

蛋白琥珀酸铁联合促红细胞生成素对早产儿贫血及 HIE 的疗效观察

吕国锋 吕晓研 刘红艳

(莱芜市妇幼保健院儿科, 山东 莱芜 271100)

[摘要]目的 观察蛋白琥珀酸铁及促红细胞生成素防治早产儿贫血及 HIE 的疗效。方法 将 56 例 HIE 早产儿随机分成对照组 28 例、实验组 28 例, 对照组常规治疗, 实验组于生后 1 周予 EPO 250IU/kg/次, 隔日 1 次, 每周 3 次, 共 5 周。两组均于生后 2 周口服铁剂、叶酸等, 其中对照组给予多维铁, 实验组给予蛋白琥珀酸铁, 铁元素剂量均为 5mg/kg·d。动态监测静脉血红细胞、血红蛋白、网织红细胞的变化, 纠正胎龄 40 周时做新生儿行为神经测定 (NBNA) 及体重测量。结果 治疗第 1 周、3 周、5 周两组血常规指标比较, 实验组较对照组明显改善; 实验组输血率显著低于对照组; 新生儿行为神经测定得分明显高于对照组; 体重增长高于对照组。结论 早期应用蛋白琥珀酸铁及促红细胞生成素可降低早产儿贫血的发生率、减轻贫血程度, 有利于早产儿神经系统等各个系统的生长发育。

[关键词]蛋白琥珀酸铁; 促红细胞生成素; 早产儿; 贫血; HIE

DOI:10.3969/j.issn.2095-9559.2018.01.002

文章编号:2095-9559(2018)01-3617-03

几乎所有早产儿都会出现贫血, 且胎龄越小, 体重越低, 贫血发生愈早, 程度越重, 持续时间越长。贫血可致早产儿各脏器发育差, 生长迟缓, 易感染。对早产儿重度贫血的治疗, 多给予输血治疗, 近年来促红细胞生成素的及早介入对早产儿贫血进行防治, 取得了一定的效果。本研究通过对 HIE 早产儿应用蛋白琥珀酸铁及重组人促红细胞生成素 (rHu - EPO), 观察其对早产儿贫血的防治作用和对神经发育的影响。

我们从 2015 年 12 月至 2016 年 6 月运用蛋白琥珀酸铁及 rHu - EPO 防治早产儿贫血及 HIE, 效果明显, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 12 月至 2016 年 6 月收治的符合 HIE 诊断标准^[1]的早产儿 56 例, 胎龄 32 ~ 36 周, 出生体重 1000 ~ 2000g, 其中男 30 例, 女 26 例。出生时无贫血、溶血、严重感染及先天性疾病, 病情相对稳定。随机分为两组: 实验组 28 例, 对照组 28 例, 两组早产儿在性别、胎龄、出生体重、出生时红细胞 (RBC)、血红蛋白 (Hb)、网织红细胞 (Ret) 等方面比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。

1.2 实验方法 两组综合治疗方法相同, 维持体温、血糖、血压、血氧等内环境的稳定, 对症支持治疗主要包括抗感染、静脉营养、病理性黄疸的给予蓝光照射等治疗。两组早产儿均于出生 1 周后同时给与口服 VitE 5mg/d、叶酸 5mg/kg·d、铁元素 5mg/kg·d (对照组给予多维铁, 实验组给予蛋白琥珀酸铁), 肌注维生

素 B12 100μg/w, 共 5 周。在此基础上, 实验组于生后 1 周予 rHu - EPO (山东阿华生物药业有限公司, 批号 S20030021) 250IU/kg/次, 隔日 1 次, 每周 3 次, 皮下注射, 共 5 周。

1.3 评判指标 两组早产儿均于治疗前、治疗后 1w、3w、5w 查红细胞、网织红细胞、血红蛋白等的变化。两组早产儿纠正胎龄 40 周时做新生儿行为神经测定 (NBNA) 及体重测量, 以了解其神经系统及整体发育情况。

1.4 统计学处理 所有数据应用 SPSS - 17.0 统计软件进行分析。根据计量资料采用 t 检验, 所测数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 使用 t 检验进行统计学处理, 计数资料采用卡方检验, 以 $P < 0.05$ 为显著差异界限。

2 结果

2.1 两组早产儿出生后 RBC 和 Hb 均逐渐下降, 约在生后前两周下降幅度最大, 但实验组下降程度较对照组明显低, 两组对比有显著性差异 (RBC: $t_{1w} = 4.62$, $t_{3w} = 3.96$, $t_{5w} = 5.03$; Hb: $t_{1w} = 6.87$, $t_{3w} = 8.40$, $t_{5w} = 5.69$)。两组早产儿生后 Ret 逐渐下降, 于第 2 ~ 3 周开始明显回升, 约第 3 周左右到达最高水平, 之后再下降, 各治疗阶段实验组均高于对照组 ($t_{1w} = 4.21$, $t_{3w} = 5.02$, $t_{5w} = 5.34$), 并且输血率较对照组低 ($\chi^2 = 5.42$), 两组对比有显著性差异 ($P < 0.05$)。见表 1、2。

表 1 对照组和实验组早产儿 RBC (× 10⁹)、Hg (g/l)、Ret (%) 的变化

指标	对照组				实验组			
	治疗前	治疗 1W	3W	5W	治疗前	治疗 1W	3W	5W
RBC	6.72 ± 3.20	4.88 ± 2.55	4.18 ± 1.81	3.63 ± 1.27	6.11 ± 3.82	5.19 ± 10.12	4.63 ± 2.20	4.60 ± 1.29
Hg	168.22 ± 12.01	138.67 ± 10.01	124.23 ± 11.48	108.38 ± 9.60	170.62 ± 11.38	146.17 ± 9.02	134.15 ± 9.03	116.6 ± 8.28
Ret	1.52 ± 0.31	1.05 ± 0.12	1.83 ± 0.41	1.56 ± 0.20	1.53 ± 0.44	2.83 ± 0.45	4.82 ± 0.12	2.55 ± 0.43

表 2 对照组和实验组早产儿输血率对比

组别	输血例数	输血比率 (%)
对照组 (28)	6	21.43
实验组 (28)	2	7.14

2.2 两组早产儿在纠正胎龄 40 周时做 NBNA (t = 4.12) 及体重 (t = 10.63) 测量, 实验组均明显高于对照组 P < 0.05, 见表 3。

表 3 纠正胎龄 40 周时对照组和实验组早产儿 NBNA 及体重 (g) 的变化

指标	对照组		实验组	
	治疗前	纠正胎龄 40 周	治疗前	纠正胎龄 40 周
NBNA		35.23 ± 1.70		38.56 ± 3.85
体重	1568.32 ± 34.36	4218.38 ± 26.73	1572.57 ± 30.61	5016.38 ± 30.62

3 讨论

贫血是早产儿的常见疾病, 可累及其他系统的发育, 严重者可影响早产儿的生存质量^[1]。研究表明导致早产儿贫血的主要因素是 EPO 产生不足, 早产儿 EPO 的产生部位在肝脏, 肝脏对缺氧的敏感性较肾脏差, 不能及时产生 EPO, 并且早产儿 EPO 的清除率大于足月儿。而 EPO 的主要功能是促进红细胞分化和成熟, 抑制红系祖细胞凋亡, 刺激红系向成熟红细胞增殖分化。这为 rHu - EPO 防治早产儿贫血提供了理论依据^[2]。所有早产儿出生后前几周均有血红蛋白下降, 而且胎龄越小, 体重越低, 贫血出现越早, 程度越重, 持续时间越长。因为早产儿贫血多发生在生后 3 ~ 8 周, 但 EPO 作用缓慢, 一般在治疗后 2 - 3 周显效。我们根据国内外临床已有的经验, 采用普遍认可的最适剂量 750U / (kg · w), 在生后 1 周内即开始治疗, 结果明显减少了该组早产儿贫血发生率, 两组对比差异显著。这表明 rHu - EPO 防止早产儿贫血疗效确切^[3]。Ret 增减可反映骨髓造血功能的盛衰, 据报道 Ret 是 rHu - EPO 疗效最敏感的指标。本研究所有患儿均及时补充了造血原料, 只有实验组早产儿在生后 1 周应用 rHu - EPO, 结果显示实验组患儿 RBC 及 Hg 虽下降, 但比对照组下降幅度小, 这表明 rHu - EPO 防治早产儿贫血较单纯补充造血原料治疗贫血效果显著。

早产儿由于铁储备低, 补充铁剂治疗尤为关键。蛋白琥珀酸铁和多维铁均为临床治疗缺铁性贫血效果肯定的非离子状态的复合铁制剂, 但有关防治早产

儿贫血的报道并不多见, 尤其是蛋白琥珀酸铁口服溶液, 因此, 本研究选择蛋白琥珀酸铁和多维铁进行对照研究口服铁剂防治早产儿贫血的有效性和安全性。

Berglund 等的研究亦显示铁剂补充可减少低出生体重儿发生缺铁性贫血的风险; 补充铁剂可以提高早产儿和低出生体重儿铁状态相关的血液学指标, 降低铁缺乏和缺铁性贫血的患病率^[4]。由此可见, 铁剂补充可改善早产儿尤其是 VLBWI 的铁代谢状况, 降低缺铁性贫血的发生风险。本研究结果显示, 补充蛋白琥珀酸铁可维持早产儿的 Hb 在同月龄的正常水平。并且蛋白琥珀酸铁较多维铁口味好, 易吸收, 因此, 对于早产儿而言, 服用蛋白琥珀酸铁更有效。

早产儿神经系统发育不完善, 容易出现神经元结构破坏、突触形成异常、神经传递异常等, 导致缺氧缺血性脑病、脑室周围白质软化等各种脑损伤。研究发现 EPO 及受体在正常脑组织中均有表达, 对神经系统的正常发育有重要作用^[5]。动物试验已经证实 EPO 对于神经系统的保护作用, 主要是减少缺氧缺血性脑损伤, 减少脑细胞的凋亡, 保护、营养神经, 诱导血管生成, 促进神经祖细胞的生成等^[6]。早产儿脑损伤的发生除与早产儿自身因素如未成熟脑血管 / 室管膜解剖缺陷、少突胶质细胞及轴突发育不完善、生长因子等内源性保护因子缺乏等有关外, 还与感染、缺氧缺血再灌注所导致的炎症反应及发育不成熟有关的神经元坏死、神经元结构破坏、突触形成异常、神经传递异常等导致有关^[7,8]。EPO 有直接的抗凋亡作用和延迟的神经保护作用、神经营养、诱导血管生成作用、通过调节多能干细胞促进神经祖细胞的生成和迁移到破坏、坏死的神经组织, 可以对抗上述早产儿的脑损伤^[9]。我们在研究设计中所以早期应用 EPO, 除了考虑到 EPO 治疗贫血要在 EPO 应用后 2 周左右见效外, 另一个主要的原因就是考虑到早期应用 EPO 对早产儿脑损伤的早期治疗。本研究在应用 EPO 治疗后, 通过新生儿行为神经测定来评价早产儿的神经发育情况, 治疗组早产儿的 NBNA 得分均值是 38.56 ± 3.85, 对照组早产儿 NBNA 得分 35.23 ± 1.70, P < 0.05, 差异有显著性, 说明 EPO 对早产儿的神经发育确有促进作用。分析其原因可能有: rHu - EPO 可能通过早产儿发育不完善的血脑屏障, 从而对未成熟脑有神经营养、保护和发育促进作用。

rHu - EPO 可以通过纠正早产儿贫血改善氧供,尤其是需氧量大的脑组织的氧供。rHu - EPO 可通过纠正早产儿贫血改善其全身各组织器官的功能状态并促进其发育,从而促进神经系统的发育。本研究通过对 HIE 早产儿早期应用 rHu - EPO,在纠正胎龄 40 周时的 NBNA 评分明显高于对照组,表明对早产儿有神经保护作用,与目前国内外大多数研究结果基本一致。同时患儿体重增长较对照组明显,考虑患儿贫血及神经症状减轻后,胃肠功能等其他系统均有好转,患儿营养的摄入和利用均可提升,有助于整体情况的发育。

综上所述,蛋白琥珀酸铁联合 rHu - EPO 对早产儿贫血和 HIE 均有良好疗效,且无明显不良反应,故非常值得临床推广采用。

[参 考 文 献]

- [1] 金汗珍,黄德珉,官希吉.实用新生儿学[M].第3版,北京:人民卫生出版社,2003:636 - 639.
- [2] 李松,商广芝,李淑芹.早产儿贫血临床分析[J].中国现代医药杂志,2010,12(2):74 - 75.
- [3] Rosebraugh MR, Widness JA, Veng - Pedersen P. Multidose optimization simulation of erythropoietin treatment in preterm

infants[J]. *Pediatr Res*, 2012, 71(4 Pt 1): 332 - 337.

- [4] Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants[J]. *Clin Perinatol*, 2009, 36(1): 27 - 42.
- [5] Sims B, Clarke M, Njah W, et al. Erythropoietin - induced neuroprotection requires cystine glutamate exchanger activity[J]. *Brain Res*, 2010, 1321: 88 - 95.
- [6] Kang YJ, Digicaylioglu M, Russo R, et al. Erythropoietin plus insulin - like growth factor - I protects against neuronal damage in a murine model of human immunodeficiency virus - associated neurocognitive disorders[J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(3): 342 - 352.
- [7] 周匡果,周向阳,常立文.重组人类促红细胞生成素治疗新生儿缺血缺氧性脑病疗效及安全性 Meta 分析[J]. *Chinese Journal of Practical Pediatrics* Oct. 2011, 26(10): 770 - 775.
- [8] 赵保明,赵莉,耿慧慧.促红细胞生成素对低氧状态下神经干细胞增殖、分化的影响[J]. *蚌埠医学院学报*, 2010; 135(1): 4 - 6.
- [9] McPherson RJ, Juul SE. Recent trends in erythropoietin - mediated neuro - protection[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2008, 26(1): 103 - 111.

收稿日期:2017 - 03 - 06

(上接第 3640 页)

大量临床研究均显示,阵发性心房颤动的主要诱发因素为房性早搏,由此,需要从阵发性心房颤动表现入手。本次研究 60 例患者均接受动态心电图监测,监测到了频发性房性早搏的表现,且呈现出一定规律,包括成对性、联律性,部分表现为短暂的阵发性方扑或者其他房性心律失常表现。与此同时,阵发性心房颤动与未出现阵发性心房颤动比较,诱发心房颤动明显提前,且出现 PonT 表现,很多研究均证实了这一结论。与此同时,此次研究得出的结果为:阵发性心房颤动的患者联律间期较无阵发性心房颤动患者低,房早前周期较无阵发心房颤动患者长,以上指标比较具有统计学意义($P < 0.05$)。出现此结论原因为:早期房性前激动容易在心房易受损期间发生,进而使阵发性心房颤动发作。同时,也有研究显示^[3],如果在心房肌扩布时发生房性早搏,心房肌将处于非均质状态,容易出现折返或者微折返的情况,进而增加心房颤动的发生几率。心房不应期的延长,也使易颤期相

应延长,进而将房性早搏诱发心房颤动的几率增大。基于以上原因,可以发现房性早搏越早发生,越容易诱发阵发性心房颤动。

综上所述,采用动态心电图对房性早搏引起阵发性心房颤动的基本特征进行监测有显著作用与价值,且动态心电图监测无创伤,更容易使患者接受,在联律间期与房早前周期上表现明显,值得在临床中采用。

[参 考 文 献]

- [1] 蔡茹丽,何颖芝,叶颖.动态心电图对房性早搏引起阵发性心房颤动的应用研究[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2015, 36(14): 2097 - 2098.
- [2] 白桦,詹学民,卢贺.动态心电图对房性早搏诱发阵发性心房颤动的诊断意义[J]. *宁夏医学杂志*, 2010, 31(04): 365 - 366.
- [3] 顾伟勇,范园园,杨素平,等.动态心电图对房性早搏诱发阵发性心房颤动的临床意义[J]. *贵州医药*, 2010, 11(34): 989 - 990.

收稿日期:2017 - 02 - 17

(上接第 3685 页)

实,观察组患者吞咽困难程度显著低于对照组,观察组吞咽功能评分(8.8 ± 1.4)分,对照组吞咽功能评分(7.0 ± 1.1),组间比较差异具有统计学意义,提示卒中后吞咽障碍针灸治疗的有效性。

综上所述,脑卒中后吞咽障碍针灸治疗的效果显著,能有效改善患者吞咽功能情况,值得临床推广。

万方数据

[参 考 文 献]

- [1] 周之人.早期针灸加康复治疗急性缺血性卒中患者肢体功能的临床研究[J]. *当代医学*, 2013, 19(11): 144 - 145.
- [2] 秦炜媚,单涛.针灸及康复训练治疗卒中后吞咽障碍的研究进展[J]. *山东中医杂志*, 2012, 32(5): 369 - 370.

收稿日期:2017 - 03 - 16