

早期干预对早产儿脑损伤预后的临床观察

杨泽艳 吴素凤 蒋淑珍

(湖南省永州市人民医院 湖南 永州 425006)

摘要 目的 探讨早期联合干预对脑损伤早产儿智能及运动发育的影响。方法 :80 例存在脑损伤的早产儿随机分为干预组与对照组 ,每组各 40 例 ,对照组给予常规治疗与保健指导 ,干预组在此基础上联合神经节苷脂治疗与早期康复训练 ,定期随访两年 ,观察比较患儿纠正胎龄 40 周时神经行为评分 (NBNA) ,智力及运动发育情况。结果 :干预组患儿纠正胎龄 40 周 NBNA 评分为 33.04 ± 1.12 ,对照组 NBNA 评分为 30.95 ± 0.88 ,两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$) ;干预组 MDI 与 PDI 指数分别于 9 月龄始和 6 月龄始显著高于对照组 ($P < 0.01$ 或 0.05) ;1 岁时进行 Gesell 智力发育检查 ,干预组大运动、精细动作、适应性、语言、个人—社会交往等五个能区情况均明显好于对照组 ($P < 0.01$) ;干预组 17.5% 的后遗症发生率显著低于对照组 32.5% 的发生率 ($P < 0.01$) 。结论 :联合早期干预治疗可有效促进脑损伤早产儿神经系统功能修复 ,改善智能及运动发育 ,减少后遗症发生。

关键词 :早产儿 脑损伤 联合干预 神经节苷脂 预后

中图分类号 :R726.1 文献标识码 :A 文章编号 :1673-6273(2011)17-3342-04

Clinical Research on Early Intervention to Prognosis of Premature Infants with Brain Damage

YANG Ze-yan, WU Su-feng, JIANG Shu-zhen

(The people hospital of Yongzhou city, Hunan Yongzhou city, 425006)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical effects of early comprehensive intervention on development of intelligence and motor in preterm infants with brain injury. **Methods:** 80 infants with brain damage were divided into two groups, the control group ($n=40$) received conventional therapy and health care instruction, and the intervention group ($n=40$) also received early synthesis intervention (GM-1+rehabilitation training). The infants in both groups were followed up regularly for 2 years, and were examined neonatal behavioral neurological assessments (NBNA) in the correction age of the 40 weeks, as well as the development assessments of intelligence and motor. **Results:** The difference of NBNA scores in the correction age of 40 weeks between the control group (30.95 ± 0.88) and the intervention group (33.04 ± 1.12) had statistical significance ($P < 0.05$); the mental development index (MDI) of 9 months old infants and the physical development index (PDI) of 6 months old infants in intervention group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); when the infants were 1 year old, there were significant differences in gross motor, fine motor, adaptive, language and personal-social function areas between the two groups, especially better in the intervention group ($P < 0.01$); The sequelae rate of the intervention groups (17.5%) were less than that of the control group (32.5%) ($P < 0.01$). **Conclusion:** The early comprehensive intervention may obviously rehabilitate the damaged neurological system of premature infants with brain injury, promote the development of intelligence and motor and reduce the rate of disability.

Key words: Premature infant; Brain damage; Early intervention; Ganglioside GM-1; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R726.1 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2011)17-3342-04

前言

新生儿诊疗技术的发展在提高早产儿存活率的同时 ,也增加了早产儿脑损伤的发生率 ,而且由于早产儿神经系统损伤的临床症状不典型 ,特异性差 ,难以做到早发现、早治疗 ,不仅危及患儿生命 ,也会引起神经系统发育障碍 ,造成患儿永久性伤残后遗症^[1-3]。研究表明 ,3 岁前为中枢神经系统发育最迅速、代偿能力最高、修复能力最强、可塑性最大的阶段 ,此时采取积极的早期干预和康复训练 ,可有效提高早产儿存活率 ,促进早产儿智力及行为发育 ,提高生存质量 ,因此本研究中 ,对 40 例脑

损伤早产儿进行了为期 2 年的早期联合干预 ,以探讨可有效降低病变严重程度 ,改善早产儿脑损伤预后 ,减少后遗症发生的防治措施^[4,5]。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2005 年 1 月~2009 年 1 月本院住院并确诊的 80 例存在脑损伤的早产儿 ,均经头颅 CT 检查证实为脑室周围 - 脑室内出血(PVH-IVH)和 / 或脑室周围白质软化(PVL) ,排除先天遗传代谢性疾病者 ,先天畸形者及有严重并发症者。其中干预组 40 例 ,男 25 例 ,女 15 例 ,胎龄 28~30 周 5 例 ,胎龄 30~32 周 6 例 ,胎龄 32~34 周 21 例 ,胎龄 34~36 周 8 例 ,出生体重 $< 1000\text{g}$ 2 例 , $1000 \sim 1500\text{g}$ 8 例 , $1500 \sim 2000\text{g}$ 15 例 , $2000 \sim$

作者简介 :杨泽艳 ,女 ,主治医师 ,主要从事儿科疾病的治疗

与研究 ,电话 :13874387507. E-mail: 1571910683@qq.com

(收稿日期 :2011-04-20 接受日期 :2011-05-15)

2500g 11 例 ,>2500g 4 例 ;对照组 40 例 ,男 28 例 ,女 12 例 胎龄 28~30 周 5 例 胎龄 30~32 周 7 例 胎龄 32~34 周 22 例 ,胎龄 34~36 周 6 例 , 出生体重<1000g 3 例 ,1000~1500g 9 例 ,1500~2000g 17 例 ,2000~2500g 9 例 ,>2500g 2 例。两组患儿在性别、胎龄、体重、1minApgar 评分、脑损伤程度等方面比较无统计学差异(P>0.05) ,具有可比性(表 1)。

表 1 干预组与对照组一般情况比较
Table 1 Comparison of general condition of the patients between the intervention group and control group

Group	Total number	F/M	Fetal age (weeks)	Birth weight (g)	1 min Apgar score	Brain damage	
						Mild	Major
Intervention group	40	15/25	32.51± 2.28	1864.7± 673.8	7.8± 1.2	31	9
Control group	40	12/28	31.96± 2.01	1852.6± 642.5	7.9± 1.4	28	12
P value		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

1.2 诊断标准

PVH—IVH、PVL 诊断与分类主要依靠 B 超、CT 等影像学检查 ,其中 PVH—IVH Ⅰ级 ,单或双侧室管膜下胚胎生发层质出血 ,Ⅱ级 ,室管膜下胚胎生发层质出血破入脑室 ,Ⅲ级 ,Ⅱ级伴脑室扩张 ,Ⅳ级 ,Ⅲ级伴脑实质的髓静脉出血性梗死。PVL :轻度 ,脑室周围回声增强 ,但稍弱于脉络丛回声 ;中度 ,脑室周围回声强度与脉络丛回声强度相同 ,但仅限于侧脑室三角部 ;重度 ,脑室周围回声高于脉络丛回声或相同 ,但范围超过侧脑室三角部。据此 ,将早产儿脑损伤共分为轻度与重度 ,其中轻度脑损伤包括 I~Ⅱ级 IVH ,重度脑损伤包括 Ⅲ~Ⅳ级 IVH 和 PVL。

1.3 干预方法

所有患儿均给予吸氧 ,保温 ,维持血压、血糖正常 ,维持电解质平衡 ,营养支持以及止血、补充维生素 K1 等对症治疗 ,同时积极防治各种并发症。对照组患儿根据月龄给予喂养、护理、计划免疫等常规保健指导 ,在此基础上 ,干预组给予神经节苷脂(GM-1)20mg 加入 5%葡萄糖注射液静脉滴注 ,1 次 /d ,以 10 天为 1 个疗程 ,共 1~3 个疗程 ,待纠正胎龄满 40 周后进行早期干预训练 :根据患儿脑损伤情况 ,按照“评估→干预→再评估→再干预”的程序制定一对一的具体训练计划 ,早期从听觉、视觉、触觉、前庭运动以及社会交往能力等方面进行干预训练 ,4 个月后开始强化动作和运动训练 ,向家长解释与强调早期干预的重要意义 ,并帮助其熟悉正确的干预措施 ,开设家长学校 ,传授交流特殊儿童智能发育相关知识及促进智能发育的方法 ,使家长积极有效的投入患儿早期干预 ,培养良好的亲情互动 ;定期评估 ,根据检测结果合理调整干预方案 ;对于治疗后原始

反射残存明显、姿势异常、肌张力改变和运动发育迟缓的患儿进行康复强化训练 ,包括 Bobath 疗法 ,Vojta 诱导疗法 ,水疗 ,理疗等。

1.4 观察指标

所有患儿坚持随访 2 年 ,其中 6 月龄内 1 个月随访 1 次 ,6~12 月龄内 2 个月随访 1 次 ,1 岁后半年随访 1 次。观察内容包括 :体格及神经系统检查 ,头颅 B 超、CT 或脑电图检查 ,婴幼儿智能发育量表(CDCC)检测 ,Gesell 发育诊断量表检测。其中智力发育指数(MDI)和运动发育指数(PDI)≥ 90 分者为正常 ,70~90 分者属边缘状态 ,<70 分者或有脑性瘫痪、智力低下均属异常。

1.5 统计学处理

数据用均值± 标准差或率表示 ,组间比较采用 t 检验 , χ^2 检验 ,P<0.05 表示实验结果有统计学意义。

2 结果

2.1 组间 NBNA 评分比较

干预组患儿纠正胎龄 40 周时 NBNA 评分为 33.04± 1.12 ,对照组为 30.95± 0.88 ,两组间比较差异有显著性(P<0.05)。

2.2 组间 MDI 指数比较

经过治疗 ,患儿智能发育情况均有不同程度的好转 ,其中 6 月龄前干预组与对照组间无明显差异(P>0.05) ,而随着干预持续进行 ,干预组 MDI 指数逐渐大于对照组(P<0.01) ;两组间 MDI 分布均以 109~90 区间为主 ,且干预组 MDI≥110 患儿例数显著高于对照组(P<0.01)(表 2 表 3)。

表 2 干预组与对照组 MDI 比较($\bar{X}$ ± S)
Table 2 Comparison of MDI between the intervention group and control group

Group	Total number	3 month	6 month	9 month	12 month	18 month	24 month
Intervention group	40	73.1± 10.2	81.4± 16.3	89.6± 12.3	93.0± 10.1	99.7± 11.5	100.2± 8.4
Control group	40	72.9± 9.8	76.8± 15.5	78.5± 10.6	88.6± 9.4	91.4± 9.6	92.5± 10.7
P value		>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 3 干预组与对照组 MDI 分布情况比较(n %)
Table 3 Comparison of the distribution of MDI between the intervention group and control group

Group	Total number	≥120	119~110	109~90	89~80	79~70	≤69
Intervention group	40	7 (17.5%)	9 (22.5%)	20 (50%)	3 (7.5%)	1 (2.5%)	0
Control group	40	3 (7.5%)	5 (12.5%)	21 (52.5%)	7 (17.5%)	2 (5%)	2 (5%)
P value		<0.01	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	<0.05

2.3 组间 PDI 指数比较
经过治疗 ,患儿运动发育情况同样得到好转 ,且 6 月龄后

干预组改善程度显著优于对照组 (P<0.05 或 0.01) ,PDI≥110 患儿例数显著高于对照组(P<0.01)(表 3 ,表 4)。

表 4 干预组与对照组 PDI 比较(± S)
Table 4 Comparison of PDI between the intervention group and control group

Group	Total number	3 month	6 month	9 month	12 month	18 month	24 month
Intervention group	40	73.4± 15.8	86.8± 15.4	92.9± 14.8	96.8± 10.2	101.3± 9.7	102.7± 10.0
Control group	40	71.6± 13.2	76.3± 11.6	84.0± 16.7	87.5± 14.3	91.1± 10.5	91.5± 9.4
P value		>0.05	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01

表 5 干预组与对照组 PDI 分布情况比较(n %)
Table 5 Comparison of the distribution of PDI between the intervention group and control group

Group	Total number	≥120	119~110	109~90	89~80	79~70	≤69
Intervention group	40	8 (20%)	11 (27.5%)	16 (40%)	4 (10%)	1 (2.5%)	0
Control group	40	3 (7.5%)	6 (15%)	15 (37.5%)	11 (27.5%)	4 (10%)	1 (2.5%)
P value		<0.01	<0.01	>0.05	<0.01	<0.05	>0.05

2.4 组间 Gesell 发育指数比较
患儿 1 岁时均以 Gesell 发育诊断量表进行智能发育检查 ,

结果干预组大运动、精细动作、适应性、语言、个人—社会交往等五方面情况均明显好于对照组(P<0.01)(表 6)。

表 6 干预组与对照组 Gesell 指数比较($\bar{x}$ ± S)
Table 6 Comparison of Gesell scores between the intervention group and control group

Group	Total Number	Gross motor	Fine motor	Adaptive	Language	Personal-social
Intervention group	40	94.4± 8.2	95.8± 11.6	98.6± 10.4	100.7± 9.3	99.2± 6.7
Control group	40	81.7± 10.3	78.5± 9.6	83.2± 8.6	84.2± 12.5	83.1± 9.0
P value		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.5 组间后遗症情况比较
干预组患儿神经系统功能障碍改善明显 ,预后较好 ,共出现脑瘫 5 例 ,智力低下 2 例 ,而对照组中脑瘫 7 例 ,智力低下 5

例 ,运动障碍 1 例 ,干预组 17.5%的后遗症发生率显著低于对照组 32.5%的发生率(P<0.01)(表 7)。

表 7 干预组与对照组后遗症情况比较(n %)
Table 7 Comparison of sequelae in patients between the intervention group and control group

Group	Total Number	MDI>90	PDI>90	Cerebral palsy	Mental retardation	Personal-social
Intervention group	40	90%	87.5%	5 (12.5%)	2 (5%)	0
Control group	40	72.5%	60%	7 (17.5%)	5 (12.5%)	1 (2.5%)
P value		<0.01	<0.01	>0.01	<0.01	>0.05

3 讨论

据统计,我国早产儿中脑损伤发病率高达 50%,主要原因包括 (1)早产儿凝血系统功能低下,血浆中 Vit K 依赖性凝血因子水平低,出血后无法有效止血 (2)早产儿脑血管发育不成熟,终末供血区域血液灌流量低,且血管间吻合支或并行支稀少,因此当机体缺氧、血压降低时,易于造成缺血性脑损伤 (3)早产儿血管自主调节能力差,允许血压波动范围窄,当血压不稳定、脑血流量急剧变化时,出现被动压力脑循环,导致出血或缺血性脑损伤 (4)早产儿星形胶质细胞发育不成熟,对于缺血缺氧耐受力差,引起脑白质髓鞘化受损^[6-8]。早产儿脑损伤主要包括脑室周围—脑室内出血(PVH—IVL)和脑室周围白质软化(PVL),可造成早产儿死亡与神经系统发育障碍,降低患儿生存质量,因此如何通过有效的早期综合干预,降低早产儿脑损伤后遗症的发生及其严重程度成为新生儿领域的研究热点^[9,10]。

研究认为,对于脑发育和机体发育均尚未成熟的脑损伤早产儿不宜过早开始干预刺激,以避免进一步的中枢系统损伤,应以维持患儿内环境稳定和神经保护为主要措施,本研究中对于纠正胎龄 40 周前的干预组早产儿均给予神经节苷脂治疗。GM-1 为谷氨酸受体过度激活拮抗剂,可选择性抑制谷氨酸受体的过度激活,减轻兴奋性氨基酸产生的神经毒性损害,并通过血脑屏障作用于神经元细胞,稳定细胞膜结构与功能,防止细胞内钙超载,抑制 NO 合成,保护神经元细胞,减轻脑组织病变程度,结果干预组 40 周时 NABA 评分显著高于对照组($P < 0.05$),表明 GM-1 的使用促进了患儿受损中枢神经系统功能的修复,减轻脑损伤,为接下来的康复训练奠定基础^[11-13]。

婴幼儿期是智能发育的关键阶段,此时大脑代偿功能最好,可塑性最强,可通过接受各种良性外界刺激,激发患儿潜能,促进患儿大脑结构、功能发育以及智能提高^[14,15]。本研究中,对于干预组患儿从新生儿期即开始从感知觉、视觉、听觉、触觉、肢体运动和社会交流等方面给予专门刺激与训练,结果分别从 9 月龄、6 月龄开始至 2 岁,干预组患儿 MDI、PDI 均优于对照组($P < 0.05$ 或 0.01),1 岁时 Gesell 测试结果显示,干预组患儿在大运动、精细动作、适应性、语言、社会交往等五方面的评分均高于对照组($P < 0.01$);干预组后遗症发生率为 17.5%,对照组为 32.5%,两组间差异有统计学意义($P < 0.01$),说明早期干预可促进脑损伤早产儿的大脑功能代偿,改善患儿智能、行为发育,减轻临床症状,降低后遗症发生率。

综上所述,对于早产儿脑损伤患儿在常规基础上,联合医务人生与家属尽早开展综合干预治疗可有效促进脑损伤修复和发育、改善大脑功能,减轻神经系统功能障碍,提高生存质量,值得进一步研究与推广。

参考文献(References)

- [1] Silveira RC, Procianny RS. Ischemic brain damage in very low birth weight preterm newborn infants [J]. J Pediatr, 2005, 81 (Suppl 1): S23-S32
- [2] Liu J, Li J, Qin GL, et al. Periventricular leukomalacia in premature infants in mainland China [J]. Am J Perinat, 2008,25(9):535-540
- [3] 施卫萍,施燕,苏琳.感染与早产儿脑损伤临床关系探讨[J].现代生物

医学进展,2007,7(5): 739-740

- Shi Wei-ping, Shi Yan, Sun Ran. Discussion on the relationship between the infection and the brain injury of premature infant [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2007,7(5):739-740
- [4] Volpe JJ. The encephalopathy of prematurity-brain injury and impaired brain development inextricably intertwined [J]. Semin Pediatr Neurol, 2009, 16(4): 167-178
- [5] 杨峰,任榕娜.早产儿脑损伤的预后及早期干预的研究进展[J].医学综述,2009,15(2):227-229
- Yang Feng, Ren Rong-na. Progress about prognosis of brain damage of premature infant and its early intervention [J]. Medical Recapitulate, 2009,15(2):227-229
- [6] 任榕娜.早产儿脑损伤的高危因素及其对神经发育的影响[J].实用儿科临床杂志,2010,23(12):894-896
- Ren Rong-na. High dangerous of brain damage and their influences on nerve development in premature infant [J]. Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2010,12(4):894-896
- [7] Selway LD. State of the science: hypoxic ischemic encephalopathy and hypothermic intervention for neonates [J]. Adv Neonatal Care, 2010, 10(2):60-66
- [8] Liu J, Wang Q, Gao F, et al. Maternal antenatal administration of vitamin K1 results in increasing the activities of vitamin K-Dependent coagulation factors in umbilical blood and in decreasing the incidence rate of periventricular-intraventricular hemorrhage in premature infants[J]. J Perinat Med,2006,34(2):173-176
- [9] 高美析,吴起,袁嫣然.早期康复训练治疗早产儿脑损伤的临床研究[J].中国康复理论与实践,2010,16(7):633-634
- Gao Mei-xi, Wu Qi, Yuan Yan-ran. Effect of early rehabilitation on premature infant with brain damage [J]. Chin J Rehabil Theory Pract, 2010,16(7):633-634
- [10] 陈少莹,袁志燕,吴晓华.早产儿脑白质损伤的护理[J].现代临床护理,2008, 7(10):26-27
- Chen Shao-ying, Yuan Zhi-yan, Wu Xiao-hua. Nursing of preterm infants with alba injury [J]. Modern Clinical Nursing, 2008, 7(10): 26-27
- [11] 张姿英,梁志强,陈尚勤,等.神经节苷脂对早产儿脑损伤神经行为的影响[J].中国儿童保健杂志,2008,16(2):209-211
- Zhang Zi-ying, Liang Zhi-qiang, Chen Shang-qing, et al. Effects of GM-1on improving neurobehavioral of premature infants with brain damage and prognosis in the early life [J]. CJCHC, 2008, 16(2):209-211
- [12] Schnaar RL. Brain gangliosides in axon-myelin stability and axon regeneration [J]. FEBS Lett, 2010, 584(9):1741-1747
- [13] Mochetti I, Brown M. Targeting neurotrophin receptors in the central nervous system [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2008, 7(1): 71-82
- [14] Mattiesen WR, Tauber SC, Gerber J, et al. Increased neurogenesis after hypoxic-ischemic encephalopathy in humans is age related [J]. Acta Neuropathol, 2009, 117(5):525-534
- [15] Kostovic I, Judas M. Prolonged coexistence of transient and permanent circuitry elements in the developing cerebral cortex of fetuses and preterm infants [J]. Dev Med Child Neurol, 2006, 48(5):388-393