

# 促红细胞生成素治疗早产儿脑损伤的效果

宋燕燕<sup>1</sup>, 孙新<sup>1</sup>, 赵小鹏<sup>1</sup>, 叶青青<sup>1</sup>, 李坚<sup>1</sup>, 黄志坚<sup>1</sup>, 肖华<sup>1</sup>, 李智华<sup>1</sup>, 杨默<sup>2</sup>

(1. 广州医学院附属广州市妇婴医院 儿科, 广州 510180 2. 香港大学 儿科学系, 香港)

**摘要:** **目的** 探讨促红细胞生成素(EPO)在防治早产儿脑损伤中的作用。**方法** 早产儿30例。男23例,女7例;随机分为常规治疗组、EPO治疗组,各15例。EPO治疗组于生后即开始予EPO治疗。所有患儿随诊至1岁,定期行脑电图、脑干诱发电位(ABR)检查及头颅B超等影像学检查,并于纠正胎龄40周行新生儿行为神经检测(NBNA)。**结果** 1. EPO治疗组NBNA评分正常者占73.33%,明显高于常规治疗组(26.67%),差异有显著性( $P < 0.05$ )。2. 纠正胎龄1个月时二组患儿ABR异常率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。随访至3~6个月时,EPO治疗组ABR异常率明显小于常规治疗组( $P < 0.05$ )。EPO治疗组后期ABR的异常程度较前明显减轻。**结论** 早期使用EPO可改善早产儿预后,减少或减轻早产儿脑损伤。

实用儿科临床杂志,2007,22(6):454-455

**关键词:** 婴儿,早产,脑损伤,促红细胞生成素类

中图分类号:R722.1

文献标志码:A

文章编号:1003-515X(2007)06-0454-02

## Effect of Erythropoietin Therapy on Brain Damage in Preterm Infants

SONG Yan-yan<sup>1</sup>, SUN Xin<sup>1</sup>, ZHAO Xiao-peng<sup>1</sup>, YE Qing-qing<sup>1</sup>, LI Jian<sup>1</sup>, HUANG Zhi-jian<sup>1</sup>, XIAO Hua<sup>1</sup>, LI Zhi-hua<sup>1</sup>, YANG Mo<sup>2</sup>

(1. Department of Pediatrics, Guangzhou Maternal and Child Hospital Affiliated to Guangzhou Medical College, Guangzhou 510180, China 2. Department of Pediatrics, the University of Hong Kong, Hong Kong, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the effect of erythropoietin (EPO) therapy on brain damage in infants. **Methods** Thirty preterm infants (23 males and 7 females born in our hospital from Sep. 2005 to Mar. 2006) were divided into two groups randomly. The routine treatment group and the EPO treatment group both consisted of 15 infants. EPO was administered to EPO treatment group promptly after birth. All infants were followed up until 1 year after birth. Brain ultrasound scan, auditory brainstem response (ABR) and electroencephalogram (EEG) were performed. Neonatal behavioral neurological assessment (NBNA) was assigned at 40 weeks of corrected gestational age. **Results** 1. EPO treatment group counted for a normal NBNA rate of 73.33%, apparently higher than that of routine treatment group (26.67%) and there was significant difference ( $P < 0.05$ ). 2. Comparison of functional test results: the two groups showed no difference in abnormal ABR rate ( $P > 0.05$ ). When followed up to 3-6 months after birth, study group's abnormal ABR rate dropped from 42.86% to 21.43% while that of routine treatment group dropped from 73.33% to 69.23%. EPO treatment group's abnormal ABR rate was apparently lower than that of routine treatment group ( $P < 0.05$ ). Besides, abnormal ABR level decreased during later period of following up. **Conclusion** EPO can improve preterm infants' prognosis and reduce incidence of sequelae.

J Appl Clin Pediatr, 2007, 22(6):454-455

**Key words:** preterm infant; brain damage; erythropoietin

近年来由于新生儿急救水平不断进步,早产儿尤其是极低出生体重儿的存活率不断提高。文献报道约5%~10%存活的早产儿出现脑性瘫痪,其中25%~50%主要表现为认知或行为缺陷,或轻度的运动障碍。现阶段的常规治疗方法尚未取得令人满意的效果,国内外均在探索更加有效的防治方法。造血生长因子通过动员骨髓的内源性干细胞,参与损伤神经组织的修复,或通过其抗凋亡作用,参与神经损害的保护。本文对应用促红细胞生成素(EPO)防治早产儿脑损伤作一初步研究报告。

### 资料与方法

**一、一般资料** 1. 病例来源及分组 2005年9月~2006年3月本院出生并收治新生儿科的早产儿共30例。男23例,女7例;胎龄 $28^{+6}$ ~ $35^{+5}$ 周,平均 $(33.1 \pm 0.6)$ 周;出生体质量 $1150 \sim 2010$ g,平均 $(1810 \pm 197.6)$ g。分娩方式:剖宫产20例,顺产8例,臀助产2例。随机分成EPO治疗组(EPO组)和常规治疗组各15例。二组胎龄、出生体质量、分娩方式、羊水污染情况及Apgar评分比较无显著性差异。2. 纳入标准:胎龄 $\leq 36$ 周,出生体质量 $< 2500$ g者。3. 排除标准:均已排除并宫内TORCH感染、先天性畸形、先天性心脏病、遗传代谢性疾病及患甲状腺疾病母亲所生早产儿。

**二、方法** 病例均在入院时与家人进行沟通,EPO组使用EPO前均取得家长同意,并签署药物使用知情同意书。

1. 治疗方法:常规组治疗方法依照《新生儿缺氧缺血性脑病》<sup>[1]</sup>在三对症、三支持治疗基础上,于生后2~3d常规给予脑活素2mL/d,10~14d为1个疗程。EPO组在此基础上,于出生即开始使用EPO[麒麟鲲鹏(中国)生物药业有限公司制剂生产,国药准字S20010075]150IU/kg,皮下注射,每周2次,共4周。期间监测血红蛋白 $\leq 220$ g/L。2. 病例均进行临床观察指标和检测方法(1)影像学检查:头颅B超、CT或MRI(2)功能学检查:脑电图(EEG)、脑干听觉诱发电位(ABR)(3)胎龄40周时行新生儿神经行为检测(NBNA)等。异常判定标准参照文献[2]。3. 病例均由专人严格随访至纠正胎龄1岁。

**三、统计学处理** 应用SPSS 10.0软件进行 $\chi^2$ 检验(精确概率法) $P < 0.05$ 为差异有显著性。

### 结果

**一、EPO和常规治疗组NBNA评分情况** EPO组纠正胎龄40周时NBNA评分正常者73.33%,明显高于常规治疗组(26.67%),有统计学差异( $\chi^2 = 8.571$ ,  $P = 0.009$ )。

**二、EPO和常规治疗组功能学检查情况** 二组EEG在1个月至随访至3~6个月比较均无统计学差异( $\chi^2 = 1.034$ ,  $0.646$ ,  $P_a = 1.0$ );ABR异常率1个月内比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.773$ ,  $P = 0.139$ )。随访至3~6个月EPO组由

42.86% 下降至 21.43% , 常规治疗组异常率仅由 73.33% 降至 69.23% , EPO 组 ABR 异常率明显小于常规治疗组 ( $\chi^2 = 6.238$   $P = 0.021$  )。EPO 组后期 ABR 的异常程度也较前明显减轻。异常标准依据《小儿神经系统基础与临床》<sup>[21]</sup>

三、EPO 和常规治疗组不同时期影像学结果 常规治疗组患儿 3~6 个月影像学检查异常发生率由 13.33% 增至 63.64% , 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 7.095$   $P = 0.014$  )。而 EPO 组由 6.67% 增至 33.33% , 且在不同时期组间比较均无统计学差异 ( $\chi^2 = 2.880$   $P = 0.130$  )。

### 讨 论

早产儿脑损伤在病因、发病机制、神经生理学、血管改变类型及临床表现诸方面均与足月儿有明显差异。其病变范围和分布主要取决于损伤时脑成熟度、严重程度及持续时间, 主要表现以颅内出血和脑室周围-脑室出血为多, 与早产儿特殊的解剖生理结构分不开<sup>[3]</sup>。目前, 临床诊断主要依据围生史、临床表现及影像学依据。治疗的主要措施包括: 1. 预防细胞内的钙离子堆积 2. 限制细胞内过量钙离子的效应 3. 对微血管损伤的防治 4. 亚低温疗法 5. 脑源性神经营养因子 6. 激素应用 7. 围生期感染防治 8. 自由基清除剂的使用 9. 谷氨酸受体拮抗剂的应用等<sup>[4]</sup>。现阶段的常规治疗和预防方法难以取得令人满意的效果。

目前, EPO 动员内源性干细胞来修复损伤神经作用已在动物实验的基础研究中得到证实<sup>[5]</sup>。体内、外进行的多项研究表明, EPO 可能具有一种直接的神经营养和保护作用<sup>[6]</sup>。EPO/EPOR 系统在特定区域包括易受缺血影响的海马回和大脑皮质的表达, 其表达在胚胎发育期间的调节, 以及最后 EPO 和 EPOR 基因表达对缺氧的反应等都提示 EPO 作为一种神经营养和保护因子可作用于中枢神经系统, 特别是在神经系统损伤的情况下, 如缺氧缺血或脑出血等<sup>[7]</sup>。研究发现, 在脑缺血的动物模型中经体循环予重组人肾红细胞生成素能通过血脑脊液屏障, 且能明显减轻脑组织损伤<sup>[8,9]</sup>。Maiese 等<sup>[10,11]</sup>研究表明使用 EPO, 可能通过控制神经珠蛋白的合成, 固定氧的作用, 增加神经细胞对氧的摄取和利用, EPO 能改变 Bcl : Bax 基因表达的比率, 使 Bcl mRNA 水平升高, Bax mRNA 水平降低, 产生抗细胞凋亡的作用。在蛛网膜

下腔出血早期可通过增强内皮释放的 NO 作用对抗急性血管收缩和减轻缺血性神经性损伤, 亦可通过抑制或刺激不同神经递质的释放对突触的可塑性产生影响。本研究发现, EPO 组在纠正胎龄 40 周 NBNA 评分正常者较常规治疗组明显增多 ( $P = 0.009$  ) , 即预示使用 EPO 组者神经发育预后相对较好。ABR 在生后 1 个月与随访至 3~6 个月时二组的差异也较为明显 ( $P = 0.021$  ) , EPO 组发生异常者显著减少, 且异常程度较前明显减轻。同样, 影像学检查方面, 常规组异常发生率较 EPO 组多, EPO 组相对异常发生率低, 验证 EPO 除具有神经保护和营养作用外, 可能还具有一定的修复作用, 使早产儿脑损伤在临床功能、结构上发生明显改观。

总之, 本研究发现早期对早产儿使用造血生长因子 EPO 可改善其预后, 减少或减轻脑损伤后遗症的发生。结合大量的动物实验, 本研究认为利用 EPO 的直接神经保护、营养作用可能为治疗早产儿脑损伤提供一条新的思路。

### 参考文献:

- [1] 韩玉昆, 许植之, 虞人杰. 新生儿缺氧缺血性脑病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 194-199.
- [2] 吴希如, 林庆. 小儿神经系统基础与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 141-278.
- [3] 姚裕家. 早产儿脑损伤的病因及病理生理机制研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2006, 24(3): 166-167.
- [4] 马海燕, 牛余宗. 早产儿脑室周围白质软化发病机制的研究进展[J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(2): 175-177.
- [5] 杨默, 宋燕燕, 廖灿. 造血生长因子的神经保护作用[J]. 中国处方药, 2005, 26(8): 40-43.
- [6] 周卓研, 杨默, FOK F. 红细胞生成素: 新的神经营养和神经保护因子[J]. 中国实验血液学杂志, 2005, 13(2): 332-337.
- [7] Brines M, Cerami A. Discovering erythropoietin's extra-hematopoietic function: Biology and clinical promise[J]. *Kidney Int*, 2006, 70(2): 246-250.
- [8] Hasselblatt M, Ehrenreich H, Siren AL, et al. The brain erythropoietin system and its potential for therapeutic exploitation in brain disease[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2006, 18(2): 132-138.
- [9] Jelkmann W. Effects of erythropoietin on brain function[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2005, 6(1): 65-79.
- [10] Maiese K, Li F, Chong ZZ, et al. New avenues of exploration for erythropoietin[J]. *JAMA*, 2005, 293(1): 90-95.
- [11] Wei L, Han BH, Li Y, et al. Cell death mechanism and protective effect of erythropoietin after focal ischemia in the whisker-barrel cortex of neonatal rat[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 317(1): 109-116.

( 本文编辑: 周二强 )

( 上接第 444 页 )

- [6] 黄顺伟, 高修仁, 唐可京, 等. 原发性高血压患者循环中 IGF-1 水平与心肌肥厚的研究[J]. 中国病理生理杂志, 2005, 21(4): 696-699.
- [7] 段学忠, 孙西庆, 王勇, 等. 益心降压胶囊对原发性高血压左室肥厚患者血清胰岛素样生长因子-1 水平的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(9): 20-21.
- [8] 邱洪敏, 周晓辉, 穆玉明, 等. 原发性高血压及左室厚患者血清 IGF-1 和胰岛素抵抗的研究[J]. 新疆医科大学学报, 2006, 29(2): 122-124.
- [9] 褚熙, 高光, 王建春, 等. 老年高血压病患者 IGF-1 与颈动脉中层厚度关系的研究[J]. 医学影像学杂志, 2005, 15(7): 538-540.
- [10] Van den Beld AW, Bots ML, Janssen JA, et al. Endogenous hormones

and carotid atherosclerosis in elderly men[J]. *Am J Epidemiol*, 2003, 157(1): 25-31.

- [11] 张秀兰, 王凤芝. 心力衰竭患者血中生长激素水平的研究[J]. 中国药物与临床, 2004, 4(10): 766-768.
- [12] 李利, 董旭东, 吴莉, 等. IGF-1 对窒息新生儿心肌损伤的保护作用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2005, 13(9): 72-73.
- [13] Elena C, Cinzia C, Ettore C, et al. Insulin-like growth factor-1 as a vascular protective factor[J]. *Circulation*, 2004, 110: 2260-2265.
- [14] 夏艳秋, 徐永平, 李淑英, 等. 胰岛素样生长因子-1 在心血管疾病发病机制中的作用[J]. 国外医学: 生理、病理科学与临床分册, 2004, 24(3): 229-231.

( 本文编辑: 邓丽娜 )