

- 人民军医出版社, 2014; 157.
- [2] 沈荣华, 张长青, 徐学珍. 利多卡因外敷在缩短 PICC 置管中血管痉挛持续时间的应用[J]. 实用临床护理学电子杂志, 2017, 2(20): 169, 177. DOI: 10. 3969/j. issn. 2096-2479. 2017. 20. 126.
- [3] 杨婉仪, 彭美荣, 余晋涛, 等. 二维彩超引导下血管横截面穿刺行 PICC 置管[J]. 护理学报, 2014, 21(14): 66-67.
- [4] 董彦君, 于悦, 李中文, 等. B 超联合二维血流显像技术引导下 PICC 置管临床效果及并发症发生情况研究[J]. 河北医药, 2016, 38(12): 1825-1828.
- [5] 汪丹, 张晓玲, 陈美玲, 等. 超声引导下行外周静脉置入中心静脉导管的穿刺方法研究[J]. 中国临床保健杂志, 2015, 18(2): 213-214.
- [6] 李彩云, 柴长梅, 王伟, 等. 带空气穿刺法对 B 超引导下经外周置入中心静脉导管穿刺的影响[J]. 解放军护理杂志, 2016, 33(17): 66-67, 71.
- [7] 程丽芬, 吴云, 张秋霞, 等. 基于心电图 P 波引导 PICC 导管尖端定位的观察[J]. 安徽医药, 2017, 21(8): 1545-1547.
- [8] 李黎. 超声引导下 MST 技术行 PICC 置管针尖的显影部位对导丝顺利放入的影响[J]. 吉林医学, 2015, 36(8): 1699.
- [9] 卢玉荣. 化疗药物血管外渗的因素及预防措施[J]. 吉林医学, 2010, 31(25): 4300-4301.
- [10] 郑小君. 乳腺癌术后患者 PICC 置管失败原因分析和护理对策[J]. 护理学杂志, 2013, 28(14): 18-19.
- [11] 李晓兰. 肿瘤患者 PICC 置管失败的原因分析及对策[J]. 当代护士(专科版), 2011(3): 120-121.
- (收稿日期: 2018-02-12, 修回日期: 2018-04-03)

doi: 10. 3969/j. issn. 1009-6469. 2019. 06. 026

◇临床医学◇

3 种亚低温疗法在治疗新生儿缺血缺氧性脑病中的临床疗效分析

尚培薇, 边兆敏, 孙逊, 李振光, 魏玉珍

作者单位: 徐州市儿童医院新生儿科, 江苏 徐州 221000

摘要:目的 探讨 3 种不同的亚低温疗法治疗新生儿缺血缺氧性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)的临床疗效及安全性。方法 选取 2010 年 12 月至 2014 年 11 月徐州市儿童医院新生儿科收治的 HIE 共 62 例,按随机数字表法分为选择性头部降温组(A 组)19 例,全身降温组(B 组)21 例,头部降温联合轻度全身降温组(C 组)22 例。三组入院后均给予儿科常规维持治疗,在患儿出生 6~12 h 内,给予三组患儿不同的降温治疗。近期疗效测定采用新生儿神经行为测定评分系统(NBNA)分别于生后 1 周、2 周、3 周进行测定;远期疗效测定采用神经发育评分测试分别于生后 3 个月、6 个月、12 个月、18 个月进行评估;将 18 个月时死亡、脑瘫、反应迟钝的例数作为评价预后不良的指标。结果 三组患儿一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$);不同测定时相之间 NBNA 评分差异有统计学意义($F=822.54, P=0.00$),测定时相与治疗方法间有交互作用($F=10.19, P=0.00$);不同处理组间 NBNA 评分差异有统计学意义($F=8.75, P=0.00$),A、C 组($t=-6.37, P=0.00$)和 B、C 组($t=-5.62, P=0.00$)NBNA 评分差异有统计学意义,C 组 NBNA 评分最高(A、B、C 组 NBNA 评分分别为 35.50 分, 35.50 分, 36.68 分)。不同测定时相之间神经发育评分差异有统计学意义($F=323.28, P=0.00$),测定时相与治疗方法间有交互作用($F=3.22, P=0.02$);不同处理组间神经发育评分差异有统计学意义($F=6.01, P=0.00$),通过两两比较同样发现 A、C 组($t=-2.84, P=0.02$)和 B、C 组($t=-2.53, P=0.01$)差异有统计学意义,因此可认为 C 组患儿的远期神经发育评分最高(A、B、C 组远期神经发育评分分别为 91.69 分, 91.40 分, 94.17 分)。18 个月随访时, A 组死亡 1 例,为意外死亡;三组均有 1 例失访; A、C 组未发现脑瘫及反应迟钝患儿, B 组发现脑瘫患儿 1 例。结论 运用头部降温联合轻度全身降温法,近期、远期疗效均较选择性头部降温和全身降温两种方法有所改观,值得临床推广。

关键词: 新生儿; 缺血缺氧性脑病; 亚低温治疗; 临床疗效

Comparison of three hypothermia therapies in the treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

SHANG Peiwei, BIAN Zhaomin, SUN Xun, LI Zhengguang, WEI Yuzhen

Author Affiliation: Department of Neonatal Intensive Care Unit, Xuzhou Children's Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of three different hypothermia therapies for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). **Methods** Sixty-two neonates with HIE admitted to Department of Neonatal Intensive Care Unit of Xuzhou

Children's Hospital from December 2010 to November 2014 were randomly assigned into group A (head hypothermia group, $n = 19$), group B (systemic hypothermia group, $n = 21$) and group C (head hypothermia combined with mild systemic hypothermia group, $n = 22$) according to random number table method. After admission to hospital, the neonates in three groups underwent routine maintenance treatment and respective hypothermia therapies 6-12 h after birth. Neonatal behavioral neurological assessment (NBNA) was used to measure the short-term efficacy at 1 week, 2 weeks and 3 weeks after birth. The neurodevelopmental assessment was used to measure the long-term efficacy at 3 months, 6 months, 12 months and 18 months after birth. The numbers of death, cerebral palsy, and retarded response of neonates at 18 months was used as indicators for the evaluation of poor prognosis. **Results** There were no statistical differences in general information among the three groups ($P > 0.05$). There was significant difference in the NBNA score between different time points ($F = 822.54, P = 0.00$), and there was an interaction between the measurement phase and the treatment method ($F = 10.19, P = 0.00$). There was significant difference in NBNA score between different treatment groups ($F = 8.75, P = 0.00$). There were significant differences in NBNA scores between group A and group C ($t = -6.37, P = 0.00$) and between group B and group C ($t = -5.62, P = 0.00$). Group C had the highest NBNA score (The NBNA scores of the groups A, B and C were 35.50, 35.50 and 36.68, respectively). There was significant difference in neurodevelopmental score between different time points ($F = 323.28, P = 0.00$), and there was an interaction between the measurement phase and the treatment method ($F = 3.22, P = 0.02$). There was significant difference in neurodevelopmental score between different treatment groups ($F = 6.01, P = 0.00$). There were significant differences in neurodevelopmental score between group A and group C ($t = -2.84, P = 0.02$) and between group B and group C ($t = -2.53, P = 0.01$). Therefore, group C had the highest long-term neurodevelopmental score (The neurodevelopmental scores of the groups A, B and C were 91.69, 91.40, and 94.17, respectively). During the 18-month follow-up, 1 patient died in group A, which was an accidental death. One case was lost to follow-up in respective three groups. No children with cerebral palsy or retarded response were found in groups A and C, and 1 child with cerebral palsy was found in group B. The difference in the incidence of poor prognosis among the three groups was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** The combined use of head hypothermia and mild systemic hypothermia can achieve better short-term and long-term efficacy than the selective head hypothermia and systemic hypothermia, which is worthy of clinical application.

Key words: Neonatal; Hypoxic ischemic encephalopathy; Mild hypothermia therapy; Clinical efficacy

新生儿缺血缺氧性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是指由于各种围产期因素导致的新生儿部分或完全缺氧、脑血管流量减少甚至暂停所致的脑损伤,可造成不可逆性脑损害甚至死亡^[1]。经过多年的临床研究与实践,亚低温疗法已经成为最具潜力的治疗手段之一,广泛用于HIE的临床治疗^[2]。目前选择性头部降温和全身降温是两种主要的降温方法,两种方法对新生儿神经功能的恢复和长期生存率均相似,临床上各有特点:选择性头部亚低温疗法效果显著,但该系统较难稳定维持直肠温度,且可损伤皮肤或导致头皮水肿,不便于做脑电图检查;全身降温方法虽然更经济方便,也便于行脑电图检查,但潜在不良反应也多。本研究对头部降温联合轻度全身降温法治疗HIE进行了研究,取得了良好效果,并与选择性头部降温和全身降温两种方法比较,以期为同行提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 依据中华医学会儿科学分会新生儿学组制定的HIE诊断标准^[3],选取2010年12月至2014年11月徐州市儿童医院新生儿科收治的62例HIE患儿,按随机数字表法分为选择性头部降温组(A组)19例,全身降温组(B组)21例,头部降

温联合轻度全身降温组(C组)22例。由于降温疗法6 h效果最好,但由于各种因素极少有病儿能在6 h内接受低温治疗,因此,我们仅将6~12 h接受治疗的病儿纳入研究。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,征得病人近亲属同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 三组病儿入院后均予维持正常通气、换气功能,维持器官正常血液灌注等常规治疗,使血糖保持正常水平,降低颅内压、控制惊厥、消除脑干症状^[4]。在病儿出生6~12 h内,给予三组病儿不同的降温治疗。A组:将病儿置于红外线辐射台上,头部放置特制的冰帽,同时将实时监测温度的探头置于在病儿鼻咽部,依据患鼻咽部儿实际温度自动调节冰帽温度,使鼻咽部温度保持在33~34℃,肛温维持在34.5~35.5℃。B组:将病儿置于温度调整在26~28℃的远红外辐射台进行全身亚低温,室内温度为26℃的空调房,实时监测温度的探头置于病儿鼻咽部,鼻咽部温度保持在33~34℃,肛温维持在33~34℃。C组:将病儿置于红外线辐射台上,头部戴冰帽,将实时监测温度的探头置于在病儿鼻咽部,使鼻咽部温度保持在33~34℃,同时应用远红外线辐射装置控制全身降温程度,使肛温维

持在 34~35℃。三组病儿以上亚低温状态均维持 72 h 后自然复温,复温过程中,如果病儿 6 h 后的温度没有恢复到 36.5℃以上,则利用远红外线照射病儿,使其加快复温。

1.3 评价指标

1.3.1 近期疗效测定 近期疗效测定分别于生后 1 周、2 周、3 周,采用国内新生儿神经行为测定(NBNA)评分系统^[5]对三组病儿进行神经行为学测定。测量时在室温为 24~26℃、半暗的安静房间中进行。此量表内容共包括 20 项,分别为:3 项一般状况评分,3 项原始反射评分,4 项被动肌张力评分,4 项主动肌张力评分,6 项行为能力评分,每项评分分 0、1、2 分三个分级,20 项共 40 分。

1.3.2 远期疗效测定 远期疗效测定分别于生后 3 个月、6 个月、12 个月、18 个月,采用神经发育评分测试对三组病儿远期疗效进行评估,各项评分包括语言、大运动、精细运动、适应性及总评分,满分为 100 分,分值越高,表示病儿的神经发育情况越好。上述三项测定的医师均经过统一培训,并采取双盲法以减少误差。

1.3.3 预后情况 将三组病儿 18 个月时死亡、脑瘫、反应迟钝的例数作为评价预后不良的指标。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行统计处理。观测数据中的计量资料,多组间比较为单因素方差分析,多时点重复观测资料则行重复测量分析。计数资料行整体 + 分割 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 三组 HIE 病儿的一般资料(胎龄、性别、出生体质量)和临床分级比较均差异无统计学意义($P > 0.05$),各组间具有可比性,见表 1。

表 1 三组 HIE 病儿一般资料比较

组别	例数	胎龄/ (周, $\bar{x} \pm s$)	性别/例		出生体质量/ (kg, $\bar{x} \pm s$)	临床分级/例	
			男	女		中度	重度
A 组	19	39.72 ± 1.34	10	9	3.32 ± 0.56	12	7
B 组	21	39.23 ± 1.88	12	9	3.21 ± 0.47	13	8
C 组	22	39.60 ± 0.98	12	10	3.41 ± 0.43	12	10
$F(\chi^2)$ 值		1.00	(0.08)		0.42	(0.38)	
P 值		0.37	0.96		0.66	0.83	

2.2 近期疗效测定 采用重复测量资料的两因素多水平分析方法对三组病儿的 NBNA 评分进行统计学分析, Mauchly 检验显示三组数据资料不符合球对称性($\chi^2 = 7.03, P = 0.03$),故采用 Greenhouse-

Geisser(C-C)法校正:①发现不同测定时相之间 NBNA 评分差异有统计学意义($F = 822.54, P = 0.00$),而且测定时相与治疗方法间有交互作用($F = 10.19, P = 0.00$),说明病儿近期治疗效果有随时间变化趋势并且时间因素的作用随着分组的不同而不同。②发现不同处理组间 NBNA 评分差异有统计学意义($F = 8.75, P = 0.00$),通过两两比较发现 A、C 组($t = -6.37, P = 0.001$)和 B、C 组($t = -5.62, P = 0.003$)均差异有统计学意义, A、B 两组差异无统计学意义($t = -0.62, P = 1.00$), A 组 NBNA 评分均值为 35.50 分, B 组 NBNA 评分均值为 35.50 分, C 组 NBNA 评分均值为 36.68 分,因此可以认为 C 组病儿的近期 NBNA 评分最高。三组整体比较, NBNA 分值随时间而越来越高:1 周与 2 周比较($t = 5.48, P = 0.001$)、2 周与 3 周比较($t = -4.58, P = 0.001$)均差异有统计学意义,见表 2。

表 2 三组 HIE 病儿 NBNA 检测值比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	检测时间		
		1 周	2 周	3 周
A 组	19	33.44 ± 1.09	36.89 ± 1.18	37.55 ± 0.98
B 组	21	33.33 ± 1.20	37.19 ± 1.08	37.67 ± 0.91
C 组	22	33.32 ± 1.05	38.55 ± 0.96	39.00 ± 0.87
合计	62	33.39 ± 1.10	37.59 ± 1.28	38.11 ± 1.13

2.3 远期疗效测定 采用重复测量资料的两因素多水平分析方法对三组病儿的远期神经发育评分进行统计学分析, Mauchly 检验显示三组数据资料不符球对称性($\chi^2 = 65.00, P = 0.000$),故采用 Greenhouse-Geisser(C-C)法校正:①发现不同测定时相之间神经发育评分有统计学差异($F = 323.28, P = 0.000$),而且测定时相与治疗方法间有交互作用($F = 3.22, P = 0.016$),说明病儿远期治疗效果有随时间变化趋势并且时间因素的作用随着分组的不同而不同。②发现不同处理组间神经发育评分差异有统计学意义($F = 6.01, P = 0.004$),通过两两比较同样发现 A、C 组($t = -2.84, P = 0.023$)和 B、C 组($t = -2.53, P = 0.008$)均差异有统计学意义, A、B 两组比较差异无统计学意义($t = -0.33, P = 1.000$), A 组四个时间点神经发育合计评分均值为 91.69, B 组为 91.40, C 组为 94.17,因此可以认为 C 组病儿的远期神经发育评分最高,见表 3。

2.4 随访情况 18 个月共随访了 59 例,三组均有 1 例失访,均因电话号码变更而失访。另 A 组意外死亡 1 例,认为不是由 HIE 引起的死亡,故 A 组随

表3 三组 HIE 病儿神经发育评分检测值比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	评分时间			
		3个月	6个月	12个月	18个月
A组	19	89.39 $\pm$ 2.68	90.72 $\pm$ 2.67	93.11 $\pm$ 2.78	93.56 $\pm$ 2.79
B组	21	89.36 $\pm$ 2.65	90.57 $\pm$ 2.61	92.37 $\pm$ 2.71	93.31 $\pm$ 2.64
C组	22	91.81 $\pm$ 2.80	92.81 $\pm$ 2.83	95.10 $\pm$ 3.13	96.76 $\pm$ 3.23
合计	62	90.26 $\pm$ 2.92	91.43 $\pm$ 2.87	93.59 $\pm$ 3.08	94.64 $\pm$ 3.32

访正常者 17 例,未发现脑瘫及反应迟钝病儿;B 组随访正常者 20 例,发现脑瘫病儿 1 例;C 组随访正常者 21 例,未发现脑瘫及反应迟钝病儿。

3 讨论

HIE 通常是由各种围生期窒息引起的脑血流减少、缺氧所致的新生儿脑损伤,是新生儿围产期常见的一种并发症^[6]。亚低温治疗新生儿 HIE 不仅能够使病儿的临床症状及体征得到缓解,促进神经及智能恢复,并且病儿的远期神经系统并发症发生率较低^[7]。经过长期的临床实践,低温疗法在 HIE 的临床治疗中已经被广泛应用,并被认为是治疗 HIE 最有潜力的手段之一。亚低温治疗 HIE 的保护作用机制主要是降低脑细胞能量代谢率,抑制氧自由基和炎症介质的释放,减少脑细胞凋亡,从而促进脑损伤后神经功能的恢复,降低并发症发生率^[8]。

目前临床上广泛应用的治疗新生儿 HIE 亚低温疗法主要为选择性头部降温和全身降温两种方法。临床实践证明上述两种亚低温疗法治疗 HIE 的有效率和不良反应相似,但缺乏大型临床试验比较两种方法的疗效^[9]。选择性头部降温疗法通常采用戴冰帽使头部温度降低到低于 30℃,并通过辐射性加热仪加热直肠使其温度维持在 33.5~34.5℃。该方法脑保护作用与降低神经元特异性烯醇化酶及内皮素-1 含量有关,虽然有效避免了全身降温导致硬肿症的发生,但实验证实大脑脑表面温度需要降低 10℃左右,深部脑组织温度才能降低 2~3℃,因此选择性头部亚低温疗法是否可以有效降低深部丘脑温度,达到与全身亚低温疗法相当的神经保护作用存在争议^[10]。该系统的缺点在于既费用昂贵,操作困难,又较难维持直肠温度,不便于做脑电图检查,还可能会损伤皮肤甚至导致头皮水肿。全身降温方法通常是通过被动冷却法,如冰毯机使直

肠温度降至 33.5~34.5℃,全身降温法可以很容易地使脑部温度降低至目标温度,而且相比较选择性头部亚低温疗法更经济方便,便于行脑电图查,因而医院更常使用全身降温法。但全身亚低温疗法易出现硬肿症,且由于脑内温度梯度变小而可能存在较多潜在不良反应。

综上所述,笔者创新性地运用头部降温联合轻度全身降温法,即头部低温通过低温帽获得,同时应用远红外线控制全身降温程度。这样既降低了大脑深部温度至 33~34℃,又不至于全身温度过低(34~35℃)。研究结果显示,病儿疗效不管是近期还是远期较前两种方法均有所改观,但在临床上大量运用之前,还需要进一步设计大型的临床随机对照试验加以证实。

参考文献

- [1] SHANKARAN S, PAPPAS A, MCDONALD SA, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy[J]. N Engl J Med, 2012, 366(22):2085-2092.
- [2] GUIDOTTI I, LUGLI L, GUERRA MP, et al. Hypothermia reduces seizure burden and improves neurological outcome in severe hypoxic-ischemic encephalopathy: an observational study[J]. Dev Med Child Neurol, 2016, 58(12):1235-1241.
- [3] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J]. 中华儿科杂志, 2005, 43(8):584.
- [4] YILDIZ EP, EKICI B, TATLI B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment[J]. Expert Rev Neurother, 2017, 17(5):449-459.
- [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, 2003:59-60.
- [6] DOUGLAS-ESCOBAR M, WEISS MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician[J]. JAMA Pediatr, 2015, 169(4):397-403.
- [7] GREER DM, ROSENTHAL ES, WU O. Neuroprognostication of hypoxic-ischaemic coma in the therapeutic hypothermia era[J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(4):190-203.
- [8] XIONG M, LI J, MA SM, et al. Effects of hypothermia on oligodendrocyte precursor cell proliferation, differentiation and maturation following hypoxia ischemia in vivo and in vitro[J]. Exp Neurol, 2013, 247:720-729.
- [9] 张赛. 亚低温对急性神经损伤保护作用的争议与展望[J]. 中华神经外科杂志, 2013, 29(2):112-115.
- [10] 何国庆, 陈辉. 选择性头部亚低温治疗 HIE 的可行性及安全性分析[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(13):2083-2085.

(收稿日期:2017-07-18, 修回日期:2017-09-26)