富氢水在新生儿缺氢缺血性脑病中的应用效果

刘建华1,许云波2,曹珊珊1

(黄石市妇幼保健院 1.儿童保健科; 2.新生儿科,湖北 黄石 435000)

[摘 要]目的 观察富氢水治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床效果。方法 选取黄石市妇幼保健院 2017 年 2 月至 2020 年 1 月收治的 60 例新生儿缺氧缺血性脑病患儿,按随机数字表法分为常规治疗组(30 例)和富氢水治疗组(30 例)。常规治疗组接受保持气道通畅、必要时进行氧罩吸氧或机械通气、维持血压和血糖及血气等在正常范围、维持电解质平衡、控制抽搐、治疗脑水肿、保护神经、限制饮水量等常规治疗;富氢水治疗组在常规治疗的基础上接受口服氢水治疗,共 10 天,每日剂量为 5 mL/kg。观察两组患儿症状体征、治疗前后神经元特异性烯醇化酶(NSE)、白细胞介素-6(IL-6)、视椎蛋白样蛋白-1(VILIP-1)、肿瘤坏死因子 $-\alpha(TNF-\alpha)$ 水平的变化情况,以及新生儿行为神经测定(NBNA)评分和不良反应发生情况。结果 治疗 10 天后,富氢水治疗组前囟张力恢复正常时间、肌张力恢复正常时间、原始反射恢复正常时间、惊厥控制时间、意识障碍恢复正常时间及住院时间均较常规治疗组显著缩短($t=2.316\sim4.594$,P<0.05)。常规治疗组和富氢水治疗组内,治疗 10 天后 NSE,IL-6、VILIP-1、TNF- α 水平均显著低于治疗前($t=2.010\sim4.951$,P<0.05);治疗 10 天后,富氢水治疗组 NSE、IL-6、VILIP-1、TNF- α 水平均显著低于治疗前($t=2.010\sim4.951$,P<0.05);治疗 10 天后,富氢水治疗组 NSE,ID-6、VILIP-1、TNF- α 水平均显著低于常规治疗组($t=1.845\sim6.326$,P<0.05)。常规治疗组和富氢水治疗组内,在治疗 3 天及 10 天后,配NA 评分均显著高于治疗 3 天后 $(t=1.955\sim3.011$,P<0.05);治疗 3 天和 10 天后,富氢水治疗组 NBNA 评分均显著高于常规治疗组(t 值分别为 4.504 4.819 4.504 5.005 5

[关键词]富氢水;新生儿缺氧缺血性脑病;神经元特异性烯醇化酶;视椎蛋白样蛋白一1;炎症因子

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2021.07.015

[中图分类号]R722.1

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2021)07-1005-05

Therapeutic effect of hydrogen-rich water on neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

LIU Jianhua¹, XU Yunbo², CAO Shanshan¹

(1.Department of Child Health; 2.Department of Neonatology, Huangshi Municipal Maternity and Child Health Hospital, Hubei Huangshi 435000, China)

[Abstract] Objective To observe therapeutic effect of hydrogen-rich water on neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). Methods Sixty neonates with HIE who were treated in our hospital from February 2017 to January 2020 were selected and they were divided into conventional treatment group (30 cases) and hydrogen-rich water treatment group (30 cases) in random number table method. The neonates in the conventional treatment group received conventional treatment including keeping respiratory tract clear, giving mask oxygen inhalation or mechanical ventilation if necessary, maintaining blood ressure, blood glucose and blood gass at the normal levels, maintaining balance of electrolytes, controlling tic, treating cerebral edema, giving neuroprotective treatment, limiting daily water intake and so on, and those neonates in the hydrogen-rich water treatment group were treated with 5mL/kg/day of hydrogen-rich water for 10 days on basis of conventional treatment. The symptoms and signs, serum levels of neuron specific enolase (NSE), interleukin-6 (IL-6), Opsin-like protein-1 (VILIP-1) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) before and after treatment, NBNA scores and occurrence of adverse reactions were observed and compared between the two groups. Results After 10 days of treatment, the anterior fontanel tension recovery time, muscular tension recovery time, original reflex recovery time, convulsion controlling time and normal consciousness recovery time, and length of hospitalization of the neonates in the hydrogen-rich water treatment group were all shorter than those in the conventional treatment group ($t=2,316\sim4,594$, all P<0,05). There were no significant differences in NSE, IL-6, VILIP-1, TNF- α levels and NBNA scores between the two groups before treatment (all P>0,05).

[「]收稿日期]2021-02-26

[[]基金项目]湖北省卫生健康委指导性资助项目(编号:WJ2019F112)

[[]作者简介]刘建华(1974一),男,副主任医师,主要从事儿童保健工作。

After 10 days of treatment, the serum levels of NSE, IL-6, VILIP-1 and TNF- α of the neonates in the two groups were lower than those before treatment ($t=2.010\sim4.951$, all P<0.05). After 10 days of treatment, the serum levels of NSE, IL-6, VILIP-1 and TNF- α of the neonates in the hydrogen-rich water treatment group were lower than those in the conventional treatment group ($t=1.845\sim6.326$, all P<0.05). After 3 days and 10 days of treatment, the NBNA scores of the neonates in the two groups were both significantly higher than those before treatment, and that of the neonates after 10 days of treatment was significantly higher than that after 3 days of treatment ($t=1.955\sim3.011$, all P<0.05). After 3 days and 10 days of the treatment, the NBNA scores of the neonates in the hydrogen-rich water treatment group were both significantly higher than those in the conventional treatment group (t=4.504 and 4.819 respectively, both P<0.05). There were no significant differences in incidences of skin rash, diarrhea, abnormal liver function, hypotension and total adverse reactions between the two groups (all P>0.05). Conclusion Hydrogen-rich water can improve the rapeutic effect on neonatal HIE and has high safety. Hydrogen-rich water may play a protective role by reducing inflammation level in neonatal HIE.

[Key words] hydrogen-rich water; neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE); neurom-specific enolase (NSE); Opsin-like protein 1(VILIP-1); inflammatory factor

新生儿缺氧缺血性脑病是由围产期窒息引起的常见疾病,是新生儿死亡和长期残疾的主要原因。目前我国新生儿缺氧缺血性脑病的发病率较高,年平均发病率为 0.77%~8.00%,约 25%的新生儿缺氧缺血性脑病最终导致永久性神经心理障碍,包括脑瘫、癫痫发作、视力障碍、智力低下、学习障碍和癫痫病[1-2]。目前已有许多新生儿缺氧缺血性脑病治疗、富氢水治疗等[3]。然而,这些疗法在新生儿缺氧缺血性脑病中的价值尚存争议。富氢水富含氢的缺血性脑病中的价值尚存争议。富氢水富含多的活性氧(氧自由基)[4-5]。本研究观察了富氢水治疗新生儿缺氧缺血性脑病的效果,为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 2 月至 2020 年 1 月黄石市妇幼保健院收治的 60 例新生儿缺氧缺血性脑病患儿,按随机数字表法分为常规治疗组(30 例)和富氢水治疗组(30 例)。纳入标准:符合新生儿缺氧缺血性脑病诊断^[6]、入院时间《24h、出生体重》2 500g 的足月新生儿、直系亲属及监护人同意参加本研究、资料完整。排除标准:贫血、先天畸形(染色体异常或脑发育不全等)、因出生头或颅骨骨折而引起的颅内大出血、阻塞性气道疾病、合并其他脑部疾病(脑炎等)、治疗中断或死亡者。

常规治疗组中,男 14 例(46.7%),女 16 例(53.3%);平均胎龄(39.1±0.8)个月,出生体重为

 $2.987\sim4.025g$,平均出生体重 $(3.348.0\pm284.0)g$;经阴道分娩 19.063.3%),剖宫产 11.063.7%);病情程度[6]:轻度 15.0650.0%),中度 9.0630.0%),重度 6.0620.0%)。富氢水治疗组中,男 13.0643.3%),女 17.0636.7%);平均胎龄 (39.1 ± 0.9) 个月,出生体重为 $2.917\sim4.015g$,平均出生体重 $(3.351.00\pm281.0)g$;经阴道分娩 20.0666.7%),剖宫产 10.063.3%);病情程度:轻度 14.0666.7%),中度 9.063.3%),重度 10.0666.7%),中度 10.0666.7%),重度 10.0666.7%),中度 10.0666.7%

1.2 治疗方法

常规治疗组接受保暖、保持气道通畅、必要时进行氧罩吸氧或机械通气、维持血压、血氧饱和度、维持血糖和血气及血 pH 值在正常范围、维持水和电解质平衡、控制抽搐、治疗脑水肿、保护神经、限制饮水量等常规治疗。富氢水治疗组在常规治疗的基础上于入院第 2 天接受富氢水治疗,将氢气溶解在0.4mKa的0.9%氯化钠注射液中,达到饱和后使氢浓度保持在约0.6mmol/L,患儿口服氢水治疗10天,每日剂量为5mL/kg^[7-8]。

1.3 观察指标

1.3.1 治疗效果

治疗 10 天后,根据症状及体征恢复情况评估治疗效果,观察两组患儿前囟张力恢复正常时间(前囟张力恢复正常时间与开始治疗时间的间隔)、肌张力恢复正常时间(肌张力恢复正常时间与入院时间的

间隔)、原始反射恢复正常时间(原始反射恢复正常时间与入院时间的间隔)、惊厥控制时间(惊厥控制指7天内惊厥不再发作,最后一次惊厥发作时间与首次发作时间的间隔)、意识障碍恢复正常时间(意识障碍恢复正常时间减去入院时间)及住院时间。采用双盲法由2名工作经验5年以上神经内科医生对上述指标进行评估,取平均值,如相差较大则由主任医师进行评定。

1.3.2 血生化指标测定

观察两组患儿治疗前、治疗 10 天后的神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、视椎蛋白样蛋白-1(opsin-like protein-1, VILIP-1)、肿瘤坏死因子 $-\alpha$ (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平变化情况。对IL-6、VILIP-1、TNF- α 采用双抗夹心酶联免疫吸附法测定,试剂盒购自深圳晶美公司,对 NSE 使用化学发光法测定,试剂盒购自美国 Bio-Bad。

1.3.3 神经功能评分

采用新生儿行为神经测定(newborn behavioral neurological assessment, NBNA)评分[9]评价神经功

能,包括新生儿行为能力、被动肌张力、主动肌张力、 原始反射、一般反应 5 个内容,有 20 个项目,每个项 目为 0、1、2 评分法,共 40 分,分别于治疗前、治疗 3 天及 10 天进行评定。

1.3.4 不良反应

观察两组治疗期间不良反应发生情况,包括皮疹、腹泻、肝功能异常、低血压。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 26.0 统计软件对数据进行分析,符合 正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差 $(\overline{x}\pm s)$ 表示, 采用独立样本 t 检验,不良反应发生率使用Fisher 精 确概率法比较,以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效的比较

治疗 10 天后,富氢水治疗组前囟张力恢复正常时间、肌张力恢复正常时间、原始反射恢复正常时间、惊厥控制时间、意识障碍恢复正常时间及住院时间均较常规治疗组显著缩短,差异均有统计学意义 (P < 0.05),见表 1。

表 1 两组治疗 10 天后疗效的比较结果(天, $\overline{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of the rapeutic effect between the two groups after 10 days of treatment $(d, \overline{x} \pm s)$

组别	例数 (n)	前囟张力恢复 正常时间	肌张力恢复 正常时间	原始反射恢复 正常时间	惊厥控制时间	意识障碍恢复 正常时间	住院时间
常规治疗组	30	2.7 ± 0.7	6.2 ± 1.5	6.2 ± 1.4	2.0±0.8	5.2 ± 1.0	9.7±2.1
富氢水治疗组	30	2.3 ± 0.6	5.2 ± 1.1	5.0 ± 1.1	1.6 ± 0.7	4.1 ± 0.9	8.5 ± 2.0
t		2.575	2.841	3.733	2.316	4.594	2.445
P		0.013	0.006	0.000	0.024	0.000	0.028

2.2 两组治疗前及治疗 10 天后血生化指标水平 的比较

常规治疗组和富氢水治疗组内,治疗 10 天后 NSE、IL-6、VILIP-1、TNF- α 水平均显著低于治疗前,差异均有统计学意义(P < 0.05);两组治疗前 NSE、IL-6、VILIP-1、TNF- α 水平差异均无统计学意义(P > 0.05),治疗 10 天后,富氢水治疗组 NSE、IL-6、VILIP-1、TNF- α 水平均显著低于常规治疗组,差异均有统计学意义(P < 0.05),见表 2。

2.3 两组治疗前后 NBNA 评分的比较 常规治疗组和富氢水治疗组内,在治疗 3 天及

10 天后,NBNA 评分较治疗前均显著增高,且治疗 10 天后 NBNA 评分均显著高于治疗 3 天后,差异均 有统计学意义(P<0.05);两组治疗前 NBNA 评分 差异无统计学意义(P>0.05),治疗 3 天和 10 天后,富氢水治疗组 NBNA 评分均显著高于常规治疗组,差异均有统计学意义(P<0.05),见表 3。

2.4 两组不良反应情况

两组均未发生严重不良反应及死亡病例,两组 皮疹、腹泻、肝功能异常、低血压及总不良反应发生 率差异均无统计学意义(P>0.05),见表 4。

表 2 两组治疗前及治疗 10 天后血生化指标水平的比较结果($\overline{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum levels of NSE, IL-6, VILIP-1 and TNF- α of the neonates between the two groups before treatment and after 10 days of treatment ($\overline{x}\pm s$)

组别	例数(n)	$NSE(\mu g/L)$	IL-6(pg/mL)	$VILIP-1(\mu g/L)$	$\text{TNF-}_{\alpha}(\text{ng/mL})$
常规治疗组	30				
治疗前		35.2 ± 7.4	185.7 ± 15.4	0.9 ± 0.3	158.9 ± 12.3
治疗 10 天		24.8 ± 5.4	144.5 ± 10.5	0.7 ± 0.2	124.6 ± 10.0
t		2.943	4.951	2.010	3.956
P		0.011	0.000	0.005	0.008
富氢水治疗组	30				
治疗前		35.0 ± 7.6	188.4 ± 15.7	0.9 ± 0.4	159.7 ± 12.0
治疗 10 天		17.6 ± 4.7	101.2 ± 9.4	0.5 ± 0.1	85.6 ± 9.8
t		1.959	3.375	3.010	3.587
P		0.000	0.002	0.018	0.000
t_1		4.755	3.853	4.395	2.133
P_{1}		0.873	0.632	0.957	0.471
t 2		1.845	6.326	4.931	3.221
P_2		0.000	0.003	0.000	0.011

注: t_1 、 P_1 为两组治疗前的比较, t_2 、 P_2 为两组治疗 10 天的比较。

表 3 两组治疗前后 NBNA 评分的比较结果(分, $\overline{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of NBNA scores of the neonates between the two groups before and after treatment (points, $\overline{x} \pm s$)

组别	例数(n)	治疗前	治疗 3 天	治疗 10 天	t_1	P_{1}	t_2	P_2	t 3	P_3
常规治疗组	30	20.4±3.6	26.0 ± 3.5	36.2 ± 3.2	2.042	0.000	1.992	0.008	3.011	0.000
富氢水治疗组	30	$20.1\!\pm\!3.7$	$29.9\!\pm\!3.2$	40.0 ± 2.9	1.955	0.012	2.376	0.001	2.535	0.011
t		0.318	4.504	4.819						
P		0.751	0.000	0.000						

注: t_1 、 P_1 为治疗 3 天与治疗前比较, t_2 、 P_2 为治疗 10 天与治疗前比较, t_3 、 P_3 为治疗 10 天与 3 天比较。

表 4 两组不良反应发生情况的比较结果[n(%)]

Table 4 Comparison of incidences of adverse reactions of the neonates between the two groups [n(%)]

组别	例数(n)	皮疹	腹泻	肝功能异常	低血压	总不良反应
常规治疗组	30	1(3.3)	0	3(10.0)	1(3.3)	5(16.7)
富氢水治疗组	30	0	1(3.3)	4(13.3)	1(3.3)	6(20.0)
P		0.991	0.982	0.725	1.000	0.862

注:用 Fisher 精确概率法。

3 讨论

3.1 富氢水的研究现状

富氢水又称为氢还原水,因其富含氢离子而得名,具有高强度的抗氧化还原能力,且可清除体内过量的氧自由基。目前已有研究关注到富氢水在多种疾病中的治疗作用,富氢水具有较高抗氧化性,可减少致炎因子,降低氧化应激,抑制细胞凋亡;且富氢水应用于人体具有较高的安全性,副作用小,可显著改善患者的治疗效果[10]。目前富氢水在新生儿缺氧缺血性脑病中应用的报道较少。理论推测,缺氧缺血性脑病患儿体内抗氧化能力不足,而富氢水治疗

可能提高机体的抗氧化能力,防止机体组织和细胞受到氧化损伤,保护脑组织,恢复神经功能。本研究在常规治疗的基础上,观察加用富氢水对新生儿缺氧缺血性脑病的治疗效果,结果显示,富氢水治疗组在治疗10天后,其前囟张力恢复正常时间、原始反射恢复正常时间、惊厥控制时间、意识障碍恢复正常时间及住院时间均较常规治疗组显著缩短,且两组治疗期间不良反应发生率差异不大,提示在常规治疗的基础上加用富氢水可改善患儿的治疗效果,安全性高,与有关研究管结果基本一致。

3.2 富氢水治疗新生儿缺氧缺血性脑病的作用 富氢水治疗新生儿缺氧缺血性脑病的机制尚不

Research J

十分明确,推测其可能通过抑制炎症反应发挥作用。 炎症反应在多种疾病发生及进展中发挥重要作用。 有研究显示,炎性因子介导的炎症反应存在于缺血 性脑损伤的机制中[11]。脑缺血会立即引发先天免 疫反应,使新生儿循环中单核细胞、嗜中性粒细胞和 T细胞浸润,炎性细胞因子大量累积,这种反应可能 在受伤后数分钟内发生。IL-6 和 TNF-α 是脑缺血 期间显著增高的两种常见炎症因子,T细胞、B细胞 和巨噬细胞分泌的 IL-6 和 TNF-α 可在应激过程中 富集。既往研究已证实 IL-6 和 TNF-α 水平可反应 新生儿缺氧缺血性脑病的炎症水平[12]。本研究显 示,两组治疗前 IL-6 和 $TNF-\alpha$ 水平差异不大;治疗 后,两组 IL-6 和 TNF-α 水平均较治疗前降低,且富 氢水治疗组 IL-6 和 TNF-α 水平均显著低于常规治 疗组,提示富氢水可显著降低新生儿缺氧缺血性脑 病炎症水平,与既往研究结果相符[8]。新生儿缺氧 缺血性脑病治疗的目的是减少氧化,并对抗有毒的 活性氧来增强人体自身的抗氧化系统。氢是理想的 自由基清除物质,其作为一种抗羟基自由基抗氧化 剂,在脑缺血一再损伤模型中发挥了保护作用。细 胞因子诱导黏附分子的合成和释放进一步增强了炎 症反应,包括血管炎症反应及血小板黏附和聚集,而 富氢水抑制炎症反应,从而抑制病情的进展,提高了 脑保护作用[8]。NSE 和 VILIP-1 均可作为脑神经 元损伤的可靠生物学标志物,两者均存在于脑神经 元中,在脑组织受损后被释放到细胞外,进入外周血 后循环导致其水平增高[13]。NSE 和 VILIP-1 作为 新生儿缺氧缺血性脑病标志物已应用于诊断、监测 新生儿脑病的治疗效果中[14]。本研究显示,两组治 疗前 NSE 和 VILIP-1 水平差异不大;治疗后,两组 NSE 和 VILIP-1 水平均较治疗前降低,且富氢水治 疗组 NSE 和 VILIP-1 水平均显著低于常规治疗组。

NBNA 评分反应了机体神经功能损伤程度。本研究显示,富氢水治疗组治疗后 NBNA 评分高于常规治疗组,其证实富氢水可显著降低新生儿缺氧缺血性脑病的神经损伤程度,提高了脑保护作用[15]。富氢水治疗可恢复体内氧化与抗氧化平衡,保护脑组织免受过氧化损伤,还可降低炎症反应,恢复生理机能,从而改善脑细胞功能,减少脑细胞损伤,因此改善了 NBNA 评分。

综上,富氢水可提高新生儿缺氧缺血性脑病的治疗效果且安全性高,富氢水可能通过降低新生儿缺氧缺血性脑病血清 NSE、IL-6、TNF- α 、VILIP-1

水平发挥保护作用。

[参考文献]

- [1] Yildiz E P, Ekici B, Tatli B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment[J]. Expert Rev Neurother, 2017, 17(5):449-459.
- [2]Bashir R A, Vayalthrikkovil S, Espinoza L, et al. Prevalence and characteristics of intracranial hemorrhages in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy[J]. Am J Perinatol, 2018, 35(7):676-681.
- [3] Debillon T, Bednarek N, Ego A, et al. LyTONEPAL; long term outcome of neonatal hypoxic encephalopathy in the era of neuroprotective treatment with hypothermia; a French population-based cohort[J]. BMC Pediatr, 2018, 18(1):255.
- [4]陈铭欣.饱和氢气生理盐水对大鼠原位肝移植术后脑保护作用及机制研究[D].天津:天津医科大学,2016.
- [5]刘颖.富氢水对大鼠创伤性脑损伤半暗带区新生血管生成的影响及相关机制的研究[D].江苏:苏州大学,2017.
- [6]中华医学会儿科学分会新生儿学组.新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J].中华儿科杂志,2005,7(8):584.
- [7]漆楠楠,杨琳,李希红,等.富氢水治疗新生儿缺氧缺血性脑病疗效分析[J].泰山医学院学报,2016,37(12):1331-1332.
- [8] Yang L, Li D, Chen S. Hydrogen water reduces NSE, IL-6, and TNF-alpha levels in hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Open Med (Wars), 2016, 11(1): 399-406.
- [9]黄蕾,焦晓燕,李佳樾,等.扭动运动阶段全身运动评估与新生儿行为神经测定结果的相关分析[J].中国儿童保健杂志,2020,28(3):252-255.
- [10]王旭姣.富氢水对大鼠肝性脑病的防治作用及其机制研究[D].泸州.西南医科大学,2018.
- [11] Al Mamun A, Yu H, Romana S, et al. Inflammatory responses are sex specific in chronic hypoxic-ischemic encephalopathy[J].Cell Transplant, 2018, 27(9):1328-1339.
- [12]Shang Y, Mu L, Guo X, et al. Clinical significance of interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and high-sensitivity C-reactive protein in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Exp Ther Med, 2014, 8(4): 1259-1262.
- [13]王江涛, 肇丽梅. 新生儿缺氧缺血性脑病血清 NSE 和 VILIP-1 水平变化及意义[J]. 安徽医学, 2017, 38(10): 1259-1262.
- [14]张旭铭,刘静,潘志尧,等.缺氧缺血性脑病患儿血清 8-OHDG、VILIP-1 和 NSE 水平变化及其与 NBNA 评分的相关性分析[J].广西医科大学学报,2019,36(11): 1779-1782.
- [15]韩力.氢水对小鼠脑缺血损伤的神经保护作用及其机制研究[D].湖北:华中科技大学,2015.

[专业责任编辑:肖 谧]