

新生儿缺氧缺血性脑病早期干预效果评估

王桂芝¹ 陈燕惠^{2,3} 曾仁和¹

摘要

目的:探讨小儿神经发育学评估方法对新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)早期神经行为异常评定的应用价值,并评价早期干预的疗效。

方法:中、重度 HIE 新生儿共 71 例,其中干预组 44 例,非干预组 27 例。采用家庭与门诊相结合的干预模式,根据神经发育学评估结果结合 Vojta 诱导疗法、Bobath 法肢体功能训练法进行个别强化训练。两组儿童均接受常规育儿指导。采用 Gesell 婴幼儿发育检查量表评价神经发育情况。

结果:Gesell 评分(DQ),在 2、4 月龄时两组比较均无显著性差异($P>0.05$);在 6、9 月龄时干预组各能区 DQ 高于非干预组($P<0.01$),18 月龄时干预组与正常组在各能区 DQ 比较无显著性差异($P>0.05$),均明显高于非干预组($P<0.01$)。

结论:中、重度 HIE 患儿有较高的不良预后发生率,早期个体化的综合干预可显著提高早期干预的疗效。

关键词 缺氧缺血性脑病;新生儿;神经行为;早期干预

中图分类号:R722 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2010)-08-0747-04

An assessment of the effects of early intervention on newborns with hypoxic ischemic encephalopathy/WANG Guizhi, CHEN Yanhui, ZENG Renhe//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2010, 25 (8): 747—750

Abstract

Objective: To study the value of neurodevelopment assessments in predicting the damages in neurological function of newborns with hypoxic ischemic encephalopathy(HIE) and the effects of early intervention.

Method: Objects of the study included 71 newborns with middle and serious HIE, among whom 44 newborns were divided into the early intervention group, and 27 newborns were in the non-intervention group. The intervention pattern of the combination of family and clinic was applied. Vojta inducement training and Bobath limb function training were administered individually according to the assessment results of neurodevelopment. Regular routine parental guidances were given to both of the two groups. Gesell assessment law was used.

Result: At the age of 2 months and 4 months, there was no statistical difference in development quotient(DQ) between 2 months and 4 months, there was no statistical difference in DQ between the two groups ($P>0.05$). At the age of 6 months and 9 months, the DQ of every attribute in the early intervention group was higher ($P<0.01$). At the age of 18 months, comparing with DQ in every attribute, there was no statistical difference between two groups ($P>0.05$); DQ in the early intervention group was obviously higher than that in non-intervention group($P<0.01$).

Conclusion: There is a higher incidence rate of poor prognosis in newborns with middle and serious HIE. The effects of early intervention can greatly improved by using early individualized comprehensive intervention.

Author's address Pediatric Department, Affiliated Hospital of Putian College, Teaching Hospital of Fujian Medical University, Putian, 351100

Key words hypoxic ischemic encephalopathy; newborn; neurological behavior; early intervention

DOI10.3969/j.issn.1001-1242.2010.08.008

* 基金项目:莆田市科技局资助课题(2007D08)

1 福建省莆田学院附属医院(福建医科大学教学医院)儿科,351100;2 福建医科大学协和临床学院儿科;3 通讯作者

作者简介:王桂芝,女,副主任医师,硕士;收稿日期:2009-09-03

近年来,由于围产保健医学和新生儿重症监护技术的迅速发展,新生儿死亡率明显降低;神经系统损伤问题越发显得突出。新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)是造成儿童中枢神经系统损伤的常见病因之一。大量的临床研究显示早期发现神经系统并发症,并进行早期干预是防治 HIE 神经系统后遗症的有效方法^[1-2]。本研究拟将对中、重度 HIE 患儿早期进行综合干预的同时,对有异常姿势的婴儿,针对性地加用 Vojta 法和 Bobath 法的个体化干预,并探讨神经发育学评估方法对 HIE 患儿早期神经行为异常评定的应用价值,并评价早期干预的疗效。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组

2004 年 6 月至 2006 年 10 月我院 NICU 就诊的中、重度 HIE 患儿 89 例,失访 18 例,最后共有 71 例患儿纳入研究对象。入组标准:①HIE 诊断符合《新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准》诊断标准^[3];②入院后治疗均按照全国“新生儿 HIE”95 攻关协作组治疗方案进行规范治疗^[4];③于生后 26—28d 新生儿神经行为测定(NBNA)评分 <36 。排除标准:进行听力筛查或视、听觉诱发电位、眼底检查及脑电图、头颅 CT/MR 检查,排除合并听、视觉障碍、癫痫、脑发育畸形、遗传代谢疾病等病例。

实验分组:干预组,共 44 例,其中男 29 例,女 15 例,合并颅内出血 2 例,高胆红素血症 1 例,低血糖 15 例,胎粪吸入综合征 2 例,呼吸衰竭 3 例。干预组于出生后 3 月内接受干预。非干预组为因各种原因不能接受行为干预的患儿,共 27 例。其中男 20 例,女 7 例。两组患儿出生时胎龄(干预组 39.48 ± 1.27 周、非干预组 39.5 ± 0.950 周)、出生体重(干预组 3.26 ± 0.44 kg、非干预组 3.21 ± 0.4 kg)、Apgar 评分(5min)(干预组 4.68 ± 1.43 、非干预组 4.926 ± 1.685)及入院时间(干预组 4.682 ± 1.427 h、非干预组 4.926 ± 1.685 h)比较显著性差异($P>0.05$)。正常对照组(简称正常组)30 例,为我院出生并在我院定期随诊的正常足月健康儿。

1.2 干预方法

早期教育方案进行^[5];在动作、认识能力、言语及个人和社会交往四方面进行干预训练;实行一对一指导家长早期教育,以医院及家庭配合新模式。对有异常姿势或发育落后的婴儿进行抚触、温触觉刺激;对视、听、言语进行训练;强化训练在我院早期教育、脑瘫康复中心,有专业治疗师应用 Vojta 法和 Bobath 法运动疗法干预,每次 50min。每天 1 次。抑制异常姿势和运动,形成正常姿势和运动,促进主动运动。

1.3 神经发育学评定

Gesell 婴幼儿发育检查量表:全量表包括适应性、大运动、精细动作、言语、个人社交 5 个能区,评价分别测出其各能区发育商(development quotient, DQ)。评价标准:1 个或 1 个以上能区 $DQ<75$ 者为异常。满月后开始检查,于 2、4、6、9、18 月龄各查一次。正常对照组儿童于 18 个月龄时检查。

1.4 质量控制

统一制订的干预大纲,统一培训专业固定干预指导工作人员;智测者由受过专门训练的人进行,测验时,主试者不知道被试者分组情况。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 11.0 统计软件进行 χ^2 检验、 t 检验、方差分析,显著性水平定为双侧 $P<0.05$ 。

2 结果

2.1 干预组与非干预组 Gesell 发育评价比较

见表 1—3。由表 1 可见,2、4 月龄时干预组与非干预组 Gesell 评分(DQ)比较无显著性差异($P>0.05$);6、9 月龄时干预组各能区 DQ 高于非干预组($P<0.01$)。由表 2 可见,18 月龄时干预组与正常组比较在适应性、大运动、精细动作、言语、个人-社交五个能区 DQ 比较无显著性差异($P>0.05$);干预组与正常组各能区 DQ 均较非干预组明显提高($P<0.01$)。纵向比较,表 3 可见,干预组儿童在适应性、大运动、精细动作、言语、个人-社交 5 个能区在 4 月龄与 2 月龄比较无差异,差异在 6 月龄开始出现,并持续存在至 9、18 月龄($P<0.01$),干预组各能区 DQ 较前明显提高。非干预组纵向比较比较:9 个月后除言语能区外,适应性、大运动、精细动作、个人-社交能区 DQ 较前也有所提高,但提高的幅度小,而言语

能区 DQ 无明显改善($P>0.05$)。

2.2 18 月龄时神经系统后遗症比较

早期干预组与非干预组运动低下发生率分别为

4.5%和 33.3%,其中诊断为脑瘫分别为 2.2%和 22.2%,经统计学比较均有明显差异($P<0.001$)。

表 1 干预组与非干预组 2、4、6、9 月龄时 Gesell 评分(DQ)比较

($\bar{x}\pm s$)

	2 月龄			4 月龄			6 月龄			9 月龄		
	DQ	<i>t</i>	<i>P</i>	DQ	<i>t</i>	<i>P</i>	DQ	<i>t</i>	<i>P</i>	DQ	<i>t</i>	<i>P</i>
适应性												
干预组	78.66±6.56			78.41±5.80			82.80±9.50			89.8±11.30		
非干预组	74.26±13.36	3.288	>0.05	74.93±10.54	3.227	>0.05	69.11±18.19	17.34	<0.01	78.15±18.69	10.75	<0.01
大运动												
干预组	79.16±10.10			77.95±6.66			83.48±10.0			92±11.64		
非干预组	72.59±18.89	3.647	>0.05	73.85±11.42	3.664	>0.05	70.89±17.8	14.48	<0.01	77.89±20.18	14.0	<0.01
精细动作												
干预组	78.59±9.13			78.98±7.132			83.34±10.85			92.39±11.92		
非干预组	73.8±12.23	3.469	>0.05	74.63±11.58	3.851	>0.05	74.8±16.32	7.008	<0.01	78.63±19.42	13.74	<0.01
言语												
干预组	90.93±11.09			91.61±15.86			97.75±8.87			99.77±6.15		
非干预组	84.56±18.19	3.372	>0.05	88.67±12.4	0.660	>0.05	88.19±18.27	8.746	<0.01	91.78±11.81	14.03	<0.01
个人社交												
干预组	80.73±8.97			80.48±6.52			85.6±11.23			94.64±12.66		
非干预组	76.56±14.43	2.262	>0.05	76.52±10.90	3.683	>0.05	72.15±18.92	14.26	<0.01	80.78±19.88	12.92	<0.01

表 2 18 月龄时三组儿童 Gesell 评分(DQ)比较

($\bar{x}\pm s$)

	适应性			大运动			精细动作			语言			个人-社交		
	干预组	正常组	非干预组	干预组	正常组	非干预组	干预组	正常组	非干预组	干预组	正常组	非干预组	干预组	正常组	非干预组
DQ	101.4	105.5	88.41	103.4	105.6	87.22	104.0	105.0	87.30	105.0	107.8	94.07	107.40	106.80	91.81
标准差	10.7	8.08	18.91	12.37	8.04	21.59	12.69	8.07	21.79	12.69	6.61	15.55	12.63	8.06	22.81
<i>F</i>	13.88			13.94			13.45			14.01			10.27		
<i>P</i>	<0.01			<0.01			<0.01			<0.01			<0.01		

不同组别 18 月龄 Gesell 发育评价两两比较(LSD-*t* 检验):18 月龄时干预组与正常组比较在五个能区 DQ 比较差异无显著性($P>0.05$);干预组、正常组各能区 DQ 较非干预组明显提高($P<0.01$)

表 3 干预组、非干预组儿童 Gesell 发育评价纵向比较

($\bar{x}\pm s$)

	适应性		大运动		精细动作		语言		个人-社交	
	干预组	非干预组	干预组	非干预组	干预组	非干预组	干预组	非干预组	干预组	非干预组
2 月	78.66±6.563	74.26±13.36	79.16±10.10	72.59±18.89	78.59±9.135	73.85±12.23	90.93±11.09	84.56±18.19	80.73±8.97	76.56±14.43
4 月	78.41±5.796	74.93±10.54	77.95±6.658	73.85±11.42	78.98±7.132	74.63±11.58	91.61±15.86	88.67±12.41	80.48±6.52	76.52±10.90
6 月	82.80±9.50	69.11±18.19	83.48±10.07	70.89±17.84	83.34±10.85	74.81±16.32	97.75±8.874	88.19±18.27	85.64±11.23	72.15±18.92
9 月	89.80±11.30	78.15±18.69	92.01±11.64	77.89±20.18	92.39±11.92	78.63±19.42	99.77±6.15	91.78±11.81	94.64±12.66	80.78±19.88
18 月	101.4±10.7	88.41±18.91	103.4±12.37	87.22±21.59	104.0±12.69	87.30±21.79	105.0±12.69	94.07±15.55	107.4±12.63	91.81±22.00
<i>F</i>	50.17	5.23	46.12	3.43	46.11	3.02	13.69	1.49	50.23	4.74
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01	<0.05	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01

注:纵向比较(LSD-*t* 检验两两比较)可见,干预组儿童在适应性、大运动、精细动作、语言、个人-社交 5 个能区在 4 月龄与 2 月龄比较无差异,差异在 6 月龄开始出现,并持续存在至 9、18 月龄($P<0.01$);非干预组儿童在适应性、大运动、精细动作、个人-社交 4 个能区在 6、4、2 月龄比较无差异,月龄差异在 9 月龄开始出现($P<0.05$),语言能区无显著性差异($P>0.05$)

3 讨论

本研究中、重度 HIE 患儿,虽经早期药物治疗,非干预组 18 月龄时脑瘫发生率达 22.2%提示中、重度 HIE 神经系统损伤后遗症发生率高,有较高的致残率。近年来,早期干预被认为是促进 HIE 脑康复的有效手段。有证据表明,在未成熟脑发育期间给予良性刺激,可促进脑的发育和损伤脑结构和功能的代偿。宋亚非等^[6]报道 500 例高危儿中,16.80%的婴

儿 Gesell 检查存在 1 个或多个能区 DQ 在 80 分以下,干预后与不干预差异非常显著。黄真等^[7]对 87 例可疑脑瘫高危儿和脑瘫患儿进行早期干预和康复治疗,最终 65 例可疑脑瘫高危儿全部发育成为正常儿,22 例脑瘫患儿治愈率达 68.2%。本研究对 HIE 患儿采用以医院及家庭互相配合的模式进行行为干预,有计划、有目的地根据婴幼儿发育的年龄规律,给予感官刺激,进行运动、认知等能力的培养,同时

在发现患儿出现早期异常表现时予 Vojta 法和 Bobath 法干预早期矫正。Gesell 发育量表调查在适应性、大运动、精细动作、言语、个人-社交 5 个方面评估,研究结果提示,干预组儿童神经发育行为在 6 月龄开始优于非干预组,并随着干预的持续和小儿年龄的增长逐渐接近或达到同年龄正常儿童水平。干预组儿童至 18 月龄时各能区 DQ 赶上正常小儿发育水平($P>0.05$)。而非干预组与干预组的差距随年龄增长而加大,各能区 DQ 明显落后于干预组 ($P<0.01$),18 月龄时神经系统后遗症明显增高,运动低下发生率分别为 33.3%,而早期干预组仅为 4.5% ($P<0.001$)。这充分说明了早期干预能有效地促进 HIE 患儿行为及智能的发育,降低神经系统后遗症发生率。国内外的一些研究也支持我们的观点^[8-9]。研究中发现在横向及纵向比较中,2、4 月龄干预组与非干预组及自身比较无显著性差异,可能与 2、4 月龄儿童运动能力有限,许多原始反射尚未消失,异常姿势尚未显现,加之早期干预较短有关。

新近研究表明,尽管在出生后脑室管膜下区(subventricular zones,SVZ)体积有所减小,但其仍然有神经干细胞存在并保持分化成神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞的潜能,行为干预下这一潜能可被激活^[10-12]。研究还表明,早期干预通过降低脑神经元凋亡数量^[13]或通过促进神经元 GAP-43 合成,促进神经纤维的生长、再生和分化与相互连接,使突触联系范围扩大^[13-14],而促进神经信息的传递和大脑可塑性的建立,从而改善认知功能。行为干预还可通过增加神经生长因子及其受体的表达等促进脑发育并改善脑功能^[15]。因此,产前、产时和出生早期造成的结构损害,通过早期干预有通过激活神经干细胞发挥补偿作用,在解剖上得到修复或在功能上形成通路^[10-12]。

文献提示早期干预实施开始的越早,取得的效果越好。本研究中也发现,干预组儿童由于早期得到积极干预,神经系统损伤后遗症发生率低。在非干预组中,有 6 例患儿在出生 6 个月出现明显发育落后,才进行干预治疗,仍有 4 例发生脑瘫,但临床症状较未干预者轻。大量的研究证实,早期干预在预防 HIE 中枢神经系统后遗症有重要作用。最近研究

证实早期进行运动训练可以明显促进其神经功能恢复^[16-17]。

参考文献

- [1] 李松,洪世欣,王大梅,等.早产儿和低出生体重及小于胎龄儿与脑性瘫痪发生的关系[J].中华儿科杂志,2003,41:344—347.
- [2] 何守森,李桂英,邢光红,等.早产儿与足月儿早期促进模式及其效果[J].中国儿童保健杂志,2005,13(5):385—389.
- [3] 金汉珍,黄德珉主编.实用新生儿学[M].第三版.北京:人民卫生出版社,2003.624—631.
- [4] “九五”攻关项目,新生儿缺氧缺血性脑病治疗协作组.新生儿缺氧缺血性脑病治疗方案(试行稿)[J].中国实用儿科杂志,2000,15(6):381—382.
- [5] 陈达光,陈燕惠主编.0-3 岁小儿智能开发与教养[M].福州:福建教育出版社,1997.
- [6] 宋亚非,王玉璞.高危儿监测及早期干预的结果分析[J].中国妇幼保健,2004,19(6):55—57.
- [7] 黄真,席宇诚,周丛乐,等.围产期脑损伤高危儿早期康复治疗临床观察[J].中国康复医学杂志,2005,19(6):28—30.
- [8] 江莲英,柯桦,唐渊,等.家庭早期干预对早产儿智能发育的影响[J].中国康复医学杂志,2008,23(12):1112—1113.
- [9] 廖火生,赵萍,郭秀东,等.家庭早期干预对降低早产儿脑性瘫痪发生率的影响[J].中国康复医学杂志,2009,24(2):136—138.
- [10] Komitova M,Zhao LR,Gidö G,et al.Postischemic exercise attenuates whereas enriched environment has certain enhancing effects on lesion-induced subventricular zone activation in adult rat[J].Eur J Neurosci,2005,21(9):2397—2405.
- [11] Romanko MJ,Rola R,Fike JR,et al.Roles of the mammalian subventricular zone in cell replacement after brain injury[J].Prog Neurobiol,2004,74(2):77—99.
- [12] Levi O,Michaelson DM.Environmental enrichment stimulates neurogenesis in apolipoprotein E3 and neuronal apoptosis in apolipoprotein E4 transgenic mice [J].J Neurochem,2007,100(1):202—210.
- [13] 陈燕惠,刘玲,陈敏榕,等.早期干预对新生鼠脑神经生长相关蛋白表达及细胞凋亡的影响 [J].实用儿科临床杂志,2007,22(14):1083—1084.
- [14] 刘玲,陈达光,陈燕惠.早期干预对宫内缺氧缺血大鼠脑功能及神经生长相关蛋白表达的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2005,27(1):20—23.
- [15] 林海,陈燕惠,陈达光,等.早期干预改善宫内缺氧缺血性脑损伤新生大鼠学习记忆能力的效果评价[J].中华围产医学杂志,2005,8(3):201—202.
- [16] 栗滢波,张玉洁,徐贵侠,等.正常运动模式和强化运动量对脑性瘫痪患儿疗效的影响 [J].中国康复医学杂志,2009,24(2):172—173.
- [17] 徐丽丽,白玉龙,胡永善,等.运动训练改善脑缺血大鼠梗死体积与神经行为能力的实验研究[J].中国康复医学杂志,2008,23(2):100—102.