

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.26.012

GM1 联合灯盏花素对新生儿缺氧缺血性脑病的效果观察*

拉 热,吴巧艳,张国斐

(青海红十字医院新生儿科,西宁 810000)

[摘要] **目的** 探讨单唾液酸四己糖神经节苷脂钠(GM1)联合灯盏花素对新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)的疗效。**方法** 选取该院收治的 406 例 HIE 患儿,将患儿分为观察组和对照组,各 203 例。对照组采用 GM1 治疗,观察组采用 GM1 联合灯盏花素治疗。比较两组临床疗效、神经功能评分、临床症状、神经功能指标、细胞因子及后遗症发生情况。**结果** 观察组总有效率高于对照组($P<0.05$)。观察组神经发育指数(MDI)评分和心理运动发育指数(PDI)评分均高于对照组($P<0.05$)。观察组意识恢复时间、原始反射恢复时间、吸吮能力恢复时间及肌张力恢复时间短于对照组($P<0.05$)。治疗后,观察组大脑前、中动脉中的收缩期峰值流速(PSV)、舒张末期血流速度(EDV)高于对照组,阻力指数(RI)低于对照组($P<0.05$)。治疗后,观察组血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100 钙结合蛋白(S100- β)、caspase-3、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)水平低于对照组,脑源性神经营养因子(BDNF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)高于对照组($P<0.05$)。两组后遗症发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** GM1 联合灯盏花素可有效改善 HIE 患儿的神经功能,减少后遗症。

[关键词] 神经节苷脂;灯盏花素;新生儿缺氧缺血性脑病;神经行为**[中图分类号]** R722.12 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)26-3406-04

Observation on effect of GM1 combined with breviscapine in treating neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy*

LA Re, WU Qiaoyan, ZHANG Guofei

(Qinghai Red Cross Hospital, Xining, Qinghai 810000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of monosialotetrahexosyl ganglioside combined with breviscapine in treating neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). **Methods** A total of 406 cases of HIE in this hospital were selected and randomly divided into the observation group and control group, 203 cases in each group. The control group was treated with GM1, while the observation group adopted GM1 combined with breviscapine treatment. The clinical efficacy, neurological function score, clinical symptoms, neurological function indexes, cytokines and sequela occurrence were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). The MDI score and PDI score in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The recovery time of consciousness, primitive reflex, sucking ability and muscle tension in the observation group were significantly shorter than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, PSV and EDV in the anterior, middle cerebral artery of the observation group were significantly higher than those of the control group, and RI was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of serum NSE, S100-beta, caspase-3 and sICAM-1 in the observation group were significantly lower than those in the control group, while the levels of BDNF and IGF-1 in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence rate of sequela between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** GM1 combined with breviscapine can effectively improve the neurological function and reduces sequelae in children patients with HIE.

[Key words] ganglioside; breviscapine; neonatal hypoxic ischemic encephalopathy; neurobehavior

新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是新生儿窒息的重要并发症,其发病率、致残率及致死率均较高,若未得到及时治疗,可产生癫痫、智力障碍、运动障碍等后

遗症^[1]。目前对于 HIE 尚无特异性治疗方案,但早期干预可有效降低患儿的致残和病死率。单唾液酸四己糖神经节苷脂钠(GM1)是一种神经营养因子,可以

促进神经功能恢复,被广泛应用于临床^[2]。灯盏花素具有扩张脑血管、抗血凝等作用,临床上用于多种脑血管疾病^[3]。因此推测 GM1 与灯盏花素联合用于 HIE 可产生更好的治疗效果。为了探讨 GM1 联合灯盏花素治疗 HIE 的效果,本文选取本院收治的 406 例 HIE 患儿进行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 9 月至 2017 年 11 月本院新生儿科门诊收治的 406 例 HIE 患儿。纳入标准:所有患儿均经过临床体征、CT 检查确诊;均符合 2005 年中华医学会儿科学分会新生儿学组制定的《新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准》^[4];经伦理委员会批准;患儿家属知情同意。排除标准:先天性心脏病、畸形、宫内感染;遗传性疾病;代谢性、免疫性、内分泌疾病;严重颅内出血;血液系统疾病;对研究药物过敏。通过阿氏(Apgar)评分对新生儿出生后的身体状况进行评估:正常为满分 10 分,轻度窒息, ≥ 7 分;中度窒息, $>4 \sim <7$ 分;重度窒息, ≤ 4 分。根据随机分组设计法将患儿分为观察组和对照组,各 203 例。观察组有男 99 例,女 104 例,胎龄 38~41 周,平均(38.7±2.5)周,出生体质量 1.4~4.4 kg,平均(2.7±0.5) kg,足月儿 91 例,早产儿 112 例,轻度窒息 76 例,中度窒息 88 例,重度窒息 39 例。对照组有男 100 例,女 103 例,胎龄 38~41 周,平均(38.9±1.9)周,出生体质量 1.5~4.4 kg,平均(2.8±0.7) kg,足月儿 92 例,早产儿 111 例,轻度窒息 77 例,中度窒息 86 例,重度窒息 40 例。两组患者的一般资料差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 根据中国新生儿 HIE 协作组制订方案,对两组患儿进行治疗。其方案主要包含有:(1)在良好通气、换气基础上,使患儿血清 pH 值维持在正常水平;(2)保持患儿各脏器的血流灌注水平,使其血压、心率维持在正常水平;(3)维持患儿血糖、水电解质水平处于正常;(4)降低患儿颅内压、控制其惊厥状态,并消除脑干等相关症状。对照组采用注射用 GM1(黑龙江哈尔滨医大药业有限公司,国药准字 H20060422)治疗,将 20 mg GM1 与 20 mL 10%葡萄糖溶液混合均匀,进行静脉滴注,1 次/天。观察组在对照组基础上加用灯盏花素注射液(黑龙江乌苏里江制药有限公司,国药准字 Z23022213)治疗,将 4 mg 灯盏花素与 30 mL 10%葡萄糖溶液混合均匀,进行静脉滴注,1 次/天。以 7 d 为 1 个疗程,两组患儿均治疗 2 个疗程。

1.2.2 观察指标 (1)临床疗效:治疗结束后,根据疗效标准进行评价;(2)神经功能评分:在治疗前后采用标准化的贝利婴幼儿发展量表(BSID)进行神经

发育评价,结果用神经发育指数(MDI)和心理运动发育指数(PDI)表示;(3)临床症状:记录患儿临床症状(意识、原始反射、吸吮能力及肌张力)恢复时间;(4)治疗前后大脑前、后动脉脑血流参数:采用德国 Siemens ACUSON X600 彩色多普勒超声诊断仪检测大脑中动脉及前动脉的大脑中动脉的收缩期峰值流速(PSV)、舒张末期血流速度(EDV)及阻力指数($RI = PSV - EDV / PSV$);(5)血清神经功能指标:在治疗前及治疗后 3、7、14 d 3 个时间点,血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、脑源性神经营养因子(BDNF)采用罗氏 Roche cobas e411 电化学发光分析仪及其配套试剂检测,S100 钙结合蛋白(S100- β)采用免疫层析法检测,试剂盒来自武汉明德生物科技有限公司;(6)病情严重程度指标:可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、caspase-3、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒均来自上海信裕生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作;(7)后遗症发生情况:对所有患儿进行随访至 1 岁,记录不良反应及后遗症的发生情况。

1.2.3 疗效评价 疗效评定标准^[5]如下,显效:治疗 7 d 后,患儿意识状态清楚,惊厥消失,肌力和原始反射恢复正常,出现瞳孔对光反射;有效:治疗 14 d 后,患儿意识有所恢复,惊厥消失,肌力有改善,出现较弱的原始反射;无效:治疗 14 d 后,患儿神经系统症状没有任何改善,甚至加重。总有效率为显效率与有效率之和。

1.3 统计学处理 应用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;多重比较采用 SNK- q 检验;计数资料用频数和百分率表示,采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效的比较 观察组患儿总有效率高于对照组($\chi^2 = 11.753, P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患儿临床疗效的比较 [$n(\%)$, $n = 203$]

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组	111(54.7)	74(36.5)	18(8.9)	185(91.1) ^a
对照组	84(41.4)	64(31.5)	55(27.1)	148(72.9)

^a: $P < 0.05$, 与对照组比较

2.2 两组患儿 BSIO 评分的比较 观察组患儿 3、6、9 个月龄 MDI 评分和 PDI 评分均高于对照组($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患儿临床症状改善时间的比较 观察组患儿意识恢复时间、原始反射恢复时间、吸吮能力恢复时间及肌张力恢复时间短于对照组($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组患儿治疗前后大脑前动脉脑血流参数的比

表 2 两组患儿 BSIO 评分的比较($\bar{x}\pm s, n=203$)

组别	3 个月龄		6 个月龄		9 个月龄	
	MDI	PDI	MDI	PDI	MDI	PDI
观察组	110.35±5.16 ^a	114.53±5.47 ^a	111.45±6.27 ^a	115.02±6.23 ^a	112.83±7.25 ^a	115.11±7.46 ^a
对照组	97.24±6.08	96.53±5.12	101.26±5.88	97.12±6.74	103.62±8.13	98.31±8.01

^a: $P<0.05$, 与对照组比较

较 治疗前两组患儿大脑前动脉 PSV、EDV、RI 差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗后两组患儿大脑前动脉 PSV、EDV、RI 均有显著变化($P<0.05$)。治疗后 7、14 d, 观察组患儿大脑前动脉 PSV、EDV 高于对照组, RI 低于对照组($P<0.05$), 见表 4。

表 3 两组患儿临床症状改善时间的比较($\bar{x}\pm s, n=203$)

组别	意识恢复	原始反射	吸吮能力	肌张力
	时间(d)	恢复时间(d)	恢复时间(d)	恢复时间(d)
观察组	3.08±0.46 ^a	5.27±0.61 ^a	3.89±0.57 ^a	5.38±0.64 ^a
对照组	4.26±0.52	8.14±1.13	5.68±0.82	8.35±1.02

^a: $P<0.05$, 与对照组比较

表 4 两组患儿治疗前后大脑前动脉脑血流参数的比较($\bar{x}\pm s, n=203$)

指标	时间	PSV(cm/s)	EDV(cm/s)	RI
观察组	治疗前	37.25±4.06	9.72±1.63	0.74±0.15
	治疗后 7 d	52.64±4.71 ^{ab}	18.24±2.75 ^{ab}	0.65±0.12 ^{ab}
	治疗后 14 d	61.37±5.36 ^{ab}	21.36±2.94 ^{ab}	0.66±0.14 ^{ab}
对照组	治疗前	38.59±4.21	9.46±1.38	0.75±0.13
	治疗后 7 d	44.27±4.36 ^a	13.05±2.46 ^a	0.71±0.11 ^a
	治疗后 14 d	50.13±4.98 ^a	16.47±2.81 ^a	0.67±0.14 ^a

^a: $P<0.05$, 与本组治疗前比较; ^b: $P<0.05$, 与对照组比较

2.5 两组患儿治疗前后大脑中动脉脑血流参数的比较 治疗前两组患儿大脑中动脉 PSV、EDV、RI 差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗后两组患儿大脑中动脉 PSV、EDV、RI 均有显著变化($P<0.05$)。治疗后 7、14 d, 观察组患儿大脑中动脉 PSV、EDV 高于对照组, RI 低于对照组($P<0.05$), 见表 5。

表 5 两组患儿治疗前后大脑中动脉脑血流参数的比较($\bar{x}\pm s, n=203$)

指标	时间	PSV(cm/s)	EDV(cm/s)	F(mL/s)
观察组	治疗前	22.47±3.02	3.47±0.32	0.85±0.13
	治疗后 7 d	28.39±4.58 ^{ab}	10.25±1.33 ^{ab}	0.64±0.11 ^{ab}
	治疗后 14 d	33.21±5.77 ^{ab}	13.06±2.41 ^{ab}	0.61±0.14 ^{ab}
对照组	治疗前	22.96±4.07	3.39±0.37	0.85±0.16
	治疗后 7 d	35.06±4.92 ^a	7.06±1.08 ^a	0.79±0.18 ^a
	治疗后 14 d	38.04±5.12 ^a	9.74±2.10 ^a	0.74±0.13 ^a

^a: $P<0.05$, 与本组治疗前比较; ^b: $P<0.05$, 与对照组比较

2.6 两组患儿血清神经功能指标的比较 治疗前两

组患儿血清 NSE、BDNF、S100- β 水平差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗后两组患儿血清 NSE、BDNF、S100- β 水平均有显著变化($P<0.05$)。治疗后 3、7 d, 观察组患儿血清 NSE 水平低于对照组, 治疗后 3、7、14 d, 观察组患儿血清 BDNF 水平高于对照组, S100- β 低于对照组($P<0.05$), 其他时间点均差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 6。

表 6 两组患儿血清神经功能指标的比较($\bar{x}\pm s, n=203$)

指标	时间	NSE(ng/L)	BDNF(pg/mL)	S100- β (ng/mL)
观察组	治疗前	52.71±8.52	1 176.82±269.33	4.06±0.75
	治疗后 3 d	35.39±7.12 ^{ab}	1 353.57±257.31 ^{ab}	2.57±0.63 ^{ab}
	治疗后 7 d	20.88±3.74 ^{ab}	1 734.85±239.15 ^{ab}	1.68±0.52 ^{ab}
	治疗后 14 d	9.12±2.46 ^a	1 024.69±189.77 ^{ab}	1.24±0.37 ^{ab}
对照组	治疗前	51.62±8.64	1 193.56±257.61	4.09±0.68
	治疗后 3 d	41.58±7.36 ^a	1 216.59±248.62 ^a	3.37±0.57 ^a
	治疗后 7 d	27.69±4.16 ^a	1 564.96±241.79 ^a	2.55±47.81 ^a
	治疗后 14 d	9.23±2.57 ^a	913.65±124.71 ^a	1.98±0.20 ^a

^a: $P<0.05$, 与本组治疗前比较; ^b: $P<0.05$, 与对照组比较

2.7 两组患儿血清细胞因子的比较 治疗前两组患儿血清 sICAM-1、caspase-3、IGF-1 水平差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗后两组患儿血清 sICAM-1、caspase-3、IGF-1 水平均有显著变化($P<0.05$)。治疗后 3、7 d, 观察组患儿血清 caspase-3 水平低于对照组, 治疗后 3、7、14 d, 观察组患儿血清 IGF-1 水平高于对照组, sICAM-1 低于对照组($P<0.05$), 其他时间点差异均无统计学意义($P>0.05$), 见表 7。

表 7 两组患儿血清细胞因子的比较($\bar{x}\pm s, n=203$)

指标	时间	sICAM-1(μ g/L)	caspase-3(ng/mL)	IGF-1(ng/L)
观察组	治疗前	391.25±59.26	6.53±0.95	31.47±4.49
	治疗后 3 d	358.51±51.92 ^{ab}	4.61±0.83 ^{ab}	46.37±6.12 ^{ab}
	治疗后 7 d	331.64±43.61 ^{ab}	3.13±0.76 ^{ab}	65.31±7.08 ^{ab}
	治疗后 14 d	263.54±41.28 ^{ab}	3.20±0.81 ^{ab}	81.36±7.35 ^{ab}
对照组	治疗前	392.31±62.47	6.48±0.91	32.10±4.37
	治疗后 3 d	374.29±54.38 ^a	5.79±0.92 ^a	38.46±5.42 ^a
	治疗后 7 d	351.72±47.81 ^a	4.37±0.75 ^a	54.73±5.28 ^a
	治疗后 14 d	360.28±45.19 ^a	3.32±0.77 ^a	70.84±6.94 ^a

^a: $P<0.05$, 与本组治疗前比较; ^b: $P<0.05$, 与对照组比较

2.8 两组患儿后遗症和不良反应发生情况的比较 观察组患儿发生智障 1 例, 脑瘫 1 例, 癫痫 3 例; 对照

组发生智障 2 例,脑瘫 2 例,癫痫 2 例,观察组患儿后遗症发生率(2.5%)略低于对照组(3.0%),但差异无统计学意义($\chi^2=0.093, P=0.762$)。两组患儿均未发生任何严重不良反应。

3 讨 论

GM1 是从猪脑神经细胞膜中提取出来的中枢神经修复药物,对人脑细胞可直接产生修复作用^[6]。当发生缺氧缺血脑病时,外源性 GM1 可穿过血脑屏障,在中枢神经系统中与神经细胞膜结合,且稳定性较好,从而保证其完整性;GM1 可通过改善细胞膜酶的活性,缓解脑细胞水肿,防止其变性坏死,促进受损神经的功能修复,降低脑损伤;可拮抗兴奋性氨基酸的神经毒性作用,防止细胞凋亡^[7-8]。唐国红等^[9]研究表明,GM1 与鼠神经生长因子联合可有效地减轻 HIE 患儿脑组织炎症反应及氧化应激,改善患儿临床症状。

灯盏花是菊科植物,其性寒、微苦,具有活血化瘀、祛风除湿、消炎止痛的功效。灯盏花素是从灯盏花中提取出来的总黄酮类物质^[10]。药理学研究显示,灯盏花素具有扩张血管、降低血液黏度、抑制血小板聚集、抗炎、抗病毒等作用^[11]。有大鼠研究结果表明,灯盏花注射液可以显著提高缺氧缺血脑损伤模型组 Bcl-2 表达,抑制 Bax 表达,从而缓解由缺氧缺血引起的神经元凋亡及迟发性神经元死亡^[12]。

本研究结果表明,观察组总有效率高于对照组($P<0.05$),观察组临床症状恢复时间均短于对照组($P<0.05$)。说明经过 GM1 联合灯盏花素治疗,患儿的脑神经功能恢复情况较好,临床症状得到有效缓解。分析原因是 GM1 是促进脑神经细胞的修复以及再生,而灯盏花素的作用机制主要是改善相关细胞因子的表达,抑制神经细胞的凋亡,从而促进脑部血液的循环,减轻脑缺血损伤。

NSE 主要存在于神经内分泌细胞和神经元中,是反映神经元损伤的特异性指标。S100 β 是一种酸性钙结合蛋白,是构成星形胶质细胞、施万细胞等神经细胞胞浆的主要成分,可以作为神经胶质的标记蛋白^[13]。BDNF 是一种脑源性神经营养因子,对促进神经细胞的正常生长发育有重要作用^[14]。本研究结果中,观察组血清 NSE、BDNF、S100- β 水平显著优于对照组($P<0.05$)。提示 GM1 联合灯盏花素具有神经营养作用,有效促进患儿的脑神经再生,并减少神经细胞的破坏。本研究结果中,观察组血清 caspase-3、sICAM-1 水平显著低于对照组,IGF-1 显著高于对照组($P<0.05$)。提示 GM1 联合灯盏花素可能是通过降低 caspase-3、sICAM-1,提高 IGF-1 水平途径的作用机制来减少神经细胞的凋亡,促进其功能修复,改

善 HIE 患儿的临床症状,促进神经功能的恢复。另外,两组后遗症发生率和不良反应差异均无统计学意义($P>0.05$)。说明联合用药安全性较好。

综上,GM1 联合灯盏花素可有效改善 HIE 患儿的神经功能,促进脑组织的修复,减少后遗症。

参考文献

- [1] 陈小娟,冯茂霁,梁煜潮.促红细胞生成素联合单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病的效果[J].广东医学,2017,38(5):784-785.
- [2] 武玉,汪满霞,陈洁,等.新生儿缺氧缺血性脑损伤动物模型造模方法述评[J].中华中医药学刊,2016,32(9):2134-2137.
- [3] 冯燕,陈华英,姚广涛,等.注射用灯盏花素临床不良反应的 Meta 分析[J].上海中医药大学学报,2016,30(4):85-91.
- [4] 刘兵,杜乃熠,张钊,等.新生儿缺氧缺血性脑损伤的磁共振成像波谱分析[J].中国现代医学杂志,2017,27(18):110-114.
- [5] 韩玉昆.新生儿缺氧缺血性脑病诊断依据和临床分度[J].中华儿科杂志,1997,35(2):99-100.
- [6] 张燕辉,黄嘉成,陈淑媛,等.HIE 大脑中动脉血流动力学变化与血清 S100B 水平的相关性研究[J].中南医学科学杂志,2016,44(2):170-174.
- [7] 何士科,林莉,蔡学礼.单唾液酸神经节苷脂注射液联合依达拉奉注射液对抗缺血性神经细胞损伤的作用[J].中国临床药理学杂志,2017,33(11):992-995.
- [8] 张文娟,周雪,李瑞雪,等.利拉鲁肽对缺氧诱导的心肌细胞凋亡蛋白 caspase-3 和 Bcl-2 表达的影响[J].标记免疫分析与临床,2017,24(9):1025-1027.
- [9] 唐国红,雷克竞.鼠神经生长因子联合神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床观察[J].中国药房,2017,28(17):2384-2388.
- [10] 李晓阳,肖农,练生利,等.高压氧联合灯盏花素治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床研究[J].环球中医药,2013,6(2):160-160.
- [11] 马新建,卢连伟,高立玲.灯盏花素对急性缺血性脑血管病患者血清 copeptin、NT-proBNP、HIF-1 α 及 IMA 影响研究[J].中国生化药物杂志,2015,35(7):119-121.
- [12] 陈军.缺血性脑血管病微出血与脑白质病变的相关性[J].江苏大学学报(医学版),2017,27(4):320-323.
- [13] 张明艳,范淑娟,李利平,等.灯盏花注射液抗新生鼠缺氧缺血性脑损伤的作用及对 Bcl-2、Bax 蛋白表达的影响[J].中国应用生理学杂志,2011,27(2):196-200.
- [14] 张露,李俊敏,梁锐,等.血管性痴呆大鼠海马区 pro-BDNF、截短型 BDNF、mBDNF 的变化及与认知的关系[J].中国现代医学杂志,2016,26(21):8-12.