感应器轻轻插入患儿鼻腔内，温度控制在33~34℃，持续进行3d的治疗后患儿自行复温。观察组患儿则使用EPO联合亚低温治疗，亚低温治疗方式采用和对照组一样的方式，在此基础上给予EPO（沈阳三生制药有限责任公司，国药准字S19980072）1000 IU·kg<sup>-1</sup>肌肉注射，隔日进行1次注射，合计7次，共计2周。

### 1.3 观察指标

1.3.1 疗效评价 治疗后2周，对两组患儿临床疗效进行评估。显效：1周内患儿意识恢复，呼吸平稳，肌张力、原始反射恢复，生命体征平稳；有效：1周内患儿肌张力、原始反射得到明显改善，且意识和生命体征基本恢复；无效：患儿临床症状和生命体征无变化，甚至加重。总有效率=（显效+有效）/总例数×100%。

1.3.2 神经生化指标 分别采集两组患儿治疗前、治疗后2周的空腹静脉血及脑脊液，使用上海裕平生物科技有限公司提供的试剂盒，采用酶联免疫吸附法检测血清脑源性神经营养因子（brain derived neurotrophic factor, BDNF）、中枢神经特异蛋白（S-100β）、神经元特异性烯醇化酶（neuron-specific enolase, NSE）水平。

1.3.3 氧化应激指标 抽取两组治疗前、治疗后2周的空腹静脉血5 mL，以离心半径8 cm，3500 r·min<sup>-1</sup>，离心10 min，然后采用酶联免疫吸附法对其血清中氧化应激指标水平进行检测，主要包括超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase, GSH-Px）、晚期蛋白氧化产物（advanced oxidation protein product, AOPP）、活性氧（reactive oxygen species, ROS）水平。

1.3.4 神经功能指标 评估两组患儿治疗前、治疗后2周血清中神经功能指标水平，主要包括神经生长因子（nerve growth factor, NGF）、胰岛素生长因子-1（insulin-

like growth factor-1, IGF-1）、生长激素（human growth hormone, GH）水平，其中检测方法采用酶联免疫吸附法。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 20.0软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用t检验，计数资料用百分比表示，采用 $\chi^2$ 检验， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿的临床疗效比较

观察组患儿的治疗总有效率为94.28%，明显高于对照组的77.14%，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表2。

表2 两组患儿的临床疗效比较（ $n = 35, n(\%)$ ）

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	10(28.57)	17(48.57)	8(22.85)	27(77.14)
观察组	19(54.28)	14(40.00)	2(5.71)	33(94.28) <sup>a</sup>

注：与对照组比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组患儿治疗前后血清神经生化指标水平比较

治疗前，两组患儿的血清BDNF、S-100β蛋白、NSE水平比较，差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；治疗后，两组患儿的上述指标均有所改善，且与对照组患儿相比较，观察组患儿血清BDNF水平较高，S-100β蛋白、NSE水平均较低，差异均具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表3。

表3 两组患儿治疗前后血清神经生化指标水平比较

（ $n = 35, \bar{x} \pm s, \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ）

组别	时间	BDNF	S-100β蛋白	NSE
对照组	治疗前	1.48 ± 0.43	3.13 ± 0.21	33.02 ± 4.85
	治疗后	2.16 ± 0.15 <sup>b</sup>	2.16 ± 0.15 <sup>b</sup>	18.32 ± 1.31 <sup>b</sup>
观察组	治疗前	1.49 ± 0.44	3.12 ± 0.17	32.67 ± 4.43
	治疗后	5.31 ± 0.64 <sup>bc</sup>	1.03 ± 0.10 <sup>bc</sup>	7.84 ± 0.07 <sup>bc</sup>

注：BDNF—脑源性神经营养因子；S-100β—中枢神经特异蛋白；NSE—神经元特异性烯醇化酶。

与同组治疗前比较，<sup>b</sup> $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 两组患儿治疗前后血清氧化应激指标水平比较

治疗前，两组患儿各项血清氧化应激指标水平比较，差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；治疗后，两组患儿各项血清氧化应激指标均有所改善，且与对照组患儿相比较，观察组患儿SOD、GSH-Px水平较高，AOPP、ROS水平较低，差异均具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表4。

表4 两组患儿治疗前后血清氧化应激指标水平比较

（ $n = 35, \bar{x} \pm s$ ）

组别	时间	SOD/ $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	AOPP/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	ROS/ $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$	GSH-Px/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$
对照组	治疗前	40.36 ± 6.05	5.84 ± 0.87	738.13 ± 110.71	5.19 ± 0.77
	治疗后	62.69 ± 9.40 <sup>d</sup>	3.27 ± 0.49 <sup>d</sup>	487.63 ± 73.14 <sup>d</sup>	8.36 ± 1.25 <sup>d</sup>
观察组	治疗前	40.54 ± 6.08	5.92 ± 0.88	737.54 ± 110.63	5.24 ± 0.78
	治疗后	85.38 ± 12.80 <sup>de</sup>	1.76 ± 0.26 <sup>de</sup>	215.22 ± 32.28 <sup>de</sup>	13.19 ± 1.97 <sup>de</sup>

注：SOD—超氧化物歧化酶；AOPP—晚期蛋白氧化产物；ROS—活性氧；GSH-Px—谷胱甘肽过氧化物酶。

与同组治疗前比较，<sup>d</sup> $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，<sup>e</sup> $P < 0.05$ 。

2.4 两组患儿治疗前后血清中神经功能指标水平比较  
 治疗前，两组患儿血清中神经功能相关指标水平比较，差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )；治疗后，两组患儿各项神经功能指标水平均有所提高，且与对照组患儿相比较，观察组患儿 NGF、IGF-1、GH 水平均较高，差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 5。

表 5 两组患儿治疗前后血清中神经功能指标水平比较  
 ( $n = 35, \bar{x} \pm s$ )

组别	时间	NGF/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	IGF-1/ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	GH/ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$
对照组	治疗前	102.89 ± 15.43	23.83 ± 3.57	21.28 ± 3.19
	治疗后	121.65 ± 18.24 <sup>f</sup>	41.29 ± 6.19 <sup>f</sup>	41.57 ± 6.23 <sup>f</sup>
观察组	治疗前	103.45 ± 15.51	23.74 ± 3.56	21.44 ± 3.21
	治疗后	143.26 ± 21.48 <sup>g</sup>	58.08 ± 8.71 <sup>g</sup>	57.82 ± 8.67 <sup>g</sup>

注：NGF—神经生长因子；IGF-1—胰岛素生长因子-1；GH—生长激素。

与同组治疗前比较，<sup>f</sup> $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，<sup>g</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

HIE 多发生于出现严重窒息的新生儿，是造成新生儿死亡的疾病之一。该病不仅会对患儿的脑部神经系统造成一定的损害，严重影响患儿的生长发育，同时也具有较高的致残、致死率，因此需要在早期进行积极地治疗<sup>[5]</sup>。亚低温治疗是一种通过在低温环境中，调节脑血流、降低脑氧代谢率、促进细胞能量代谢、帮助增加神经元素的合成，减少神经元的坏死和凋亡的治疗方式，该方法已被广泛应用在治疗 HIE 中，安全性较高。随着医学的进步发展，有研究显示，EPO 联合亚低温治疗 HIE 效果显著，EPO 是红细胞刺激因子，可刺激红细胞的生成，它一方面可以起到对人体神经元的保护，同时对遭到破坏的胶质细胞和内皮细胞有一定的修复作用，进一步阻止出现缺血性损伤<sup>[6]</sup>。

本研究结果显示，治疗后，两组患儿的 S-100 $\beta$  蛋白和血清 NSE 水平和治疗前相比均有所下降，但观察组患儿水平均低于对照组，差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，分析原因可能是因为 EPO 提高了 GSH-Px 的活性，以此减轻脑神经细胞中氧化应激带来的损害，从而抑制了脑部炎症细胞的聚集，缓解了炎症反应，起到抗炎的效果。同时治疗过程中，人体处于亚低温状态下，蛋白质代谢下降，酶合成量减少，能量消耗变少，使 S-100 $\beta$  蛋白和血清 NSE 水平均明显降低，这对脑部组织起到了一定的保护作用<sup>[7]</sup>。此外，本研究结果还显示，两组患儿在治疗前血清 BDNF 水平相当，在治疗后，与对照组患儿相比较，观察组患儿的水平明显较高，差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，究其原因，可能是血清 BDNF 是人体内含量最多的神经营养因子，通过与脑源性神经营养因子受体的结合而起到对神经元的保护作用，EPO 联合亚低温治疗可以增强 BDNF 的表达水平。观察组患儿

治疗的总有效率为 94.28%，明显高于对照组的 77.14%，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，原因可能是由于 EPO 能在一定程度上抑制 NMDA 介质神经毒性，从而缓解脑部炎症和脑损伤，有利于神经系统的恢复，治疗 HIE 疗效显著<sup>[8]</sup>。

除此之外，有报道称<sup>[9]</sup>，HIE 患儿若长期处于缺氧状态，则可引发全身有氧代谢出现异常。其中 AOPP 是近年来发现的一种尿毒症毒素，能刺激单核细胞呼吸爆发和大量促炎症细胞因子合成，引起全身微炎症状态；而当人体的有氧代谢发生障碍后，ROS 的合成增强，促使氧化应激反应的发生，从而造成 AOPP 水平的提升并加剧了抗氧化物质 SOD、GSH-Px 的消耗，最终导致机体组织和脏器的氧化应激损伤，也是 HIE 患儿容易出现器官组织损伤的主要因素<sup>[10-11]</sup>。本研究结果显示，与对照组相比较，治疗后观察组 SOD、GSH-Px 水平较高，AOPP、ROS 水平较低，差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，提示采用 EPO 联合亚低温治疗 HIE 对患儿进行治疗能有效对患儿的全身氧化应激反应起到一定的抑制作用，这与杨昭君等<sup>[12]</sup>研究结果基本相符，可相互印证。

目前临床上主要通过神经损伤相关指标来对机体的脑损伤情况进行反映<sup>[13]</sup>。其中 IGF-1 主要是由肝脏细胞合成和分泌，能有效促进细胞的生长，在促进生长发育方面具有积极意义。有学者称<sup>[14]</sup>，IGF-1 能降低 HIE 患儿神经系统的损伤。NGF 则能有效促进中枢神经和周围神经元的生长和发育，并可使神经系统维持正常状态；而 GH 在人体生长发育中起着关键性作用。吴晓旭<sup>[15]</sup>在报道中称，与正常儿童相比较，HIE 患儿的 NGF、GH 水平均明显较低。本研究结果显示，治疗后与对照组患儿相比较，观察组患儿 NGF、IGF-1、GH 水平均较高，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。提示在亚低温治疗的基础上联合 EPO 能使 HIE 患儿脑损伤情况得到有效缓解，可促进中枢神经功能恢复。

综上所述，给予 HIE 患儿 EPO 联合亚低温治疗，临床效果显著，有效提高血清 BDNF 水平，降低 S-100 $\beta$  蛋白水平和血清 NSE 水平，减轻脑损伤，改善患儿的神经系统水平，同时可缓解患儿全身氧化应激反应。

### 〔参考文献〕

- (1) 许婧, 丁周志, 刘娜娜, 等. 亚低温联合促红细胞生成素对新生儿缺氧缺血性脑病有效性及安全性 Meta 分析 (J). 安徽医药, 2020, 24(5): 849-854.
- (2) 骆书辉, 张占华. 亚低温联合 EPO 治疗对新生儿缺氧缺血性脑病脑损伤、心肌损伤及氧化应激的影响 (J). 海南医学院学报, 2018, 24(16): 1517-1520.
- (3) 尚云, 夏于荣, 郭喜霞, 等. 促红细胞生成素与亚低温治疗在足月新生儿缺氧缺血性脑病中的疗效对比 (J). 河北



- 医学, 2019, 25(2): 292-296.
- (4) 卫生部新生儿疾病重点实验室, 复旦大学附属儿科医院, 《中国循证儿科杂志》编辑部, 等. 足月儿缺氧缺血性脑病循证治疗指南(2011-标准版)(J). 中国循证儿科杂志, 2011, 6(5): 327-335.
- (5) 王晓芳, 刘玲, 王桂芳. 亚低温治疗对HIE新生儿血清NSE、S100-β蛋白水平和脑氧代谢、振幅整合脑电图的影响(J). 广东医学, 2020, 41(13): 1344-1347.
- (6) 康莺歌, 常晶, 姚爱梅. 神经生长因子联合头部亚低温对缺氧缺血性脑病新生儿脑损伤及预后的影响(J). 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(12): 1091-1094.
- (7) 周伟, 毕叶, 魏燕燕, 等. 亚低温联合神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效分析(J). 解放军医学院学报, 2020, 41(1): 56-59.
- (8) 汪瑾, 胡旭红. 亚低温治疗前温度控制对新生儿缺氧缺血性脑病预后的影响(J). 中国儿童保健杂志, 2020, 28(7): 817-820.
- (9) 周婵娟, 宋文明. 亚低温联合促红细胞生成素治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床疗效研究(J). 临床合理用药杂志, 2022, 15(3): 111-114.
- (10) 李修晶, 赵芳萍, 刘东海, 等. 促红细胞生成素联合亚低温治疗中重度新生儿缺氧缺血性脑病疗效及治疗期间安全性分析(J). 实用医学杂志, 2021, 37(1): 57-62.
- (11) 田玉凤, 曹亚敏, 王瑜, 等. 选择性头部亚低温疗法联合高压氧治疗新生儿缺氧缺血性脑病的效果及对患儿神经细胞因子水平、NBNA评分的影响(J). 临床医学研究与实践, 2022, 7(7): 47-50.
- (12) 杨昭君, 朱法荣. 亚低温联合促红细胞生成素检测对缺氧缺血性脑病新生儿血清炎症因子和脑组织损伤标志物的影响(J). 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(7): 1168-1170.
- (13) 詹震, 林先红, 郑洪, 等. 选择性头部亚低温对缺氧缺血性脑病新生儿血清细胞焦亡相关分子的影响(J). 蚌埠医学院学报, 2021, 46(5): 615-618, 622.
- (14) 杨娅丽, 任文娟, 陈华, 等. 脑苷肌肽注射液联合亚低温治疗新生儿缺血缺氧性脑病的疗效研究(J). 川北医学院学报, 2021, 36(2): 184-187.
- (15) 吴晓旭. NGF、纳洛酮联合促红细胞生成素对新生儿缺氧缺血性脑病预后及PDCD5、8-OHdG表达的影响(J). 河北医科大学学报, 2020, 41(8): 944-947, 951.

〔文章编号〕 1007-0893(2022)08-0110-05

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.08.032

## 左炔诺孕酮宫内节育系统对子宫内膜单纯性增生患者术后的疗效

苏远华 卢 韦

(贵州航天医院, 贵州 遵义 563000)

〔摘要〕 **目的:** 探讨左炔诺孕酮宫内节育系统和黄体酮胶囊对子宫内膜单纯性增生宫腔镜诊刮术后疗效。**方法:** 回顾性分析贵州航天医院2018年1月至2021年6月期间收治的162例子宫内膜单纯性增生患者, 根据术后治疗方法将其分为黄体酮组112例, 左炔诺孕酮宫内节育系统组50例。比较治疗6周期后两组患者的疗效、治疗期间安全性以及用药前、治疗6周期后的月经量、痛经程度、内膜厚度以及卵巢功能。**结果:** 左炔诺孕酮宫内节育系统组患者治疗总有效率为84.00%, 高于黄体酮组的67.86%, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者治疗6周期后雌二醇(E2)、促卵泡激素(FSH)均高于用药前, 黄体生成素(LH)均低于用药前, 且治疗6周期后左炔诺孕酮宫内节育系统组患者的E2、FSH均高于黄体酮组, LH低于黄体酮组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者治疗6周期后月经失血图法(PBAC)评分、视觉模拟评分法(VAS)评分和内膜厚度均低于用药前, 且治疗6周期后左炔诺孕酮宫内节育系统组患者的PBAC评分、VAS评分和内膜厚度低于黄体酮组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。左炔诺孕酮宫内节育系统组患者的不良反应发生率低于黄体酮组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论:** 子宫内膜单纯性增生宫腔镜诊刮术后经左炔诺孕酮宫内节育系统治疗, 可减少月经量、缓解痛经程度、降低内膜增长速度, 且不影响卵巢功能, 安全性高。

〔关键词〕 子宫内膜单纯性增生; 宫腔镜诊刮术; 左炔诺孕酮宫内节育系统

〔中图分类号〕 R 711 〔文献标识码〕 B

〔收稿日期〕 2022-02-06

〔作者简介〕 苏远华, 女, 主治医师, 主要从事妇产科工作。