

关于新生儿脑病治疗的研究进展

杨攀 李元霞

新生儿脑病,即围生期的缺血缺氧性脑病,病因较为复杂,已普遍成为脑损伤、继发性神经性残疾的潜在因素,且一直是新生儿死亡和残疾的重要原因。随着产科新生儿护理的不断进步,其生存率及早期预后已得到改善。但是,该病导致的发育性残疾的发病率并没有显著下降^[1]。而脑损伤的风险在妊娠期及分娩时均存在,且很难发现。此外,该疾病中 15% ~ 28% 的患儿伴发脑瘫,25% 的患儿发育迟缓,给个人、家庭及社会带来很大的负担^[2]。本文就新生儿缺血缺氧性脑病的治疗方面的研究进展,包含一些最新治疗方法做一综述。

新生儿脑病即出现在婴幼儿早期的神经功能紊乱性综合征,主要症状包括难以维持呼吸、条件反射受抑制、意识障碍及癫痫等^[3,4]。当前的诊断标准认为这些症状与围生期的缺血、缺氧、窒息及呼吸过程中的气体交换障碍有关,但尚很难确定其具体病因。因此,对于有急性分娩期损伤迹象或胎儿向新生儿过渡困难的新生儿需严密监测是否存在异常的神经症状。

一、当前的治疗手段

1. 产房管理:大量研究表明高氧对机体有很多不利影响,因此,专家们建议使用室内空气进行新生儿复苏,而非纯氧。发生缺氧缺血及能量衰竭的初期,产生三磷酸腺苷的能量主要由氧和葡萄糖提供,而这些也是氧化磷酸化作用的必需品。因此,可能延误初期脑损伤恢复的一些因素,如低氧、低血糖、低血压、失血或贫血等必须尽早得到改善。常规复苏的方法为升高体温,然而,已被证实高温会使脑损伤恶化,Laptook 等^[5]发现皮肤或食管最高温度每升高 1℃,中重度脑病患儿的病死率和残疾率增加 4 倍。因此,在空气流通和血液循环充足且稳定后,怀疑有缺氧缺血可能的新生儿应尽快转到新生儿重症监护室,给予低温治疗,并密切观测全身情况及大脑功能。如确诊患有缺氧缺血性脑病,应在短暂的治疗窗口期(6h)就近到降温治疗中心尽早开始神经保护性低温治疗,

并建议关闭辐射性加热器,获得被动降温,同时维持核心体温 $35 \pm 0.5^\circ\text{C}$,以做好运送前准备。

2. 支持治疗:围生期窒息引起的脑病患者很多会发展到多器官功能紊乱,生理平衡破坏,因此应及早确诊,并在监护室给予支持器官功能性干预。总的原则为:持续性心肺功能支持,改善低血糖、严重的代谢性酸中毒和电解质异常,同时快速有效地治疗低血压和癫痫。(1)呼吸治疗:脑病患者会出现呼吸抑制、癫痫性窒息、呼吸困难,尤其是伴发败血症、胎粪吸入或持续性肺动脉高压时,需要频繁给予通气支持。二氧化碳分压变化可以影响大脑血流,因此确定通气是否充分很重要。换气过度引起的低碳酸血症会导致血管收缩,影响氧和葡萄糖输送到大脑。此外,对灌注水平及氧化作用的监测也同样重要。脑组织低氧会导致促凋亡蛋白表达及其他可能造成神经元死亡的负面影响,而高氧也同样会加剧围生期窒息引起的脑损伤及氧化损伤,影响再灌注的预后。氧自由基主要由三磷酸腺苷降解物——次黄嘌呤产生,再灌注过程中黄嘌呤氧化酶会导致氧浓度很高,进而引起脂质过氧化作用等一系列反应,损伤细胞膜。研究表明,新生儿脑病的患儿,若刚出生的数小时内发生高氧会使神经系统预后较差^[6]。因此,围生期窒息引起的脑病患者应维持氧分压在 60 ~ 90mmHg,避免低氧和高氧的发生。(2)心血管治疗:新生儿脑病患者常伴有低血压,主要与缺血缺氧性左心室功能紊乱,内皮细胞损伤有关,与胎盘中断、子宫破裂引起的血容量减少相关性较小。已有研究证实重度窒息新生儿会出现大脑血流自我调节功能受损。缺氧缺血后脑循环会呈现出一种被动压力,因此,应持续监测血压以避免可能引起出血的低血压或高血压发生^[7]。治疗低血压应着重于根本病因,当心肌收缩力减弱时,应给予心肌支持治疗;当血容量减少时,应补充血容量或输血;当非心肌功能紊乱和血容量不足性低血压时,应给予多巴胺药物治疗。同时,应持续监测血压和中心静脉压,以维持正常的动脉血压。(3)电解质/葡萄糖补液治疗:脑病患者出生后前几天内存在很多重病隐患,如脑水肿伴颅内压增高、抗利尿激素分泌失调综合征等。持续性肾小球损伤的患儿可能

作者单位:265400 山东省招远市人民医院儿科

通讯作者:杨攀,电子信箱:1318256552@qq.com

会发生肾衰竭及盐流失。因此,需要严密监测钠及其他电解质水平、体液平衡、婴儿体重和尿量,并从出生后第2天开始控制体液,补充电解质。出生时发生窒息的婴儿通常钙镁水平偏低,同样需要严密监测,并及时补充电解质。看护脑病患儿时应注意避免低血糖的发生。神经元需要持续的能量支持,该能量主要来源于葡萄糖降解后的产物——丙酮酸,它在有氧环境时刻通过三羧酸循环产生三磷酸腺苷。与之相比,高血糖时会产生大量乳酸,破坏pH稳态。已有实验发现,成年的动物实验模型发生缺氧缺血后,高血糖会加剧神经元损伤,而在未成熟动物中不明显,可能是因为大脑成熟程度不同,葡萄糖摄取率和代谢率也不同^[8,9]。高血糖会引起渗透压增高,继而导致出血。因此,当前认为血糖水平应维持在正常范围内(75~100mg/ml)。(4)癫痫治疗:尽管癫痫对脑损伤的作用仍然存在争议,但癫痫作为急性缺氧缺血性神经元损伤的一种全身症状可能会加剧脑损伤。已被证实,癫痫会引起新陈代谢率显著升高,继而大脑葡萄糖水平急速下降,乳酸增多,兴奋性氨基酸释放及高能磷酸盐减少^[9]。发生围生期窒息后,通过磁共振诊断为癫痫的患儿乳酸/胆碱比例升高,N-乙酰天冬氨酸盐水平下降^[10]。研究表明,癫痫会带来很多负面影响,如抑制细胞增殖、分化和迁移,以及影响髓鞘和突出的形成^[11]。通过脑电图诊断为癫痫的患儿,无论是否存在临床症状,其患病率和病死率都会增高。因此,应尽早治疗新生儿癫痫,减少进一步发生脑损伤的可能。常规抗癫痫治疗包括:苯巴比妥、苯妥英钠或安定。然而,这些抗癫痫药物作用有限且存在潜在的不良反应,尚没有强有力的证据表明预防性使用抗癫痫药可预防脑病患儿的死亡或不健全。有研究表明,仅靠苯巴比妥或苯妥英钠控制癫痫有效率只有50%,同时辅以其他药物治疗有效率也只有60%左右^[12]。

3. 治疗性降温:在近几年发现降温治疗有效之前,围生期窒息引起的新生儿脑病主要依靠支持治疗。缺氧缺血性脑损伤是一个演变的过程,其中有个治疗的“窗口期”,在此期间实施干预可以阻止或减轻继发性脑损伤^[13]。治疗性降温的目的是使深部脑组织的温度降至32~34℃,其主要保护性效应包括:降低新陈代谢率和能量消耗、减少兴奋性氨基酸的蓄积和氮氧化物的合成、抑制自由基的活化、一系列的炎症反应及凋亡的发生,有效地控制脑损伤的蔓延^[7]。

当前有关何时给予降温治疗及持续时间的观点,主要依据Gunn等^[14]以胎羊大脑缺血30min构建的

动物模型,研究发现选择性低温治疗需长达72h以达到神经保护效应,延长降温时间可预防继发细胞毒性脑水肿的发生,且对胎羊神经元有显著地保护作用,但必须在出现其他继发损伤或癫痫之前给予降温治疗。在大脑缺血后90min时或最晚延迟到5.5h内开始给予降温治疗,其神经保护作用均非常显著,如延迟到8.5h,效果较差。综合以上所述,缺氧缺血胎羊模型研究认为潜在的治疗窗口期为损伤后的6h以内。目前,为了将该理论运用到临床治疗,美国儿童健康与人类发展研究所正在16个研究中心展开临床试验,确定是否在出生后6h开始治疗性降温有助于减少脑损伤。

二、最新提出的神经保护治疗

熟知缺血缺氧性脑损伤的病理生理学及演变过程后,发现其中存在一个神经保护治疗干预的窗口期。缺氧缺血常引起一系列复杂的神经元损伤,单一药物或疗法仅能影响其中的一部分。目前,只有降温治疗可同时影响多种病程。然而,已经研发出很多神经保护药物,靶向于导致神经元死亡的信号通路。根据其不同的作用机制,大体分为以下几类:①抑制谷氨酸盐释放、吸收和阻断其受体性药物;②阻止自由基的产生或清除自由基;③抑制炎症反应和阻断其下流效应^[15]。现就其中几种做一描述。

1. 镁剂:镁可抑制谷氨酸盐介导的兴奋性毒性反应,阻止神经元 Ca^{2+} 的流入。在动物实验模型中,镁剂的神经保护作用尚存在争议。Clausen等^[8]对33例脑病患儿进行随机对照试验,17例注射硫酸镁,该样本量相对较少,研究发现硫酸镁处理组神经影像正常者为12/17,未处理组为5/16, $P=0.04$,从而证实了镁剂的短期神经保护作用。目前,美国国家儿童保健和人类发展研究院正在20个研究中心以妊娠24~31周的女性为研究对象,进行镁剂疗效的随机对照试验,共筛选出2241位,遵循双盲、随机原则,分别给予第4代硫酸镁或安慰剂处理^[16]。疾病的转归主要包括两年内存活率、病死率及中重度脑麻痹率。尽管最终结果并没有显著性差异,但中重度脑麻痹率显著降低。另外,仍需进一步研究镁剂在治疗围生期缺氧缺血性脑病患儿中的重要作用。

2. 氙气:氙气是一种惰性气体,吸入后大脑很快达到一种平衡状态,并通过阻滞部分N-甲基-D-天冬氨酸受体发挥神经保护作用。在欧洲,氙作为有效的麻醉剂已得到公认,先前主要用于新生儿,具有起效快、可逆的特点,对全身新陈代谢影响较小,迄今为止,尚未见报道其对血流动力学有不良反应。Hobbs等^[17]以1周大的小鼠为实验对象,缺氧缺血

持续 90 min 后,研究发现吸入氙气同时低温处理组表现出的神经保护作用较其他单一处理组明显,且长期功能的修复及组织病理学表现也有很大改善。因此,降温治疗同时辅以氙气吸入对脑病患儿效果更佳。

3. 红细胞生成素:红细胞生成素的神经保护作用主要表现为抑制凋亡、神经元兴奋毒性和炎性反应。在动物模型上已被证实,红细胞生成素可改善神经系统发育情况,减轻脑损伤。Zhu 等^[18]也曾进行过随机对照试验,在脑病患儿出生后 48 h 内给予红细胞生成素治疗,研究发现给予红细胞生成素治疗后,18 个月龄时其病死率或残疾率均明显降低,但不同剂量组之间没有差异。

4. 自由基抑制剂:发生缺氧缺血后,氧化磷酸化作用下降,引起腺苷和次黄嘌呤的聚积,而次黄嘌呤又是黄嘌呤的氧化底物,最终导致超氧化物基团的增多。自由基抑制剂(如去铁胺、别嘌呤醇和吡啶美辛)可抑制黄嘌呤的产生。在一项小样本量的随机对照试验中,别嘌呤醇可使围生期患儿的自由基浓度显著下降,促进大脑灌注和改善脑电图,且未见有害的毒性反应^[19]。由于抗氧化酶分子质量较大,很难进入血管内。因此,出现了拟抗氧化酶剂,其分子质量相对较小,渗透性好,可通过血脑屏障。在缺氧缺血损伤发生前服用抗氧化酶,其神经保护作用更显著。妊娠期预防性服用抗氧化剂已在动物模型中得到验证,妊娠期小鼠补充石榴汁即白藜芦醇后,其胎仔发生缺氧缺血后,神经元损伤明显减轻。

虽然通过很多缺氧缺血动物实验证实神经保护治疗很有效,然而毕竟与人的大脑结构及发育不同,因此急切需要大量关于新生儿脑病的临床实验,包括:①开发一些更有效的诊断方法;②针对脑损伤的多靶向治疗方法;③明确联合低温及其他神经保护治疗的安全性和有效性;④建立安全性概括分析及最佳的治疗方案。

参考文献

- 1 Ferriero DM. Controversies and advances in neonatal neurology: introduction. Introduction [J]. *Pediatr Neurol*, 2009, 40(3): 145 - 146
- 2 Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, *et al.* Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta - analysis [J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2012, 166(6): 558 - 566
- 3 Shankaran S, Laptook AR, Tyson JE, *et al.* Evolution of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxic - ischemic encephalopathy [J]. *J Pediatr*, 2012, 160(4): 567 - 572
- 4 de Vries LS, Jongmans MJ. Long - term outcome after neonatal hypoxic - ischaemic encephalopathy [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*

- Ed, 2010, 95(3): F220 - F224
- 5 Laptook A, Tyson J, Shankaran S, *et al.* Elevated temperature after hypoxic - ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes [J]. *Pediatrics*, 2008, 122(3): 491 - 499
- 6 Iwashima S, Akira O, Ishikawa T, *et al.* Continuous central venous oxygen saturation monitoring in a neonate [J]. *Pediatr Int*, 2012, 54(1): 144 - 147
- 7 Wachtel EV, Hendricks - Munoz KD. Current management of the infant who presents with neonatal encephalopathy [J]. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 2011, 41(5): 132 - 153
- 8 Clausen F, Hillered L, Gustafsson J. Cerebral glucose metabolism after traumatic brain injury in the rat studied by ¹³C - glucose and microdialysis [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2011, 153(3): 653 - 658
- 9 Ennis K, Deelchand DK, Tkac I, *et al.* Determination of oxidative glucose metabolism in vivo in the young rat brain using localized direct - detected (1)(3)C NMR spectroscopy [J]. *Neurochem Res*, 2011, 36(11): 1962 - 1968
- 10 Ni H, Yan JZ, Zhang LL, *et al.* Long - term effects of recurrent neonatal seizures on neurobehavioral function and related gene expression and its intervention by inhibitor of cathepsin B [J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(1): 31 - 39
- 11 Sankar JM, Agarwal R, Deorari A, *et al.* Management of neonatal seizures [J]. *Indian J Pediatr*, 2010, 77(10): 1129 - 1135
- 12 Wasterlain CG, Thompson KW, Suchomelova L, *et al.* Brain energy metabolism during experimental neonatal seizures [J]. *Neurochem Res*, 2010, 35(12): 2193 - 2198
- 13 Takenouchi T, Iwata O, Nabetani M, *et al.* Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: JSPNM & MHLW Japan Working Group Practice Guidelines Consensus Statement from the Working Group on Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy, Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Japan, and Japan Society for Perinatal and Neonatal Medicine (JSPNM) [J]. *Brain Dev*, 2012, 34(2): 165 - 170
- 14 Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, *et al.* Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs [J]. *J Clin Invest*, 1997, 99(2): 248 - 256
- 15 Thomas SV. Neurology and the new decade [J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2010, 13(1): 1
- 16 Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, *et al.* A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(9): 895 - 905
- 17 Hobbs C, Thoresen M, Tucker A, *et al.* Xenon and hypothermia combine additively, offering long - term functional and histopathologic neuroprotection after neonatal hypoxia/ischemia [J]. *Stroke*, 2008, 39(4): 1307 - 1313
- 18 Zhu C, Kang W, Xu F, *et al.* Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic - ischemic encephalopathy [J]. *Pediatrics*, 2009, 124(2): e218 - 226
- 19 Boda D. Results of and further prevention of hypoxic fetal brain damage by inhibition of xanthine oxidase enzyme with allopurinol [J]. *J Perinat Med*, 2011, 39(4): 441 - 444

(收稿日期:2012 - 04 - 30)

(修回日期:2012 - 05 - 21)