

奥拉西坦联合脑苷肌肽治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床研究

肖晓林¹, 石 锦², 吴阳敏², 李为贵^{1*}

1. 鄂东医疗集团黄石市妇幼保健院 药剂科, 湖北 黄石 435000

2. 鄂东医疗集团黄石市妇幼保健院 儿科, 湖北 黄石 435000

摘要: **目的** 探讨奥拉西坦联合脑苷肌肽治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床疗效。**方法** 选择鄂东医疗集团市妇幼保健院2015年7月—2017年2月收治的新生儿缺氧缺血性脑病患者110例,随机分成对照组和治疗组,每组各55例。对照组在常规治疗的基础上静脉滴注脑苷肌肽注射液,2 mL加入5%葡萄糖注射液50 mL,1次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注奥拉西坦注射液,1 g加入5%葡萄糖注射液50 mL,1次/d。两组患者均治疗14 d。比较两组患儿治疗效果,新生儿神经行为(NBNA)评分变化、患儿临床体征改善时间、相关实验室检查指标水平以及不良反应和后遗症的发生情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的临床总有效率分别为78.18%和96.36%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗7、14 d后,两组患者NBNA评分显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组评分显著高于同期对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组患者的呼吸、惊厥、意识障碍、原始反射异常和肌张力异常的改善时间均显著早于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患儿的NSE、S-100蛋白和VEGF均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组NSE、S-100蛋白和VEGF水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组的恢复率为82.35%,显著高于对照组(64.15%),两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 奥拉西坦联合脑苷肌肽治疗新生儿缺氧缺血性脑病临床疗效肯定,安全性好,具有一定的临床推广应用价值。**关键词:** 奥拉西坦注射液;脑苷肌肽注射液;新生儿缺氧缺血性脑病;新生儿行为神经评分;神经元特异性烯醇化酶

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)04-0842-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.04.027

Clinical study on oxiracetam combined with cattle encephalon glycoside and ignotin in treatment of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy

XIAO Xiao-lin¹, SHI Jin², WU Yang-min², LI Wei-gui¹

1. Department of Pharmacy, Huangshi Maternal and Child Health-Care Hospital, Edong Medical Group, Huangshi 435000, China

2. Department of Pediatric, Huangshi Maternal and Child Health-Care Hospital, Edong Medical Group, Huangshi 435000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of oxiracetam combined with cattle encephalon glycoside and ignotin in treatment of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy (HIE). **Methods** Patients (110 cases) with HIE in Huangshi Maternal and Child Health-Care Hospital from July 2015 to February 2017 were randomly divided into control and treatment groups. Each group had 55 cases. Patients in the control group were iv administered with Cattle Encephalon Glycoside and Ignotin Injection on the basis of conventional therapy, 2 mL added into 5% glucose injection 50 mL, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Oxiracetam Injection on the basis of control group, 1 g added into 5% glucose injection 50 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy were evaluated, neonatal behavioral neurological assessment (NBNA) scores, improvement time of clinical signs, related laboratory examination index levels, adverse reactions, and sequela in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 78.18% and 96.36%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 7 and 14 d, NBNA scores in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And NBNA scores in the treatment group were better than those in the control group in the same period ($P < 0.05$). After treatment, the

收稿日期: 2017-11-03

作者简介: 肖晓林,男,本科,主管药师,研究方向为临床药学。Tel: 18064188508 E-mail: 2369668109@qq.com

*通信作者 李为贵(1965—),副主任医师,研究方向为中医内(儿)科。Tel: 18162921965 E-mail: 1803131573@qq.com

improvement time of respiration, convulsions, disturbance of consciousness, primitive reflex anomaly, and dystonia were shorter than those in the control group, and there were significant differences between two groups ($P < 0.05$). NSE, S-100 protein, and VEGF were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And those levels in the treatment group were better than those in the control group ($P < 0.05$). The recovery rate in the treatment group was 82.35%, significantly higher than that in the control group (64.15%), and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Oxiracetam combined with cattle encephalon glycoside and ignotin has good effect in treatment of HIE with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Oxiracetam Injection; Cattle Encephalon Glycoside and Ignotin Injection; neonatal hypoxic ischemic encephalopathy; NBNA; NSE

新生儿缺氧缺血性脑病是由于宫内窘迫, 新生儿窒息缺血缺氧所导致的中枢神经系统病变, 发病率为活产新生儿的 0.2%~0.4%, 且重度新生儿缺氧缺血性脑病的致死率高达 25%~30%^[1], 存活者约有 1/3 在生长发育过程中可能会出现不同程度的神经发育迟缓、脑瘫、智力低下等神经系统后遗症, 严重影响新生儿的生命健康^[2]。临床上治疗新生儿缺氧缺血性脑病常采用改善脑组织缺血缺氧状态, 增强脑组织对缺血缺氧的耐受性、并促进脑神经元及神经胶质细胞神经元功能恢复。脑苷肌肽为多肽、神经节苷脂、游离氨基酸和核酸组成的复方制剂。循证研究显示脑苷肌肽注射液能显著提高新生儿缺氧缺血性脑病的有效率, 显著缩短患儿惊厥、昏迷、颅高压、肌张力、原始反射恢复等时间, 减少后遗症发生率, 且安全性好^[3]。奥拉西坦为第 3 代“促智药”, 能够对抗缺血缺氧引起的脑功能障碍, 改善由脑血管损害引起的脑代谢障碍, 具有神经保护作用^[4]。本研究探讨了奥拉西坦注射液联合脑苷肌肽注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择鄂东医疗集团市妇幼保健院 2015 年 7 月—2017 年 2 月收治的新生儿缺氧缺血性脑病患者 110 例, 所有患者均符合中华医学会相关诊断及分度标准^[5]。其中男 65 例, 女 45 例, 胎龄 38~42 周, 平均胎龄 (38.6 ± 2.3) 周, 平均体质量 (3.2 ± 1.0) kg。本研究经院伦理委员批准, 其患者家长签字同意。

纳入标准: 有明确胎儿宫内窘迫或窒息病史; 存在神经系统症状, 且持续时间 ≥ 24 h; 颅脑 CT 平扫符合新生儿缺氧缺血性脑病表现。排除伴有宫内感染、先天性畸形及严重中枢神经系统的患儿。

1.2 药物

脑苷肌肽注射液由吉林四环制药有限公司生产规格 2 mL/支, 产品批号 20150403; 奥拉西坦注射

液由广东世信药业有限公司生产, 规格 5 mL: 1.0 g, 产品批号 1504018、1606028。

1.3 分组及给药方法

将 110 例患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 55 例。其中对照组男 33 例, 女 22 例; 胎龄 38~41 周, 平均胎龄 (38.1 ± 2.1) 周; 平均体质量 (3.2 ± 0.8) kg; 临床轻度 10 例, 中度 26 例, 重度 9 例; Apgar 评分 (4.6 ± 1.7) 分。治疗组男 32 例, 女 23 例; 胎龄 38~42 周, 平均胎龄 (38.8 ± 2.6) 周; 平均体质量 (3.4 ± 0.9) kg; 临床轻度 9 例, 中度 28 例, 重度 8 例; Apgar 评分 (4.5 ± 1.5) 分。两组一般资料比较差异均无统计学意义, 具有可比性。

所有患儿均给予吸氧、镇静、控制惊厥、降低颅内压、控制血压、纠正酸中毒和电解质紊乱等对症支持治疗。对照组静脉滴注脑苷肌肽注射液, 2 mL 加入 5% 葡萄糖注射液 50 mL, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注奥拉西坦注射液, 1 g 加入 5% 葡萄糖注射液 50 mL, 1 次/d。两组患者均治疗 14 d。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效: 治疗 7 d 内患者面色红润、呼吸平稳、哭声有力, 心率 > 100 次/min, 原始反射恢复, 肌张力正常; 好转: 治疗 7~14 d 患儿以上症状、体征改善, 但未完全恢复正常; 无效: 治疗 14 d 以上患儿症状、体征无变化, 甚至继续恶化。

总有效率 = (显效 + 好转) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 新生儿神经行为 (NBNA) 评分变化 NBNA 包括行为能力、被动肌张力、主动肌张力、原始反射和一般评估等 5 个方面, 共 20 项, 满分为 40 分, 得分越高, 表明疗效越好^[7]。

1.5.2 临床体征改善时间 比较两组患儿临床体征变化, 如呼吸、意识、惊厥、原始反射和肌张力改善情况。

1.5.3 实验室检查指标 患儿均在出生后第1天和
治疗结束后晨起空腹时采集静脉血于真空采血管
内,低温离心10 min,3 000 r/min取上层血清,在
-20℃保存以作为检验标本。血清神经元特异性烯
醇化酶(NSE)水平检测采用电化学发光免疫分析
法(Cobase601、德国罗氏诊断试剂盒及德国罗氏电
化学发光分析仪完成检测),血清S-100蛋白检测采
用酶联免疫吸附(ELISA)法(太连泛邦化工技术
开发有限公司S-100试剂盒),血管内皮生长因子
(VEGF)检测采用双抗体夹心ELISA法(上海蓝基
生物科技有限公司)。

1.5.4 随访 所有患者于出院6个月之后由两名研
究者进行登门随访,判断并记录智力低下、语言障
碍、运动障碍、癫痫和脑瘫的发生情况,遇到分歧
协商解决或请教第三方专家。

1.6 不良反应

记录两组患儿用药期间药物不良反应发生情况。

1.7 统计学方法

使用SPSS 20.0统计学软件对数据进行统计学
分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间的比较采用 t
检验,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效14例,好转29例,总有
效率为78.18%;治疗组显效25例,好转28例,总
有效率为96.36%,两组有效率比较差异有统计学意
义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组NBNA评分比较

治疗7、14 d后,两组患者NBNA评分显著升
高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组评分显著高于同期对照组,两组比
较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组患儿临床体征改善时间比较

治疗后,治疗组的呼吸、惊厥、意识障碍、原始
反射异常和肌张力异常改善时间均显著早于对照组,
两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组实验室检查指标比较

治疗后,两组患儿的NSE、S-100蛋白和VEGF
均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意
义($P < 0.05$);且治疗组NSE、S-100蛋白和VEGF
水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意
义($P < 0.05$),见表4。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effect between two groups

组别	n/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	55	14	29	12	78.18
治疗	55	25	28	2	96.36*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组NBNA评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on NBNA scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NBNA 评分		
		治疗前	治疗7 d	治疗14 d
对照	55	16.75 ± 6.38	22.68 ± 10.32*	32.21 ± 10.87*
治疗	55	17.12 ± 6.45	27.43 ± 11.53* [▲]	37.54 ± 11.42* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment in the same period

表3 两组临床体征改善时间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on improvement time of clinical signs between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	呼吸改善时间/d	惊厥改善时间/d	意识障碍改善时间/d	原始反射异常改善时间/d	肌张力异常改善时间/d
对照	55	3.65 ± 1.23	7.78 ± 1.56	6.54 ± 1.42	8.32 ± 1.75	7.29 ± 1.24
治疗	55	2.57 ± 0.86*	5.34 ± 1.37*	4.87 ± 1.28*	6.48 ± 1.66*	5.82 ± 1.16*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表4 两组实验室检查指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on levels of related lab test indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NSE/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)		S-100/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)		VEGF/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	55	28.25 $\pm$ 5.31	18.13 $\pm$ 3.16*	1.38 $\pm$ 0.47	0.98 $\pm$ 0.33*	263.34 $\pm$ 21.41	163.58 $\pm$ 17.53*
治疗	55	27.63 $\pm$ 5.27	12.94 $\pm$ 3.08* [▲]	1.35 $\pm$ 0.42	0.71 $\pm$ 0.31* [▲]	261.86 $\pm$ 20.77	135.47 $\pm$ 15.24* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组安全性和随访后遗症比较

两组患者在治疗过程中并未出现严重的药品不良反应。两组患者均在出院6个月进行随访,其中对照组完成随访53例,治疗组完成随访51例。对照组患儿34例恢复正常,恢复率为64.15%。治疗

组患儿42例恢复正常,恢复率为82.35%。治疗组患儿恢复率显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。但两组患儿智力低下、语言障碍、运动障碍、癫痫和脑瘫等后遗症比较差异无统计学意义,见表5。

表5 两组后遗症比较

Table 5 Comparison on sequela between two groups

组别	n/例	智力低下/例	语言障碍/例	运动障碍/例	癫痫/例	脑瘫/例	恢复率/%
对照	53	8	4	3	3	1	64.15
治疗	51	3	2	2	1	1	82.35*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

目前新生儿缺氧缺血性脑病的治疗药物主要包括氧自由基清除剂、钙离子通道阻滞药、炎症细胞或炎症因子抑制剂、一氧化氮合成酶抑制剂、兴奋性氨基酸受体拮抗药和神经营养因子等^[8]。脑苷肌肽作用于中枢神经细胞,调节和改善神经元的代谢,有效减少凋亡神经元的数量,从而保护脑细胞,同时还具有神经修复和再生、神经保护、营养与供能的作用,能促进受损中枢和周围神经组织的功能恢复^[3]。奥拉西坦选择性作用于大脑皮层和海马,保护、激活或促进神经细胞功能的恢复,改善与精神行为有关的脑整合机制(如记忆、学习、回答问题及分析问题、解决问题的能力)^[9]。杨松等^[10]发现,奥拉西坦可以通过对缺氧缺血后脑损伤中神经营养素-3动态改善使大脑神经元损伤、修复和再生。李建伟等^[11]报道,奥拉西坦使颅脑损伤的大鼠神经系统损伤明显减轻,同时大鼠的学习能力、记忆能力、空间认知能力可以获得提高。从理论上而言,奥拉西坦与脑苷肌肽联用能发挥两种药物以不同机制发挥脑损伤修复及脑功能保护作用。本研究结果显示,奥拉西坦注射液联合脑苷肌肽注射液治疗新生儿缺

氧缺血性脑病的临床总有效率和NBAB评分均显著高于单用脑苷肌肽注射液,表明其脑功能恢复较好,同时显著缩短患儿的呼吸、惊厥、意识障碍、原始反射异常和肌张力异常的改善时间,表明两种药物联合应用,能够最大限度提高药效,实现单一药物应用难以达到的临床治疗效果。

近年来研究发现,进行血清NSE、血清S-100蛋白和VEGF检测能够对新生儿缺氧缺血性脑病做出早期诊断,并可以通过血清NSE、S-100蛋白和VEGF检测的动态改变来评估患儿病情的进展和预后,具有重要的临床应用价值。NSE是反映新生儿神经元损伤的特异性标志物,在神经细胞死亡时,血液中NSE水平会明显升高。S-100蛋白是一种酸性钙结合蛋白,当神经组织发生缺氧缺血性损伤,S-100蛋白就会因为细胞坏死而被大量的释放至脑脊液中,并通过血脑屏障进入循环系统,因此血清中NSE和S-100蛋白水平升高能反应出中枢系统的损伤^[12]。VEGF是一种多功能细胞生长因子,参与自身生理和病理情况下的多种生物学反应,但当机体发生如肿瘤、炎症等病变时,其水平会明显升高^[13]。因此,本研究采用NSE、S-100蛋白和VEGF作为指

标评估患儿体内的颅脑损伤和预后情况。本研究结果显示, 奥拉西坦注射液联合脑苷肌肽注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病的血清 NSE、S-100 蛋白和 VEGF 水平显著低于单用脑苷肌肽注射液, 表明两种药物联合应用可获得较好的临床治疗预后。

新生儿缺氧缺血性脑病治疗不及时或效果不理想, 可造成一定的神经系统后遗症, 导致多种多样的功能障碍, 尤其可造成永久性神经功能障碍, 如智力低下、癫痫以及脑瘫等。本研究结果显示, 奥拉西坦注射液联合脑苷肌肽注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病的智力低下、语言障碍、运动障碍、癫痫和脑瘫发生率小于单用脑苷肌肽注射液, 统计学检查提示无显著性差异, 这是由于纳入样本量较少所致。同时, 两组患儿在治疗过程中并未出现严重的药品不良反应, 说明两种药物联合用药安全性较高。

综上所述, 奥拉西坦联合脑苷肌肽能够有效降低患儿血清 NSE、S-100 蛋白和 VEGF 水平, 阻止患儿病情发展, 减轻脑组织损伤, 促进神经细胞功能恢复, 从而提高患者治疗效果, 缩短治疗时间, 值得在临床推广应用。

参考文献

- [1] Nemeth J, Toth-Szuki V, Varga V, *et al.* Molecular hydrogen affords neuroprotection in a translational piglet model of hypoxic is chemic encephalopathy [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2016, 67(5): 677-689.
- [2] Natarajan G, Pappas A, Shankarn S. Outcomes in childhood following gtherapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Semin Perinatol*, 2016, 40(8): 549-555.
- [3] 陈路佳, 王 凌, 王传伟, 等. 脑苷肌肽治疗新生儿缺氧缺血性脑病的系统评价 [J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(1): 53-58.
- [4] 金 磊, 李 博, 叶 雷, 等. 奥拉西坦的临床前药理学研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2011, 16(3): 354-360.
- [5] 中华医学会儿科学分会新生儿组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2005, 43(8): 584.
- [6] “九五”攻关项目新生儿缺氧缺血性脑病治疗协作组. 新生儿缺氧缺血性脑病治疗方案(试行稿) [J]. *现代实用医学*, 2003, 15(3): 195-196.
- [7] 鲍秀兰. 新生儿行为和 0~3 岁教育 [M]. 北京: 中国少年儿童出版社, 1995: 120, 135, 139, 141.
- [8] 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.
- [9] Malykh A G, Sadaie M R. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders [J]. *Drugs*, 2010, 70(3): 278-312.
- [10] 杨 松, 王一川, 穆国军. 奥拉西坦对新生大鼠脑损伤中 NT-3 蛋白的相关研究 [J]. *黑龙江医药科学*, 2015, 38(1): 145, 147.
- [11] 李建伟, 杨东军, 陈旭义. 奥拉西坦对颅脑损伤大鼠的保护作用 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2013, 29(4): 298-300.
- [12] 王孝勇, 张 璋. 血清 S-100 蛋白、NSE 检测对新生儿缺氧缺血性脑病预后评估的临床价值 [J]. *临床医药文献杂志*, 2016, 3(37): 7317-7318.
- [13] 熊 维, 郑培榆, 李晓文. 新生儿缺氧缺血性脑病患儿 VEGF、CK 及 CK-BB 检测的临床价值 [J]. *中华全科医学*, 2015, 13(9): 1460-1461, 1533.