

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.14.022

咖啡因联合神经节苷脂治疗呼吸衰竭脑损伤早产儿临床观察*

桑跃芬, 苏留根, 刘淑会

(河北省故城县医院, 河北 衡水 253800)

摘要:目的 探讨咖啡因联合神经节苷脂治疗呼吸衰竭脑损伤早产儿的临床疗效及对患儿神经行为的影响。方法 选取医院2017年8月至2019年8月收治的呼吸衰竭脑损伤早产儿86例,按接诊先后顺序随机分为观察组和对照组,各43例。两组患儿均予基础干预及枸橼酸咖啡因注射液静脉泵注,观察组患儿加用单唾液酸四己糖神经节苷脂静脉滴注,均连续治疗7 d。结果 观察组总有效率为88.37%,明显高于对照组的69.77% ($P < 0.05$);治疗后,观察组患儿新生儿神经行为(NBNA)量表、贝利婴儿发展量表各项目评分均明显高于对照组 ($P < 0.05$),神经烯醇化酶(NSE)、皮质醇(Cor)、肾上腺素(E)水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$);观察组不良反应发生率与对照组相当(13.95%比9.30%, $P > 0.05$)。结论 咖啡因联合神经节苷脂治疗呼吸衰竭脑损伤早产儿,能改善患儿的神经行为、血清学指标及发育状态。

关键词:呼吸衰竭;脑损伤;早产儿;枸橼酸咖啡因;神经节苷脂;神经行为;发育状态

中图分类号:R969.4;R971

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)14-0065-03

Caffeine Citrate Combined with Ganglioside on Neurobehavior in Premature Infants with Respiratory Failure and Brain Injury

SANG Yuefen, SU Liugen, LIU Shuhui

(Gucheng County Hospital, Hengshui, Hebei, China 253800)

Abstract: Objective To study the clinical efficacy of caffeine citrate combined with ganglioside on the neurobehaviour of premature infants with respiratory failure and brain injury. **Methods** A total of 86 premature infants with respiratory failure and brain injury admitted to the hospital from August 2017 to August 2019 were selected and randomly divided into the observation group and control group according to the sequence of admittance, 43 cases in each group. Both groups were given basic treatment intervention and intravenous pump injection of caffeine citrate; on this basis, the observation group was added with intravenous drip of monosialic acid tetrahexose ganglioside. Both groups were continuously treated for 7 d. **Results** The total effective rate of the observation group was 88.37%, which was significantly higher than 69.77% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of items in the neonatal behavioral neurological assessment (NBNA) and Bayley Scales of Infant Development of the observation group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$); the levels of neuroenolase (NSE), cortisol (Cor) and epinephrine (E) were significantly lower than the control group ($P < 0.05$); the incidence of adverse reactions in the observation group was comparable to the control group (13.95% vs. 9.30%, $P > 0.05$). **Conclusion** Caffeine citrate combined with ganglioside on premature infants with respiratory failure and brain injury can improve the neurobehavioral and serological indicators of the infants and improve their developmental status.

Key words: respiratory failure; brain injury; premature infants; caffeine citrate; ganglioside; neurobehavioral; developmental status

呼吸衰竭是影响新生儿生命健康的重大危险因素,特别是对于孕周小于37周的早产儿,其器官发育尚未成熟,自身抵抗力、免疫力、生存能力处于较低水平,极易发生呼吸衰竭^[1-2]。早产儿出现呼吸衰竭后,由于机体肺通气、换气功能严重障碍,不能进行正常的气体交换,进一步导致脑部缺氧、二氧化碳潴留,引发脑组织损伤,严重影响患儿的神经行为能力,若不及时有效进行干预,甚至会致残或致死^[3]。目前,常用枸橼酸咖啡因静脉注射,可一定程度缓解患儿的呼吸通气功能,但对脑损伤的逆转作用欠佳,改善脑损伤神经行为能力的效果也不够理想^[4]。神经节苷脂为脑保护剂,可稳定脑部神

经细胞膜的结构与功能,对脑部的神经行为能力有显著改善作用^[5]。本研究中观察了咖啡因联合神经节苷脂治疗呼吸衰竭脑损伤早产儿的临床疗效及对患儿神经行为的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《诸福棠实用儿科学(第8版)》中呼吸衰竭脑损伤诊断标准^[6]并确诊;均为早产及低出生体质量儿(孕周<37周,体质量<2.5 kg);对本研究拟用药物无严重过敏反应;基础资料、临床资料完整。本研究方案符合《赫尔辛基医学宣言》中伦理学要求,患儿家属

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20171235]。

第一作者:桑跃芬,女,大学本科,主治医师,研究方向为儿科学,(电子信箱)xiaofeng5604@163.com。

签署知情同意书。

排除标准:先天性疾病(包括代谢性疾病、先天畸形、遗传性疾病);原发性颅内出血、败血症及相关感染性疾病;原发性中枢神经系统疾病。

脱落/剔除标准:中途自愿退出本研究;未按本研究治疗方案服药;检查指标缺失,不能有效评估疗效。

病例选择与分组:选取医院2017年8月至2019年8月收治的呼吸衰竭脑损伤早产儿86例,按接诊先后顺序随机分为观察组和对照组,各43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。

表1 两组患儿一般资料比较($n = 43$)

组别	性别 (男/女,例)	日龄 ($\bar{X} \pm s, d$)	体质量 ($\bar{X} \pm s, kg$)	病情分级(例)		
				轻	中	重
观察组	23/20	23.78 $\pm$ 4.27	2.18 $\pm$ 0.34	18	17	8
对照组	28/15	23.12 $\pm$ 4.15	2.13 $\pm$ 0.32	16	15	12
χ^2/t 值	1.204	0.727	0.702		1.043	
P 值	0.272	0.469	0.484		0.594	

1.2 方法

两组患儿均予基础治疗,包括维持环境的通风及换气,进行吸氧、心肺复苏,并维持血压、心率处于正常范围,降低颅内压,消除脑水肿,控制惊厥,维持水电解质平衡;并予枸橼酸咖啡因注射液(意大利 Alfa Wassermann SpA 公司,进口药品注册证号 H20130109,规格为每支 1 mL:20 mg)静脉泵注,初始剂量 20 mg/kg,维持剂量 10 mg/kg,每日 1 次。观察组患儿加用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液(北京赛升药业股份有限公司,国药准字 H20093980,规格为每支 2 mL:20 mg)2 mL 加入 0.9% 氯化钠注射液 30 mL,静脉滴注,每日 1 次。两组均连续治疗 7 d。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:1)神经行为能力。于治疗前后采用新生儿神经行为(NBNA)评分评价患儿神经行为能力,该量表包括行为能力、被动肌张力、主动肌张力、原始反射、一般反应等方面,满分 40 分,得分越高表明患儿神经行为能力越好。2)身体发育状况。分别于治疗前后采用贝利婴儿发展量表评价患儿的身体发育状况,该量表包括智力发育指数(MDI)、精神运动发育指数(PDI)、精神运

动发育商(DQ)3 个方面,满分均为 100 分,得分越高表明患儿发育状况越好。3)血清学指标。分别于治疗前后 1 d 采集患儿的空腹静脉血各约 3 mL,离心,分离得血清,采用 Varioskan LUX 型多功能酶标仪(美国 Thermo Fisher 公司),以酶联免疫吸附法检测患儿的神经烯醇化酶(NSE)、皮质醇(Cor)、肾上腺素(E)水平。检测试剂盒均购自美国 Sigma-Aldrich 公司,严格按仪器操作规程和试剂盒说明书操作。

疗效判定^[7]:显效,意识恢复,肌张力正常,呼吸正常,有正常的原始神经反射,惊厥症状显著减少或消失,NBNA 评分升高 $\geq 70\%$;有效,治疗后各项症状均有一定改善,NBNA 评分升高 30%~69%;无效,治疗后各项症状均无明显改善,NBNA 评分升高 $< 30\%$ 。总有效 = 显效 + 有效。

安全性:观察治疗期间患儿恶心呕吐、皮疹、低血压、惊厥等不良反应发生情况。

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 6。

表2 两组患儿贝利婴儿发展量表评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 43$)

组别	MDI		PDI		DQ	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	63.02 $\pm$ 6.87	81.34 $\pm$ 8.12*	65.56 $\pm$ 7.43	83.35 $\pm$ 8.09*	58.13 $\pm$ 7.09	83.54 $\pm$ 7.68*
对照组	62.19 $\pm$ 6.90	76.19 $\pm$ 8.09*	64.67 $\pm$ 7.09	79.21 $\pm$ 8.02*	57.09 $\pm$ 7.14	79.04 $\pm$ 7.75*
t 值	0.559	2.946	0.568	2.383	0.671	2.705
P 值	0.578	0.004	0.571	0.019	0.504	0.008

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表3和表4同。

表3 两组患儿血清学指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 43$)

组别	NSE(ng/mL)		Cor(ng/mL)		E(pg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	67.31 $\pm$ 8.31	45.23 $\pm$ 6.35*	178.38 $\pm$ 29.83	107.56 $\pm$ 16.35*	1.38 $\pm$ 0.37	0.47 $\pm$ 0.20*
对照组	68.42 $\pm$ 7.54	51.78 $\pm$ 7.09*	174.87 $\pm$ 30.87	123.09 $\pm$ 18.87*	1.43 $\pm$ 0.40	0.62 $\pm$ 0.29*
t 值	0.649	4.513	0.536	4.079	0.602	2.792
P 值	0.519	0.000	0.593	0.000	0.549	0.009

表4 两组患儿新生儿神经行为评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 43$)

组别	行为能力		被动肌张力		主动肌张力		原始反射		一般反应	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	5.09 $\pm$ 1.64	8.23 $\pm$ 1.83*	3.13 $\pm$ 0.70	6.56 $\pm$ 1.41*	2.93 $\pm$ 0.70	6.09 $\pm$ 1.31*	2.22 $\pm$ 0.49	5.39 $\pm$ 1.22*	2.98 $\pm$ 0.79	5.98 $\pm$ 1.46*
对照组	5.25 $\pm$ 1.78	7.03 $\pm$ 1.75*	3.21 $\pm$ 0.80	5.74 $\pm$ 1.38*	3.02 $\pm$ 0.76	5.31 $\pm$ 1.35*	2.29 $\pm$ 0.50	4.70 $\pm$ 1.09*	2.88 $\pm$ 0.75	4.95 $\pm$ 1.34*
t 值	0.433	3.108	0.493	2.725	0.571	2.719	0.656	2.766	0.602	3.408
P 值	0.666	0.003	0.623	0.008	0.569	0.008	0.514	0.007	0.549	0.001

表5 两组患儿临床疗效比较[例(%), n=43]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	21(48.84)	17(39.53)	5(11.63)	38(88.37)*
对照组	17(39.53)	13(30.23)	13(30.23)	30(69.77)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.497$, * $P = 0.034 < 0.05$ 。

表6 两组患儿不良反应发生情况比较[例(%), n=43]

组别	恶心呕吐	皮疹	低血压	惊厥	合计
观察组	2(4.65)	2(4.65)	1(2.33)	1(2.33)	6(13.95)*
对照组	1(2.33)	1(2.33)	1(2.33)	1(2.33)	4(9.30)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 0.453$, * $P = 0.501$ 。

3 讨论

早产儿由于在母体内生长发育时间较短,其胸廓、肺部组织发育不完全,肺部组织中的血管、活性物质、肺泡组织等功能严重不足,出生后易出现呼吸功能衰竭。呼吸功能衰竭发生后,由于肺部不能进行正常的气体交换而导致机体内二氧化碳浓度升高及相对缺氧,从而引起大脑组织缺血缺氧,持续长时间的缺血缺氧状态会引发脑部组织的功能性损伤,严重影响患儿的生活质量,并对其神经行为能力产生不良影响^[7-8]。因此,有必要对该类患儿开展积极有效的干预,缓解患儿呼吸衰竭症状及对脑部功能的损伤。枸橼酸咖啡因是近年临床治疗新生儿呼吸暂停的首选药,作用机制是通过刺激中枢神经系统,刺激患儿的呼吸中枢,增强呼吸肌张力,调节呼吸通气量,降低机体的气道阻力,从而改善呼吸功能^[9];同时,还可提高机体对二氧化碳的敏感性,放射性增强机体的呼气功能,促进二氧化碳排出。在既往报道中,枸橼酸咖啡因的应用能显著改善患儿的呼吸症状,但对于已出现脑损伤的逆转和纠正能力不足^[10],故还需加以相应的辅助治疗。

本研究结果显示,观察组患儿的临床疗效优于对照组,表明神经节苷脂的辅助治疗能提高疗效,改善患儿的脑水肿、脑缺血等脑损伤症状。单唾液酸四己糖神经节苷脂广泛存在于机体中枢神经系统中,是中枢神经细胞膜的重要组成部分^[11]。其分子结构由疏水性神经酰胺和亲水性唾液酸寡糖基团组成,故易通过血脑屏障,与损伤的神经细胞结合,从而对脑部神经细胞的组织结构发挥保护作用,降低各种炎症因子对脑组织神经细胞的兴奋性神经毒性损伤及脑水肿,降低氧自由基水平,抑制神经细胞凋亡,改善脑局部血流,进一步改善患儿临床症状^[12]。观察组患儿的NBNA评分、贝利婴儿发展量表评分均优于对照组,提示外源性单唾液酸四己糖神经节苷脂可通过保护脑部神经组织功能,改善患儿的神经行为能力,进一步缓解患儿的意识丧失、脑水肿、惊厥等症状;患儿的发育状态(包括智力发育指数、精神运动

发育指数)均得到改善。观察组患儿的NSE、Cor、E等血清学指标水平均低于对照组,从分子学角度进一步证实神经节苷脂对脑损伤功能的改善。观察组增加外源性神经节苷脂治疗后,患儿不良反应未明显增加。神经节苷脂是机体固有物质,机体对于纯化的神经节苷脂的耐受性良好,不会导致严重不良反应的发生^[13]。

综上所述,枸橼酸咖啡因联合神经节苷脂治疗呼吸衰竭脑损伤早产儿,能迅速改善患儿的各项症状,提高神经行为能力,降低其NSE、Cor、E等血清学指标,改善神经行为和血清学指标,提高其神经系统和智力发育状态。

参考文献:

- [1] 周浩, 陈建荣, 陈金亮, 等. SP-D在急性呼吸窘迫综合征中的研究进展[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(12): 866-869.
- [2] HUANG L, XIONG F, LI J, et al. An analysis of hearing screening test results in 2291 premature infants of Chinese population[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2017, 95(9): 15-19.
- [3] 中国医师协会新生儿科医师分会, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 新生儿呼吸衰竭体外膜肺氧合支持专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(5): 327-331.
- [4] 梁腊梅, 黎清耀, 刘经飘, 等. 枸橼酸咖啡因联合新生儿呼吸监护仪在早产儿呼吸暂停中的应用[J]. 国际医药卫生导报, 2018, 24(19): 3017-3020.
- [5] 黄亿平, 陈文延, 吴植念. 神经节苷脂联合高压氧治疗对颅脑损伤患者预后的影响[J]. 中国药业, 2017, 26(10): 75-77.
- [6] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学(第8版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 267-268.
- [7] WANG H, DONG Y, SUN B. Admission volume is associated with mortality of neonatal respiratory failure in emerging neonatal intensive care units[J]. Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2019, 32(13): 2233-2240.
- [8] WONG JJ, QUEK BH, LEE JH. Establishing the entity of neonatal acute respiratory distress syndrome[J]. Journal of Thoracic Disease, 2017, 9(11): 4244-4247.
- [9] 宁俊杰. 枸橼酸咖啡因治疗早产儿脑损伤的价值分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(1): 88-90.
- [10] 肖景霞, 张成云, 安丽花. 枸橼酸咖啡因治疗新生儿呼吸暂停临床疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(7): 1229-1230.
- [11] 刘秀霞. 小儿脑损伤行神经节苷脂联合神经生长因子治疗对症状改善及神经行为的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(5): 105-106.
- [12] YANG S, ZHANG YC, LI HW, et al. Protective effect of prostaglandin E1 against brain injury induced by hyperoxia in neonatal rats[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2018, 20(3): 230-235.
- [13] 苏留根, 桑跃芬, 刘淑会. 神经节苷脂治疗早产儿呼吸衰竭脑损伤的临床疗效[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 29(2): 120-122.

(收稿日期: 2019-09-09; 修回日期: 2019-11-25)