

## 促红细胞生成素对脑损伤早产儿智力发育水平 与受损神经细胞及听觉神经通路的影响

许柯<sup>1</sup>, 孟浩<sup>2</sup>, 杨云成<sup>1</sup>, 边静<sup>1</sup>, 刑立群<sup>1</sup>, 孙明<sup>1</sup>

汉中市中心医院新生儿科<sup>1</sup>、急诊科<sup>2</sup>, 陕西 汉中 723000

**【摘要】目的** 探讨促红细胞生成素对脑损伤早产儿智力发育水平与受损神经细胞及听觉神经通路的影响。**方法** 选取2015年6月至2018年6月期间汉中市中心医院收治的脑损伤早产儿98例,按照随机数表法分为观察组和对照组各49例,对照组给予常规治疗,观察组在常规治疗基础上加用促红细胞生成素治疗,连续治疗4周。比较两组患儿治疗前后的智力发育指数(MDI)、心理运动发育指数(PDI)、新生儿行为神经测定(NBNA)评分、血清神经特异性烯醇化酶(NSE)、S-100 $\beta$ 、白细胞介素-6(IL-6)、脑干听觉诱发电位(BAEP)各波峰潜伏期、峰间期水平的差异,记录出院后6个月内两组患儿的不良反应发生率。**结果** 治疗前,两组患儿的MDI、PDI、NBNA评分、NSE、S-100 $\beta$ 、IL-6水平等指标比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患儿的MDI、PDI、NBNA评分较治疗前明显升高,NSE、S-100 $\beta$ 、IL-6水平明显降低,BAEP I、III、V及I~III、III~V、I~V期间值较治疗前明显缩短,且治疗后,观察组患儿的以上指标改善情况明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );观察组患儿的并发症发生率为4.08%,明显低于对照组的14.29%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 促红细胞生成素能显著提高脑损伤早产儿的智力发育水平,有效保护受损的神经细胞,修复受损的听觉神经通路,降低炎性因子生成,改善脑部损伤,值得临床推广应用。

**【关键词】** 促红细胞生成素;脑损伤;早产儿;智力发育;神经细胞;听觉神经通路

**【中图分类号】** R722 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)21-2788-04

**Effect of erythropoietin on mental development and damaged nerve cells and auditory nerve pathway in premature infants with brain injury.** XU Ke<sup>1</sup>, MENG Hao<sup>2</sup>, YANG Yun-cheng<sup>1</sup>, BIAN Jing<sup>1</sup>, XING Li-qun<sup>1</sup>, SUN Ming<sup>1</sup>. Department of Neonatology<sup>1</sup>, Emergency Department<sup>2</sup>, Hanzhong Central Hospital, Hanzhong 723000, Shaanxi, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects of erythropoietin on mental development and damaged nerve cells and auditory nerve pathways in premature infants with brain injury. **Methods** Ninety-eight premature infants with brain injury admitted to Hanzhong Central Hospital from June 2015 to June 2018 were selected. According to the random number table method, the patients were divided into observation group and control group, with 49 patients in each group. The control group received routine treatment, and the observation group applied erythropoietin continuously for 4 weeks on the basis of routine treatment. The mental development index (MDI), psychomotor development index (PDI), neonatal behavioral neurological (NBNA) score, serum neuron specific enolase (NSE), S-100 $\beta$ , and white blood cells were compared between the two groups before and after treatment. Interleukin-6 (IL-6), brainstem auditory evoked potential (BAEP) peak latency, peak interstage levels, and the incidence of adverse reactions within 6 months after discharge were compared between the two groups. **Results** Before treatment, there were no significant differences in

通讯作者:孟浩,E-mail:chenxi32@163.com

- \*\*\*\*\*
- [8] 中华医学会计划生育学分会. 剖宫产瘢痕妊娠诊断与治疗共识[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(25): 1731-1733.
- [9] 胡桂, 罗丽娟, 刘菁. 子宫瘢痕妊娠患者子宫动脉化疗栓塞术后不同时机行清宫术治疗效果分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2019, 11(1): 63-65, 76.
- [10] ZHANG S, YAN H, JI WT. Uterine artery embolization combined with intra-arterial MTX infusion: its application in treatment of cervical pregnancy [J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 293(5): 1043-1047.
- [11] 叶天和, 潘峰, 周国锋, 等. 预防性子宫动脉化疗栓塞术序贯超声引导下清宫术治疗瘢痕妊娠的临床观察[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27(2): 128-132.
- [12] 付立平, 张娜, 马波, 等. 子宫动脉栓塞术与联合应用灌注化疗在瘢痕妊娠治疗中的效果评价[J]. 河北医药, 2017, 39(9): 1393-1394, 1397.
- [13] BARANOV A, SALVESEN KÅ, VIKHAREVA O. Assessment of Cesarean hysterotomy scar before pregnancy and at 11-14 weeks of gestation: a prospective cohort study [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017, 50(1): 105-109.
- [14] 苗立友, 徐文健, 张蕾, 等. 超声在剖宫产瘢痕妊娠早期诊断及子宫动脉化疗栓塞术中的应用[J]. 浙江医学, 2018, 40(7): 761-763.
- [15] 郭亮亮, 孙旭阳, 刘爽, 等. 子宫动脉化疗栓塞术联合超声引导下清宫术治疗子宫瘢痕妊娠的临床疗效[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(12): 2850-2851.
- [16] 马翠, 陈素文. 子宫动脉化疗栓塞术对剖宫产瘢痕妊娠患者卵巢功能的影响[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(11): 1123-1126.

(收稿日期:2019-04-30)

MDI, PDI, NBNA score, NSE, S-100 $\beta$ , IL-6 between the two groups ( $P>0.05$ ). After treatment, the MDI, the scores of PDI and NBNA were significantly higher than those before treatment, and the levels of NSE, S-100 $\beta$ , and IL-6 were significantly decreased. The values of BAEP I, III, V and I~III, III~V and I~V were significantly shorter than those before treatment, and after treatment, the indicators in the observation group improved more significantly than those in the control group ( $P<0.05$ ). The incidence of complications was 4.08% in the observation group, significantly lower than 14.29% in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Erythropoietin can significantly improve the mental development level of premature infants with brain damage, effectively protect damaged nerve cells, repair damaged auditory nerve pathways, reduce inflammatory factor production, and improve brain damage. It is worthy of clinical promotion.

**【Key words】** Erythropoietin; Brain damage; Premature infant; Mental development; Nerve cells; Auditory nerve pathway

随着医疗水平及新生儿重症医学的发展,我国早产儿存活率不断提高,但由于早产儿组织器官及神经系统发育并不完善,脑损伤发生率较高,如治疗不及时,容易造成脑瘫、认知障碍、癫痫等神经功能后遗症,严重影响早产儿生活质量,给其早产儿家庭及社会带来严重负担<sup>[1]</sup>。促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是人体血液循环中的一种糖蛋白,可作用于骨髓造血细胞,调控红细胞增殖及分化<sup>[2]</sup>。临床常将其用于早产儿贫血的防治<sup>[3]</sup>。近年来有研究显示,EPO对脑损伤新生儿具有显著疗效<sup>[4]</sup>。但关于其具体机制的报道较少。基于此,本研究以本院近年来收治的脑损伤早产儿为研究对象,探究EPO对其智力发育水平、受损神经细胞及听觉神经通路的影响,以期为该类药物治疗提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年6月至2018年6月期间汉市中心医院新生儿科收治的脑损伤早产儿98例,按照随机数表法分为观察组和对照组各49例。观察组中男性27例,女性22例;胎龄28~35周,平均(31.06 $\pm$ 2.58)周;出生体质量1 400~2 800 g,平均(1 950.10 $\pm$ 420.52) g;出生1 min Apgar评分(8.05 $\pm$ 2.86)分。对照组中男性25例,女性24例;胎龄27~34周,平均(31.82 $\pm$ 2.64)周;出生体质量1 500~2 750 g,平均(1 920.30 $\pm$ 405.60) g;出生1 min Apgar评分(8.01 $\pm$ 2.93)分。两组患儿的胎龄、性别、出生体质量及出生1 min Apgar评分比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患儿家属均知情并签署同意书。

1.2 病例选择 纳入标准:(1)胎龄27~35周;(2)符合《实用新生儿学》早产儿脑损伤诊断标准<sup>[5]</sup>;排除标准:(1)合并先天性心脏病等严重疾病者;(2)合并神经系统畸形者;(3)严重感染者;(4)先天性代谢性疾病者。

1.3 方法 对照组患儿给予暖箱保暖、降颅压、维持水电解质平衡、呼吸支持、营养支持、补充神经节苷脂及维生素K等常规治疗。观察组患儿在对照组治疗基础上,给予皮下静脉注射促红细胞生成素治

疗,250 U/kg,隔日1次,连续治疗4周。

1.4 观察指标与评价方法 (1)智力发育:采用中国儿童发展量表(children's development center of China, CDCC)对两组患儿治疗前后的智力发育水平进行评价,主要包括智力发育指数(mental development index, MDI)、心理运动发育指数(psychomotor developmental index, PDI)两个指标。(2)神经行为:采用新生儿神经行为测定评分法<sup>[6]</sup>(neonatal behavioral neurological assessment, NBNA)对两组患儿治疗前后的神经行为进行评定。量表共20个基本项目,有原始反射、一般估价、行为能力、被动肌张力、主动肌张力5个方面,满分40分。评分<35分时,代表有脑损伤。(3)神经损伤因子:分别于治疗前后抽取晨起空腹静脉血5 mL,离心,取上清,-20℃冷冻,采用免疫酶联吸附试验法对两组患儿治疗前后的血清神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、S-100 $\beta$ 、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)进行检测,试剂盒购自上海樊克生物科技有限公司,操作严格按照试剂盒说明书进行。(4)听觉诱发电位(brainstem auditory evoked potential, BAEP)测定:采用美国 Nicolet Viking Quest 诱发电位仪对患儿睡眠状态下BAEP进行测定,滤波频带100~3 000 Hz,分析时间10 ms,强度120 dBnHL,短声刺激,记录I波、III波、IV波潜伏期及峰间期水平。(5)不良反应:对患儿出院后6个月内定期随访,重点检查患儿头形、头围、运动发育等。记录两组患儿不良反应发生率。

1.5 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件对资料进行分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用两独立样本 $t$ 检验,计数资料采用例数或百分比表示,采用 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患儿治疗前后的智力发育水平比较 治疗前,两组患儿的MDI指数、PDI指数及NBNA评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患儿MDI指数、PDI指数及NBNA评分较治疗前明显升高,且观察组以上指标升高程度明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

表1 两组患儿治疗前后的智力发育水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	MDI指数		t值	P值	PDI指数		t值	P值	NBNA评分		t值	P值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	49	71.56±3.21	107.25±5.42	6.262	0.025	75.38±2.47	108.45±5.29	6.150	0.027	21.05±0.31	39.05±0.51	8.584	0.017
对照组	49	70.84±3.17	92.16±5.13	4.287	0.039	76.25±2.34	91.25±5.18	4.121	0.041	20.14±0.28	30.10±0.57	5.632	0.035
t值		0.413	4.951			0.482	5.435			0.714	4.849		
P值		0.528	0.042			0.416	0.039			0.358	0.045		

2.2 两组患儿治疗前后的神经细胞损伤情况比较 治疗前,两组患儿的血清NSE、S-100 $\beta$ 、IL-6水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患儿的血清NSE、S-100 $\beta$ 、IL-6水平较治疗前明显降低,且观察组以上指标降低程度明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

2.3 两组患儿治疗前后的BAEP各波峰潜伏期和峰间期水平比较 治疗前,两组患儿的BAEP I、III、IV、I~III、III~IV、I~IV期水平比较,差异均无统

计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患儿的BAEP I、III、IV潜伏期及I~III、III~IV、I~IV峰间期水平较治疗前明显缩短,且观察组BAEP各波峰潜伏期、峰间期水平明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3和表4。

2.4 两组患儿的不良反应比较 患儿出院后6个月内定期随访,观察组患儿的不良反应发生率为4.08%,明显低于对照组的14.29%,差异有统计学意义( $\chi^2=6.192, P<0.05$ ),见表5。

表2 两组患儿治疗前后的神经细胞损伤情况比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	NSE ( $\mu\text{g/L}$ )		t值	P值	S-100 $\beta$ ( $\mu\text{g/L}$ )		t值	P值	IL-6 ( $\mu\text{g/L}$ )		t值	P值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	49	19.52±2.14	9.16±0.98	8.280	0.026	0.93±0.12	0.21±0.02	8.284	0.026	0.56±0.14	0.20±0.06	8.525	0.023
对照组	49	19.73±2.05	13.52±1.48	4.843	0.045	0.96±0.11	0.41±0.08	4.952	0.042	0.58±0.13	0.34±0.08	4.953	0.042
t值		0.715	6.541			0.598	6.061			0.810	4.954		
P值		0.248	0.031			0.312	0.034			0.304	0.042		

表3 两组患儿治疗前后的BAEP各波峰潜伏期水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	I		t值	P值	III		t值	P值	IV		t值	P值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	49	2.74±0.32	2.52±0.19	5.631	0.035	5.73±0.34	5.16±0.34	8.144	0.021	8.12±0.46	7.62±0.29	8.580	0.017
对照组	49	2.75±0.28	2.61±0.23	5.143	0.042	5.71±0.36	5.42±0.32	5.063	0.044	8.10±0.41	7.83±0.36	5.632	0.035
t值		0.822	6.069			0.782	6.810			0.755	4.893		
P值		0.218	0.034			0.227	0.031			0.312	0.040		

表4 两组患儿治疗前后的BAEP各波峰峰间期水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	I~III		t值	P值	III~IV		t值	P值	I~IV		t值	P值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	49	2.94±0.18	2.68±0.12	10.355	0.015	2.54±0.20	2.31±0.08	8.451	0.024	5.50±0.34	5.12±0.2	6.326	0.031
对照组	49	2.92±0.15	2.81±0.1	5.422	0.036	2.56±0.19	2.43±0.14	5.173	0.039	5.52±0.36	5.32±0.28	4.847	0.045
t值		0.871	6.143			0.425	4.840			0.463	6.054		
P值		0.215	0.032			0.512	0.045			0.524	0.033		

表5 两组患儿的不良反应比较(例)

组别	例数	主动运动减少	发育迟缓	反射异常	反应迟钝	不良反应发生率(%)
观察组	49	1	1	0	0	4.08
对照组	49	2	2	2	1	14.29

### 3 讨论

脑损伤是早产儿最常见的并发症,主要是由脑室内出血后积水、脑室旁白质软化、缺血、缺氧等原因所致<sup>[7]</sup>。临床主要表现为神经发育迟缓、脑性瘫痪等神经功能障碍,严重影响早产儿智力、认知、运动功能<sup>[8]</sup>。目前,临床主要采用亚低温疗法、氧自由基清除、脑源性神经营养因子等常规治疗方法,但效果并不理想。

EPO是一种由肾脏中分离出来的细胞因子,EPO不能在自身体内储存,但可由多种应激条件诱导产生<sup>[9]</sup>。临床研究显示,其不仅可刺激造血祖细胞的增殖和分化,对于缺血缺氧所致的大脑损伤具有一定神经保护功能<sup>[10]</sup>。

目前,诸多试验证实,其对于早产儿脑损伤具有一定防治作用。但关于其对神经的保护机制尚不明

确,可能的机制包括诱导血管生成、减少血管痉挛、减少少突胶质细胞前体凋亡、减弱神经炎症反应、诱导修复受损神经元、抑制脑神经细胞氧化应激等。NBNA评分是测试神经行为的重要指标,能够及早对新生儿脑损伤程度进行评估。CDCC量表是评估新生儿智力发育的公认指标。本研究采用NBNA与CDCC联合评定的方法,对早产儿智力发育水平进行评定。结果显示,观察组治疗后NBNA、MDI、PDI评分较治疗前及对照组明显升高,表明EPO能有效改善早产儿智力发育水平,与相关研究结论一致。原因可能与EPO纠正了早产儿贫血状态,提高了早产儿血红蛋白,使脑组织及全身组织器官的氧合状态得以改善,同时EPO穿过血脑屏障,促进了脑组织神经发育及保护<sup>[11]</sup>。NSE、S-100 $\beta$ 是反映脑损伤程度的敏感指标。其中NSE主要存在于中枢神经系统的神经内分泌细胞、神经元中,S-100 $\beta$ 主要存在于中枢神经系统神经胶质细胞中。当中枢神经系统处于缺氧、缺氧等状态时,细胞破裂,NSE、S-100 $\beta$ 经血脑屏障被释放到血液中,参与血液循环。二者水平与脑损伤程度呈正相关<sup>[12]</sup>。IL-6是常见的促炎性因子,与早产儿贫血、脑损伤等疾病密切相关。有研究显示,炎性因子可激活脑内磷脂酶A2,损伤血管内皮细胞,进而诱导细胞凋亡;还可抑制少突胶质细胞髓鞘化,诱导早产儿脑损伤<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,两组治疗后NSE、S-100 $\beta$ 、IL-6水平明显降低,观察组降低程度明显高于对照组,表明EPO能够减轻早产儿神经细胞损伤程度,原因可能与EPO可抑制免疫细胞渗透及趋化、降低脑组织炎症细胞浓度有关。BAEP是评价新生儿及重症监护患者脑干功能及外周听功能的重要检测手段,现被广泛应用于评估新生儿脑损伤程度及预后情况。I、III、V波分别代表来自听神经、脑桥、中脑下丘的信号传导,I~III、III~V、I~V峰间期间接反映了中枢听觉通路中相应的神经传导<sup>[14]</sup>。有研究证实,脑损伤发生后,各神经核团、神经纤维发生脑电活动改变及神经传导变化,BAEP也出现相应改变,主要表现为I、III、V波潜伏期及各波峰间期延长<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,观察组患儿治疗后BAEP I、III、IV波峰潜伏期及I~III、III~IV、I~IV峰间期较治疗前及对照组明显缩短,表明EPO能显著改善脑损伤早产儿的周围和中枢听觉神经通路损伤。原因可能与EPO对脑神经的保护有关:(1)通过JAK2、STAT5、PI3K/AKT、MAPK等途径,发挥抗凋亡效应,减少少突胶质细胞前体凋亡,维持神经细胞生存;(2)降低谷氨酸神经兴奋毒性,减少了脑白质H1损伤的发生;(3)减轻氧自由基产生及脂质过氧化物累积,

减轻过氧化损伤<sup>[16]</sup>。本研究对两组进行了6个月的随访,结果显示,观察组预后不良反应发生率明显低于对照组,再次证明了EPO治疗脑损伤早产儿疗效稳定,安全性高。由于研究经费、人力等条件限制,本研究采用促红细胞生成素治疗时间较短,样本对象较少,部分数据难免存在偏颇,在今后研究中还需进一步扩大样本数量,延长治疗时间,以期获得更加准确的实验数据。

综上所述,促红细胞生成素能显著提高脑损伤早产儿的智力发育水平,修复受损的听觉神经通路,降低炎性因子生成,改善脑部损伤,值得临床大力推广。

#### 参考文献

- [1] 李晶晶,宋红,宋焕清,等.早产儿脑损伤与围产因素的相关性研究[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(11):95.
- [2] 廖飞龙,杨仲璠,刘煜,等.促红细胞生成素的研究进展[J].中国新药杂志,2016,12(1):64-70.
- [3] 刘晓静,江莲.促红细胞生成素不同用药时机治疗早产儿贫血的效果研究[J].中国全科医学,2017,10(32):34-38.
- [4] 陈光福,李辉桃,黄进洁,等.早产儿血清促红细胞生成素水平与脑损伤的关系[J].中国当代儿科杂志,2016,18(10):947-952.
- [5] 金汉珍,黄德珉,官希吉.实用新生儿学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2003:192-193.
- [6] 鲍秀兰,孙淑英.新生儿行为和0~3岁教育[M].北京:中国商业出版社,2001:107-140.
- [7] 杨永辉,李晓香,李秋平.血管神经因子对早产儿脑损伤保护机制的研究进展[J].中华儿科杂志,2016,54(3):237-240.
- [8] 刘俐.早产儿脑损伤及脑发育评估[J].中国实用儿科杂志,2017,32(32):837-837.
- [9] MAIESE K. Charting a course for erythropoietin in traumatic brain injury [J]. J Transl Sci, 2016, 2(2): 140-144.
- [10] SKRIFVARS MB, BAILEY M, FRENCH C, et al. Erythropoietin in patients with traumatic brain injury and extracranial injury-A post hoc analysis of the EPO-TBI trial [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2017, 83(3): 449-449.
- [11] 单继艳,卢红艳,张强,等.不同剂量rhEPO静注治疗早产儿脑损伤对比观察[J].山东医药,2016,56(15):59-61.
- [12] 韩亚梅,张娟.人促红细胞生成素对新生儿缺氧缺血性脑病血清NSE和S-100B蛋白影响的系统评价[J].兰州大学学报(医学版),2017,43(4):56-64.
- [13] 孟祥平,董伟琳,宋沙沙,等.促红细胞生成素对中重度HIE患儿血清NSE、MMP-9、IL-6和S-100B水平的影响[J].国际医药卫生导报,2018,24(6):911-914.
- [14] SARANTO J, LAPINLEIMU H, KÄRPIJOKI EL, et al. Reference values for neonatal BAEP and BA recordings using tubal insert phones [J]. Early Human Development, 2016, 103(56): 113-118.
- [15] 王玉,孙东明,姬静璐,等.促红细胞生成素对脑损伤早产儿神经功能及脑干听觉诱发电位的影响[J].中国药房,2016,27(29):4091-4093.
- [16] 荆春平,朱丽华.促红细胞生成素干预早产儿脑损伤机制的研究进展[J].临床与病理杂志,2017,37(7):1500-1506.

(收稿日期:2019-05-08)