硫酸镁联合多巴胺治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床研究

杨丽娟,杨晓春,袁玉芳

(南京医科大学附属淮安市第一人民医院新生儿科,江苏 淮安 223300)

摘要:目的 探讨硫酸镁联合多巴胺对新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)的脑保护作用。方法 将60例患儿随机分为硫酸镁联合多巴胺组(D)、单用硫酸镁组(L)、生理盐水组(C)三组,同时设立正常对照组(N),分别测定各组入院时及入院后48 h、72 h和7天各时间点血清S100β蛋白、肌酸激酶脑型同工酶(CK-BB),并于治疗期间监测患儿呼吸、心率和血压的变化。结果 D组和L组患儿入院后48 h、72 h与7天时血S100β蛋白、CK-BB浓度增加明显小于C组($P<0.01$, $P<0.05$),D组患儿呼吸抑制、心率和血压变化的发生率明显低于L组。结论 硫酸镁联合多巴胺对HIE患儿有脑保护作用,同时减少了单用硫酸镁的不良反应。

关键词:硫酸镁;多巴胺;新生儿缺氧缺血性脑病

中图分类号:R722.1 **文献标志码**:A **文章编号**:1000-2065(2010)02-0118-03

Effects of magnesium sulfate combined with dopamine on hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates

YANG Lijuan, YANG Xiaochun, YUAN Yufang

(The Affiliated Huai'an First Hospital of Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu 223300, China)

Abstract: Objective To investigate the protective effect of magnesium sulfate combined with dopamine on the brain of neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). Methods 60 neonates with HIE were randomly divided into magnesium sulfate with dopamine group (D), magnesium sulfate alone group (L) and normal saline group (C) to contrast with the normal control group (N). Serum levels of creatine phosphokinase isoenzyme BB (CK-BB) and S-100β protein were observed in the 4 groups at different time points (admission and 48 h, 72 h and 7 days of hospitalization). The variations in respiration rate, heart rate and blood pressure were monitored during the treatment. Results Compared with group N, the increase in serum levels of CK-BB and S100β protein in groups D and L was evidently smaller than that in group C ($P<0.01$, $P<0.05$), and group D had a lower incidence of respiratory depression, variations in heart rate and blood pressure than group L. Conclusion Magnesium sulfate combined with dopamine significantly protects neonates with HIE from brain insult without the adverse reactions caused by the administration of magnesium sulfate alone.

Key words: magnesium sulfate; dopamine; hypoxic-ischemic encephalopathy

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是导致新生儿早期死亡和影响远期神经预后的重要疾病,发病机制十分复杂,临床治疗也颇多争议,尤其远期神经系统预后一直是困扰临床的棘手问题。尽管有关HIE防治的研究颇多,但目前仍未取得明显突破。最近我们用神经保护药硫酸镁联合中小剂量的多巴胺治疗HIE取得较好的临床效果,报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 我科新生儿监护病房(NICU)2006年9月-2008年12月收治的临床分度为中、重度的HIE[1]患儿60例,排除药物等因素引起新生儿抑制或心、肺、脑等先天畸形而致神经系统异常者;均为足月儿,胎龄37~42周,出生体重2.5~4.0 kg,均系生后6 h内转入NICU。

1.2 方法

1.2.1 分组与治疗方法 将60例患儿随机分为3组:硫酸镁联合多巴胺组(D)、生理盐水组(C)、单用硫酸镁组(L)。同时设立正常对照组(N)。D组在给予一般常规治疗,包括吸氧、镇静、降颅压、应用能量合剂等,于生后6 h内给予硫酸镁(25 mg/kg)联合多巴胺($5\ \mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$),5%葡萄糖溶液20 ml稀释后静脉输注,持续时间90 min,然后每隔

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

24 h相同剂量相同用法再重复使用 2次[2]。L组在给予一般常规治疗的基础上,仅加用硫酸镁,其用药时间、剂量以及用法同 D组。C组在给予一般常规治疗基础上于生后 6 h内予生理盐水 20 ml静脉输注,持续时间 90 min,然后每隔 24 h相同剂量相同用法再重复使用 2次。N组为同期本院产科正常新生儿。4组患儿出生体重、胎龄、性别经统计学处理差异无统计学意义,具有可比性;治疗组患儿临床分度经统计学处理差异无统计学意义。治疗过程中监测患儿呼吸、血压和心率。

1.2.2 检测方法 各组患儿入院时及入院后 48 h、72 h、7天采集空腹静脉血 2 ml所留取标本均立即置离心机离心 (1 000 r/min) 10 min后,留上清液 1 ml置 -20℃冰箱待测。肌酸激酶脑型同工酶 (CK-BB)药盒购自美国 Helena公司,采用配套的全自动生化仪进行结果分析;放射免疫法测定 S100β蛋白浓度,放免试剂盒购自瑞典 AB Sangtec Medica公司。实验操作严格按照说明书进行。

1.3 统计学处理 所有计量资料均以 $\bar{x}\pm s$表示,采用 SPSS 11.5软件进行单因素方差分析 (One-Way ANOVE),多个样本均数的两两比较采用多组间两两比较的 q检验,多个样本率的比较采用 Scheffe可信区间法。检验水准:$\alpha=0.05$。

2 结 果

2.1 各组血 CK-BB浓度的变化 L组、D组患儿入院后 48 h、72 h、7天血 CK-BB浓度明显低于 C组 ($P<0.01$, $P<0.05$);L组、D组和 C组明显高于 N组 ($P<0.01$);而 L组与 D组患儿血 CK-BB浓度无明显差异 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 治疗后不同时间各组 CK-BB水平比较 ($\bar{x}\pm s$ μg/L)

组别	入院时		48 h		72 h		7 d	
	n	CK-BB	n	CK-BB	n	CK-BB	n	CK-BB
N组	20	3.9±0.9	20	4.0±1.9	20	3.8±1.5	20	2.9±1.8
C组	20	6.7±2.6##	16	8.8±2.1##	15	12.6±4.8##	15	7.7±3.0##
L组	20	6.5±2.2##	17	7.5±1.9*##	17	8.0±2.8**##	16	5.9±1.6*##
D组	20	6.2±2.7##	19	7.7±3.3*##	19	7.9±5.8**##	17	6.0±1.2*##

与 C组比较:* $P<0.05$, ** $P<0.01$;与 N组比较:## $P<0.01$

2.2 各组血 S100β蛋白浓度的变化 L组、D组患儿入院后 48 h、72 h S100β蛋白浓度明显低于 C组 ($P<0.01$, $P<0.05$);L组、C组和 D组 S100β蛋白浓度各时点均明显高于 N组 ($P<0.01$);而 L组与 D组患儿血 S100β蛋白浓度无明显差异 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 治疗后不同时间各组 S100β蛋白水平比较 ($\bar{x}\pm s$ μg/L)

组别	入院时		48 h		72 h		7 d	
	n	S100β蛋白	n	S100β蛋白	n	S100β蛋白	n	S100β蛋白
N组	20	1.9±0.9	20	2.0±1.0	20	1.8±0.5	20	1.9±0.8
C组	20	5.7±2.6##	16	8.8±2.1##	15	15.6±4.8##	15	7.4±3.0##
L组	20	6.0±2.5##	17	6.6±3.2*##	17	8.7±5.4**##	16	6.2±1.3##
D组	20	6.1±2.7##	19	6.7±3.3*##	19	8.9±5.8**##	17	6.0±1.2##

与 C组比较:* $P<0.05$, ** $P<0.01$;与 N组比较:## $P<0.01$

2.3 患儿呼吸、心率和血压的变化 治疗期间,D组患儿 5例 5次出现呼吸抑制,4例 5次出现心率增快、血压降低;C组患儿 6例 8次出现呼吸抑制,3例 5次出现心率增快、血压降低;L组患儿 11例 13次出现呼吸抑制,10例 16次出现心率增快、血压降低。经统计学分析,C组与 D组不良反应发生率无明显差异 (可信区间包含 0),C组、D组与 L组比较均有明显差异 (可信区间不包含 0),说明硫酸镁联合多巴胺治疗 HIE,可以减少单用硫酸镁的不良反应。

3 讨 论

S100β蛋白是目前公认的检测早期缺氧缺血性脑损伤和判断预后的金标准[3-4],具有很高的敏感性和特异性,可作为判断和评估各种脑保护措施临床效果的一个重要的生化参考指标。CK-BB主要

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

存在于脑神经元和星形胶质细胞中，其活性升高仅与中枢神经系统损害有关，且与脑组织损伤严重程度呈正比[5]，窒息导致血脑屏障通透性发生改变，CK－BB从细胞内大量释放，致脑脊液内浓度增加，易透过受损的血脑屏障进入血中；因此，血清 CK－BB与其脑脊液浓度密切相关，可反映神经元和神经胶质细胞的损伤程度[6]。鉴于此，我们选择中重度 HIE患儿，通过监测血清的 S100β蛋白、CK－BB的浓度，进行药物疗效评价，同时予呼吸、心率、血压监测。

镁是人体必需的微量元素，可催化或激活机体多种酶系，尤其对神经、肌肉、心血管系统有重要影响。临床上有文献报道新生儿缺氧缺血性脑病患儿血清镁明显低于正常组，并且血镁缺乏程度与 HIE分度相关[7－8]。正常情况下，镁不易透过发育成熟的血脑屏障，而在围产期或缺氧缺血情况下，血脑屏障通透性增加，镁通过血脑屏障后，通过抑制 caspase－3 mRNA高表达，减少缺氧缺血后大脑皮质细胞凋亡，提供有效的神经保护作用[9－10]。但是中重度缺氧缺血性脑病患儿往往伴有心肌损伤，心排血量减少，心输出量降低，血压降低，脑部血液供应不足，而镁剂可引起呼吸抑制、心率和血压变化，加重缺氧缺血，因而限制了它在临床上的使用和推广。为减少该不良反应，本实验中还使用另一药物多巴胺，主要是利用小到中等剂量多巴胺 (每分钟 2～10 μg/kg)直接激动 β1受体及间接促使去甲肾上腺素自储藏部位释放，对心肌产生正性肌力作用，使心肌收缩力、心排血量增加，收缩压升高，并使冠状动脉血流得到改善，从而减轻或者避免单用硫酸镁引起的不良反应。本实验结果表明，硫酸镁联合多巴胺治疗组临床指标均明显好于对照组，且没有增加心率增快、低血压和呼吸抑制等不良反应的发生率，既保护了缺氧缺血后的脑细胞，又减少了单用硫酸镁可能存在的不良反应，同时由于这两种药物价格低廉，为临床治疗 HIE提供了一个非常实用、切实可行的新途径。

参考文献：

[1] 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.

[2] Ichiba H, Yokoi T, Tamai H, et al. Neurodevelopmental outcome of infants with birth asphyxia treated with magnesium sulfate [J]. Pediatr Int, 2006, 48(1): 70－75.

[3] LeMaire SA, Bhama JK, Schmittling ZC, et al. S100β correlates with neurologic complications after aortic operation using circulatory arrest [J]. Ann Thorac Surg, 2001, 71(6): 1913－1919.

[4] 姜志梅，胡丽娜，李晓捷. 胆红素脑病仔鼠血清肌酸激酶及其脑型同工酶的动态变化 [J]. 中国临床康复，2005, 9(7): 132－133.

[5] Inoue K, Ueno S, Fukuda A. Interaction of neuron－specific K^+－Cl^- cotransporter, KCC2, with brain－type creatine kinase [J]. FEBS Lett, 2004, 564(1－2): 131－135.

[6] 冀亚琦，阮新民，孙培吾，等. 体外循环中 S－100蛋白和神经元特异性烯醇化酶的变化及其与炎性细胞因子的关系 [J]. 中国胸心血管外科临床杂志，2004, 11(4): 248－251.

[7] 胡央波. 新生儿缺氧缺血性脑病血清镁离子水平的变化及临床意义 [J]. 现代实用医学，2004, 16(9): 534－535.

[8] Sameshima H, Ikenoue T. Effect of long－term, postasphyxial administration of magnesium sulfate on immunostaining of microtubule－associated protein－2 and activated caspase－3 in 7－day－old rat brain [J]. J Soc Gynecol Investig, 2002, 9(4): 203－209.

[9] 汤亚南，赵凤临，叶鸿瑁. 新生大鼠缺氧缺血后海马 casepase－3mRNA的表达及硫酸镁的神经保护机制研究 [J]. 中华儿科杂志，2003, 41(3): 212－214.

[10] Puka－Sundvall M, Hallin U, Zhu C, et al. NMDA blockade attenuates caspase－3 activation and DNA fragmentation after neonatal hypoxia－ischemia [J]. Neuroreport, 2000, 11(13): 2833－2836.

收稿日期：2009－09－28 **修回日期：**2010－01－12

本文编辑：李昕

声　明

本刊已入编《中国学术期刊 (光盘版)》，同时加入“中国知网 ”、“准普资讯 ”、“万方数据 ”、“首席医学网 ”、“台湾科学期刊数据库 (TEPS)”等，作者稿酬已一次付清。如不同意文章上网，请来函声明，本刊将做适当处理。

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net