

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.19.021

神经节苷脂联合高压氧治疗新生儿缺氧缺血性脑病疗效分析*

郭若男, 郭 瑞, 魏洁如, 柳振芳, 李晓功

(河北省衡水市第五人民医院, 河北 衡水 053000)

摘要:目的 探讨神经节苷脂联合高压氧治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床疗效。方法 选取医院2015年7月至2017年3月收治的新生儿缺氧缺血性脑病患儿72例,依据治疗方式差异分作两组,各36例。对照组予高压氧治疗,试验组在此基础上联合神经节苷脂治疗。结果 治疗后,试验组总有效率为94.44%,显著高于对照组的77.78% ($P < 0.05$);试验组肌酸激酶同工酶BB(CK-BB)及肌酸激酶同工酶MB(CK-MB)均显著低于对照组 ($P < 0.05$);试验组新生儿20项神经行为评分(NBNA)及胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平均显著高于对照组 ($P < 0.05$);两组不良反应均不明显。结论 神经节苷脂联合高压氧治疗新生儿缺氧缺血性脑病疗效显著,安全性较高,可改善患儿CK-BB,CK-MB,IGF-1水平及NBNA评分。

关键词:神经节苷脂;高压氧;新生儿缺氧缺血性脑病;疗效

中图分类号:R969.4;R459.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)19-0068-03

Efficacy of Ganglioside Combined with Hyperbaric Oxygen in the Treatment of Patients with Neonatal Hypoxic - Ischemic Encephalopathy

GUO Ruonan, GUO Rui, WEI Jieru, LIU Zhenfang, LI Xiaogong

(Hengshui Fifth Hospital, Hengshui, Hebei, China 053000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of ganglioside combined with hyperbaric oxygen in the treatment of neonatal hypoxic - ischemic encephalopathy (HIE). **Methods** Totally 72 patients with neonatal HIE admitted to our hospital from July 2015 to March 2017 were selected and divided into two groups according to the different treatment methods, 36 cases in each group. The patients in the control group were treated with hyperbaric oxygen, on this basis, the patients in the experimental group were treated with ganglioside. **Results** After treatment, the total effective rate of the experimental group was 94.44%, which was significantly higher than 77.78% of the control group ($P < 0.05$), the levels of creatine kinase BB(CK-BB) and creatine kinase MB(CK-MB) in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The 20 items of Neonatal Behavioral Neurological Assessment (NBNA) score and the level of insulin-like growth factors-1 (IGF-1) in the experimental group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). No significant adverse reactions were observed in the two groups. **Conclusion** Ganglioside combined with hyperbaric oxygen is effective and safe in the treatment of neonatal HIE, which can improve the levels of CK-BB, CK-MB, IGF-1 and the score of NBNA.

Key words: ganglioside; hyperbaric oxygen; neonatal hypoxic - ischemic encephalopathy; efficacy

*基金项目:河北省2017年度医学科学研究重点课题计划[20171227]。

第一作者:郭若男,女,大学本科,副主任医师,研究方向为儿科学,(电子信箱)zyh11388@sina.com。

参考文献:

- [1] 李善敬,许锦荣,苏成标,等. 硝普钠联合缬沙坦治疗急性心力衰竭的效果观察及其对血栓弹力图和B型尿钠肽的影响[J]. 广东医科大学学报,2018,36(3):241-243.
- [2] 王林力,李红梅,武国霞,等. 二丁酰环磷腺苷钙联合丹参酮治疗慢性心力衰竭疗效研究[J]. 河北医药,2013,35(3):420-421.
- [3] 李文秀,李永东. 二丁酰环磷腺苷钙在冠心病中的作用[J]. 医学综述,2017,23(5):985-988.
- [4] 张晓华. 心脉隆注射液治疗高龄急性心肌梗死后心力衰竭的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(1):60-62.
- [5] 中华医学会心血管病学分会中华心血管病杂志编辑委员会. 急性心力衰竭诊断和治疗指南(2010)[J]. 中国心血管病研究,2011,9(2):81-97.
- [6] 王绥标,康福新,陈 梁,等. 米力农对老年慢性心力衰竭急性加重期的疗效及对心功能的影响[J]. 中国药业,2018,27(6):27-29.
- [7] LONG B, KOYFMAN A, CHIN EJ. Misconceptions in acute heart failure diagnosis and Management in the Emergency Department[J]. Am J Emerg Med, 2018, 36(9):1666-1673.
- [8] 申新林. 银丹心脑通软胶囊治疗冠心病、糖尿病并高血脂症疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2012,21(19):2080-2081.
- [9] 吴佳宏. 脑利钠肽(BNP)水平变化对心力衰竭的诊断及预后的价值[J]. 中国医药指南,2013,11(12):155-156.
- [10] 程和平,钟彩棠,黄丽霞,等. 急诊检测BNP鉴别急性呼吸困难的临床意义[J]. 现代医院,2009,9(9):11-15.
- [11] 张晓华,潘俊霞,秦利强,等. 心脉隆注射液对急性心肌梗死后心力衰竭患者炎症因子的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(6):667-668.
- [12] 冯雪娟,李志强. 心脉隆合用二丁酰环磷腺苷钙治疗慢性心衰的临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(27):76-77.

(收稿日期:2019-02-26)

表1 两组患儿一般资料比较($n=36$)

组别	性别 (男/女,例)	日龄 ($\bar{X} \pm s, d$)	病情严重程度(例)			出生 5 min 新生儿评分(例)		胎龄(例)	
			轻度	中度	重度	≤ 3 分	4~5分	37~40周	41~42周
对照组	21/15	3.36 ± 0.42	10	14	12	20	16	26	10
试验组	20/16	3.41 ± 0.38	11	15	10	21	15	25	11
χ^2/t 值	0.057	-0.530		0.264		0.057		0.067	
P 值	0.812	0.582		0.876		0.812		0.795	

新生儿缺氧缺血性脑病以脑部缺血、缺氧性受损为主要特征,由窒息所致,以惊厥、意识状态改变及肌张力改变为主要表现,严重危及新生儿健康^[1],临床多采用神经节苷脂联合高压氧治疗。本研究中探讨了神经节苷脂联合高压氧治疗缺氧缺血性脑病的疗效及安全性,以及对肌酸激酶同工酶 BB(CK-BB)、肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)、新生儿 20 项神经行为评分(NBNA)及胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准》^[2];本研究已通过我院医学伦理委员会审批,患儿家属签署知情同意书。

排除标准:电解质紊乱所致抽搐;产伤所致抽搐;颅内出血所致抽搐;宫内感染所致脑损伤;贫血儿;先天性畸形儿;并发败血症;对本研究用药过敏。

病例选择与分组:选取医院 2015 年 7 月至 2017 年 3 月收治的新生儿缺氧缺血性脑病患儿 72 例,依据治疗方式差异分为两组,各 36 例。两组患儿一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表 1。

1.2 方法

两组患儿均给予血糖控制、惊厥控制、氧疗及降颅内压疗法等对症治疗。对照组予高压氧治疗,患儿入舱前 30 min 禁食,将纯氧舱压力调至 0.03~0.05 mPa,氧气浓度调至 85%,予以加压,10~15 min 即可,再予以稳压,20~30 min 后,作减压处理,约 15 min。每日 1 次,每疗程 10 d,轻度及中度患儿治疗 1~2 个疗程,重度患儿治疗 2~3 个疗程,疗程间间隔 10 d。在此基础上,试验组联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液(长春翔通药业有限公司,国药准字 H20066833,规格为 2 mL:20 mg)20 mg,加入 10% 葡萄糖注射液,于 30 min 内滴注完毕,每日 1 次,轻度及中度患儿连续治疗 10~14 d,重度患儿治疗 14~21 d,待病情稳定后,再予高压氧治疗。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:1)肌酸激酶同工酶,抽取患儿空腹静脉血,常规离心后取血清,以 7020 型全自动生化分析仪(日立公司)测定 CK-BB 及 CK-MB 水平。2)NBNA 评分,以 NBNA 量表评定,于安静环境中由专人检查,将室温调至 24~26℃,重点检查原始反射(共 3 项)、被动肌张

力(共 4 项)、主动肌张力(共 4 项)及行为能力(共 6 项),总分为 40 分,评分不低于 35 分即为正常。3)IGF-1 水平,抽取患儿空腹静脉血,常规离心,取血清,以酶联免疫吸附法测定。4)安全性,记录患儿的不良反应发生情况,包括肺部病变、皮疹及神经运动兴奋性增高现象等。

疗效评定^[3]:治疗 7 d 后,患儿呼吸处于平稳状态,不仅哭声有力、面色红润,而且心率超过 100 次/分,同时肌张力顺利恢复正常,NBNA 评分>35 分,为显效;治疗 7~14 d 后,患儿呼吸基本处于平稳状态,哭声有力、面色红润,同时肌张力有所恢复,NBNA 评分>35 分,为好转;治疗 14 d 后,患儿病情无显著改善,甚至加重,NBNA 评分<35 分,为无效。总有效=显效+好转。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。两组患儿均无肺部病变、皮疹及神经运动兴奋性增高现象等出现。

表2 两组患儿临床疗效比较[例(%), $n=36$]

组别	显效	好转	无效	总有效
试验组	20(55.56)	14(38.89)	2(5.56)	34(94.44)
对照组	12(33.33)	16(44.44)	8(22.22)	28(77.78)
χ^2 值	3.600	0.229	4.181	4.181
P 值	0.058	0.633	0.041	0.041

表3 两组患儿肌酸激酶同工酶水平比较($\bar{X} \pm s, U/L, n=36$)

组别	CK-BB		CK-MB	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	28.88 ± 3.11	20.05 ± 2.51^a	97.85 ± 8.81	66.26 ± 6.39^a
试验组	28.59 ± 3.07	12.37 ± 2.04^a	97.88 ± 8.79	34.11 ± 6.10^a
t 值	0.398	14.247	-0.014	21.836
P 值	0.661	0.000	0.492	0.000

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。下表同。

3 讨论

新生儿缺氧缺血性脑病多由围产期窒息所致,具有产时窒息史或宫内窘迫史胎儿多发,病理学改变以肌张力改变、脑水肿、惊厥及意识障碍为主,可导致患儿吸吮反射功能消失,严重时可引起中枢性呼吸衰竭,治疗难度大^[4]。治疗重点在于控制惊厥,缓解神经元代谢功能

表4 两组患儿NBNA评分及IGF-1水平比较($\bar{X} \pm s, n=36$)

组别	NBNA 评分(分)		IGF-1 水平($\mu\text{g/L}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	18.22 ± 3.68	36.50 ± 4.69 ^a	34.77 ± 13.61	44.21 ± 16.97 ^a
试验组	18.19 ± 3.70	43.00 ± 4.47 ^a	34.60 ± 13.59	63.96 ± 17.29 ^a
t 值	0.034	-6.019	0.053	-4.891
P 值	0.510	0.028	0.633	0.039

受损程度,在使体内环境始终维持稳定状态的基础上,改善患儿脑细胞的代谢功能及其脑血流^[5]。

神经节苷脂为鞘脂类药品,含有丰富的唾液酸成分,大量存在于神经系统内,是神经细胞膜的主要构成要素^[6]。李小晶等^[7]以神经节苷脂对新生儿缺氧缺血性脑病患儿治疗后,发现神经节苷脂可改善患儿动脉血氧饱和度、血氧分压及二氧化碳分压,同时还能促使患儿肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素2及超敏C反应蛋白等炎性指标改善。高压氧为临床治疗脑外伤的一种辅助性措施,通过改善脑部代谢功能,使患者脑部功能恢复^[8]。赵宏等^[9]的研究发现,高压氧可改善患儿氧化应激状态,促使其大脑前、中动脉组织的血流指标进一步改善。王玉梅等^[10]以神经节苷脂结合高压氧的形式治疗缺氧缺血性脑病患儿后,有效率高于对照组,同时联合治疗方案还能使患儿肌张力及原始反射时间有效缩短。本研究结果显示,试验组有效率、CK-BB、CK-MB、IGF-1水平及NBNA评分均优于对照组,两组不良反应发生率相当,提示与高压氧治疗相比,联合治疗安全性较高,不仅能提升疗效,还能促使其临床转归水平的提升。

受缺氧缺血因素影响,缺氧缺血性脑病患儿心肌细胞组织及其脑组织均已受损,能量供应量严重缺乏,细胞能量的代谢功能出现障碍,CK-BB及CK-MB水平异常升高^[11],NBNA评分降低^[12],IGF-1会异常降低^[13]。缺氧缺血性脑病患儿予神经节苷脂联合高压氧治疗,神经节苷脂对兴奋性氨基酸神经的毒性可发挥拮抗作用,通过保护细胞膜组织功能及其结构,在与神经营养因子产生相互作用的基础上,防止神经细胞组织大量凋亡,联合高压氧治疗,优势互补,发挥协同作用,不仅可使患儿脑组织中的氧含量充分提高,还能使其毛细血管之间的氧弥散距离有效增加,从而缓解脑部缺氧程度,控制无氧代谢现象发生,改善脑部水肿程度,有助于及时恢复脑部功能,提升患儿疗效^[14]。神经节苷脂联合高压氧治疗,还能缓解脑细胞组织来自自由基的损害性,通过对受损脑细胞组织产生修复作用,在促进其再次发育的同时,改善患儿心肌细胞组织及其脑组织受损程度,使细胞膜功能及其结构处于正常、稳定状态,并促使 Na^+ 、 K^+ -ATP酶的活性及时恢复,有助于改善神经细胞组织的代谢能力,防止受损的神经细胞组织持续异常放电,达到脑保护效果,从而降低CK-BB及CK-MB

水平。此外,神经节苷脂联合高压氧治疗还能降低缺氧缺血性脑病患儿脑血管的阻力,在对其氧化酶毒性进行有效控制的基础上,抑制神经细胞凋亡,促使血液循环系统中IGF-1入脑,并使其IGF-1浓度有效上升,充分保护脑组织,进一步促进疾病转归。

综上所述,神经节苷脂联合高压氧治疗新生儿缺氧缺血性脑病疗效显著,安全性较高,且有助于改善患儿CK-BB、CK-MB、IGF-1水平及NBNA评分,促进疾病转归。但本研究纳入病例数有限,未展开动物实验,也未长期随访预后尚需进一步考察。

参考文献:

- [1] 窦金明,韩辉. 新生儿缺血缺氧性脑病的治疗进展[J]. 中国妇幼保健,2016,31(21):4595-4597.
- [2] 杨于嘉,姚裕家. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J]. 中国当代儿科杂志,2005,7(2):97-98.
- [3] 韩玉昆,傅文芳,许植之. 实用新生儿急救指南[M]. 沈阳:沈阳出版社,1997:388-392.
- [4] 鲁旭,姜泓,张渊韬. 新生儿缺氧缺血性脑病发病机制研究进展[J]. 新乡医学院学报,2016,33(10):927-929.
- [5] 李娜,郝丽红,刘晓军,等. 新生儿缺氧缺血性脑病临床分度与血清同型半胱氨酸、叶酸及维生素B₁₂水平变化的临床研究[J]. 天津医药,2016,44(7):895-897.
- [6] 黄静娴. 神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病的系统性评价[J]. 儿科药学杂志,2016,22(8):10-15.
- [7] 李小晶,朱海霞,甘颖妍,等. 神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病对血气及血清炎症因子水平的影响[J]. 海南医学院学报,2017,23(4):549-552.
- [8] 王琰,李洁,郑洪佳. 高压氧治疗在重型颅脑损伤的临床效果及多方机制综合分析[J]. 脑与神经疾病杂志,2016,24(7):439-442.
- [9] 赵宏,霍晓慧,裴怀腾. 高压氧治疗对新生儿缺氧缺血性脑病氧化应激状态及脑血流的影响[J]. 实用临床医药杂志,2016,20(17):85-87.
- [10] 王玉梅,郭银谋,袁向东. 神经节苷脂结合高压氧对新生儿缺氧缺血性脑病的治疗效果[J]. 中国妇幼保健,2017,32(7):1490-1492.
- [11] 刘后存. 神经节苷脂联合纳洛酮对新生儿缺氧缺血性脑病患儿神经功能恢复及血清CK-BB、cTnI水平的影响[J]. 中国妇幼保健,2017,32(19):4727-4729.
- [12] 原培芳,朱芳,于红梅. 65例足月窒息新生儿20项行为神经评分[J]. 中国生育健康杂志,2014,25(4):362-363.
- [13] AYADIA AE, ZIGMOND MJ, SMITH AD. IGF-1 Protects Dopamine Neurons Against Oxidative Stress: Association with Changes in Phosphokinases[J]. Experimental Brain Research, 2016, 234(7): 1-11.
- [14] 张森山,罗明海. 单唾液酸四己糖神经节苷脂注射液联合高压氧治疗新生儿缺氧缺血性脑病的效果及对患儿血清相关因子的影响[J]. 药物评价研究,2018,41(6):1102-1105.

(收稿日期:2019-02-13)