

- [10] 朱红俊, 龚少愚, 魏慧渊, 等. 益气通阳利水法对慢性心力衰竭患者 B 型钠尿肽水平及生存率的影响[J]. 中医杂志, 2007, 48(10): 888-890.
- [11] 姚宏军. 心肾温补汤联合西药治疗慢性心力衰竭的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(10): 1131-1134.
- [12] 范增光, 杨建飞, 周亚滨. 益气温阳、活血利水法治疗慢性心力衰竭(心肾阳虚型)临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(10): 65-68.
- [13] 毛丽巧, 谢毅强, 周帆. 加味茯苓四逆汤治疗慢性心力衰竭临床研究[J]. 四川中医, 2018, 36(9): 54-58.
- [14] 张德贵, 贺建丽. 通阳法治疗冠心病不稳定型心绞痛临床观察[J]. 中国中医急症, 2013, 22(8): 1387-1388.
- [15] 宋婷婷, 王东海, 刘呈宇, 等. 温阳活血方治疗阳虚血瘀型冠心病心绞痛的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(6): 668-669.
- [16] 樊亚. 益气通阳散结汤联合西医常规治疗心绞痛 63 例[J]. 中医研究, 2016, 29(8): 35-37.
- [17] 张建昌, 曾远. 益气温阳通痹汤治疗劳力性心绞痛临床疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(6): 699-701.
- [18] 刘金凤, 汪艳丽, 徐利亚, 等. 益气通阳方治疗病态窦房结综合征临床观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(4): 10-12.
- [19] 谷宁飞, 李卫娜, 时英菊, 等. 温补心肾法治疗缓慢性心律失常 126 例临床观察[J]. 四川中医, 2015, 33(10): 121-123.
- [20] 葛雄, 甘受益, 李宾, 等. 温通生脉汤联合西医治疗病态窦房结综合征疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(28): 3147-3149.
- [21] 王永成, 豆娟娟, 马度芳, 等. 经方炙甘草汤合潜阳封髓丹对室性早搏患者自主神经失衡的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(5): 1881-1885.
- [22] 刘美华, 杨蓓, 平潜解郁止眩方治疗高血压病临床观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(8): 69-70.
- [23] 王亮友. 滋潜化痰汤联合西医常规对腹型肥胖者血压、血脂的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2014.
- [24] 曹方. 原明滋潜通脉汤对原发性高血压(阴虚阳亢证) Hcy、hs-CRP 的影响[D]. 太原: 山西中医学院, 2016.
- [25] 杨兴才, 韦红, 郑天虹, 等. 活血潜阳方对 H 型高血压病人血栓前状态和颈动脉粥样硬化指标的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(14): 1961-1965.

(收稿日期: 2019-01-10)

(本文编辑 王丽)

产前应用硫酸镁预防早产儿脑性瘫痪的研究进展

阴孟奇¹, 曹建国²



摘要: 脑性瘫痪尤其是儿童脑性瘫痪的致残、致死率较高, 给家庭、社会都带来极大负担。主要介绍了硫酸镁预防脑性瘫痪的机制、方案、疗效及其未来发展的趋势。

关键词: 脑性瘫痪; 早产儿; 硫酸镁; 脑损伤; 康复; 综述

中图分类号: R742.2 R272 **文献标识码:** A **doi:** 10.12102/j.issn.1672-1349.2019.06.014

脑性瘫痪(简称脑瘫)是一组持续存在的中枢性运动和姿势发育障碍、活动受限症候群, 这种症候群是由于发育中的胎儿或婴幼儿脑部非进行性损伤所致。脑性瘫痪的运动障碍常伴有感觉、知觉、认知、交流和行为障碍, 以及癫痫和继发性肌肉、骨骼问题。儿童脑性瘫痪是临床上引起致残和致死的常见因素, 不仅严重威胁身体健康和生命安全, 也给患儿家庭以及社会带来极大的经济负担。尽管围产期护理不断改进, 早产仍然经常发生, 早产儿脑损伤仍然是新生儿科医生中一个至关重要且尚未解决的问题。而这种脑损伤(即与早发性脑病有关的脑损伤, 包括白质损伤、脑室周围白

质软化、脑室内/脑实质内出血)与脑性瘫痪和神经行为发育障碍密切相关。目前临床上对儿童脑性瘫痪缺乏特殊治疗方法, 其中药物和康复训练是常见的治疗措施。随着围产医学的飞速发展, 早产儿尤其是极早早产儿的存活率明显增高, 所以对脑性瘫痪的预防显得尤为重要。

1 产前应用硫酸镁预防早产儿脑性瘫痪的流行病学证据

1995 年 Nelson 等^[1]通过病例对照研究首次提出孕妇产前硫酸镁治疗可保护其子代免于脑性瘫痪的发生。那时硫酸镁被广泛应用于抑制宫缩, 阻止早产随意发生, 并且用于预防先兆子痫妇女的癫痫发作。随后, 研究也证明产前给予硫酸镁可以使早产儿患脑性瘫痪的风险降低。2003 年, Crowther 等^[2]研究了 1 062 例澳大利亚马纳特的妊娠不到 30 周即将发生早产的孕妇, 与随机分配到安慰剂组的病人相比, 接受随机化硫酸镁治疗的孕妇分娩的早产儿 2 岁以前死产或

作者单位 1. 深圳市儿童医院 2017 级康复医学专业规培生(广东深圳 518038); 2. 深圳市儿童医院

通讯作者 曹建国, E-mail: caojgsz@126.com

引用信息 阴孟奇, 曹建国. 产前应用硫酸镁预防早产儿脑性瘫痪的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(6): 862-865.

死亡发生较少;运动功能障碍(2岁独立行走的能力)的发生率显著降低 3.4%。越来越多的临床流行病学证据表明,孕妇产前接受硫酸镁治疗能降低早产儿死亡率和脑性瘫痪发生率。在涉及 974 名儿童的 5 项病例对照研究中,脑性瘫痪发生率显著下降^[3]。最近的 1 项前瞻性观察研究指出产前暴露于硫酸镁与妊娠 33 周前出生的早产儿晚期磁共振诊断的小脑出血的减少相关^[4]。

2 产前硫酸镁预防脑性瘫痪的具体方案

2.1 适应证与禁忌证

来自多个国家共识委员会的指南建议产前使用硫酸镁进行早产儿神经保护^[5-6]。2012 年 7 月,美国妇产科医师学会(ACOG)发布了此用途的样本协议^[7],表明孕妇适应证“孕妇可能在 23~32 周,并且在 2~24 h 内即将分娩”,包括需要分娩的未足月胎膜早破(PPROM)、早产、严重胎儿生长受限(IUGR)(异常多普勒)病人以及需要分娩的绒毛膜羊膜炎病人,下限的设定(胎龄 23 周)主要是因为很多机构都会在妊娠 24 周开始新生儿复苏;禁忌证主要包括患有重症肌无力、肺动脉高压、II~IV 级心脏病、严重急性肺病和肾功能不全等孕妇。

2.2 剂量和疗程

Crowther 等^[8]的随机对照试验研究中,治疗方案为给予硫酸镁 4 g 静脉注射,然后进行维持输注 1 g/h 达 24 h。在 BEAM(Beneficial Effects of Antenatal Magnesium Trial)试验^[9]中,给予硫酸镁 6 g 静脉注射后 2 g/h 维持输注;在该试验中还提到了重复治疗,即如果维持治疗结束孕妇没有分娩,6 h 以后再次出现即将分娩,可以重新给予硫酸镁治疗。Bain 等^[10]指出目前所有公布的 RCT 报告的方案中,负荷剂量范围为 4~6 g,建议在大于 15~30 min 静脉注射给药。维持剂量为 1~2 g/h,直到出生或者使用长达 12~24 h。此外,个体参与者数据(IPD)荟萃分析发现不同的硫酸镁治疗方案,脑性瘫痪发病率无显著差异^[11]。但有研究显示,产前 12 h 内给药与产前 12 h 以上给药相比,前者分娩的新生儿脑性瘫痪发病率明显降低^[12]。一个 BEAM 试验的二次分析^[13]显示硫酸镁显著降低脑性瘫痪发生率,但仅限于非肥胖女性,这一发现表明剂量需要根据孕妇体重进行调整,需要更多研究来探索这种关联。

3 产前应用硫酸镁预防脑性瘫痪的可能机制

3.1 镁离子的基本代谢功能

产前使用硫酸镁预防脑性瘫痪的机制目前尚不清楚。细胞内参与了几种基本的代谢功能:①在大脑中,镁主要与三磷酸腺苷(ATP)等螯合剂结合,是超过 300 种酶促反应的辅助因子。②作为细胞膜稳定剂有助于糖酵解和氧化磷酸

化,还参与蛋白质合成、DNA 聚集和 RNA 的合成、神经肌肉兴奋性和神经传导^[14]。在中枢神经系统,镁是烟碱型乙酰胆碱受体、G 蛋白偶联乙酰胆碱受体、N-甲基-D-天冬氨酸谷氨酸受体、 β -肾上腺素能受体、L 型钙通道和 Na^+ - K^+ 腺苷三磷酸酶必不可少的成分。通过这些角色,镁在细胞死亡和发育过程中占据关键位置。

60% 的镁储存在骨骼中,20% 储存在肌肉中,20% 储存在软组织中。镁主要以电离状态存在(60%)。2017 年发表的系统评价^[15]发现新生儿出生时血液中镁的水平与母亲怀孕期间的镁的水平相似,但通常在生命第 1 周时增加,由此可见镁可以通过胎盘。血清镁浓度高达 2.0 mmol/L 时新生儿似乎耐受良好。先兆子痫妇女的硫酸镁清除率下降,这直接影响镁水平。体质指数对镁水平有重要影响,肥胖女性(特别是 $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$)可能会达到亚治疗镁水平^[16]。新生儿生命最初 24 h 内的镁水平和母亲接受硫酸镁总剂量之间有显著相关性^[17-18]。

3.2 硫酸镁的脑保护作用机制

镁的神经保护作用可能是多种机制参与的。在体外和体内的炎症、缺氧缺血、兴奋毒性动物模型中,新生大鼠脑部病变已经显示出镁可以防止内皮细胞、神经元、星形胶质细胞的死亡以及少突胶质细胞前体和突触的功能障碍。在大鼠实验中,局灶性脑缺血之前给予硫酸镁可显著减少梗死面积^[19]。硫酸镁还可以减少由脊髓内注射 N-甲基-D-天冬氨酸或脑内注射鹅膏蕈氨酸诱导的脑受损的面积并减少缺氧缺血后神经细胞凋亡。在小鼠中,硫酸镁可以防止由皮质内注射鹅膏蕈氨酸或缺氧缺血引起的长期感觉运动改变^[20-21]。此外,已证明硫酸镁可以减少缺血或炎症后再灌注期间自由基和促炎细胞因子白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 的产生^[22]。镁的抗炎特性在新生儿的体外脐血单个核细胞中也被观察到。研究表明母亲产前接受硫酸镁治疗后,早产新生儿脐血中的脑源性神经营养因子相应提高^[22]。镁作为非竞争性的 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂附着在 N-甲基-天冬氨酸上的谷氨酸受体上的内通道部位,诱导增强突触前腺苷受体,或非竞争性阻断电压门控钙通道^[23]。缺镁会增加内皮细胞一氧化氮的产生,从而促进内皮功能障碍^[24],这可能涉及减少钙流入和吞噬细胞活化、抑制神经递质释放或抑制核因子 kappa B。但也有人指出在小鼠幼仔的皮质切片中,硫酸镁对脑血管生成有剂量依赖性的有害作用,硫酸镁的剂量增加(未实现使用人体协议)诱导大脑低灌注,并影响皮质血管生成和内皮细胞存活^[25]。

4 不良反应

4.1 对孕产妇的影响 产前应用硫酸镁尚没有发现对孕产妇有严重影响,但会有一些轻微的不良反应。**Bain** 等^[26] 研究指出产前应用硫酸镁与孕产妇严重结局如死亡、心脏或呼吸停止和入住重症监护室无关。这些数据与 RCT 和荟萃分析的结果是一致的。然而,有研究显示接受产前硫酸镁应用的孕产妇发生轻微不良反应的风险会增加。低血压、心动过速、呼吸抑制、注射部位不适、嗜睡、头痛、头晕、口干或口渴、视力模糊发生的风险增加了 1 倍;恶心呕吐、潮红、出汗的风险增加了 5 倍;瘙痒、刺痛和肌肉无力发生的风险是原来的 15 倍。但这些影响是短暂的,治疗停止后很快消失。给药剂量减少可以减少这些不良反应的发生,与较高剂量方案相比(5 g/4 h),低剂量方案(2 g/3 h)显著减少了由于副作用引起的治疗停止。另外,延长负荷剂量的持续时间为 20 min~60 min,可以减少潮红,但对其他不良反应没有影响^[27]。母体低体质指数也可能影响不良反应的发生。

4.2 对新生儿的影响 1 项荟萃分析结果显示,产前应用硫酸镁对新生儿没有任何不良后果,包括呼吸窘迫综合征、需要机械通气,或坏死性小肠结肠炎^[28]。但 **Rattray** 等^[29] 研究显示,产前硫酸镁给药后,极低出生体重儿有较高的自发性肠穿孔发生率,其原因可能是,在这项单中心回顾性研究中,首先包括 6 g 的负荷剂量和维持剂量 2 g/h。而 **Suply** 等^[30] 发现在安慰剂组中自发性肠穿孔的发生率比平时更高。这种不利影响没有在其他随机对照试验或荟萃分析中报告,因此,可能不代表当前硫酸镁应用方案。

Nunes 等^[31] 指出,产前硫酸镁给药不影响新生儿重要参数,如心率和呼吸频率、温度、氧饱和度和血糖。**James** 等^[32] 发现,产前硫酸镁输注后 1 d,新生儿超声心动图血流动力学参数显示在 <29 周胎龄的早产儿会有较低的全身血管阻力和较高的心肌功能。2 项荟萃分析显示,产前应用硫酸镁不会改善新生儿 5 min 的 Apgar 评分 <7 的情况。**Drassinower** 等^[33] 研究中,硫酸镁和安慰剂组插管率、胸外按压、低血压或机械通气等方面差异无统计学意义。这些研究都支持产前使用硫酸镁在短期内对新生儿是安全的。

5 展望

已证明产前应用硫酸镁在降低脑性瘫痪患病率方面的效用。多个国家以及世界卫生组织已推荐产前给胎龄 23~32 周即将发生早产风险的孕妇使用硫酸镁。有关不同治疗方案之间神经保护作用的比较目前较少,有待通过进一步研究来优化硫酸镁治疗方案,或者

通过监测母体镁的水平,优化其脑保护作用,或减轻副反应。硫酸镁预防脑性瘫痪的作用机制目前尚不清楚,而且多数都在动物研究方面,有待对其具体作用机制进行更深入的研究。

参考文献:

- [1] NELSON K B, GREYER J K. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants? [J]. *Pediatrics*, 1995, 95: 263-269.
- [2] CROWTHER C A, HILLER J E, DOYLE L W, *et al*. Effect of magnesium sulfate given for neuro protection before preterm birth: a randomized controlled trial [J]. *J Am Med Assoc*, 2003, 290: 2669-2676.
- [3] WOLF H T, HEGAARD H K, GREISEN G, *et al*. Treatment with magnesium sulphate in preterm birth: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2012, 32: 135-140.
- [4] GANO D, HO M L, PARTRIDGE J C, *et al*. Antenatal exposure to magnesium sulfate is associated with reduced cerebellar hemorrhage in preterm newborns [J]. *J Pediatr*, 2016, 178: 68-74.
- [5] MAGEE L, SAWCHUCK D, SYNNE S A, *et al*. SCOG clinical practice guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2011, 33(5): 516-529.
- [6] ACOG Committee on Obstetric Practice, No. 455. Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection [J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 115(3): 669-671.
- [7] http://www.acog.org/About_ACOG/ACOG_Districts/District_XI//media/Districts/District%20XI/20120710NeuroprotectionLtr.pdf Accessed 25.03.13.
- [8] CROWTHER C, HILLER J, DOYLE L, *et al*. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2003, 290(20): 2669.
- [9] ROUSE D J, HIRTZ D G, THOM E, *et al*. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy [J]. *N Eng J Med*, 2008, 359(9): 895-905.
- [10] BAIN E, MIDDLETON P, CROWTHER C A. Different magnesium sulphate regimens for neuroprotection of the fetus for women at risk of preterm birth [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 2(2): CD009302.
- [11] CROWTHER C A, MIDDLETON P F, VOYSEY M, *et al*. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis [J]. *PLoS Med*, 2017, 14: e1002398.
- [12] TURITZ A L, TOO G T, GYAMFI-BANNERMAN C. Proximity of magnesium exposure to delivery and neonatal outcomes [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2016, 215(4): 508.
- [13] VILCHEZ G, DAI J, LAGOS M, *et al*. Maternal side effects & fetal neuroprotection according to body mass index after magnesium sulfate in a multicenter randomized controlled trial [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31: 178-183.
- [14] HERROEDER S, SCH E, ONHERR M E, HERT S G D, *et al*. Magnesium-essentials for anesthesiologists [J]. *Anesthesiology*, 2011,

- 114(4):971-993.
- [15] RIGO J,PIELTAIN C,CHRISTMANN V, *et al* .Serum magnesium levels in preterm infants are higher than adult levels:a systematic literature review and meta-analysis[J].Nutrients,2017,9(10):1125.
- [16] TUDELA C M,MCINTIRE D D,ALEXANDER J M.Effect of maternal body mass index on serum magnesium levels given for seizure prophylaxis[J].Obstet Gynecol,2013,121:1110.
- [17] BORJA-DEL-ROSARIO P,BASU S K,HABERMAN S, *et al* .Neonatal serum magnesium concentrations are determined by total maternal dose of magnesium sulfate administered for neuroprotection[J].J Perinat Med,2014,42(2):207-211.
- [18] ROETH A A,MILLE M.Prenatal therapy with magnesium sulfate and its correlation with neonatal serum magnesium concentration[J].American Journal of Perinatology,2018,35(2):170-176.
- [19] MARINOV M B,HARBAUGH K S,HOOPES P J, *et al* .Neuroprotective effects of preischemia intraarterial magnesium sulfate in reversible focal cerebral ischemia[J].J Neurosurg,1996,85:117-124.
- [20] DAHER I,LE DIEU-LUGON B,DOURMAP N, *et al* .Magnesium sulfate prevents neurochemical and long-term behavioral consequences of neonatal excitotoxic lesions: comparison between male and female mice[J].Journal of Neuropathology & Experimental Neurology,2017,76(10):883-897.
- [21] PAZAITI A,SOUBASI V,SPANDOU E, *et al* .Evaluation of long-lasting sensorimotor consequences following neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats: the neuroprotective role of MgSO₄[J].Neonatology,2009,95(1):33-40.
- [22] BACHNAS M A,MOSE J C,EFFENDI J S, *et al* .Influence of antenatal magnesium sulfate application on cord blood levels of brain-derived neurotrophic factor in premature infants[J].Journal of Perinatal Medicine,2014,42(1):129-134.
- [23] CHO G J,HONG H R,HONG S C, *et al* .The neuroprotective effect of magnesium sulfate in preterm fetal mice[J].Journal of Perinatal Medicine,2015,43(5):537-543.
- [24] ZHELTOVA A A,KHARITONOVA M V,IEZHITSA I N, *et al* .Magnesium deficiency and oxidative stress:an update[J].Biomedicine,2016,6(4):20.
- [25] LECUYER M,RUBIO M,CHOLLAT C, *et al* . Experimental and clinical evidence of differential effects of magnesium sulfate on neuroprotection and angiogenesis in the fetal brain[J].Pharmacol Res Perspect,2017,5(4):e00315.
- [26] BAIN E S,MIDDLETON P F,CROWTHER C A.Maternal adverse effects of different antenatal magnesium sulphate regimens for improving maternal and infant outcomes: a systematic review[J].BMC Pregnancy and Childbirth,2013,13:195.
- [27] BAIN E S,MIDDLETON P F,YELLAND L N, *et al* .Maternal adverse effects with different loading infusion rates of antenatal magnesium sulphate for preterm fetal neuroprotection:the IRIS randomised trial[J].BJOG,2014,121(5):595-603.
- [28] ZENG X,XUE Y,TIAN Q, *et al* .Effects and safety of magnesium sulfate on neuroprotection[J].Medicine,2016,95(1):e2451.
- [29] RATTRAY B N,KRAUS D M,DRINKER L R, *et al* .Antenatal magnesium sulfate and spontaneous intestinal perforation in infants less than 25 weeks gestation[J].Journal of Perinatology,2014,34(11):819-822.
- [30] SUPLY E,LECLAIR M D,NEUNLIST M, *et al* .Spontaneous intestinal perforation and necrotizing enterocolitis: a 16-year retrospective study from a single center[J].Eur J Pediatr Surg,2015,25:520-525.
- [31] NUNES R D,SCHUTZ,F D,TRAEBERT J L.Association between the use of magnesium sulfate as neuroprotector in prematurity and the neonatal hemodynamic effects[J].The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine,2018,31(14):1900-1905.
- [32] JAMES A T,CORCORAN J D,HAYES B, *et al* .The effect of antenatal magnesium sulfate on left ventricular afterload and myocardial function measured using deformation and rotational mechanics imaging[J].Journal of Perinatology,2015,35(11):913-918.
- [33] DRASSINOWER D,FRIEDMAN A M,LEVIN H, *et al* .Does magnesium exposure affect neonatal resuscitation [J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology,2015,213:1-5.

(收稿日期:2019-01-21)

(本文编辑 王丽)