

亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病的研究进展

练丽珠

(广西柳州市妇幼保健院 广西 柳州 545000)

【摘要】新生儿缺氧缺血性脑病影响因素较多,预后不佳,在亚低温治疗时,相关参数有待优化,无统一标准规范;现针对亚低温在新生儿缺氧缺血性脑病应用优势及不良反应进行阐述,为临床治疗提供依据。

【关键词】新生儿;缺氧缺血性脑病;亚低温;研究进展

Research progress of mild hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

Lizhu Lian

(Liuzhou Maternity and Child Healthcare Hospital, Liuzhou, Guangxi, 545000)

[Abstract] There are many factors affecting neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy, and the prognosis is poor. In mild hypothermia treatment, the related parameters need to be optimized, and there is no uniform standard. The advantages and adverse reactions of mild hypothermia in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy are described to provide basis for clinical treatment.

[Key words] Newborn; Hypoxic ischemic encephalopathy; Mild low temperature; Research Progress

新生儿缺氧缺血性脑病是因多种原因导致为围生期新生儿缺血、缺氧性脑损伤综合症,是导致新生儿残疾、死亡的主要因素。卫生组织发布数据显示^[1],自21世纪以来,新生儿缺氧缺血性脑病患病率较高,高收入国家疾病患病率约占0.016%,低收入国家患病率约在0.14%,两者间存在一定差异^[2]。临床学者依据新生儿缺氧缺血性脑病神经发育障碍及活动障碍,将其分为轻度、中度、重度等三个等级,致残率及死亡率随之升高。随着近年医疗技术不断优化,针对新生儿围产期开展重症监测技术,可有效提高早期确诊率,通过实施针对性治疗措施,有效降低新生儿缺氧缺血性脑病发生。近年社会人口问题严重,全球针对新生儿疾病关注度不断提高,临床针对新生儿缺氧缺血性脑病病因病机研究深入,推荐开展亚低温治疗措施,针对胎龄 ≥ 36 周因缺氧所诱发的缺氧缺血性脑病患者实施亚低温治疗,可取得较好疗效反馈,但仍具有一定致残率及死亡率^[3]。现阶段临床学者针对亚低温在新生儿缺氧缺血性脑病治疗中尚存在一定争议,有待临床进一步探讨,旨在为临床治疗提供更多经验参照。

1 新生儿缺氧缺血性脑病发生生理及病理因素

临床学者认为新生儿缺氧缺血性脑病作为不断进展的级联性脑损伤,损伤可持续数天到数周,初始发病时主要因机体葡萄糖及氧供给相对或绝对不足,导致钾离子外流,钙离子、钠离子进入细胞,继发缺氧气极化,出现无氧代谢增加,破坏细胞线粒体形态。因呼吸链复合酶体的电子传导过程及线粒体对氧的摄

取发生障碍,无法正常维持脑细胞的生理功能,导致脑组织处于缺血、缺氧状态,若长期处于该状态下,可导致原发性能量代谢损伤。经临床研究发现^[4],新生儿细胞损伤具有一定周期,早期损伤具有一定可逆性,为避免细胞永久性损伤,可通过早期吸氧治疗,逆转病情;但若缺氧状态持续性发展,可在持续性缺氧6小时后,进入继发性能量代谢衰竭阶段。继发性能量衰竭主要指在分娩过程中,因婴幼儿长期处于缺血、缺氧状态,导致三磷酸核苷、磷酸肌酸在娩出后水平降低,无机磷酸盐上升,为疾病特异性指征。随疾病恶化,可导致神经炎症,继发性细胞毒性水肿等,导致广泛程序性细胞死亡。临床学者针对新生儿缺氧缺血性脑病,建议在初始发病后6小时开展有效治疗措施,为黄金治疗时间,可有效避免永久性细胞死亡,降低神经炎症等不良预后。但于临床观察发现^[5],因缺氧、缺血症状早期不显著,无法有效预估发生时间,部分新生儿缺氧缺血性脑病在出生后第一时间接受亚低温治疗,但仍错过最佳治疗时间窗,存在不良预后。

2 亚低温治疗在新生儿缺氧缺血性脑病优势

2.1 神经保护机制

经临床观察发现,亚低温在新生儿缺氧缺血性脑病治疗中可有效避免因创伤、脑部血液灌注不足所导致的神经功能损伤。临床学者针对亚低温在神经保护相关条件尚未明确,再灌注发生时,亚低温可取得更佳疗效。经临床研究显示,亚低温治疗可有效减少新生儿脑梗死面积,但其疗效尚未有统一实验佐证。临

床观察发现^[6]，亚低温治疗相关参数对疾病预后及治疗预后并发症影响存在一定差异，在亚低温治疗过程中，各相关参数的设定有待优化；但随着近年临床经验和实验研究的深入，在亚低温治疗过程中，相关参数设定可充分契合新生儿缺氧缺血性脑病患者治疗需求，在单一治疗基础上联合使用其他营养保护策略，可取得较好疗效，延长治疗时间窗，以降低亚低温治疗所致的不良反应，提高神经保护作用效果。

针对重度新生儿缺氧缺血性脑病患者采用亚低温治疗，可保留存活神经元，预防神经元损伤。临床学者认为，亚低温在新生儿缺氧缺血性脑病神经保护作用机制，主要在亚低温环境下，脑内氧及糖代谢率显著降低，可有效减轻血管源性脑水肿，避免细胞毒性脑水肿，有效控制颅内出血情况。同时亚低温治疗可有效抑制炎症细胞的激活，避免中性粒细胞持续性浸润，以减少兴奋性神经递质的释放，改善及稳定PH数值，避免脑内代谢紊乱，促进脑血管收缩。黄玉焕^[7]亚低温联合苯巴比妥钠治疗重度新生儿缺氧缺血性脑病的效果观察中，探讨亚低温联合苯巴比妥钠治疗重度新生儿缺氧缺血性脑病（HIE）的临床疗效，抽取2019年1月至2020年5月我院收治的96例重度HIE患儿为研究对象，每组48例，对照组采用基础治疗联合苯巴比妥钠治疗，观察组采用基础治疗联合亚低温联合苯巴比妥钠治疗，观察两组治疗前及治疗14天时脑组织损伤指标[神经元特异性烯醇化酶（NSE）、髓鞘碱性蛋白（MBP）、S100 β 蛋白]及神经行为评估（NBNA）评分，以及两组不良反应发生情况。结果数据显示，治疗后观察组总有效率高于对照组，观察组NSE、MBP、S100 β 蛋白水平均低于对照组，NBNA评分均高于对照组，且有统计学意义（ $P<0.05$ ）；安全性评估显示，亚低温联合苯巴比妥钠治疗不良反应发生情况比较差异未见统计学意义（ $P>0.05$ ），数据可证实，亚低温联合治疗在重度HIE的疗效显著，可减轻脑组织损伤，改善神经功能。

2.2 亚低温治疗相关参数对神经组织的保护作用

目前临床治疗指南，针对新生儿中、重度缺氧缺血性脑病患者，多在出生后6小时内实施亚低温治疗，持续治疗72小时，稳定温度在33.5℃-34℃之间，同样适用于足月儿及早产儿^[8]。经临床多个研究可证实，相关治疗参数在多数新生儿中、重度缺氧缺血性脑病患者中均具有较好疗效反馈，可有效降低残疾率及死亡率。在动物实验中发现，中度缺氧缺血性脑病幼鼠在持续90分钟亚低温治疗后可减少进展性脑梗死面积，可佐证亚低温早期治疗重要性^[9]。同时临床实验中发

现，通过亚低温早期（3小时内）治疗重度缺氧缺血性脑病新生儿，经持续医学随访中发现，神经运动功能发育显著优于3-6小时实施亚低温治疗患儿，早期治疗对疾病预后效果更佳，可有效避免继发性神经功能损伤，具有神经保护作用效果。曹芳等^[10]新生儿缺氧缺血性脑病的影响因素及不同亚低温时间窗治疗效果分析一文中，选取我院收治HIE患儿82例为病例组，同期健康新生儿123例为对照组，以入院治疗时间（ $<6h$ 和 $6-12h$ ）及病情严重程度将接受治疗的HIE患儿65例分为四组，分别为I组（入院 $<6h$ ，轻度）20例、II组（入院 $<6h$ ，中重度）15例、III组（入院 $6-12h$ ，轻度）17例和IV组（入院 $6-12h$ ，中重度）13例，行亚低温治疗72h。试验结果显示，治疗后，I组、II组、III组、IV组aGGE评分分别为（8.13 $\pm$ 2.03）分、（6.47 $\pm$ 1.87）分、（7.86 $\pm$ 1.92）分、（3.52 $\pm$ 1.95）分，与治疗前比有统计学意义（均 $P<0.05$ ），IV组治疗前后aGGE评分差异无统计学意义，治疗前中重度患儿aGGE评分低于轻度患儿；治疗后，II组与III组aGGE评分差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。数据证实，亚低温治疗对不同程度的HIE均有一定的治疗效果，但针对中重度患儿，应尽量缩短就诊治疗时间在6h时间窗内，以确保疗效。

临床通过观察不同治疗时间亚低温治疗效果可知，动物小鼠在为期12小时亚低温治疗后海马CA1区损伤情况炎症，在延长亚低温治疗时间至24小时，可最大程度约90%保留CA1神经元，且在随后的随访工随访工作中发现，12小时亚低温治疗的小组仅有5%CA1神经元存活，而延长亚低温治疗时间的小鼠CA1神经元存活率为70%^[11]。可证实不同时间亚低温治疗近期效果、远期效果均存在一定差异，延长亚低温治疗时间预后效果更佳。

同时临床学者在亚低温治疗不同时间验证中发现，短时间实施亚低温治疗后，炎症反应得以有效控制，但于复温后炎症反应重新激活几率较大，短时间亚低温治疗存在一定局限性^[12]。亚低温治疗的原理是在低温环境下对神经保护机制，针对不同缺氧缺血性脑病患儿，亚低温温度设置存在一定差异。经临床观察发现，针对足月脑缺血性疾病患者，在亚低温治疗时将其温度稳定在34℃左右，对足月患儿具有神经保护作用机制^[13]。但当亚低温治疗温度低于34℃时，脑功能改善效果不佳，甚至对神经系统具有一定持续性危害；为保障神经元存活率，避免继发能量代谢衰竭，需将亚低温治疗温度合理设置在一定范围内，并延长亚低温治疗时间，保障临床治疗效果。

临床学者推荐亚低温治疗最佳核心温度在 33.5–34℃ 期间, 并开展持续 72 小时治疗, 充分抑制炎症反应, 保障脑内环境平衡, 以获得最佳神经组织保护作用效果^[14]。

3 亚低温治疗不良反应

新生儿缺氧缺血性脑病复杂且病情危重, 在亚低温治疗过程中存在诸多不良反应, 可导致低血压、室性心律失常、动性心动过缓、QT 间隙延长等。同时, 长期亚低温治疗可增加肺血管阻力, 抑制肺表面活性物质的产生, 增加耗氧量。亚低温长期治疗对其血液粘稠度、凝血功能具有一定影响, 可因白细胞计数、血小板计数减少, 导致贫血、败血症、凝血功能障碍等情况。亚低温治疗对新生儿机体新陈代谢具有一定影响, 可导致低钾血症、低血糖等情况发生, 严重甚至诱发肝肾功能损伤。临床大量样本观察发现, 亚低温治疗不良反应较多, 在亚低温治疗过程中, 需密切监测新生儿生命体征波动情况, 联合使用实验室检测等, 了解新生儿机体营养状况及新陈代谢水平, 预估不良反应发生情况, 开展早期应对措施, 保障亚低温治疗安全性^[15]。

4 小结及讨论

新生儿缺氧缺血性脑病随着近年医疗技术的优化, 疾病得以攻破, 但针对疾病早期预防尚未给出明确阐述, 在新生儿娩出后, 对机体状况进行全方位监测, 及时发现新生儿缺血、缺氧症状, 开展早期治疗措施, 可最大程度避免不良预后的发生。亚低温治疗在新生儿缺氧缺血性脑病治疗中具有有一定应用疗效, 为疾病最为前途的治疗方法之一; 但针对治疗患儿选择、治疗参数等相关指标, 尚未给出明确规范, 需要临床通过更多动物及成人试验, 给出科学、客观的临床证据。同时有效明确亚低温治疗原理及常见不良反应, 选取合适降温方式, 有效调整亚低温治疗相关参数; 并依据小儿机体状况, 合理选择亚低温治疗时间及温度, 针对亚低温治疗后复温情况, 给予重点观测; 可于复温过程中联合应用其他药物, 以稳定生命体征, 降低低血压、癫痫等情况发生。相信随着医疗水平不断提高, 临床针对新生儿缺氧缺血性脑病病因及亚低温治疗机制研究深入, 可为新生儿脑病治疗指明更多方向。

参考文献:

[1] 胡文清, 潘家华, 余必信. 亚低温联合胞磷胆碱对新生儿窒息合并缺氧缺血性脑病的功能恢复及血浆神经元特异性烯醇化酶的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(5): 532–536

[2] 赵楠, 焦洋, 杜锐. 新生儿缺氧缺血性脑病患者头部亚低温治疗预后不良的影响因素 [J]. 临床医学工程, 2022, 29(3): 429–430

[3] 陈阳青. 亚低温治疗仪联合综合性护理对新生儿缺氧缺血性脑病患者生长发育及预后的影响 [J]. 医疗装备, 2022, 35(19): 146–148

[4] 李建波, 吴文荣, 杜邦, 等. 中重度缺氧缺血性脑病新生儿亚低温治疗诱导期血流动力学的变化探讨 [J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(2): 133–137

[5] 刘滢, 蒋红斌, 赵宇琳, 等. 高压氧结合亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床效果 [J]. 华夏医学, 2022, 35(1): 128–130

[6] 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

[7] 黄玉煊. 亚低温联合苯巴比妥钠治疗重度新生儿缺氧缺血性脑病的效果观察 [J]. 中国实用医刊, 2022, 49(2): 70–73

[8] 张红阳. 新生儿缺氧缺血性脑病全身亚低温治疗后预后不良的危险因素 [J]. 河南医学研究, 2021, 30(31): 5827–5829

[9] 陈能, 黄太伟, 钟敏. 亚低温联合脑苷肌肽治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效 [J]. 中外医疗, 2021, 40(10): 101–103

[10] 曹芳, 江余明, 肖佳荔, 等. 新生儿缺氧缺血性脑病的影响因素及不同亚低温时间窗治疗效果分析 [J]. 中国基层医药, 2022, 29(9): 1369–1374

[11] 王葆辉, 耿丽娟, 刘俊. 亚低温治疗的缺氧缺血性脑病新生儿 MRI 弥散值与长期神经预后的相关性 [J]. 中国急救医学, 2021, 41(6): 484–489

[12] 兰朝阳, 赖基栋, 郑直. 全身亚低温序贯高压氧治疗新生儿缺氧缺血性脑病疗效分析及对血清 NSE 的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(11): 1985–1987

[13] 钟琴, 包蕾, 李禄全. 新生儿缺氧缺血性脑病亚低温治疗期间开展肠内营养的回顾性非随机对照研究 [J]. 中国循证儿科杂志, 2021, 16(3): 209–213

[14] 王秋丽, 吕红艳, 吴素静, 等. 亚低温对中、重度新生儿缺氧缺血性脑病患者血清髓鞘碱性蛋白、肿瘤坏死因子 α 水平及预后的影响研究 [J]. 实用心脑血管肺血管病杂志, 2020, 28(8): 47–52

[15] 吴丕六, 汤磊. 关于新生儿缺氧缺血性脑病亚低温治疗最佳时机的新研究 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(2): 15, 124