纳洛酮联合促红细胞生成素注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病的效果观察

拉热，吴巧艳(青海红十字医院新生儿科，西宁 810000)

摘要：目的 探讨纳洛酮联合促红细胞生成素(erythropoietin，EPO)注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy，HIE)的临床效果。**方法** 选取 2014 年 9 月~2017 年 9 月青海红十字医院新生儿科门诊收治的 216 例 HIE 患儿作为研究对象，随机分为观察组和对照组，各 108 例。观察组采用纳洛酮联合 EPO 注射液治疗，对照组采用纳洛酮治疗。比较 2 组患儿临床疗效、临床症状改善时间、贝利婴幼儿发展量表评分、Gesell 量表评分、血细胞计数、血清神经功能指标、血清细胞因子及后遗症发生情况。**结果** 观察组总有效率(95.4%)显著高于对照组(85.2%)(P<0.05)，且观察组中度有效率和重度有效率均显著高于对照组(P<0.05)。观察组意识恢复时间、原始反射恢复时间及肌张力恢复时间显著短于对照组(P<0.05)。2 组患儿治疗后 1 周新生儿行为神经测定(neonatal behavioral neurological assessment，NBNA)评分无统计学差异，观察组患儿治疗后 2 周 NBNA 评分显著高于对照组(P<0.05)。观察组患儿 3 月龄、6 月龄神经发育指数和心理运动发育指数评分均显著高于对照组(P<0.05)。观察组 Gesell 量表大运动能区、精细运动能区、语言能区、个人社区能区、社会适应能区发育商分值均显著高于对照组(P<0.05)。治疗后，观察组血红蛋白、网织红细胞计数、血小板计数水平显著高于对照组(P<0.05)。观察组血清神经元特异性烯醇化酶、髓鞘碱性蛋白、S100 钙结合蛋白水平显著低于对照组(P<0.05)。观察组血清 tau、内源性激活素 A、TNF-α 水平显著低于对照组(P<0.05)。2 组患儿后遗症发生率无统计学差异。**结论** 纳洛酮联合 EPO 注射液治疗 HIE 的疗效显著，可有效改善患儿的神经系统功能，减少后遗症的发生率。

关键词：纳洛酮；促红细胞生成素；新生儿缺氧缺血性脑病；神经功能

中图分类号：R969.4　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1007-7693(2019)09-1115-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.09.017

引用本文：拉热, 吴巧艳. 纳洛酮联合促红细胞生成素注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病的效果观察[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(9): 1115-1120.

Effect of Naloxone Combined with Erythropoietin Injection on Neonatal Hypoxic-ischemic Encephalopathy

LA Re, WU Qiaoyan(*Department of Pediatrics, Qinghai Red Cross Hospital, Xining 810000, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the clinical effect of naloxone combined with erythropoietin(EPO) injection in the treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy(HIE). **METHODS** From September 2014 to September 2017, 216 children with HIE were selected as subjects in the pediatric department of Qinghai Red Cross Hospital, and randomly divided into observation group and control group, 108 cases in each group. The observation group was treated with naloxone combine EPO injection and the control group was treated with naloxone. The clinical efficacy, clinical symptom improvement time, score of Bailey infant development scale, score of Gesell scale, blood cell count, serum neurologic function, serum cytokines and sequelae incidence were compared between the two groups. **RESULTS** The total effective rate of the observation group(95.4%) was significantly higher than that of the control group(85.2%)(P<0.05). The moderate efficiency and severe efficiency of the observation group were significantly higher than that of the control group(P<0.05). The recovery time of consciousness, original reflex and muscle tension in the observation group were significantly shorter than those in the control group(P<0.05). The neonatal behavioral neurological assessment(NBNA) scores in the two groups was had no significant difference one week after treatment, while the scores in the observation group were significantly higher than those in the control group 2 weeks after treatment(P<0.05). The mental development index score and psychomotor development index score of the 3 months old and 6 months old children in the observation group were significantly higher than those in the control group(P<0.05). The development quotient scores of the large kinetic energy zone, the fine motor energy zone, the linguistic energy zone, the individual community energy zone and the social adaptive energy zone of the observation group in Gesell scale were significantly higher than the control group(P<0.05). After treatment, the level of hemoglobin, reticulocyte count, platelet count in the observation group were significantly higher than that in the control group(P<0.05). The serum neuron-specific enolase, myelin basic protein, S100-β level in the observation group were significantly lower than that in the control group(P<0.05). The serum tau, endogenous activin A, TNF-α level in the observation group were significantly lower than that in the control group(P<0.05). There was no

作者简介：拉热，女，副主任医师　　Tel: 13309713824　　E-mail: 364228873@qq.com

significant difference in the incidence of sequelae between the two groups. **CONCLUSION** The efficacy of naloxone combined with EPO injection in the treatment of HIE is significant, which can effectively improve the nervous system function of children and reduce the incidence of sequelae.
KEYWORDS: naloxone; erythropoietin; neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy; neural function

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy，HIE)是围生期新生儿因窒息引起的缺血缺氧性脑损伤，主要表现为脑水肿、脑坏死及脑室周围白质软化，且伴随着炎症反应[1]。临床主要治疗方法包括药物治疗和物理治疗，其中药物治疗包括抗癫痫药物、促红细胞生成素(erythropoietin，EPO)、神经营养因子、抗凋亡药物、兴奋性毒性抑制剂、黄体酮等，物理治疗包括高压氧、亚低温治疗，其他治疗方法还有细胞疗法[2]。HIE 可导致患儿出现脑瘫、癫痫、智力发育迟缓等后遗症，甚至危及新生儿生命，但目前并无确切有效的治疗药物。纳洛酮是阿片受体竞争性拮抗药，可有效阻断内源性阿片样物质产生的毒害作用，改善脑水肿，清除氧自由基[3]。EPO 是一种促进血中红细胞生成的细胞因子，可促进血管的生成和神经发育[4]。因此推测两药联合对 HIE 可以产生较好的治疗效果。为了探讨纳洛酮联合 EPO 注射液治疗 HIE 的临床效果，本研究选取青海红十字医院新生儿科门诊收治的 216 例 HIE 患儿进行随机研究。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 9 月—2017 年 9 月笔者所在医院新生儿科门诊收治的 216 例 HIE 患儿，本研究经医院伦理委员会批准(LW-2014-9-22-39)。

纳入标准：均符合 2005 年中华医学会儿科学分会新生儿学组制定的《新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准》[5]；患儿家属签署知情同意书。

排除标准：严重先天畸形；宫内感染；遗传代谢性疾病；严重颅内出血；严重贫血、呼吸功能障碍；对研究药物过敏。根据阿氏(APgar)评分对新生儿出生后的情况进行评分：满分为 10 分，轻度窒息为>7 分；中度窒息为 4~7 分；重度窒息为<4 分。患儿随机分为观察组和对照组，各 108 例。观察组男性患儿 57 例，女性患儿 51 例，胎龄 36~41 周，平均(37.85±1.36)周，出生体质量 1.56~4.28 kg，平均(2.75±0.63)kg，足月儿 37 例，早产儿 71 例；轻度窒息 24 例，中度窒息 45 例，重度窒息 39 例。对照组男性患儿 58 例，女性患儿 50 例，胎龄 35~41 周，平均(37.49±1.47)周，出生体质量 1.50~4.33 kg，平均(2.81±0.75)kg，足月儿 39 例，早产儿 69 例；轻度窒息 22 例，中度窒息 46 例，重度窒息 40 例。2 组患儿的一般资料均无统计学差异，具有可比性。

1.2 治疗方法

2 组患儿均进行基础治疗，所有患儿维持良好的通气及脑和全身的血流灌注水平；对血糖水平较低的患儿补充葡萄糖；脑水肿治疗：给予 20%甘露醇，每次 0.125~0.25 $g\cdot kg^{-1}$(1.25~2.5 $mL\cdot kg^{-1}$)，q6h，静脉注射或快速静脉滴注，颅内压的高低及意识状态可作为是否需要重复给药的指标，纠正水电解质水平紊乱；抗惊厥治疗：应根据不同的病因采用不同的治疗方法，低血糖应立即静脉注入 25%葡萄糖 2~4 $mL\cdot kg^{-1}\cdot min^{-1}$，随后继续滴入 10%葡萄糖 5~8 $mg\cdot kg^{-1}\cdot min^{-1}$ 以维持正常的血糖水平。低血钙时用 10%葡萄糖酸钙 2 $mL\cdot kg^{-1}$(以 5%葡萄糖稀释 1 倍)缓慢静脉注射，必要时 6~8 h 后再给 1 次。如果是 VitB6 依赖症则给 VitB6 50 mg，bid，有时要用至 200 $mg\cdot d^{-1}$ 才有效；消除脑干症状治疗：保证充分的脑血流灌注常用多巴胺 5~10 $\mu g\cdot kg^{-1}\cdot min^{-1}$ 静脉滴注。供给足够的葡萄糖以满足脑组织能量代谢需要，按 6~8 $mg\cdot kg^{-1}\cdot min^{-1}$ 给予。血钙<1.9 $mmol\cdot L^{-1}$ 时可静脉滴注葡萄糖酸钙。适当限制液体入量，每日量 50~60 $mL\cdot kg^{-1}$，输液速度<4 $mL\cdot kg^{-1}\cdot h^{-1}$。对照组采用纳洛酮(北京华素制药股份有限公司，国药准字：H20023755；规格：2 mL∶2 mg)治疗，0.05 $mg\cdot kg^{-1}$，qd，静脉滴注，连续使用 3~5 d，直至症状好转。观察组在对照组基础上加用 EPO 注射液(成都地奥九泓制药厂，国药准字：S20050704；规格：每瓶 2 000 IU)治疗，300 $IU\cdot kg^{-1}$，皮下注射，每周 3 次。以 7 d 为 1 个疗程，2 组患儿均治疗 2 个疗程。

1.3 观察指标

①临床疗效：治疗结束后，根据疗效标准进行评价；②临床症状及新生儿行为神经测定(neonatal behavioral neurological assessment，NBNA)评分：治疗开始时，注意记录患儿临床症状，包括意识恢复时间、原始反射恢复时间及肌

张力恢复时间；③贝利婴幼儿发展(Bayley Scales of Infant development，BSID)量表评分[6]：在入院当天及治疗 14 d 后，采用标准化的 BSID 量表对神经行为发育进行评价，结果用神经发育指数(mental development index，MDI)和心理运动发育指数(psychomotor development index，PDI)表示，MDI 内容有 163 个条目，用以评价患儿的探索能力、适应性行为和语言能力；PDI 内容有 81 个条目，用以评价患儿的大肌肉运动、身体控制程度及手指精细操作能力；④Gesell 量表[7]：在入院当天及治疗 14 d 后，采用 Gesell 量表对患儿发育商(development quotient，DQ)进行评估，内容包括大运动能区、精细运动能区、语言能区、个人社区能区、社会适应能区，每项评分<85 分认为异常；⑤血细胞计数：在入院当天及治疗 14 d 后，抽取患儿 1 mL 静脉血，放置于含 ETDA-K2 抗凝管中，采用 Sysnex XE-5000 全自动血细胞计数仪检测患儿血红蛋白(hemoglobin，Hb)、网织红细胞计数(reticulocyte count，Ret)、血小板计数(platelet count，PLT)；⑥血清神经功能指标：在入院当天及治疗 14 d 后，抽取所有患儿静脉血 3 mL，经离心后获得血清分为 2 份，置于–70 ℃冷冻保存待检。神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase，NSE)、髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein，MBP)采用电化学发光免疫分析法检测，采用罗氏 Roche cobas e411 电化学发光分析仪及其配套试剂检测，S100 钙结合蛋白(S100-β)采用化学发光免疫法检测，试剂盒购自北京华夏远洋科技有限公司；⑦血清细胞因子：在入院当天及治疗 14 d 后检测 tau 蛋白、内源性激活素 A(endogenous activin A，ACTA)及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)，均采用酶联免疫吸附法检测(试剂盒分别购自上海蓝基生物科技有限公司、美国 Genzyme 公司和上海康朗生物科技有限公司)，检测设备为 Thermo Fisher Multiskan FC 酶标仪；⑧后遗症发生情况：治疗结束后，对所有患儿进行随访，记录智障、脑瘫、癫痫等后遗症的发生情况。

1.4 疗效评价

疗效评定标准[5]为显效：治疗 7 d 后，患儿面色红润，呼吸平稳，意识状态清楚，惊厥消失，肌力和原始反射恢复正常；有效：治疗 7~14 d 后，患儿意识有所恢复，惊厥消失，肌力有改善，出现较弱的原始反射；无效：治疗 14 d 后，患儿以上临床症状及体征没有任何改善，甚至加重。总有效率=显效率+有效率。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 19.0 对研究结果进行统计学分析，临床疗效、后遗症发生情况计数资料用百分率(%)表示，采用 χ^2 检验方法分析；临床症状改善时间、BSID 量表评分、Gesell 量表、血小板参数、血清神经功能指标及血清细胞因子为计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用两独立样本 t 检验。检验水准 α=0.05，P<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患儿临床疗效的比较

观察组患儿总有效率(95.4%)显著高于对照组(85.2%)(P<0.05)，且观察组患儿中度有效率和重度有效率均显著高于对照组(P<0.05)。结果见表 1。

表 1 2 组患儿临床疗效的比较

Tab. 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效	轻度窒息有效率	中度窒息有效率	重度窒息有效率
观察组	108	61(56.5)	42(38.9)	5(4.6)	103(95.4)[1)]	24/24(100.0)	44/45(97.8)	35/39(89.7)
对照组	108	31(28.7)	61(56.5)	16(14.8)	92(85.2)	22/22(100.0)	37/46(80.4)	24/40(60.0)
χ^2 值					6.382		6.995	9.239
P 值					0.012	1	0.013	0.000

2.2 2 组患儿临床症状改善时间的比较

观察组患儿意识恢复时间、原始反射恢复时间及肌张力恢复时间显著短于对照组(P<0.05)。结果见表 2。

2.3 2 组患儿 NBNA 评分的比较

2 组患儿治疗后 1 周 NBNA 评分无统计学差异，观察组患儿治疗后 2 周 NBNA 评分显著高于对照组(P<0.05)。结果见表 3。

表 2 2 组患儿临床症状改善时间的比较($\bar{x}\pm s$, n=108)

Tab. 2 Comparison of clinical symptom improvement time between two groups($\bar{x}\pm s$, n=108)

组别	意识恢复时间/d	原始反射恢复时间/d	肌张力恢复时间/d
观察组	3.57±0.74[1)]	5.31±1.12[1)]	5.11±1.48[1)]
对照组	6.14±1.28	8.20±1.56	7.62±1.51

注：与对照组比较，[1)]P<0.05。

Note: Compared with control group, [1)]P<0.05.

表 3 2 组患儿 NBNA 评分的比较($\bar{x}\pm s$, n=108)

Tab. 3 Comparison of NBNA score between two groups ($\bar{x}\pm s$, n=108)

组别	治疗后 1 周	治疗后 2 周
观察组	27.49±1.75	35.12±2.24[1)]
对照组	26.87±1.63	30.26±1.96

注：与对照组比较，[1)]P<0.05。

Note: Compared with control group, [1)]P<0.05.

2.4 2 组患儿 BSID 量表评分的比较

观察组患儿 3 月龄、6 月龄 MDI 评分和 PDI 评分均显著高于对照组(P<0.05)。结果见表 4。

2.5 2 组患儿 Gesell 量表 DQ 分值评分的比较

观察组患儿 Gesell 量表大运动能区、精细运动能区、语言能区、个人社区能区、社会适应能区 DQ 分值均显著高于对照组(P<0.05)。结果见表 5。

表 4 2 组患儿贝利婴幼儿发展量表评分的比较($\bar{x}\pm s$, n=108)

Tab. 4 Comparison of Bailey infant development scale score between the two groups($\bar{x}\pm s$, n=108)

组别	3 月龄		6 月龄	
	MDI	PDI	MDI	PDI
观察组	98.27±3.49[1)]	103.34±4.26[1)]	104.51±5.77[1)]	108.06±6.04[1)]
对照组	87.33±4.38	90.27±4.47	93.27±5.81	96.13±6.38

注：与对照组比较，[1)]P<0.05。

Note: Compared with control group, [1)]P<0.05.

表 5 2 组患儿 Gesell 量表 DQ 分值评分的比较($\bar{x}\pm s$, n=108)

Tab. 5 Comparison of DQ score of Gesell scale between two groups($\bar{x}\pm s$, n=108)

组别	大运动能区	精细运动能区	语言能区	个人社区能区	社会适应能区
观察组	91.24±8.05[1)]	90.85±7.24[1)]	94.26±7.12[1)]	95.26±6.63[1)]	93.52±6.48[1)]
对照组	85.36±7.46	85.99±7.03	87.25±7.04	88.47±6.27	86.93±6.21

注：与对照组比较，[1)]P<0.05。

Note: Compared with control group, [1)]P<0.05.

2.6 2 组患儿血细胞计数的比较

治疗前 2 组患儿 Hb、Ret、PLT 水平差异无统计学意义，治疗后 2 组患儿 Hb、Ret、PLT 水平均显著提高(P<0.05)。治疗后，观察组 Hb、Ret、PLT 水平显著高于对照组(P<0.05)。结果见表 6。

表 6 2 组患儿血细胞计数的比较($\bar{x}\pm s$, n=108)

Tab. 6 Comparison of blood cell count between two groups($\bar{x}\pm s$, n=108)

组别	时间	Hb/g·L^{-1}	Ret/%	PLT/10^9·L^{-1}
观察组	治疗前	120.47±12.86	1.80±0.09	168.49±16.32
	治疗后	171.23±16.92[1)2)]	2.72±0.15[1)2)]	204.26±21.37[1)2)]
对照组	治疗前	121.18±13.16	1.78±0.08	169.05±17.13
	治疗后	138.59±16.44[1)]	1.98±0.12[1)]	181.47±19.85[1)]

注：与治疗前比较，[1)]P<0.05；治疗后与对照组比较，[2)]P<0.05。

Note: Compared with before treatment, [1)]P<0.05; compared with control group after treatment, [2)]P<0.05.

2.7 2 组患儿血清神经功能指标的比较

治疗前 2 组患儿血清 NSE、MBP、S100-β 水平差异无统计学意义，治疗后 2 组患儿血清 NSE、MBP、S100-β 水平均显著下降(P<0.05)。治疗后，观察组患儿血清 NSE、MBP、S100-β 水平显著低于对照组(P<0.05)。结果见表 7。

2.8 2 组患儿血清细胞因子的比较

治疗前 2 组患儿血清 tau、ACTA、TNF-α 水平差异无统计学意义，治疗后 2 组患儿血清 tau、ACTA、TNF-α 水平均显著下降(P<0.05)。观察组血清 tau、ACTA、TNF-α 水平显著低于对照组(P<0.05)。结果见表 8。

表 7 2 组患儿血清神经功能指标的比较($\bar{x}\pm s$, n=108)

Tab. 7 Comparison of serum neurological function between two groups($\bar{x}\pm s$, n=108)

组别	时间	NSE/μg·L^{-1}	MBP/μg·L^{-1}	S100-β/ng·L^{-1}
观察组	治疗前	35.48±2.36	27.16±2.21	51.28±7.32
	治疗后	15.77±2.94[1)2)]	7.04±1.23[1)2)]	25.07±5.26[1)2)]
对照组	治疗前	35.62±2.19	27.30±2.38	51.09±7.18
	治疗后	24.87±2.54[1)]	15.94±2.06[1)]	36.51±6.64[1)]

注：与治疗前比较，[1)]P<0.05；治疗后与对照组比较，[2)]P<0.05。

Note: Compared with before treatment, [1)]P<0.05; compared with control group after treatment, [2)]P<0.05.

表 8 2 组患儿血清细胞因子的比较($\bar{x}\pm s$, n=108)

Tab. 8 Comparison of serum cytokines between two groups ($\bar{x}\pm s$, n=108)

组 别	时间	tau/ng·L^{-1}	ACTA/ng·L^{-1}	TNF-α/ng·mL^{-1}
观察组	治疗前	8.15±2.03	76.29±9.85	137.29±14.27
	治疗后	5.77±1.37[1)2)]	43.58±7.63[1)2)]	90.24±8.35[1)2)]
对照组	治疗前	8.23±2.14	76.01±9.72	136.87±13.56
	治疗后	6.75±1.26[1)]	61.08±8.27[1)]	112.59±10.48[1)]

注：与治疗前比较，[1)]P<0.05；治疗后与对照组比较，[2)]P<0.05。

Note: Compared with before treatment, [1)]P<0.05; compared with control group after treatment, [2)]P<0.05.

2.9 2 组患儿后遗症发生情况的比较

观察组患儿发生癫痫 1 例，脑瘫 1 例，发育迟缓或智障 1 例，后遗症发生率 2.78%；对照组患儿发生癫痫 2 例，脑瘫 1 例，发育迟缓或智障 2 例，后遗症发生率 4.63%，2 组患儿的后遗症发生率无统计学差异。

3 讨论

HIE 是新生儿常见疾病之一，其发病原因较多，如脐带绕颈、宫内窘迫、羊水异常等，如果不及时采取治疗措施，会影响患儿的智力发育，严重时甚至威胁生命安全[8]。脑部缺血缺氧后，会引起脑细胞代谢障碍，引起脑细胞的变性、坏死，并在局部产生大量氧自由基，还会引起兴奋性氨基酸的毒作用等，最终导致脑细胞的不可逆损伤[9]。因此，早诊断、早治疗可有效降低神经系统后遗症的发生，显著改善患儿的生活质量。

HIE 患儿血浆中的β-内啡肽(β-EP)水平明显提高，β-EP 有抑制前列腺素和儿茶酚胺的作用，影响细胞 ATP 代谢，降低细胞膜稳定性及其离子交换功能，从而加重脑细胞水肿[10]。纳洛酮是阿片样受体拮抗剂，可透过血脑屏障，竞争性结合于阿片受体，因此可阻止内源性 β-EP 对中枢神经系统的不良反应，改善脑水肿，促进脑细胞的恢复；纳洛酮还可直接作用于神经元，保护溶酶体膜及钙离子流动的稳定性，抑制脂质氧化，清除氧自由基，抑制脑细胞凋亡[11]。娄元俊等研究表明[12]，纳洛酮联合丹参注射液可明显改善新生儿 HIE 症状、体征，降低血清基质金属蛋白酶-9、白细胞介素-6、TNF-α 水平，改善脑血流动力学。

EPO 是由肾脏分泌的一种活性糖蛋白，早期主要用于治疗新生儿贫血和慢性贫血，属于一种造血激素，可促进骨髓红系造血祖细胞的增殖和分化[13]。当机体缺氧时，EPO 的生成量会快速增加，促进红细胞的快速增长。张晶等的大鼠实验表明[14]，EPO 能明显减缓缺氧缺血性脑损伤对脑组织神经元的损害，起到保护作用，其作用机制可能是通过下调脑组织中的 Fas/FasL 信号通路，抑制神经元细胞的凋亡。林泽鹏等的研究表明[15]，EPO 可明显减少 HIE 患儿的智力发育异常发生率。

本研究结果表明，观察组总有效率显著高于对照组(P<0.05)。观察组意识恢复时间、原始反射恢复时间及肌张力恢复时间显著短于对照组(P<0.05)。说明纳洛酮联合 EPO 对 HIE 疗效显著，可明显改善患儿的临床症状，因为纳洛酮通过竞争性结合于阿片受体，降低对中枢神经系统的毒作用，改善脑水肿，保护缺血缺氧的神经细胞，促进大脑的恢复；EPO 通过促进红细胞的增生和分化，促进脑神经细胞的修复和神经功能的改善，因此两药联合可产生协同作用，加速脑细胞的修复速度，促进神经功能的恢复。

本研究还表明，观察组患儿 3 月龄、6 月龄 MDI 评分和 PDI 评分均显著高于对照组(P<0.05)。观察组 Gesell 量表大运动能区、精细运动能区、语言能区、个人社区能区、社会适应能区 DQ 分值均显著高于对照组(P<0.05)。说明纳洛酮联合 EPO 可显著改善患儿的神经系统症状，发挥长期护脑作用，促进患儿神经行为和智力发育。HIE 患儿由于缺血缺氧对凝血、出血机制有一定影响，存在血小板的活化和黏附聚集，形成微血栓，可加重脑损伤，造成恶性循环，加重病情[16]。治疗后，观察组患儿 Hb、Ret、PLT 水平显著高于对照组(P<0.05)。提示 EPO 通过促进红细胞的增生和分化，改善患儿的血细胞计数相关指标，促进脑部血液循环，减轻脑水肿和炎症反应。

NSE 主要由神经元和神经内分泌细胞分泌，当脑细胞受损时，脑脊液和血液中的 NSE 水平明显提高，可有效反映脑损伤程度。S100B 蛋白是一种酸性钙结合蛋白，通过激活脑组织中果糖-1,6-二磷酸醛缩酶和葡萄糖磷酸变位酶来调节细胞能量代谢，当发生脑损伤时，其可通过血脑屏障进入血液循环[17]。MBP 是中枢神经系统髓鞘的主要蛋白质，可维持神经元髓鞘结构和功能稳定性，当其中枢神经系统发生病变时，MBP 可进入脑脊液和血液[18]。本研究结果表明，观察组患儿血清 NSE、MBP、S100-β 水平显著低于对照组(P<0.05)。说明纳洛酮联合 EPO 能显著改善 HIE 中枢神经系统功能，促进神经元和神经胶质细胞的再生和修复。

tau 蛋白是一种主要表达于神经系统的微管相关蛋白，具有维持细胞骨架结构和促进轴突运输的功能，当神经元受损时，其可从微管上脱落，血清水平提高[19]。ACTA 属于转化生长因子-β超家族成员之一，具有抗炎活性和保护神经的作用，可修复间质细胞损伤[20]。TNF-α 是由单核巨噬细胞释放的一种细胞因子，可促进脑组织炎症损伤和脑水肿损伤。本研究结果表明，观察组血清 tau、ACTA、TNF-α 水平显著低于对照组(P<0.05)。说

明纳洛酮联合 EPO 能减轻机体炎症反应，改善脑水肿，减轻对神经元的损伤，促进脑细胞的修复和功能恢复。另外，2 组患儿后遗症发生率无统计学差异。提示两药联合安全可靠。

综上，纳洛酮联合 EPO 注射液治疗 HIE 的疗效显著，可有效改善患儿的神经系统功能，减少后遗症的发生率。

REFERENCES

[1] LI X H. Diagnosis and therapy of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborn infants in China [J]. J Appl Clin Pediatr(实用儿科临床杂志), 2010, 25(14): 1037-1039.

[2] DONG S Y, ZHOU C, ZHANG Q, et al. Treatment advance in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy [J]. Prog Anato Sci(解剖科学进展), 2017, 23(5): 514-517.

[3] CHENG X, ZHANG D. Effect of naloxone on the expressions of NPY, β-EP, NSE and inflammatory factors in neonates with neonatal hypoxic ischemic encephalopathy [J]. J Clin Med Pract(实用临床医药杂志), 2016, 20(7): 99-101.

[4] WANG Y J, PAN K L, ZHAO X L, et al. Therapeutic effects of erythropoietin on hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates [J]. Chin J Contemp Pediatr(中国当代儿科杂志), 2011, 13(11): 855-858.

[5] The Group of Neonatology, Chinese Pediatric Society, Chinese Medical Association. Diagnostic criteria for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. Chin J Pediatr(中国当代儿科杂志), 2005, 7(2): 97-98.

[6] YANG Q, LI C Z, LIU L L, et al. Predictive validity of Bayley scale of infant development-3rd edition-screening test in early term children [J]. Chin J Child Health Care(中国儿童保健杂志), 2018, 26(7): 729-732.

[7] ZHANG L, TANG J L. Conductive education early intervention on hypoxia ischemia encephalopathy infants and correlation analysis between peabody and Gesell scales [J]. Chin J Child Health Care(中国儿童保健杂志), 2015, 23(7): 730-732.

[8] 崔一帆, 肖绪武. 新生儿缺氧缺血性脑病产前相关高危因素的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(23): 4085-4088.

[9] LU X, JIANG H, ZHANG Y T. Progress in the pathogenesis of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. J Xinxiang Med Coll(新乡医学院学报), 2016, 33(10): 927-929.

[10] CHEN Y, TANG H W, WANG C X. Serum levels of beta-endorphine and changes in erythrocyte immunological function in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. J Clin Pediatr(临床儿科杂志), 2009, 27(3): 246-247.

[11] SHI Y J. Influence of Danshen injection combined with naloxone for treatment of neonates with hypoxic ischemic encephalopathy [J]. J Xinxiang Med Coll(新乡医学院学报), 2013, 30(7): 559-561.

[12] LOU Y J, SHI H, SHAN H J, et al. Clinical observation of naloxone hydrochloride combined with Danshen injection in the treatment of neo-natal hypoxic ischemic encephalopathy [J]. China Pharm(中国药房), 2016, 27(23): 3264-3266.

[13] QIAN D, JIANG Y C. Clinical analysis of erythropoietin with monosialotetrahexosylganglioside on hypoxic ischemic encephalopathy of newborn [J]. Clin Med China(中国综合临床), 2016, 32(3): 272-275.

[14] ZHANG J, HUANG R, HAO L, et al. Protective effect of erythropoietin on rats with hypoxicischemic brain injury and its mechanism [J]. Shandong Med J(山东医药), 2015, 55(17): 13-16.

[15] LIN Z P, CHEN L S, CHEN C X. Clinical analysis on erythropoietin in treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. Mater Child Health Care China(中国妇幼保健), 2014, 29(26): 4264-4265.

[16] YANG K Z, FANG G H, FENG S G, et al. Investigation on the relationship between the platelet parameter changes and hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. Mater Child Health Care China(中国妇幼保健), 2009, 24(6): 783-784.

[17] ZENG X S, HE L F. The diagnostic value of protein S100B and neurone specific enolase in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. Anhui Med J(安徽医学), 2015, 36(10): 1187-1189.

[18] XIONG Y Q, LU C D, HUANG H. Clinical significance of the serum NSE, MBP in cord blood and serum after birth in neonates with HIE [J]. Hainan Med J(海南医学), 2011, 22(11): 119-121.

[19] LU Y X, JIANG W, LIN Y, et al. Relationship of tau protein in serum with the severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and the neurodevelopmental prognosis [J]. Chin J Child Health Care(中国儿童保健杂志), 2015, 23(11): 1142-1146.

[20] AN L, ZHENG Y, SHI W, et al. Association of activin A with hypoxic-ischemic encephalopathy in asphyxiated neonates [J]. J Clin Pediatr(临床儿科杂志), 2009, 27(3): 243-245.

收稿日期：2018-09-30

(本文责编：李艳芳)