

sing intra-prostate fiducial markers for localized prostate cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2017, 19(9): 1161~1167.

[6] Bae B K, Kang M K, Kim J C, et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy in preoperative concurrent chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer[J]. Radiat Oncol, 2017, 35(3): 208~216.

[7] 郭雪娟, 孙雨云, 贾凡. 三维适形放射治疗与二维放射治疗对行保乳术的早期乳腺癌患者治疗效果的比较[J]. 中国临床实用医学, 2019, 10(1): 51~53.

[8] Rudat V, Nour A, Hammoud M, et al. Better compliance with hypofractionation vs. conventional fractionation in adjuvant breast cancer radiotherapy: Results of a single, institutional, retrospective study[J]. Strahlenther Onkol, 2017, 193(5): 375~384.

[9] Meattini I, Saieva C, Miccinesi G, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: Health-related quality of life final analysis from the Florence phase 3 trial[J]. Eur Cancer, 2017, 76(1): 17~26.

[10] 李振森, 宋博, 赵怡. X射线调强放疗对乳腺癌保乳术后远期生存及免疫功能影响的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(2): 158~162.

[11] 魏世鸿, 陶娜, 欧阳水根, 等. 左侧乳腺癌根治术后 IMRT 和 3D-CRT 放疗技术剂量学比较[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(12): 856~860.

[12] Asia A, Ahmad ST, Arjumand W, et al. MicroRNAs in breast cancer: diagnostic and therapeutic potential[J]. Methods Mol Biol, 2018, 1699(1): 23~43.

【文章编号】1006-6233(2020)05-0784-05

鼠神经因子联合磷酸肌酸钠在新生儿 HIE 中的应用

王 菊, 蒋晓宏, 钱庆燕

(安徽医科大学附属巢湖医院, 安徽 巢湖 238000)

【摘要】目的:探究鼠神经生长因子(M-NGF)联合磷酸肌酸钠治疗新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)的临床效果。**方法:**选取2017年6月至2018年12月本院收治的新生儿HIE患儿62例,按简单随机数字表法分为两组,各31例。对照组患儿给予常规治疗,研究组在对照组基础上采用M-NGF联合磷酸肌酸钠治疗,均连续治疗10d。比较两组新生儿行为神经评分(NBNA)、心肌指标(cTnI、CK-MB、CK)、临床疗效、安全性。**结果:**重复测量方差分析显示,两组NBNA评分、心肌指标的时点、组间、时点与组别的交互效应差异有统计学意义($P<0.05$)。组内成对比较结果显示,两组患者不同时点NBNA评分且呈明显的上升趋势($P<0.05$),cTnI、CK-MB、CK均呈明显的下降趋势($P<0.05$)。组间成对比较结果显示,治疗前,两组NBNA评分、心肌指标水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗5d、10d,研究组NBNA评分高于对照组,cTnI、CK-MB、CK均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组治疗总有效率(96.77%)高于对照组(70.97%),差异有统计学意义($\chi^2=7.631, P<0.05$)。两组患儿治疗过程均未发生严重不良反应。**结论:**M-NGF联合磷酸肌酸钠治疗新生儿HIE可明显改善心肌功能,减少心肌损伤,促进神经功能恢复,提高临床疗效,且安全性高。

【关键词】 缺氧缺血性脑病; 新生儿; 鼠神经生长因子; 磷酸肌酸钠

【文献标识码】 A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2020.05.020

Application of Rat Neural Factor Combined with Creatine Phosphate in Neonatal HIE

WANG Ju, JIANG Xiaohong, QIAN Qingyan

(Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Anhui Chaohu 238000, China)

【Abstract】Objective: To investigate the clinical effects of murine nerve growth factor (M-NGF) combined with sodium creatine phosphate in the treatment of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy (HIE). **Methods:** From June 2017 to December 2018, 62 neonates with HIE were simple random number table method divided into two groups (31 cases each). The children in the control group were treated with routine treatment, and the study group was treated with M-NGF combined with creatine phosphate on the basis of the con-

control group for 10 days. Neonatal behavioral nerve score (NBNA), myocardial markers (cTnI, CK-MB, CK), clinical efficacy, and safety were compared between the two groups. **Results:** Repeated measurement analysis of variance showed that there were significant differences in NBNA score, myocardial between the two groups, and the interaction between the two groups ($P < 0.05$). The results of pairwise comparison within the group showed that the NBNA scores at different time points in the two groups showed a significant upward trend ($P < 0.05$), and cTnI, CK-MB and CK all showed a significant downward trend ($P < 0.05$). Coupled comparisons between groups showed, before treatment, there was no significant difference in NBNA score, myocardial between the two groups ($P > 0.05$). On the 5th and 10th day of treatment, the NBNA score in the study group were higher than those in the control group, and the cTnI, CK-MB, CK levels were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of treatment in the study group (96.77%) was higher than that in the control group (70.97%), the difference was statistically significant ($\chi^2 = 7.631, P < 0.05$). There were no serious adverse reactions during treatment in both groups. **Conclusion:** M-NGF combined with creatine phosphate in the treatment of neonatal HIE can significantly improve myocardial function, reduce myocardial injury, promote the recovery of nerve function, improve the clinical efficacy, and has high safety.

【Key words】 Hypoxia-ischemic encephalopathy; Neonatal; Mouse nerve growth factor; Sodium creatine phosphate

新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是围产期窒息造成的脑缺氧缺血性损害,会导致患儿神经系统功能损伤,重则急性死亡,致死率高。另一方面,HIE引起的低氧血症、代谢障碍易导致患儿脏器受损,已有文献^[1]报道心肌损害发生率可高达70%,严重影响患儿预后,给家庭、社会带来沉重负担。因此,提高对新生儿HIE的治疗效果尤为关键。目前,鼠神经生长因子(M-NGF)在多项动物实验中被证实可保护中枢神经系统,促进神经纤维修复、发育^[2]。磷酸肌酸钠可为机体直接提供高能磷酸键,有助于维持心肌细胞活性,达到治疗目的。本研究则探讨M-NGF联合磷酸肌酸钠治疗新生儿HIE的临床效果,以为临床治疗提供参考。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选取2017年6月至2018年12月本院收治的新生儿HIE患儿62例为研究对象。纳入标准:①新生儿HIE符合临床诊断标准^[3];②胎龄 ≥ 37 周,出生体质量 $\geq 2.5\text{kg}$;③对本研究药物无禁忌;④监护人知情同意。排除标准:①合并宫内感染、先天畸形;②伴中枢神经系统疾病;③颅内出血;④先天性心脏病;⑤免疫、血液系统疾病;⑥脑代谢性疾病。按简单随机分层法分为两组,各31例。研究组患儿男18例,女13例;胎龄37~41周,平均 (39.12 ± 5.68) 周;出生体质量2.51~4.36kg,平均 (3.69 ± 0.52) kg;HIE病情分度:轻度3例,中度21例,重度7例。对照组患儿男17例,女14例;胎龄38~42周,平均 (39.35 ± 5.74) 周;出生体质量2.53~4.34kg,平均 (3.63 ± 0.48) kg;HIE病

情分度:轻度4例,中度21例,重度6例。两组患儿性别、胎龄、出生体质量、HIE病情分度等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究征得院医学伦理委员会批准。

1.2 方法:对照组患儿给予常规治疗:采用“三支持、三对症”方法,包括维持足够通气与换气功能,维持心率与血压、血糖与血气正常,降低颅内压(20%甘露醇静脉滴注)、控制惊厥(苯巴比妥20mg/kg肌注)、消除脑干症状(盐酸纳洛酮0.1mg/kg静脉滴注);并维持水电解质酸碱平衡,密切监测生命体征。研究组在对照组基础上采用M-NGF联合磷酸肌酸钠治疗:以M-NGF(生产厂家:丽珠集团丽珠制药厂,批准文号:国药准字S20100005,规格:30 μg /瓶)30 μg 肌内注射,1次/d。并给予磷酸肌酸钠(生产厂家:吉林英联生物制药股份有限公司,批准文号:国药准字H20058621,规格:0.5g/瓶)0.5g溶于10%葡萄糖溶液中进行静脉滴注,1次/d。两组患儿均连续治疗10d。

1.3 观察指标:①新生儿行为神经评分(NBNA)。评估行为能力、主动肌张力、被动肌张力、一般状况、原始反射,共20项,总分40分,评分越低提示脑损伤越重、神经行为状况越差。②心肌指标。治疗前及治疗5d、10d,分别采集患儿静脉血3mL,提取血清-4 $^{\circ}\text{C}$ 保存备用;采用化学发光法检测心肌肌钙蛋白I(cTnI)、肌酸激酶(CK),免疫抑制法检测肌酸激酶同工酶(CK-MB),试剂供自利德曼生化股份有限公司。cTnI参考值 $< 0.01\mu\text{g/L}$,CK参考值0~167U/L,CK-MB参考值0~24U/L。③临床疗效。评定标准^[4]:显效:治疗后意

识、肌张力恢复,惊厥等症状消失;有效:意识逐渐清晰,肌张力基本恢复,症状有所缓解;无效:上述无改变或加重。总有效率=显效率+有效率。④安全性。统计治疗过程不良反应情况。

1.4 统计学处理:数据均采用统计软件 SPSS22.0 处理,计数资料以 n(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,不同时间点比较采用重复测量方差分析,事后组间及组内不同时间点成对比较,采用 LSD-t 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 NBNA 评分比较:重复测量方差分析显示,两组 NBNA 评分的时点间、组间差别及时点与组别的交互效应有统计学意义 (P<0.05)。事后组内成对比较结果显示,两组患者不同时间点 NBNA 评分且呈明显的上升趋势 (P<0.05)。事后组间成对比较结果显示,治疗前,两组 NBNA 评分差异无统计学意义 (P>0.05);治疗 5d、10d,研究组 NBNA 评分均高于对照组,差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 1。

表 1 两组 NBNA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	治疗前	治疗 5d	治疗 10d	F _{时点}	F _{组间}	F _{交互}
研究组	31	19.35±3.52	27.52±5.17*	36.90±3.10**	383.679	9.302	13.668
对照组	31	19.52±3.59	24.71±5.63*	31.81±5.54**			
t		0.179	2.043	4.469			
P		0.859	0.045	<0.001	<0.001	0.003	<0.001

注:与治疗前比较,*P<0.05;与治疗 5d 比较,#P<0.05

2.2 两组心肌指标比较:重复测量方差分析显示,两组心肌指标水平的时点间、组间差别及时点与组别的交互效应差异有统计学意义 (P<0.05)。事后组内成对比较结果显示,两组患者不同时间点心肌指标均呈明

显的下降趋势 (P<0.05)。事后组间成对比较结果显示,治疗前,两组 cTnI、CK-MB、CK 比较差异无统计学意义 (P>0.05);治疗 5d、10d,研究组 cTnI、CK-MB、CK 均低于对照组,差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 2。

表 2 两组心肌指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	n	治疗前	治疗 5d	治疗 10d	F _{时点}	F _{组间}	F _{交互}
cTnI (ug/l)	研究组	31	0.34±0.09	0.13±0.04*	0.04±0.01**	340.719	10.166	9.875
	对照组	31	0.32±0.08	0.19±0.05*	0.10±0.02**			
	t		0.932	5.243	15.248			
	P		0.355	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
CK-MB (U/L)	研究组	31	52.17±8.63	34.43±6.25*	24.21±4.05**	388.054	7.980	12.902
	对照组	31	51.64±8.84	40.19±7.92*	32.08±6.57**			
	t		0.239	3.179	5.677			
	P		0.812	0.002	<0.001	<0.001	0.006	<0.001
CK (U/L)	研究组	31	321.63±38.26	213.64±22.97*	166.45±17.68**	726.586	13.201	22.192
	对照组	31	319.47±37.34	258.97±26.41*	187.98±19.94**			
	t		0.225	7.211	4.498			
	P		0.823	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001

注:与治疗前比较,*P<0.05;与治疗 5d 比较,#P<0.05

2.3 两组治疗效果比较:研究组治疗总有效率 (96.77%) 高于对照组 (70.97%), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.631, P<0.05$)。见表 3。

2.4 安全性:两组患儿治疗过程均未发生严重不良反应,安全性高。

表3 两组治疗效果比较 n(%)

组别	例数	显效	有效	总有效
研究组	31	18(58.06)	12(38.71)	30(96.77)
对照组	31	9(29.03)	13(41.94)	22(70.97)
χ^2				7.631
P				0.006

3 讨论

新生儿 HIE 常累及心肌,缺氧缺血初始阶段,冠状动脉尚可保护应激状态下的心肌细胞,但时间持续则难以纠正心肌缺血,继而引发系列反馈性心肌损害,导致心肌受损严重化,这也是导致患儿预后不良的重要原因。另一方面,缺氧缺血持续可导致线粒体氧化损伤,大量自由基产生,造成氧化应激损伤加剧,并通过“炎症级联反应”最终加重脑细胞变性、坏死,加重神经系统功能损害^[5,6]。因此,在新生儿 HIE 治疗中,不仅应重视改善患儿神经功能,而且需注重改善心肌功能、减少心肌损害。

M-NGF 是提取于小鼠颌下腺中的神经营养因子,目前在神经系统疾病治疗中应用广泛,具有维持神经功能正常发育的作用。M-NGF 不仅利于神经细胞生长、迁移,而且对神经功能损伤后的再修复具有生物学效应。资料显示,M-NGF 可清除氧自由基,保护脑细胞,并抑制神经细胞凋亡^[7]。磷酸肌酸钠是能量缓冲剂,可直接为心肌细胞所用,快速供应能量,使细胞代谢得以维持,保护细胞膜及心肌细胞结构稳定性。据文献报道,磷酸肌酸钠可抑制溶血酯酶,提高心肌磷脂稳定度,维持各器官组织血流供应,增强心肌功能,减轻氧化应激造成的心肌损害^[8]。尹绪凤等^[9]研究表明,磷酸肌酸钠治疗后患儿心肌 cTnI、CK-MB、CK 水平下降,心肌酶谱得到纠正,同时抑制了氧化应激通路。本研究中,治疗 5d、10d,研究组 NBNA 评分高于对照组,cTnI、CK-MB、CK 均低于对照组。提示 M-NGF 联合磷酸肌酸钠治疗新生儿 HIE 可明显改善心肌功能,减少心肌损伤,促进神经功能恢复。分析为:①M-NGF 可激活 PI3K/AKT 途径,活化 mTOR,抑制心肌细胞凋亡,保护心功能;且可增加神经纤维连接心肌组织的数量,达到对交感神经传递的调节效果。②神经横纹肌在神经系统中最易受损,而磷酸肌酸钠可有效保护神经横纹肌,从而保护脑部神经系统^[10];其还可对氧化应激过程中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶、活性氧等形成过程进行抑制,继而维持心肌稳定

性^[11]。③二者联合可实现优势互补,发挥协同作用,进而提高整体疗效。本次研究组治疗总有效率(96.77%)高于对照组(70.97%)。考虑也与 M-NGF 联合磷酸肌酸钠显著改善氧化应激及心肌功能、促进神经功能恢复等有关。此外,两组患儿治疗过程均未发生严重不良反应。提示该治疗方案安全性高,适用于 HIE 患儿。

综上所述,M-NGF 联合磷酸肌酸钠治疗新生儿 HIE 可明显改善心肌功能,减少心肌损伤,促进神经功能恢复,提高临床疗效,且安全性高,值得临床应用。

【参考文献】

- [1] Lee J K, An N M, Northington F J. The search continues: neuroprotection for all neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Journal of Thoracic Disease*, 2017, 9 (10):3553~3556.
- [2] 桑谊荃,孙妍,王霖.鼠神经生长因子联合腺苷钴胺对糖尿病周围神经病变患者血清 ESM-1ET-1MBPHcy 的影响研究[J].*河北医学*,2018,24(1):170~174.
- [3] 石超.头部亚低温治疗新生儿 HIE 对血浆 ICAM-1caspase-3 水平及 NBNA 评分的影响研究[J].*河北医学*,2017,23(8):1319~1323.
- [4] 金伟敏,黄雨茅,郑戈,等.选择性头部亚低温疗法联合鼠神经生长因子治疗 HIE 的疗效及机制研究[J].*浙江医学*,2017,39(16):1337~1340.
- [5] 万珍艳,庄桂英,张山丹.aEEG 对足月新生儿缺氧缺血性脑病患儿背景活动睡眠-清醒周期及惊厥发作的评价分析[J].*河北医学*,2017,23(2):309~312.
- [6] Kyng K J, Edhager A V, Henriksen T B, et al. Biomarker discovery by mass spectrometry in cerebrospinal fluid and plasma after global hypoxia-ischemia in newborn piglets[J]. *Neonatology*, 2018, 114(4):307~314.
- [7] Matsuyama A, Takatori S, Sone Y, et al. Effect of nerve growth factor on innervation of perivascular nerves in neovasculatures of mouse cornea. [J]. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2017, 40(4):396~401.
- [8] 李静琳.磷酸肌酸钠对新生儿缺氧缺血性脑病患儿的心肌保护作用研究[J].*中西医结合心脑血管病杂志*,2018,16(13):130~132.
- [9] 尹绪凤,雷勋明,陈少军.磷酸肌酸钠治疗新生儿低氧缺血性脑病对心功能和氧化应激影响[J].*脑与神经疾病杂志*,2018,26(7):43~46.
- [10] Wang Y, Sun Y, Guo X, et al. Creatine phosphate disodium salt protects against Dox-induced cardiotoxicity by increasing calumenin. [J]. *Medical Molecular Morphology*, 2017, 51(Pt 2):1~6.
- [11] Arkel M, Garbati P, Salis A, et al. A Novel method to synthesize phosphocreatine and phosphocreatine prodrugs [J].

Medicinal Chemistry, 2017, 13(4):387~393.

【文章编号】1006-6233(2020)05-0788-05

血液透析与连续性血液净化透析治疗急性肾衰竭的疗效 及对患者毒素清除率和肾功能指标的影响

王克坤¹, 蒙绪君², 韩辉³, 何华妮¹, 林子艳⁴, 王捷¹

(1.海南省琼海市人民医院肾内科, 海南 琼海 571400

2.海南博鳌超级医院重症医学科, 海南 琼海 571437

3.海南省人民医院肾内科, 海南 海口 570311

4.海南医学院第一附属医院肾内科, 海南 海口 570102)

【摘要】目的:探讨间歇性血液透析(IHD)与连续性血液净化透析(CBP)治疗急性肾衰竭(ARF)的疗效及对患者毒素清除率和肾功能指标的影响。**方法:**96例ARF患者随机分为CBP组(接受CBP治疗,48例)和IHD组(接受IHD治疗,48例),比较两组血气指标、肾功能指标、毒素清除率、治疗恢复情况及并发症发生率。**结果:**两组治疗后心率、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)显著降低($P<0.05$),血氧饱和度(SpO_2)显著升高($P<0.05$),组间比较无显著差异($P>0.05$);两组治疗后尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、血磷、血尿酸、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)水平均显著降低($P<0.05$),但CBP组降低幅度大于IHD组($P<0.05$);CBP组BUN、Scr、血磷、血尿酸、 β_2 -MG清除率显著高于IHD组($P<0.05$);CBP组治疗时间短于IHD组($P<0.05$),两组治疗后急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分均显著降低,但CBP组降低幅度大于IHD组($P<0.05$);CBP组并发症发生率显著低于IHD组($P<0.05$)。**结论:**CBP能有效提高ARF患者的透析效果,提高毒素清除率,促进肾功能恢复,减少并发症。

【关键词】 连续性血液净化透析; 肾功能; 毒素清除率; 急性肾衰竭

【文献标识码】 A **【doi】**10.3969/j.issn.1006-6233.2020.05.021

Efficacy of Hemodialysis and Continuous Blood Purification Dialysis on Acute Renal Failure and its Influence on Toxin Clearance Rate and Renal Function Indexes

WANG Kekun, et al

(Qionghai People's Hospital, Hainan Qionghai 571400, China)

【Abstract】Objective: To explore the efficacy of intermittent hemodialysis (IHD) and continuous blood purification dialysis (CBP) in the treatment of acute renal failure (ARF) and its influence on toxin clearance rate and renal function indexes. **Methods:** 96 patients with ARF were randomly divided into CBP group (given CBP therapy, 48 cases) and IHD group (given IHD therapy, 48 cases). Blood gas indexes, renal function indexes, toxin clearance rate, treatment recovery and incidence rate of complications were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the heart rate, systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were significantly decreased in the two groups ($P<0.05$) while the blood oxygen saturation (SpO_2) was significantly increased ($P<0.05$), and there were no significant differences between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of urea nitrogen (BUN), Creatinine (Scr), blood phosphorus, blood uric acid and β_2 -microglobulin (β_2 -MG) were significantly decreased in the two groups ($P<0.05$), but the decreases in CBP group were greater than those in IHD group ($P<0.05$). The clearance rates of BUN, Scr, blood phosphorus, blood uric acid and β_2 -MG in CBP group were significantly higher than those

【基金项目】海南省医药卫生科研项目,(编号:140400032A2004)

【通讯作者】蒙绪君