

状态时,会诱发高碳酸血症的产生,会通过多种方式诱导多种炎症因子,例如 TNF- α 、IL-18 作用于巨噬细胞来增加纤维蛋白原细胞活化表达,加剧血小板的增加金额聚集,降低血流速度,甚至肺动脉高压形成,最后肺循环中形成栓塞^[11]。本文研究显示:两组在治疗前无差异($P>0.05$),治疗后两组的 TNF- α 、IL-18 和 IL-6 的水平明显少于治疗前,抗凝组上述指标低于常规组($P<0.05$)。两组患者不良反应例如瘀斑、血小板数量增加等现象无差异性,服药后可自行消失并缓解。TNF- α 、IL-18 和 IL-6 等炎症因子水平升高会增加不良反应发生率。文倩等人^[12]的研究表明华法林钠片可以明显降低 COPD 患者血清中 TNF- α 、IL-18 和 IL-6 表达水平,改善气管炎症。华法林钠片对于 COPD 疾病,王虹娟^[13]研究表明华法林钠片会减少患者巨噬细胞内的 TNF- α 、IL-18 和 IL-6 的分泌和表达,从而改善患者病情。这与本文研究结果相似。

综上所述:COPD 患者口服抗凝药物可以明显降低血清中 TNF- α 、IL-18 和 IL-6 炎症因子的水平,可能因此改善患者肺循环,明显改善 COPD 的临床疗效,且此类药物价格便宜,用法简单,值得临床推广。

【参考文献】

[1] 申永春,文富强.2018 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议更新解读[J].中国实用内科杂志,2018,38(5):65~67.
[2] 史燕,方英,李云娜,等.慢性阻塞性肺疾病合并肺部真菌感染的危险因素分析及护理对策[J].中华全科医学,2018,33(11):55~58.
[3] Kourlaba G, Hillas G, Vassilakopoulos T, et al. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in greece[J]. Applied Health Economics and Health Policy,

2019, 17(1):111~121.
[4] 陈颖,石赞,陈燕蓉,等.稳定期慢性阻塞性肺疾病患者外周血 T 淋巴细胞活化标志物表达水平的研究[J].临床和实验医学杂志,2018,4(12):33~35.
[5] 喻益勇.参麦注射液联合 BiBap 无创呼吸机对慢性阻塞性肺疾病并 II 型呼吸衰竭患者血氧浓度及高凝血状态的影响[J].血栓与止血学,2017,23(5):817.
[6] 邢春蕊,陈应奇,李乐雯,等.噻托溴铵联合沙美特罗及丙酸氟替卡松对老年稳定期慢性阻塞性肺疾病患者血清炎症因子水平的影响[J].中国药业,2018,27(8):36~39.
[7] 梁杨丽,毛兵.稳定期慢性阻塞性肺疾病患者血浆及诱导痰中炎症因子水平变化[J].中华实用诊断与治疗杂志,2018,32(11):53~56.
[8] 赵丽格,闫佳强,李富东,等.COPD 稳定期患者以噻托溴铵联合舒利迭治疗的效果分析[J].国际医药卫生导报,2018,24(12):1849.
[9] 唐凤敏,徐红冰.使用华法林抗凝的肺栓塞患者出血与止血治疗矛盾的处理方法[J].中国药房,2016,27(20):2858~2861.
[10] 宋淑范,辛平.炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-18 对慢性阻塞性肺疾病模型小鼠肺癌生长及转移的影响[J].临床与病理杂志,2017,37(11):23~25.
[11] 梁章荣,李旷怡,陈景利,等.肿瘤坏死因子 α 和白介素 8 对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的诊断价值[J].实用心脑血管病杂志,2017,9(4):131~133.
[12] 文倩,陈春玲,杨淑群,等.华法林抗凝治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的可行性及安全性观察[J].海南医学,2018,33(220):330~345.
[13] 王虹娟,刘鑫,曹永宏,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者炎症介质与凝血状态相关性研究[J].国际检验医学杂志,2017,3(12):77~81.

【文章编号】1006-6233(2020)01-0097-05

盐酸纳美芬联合鼠神经生长因子对新生儿缺血缺氧性脑病的效果及对其脑电图背景活动和预后的影响

丁丽丽, 王 军

(江苏省徐州市儿童医院神经科, 江苏 徐州 221000)

【摘要】目的:探讨盐酸纳美芬联合鼠神经生长因子(mNGF)对新生儿缺血缺氧性脑病(HIE)的效果,并分析对其脑电图背景活动、预后的影响。**方法:**选取104例新生儿HIE作为受试者,按简单随机化方法分为常规组和联合组,常规组均给予基础支持+mNGF,联合组均给予基础支持+mNGF+盐酸纳美芬。对比治疗前后脑电图背景活动变化,临床疗效,药物不良反应及后遗症。**结果:**两组基线资料对比均无统计学差异($P>0.05$);治疗后两组电静息、爆发-抑制、低电压、弥漫性 \bar{O} 波、单一节律放电发生率均显著降低($P<0.05$),且治疗后联合组上述脑电异常活动发生率均明显低于常规组($P<0.05$);联合组总有效率为88.00%,明显高于常规组的70.00%($P<0.05$);两组各项药物不良反应发生率、总药物不

不良反应发生率对比均未见统计学差异($P>0.05$);联合组癫痫和总预后不良发生率分别为4.00%和4.00%,明显低于常规组的14.00%和16.00%($P<0.05$)。结论:对新生儿HIE采用盐酸纳美芬联合mNGF可显著改善脑电活动,获得理想疗效,安全可靠,且还可有效减少不良预后。

【关键词】 新生儿; 缺血缺氧性脑病; 盐酸纳美芬; 鼠神经生长因子; 脑电图背景活动
【文献标识码】 A 【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2020.01.023

Effect of Nalmefene Hydrochloride Combined with Mouse Nerve Growth Factor in Newborns with Hypoxic Ischemic Encephalopathy and Its Influence on Background Electroencephalogram Activity and Prognosis

DING Lili, WANG Jun

(Xuzhou Children's Hospital, Jiangsu Xuzhou 221000, China)

【Abstract】 Objective: To explore the effect of Nalmefene hydrochloride combined with mouse nerve growth factor (mNGF) in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy (HIE), and to analyze on its influence on background electroencephalogram activity and prognosis. Methods: 104 cases of neonatal HIE were selected as subjects and divided into routine group and combined group by simple randomization method. The routine group was given basic support and mNGF therapy. The combined group was given basic support + mNGF + Nalmefene hydrochloride. Background electroencephalogram activity changes before and after treatment, clinical effect, drug adverse reactions and sequel were compared. Results: There was no significant difference in baseline data between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the incidences of resting, burst-suppression, low voltage, diffuse americium wave and single-rhythm discharges in the two groups decreased significantly ($P<0.05$). After treatment, the incidences of abnormal electroencephalogram activity in the combined group were significantly lower than those in the routine group ($P<0.05$). The total effective rate was 88.00% in the combined group, which was significantly higher than that of 70.00% in the routine group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of every drug adverse reaction and total drug adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). The incidences of epilepsy and total poor prognosis in the combined group were 4.00% and 4.00%, respectively, which were significantly lower than those of 14.00% and 16.00% in the routine group ($P<0.05$). Conclusion: Nalmefene hydrochloride combined with mNGF for neonatal HIE can significantly improve electroencephalogram activity, achieve ideal effect, safety and reliability, and effectively reduce adverse prognosis.

【Key words】 Newborns; Hypoxic ischemic encephalopathy; Background electroencephalogram activity; Nalmefene hydrochloride; Mouse nerve growth factor

新生儿缺血缺氧性脑病(HIE)是围产期常见的一种脑损害,主要由于围分娩期多种原因导致的脑组织缺血缺氧所致。据统计,新生儿死亡占5岁以下儿童和新生儿死亡者的41%,其中死于窒息与产伤者占比约23%,且产伤可导致新生儿残疾甚至终生不愈。而HIE是新生儿其后伤残的主要病因,对家庭和个人的发展均可产生严重的不良影响。新生儿HIE若得不到及时有效的治疗,不仅可发展为癫痫,甚至可能会出现智力障碍、中枢性视听障碍等严重不良预后,且存在高死亡风险,需引起高度重视^[1,2]。鼠神经生长因子(mNGF)是目前临床上常用的一种新生儿HIE治疗药物,可保护脑组织;盐酸纳美芬是一种高选择性和特异性阿片受体拮抗剂,已被证实有脑保护作用^[3]。新生

儿HIE存在不同程度的脑电活动异常,但关于2种药物联用对新生儿HIE脑电活动及预后的影响尚鲜有报道。鉴于此,本研究特尝试在支持治疗的基础上将盐酸纳美芬与mNGF联合应用,并进行对照试验探讨该方案对新生儿HIE脑电活动、预后的影响,观察其有效性与安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料:选取医院2016年7月至2018年7月收治的104例新生儿HIE展开临床研究,按照简单、随机化方法分为常规组与联合组。纳入标准:①均符合新生儿HIE诊断标准,即有明确的导致胎儿宫内窘迫的产科病史和胎儿宫内窘迫表现(胎心率持续至少5min<1000次/min,羊水3度污染)或分娩期间有明显

窒息病史, 出生时重度窒息(出生 1min Apgar 评分 ≤ 3 分, 出生 5min Apgar 评分 ≤ 分, 出生即刻脐动脉 pH 值 ≤ 7), 出生后不久即出现意识改变、肌张力改变、原始反射异常等神经系统症状, 持续时间 ≥ 24h, 部分严重者可伴有惊厥、瞳孔改变等症状, 前囟张力增高; ②家属均对本研究知情同意。排除标准: ①合并宫内感染、先天性发育畸形、遗传代谢性疾病等; ②存在外伤所致的脑损伤; ③伴有呼吸系统、消化系统等疾病; ④伴有颅内出血者。剔除标准: ①研究期间主动放弃治疗者;

②中转至上级医院接受治疗者。本次研究经医院伦理委员会审批。本组 104 例受试者中共有男 53 例、女 51 例, 分娩孕周 37~42 周, 平均(40.10±1.71)周, 出生日龄 2h~6h, 平均(3.09±0.45)h, 出生体质量 1870~4220g, 平均(2435.83±113.85)g, 严重程度: 轻度: 34 例、中度 42 例、重度 28 例, 病因: 宫内呼吸窘迫 60 例、娩出时严重窒息 40 例。两组基线资料对比均无统计学差异(P>0.05), 见表 1。

表 1 基线资料对比

组别	例数	男/女	分娩孕周	出生日龄	出生体质量 轻/中/重	宫内窘迫/ 娩出时严重窒息
联合组	50	27/23	40.11±1.65	3.11±0.45	2432.83±110.07	16/22/12 29/21
常规组	50	25/25	40.09±1.72	3.08±0.42	2436.75±112.80	18/20/12 31/19
χ ² /t/Z		0.160 0.059	0.345	0.176	0.223	0.306
P		0.689 0.953	0.731	0.861	0.687	0.582

1.2 方法: 常规组均给予基础支持+mNGF, ①基础支持治疗: 包括吸氧、控制颅内压、改善呼吸循环、止惊、稳定内环境、应用脑细胞活化剂、亚低温疗法等; ②mNGF: mNGF(未名生物医药有限公司, 国药准字 S20060052, 30μg/瓶) 30μg 肌肉注射, 每天 1 次, 持续 1 周。联合组均给予基础支持+mNGF+盐酸纳美芬: ①基础支持与 mNGF 的治疗方法均完全相同; ②盐酸纳美芬: 盐酸纳美芬(灵宝市豫西药业有限责任公司, 国药准字 H20080816, 1mL: 0.1mg 纳美芬) 静脉推注, 剂量为 0.1mg/次, 每天 1 次, 连用 1 周。

1.3 观察指标: ①对比两组治疗前后脑电活动, 所有患儿均于治疗前后采用日本光电 4418 型脑电图机进行脑电图检查, 以观察脑电活动变化, 首先按照国际电极安装法^[4]进行单双极导联连接, 记录觉醒-动态睡眠-静态睡眠周期的全过程, 首次描记在入院后立即进行, 末次描记在治疗后进行, 每次描记时间为 30~45min, 脑电活动异常状态包括电静息、爆发-抑制、低电压、弥漫性 θ 波、单一节律放电等; ②对比临床疗效, 将治疗后意识清醒、惊厥症状基本消失、肌张力原始反射显著恢复、呼吸平稳、前囟张力基本恢复正常、瞳孔光反应灵敏、脑电活动基本完全恢复正常、临床症状显著减轻者记为显效; 将治疗后意识状态好转、惊厥

症状有所减轻、肌张力原始反射有所恢复、呼吸状态改善、前囟张力有所恢复、瞳孔光反应好转、脑电活动好转、临床症状减轻者记为有效; 将治疗后未达到上述有效标准甚至病情恶化者记为无效; 总有效率=(显效+有效)/本组总例数×100.00%; ③对比药物不良反应, 基础支持+mNGF 常见药物不良反应有循环障碍、血小板减少、低氧血症等; 盐酸纳美芬常见药物不良反应有心动过缓、震颤等; ④后遗症预后: 均随访 6 个月, 统计癫痫、运动障碍、智力障碍、中枢性视听障碍、多动症的发生率。

1.4 统计学分析: 采用 SPSS25.0 软件, 计量资料以(̄x ±s)描述, 以 t 检验; 计数资料以 n(%)描述, 以检验, 若理论频数 T 为 1~5 需校正, 若理论频数 T 为 0 需采用 Fisher's 精确检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后脑电活动对比: 联合组和常规组治疗期间各有 2 例出现危象, 中转至上级医院治疗, 剔除本研究。治疗后两组电静息、爆发-抑制、低电压、弥漫性 θ 波、单一节律放电发生率均显著降低(P<0.05), 且治疗后联合组上述脑电异常活动发生率均明显低于常规组(P<0.05), 见表 2。

表2 两组治疗前后脑电活动对比 n(%)

组别	例数	治疗前					治疗后				
		电静息	爆发-抑制	低电压	弥漫性 δ 波	单一节律放电	电静息	爆发-抑制	低电压	弥漫性 δ 波	单一节律放电
联合组	50	18(36.00)	16(32.00)	20(40.00)	15(30.00)	14(28.00)	2(4.00)**	1(2.00)**	2(4.00)**	0(0.00)**	0(0.00)**
常规组	50	17(34.00)	17(34.00)	18(36.00)	17(34.00)	15(30.00)	9(18.00)*	8(16.00)*	9(18.00)*	6(12.00)*	6(12.00)*

注:治疗前后相比较,* $P<0.05$;与常规组相比较,# $P<0.05$

2.2 临床疗效对比:与常规组比较,联合组总有效率显著提高,有统计学差异($P<0.05$),见表3。

表3 临床疗效对比 n(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
联合组	50	24(48.00)	20(40.00)	6(12.00)	44(88.00)#
常规组	50	19(38.00)	16(32.00)	15(30.00)	35(70.00)

注:与常规组相比较,# $P<0.05$

2.3 药物不良反应对比:两组各项药物不良反应发生率对比均未见统计学差异($P>0.05$),且联合组总药物不良反应发生率为14.00%,与常规组的8.00%对比差异无统计学意义($P>0.05$),见表4。

表4 药物不良反应对比 n(%)

组别	例数	循环障碍	血小板减少	低氧血症	心动过缓	震颤	总药物不良反应
联合组	50	0(0.00)	2(4.00)	1(2.00)	2(4.00)	1(2.00)	6(12.00)
常规组	50	1(2.00)	1(2.00)	2(4.00)	0(0.00)	0(0.00)	4(8.00)

2.4 后遗症对比:联合组有1例癫痫合并运动障碍、1例癫痫合并智力障碍;对照组有4例癫痫、1例癫痫合并运动障碍、1例癫痫合并运动障碍合并智力障碍、1例癫痫合并中枢性视听障碍、1例多动症。两组均无死亡。联合组癫痫、运动障碍、总预后不良发生率均低于常规组($P<0.05$),见表5。

表5 后遗症对比 n(%)

组别	例数	癫痫	运动障碍	智力障碍	中枢性视听障碍	多动症	总预后不良
联合组	50	2(4.00)	1(2.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(4.00)#
常规组	50	7(14.00)	2(4.00)	1(2.00)	1(2.00)	1(2.00)	8(16.00)

注:与常规组相比较,# $P<0.05$

3 讨论

新生儿HIE可伴有不同程度的脑电活动异常^[5]。有研究发现^[6],部分病情严重的新生儿HIE癫痫、多动症、运动障碍、智力障碍等预后不良的发生风险高。因此临床上针对新生儿HIE治疗期间应注重改善其脑电活动,改善预后。

本次研究显示,联合组治疗后异常脑电活动发生率均明显下降,且均明显低于常规组,可知对新生儿

HIE在基础治疗、mNGF的基础上联合盐酸纳美芬治疗可显著改善脑电活动;联合组总有效率高于常规组,可知盐酸纳美芬治疗新生儿HIE可增强效果。新生儿HIE的基础治疗可控制临床症状,稳定生命体征。mNGF属于神经保护剂和营养剂,可促进神经细胞生长,对神经再生和神经元功能的恢复也有积极的促进作用。国内外研究学者均主张在神经营养的基础上联合其它新型药物治疗^[7,8],以获得理想的成效。盐酸纳

美芬属于新型内源性吗啡受体拮抗剂,能与 μ 、 κ 、 δ 等多种类型阿片受体相结合,阻断内源性阿片肽与外周及中枢神经的阿片受体相结合,减轻甚至解除内源性阿片肽对脑血管的抑制作用,控制氧自由基、一氧化氮和炎性介质的产生,改善局部微循环。盐酸纳美芬在新生儿 HIE 中应用也有助于改善细胞能量代谢状态,纠正细胞内离子紊乱,减轻脑损伤,并且还可减少缺血缺氧诱导的毒素释放量,促进神经功能恢复。乔健等人报道显示^[9],在新生儿 HIE 治疗中应用盐酸纳美芬,可显著改善脑损伤相关因子水平。另外,盐酸纳美芬在新生儿 HIE 治疗中应用还可阻断应激反应,解除心血管系统被抑制的状态,增强心肌收缩力,提高心输出量,从而有利于增加脑血流灌注,并且对损伤的神经组织再生也有积极的促进作用,因而可发挥理想的疗效。本研究将盐酸纳美芬与 mNGF 联合应用于新生儿 HIE 治疗中发现脑电活动状态显著改善,提示该方案可有效改善脑电生理活动,且疗效理想。此外,本研究还显示,联合组总药物不良反应发生率与常规组相近,可知该方案具有安全性和可靠性。在本研究关于两组预后的对比结果中显示,联合组癫痫及总预后不良发生率显著低于常规组,可知盐酸纳美芬联合 mNGF、基础支持治疗可显著改善新生儿 HIE 的预后,尤其是对癫痫的发生风险有良好的控制作用。

综上所述,在新生儿 HIE 实施基础支持治疗的同时联合应用盐酸纳美芬与 mNGF 可显著改善脑电活动,疗效理想且具有安全性,癫痫及总预后不良的发生风险也可得到显著控制。

【参考文献】

[1] Nemati H, Karimzadeh P, Fallahi M. Causes and factors as-

sociated with neonatal seizure and its short-term outcome: a retrospective prognostic cohort study[J]. Iran Child Neurol, 2018, 12(3):59~68.

- [2] Copeland H, Newcombe J, Yamin F, et al. Role of negative pressure wound care and hyperbaric oxygen therapy for sternal wound infections after pediatric cardiac surgery [J]. World Pediatr Congenit Heart Surg, 2018, 9(4):440~445.
- [3] 尹丽敏,李明,茹彩旺.盐酸纳美芬治疗足月新生儿缺氧缺血性脑病效果观察[J].中国乡村医药,2016,23(6):17~18.
- [4] Carreras N, Alsina M, Alarcon A, et al. Efficacy of passive hypothermia and adverse events during transport of asphyxiated newborns according to the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy[J].Pediatr (Rio J), 2018, 94(3):251~257.
- [5] Arnaez J, Garcia-Alix A, Arca G, et al. Population-based study of the national implementation of therapeutic hypothermia in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Ther Hypothermia Temp Manag, 2018, 8(1):24~29.
- [6] Arnaez J, Garcia-Alix A, Arca G, et al. Incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy and use of therapeutic hypothermia in Spain[J]. An Pediatr (Barc), 2018, 89(1):12~23.
- [7] 张绍鹏,陈文才,李丽亚,等.高压氧联合鼠神经生长因子治疗婴幼儿脑性瘫痪疗效观察[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2018,25(1):59.
- [8] Crosio A, Fornasari BE, Gambarotta G, et al. Chitosan tubes enriched with fresh skeletal muscle fibers for delayed repair of peripheral nerve defects[J]. Neural Regen Res, 2019, 14(6):1079~1084.
- [9] 乔健,姜东林,陈小倩,等.盐酸纳美芬对新生儿缺氧缺血性脑病的保护作用[J].儿科药学杂志,2015,21(9):4~6.

【文章编号】1006-6233(2020)01-0101-05

二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征的效果

侯敬, 张义, 郭艳巍, 阚长利, 朱艳菊, 曲东辉, 张秀荣

(承德医学院附属医院, 河北 承德 067000)

【摘要】目的:探讨二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征(PCOS)的效果。方法:选取我院2017年1月至2018年1月PCOS病例90例,以随机数表采用简单随机分组方法分为对照组(口服炔雌醇环丙孕酮)和观察组(口服炔雌醇环丙孕酮+二甲双胍),每组45例,进行相应治疗,记录两组患者临床资料,检测治疗前后患者血清半乳糖凝集素-3(Galectin-3)水平、性激素、血脂、空腹血糖和胰岛素水平等指标。结果:治疗前,观察组和对照组各指标比较均无显著性差异($P>0.05$);治疗后,观察组体质量指数(BMI)、腰臀比(WHR)、Galectin-3、黄体生成素(LH)、睾酮(T)、雌二醇(E_2),甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、空腹血清葡萄糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、胰