doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2021. 12. 003

· 论著 ·

盐酸纳美芬在儿童心肺复苏后神经系统保护作用的临床研究

李牧,韩美林,代云红,濮祥强,董兴强,石初进,李莺(苏州大学附属儿童医院,江苏苏州　215000)

[摘要]**目的**:研究心肺复苏后患儿应用盐酸纳美芬血清中强啡肽的变化,评估盐酸纳美芬对儿童心肺复苏后神经系统损伤的保护作用及其不良反应。**方法**:选取心肺复苏后患儿 40 例,随机数表法分为治疗组和对照组各 20 例。对照组采用降颅压、抗感染、营养神经等常规治疗;治疗组在常规治疗的基础上加用盐酸纳美芬治疗。所有患儿在治疗前及治疗后第 1、3、7 天测定血清强啡肽的含量,同时记录患儿心率、呼吸变化及药物不良反应发生情况,比较两组患儿 1 个月后的格拉斯哥昏迷评分(GCS)。**结果**:治疗前治疗组患儿血清强啡肽含量为(915. 45±195. 63) pg/mL,对照组患儿血清强啡肽含量为(962. 32±220. 71) pg/mL,两组比较差异无统计学意义;治疗后两组患儿血清强啡肽含量均呈下降趋势,治疗后第 1 天治疗组血清强啡肽含量为(807. 06±155. 90) pg/mL,对照组血清强啡肽含量为(1 105. 04±224. 79) pg/mL,差异有统计学意义(P<0. 01),治疗后第 3、7 天治疗组血清强啡肽含量与对照组比较差异无统计学意义(P>0. 05)。治疗组呼吸异常、心率异常发生率均较对照组低,且治疗组心率异常的发生率低于对照组(P<0. 05);两组患儿治疗过程中药物不良反应发生率比较差异无统计学意义(P>0. 05)。治疗组临床症状、体征、脑部影像学及脑电图改善情况均优于对照组。**结论**:盐酸纳美芬可降低心肺复苏后患儿血清强啡肽水平,减轻继发性颅脑损伤,对神经系统具有一定的保护作用,同时可降低心肺复苏后患儿心率异常发生率。

[关键词]盐酸纳美芬;心肺复苏;儿童;神经系统
[中图分类号]R971　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2021)12-0010-04

Protective Effects of Nalmephen Hydrochloride on Nervous System after Cardiopulmonary Resuscitation in Children

Li Mu, Han Meilin, Dai Yunhong, Pu Xiangqiang, Dong Xingqiang, Shi Chujin, Li Ying (*Children's Hospital of Soochow University, Jiangsu Soochow* 215000, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To study the variation of serum dynorphin after the treatment of nalmephen hydrochloride in children after cardiopulmonary resuscitation, and to evaluate the protective effects of nalmephen hydrochloride on neurological injury after cardiopulmonary resuscitation and its adverse drug reactions. **Methods**: Forty children with cardiopulmonary resuscitation were extracted to be divided into the treatment group and the control group via the random number table, with 20 cases in each group. The control group received conventional treatment such as intracranial pressure reducing, anti-infection and nerve nutrition; the treatment group was treated with nalmefene hydrochloride on the basis of conventional treatment. Serum level of dynorphin was measured in all children before treatment and on the 1st, 3rd and 7th d after treatment, and changes in heart rate, respiration and adverse drug reactions were recorded. Glasgow Coma scale (GCS) was compared between two groups after treatment of 1 month. **Results**: Before treatment, the serum level of dynorphin in the treatment group was (915. 45±195. 63) pg/mL, and the serum level of dynorphin in the control group was (962. 32±220. 71) pg/mL, with no statistically significant difference between two groups. After treatment, the serum level of dynorphin in two groups showed the downward trend. On the 1st d after treatment, the serum level of dynorphin in the treatment group was (807. 06±155. 90) pg/mL, and the serum level of dynorphin in the control group was (1,105. 04±224. 79) pg/mL, the difference was statistically significant (P<0. 01). There was no significant difference in the serum level of dynorphin between two groups on the 3rd and 7th d after treatment (P>0. 05). The incidence of respiratory abnormalities and heart rate abnormalities were lower in the treatment group than in the control group, and the incidence of heart rate abnormalities was lower in the treatment group than in the control group (P<0. 05). There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between two groups (P>0. 05). The improvements of clinical symptoms, signs, brain imaging and EEG in the treatment group were better than those in the control group. **Conclusion**: Nalmephen hydrochloride can reduce the serum level of dynorphin in children after cardiopulmonary resuscitation, relieve the secondary craniocerebral injury, protect the nervous system, and reduce the incidence of abnormal heart rate in children after cardiopulmonary resuscitation.

[**Keywords**] nalmephen hydrochloride; cardiopulmonary resuscitation; children; nervous system

心肺复苏术(CPR)作为呼吸心跳骤停后的有效抢救手段已被全世界作为基础急救措施广泛应用,使得各种因素所致的心跳呼吸骤停的病死率明显下降。然而,心肺复苏后因脑缺氧缺血、缺血再灌注损伤等各种因素会引起继发性脑损伤,影响预后。炎性反应是脑缺血再灌注损伤的重要机制之一。盐酸纳美芬是一种新型的高纯度内源性阿片受体拮抗剂,有研究发现,盐酸纳美芬可有效减轻颅脑损伤患者体内炎症反应及氧化应激

作者简介:李牧(1989. 11-),男,硕士,主要从事儿童危重症临床工作,E-mail: 408618773@ qq. com。

反应,对颅脑损伤有一定的保护作用[1]。本研究探讨了盐酸纳美芬对心肺复苏后患儿神经系统的保护作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 6 月至 2019 年 6 月入住苏州大学附属儿童医院儿科重症监护病房(PICU)心肺复苏后患儿 40 例,其中男 28 例,女 12 例,年龄 2 个月 ~ 18 岁,平均年龄(5.26±1.97)岁。重症脑炎 21 例,急性白血病 14 例,严重心律失常 5 例。所有患儿都有心跳呼吸骤停表现,并均给予心肺复苏治疗。将 40 例患儿按随机数表法分为治疗组和对照组各 20 例,治疗组中男 13 例,女 7 例,年龄(4.97±1.58)岁;对照组中男 15 例,女 5 例,年龄(5.71±1.88)岁。所有患儿均存活超过 30 d。两组患儿性别、年龄等比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患儿病因与复苏时间比较见表 1。

表 1 两组患儿病因与复苏时间比较 例

组别	病因			复苏时间	
	白血病	严重心律失常	重症脑炎	<5 min	>5 min
治疗组	7	2	11	9	11
对照组	7	3	10	8	12

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)年龄 2 个月 ~ 18 岁;(2)家属已签署知情同意书;(3)家属能够且愿意与研究者及其同事进行沟通;(4)心肺复苏后有给药指征。排除标准:(1)对受试同类药物不耐受或过敏;(2)有医源性严重不良反应病史;(3)患有任何并发疾病,从而会对该药产生不良反应,或对该药作用定量分析产生干扰作用,或影响研究药物的吸收、代谢或排泄并具有显著临床意义;(4)外院已予类似药物治疗;(5)高血压不能控制(收缩压≥180 mm Hg,舒张压≥110 mm Hg,1 mm Hg=0.133 kPa);(6)已使用氟马西尼类等药物(诱发癫痫)。

1.3 方法

对照组采用常规降颅压(甘露醇、甘油果糖)、抗感染及营养神经等治疗。治疗组在常规治疗的基础上采用盐酸纳美芬注射液(乐萌,成都天台山制药有限公司,国药准字 H20080645)治疗,前 3 d 每天 2 次静脉滴注,每次 0.2 mg,间隔时间为 12 h,接下来每日 1 次,每次 0.2 mg,连续治疗 2 周。分别于治疗前、治疗后第 1、3、7 天抽取患者清晨空腹肘静脉血 2 mL,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清强啡肽(DynA1-13)水平,严格按照试剂盒说明书操作。比较两组患儿治疗前后格拉斯哥昏迷评分(GCS)及治疗前后呼吸、循环异常发生率,观察治疗期 2 h 和观察期 7 d 的不良事件发生情况。分析治疗后患儿临床特点,记录两组患儿临床症状体征、GCS 评分、脑部影像学及脑电图检查。

1.4 GCS 评分标准

(1)睁眼动作:①自动睁眼 4 分;②言语呼唤后睁眼 3 分;③疼痛刺激后睁眼 2 分;④对疼痛刺激无睁眼 1 分。(2)言语反应:①有定向力 5 分;②对话混乱 4 分;③不适当的用语 3 分;④不能理解语言 2 分;⑤无言语反应 1 分。(3)运动反应:①能按吩咐做肢体活动 6 分;②肢体对疼痛有局限反应 5 分;③肢体有屈曲逃避反应 4 分;④肢体异常屈曲 3 分;⑤肢体直伸 2 分;⑥肢体无反应 1 分。GCS 评分最低 3 分,最高 15 分。13 ~ 15 分且昏迷时间<20 min 为轻度昏迷;9 ~ 12 分且昏迷时间在 20 min ~ 6 h 为中度昏迷;3 ~ 8 分且昏迷时间>6 h 为重度昏迷。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计学软件,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗前后 DynA1-13 水平比较

治疗前两组患儿血清 DynA1-13 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后第 1、3、7 天治疗组 DynA1-13 水平出现持续降低趋势,且低于对照组,尤其是治疗后第 1 天治疗组血清 DynA1-13 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。而对照组 DynA1-13 水平先上升,在治疗后第 1 天达峰值,后缓慢降低,且其下降趋势较治疗组慢。见表 2。

表 2 两组患儿治疗前后血清中 DynA1-13 水平比较 pg/mL

组别	治疗前	治疗后第 1 天	治疗后第 3 天	治疗后第 7 天
治疗组	915.45±195.63	807.06±155.90	794.22±190.78	630.34±195.25
对照组	962.32±220.71	1 105.04±224.79	902.72±144.94	723.74±116.76
χ^2	0.554	14.70	3.34	2.84
P	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05

2.2 两组患儿呼吸、心率变化情况及药物不良反应比较

治疗组呼吸异常、心率异常发生率均低于对照组,且治疗组心率异常的发生率显著低于对照组,差异有统计学意义(P 均<0.05)。两组药物不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组患儿治疗后呼吸、心率变化情况及不良反应比较 例

组别	呼吸异常		心率异常		药物不良反应	
	有	无	有	无	有	无
治疗组	8	12	6	14	7	13
对照组	14	6	16	4	5	15
χ^2	3.636		10.101		0.476	
P	>0.05		<0.05		>0.05	

2.3 两组患儿治疗后临床症状比较

治疗 1 个月后治疗组 GCS 评分为(7.5±2.61)分,对照组为(6.6±2.82)分,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察治疗后患儿脑部影像学及脑电图资料,心肺复苏时间<5 min 的患儿,头颅 MRI 异常主要表现为脑水肿、缺

氧缺血性脑改变,脑电图异常表现为慢波。采用盐酸纳美芬治疗的 9 例患儿中有 2 例出现头颅 MRI 异常,2 例出现脑电图异常,而对照组的 8 例患儿中有 5 例出现头颅 MRI 异常,3 例出现脑电图异常;而复苏时间>5 min 的患儿,头颅 MRI 异常主要表现为脑水肿、缺氧缺血性脑改变、脑软化、脑萎缩改变,脑电图异常表现为低电压、慢波、异常癫痫波。采用盐酸纳美芬治疗的 11 例患儿中有 6 例出现头颅 MRI 异常,5 例出现脑电图异常,而对照组的 12 例患儿中有 5 例出现头颅 MRI 异常,6 例出现脑电图异常。治疗组患儿脑部影像学、脑电图异常发生率均低于对照组。对于心肺复苏时间< 5 min 的患儿,两组患儿在呼吸机使用时间、瞳孔反应、肌张力状态比较差异无统计学意义;对于复苏时间>5 min 的患儿,治疗组呼吸机使用时间明显短于对照组[(12±2) d *vs* (21±3)]d(P<0.05)。治疗组有 75%(15/20)患儿在治疗后的 14 d 瞳孔反射出现,主要为瞳孔反射迟钝,但对照组仅有 35%(7/20)的患儿在治疗后的 14 d 出现瞳孔反射。肌张力增高是两组患儿的主要临床表现,差异无统计学意义(P>0.05)。

3　讨论

心肺复苏是抢救心跳呼吸骤停等危重患者的重要手段,但心肺复苏后带来的强烈的应激反应及缺血再灌注损伤等因素导致脑组织水肿、线粒体损伤、能量代谢异常、钙离子超载、自由基损害等[2-3]一系列继发性脑损害也越来越多地引起关注,因此心肺复苏后对脑组织的保护及促进脑功能恢复非常重要。

心肺复苏后继发性脑损伤有许多因素参与,其中的一个重要因素便是内源性阿片肽。内源性阿片肽是体内广泛分布的具有阿片样活性的一类物质,主要分布于中枢神经系统,在生理情况下与代谢调节、信息传递、痛觉调制等[4]有关。在机体遭受创伤等应激情况下,内源性阿片肽会大量合成和释放。大量内源性阿片肽结合阿片受体,通过影响 Na^+-K^+-ATP 酶、细胞膜上离子通道的通透性、促进血管内皮细胞生成大量自由基、影响心血管系统的自主调节功能等多种途径导致脑组织损伤,成为自损因子[5]。内源性阿片肽主要包括神经元特异性烯醇化酶(NSE)、内啡肽以及强啡肽三类,DynA1-13 是活性较强的强啡肽,有研究表明 DynA1-13 在创伤性脑损伤、脑缺血再灌注损伤患者的血清含量明显升高,是创伤性脑损伤的特异性指标[6]。

盐酸纳美芬作为一种新型阿片受体拮抗剂,可竞争内源性阿片肽与阿片受体结合,抑制机体损伤后大量内源性阿片肽引起的级联式炎性损伤及继发性脑损伤[7],可改善动物脑损伤后炎性反应,减轻继发性脑损伤[8]。本研究结果表明,心肺复苏后治疗组患儿效果优于对照组,治疗后血清中 DynA1-13 水平明显低于对照组,尤其是治疗后的第 1 天,证明心肺复苏后患儿给予盐酸纳美芬治疗可早期降低血清中强啡肽水平。跟踪治疗后 1 个月患儿 GCS 评分,分析发现治疗组与对照组差异无统计学意义,在随访追踪过程中也发现,在心肺复苏时间<5 min 的患儿,采用盐酸纳美芬治疗的 9 例患儿中有 2 例出现头颅 MRI 异常,2 例出现脑电图异常,而对照组的 8 例患儿中有 5 例出现头颅 MRI 异常,3 例出现脑电图异常;复苏时间>5 min 的患儿,采用盐酸纳美芬治疗的 11 例患儿中有 6 例出现头颅 MRI 异常,5 例出现脑电图异常,而对照组的 12 例患儿中有 5 例出现头颅 MRI 异常,6 例出现脑电图异常,但是由于治疗前未能留存影像学或脑电资料,故不能完全对比治疗前后的差异,但是治疗组患儿结果异常概率低,而且在临床中发现治疗组患儿在呼吸机使用时间和瞳孔反应恢复情况相较于对照组都有所改善,在一定程度上也证实了盐酸纳美芬对心肺复苏后患儿的神经系统保护作用。前期研究表明,盐酸纳美芬可改善重症颅脑损伤手术后患儿颈动脉血流,改善强啡肽、内啡肽及 NSE 等内源性阿片肽引起的继发性脑损伤[9-10],从而发挥其脑功能保护作用,在新生儿缺血缺氧性脑病的治疗中,同样存在颅脑保护作用[11],与本研究结论一致。与纳洛酮等传统的阿片受体拮抗剂相比,盐酸纳美芬具有半衰期长(约 11 h)、起效快、血脑屏障穿透性强、毒副作用少等优点[12-13]。通过分析两组患儿之间药物毒副作用,发现治疗组与对照组比较差异无统计学意义,进一步说明了该药物的安全性以及在临床应用的优势[14]。盐酸纳美芬可以改善休克患者的血流动力学,降低休克患儿的心率[15]。本研究也发现盐酸纳美芬治疗组患儿心率异常发生率明显降低,与前期研究结果一致。

综上所述,盐酸纳美芬可降低心肺复苏后患儿血清中 DynA1-13 含量,对心肺复苏后患儿神经系统有一定的保护作用,可改善心肺复苏后患儿的心率异常和呼吸异常发生率,而不增加药物的不良反应,安全可行。

参考文献:

[1] 王志仪, 李文瑶, 陶国才, 等. 纳美芬对大鼠脑缺血再灌注损伤的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2015, 35(10): 1189-1191.

[2] 黄煜, 何庆. 心肺复苏后心功能障碍与心肌内质网 Ca^{2+} 调控蛋白表达关系的研究[J]. 中华危重病急救医学, 2014(10): 697-700.

[3] CARLONI S, GIRELLI S, SCOPA C, et al. Activation of autophagy and Akt/CREB signaling play an equivalent role in the neuroprotective effect of rapamycin in neonatal hypoxia-ischemia [J]. Autophagy, 2010, 6(3): 366-377.

[4] RITA J, VALENTINO, NORA D, et al. Untangling the complexity of opioid receptor function [J]. Neuropsychoharmacology, 2018, 43(13): 2514-2520.

[5] SMEETS C J, ZMORZYŃSKA J, MELO M N, et al. Altered secondary structure of Dynorphin A associates with loss of opioid signaling and NMDA-mediated excitotoxicity in *SCA23* [J]. Human molecular genetics, 2016, 25(13): 2728-2737.

[6] 巩付华, 展淑琴. 强啡肽 A 及其与缺血性脑损伤关系的研究进展[J]. 卒中与神经疾病, 2015(4): 251-253.

[7] MARAZZITI D, PRESTA S, BARONI S, et al. Nalmefene: a

novel drug for an old disorder [J]. Current medicinal chemistry, 2015, 22(27): 3162-3168.
[8] 张永, 高培龙, 褚沛, 等. 盐酸纳美芬对大鼠创伤性脑损伤后炎症反应的影响[J]. 中华创伤杂志, 2013, 29(10): 991-995.
[9] 王红鑫, 刘志雄, 刘劲芳. 盐酸纳美芬对急性创伤性颅脑损伤患者脑保护作用的临床研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2014(2): 110-114.
[10] 杨良民, 谢小娟, 马立刚, 等. 纳美芬在重度颅脑损伤手术儿童中的脑保护作用[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(12): 20-23.
[11] 朱海兵, 温预关, 黄河清. 盐酸纳美芬的药理作用及临床应用[J]. 广州医药, 2008, 39(4): 1-4.
[12] SWIFT R M. Naltrexone and nalmefene: any meaningful difference? [J]. Biol Psychiatry, 2013, 73(8): 700-701.
[13] 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(13): 214-216.
[14] 徐锦龙, 马卫成, 陈武, 等. 纳美芬治疗急性重度颅脑损伤疗效和安全性的系统评价[J]. 中国药物应用与监测, 2016, 13(1): 7-10.
[15] 王洪亮, 于凯江, 刘海涛. 纳美芬治疗感染性休克的临床疗效观察[J]. 中国危重病急救医学, 2010(6): 351-353.

(编辑:曾敏莉)
(收稿日期:2019-11-13 修回日期:2020-05-12)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.12.004

· 论著 ·

儿童感染后支气管扩张症 1 例报道并文献复习

徐欠欠,黄永建(华中科技大学同济医学院附属同济医院,湖北武汉 430030)

[摘要]**目的**:探讨儿童支气管扩张症的临床特征及诊治要点。**方法**:回顾分析 1 例儿童支气管扩张症的临床表现、诊疗经过及预后,并结合文献分析。**结果**:患儿,男,8 岁,以反复喘息、咳嗽为首发症状,后逐渐出现大量咳脓痰。既往有重症肺炎、肺炎支原体感染、乙型流感病史。肺部高分辨率 CT(HRCT)早期无特异性,后期提示支气管扩张症;纤维支气管镜(纤支镜)提示化脓性支气管炎、支气管扩张症。排除其他病因后,确诊为感染后支气管扩张症。有效抗感染治疗后咳、痰、喘好转。经长期规律随访,坚持体位引流、呼吸训练、抗炎(糖皮质激素吸入、小剂量阿奇霉素口服)等治疗,急性发作次数逐渐减少,最终达到影像学上的治愈,肺功能正常,预后良好。**结论**:儿童支气管扩张症早期诊断困难,对于反复喘息、咳嗽患儿,应考虑支气管扩张症,动态监测肺部 HRCT、肺功能、纤支镜等,并积极寻找潜在病因。儿童感染后支气管扩张症早诊断、早治疗,有可能完全康复。

[关键词]支气管扩张症;喘息;感染;儿童
[中图分类号]R725.6 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2021)12-0013-04

A Case Report of Post-Infection Bronchiectasis in Children and Literature Review

Xu Qianqian, Huang Yongjian (*Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan* 430030, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To explore the clinical features, diagnosis and treatment of children with bronchiectasis. **Methods**: The clinical manifestation, diagnosis, treatment and prognosis of a case of bronchiectasis in children were retrospectively analyzed. **Results**: A boy aged 8 years was admitted due to recurrent wheezing and coughing as the first symptom, and then developed copious purulent sputum and chest tightness. The child had a history of severe pneumonia, *Mycoplasma pneumoniae* infection and influenza B. High resolution CT (HRCT) showed no specificity at early stage and suggested bronchiectasis at late stage. Fiberoptic bronchoscopy showed purulent bronchitis and bronchiectasis. After excluding other causes, the child was diagnosed as post-infection bronchiectasis. Cough, sputum and asthma were improved after effective anti-infection treatment. After long-term follow-up, autogenic drainage, active respiratory training and anti-inflammatory treatment (inhalation of glucocorticoid, oral administration of small doses of azithromycin) and other treatments, the number of acute attacks decreased, and eventually achieved the radiographic recovery, normal pulmonary function and favourable prognosis. **Conclusion**: Early diagnosis of bronchiectasis in children is difficult. For children with recurrent wheezing and cough, bronchiectasis should be considered, and HRCT, pulmonary function and fiberoptic bronchoscopy should be dynamically detected, potential causes should be actively sought. Early diagnosis and treatment of post-infection bronchiectasis in children may lead to complete recovery.

[**Keywords**]bronchiectasis; wheezing; infection; children

支气管扩张症是因为支气管壁的弹性组织和肌肉组织受到破坏而导致的局部或广泛的支气管不可恢复的异常扩张,病因较多,包括感染、免疫缺陷、先天性发育异常等[1-2]。既往研究认为儿童支气管扩张症发病率

作者简介:徐欠欠(1986.11-),女,博士,主治医师,主要从事儿童呼吸系统疾病研究,E-mail:tjxuqianqian@aliyun.com。
通讯作者:黄永建(1972.05-),男,博士,副主任医师,主要从事儿童呼吸系统疾病研究,E-mail:yjhuang003@163.com。