

醒脑静注射液联合奥拉西坦治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床研究

郭中林¹, 郭淑枝¹, 谭静丽¹, 黄泰博²

1. 河南省林州市妇幼保健院 儿科, 河南 安阳 456550

2. 河南省人民医院 呼吸科, 河南 郑州 450003

摘要: **目的** 探讨醒脑静注射液联合奥拉西坦注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 6 月—2021 年 7 月林州市妇幼保健院收治 70 例新生儿缺氧缺血性脑病患儿, 根据随机数字表法将 70 例患儿分为对照组和治疗组, 每组各 35 例。对照组静脉滴注奥拉西坦注射液, 1.0 g 加入 50 mL 葡萄糖注射液稀释后缓慢滴注, 1 次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注醒脑静注射液, 剂量 0.5 mL/kg, 1 次/d。两组患儿连续治疗 2 周。观察两组的临床疗效, 比较两组患儿神经行为功能、主要症状的恢复时间、血清高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、胰岛素样生长因子 (IGF-1)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组患儿的总有效率为 97.14%, 对照组的总有效率为 82.86%, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的新生儿神经行为测定 (NBNA) 评分明显比治疗前高 ($P < 0.05$), 且治疗组的 NBNA 评分比对照组高 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患儿肌张力、意识、反射恢复时间均明显短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清 HMGB1、HIF-1 α 水平显著减少, IGF-1 水平显著增多 ($P < 0.05$); 治疗组的血清 HMGB1、HIF-1 α 水平比对照组低, IGF-1 水平比对照组高 ($P < 0.05$)。**结论** 醒脑静注射液联合奥拉西坦注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效确切, 能显著改善临床症状和神经行为功能, 调节 HMGB1、IGF-1、HIF-1 α 的分泌, 药物安全性良好。

关键词: 醒脑静注射液; 奥拉西坦注射液; 新生儿缺氧缺血性脑病; NBNA 评分; 临床症状; 高迁移率族蛋白 B1

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)05-1009-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.05.014

Clinical study on Xingnaojing Injection combined with oxiracetam in treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

GUO Zhong-lin¹, GUO Shu-zhi¹, TAN Jing-li¹, HUANG Tai-bo²

1. Department of Pediatrics, Linzhou Maternal and Child Health Hospital, Anyang 456550, China

2. Department of Respiration, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Xingnaojing Injection combined with Oxiracetam Injection in treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. **Methods** Infants (70 cases) with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy in Linzhou Maternal and Child Health Hospital from June 2019 to July 2021 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 35 cases. Infants in the control group were iv administered with Oxiracetam Injection, 1.0 g added into glucose Injection 50 mL, once daily. Infants in the treatment group were iv administered with Xingnaojing Injection on the basis of the control group, 0.5 mL/kg, once daily. Infants in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and neurobehavioral function, the recovery time of main symptoms and signs, and the serum level of HMGB1, IGF-1, and HIF-1 α in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate was 97.14% in the treatment group and 82.86% in the control group, and there was significant difference between the groups ($P < 0.05$). After treatment, the NBNA score of two groups was significantly higher than that before treatment ($P < 0.05$), and the NBNA score of the treatment group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the recovery time of muscle tension, consciousness, and reflex in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of HMGB1 and HIF-1 α in two groups were significantly decreased, but the level of IGF-1 in two groups were significantly increased ($P < 0.05$). The levels of HMGB1 and HIF-1 α in the treatment group were lower than those in the control group, but the level of IGF-1 in the treatment group was higher than

收稿日期: 2021-12-16

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (201702193)

作者简介: 郭中林 (1968—), 男, 河南林州人, 副主任医师, 本科, 研究方向为新生儿和小儿呼吸。E-mail: guoxhiwsn@163.com

those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xingnaojing Injection combined with Oxiracetam Injection is effective in the treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy, can significantly improve clinical symptoms and neurobehavioral function, and regulate the secretion of HMGB1, IGF-1 and HIF-1 α , with good safety.

Key words: Xingnaojing Injection; Oxiracetam Injection; neonatal hypoxic ischemic encephalopathy; NBNA score; clinical symptom; HMGB1

新生儿缺氧缺血性脑病是临床新生儿科常见病,是导致新生儿死亡的重要原因,围产期窒息是导致该病的主要原因,可影响患儿神经系统发育^[1]。目前临床治疗新生儿缺氧缺血性脑病的主要药物包括神经营养因子、自由基清除剂、钙离子阻滞剂、兴奋性氨基酸受体拮抗剂等,但均未取得理想的疗效^[2]。奥拉西坦能有效改善脑组织缺氧缺血症状,减轻脑血管组织损伤,纠正脑代谢障碍,从而对神经功能发挥积极保护作用,临床用于新生儿缺氧缺血性脑病的治疗^[3]。醒脑静是中药制剂,能醒脑开窍、清热解毒、行气祛痰、镇静止痛,临床广泛用于多种神经系统疾病的治疗^[4]。本研究对新生儿缺氧缺血性脑病患者使用醒脑静注射液联合奥拉西坦注射液治疗,分析临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2019 年 6 月—2021 年 7 月林州市妇幼保健院收治的 70 例新生儿缺氧缺血性脑病患者。男 40 例,女 30 例;年龄 1~67 h,平均年龄 (39.61 $\pm$ 9.72) h;胎龄 37~42 周,平均 (39.75 $\pm$ 1.40) 周;体质量 2.3~4.8 kg,平均 (3.14 $\pm$ 0.80) kg;病情轻度 31 例、中度 39 例;顺产 52 例,剖宫产 18 例。

纳入标准:(1)符合新生儿缺氧缺血性脑病的诊断标准^[5];(2)单胎、足月儿;(3)患儿的直系监护人签订知情同意书。

排除标准:(1)先天性心、肝、肺、肾功能不全;(2)先天畸形、宫内感染者;(3)母亲合并妊娠并发症;(4)对使用药物过敏;(5)颅内出血、电解质紊乱引起的抽搐。

1.2 药物

醒脑静注射液由大理药业股份有限公司生产,规格 5 mL/支,产品批号 20190418、20200214、20210107。奥拉西坦注射液由朗天药业(湖北)有限公司生产,规格 5 mL:1.0 g,产品批号 20190509、20200309、20210215。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数字表法将 70 例患儿分为对照组和治疗组,每组各 35 例。对照组中男 21 例,女 14

例;年龄 1~66 h,平均 (39.03 $\pm$ 9.93) h;胎龄 37~42 周,平均 (39.90 $\pm$ 1.42) 周;体质量 2.3~4.8 kg,平均 (3.09 $\pm$ 0.82) kg;病情轻度 17 例、中度 18 例;顺产 25 例,剖宫产 10 例。治疗组中男 19 例,女 16 例;年龄 1~67 h,平均 (39.72 $\pm$ 9.68) h;胎龄 37~42 周,平均 (39.68 $\pm$ 1.37) 周;体质量 2.4~4.7 kg,平均 (3.20 $\pm$ 0.79) kg;病情轻度 14 例、中度 21 例;顺产 27 例,剖宫产 8 例。两组患儿的一般资料无明显差异,存在可比性。

对照组静脉滴注奥拉西坦注射液,1.0 g 加入 50 mL 葡萄糖注射液稀释后缓慢滴注,1 次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注醒脑静注射液,剂量 0.5 mL/kg,1 次/d。两组患儿连续治疗 2 周。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

治愈:症状、体征完全消失,生化指标、影像学结果均显著好转;好转:症状减轻,脑电图异常或影像学结果改善不明显;无效:症状或病情加重,甚至出现昏迷,影像学结果加剧。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 神经行为功能 采用新生儿神经行为测定(NBNA)评分对患者的神经行为功能进行评估。NBNA 评分包括行为能力、原始反射、主被动肌张力、一般评价共 20 项内容,分值 0~40 分,分值越小则功能越差^[7]。

1.5.2 症状改善情况 记录患儿主要症状体征的恢复时间,包括肌张力、意识、反射恢复时间。

1.5.3 血清因子 采集患儿治疗前后的股静脉血 2 mL,在酶标仪上采用酶联免疫法测定血清中高迁移率蛋白 B1(HMGB1)、胰岛素样生长因子(IGF-1)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)水平,试剂盒均由上海邦景实业公司生产。

1.6 不良反应观察

记录治疗期间患儿发生药物不良反应(皮疹、瘙痒、恶心)的情况。

1.7 统计学处理

数据录入 SPSS 24.0 分析,计数资料使用 χ^2 检验进行比较,计量资料使用 t 检验进行比较。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组患儿的总有效率为 97.14%, 对照组的总有效率为 82.86%, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组神经行为功能比较

治疗后, 两组患儿的 NBNA 评分明显比治疗前高 ($P < 0.05$), 且治疗组的 NBNA 评分比对照组高 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组症状恢复时间比较

治疗后, 治疗组患儿肌张力、意识、反射恢复时间均明显短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清因子比较

治疗后, 两组的血清 HMGB1、HIF-1 α 水平显著减少, IGF-1 水平显著升多 ($P < 0.05$); 且治疗组的血清 HMGB1、HIF-1 α 水平比对照组低, IGF-1 水平比对照组高 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	35	16	13	6	82.86
治疗	35	20	14	1	97.14*

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	观察时间	NBNA 评分
对照	35	治疗前	24.01 $\pm$ 4.72
		治疗后	33.10 $\pm$ 4.88*
治疗	35	治疗前	23.82 $\pm$ 4.58
		治疗后	38.76 $\pm$ 6.91* [▲]

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 3 两组肌张力、意识、反射恢复时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on the recovery time of muscle tension, consciousness and reflex between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	肌张力恢复时间/d	意识恢复时间/d	反射恢复时间/d
对照	35	4.80 $\pm$ 1.25	3.68 $\pm$ 0.93	4.99 $\pm$ 1.34
治疗	35	3.72 $\pm$ 1.03*	2.95 $\pm$ 0.71*	3.86 $\pm$ 1.03*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 4 两组血清 HMGB1、IGF-1、HIF-1 α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on the serum levels of HMGB1, IGF-1, and HIF-1 α between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	HMGB1/(ng·mL ⁻¹)	IGF-1/(ng·mL ⁻¹)	HIF-1 α /(ng·mL ⁻¹)
对照	35	治疗前	14.03 $\pm$ 1.32	39.01 $\pm$ 9.92	0.75 $\pm$ 0.23
		治疗后	11.79 $\pm$ 1.14*	66.23 $\pm$ 8.81*	0.54 $\pm$ 0.16*
治疗	35	治疗前	14.09 $\pm$ 1.24	39.74 $\pm$ 9.85	0.78 $\pm$ 0.21
		治疗后	10.88 $\pm$ 0.93* [▲]	58.35 $\pm$ 7.69* [▲]	0.40 $\pm$ 0.12* [▲]

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 两组的不良反应比较

两组的不良反应发生率无明显差异, 见表 5。

3 讨论

新生儿缺氧缺血性脑病是由于新生儿窒息引起的中枢神经系统病变, 发病率、致死率较高, 即使存活下来的患儿也会伴有不同程度的脑瘫、发育迟缓、智力低下等后遗症, 影响患儿的生长发育^[8]。新生儿缺氧缺血性脑病的主要病理进程包括氧化应

表 5 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on adverse drug reactions between two groups

组别	n/例	皮疹/例	皮疹/例	恶心/例	发生率/%
对照	35	1	1	1	8.57
治疗	35	2	1	1	11.43

激反应、炎症反应、钙离子代谢失常、兴奋性氨基酸毒性、脑细胞凋亡等^[9]。有统计研究结果发现,新生儿缺氧缺血性脑病的致死率、后遗症率可达到30%,给新生儿的生命健康造成严重影响,严重增加家庭的负担^[10]。

奥拉西坦能促进磷酸乙醇胺的分泌,增强脑组织能量代谢,能通过血脑屏障刺激特异中枢,提高ADP、ATP水平,加快核酸蛋白质的合成,显著减轻新生儿缺氧缺血性脑病患儿脑组织的损伤^[11]。醒脑静注射液是由冰片、麝香、栀子、郁金组成,能醒脑开窍、行气化痰、通络止痛、活血凉血,通过静脉给药,能直接通过血液循环作用于中枢神经系统,改善局部血液循环,降低血脂黏度,提高脑组织血液灌注量^[12-13]。本研究结果显示,治疗组总有效率、NBNA评分明显比对照组高,且症状恢复时间比对照组短,结果表明,醒脑静注射液联合奥拉西坦治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效确切,能减轻患儿的临床症状,改善神经行为功能。

HMGB1参与细胞DNA的复制、修复、转入,与心脑血管系统病变密切相关,其水平与缺氧缺血性脑病的病情严重程度呈正相关,还能促使细胞趋化和变形,加重局部炎症反应,促进病情发展^[14]。IGF-1是神经组织调节因子,能促使神经细胞生长、分化、修复,促进新生血管形成,营养神经组织,抑制神经细胞凋亡^[15]。HIF-1 α 是机体重要的炎症细胞因子,能刺激反应蛋白的形成,与机体炎症反应程度呈正比,参与新生儿缺氧缺血性坏死的病情发展^[16]。本研究结果显示,治疗组血清HMGB1、HIF-1 α 水平比对照组低,血清IGF-1水平比对照组高,提示醒脑静注射液联合奥拉西坦能调节新生儿缺氧缺血性脑病患儿HMGB1、IGF-1、HIF-1 α 的分泌,有助于促进神经功能恢复。两组药物不良反应无明显差异,提示醒脑静注射液联合奥拉西坦治疗新生儿缺氧缺血性脑病的安全性良好。

综上所述,醒脑静注射液联合奥拉西坦注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效确切,能显著改善临床症状和神经行为功能,调节HMGB1、IGF-1、HIF-1 α 的分泌,药物安全性良好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 吴婉芳. 新生儿缺氧缺血性脑病 [J]. 中国医刊, 2002, 37(5): 12-13.
- [2] 杨勇, 胡远. 新生儿缺氧缺血性脑病的药物治疗进展 [J]. 西北药学杂志, 2001, 16(2): 91-92.
- [3] 肖晓林, 石锦, 吴阳敏, 等. 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 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(4): 842-846.
- [4] 杨晓京. 醒脑静治疗新生儿缺氧缺血性脑病 28 例疗效观察 [J]. 实用临床医药杂志, 1997, 1(3): 217.
- [5] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准 [J]. 中华儿科杂志, 2005, 43(8): 584.
- [6] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 873-874.
- [7] Bao X L, Yu R J, Li Z S. 20-Item neonatal behavioral neurological assessment used in predicting prognosis of asphyxiated newborn [J]. *Chin Med J*, 1993, 106(3): 211-215.
- [8] 马超, 刘春枝. 新生儿缺氧缺血性脑病诊治进展 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2016, 38(1): 71-79.
- [9] 武辉, 林世和, 王东轩. 新生儿缺氧缺血性脑病神经病理及凋亡与临床关系的研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2008, 25(4): 401-404.
- [10] 封志纯. 重视对新生儿缺氧缺血性脑病的规范化诊断与治疗 [J]. 中华全科医师杂志, 2009, 8(1): 4-6.
- [11] 李金霞. 奥拉西坦+脑苷肌肽在新生儿缺氧缺血性脑病治疗中的应用 [J]. 世界最新医学信息文摘, 20(40): 103.
- [12] 吴京霓, 刘瑞敏, 许丹妮, 等. 基于 GC-MS 技术及网络药理学探讨醒脑静注射液入脑成分抗脑缺血损伤的作用机制 [J]. 中草药, 2021, 52(3): 808-820.
- [13] 王新华, 冯云云, 岳伟. 醒脑静注射液治疗中重度新生儿缺氧缺血性脑病疗效观察 [J]. 四川中医, 2003, 21(12): 60-61.
- [14] 林烈桔, 麦朗君, 陈光, 等. 血清高迁移率族蛋白 B1 及胶质纤维酸性蛋白水平预测新生儿缺氧缺血性脑病预后的价值 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47(1): 62-66.
- [15] 郭林梅, 王君霞, 周少宏. 新生儿缺氧缺血性脑病血清 IGF-1 水平变化及其临床意义 [J]. 临床误诊误治, 2012, 25(12): 60-61.
- [16] 郭颖, 秦桂秀. 新生儿缺氧缺血性脑病血清低氧诱导因子 1 α 与新生儿行为神经测定的相关性研究 [J]. 中国药物与临床, 2015, 15(6): 859-861.

[责任编辑 解学星]