

甲氯芬酯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临床研究

惠晓君, 张靖

南阳市中心医院 新生儿科, 河南 南阳 473000

摘要: 目的 探讨盐酸甲氯芬酯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疗效观察。方法 选取 2019 年 5 月—2021 年 5 月在南阳市中心医院治疗的 98 例新生儿缺氧缺血性脑病患儿, 随机分为对照组 (49 例) 和治疗组 (49 例)。对照组静脉滴注单唾液酸四己糖神经节苷脂注射液, 20 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注注射用盐酸甲氯芬酯, 60 mg/次, 2 次/d。两组患儿连续用药 7 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患儿临床症状改善时间, 血清白细胞介素-8 (IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、神经特异性烯醇化酶 (NSE)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平, 及神经行为测定 (NBNA) 评分。结果 治疗后, 治疗组患儿总有效率明显高于对照组 (97.96% vs 81.63%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组临床症状改善时间均早于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿血清 IL-6、IL-8、TNF- α 、NSE 水平均明显低于同组治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组患儿明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿 NBNA 评分显著高于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组明显高于对照组 ($P < 0.05$)。结论 单唾液酸四己糖神经节苷脂联合盐酸甲氯芬酯治疗新生儿缺氧缺血性脑病效果明显, 能有效降低脑部炎症反应, 促进脑神经功能的恢复能力。

关键词: 单唾液酸四己糖神经节苷脂注射液; 注射用盐酸甲氯芬酯; 新生儿缺氧缺血性脑病; 肿瘤坏死因子- α ; 神经特异性烯醇化酶; 神经行为测定

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)03-0513-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.03.010

Clinical study on monosialotetrahexosylganglioside sodium combined with meclofenoxate in treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

HUI Xiao-jun, ZHANG Jing

Department of Neonatal Pediatrics, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of meclofenoxate combined with monosialotetrahexosylganglioside sodium in treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. **Methods** Children (98 cases) with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy in Nanyang Central Hospital from May 2019 to May 2021 were randomly divided into control (49 cases) and treatment (49 cases) group. Children in the control group were iv administered with Monosialotetrahexosylganglioside Sodium Injection, 20 mg/time, once daily. Children in the treatment group were iv administered with Meclofenoxate Hydrochloride for injection on the basis of the control group, 60 mg/time, twice daily. Children in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the improvement of clinical symptoms, the levels of serum IL-6, IL-8, TNF- α , and NSE, and NBNA scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group (97.96% vs 81.63%, $P < 0.05$). After treatment, the improvement time of clinical symptoms in the treatment group was significantly earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of IL-6, IL-8, TNF- α , and NSE in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the NBNA score in two groups was significantly higher than that before treatment ($P < 0.05$), and which in the treatment group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of monosialotetrahexose ganglioside and meclofenoxate hydrochloride is effective in the treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy, which can effectively reduce the inflammatory response in the brain

收稿日期: 2021-08-26

基金项目: 河南医学科技攻关项目 (LHGJ20191453)

作者简介: 惠晓君, 女, 主治医师, 硕士研究生, 研究方向为新生儿科。E-mail: HUI93626122@163.com

and promote the recovery of brain nerve function.

Key words: Monosialotetrahexosylganglioside Sodium Injection; Meclofenoxate Hydrochloride for injection; neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy; TNF- α ; NSE; NBNA

新生儿缺氧缺血性脑病是指围产期窒息而导致脑的缺氧缺血性损害, 出现中枢神经系统异常, 表现为脑血管调节紊乱诱发新生儿缺氧而引起的代谢障碍, 脑血液流速降低, 从而发生脑细胞损伤^[1-2]。该病病因是宫内或出生时窒息、缺氧引起的代谢障碍, 脑细胞损伤, 以及血管调节机制障碍, 脑血流量减少等, 可导致新生儿永久性神经功能障碍等并发症^[2]。该病具有发病急、病情重、病死率高等特点^[3]。近年来研究显示, 神经特异性烯醇化酶和炎性因子在该病的发生和发展过程中起较重要作用^[4]。目前临床上以对症治疗和调节脑神经治疗为主。单唾液酸四己糖神经节苷脂是能够营养神经的一种增强药物, 能有效减慢神经退化过程, 从而使受损中枢神经得以修复^[5]。甲氯芬酯是中枢神经兴奋剂和脑细胞代谢功能活化剂, 具有抗氧化、改善脑缺血缺氧状态、促进苏醒等作用^[6]。为此, 本研究探讨了盐酸甲氯芬酯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临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2020 年 5 月—2021 年 5 月南阳市中心医院收治的 98 例新生儿缺氧缺血性脑病患儿为研究对象, 其中男性 51 例, 女性 47 例; 胎龄 37~42 周, 平均胎龄 (39.51 ± 1.43) 周; 出生体质量 2 350~4 300 g, 平均出生体质量 ($3 325 \pm 112.51$) g。

纳入标准: (1) 符合《新生儿缺氧缺血性脑病的诊断与治疗分析》^[7] 诊断标准; (2) 均有胎儿宫内窘迫产程史; (3) 出生后 1 min Apgar 评分 < 3 分; (4) 均经过患儿家属同意, 并签订知情同意书。排除标准: (1) 患有先天心肝肾等脏器功能不全患儿; (2) 药物过敏史; (3) 其他病因所致的脑损害; (4) 患有免疫性疾病及血液性疾病者。

1.2 药物

单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液由北京赛升药业股份有限公司生产, 规格 2 mL : 20 mg, 产品批号 2018012003, 202010002。注射用盐酸甲氯芬酯由海南全星制药有限公司生产, 规格 0.25 g/支, 产品批号 201810006, 202008021。

1.3 分组和治疗方法

随机将患儿分为对照组和治疗组, 每组各 49 例。其中对照组患儿男 26 例, 女 23 例; 胎龄 37~40 周, 平均胎龄 (38.54 ± 1.27) 周; 出生体质量为 2 350~4 210 g, 平均出生体质量 ($3 280 \pm 105.36$) g。治疗组患儿男 25 例, 女 24 例; 胎龄 39~42 周, 平均胎龄为 (40.52 ± 1.77) 周; 出生体质量为 2 430~4 300 g, 平均出生体质量 ($3 365 \pm 131.26$) g。两组患儿性别、胎龄、体质量等一般资料对比无差异, 具有可比性。

两组患儿入院后均进行基础对症治疗, 包括低流量吸氧、维持血压、降低颅内压、控制惊厥、预防脑水肿、纠正水电解质及酸碱紊乱等。对照组患儿静脉滴注单唾液酸四己糖神经节苷脂注射液, 20 mg/次, 1 次/d。治疗组患儿在对照组的基础上静脉滴注注射用盐酸甲氯芬酯, 60 mg/次, 2 次/d。两组患儿连续用药 7 d, 并观察其治疗效果。

1.4 疗效标准^[8]

显效: 患儿临床症状 (意识不清晰、反应低下、嗜睡、肌张力增高) 改善明显, 新生儿神经行为测定 (NBNA) 评分较高; 有效: 患儿上述临床症状稍有改善, NBNA 评分有所变化; 无效: 临床症状及 NBNA 评分未见改变, 有患儿病情加重趋势。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状改善时间 使用 2 种药物治疗期间, 主治医师诊疗时观察患儿意识不清晰、反应低下、嗜睡、肌张力增高等临床症状改善情况, 同时记录相应缓解时间, 并告知同一名医师进行分析。

1.5.2 NBNA 评分测定^[9] 治疗前后由专业儿科医师按照 NBNA 分要求操作, 具体有 5 个方面 (行为能力、主动肌张力、被动肌张力、原始反射、一般反应), 共计 20 项, 每项 2 分, 总分为 40 分, ≥ 35 分值表示患儿正常, < 35 分值表示患儿脑损伤。

1.5.3 炎性因子水平 入院后的患儿均在 48 h 内采集股静脉血 3 mL, 置入无菌负压真空试管中, 用离心机将血浆分离, 血清在 -40°C 冰箱保存, 全自动生化分析仪对白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、神经特异性烯

醇化酶 (NSE) 水平, 采用酶联免疫 (EILSA) 吸附法给予测定, 遵照试剂盒标准执行。

1.6 不良反应

药物治疗期间, 家属第一时间将所发生的注射部位疼痛、胃部不适、恶心呕吐、过敏性皮疹等不良反应告知同一名医生进行统计分析处理。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件处理, 计数以百分比表示, 用 χ^2 检验; 计量数据 t 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者显效 29 例, 有效 11 例, 无效 9 例, 总有效率为 81.63%; 治疗组患者显效 40 例, 有效 8 例, 无效 1 例, 总有效率 97.96%, 与对照组对比, 治疗组临床有效率显著升高 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状改善时间比较

治疗后, 治疗组意识不清晰、反应低下、嗜睡、肌张力增高改善时间均显著早于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清水平比较

治疗后, 两组患儿血清 IL-6、IL-8、TNF- α 、NSE 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$); 且治疗组患儿治疗后血清 IL-6、IL-8、TNF- α 、NSE 水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 NBNA 评分比较

治疗后, 两组患儿的 NBNA 评分显著高于治疗前 ($P < 0.05$); 且治疗组 NBNA 评分明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组出现的恶心呕吐 2 例, 注射部位疼痛 1 例, 胃部不适 3 例, 过敏性皮疹 1 例, 不良反应发生率为 14.29%; 治疗组出现的恶心呕吐 2 例, 注射部位疼痛 0 例, 胃部不适 2 例, 过敏性皮疹 1 例, 不良反应发生率为 10.21%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

新生儿缺氧缺血性脑病主要病因是新生儿在围生期发生缺氧, 而引起的多种连锁反应, 致患儿脑缺氧情况^[10]。极易出现神经元细胞凋亡和脑水肿等

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	49	29	11	9	81.63
治疗	49	40	8	1	97.96*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on improvement of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	意识不清晰改善时间/d	反应低下改善时间/d	嗜睡改善时间/d	肌张力增高改善时间/d
对照	49	5.52 $\pm$ 0.83	5.21 $\pm$ 1.14	4.84 $\pm$ 0.46	4.61 $\pm$ 0.53
治疗	49	3.85 $\pm$ 0.71*	3.52 $\pm$ 1.06*	3.43 $\pm$ 0.32*	3.04 $\pm$ 0.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组血清水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IL-8/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	NSE/(ng·mL ⁻¹)
对照	49	治疗前	79.24 $\pm$ 13.25	58.33 $\pm$ 12.63	96.31 $\pm$ 15.37	23.51 $\pm$ 7.56
		治疗后	66.27 $\pm$ 11.51*	41.27 $\pm$ 10.46*	74.25 $\pm$ 13.26*	16.79 $\pm$ 5.34*
治疗	49	治疗前	79.16 $\pm$ 12.67	58.15 $\pm$ 11.74	96.28 $\pm$ 15.22	23.45 $\pm$ 7.44
		治疗后	37.29 $\pm$ 8.46* [▲]	29.58 $\pm$ 9.53* [▲]	57.48 $\pm$ 7.49* [▲]	8.26 $\pm$ 4.18* [▲]

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

表 4 两组 NBNA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on NBNA scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NBNA 评分	
		治疗前	治疗后
对照	49	29.24 ± 1.51	33.15 ± 1.76*
治疗	49	30.11 ± 1.57	37.44 ± 2.17*▲

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

因素造成的炎症状态, 属于一种特殊的儿科脑病类型^[11]。该病的危险期在于围生期各阶段, 均可引发脑内缺氧状态, 从而增加脑神经系统后遗症的发生概率, 给家庭造成严重影响及负担^[12]。既往研究证实, 患儿脑内发生缺血缺氧时, 脑神经系统功能代谢发生异常情况, 以致患儿机体内的氧自由基大量产生, 使脑神经组织结构损伤, 脑细胞发生坏死, 这种脑损伤是不可逆的伤害^[13-14]。

单唾液酸四己糖神经节苷脂在临床中属于营养机体保护神经的药物, 其通过与患儿脑内细胞膜上特异性增加, 使过氧化反应得以降低作用, 并能加快中枢神经受损部位的修复^[15]。甲氯芬酯能激活脑细胞代谢, 增强脑细胞抗氧化酶活性, 增加脑内超氧化物歧化酶的含量, 增强机体清除自由基的能力, 激活受损脑细胞预防并发症^[16]。

本研究中, 治疗组出现的意识不清晰、反应低下、嗜睡、肌张力增高改善时间均早于对照组, 说明单唾液酸四己糖神经节苷脂与盐酸甲氯芬酯联合治疗有效, 症状改善明显效果显著。研究结果显示, 治疗组患儿治疗后的 NBNA 评分高于对照组。治疗组患儿治疗后血清 IL-6、IL-8、TNF- α 、NSE 水平均低于对照组。说明单唾液酸四己糖神经节苷脂联合盐酸甲氯芬酯可有效改善脑神经功能, 降低脑内炎性水平, 促使脑内微循环增加, 从而改善脑缺血缺氧状态^[17]。IL-6 是多功能细胞因子, 水平升高可参与缺氧缺血性脑损伤的病理过程, 并在神经细胞的营养和修复过程中起一定作用。IL-8 主要来源于单核细胞和血管内皮细胞中, 其水平升高与脑缺血缺氧后造成的脑损伤程度有直接关系。TNF- α 可能与脑损伤后胶质细胞破坏, 引发脑缺血缺氧损伤加重, 升高与疾病发展严重程度相关^[18]。NSE 是一种

糖酵解酶, 正常存在于神经元及神经内分泌细胞中, 其升高是由脑神经元受损时, 受损细胞内释放量增加而导致的, 是神经元损伤的特异性生化标志^[19]。

综上所述, 盐酸甲氯芬酯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效果明显, 能有效降低脑部炎性反应, 促进脑神经功能的恢复能力, 且药物安全有效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 邵肖梅. 新生儿缺氧缺血性脑病的诊治进展及相关问题 [J]. 临床儿科杂志, 2007, 25(3): 179-182.
- [2] 曹云, 邵肖梅, 周蓓华, 等. 新生儿缺氧缺血性脑病早期康复干预的临床疗效观察 [J]. 中国实用儿科杂志, 2002, 15(13): 152-154.
- [3] 周从乐. 新生儿缺氧缺血性脑病时脑细胞能量代谢过程的监测 [J]. 中国实用儿科杂志, 2000, 11(6): 77-78.
- [4] 梅道启, 李志强. 新生儿缺氧缺血性脑损伤时炎性细胞因子变化及意义 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(8): 779-780.
- [5] 赵幽燕, 平鸷, 封云, 等. 单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病临床疗效 [J]. 药学与临床研究, 2010, 18(1): 67-69.
- [6] 蒲友华, 刘定远. 注射用盐酸甲氯芬酯治疗新生儿缺氧缺血性脑病临床研究 [J]. 儿科药理学杂志, 2008, 14(4): 47-48.
- [7] 鲍玉荣. 新生儿缺氧缺血性脑病的诊断与治疗分析(附 80 例报道) [J]. 中国医药指南, 2008, 6(23): 74-75.
- [8] 胡亚美, 江载芳. 诸福堂实用儿科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 314-321.
- [9] 邓辉, 唐从海, 唐善权, 等. NBNA 评分对新生儿缺氧缺血性脑病预后评估应用的临床意义 [J]. 实用医技杂志, 2008, 21(18): 99-100.
- [10] 杨晓丽. 新生儿缺氧缺血性脑病研究现状及进展 [J]. 医药, 2016, 9(1): 105-106.
- [11] 陈田慧. 新生儿缺氧缺血性脑病研究现状及进展 [J]. 母婴世界, 2015, 11(4): 61-62.
- [12] 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.
- [13] 郑少茹. 新生儿缺氧缺血性脑病研究现状及进展 [J]. 中国医药科学, 2015, 12(1): 72-74.
- [14] 曲海新, 郭卫平, 袁二伟, 等. 新生儿缺氧缺血性脑病患儿的脑血流改变及其在预后评估中的临床价值 [J]. 中国医药导报, 2015, 31(23): 75-78.
- [15] 朱燕文. 单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病临床观察 [J]. 中国临床研究, 2010, 23(1): 52-53.
- [16] 吴蓉. 注射用甲氯芬酯治疗小儿缺氧缺血性脑病 100 例临床研究 [J]. 中国医药导报, 2010, 7(11): 43-44.
- [17] 张秀梅. 神经生长因子对新生儿缺氧缺血性脑病患者神经行为发育及预后的影响 [J]. 淮海医药, 2018, 36(5): 43-45.
- [18] 刘敬, 吴广琴. 新生儿 HIE 在清 IL-6、IL-8 与 TNF- α 动态变化及临床意义探讨 [J]. 中国新生儿科杂志, 2001, 16(4): 145-146.
- [19] 黄燕萍, 李小权, 王安生, 等. 神经元特异性烯醇酶在早期评估新生儿缺氧缺血性脑病预后中的价值 [J]. 新生儿科杂志, 2005, 20(1): 23-26.

[责任编辑 金玉洁]