

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 Meta-分析

赵丹¹, 朱小琴^{2*}, 胡东懿¹, 岑敏¹, 陈超¹

1. 鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)新生儿科, 湖北 黄石 435000

2. 湖北省黄石市第五医院 儿科, 湖北 黄石 435005

摘要: **目的** 系统评价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(HIE)的疗效和安全性。**方法** 计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库、PubMed、EMbase等数据库,收集鼠神经生长因子联合神经节苷脂治疗新生儿HIE的随机对照研究,提取资料并评价质量后,采用RevMan 5.1软件进行Meta-分析。**结果** 共纳入8篇文献,716例患儿;Meta-分析结果显示,与单用神经节苷脂比较,鼠神经生长因子联合神经节苷脂:显著提高临床有效率[RR=1.32, 95%CI(1.22, 1.43), P<0.01]和NBNA评分[MD=4.00, 95%CI(3.54, 4.46), P<0.01];显著缩短意识恢复时间[MD=-1.74, 95%CI(-2.44, -1.04), P<0.01]、惊厥消失时间[MD=-1.47, 95%CI(-1.88, -1.06), P<0.01]、肌张力恢复时间[MD=-2.73, 95%CI(-3.19, -2.28), P<0.01]和反射恢复时间[MD=-2.57, 95%CI(-3.32, -1.82), P<0.01];显著降低血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)[MD=-5.04, 95%CI(-6.26, -3.82), P<0.01]和血管内皮生长因子(VEGF)[MD=-29.63, 95%CI(-33.11, -26.16), P<0.01];显著提高智力发育指数(MDI)[MD=8.87, 95%CI(7.92, 9.82), P<0.01]和心理运动发育指数(PDI)[MD=9.89, 95%CI(8.52, 11.27), P<0.01]。**结论** 鼠神经生长因子联合神经节苷脂对新生儿HIE受损脑神经元及神经胶质细胞神经元功能具有协同修复作用,与协同降低血清NSE和VEGF水平有关。

关键词: 鼠神经生长因子;神经节苷脂;新生儿;缺氧缺血性脑病;Meta-分析

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)09-1717-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.09.031

Meta-analysis of Mouse Nerve Growth Factor combined with ganglioside in treatment of hypoxic-ischemic encephalopathy

ZHAO Dan¹, ZHU Xiaoqin², HU Dongyi¹, CEN Min¹, CHEN Chao¹

1. Department of Neonatal, Huangshi Central Hospital of Edong medical group, Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Huangshi 435000, China

2. Department of Pediatric, Fifth Hospital of Huangshi City, Huangshi 435005, China

Abstracts: Objective To evaluate the efficacy and safety of mouse nerve growth factor (MNGF) and ganglioside in treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). **Methods** Randomized controlled trials (RCT) and cohort studies about MNGF combined with ganglioside in the treatment of neonatal HIE were retrieved from PubMed, Embase, CNKI, VIP, CBM and Wangfang databases. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software after data extraction and quality evaluation. **Results** Totally eight RCTs and 716 patients were included. Meta-analysis showed that, compared with ganglioside alone, MNGF combined with ganglioside significantly improved the clinical efficiency [RR = 1.32, 95%CI(1.22,1.43), P < 0.01] and NBNA scores [MD = 4.00, 95%CI(3.54, 4.46), P < 0.01] after treatment; It significant reduced the conscious recovery time [MD = -1.74, 95%CI(-2.44, -1.04), P < 0.01], convulsant disappearance time [MD = -1.47, 95%CI(-1.88, -1.06), P < 0.01], muscle tone recovery time [MD = -2.73, 95%CI(-3.19, -2.28), P < 0.01], and reflex recovery time [MD = -2.57, 95%CI(-3.32, -1.82), P < 0.01]; It significantly lowered NSE levels [MD = -5.04, 95%CI(-6.26, -3.82), P < 0.01] and VEGF levels [MD=-29.63, 95%CI(-33.11, -26.16), P < 0.01]; It significantly increased MDI levels (MD = 8.87, 95%CI(7.92, 9.82), P < 0.01] and PDI levels [MD = 9.89, 95%CI(8.52, 11.27), P < 0.01]. **Conclusion** MNGF combined with gangliosides have a synergistic recovery effect on the neuronal function of neurons and

收稿日期: 2018-01-08

第一作者: 赵丹, 男, 本科, 主治医师, 研究方向为新生儿科、儿科临床。Tel: 18772271194 E-mail: 110394275@qq.com

*通信作者: 朱小琴, 女, 本科, 副主任医师, 研究方向为小儿内科。Tel: 15997136182 E-mail: 516134355@qq.com

glial cells in neonates with HIE, which is related to the synergistic reduction of serum NSE and VEGF levels.

Key words: mouse nerve growth factor (MNGF); gangliosides; neonate; hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE); Meta-analysis

新生儿缺氧缺血性脑病 (hypoxic ischemic encephalopathy, HIE) 是新生儿常见的中枢神经系统病变, 发病率为 0.2%~0.4%, 重度 HIE 的致死率高达 25%~30%^[1]。存活者中约有 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, 严重影响新生儿的健康和生活质量^[2]。目前临床上治疗 HIE 常以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为主。动物实验研究显示神经节苷脂通过介导神经受损大鼠脑组织中 Bcl-2、Bax 蛋白的表达以及 DNA 修复酶 PARP 的降解而促进脑神经细胞再生^[3-4]。鼠神经生长因子通过对大脑梗死区周围和海马区缺血脑组织中脑源性神经营养因子 (BDNF) 和神经生长因子 (NGF) 的表达来促进脑神经细胞再生。毒理学研究显示, 给予新生小鼠剂量为人正常用量的 2 500 倍以上时仍无明显毒性反应, 同时连续肌肉注射 90 d 高、低剂量也未发现明显毒性反应, 说明长期用药安全性较好^[5]。循证医学研究显示, 鼠神经生长因子和神经节苷脂均对新生儿 HIE 具有显著治疗作用, 且安全性较好^[6-7]。近年来, 临床发现鼠神经生长因子联用神经节苷脂治疗新生儿 HIE 的临床疗效优于单用神经节苷脂, 且显著降低远期后遗症的发生, 特别是脑瘫、智力障碍的发生率。但是大部分临床研究存在样本量较少、评价指标不完善等不足, 使临床推荐等级不高, 给临床治疗带来一定困惑。本研究旨在采用 Meta-分析法, 对鼠神经生长因子联用神经节苷脂治疗新生儿 HIE 进行循证医学研究, 为合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准及排除标准

1.1.1 研究类型 设盲或不设盲的临床随机对照研究 (RCT), 且一般资料齐全, 组间具有可比性。语种设定为英文和中文。

1.1.2 研究对象 经颅脑 CT 平扫符合 HIE 表现, 并排除伴有宫内感染、先天性畸形及严重中枢神经系统的患儿。

1.1.3 干预措施 观察组在常规治疗的基础上加用神经节苷脂注射液和鼠神经生长因子, 对照组仅在常规治疗的基础上加用神经节苷脂注射液。

1.1.4 评价指标 临床有效率 (按显效、好转和无效进行评价。显效: 治疗后内患儿面色红润, 呼吸平稳, 哭声有力, 心率大于 100 次/min, 原始反射恢复, 肌张力正常; 好转: 治疗后患儿以上症状、体征改善, 但未完全恢复正常; 无效: 治疗后以上患儿症状、体征无变化, 甚至继续恶化。显效例数加好转计数计为有效例数), 新生儿神经行为 (NBNA) 评分 (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), 临床体征改善时间 (包括意识、惊厥、反射和肌张力等), 实验室指标 [神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 和血管内皮生长因子 (VEGF)], 远期后遗症指标 [智力发育指数 (MDI) 和心理运动发育指数 (PDI)], 根据中国科学院心理研究所和中国儿童发展中心制定的婴儿智能发育量表, 包括智力测试、注意力测试、综合素质测试、心理健康测评、体格发育测试和膳食营养测试), 安全性。

1.1.5 排除标准 动物研究、综述、回顾性研究、个案报道、实验设计不严谨、有效数据无法提取、重复发表的文献。

1.2 检索策略

计算机检索中国期刊全文数据库 (CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、万方数据库、PubMed、EMbase 等数据库, 手动检索部分杂志, 并在参考文献中追踪相关文献。检索年限设定为 2000 年 1 月至 2017 年 11 月。中文检索词: 鼠神经生长因子、神经节苷脂、新生儿、缺氧缺血性脑病、随机对照研究, 英文检索词: mouse nerve growth factor (MNGF), ganglioside, neonatal, hypoxic ischemic encephalopathy, randomized controlled study。检索式: 主题词=鼠神经生长因子/mouse nerve growth factor (MNGF) and 神经节苷脂/ganglioside and 新生儿/neonatal and 缺氧缺血性脑病/hypoxic ischemic encephalopathy and 随机对照研究/randomized controlled study and PY=2000—2017。

1.3 文献质量评价

采用改良的 Jadad 文献质量评价表^[8], 按照研究是否随机 (2 分)、研究是否双盲 (2 分)、对退出和失访有无处理 (1 分)。

具体评分方法：随机（仅描述随机为1分，描述具体随机方法且恰当者为2分）；盲法（仅描述盲法为1分，采用了完全一致的安慰剂或类似方法为2分）；退出或失访病例（若描述退出或失访及其原因为1分）。总分5分，3分以上为高质量研究。

1.4 文献筛选及数据提取

两名研究者独立阅读文献题目、摘要及全文，根据纳入及排除标准对文献进行筛选和提取相关数据，并给予质量评价。提取数据包括：文献作者、发表时间及受试者基本特征，干预措施给药方案，治疗时间和结局指标相关数据等。若遇到分歧，两名研究者交叉核对后再入组评价，或由第三方研究者再次进行核对。

1.5 统计学方法

采用国际循证医学推荐的 Rev Man 5.1 软件进行 Meta-分析。计数资料采用比值比 (RR) 进行统计，计量资料采用标准均数差 (SMD) 进行统计，以 95%可信区间 (95%CI) 表示。采用 χ^2 检验分析各研究间的异质性 (检验水准 $\alpha=0.10$)，同时采用 I^2 对异质性进行定量分析，如 $I^2 < 50%$ ，表明各亚

组间具有同质性，采用固定效应模型进行统计学评价；如 $I^2 \geq 50%$ ，表明各亚组间具有异质性，采用随机效应模型分析统计学分析，并进行敏感性分析。检验水准为 $P < 0.05$ 。采用漏斗图检验其发表偏倚性。

2 结果

2.1 检索结果及纳入文献质量评价

最初检索到相关文献 38 篇，按照文献纳入及排除标准，排除个案报道、综述、动物研究及重复发表的文献 17 篇；阅读文题及摘要排除 8 篇，阅读全文排除 5 篇，最终纳入 8 篇文献，469 例患者。其中试验组 257 例，对照组 212 例。

5 篇文献^[9, 12-13, 15-16]采用随机数字表法，所有文献均未采用盲法，2 篇文献^[9, 13]有退出病例，纳入文献基本特征及质量评价见表 1、2。

2.2.1 临床有效率 共纳入 8 项研究^[9-16]，各研究间无明显异质性 ($P=0.81$, $I^2=0%$)，采用固定效应模型，结果见图 1。试验组纳入 358 例患者，治疗有效 320 例，有效率为 89.38%；对照组纳入 358 例患者，治疗有效 242 例，有效率为 67.60%，差异有统计学意义 $[RR=1.32, 95\%CI(1.22, 1.43), P < 0.01]$ 。

表 1 纳入研究基本特征

Table 1 Basic information of included studies

纳入研究	组别	n/例	男/例	胎龄/周	体质量/ kg	临床分度/例			干预措施	疗程 /d	评价指 标
						轻	中	重			
唐国红 ^[9]	对照	75	40	39.4±2.4	3.1±0.4	50	21	4	神经节苷脂钠注射液 20 mg 静滴, 1 次/d	20	①②
2017	试验	75	42	39.8±2.1	3.2±0.4	46	20	9	对照组+MNGF (30 μg, im, 1 次/d)		④⑥
张海霞 ^[10]	对照	45	24	39.5±1.9	-	4	29	12	神经节苷脂钠注射液 20 mg 静滴, 1 次/d	14	①②
2017	试验	45	23	39.2±1.9	-	5	30	10	对照组+MNGF (18 μg, im, 1 次/d)		③④
李俊 ^[11]	对照	70	38	39.9±1.2	3.6±0.9	21	33	16	神经节苷脂钠注射液 20 mg 静滴, 1 次/d	20	①②
2015	试验	70	39	39.2±1.5	3.7±0.8	23	32	15	对照组+MNGF (20 μg, im, 1 次/d)		⑤
王珂 ^[12]	对照	25	10	39.9±1.5	3.2±0.2	-	-	-	神经节苷脂钠注射液 20 mg 静滴, 1 次/d	20	①⑥
2017	试验	25	10	39.9±1.5	3.1±0.2	-	-	-	对照组+MNGF (20 μg, im, 1 次/d)		
谢越涛 ^[13]	对照	30	15	38.2±1.1	3.5±0.3	17	10	3	神经节苷脂钠注射液 20 mg 静滴, 1 次/d	14	
2016	试验	30	14	38.3±1.1	3.5±0.3	16	9	5	对照组+MNGF (18 μg, im, 1 次/d)		⑤
逯艳梅 ^[14]	对照	26	14	-	-	13	9	4	神经节苷脂钠注射液 20 mg 静滴, 1 次/d	10	①②③
2015	试验	26	15	-	-	15	8	3	对照组+MNGF (18 μg, im, 1 次/d)		
黄坤美 ^[15]	对照	47	25	39.5±1.9	3.2±0.4	0	38	9	神经节苷脂钠注射液 20 mg 静滴, 1 次/d	14	①③④
2013	试验	47	29	39.2±1.9	3.3±0.4	0	36	11	对照组+MNGF (30 μg, im, 1 次/d)		
黄荔涵 ^[16]	对照	40	25	39.8±1.4	3.6±0.9	10	22	8	神经节苷脂钠注射液 20 mg 静滴, 1 次/d	10	①②③
2017	试验	40	23	39.9±1.2	3.6±0.8	11	23	6	对照组+MNGF (18 μg, im, 1 次/d)		

注：①临床有效率；②治疗末 NBNA 评分；③临床体征改善时间；④NSE 和 VEGF；⑤MDI 和 PDI；⑥不良反应；-未提及

Note: ①clinical cure rate; ②NBNA scores after treatment; ③improvement time of clinical signs; ④NSE and VEGF; ⑤MDI and PDI; ⑥adverse drug reaction; -not noted

表 2 纳入研究的质量评价

Table 2 Quality evaluation of included studies

第一作者	发表时间/年	随机方法	盲法	退出/失访	选择性报告研究结果	其他偏移	Jadad 评分
唐国红 ^[9]	2017	随机数字表法	不清楚	是	无	不清楚	3
张海霞 ^[10]	2017	不清楚	不清楚	否	无	不清楚	1
李俊 ^[11]	2015	不清楚	不清楚	否	无	不清楚	1
王珂 ^[12]	2017	随机数字表法	不清楚	否	无	不清楚	2
谢越涛 ^[13]	2016	随机数字表法	不清楚	是	无	不清楚	3
逯艳梅 ^[14]	2015	不清楚	不清楚	否	无	不清楚	1
黄坤美 ^[15]	2013	随机数字表法	不清楚	否	无	不清楚	2
黄荔涵 ^[16]	2017	随机数字表法	不清楚	否	无	不清楚	2



图 1 临床有效率的 Meta-分析森林图

Fig. 1 Forest plot of clinical cure rate by Meta-analysis

2.2.2 治疗末 NBNA 评分 纳入 7 项研究^[9-11, 13-16], 各研究间无明显异质性 ($P=0.91$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型, 见图 2。治疗末, 试验组患儿 NBNA 评分大于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=4.00$, $95\%CI (3.54, 4.46)$, $P<0.01$]。NABA 评分越高, 表明患儿受损神经功能恢复越好, 临床疗效越高。

2.2.3 实验室指标 NSE 与 VEGF (1) NSE: 共纳入 3 项研究^[9, 10, 15], 各研究间无明显异质性 ($P=0.63$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型, 见图 3。试

验组 NSE 值的下降大于对照组, 两组比较差异有统计学意义 [$MD=-5.04$, $95\%CI (-6.26, -3.82)$, $P<0.01$]。(2) VEGF: 共纳入 3 项研究^[8, 9, 14], 各研究间无明显异质性 ($P=0.24$, $I^2=31\%$), 采用固定效应模型, 见图 3。试验组的 VEGF 值的下降大于对照组, 两组比较差异有统计学意义 [$MD=-29.63$, $95\%CI (-33.11, 26.16)$, $P<0.00001$]。

2.2.4 床体征改善时间 4 项研究^[10, 14-16]对两组临床体征改善时间进行报道, Meta-分析结果显示, 试

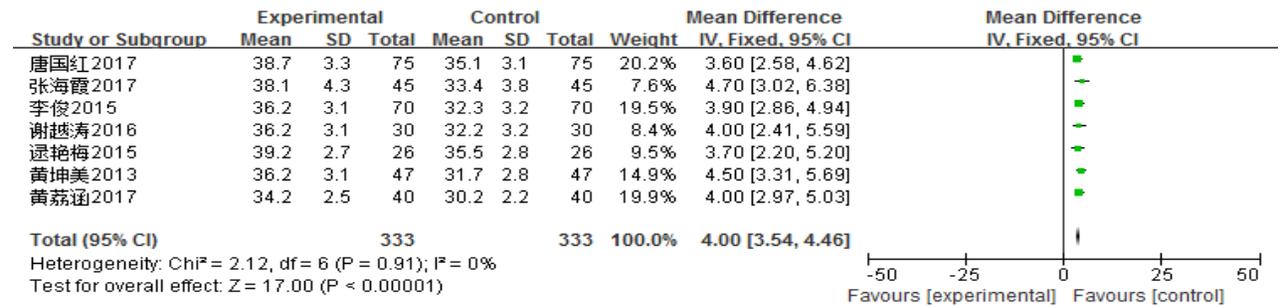


图 2 治疗末 NBNA 评分 Meta-分析的森林图

Fig. 2 Forest plot of BANB scores by Meta analysis

验组患儿意识恢复时间、惊厥消失时间、肌张力恢复时间和反射恢复时间均显著小于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)，见表 3。

2.2.5 期后遗症指标 2项研究^[11, 13]对两组智力发育指数 (MDI) 和心理运动发育指数 (PDI) 进行报道，Meta-分析结果显示试验组患儿 MDI 评分和 PDI 评分均显著大于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)，见表 4。MDI 评分和 PDI 评分越高，表明患儿的行为、认知和智力恢复较好，远期智力障碍、脑瘫、神经发育迟缓等严重后遗症发

生率越小。

2.2.6 安全性 本研究纳入的 8 篇文献中，2 篇文献^[9, 12]对两组患儿治疗期间用药安全性进行定量报道，两组不良反应发生率无显著性差异 ($P > 0.05$)；6 篇文献^[10, 11, 13-16]进行定性描述，除个别患儿在治疗期间出现皮疹、一过性低血压、轻度发绀等，均未出现严重不良反应，因此说明两种药联合治疗 HIE 的安全性较好。

2.3 发表偏倚性分析

以临床有效率为结局的研究进行倒漏斗图分

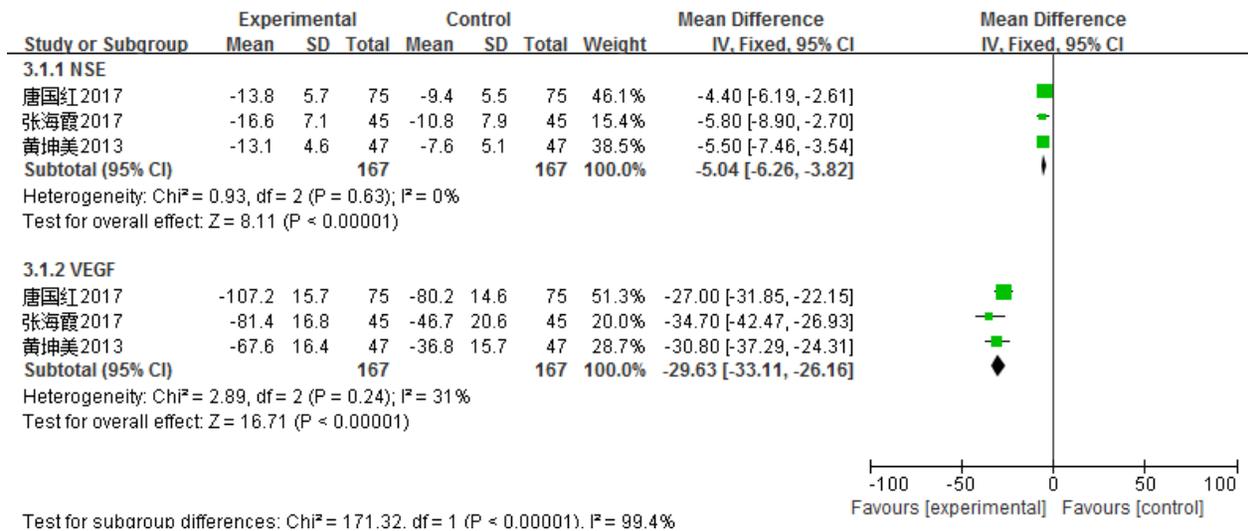


图 3 NSE 和 VEGF 下降值 Meta-分析的森林图

Fig. 3 Forest plot of decline value of NSE and VEGF by Meta-analysis

表 3 临床体征改善时间的 Meta-分析

Table 3 Meta-analysis of clinical signs improvement time

临床体征表现	文献数量	n/例		异质性检验		分析模型	MD	95%CI	P 值
		试验	对照	P 值	I ² /%				
意识恢复	4 ^[10, 14-16]	158	158	0.02	69	随机模型	-1.74	-2.21~-1.04	0.000
惊厥消失	4 ^[10, 14-16]	158	158	0.08	56	随机模型	-1.47	-1.88~-1.06	0.000
肌张力恢复	4 ^[10, 14-16]	158	158	0.20	35	固定模型	-2.73	-3.19~-2.28	0.000
反射恢复	4 ^[10, 14-16]	158	158	0.05	61	随机模型	-2.57	-3.32~-1.82	0.000

表 4 MDI 评分和 PDI 评分的 Meta-分析

Table 4 Meta-analysis of MDI scores and PDI scores

考察指标	文献数量	n/例		异质性检验		分析模型	MD	95%CI	P 值
		试验	对照	P 值	I ² /%				
MDI 评分	2 ^[11, 13]	100	100	0.90	0	固定模型	8.87	7.92~9.82	0.000
PDI 评分	2 ^[11, 13]	100	100	0.73	0	固定模型	9.89	8.52~11.27	0.000

析,结果见图4。图中显示8项研究散点均落于倒漏斗图内,但数据点主要分布在倒漏斗图的中部,提示可能存在文献的发表偏倚。

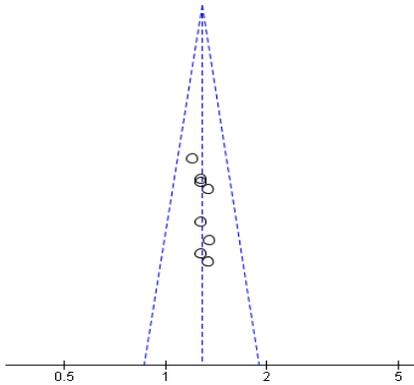


图4 临床有效率的倒漏斗图

Fig. 4 Inverted funnel plot of clinical cure rate

3 讨论

3.1 神经生长因子联用神经节苷脂的理论研究

神经节苷脂是一种来源于哺乳动物神经细胞膜的中枢神经修复药物,直接作用于人脑细胞,有效组织脑细胞和神经元的修复,发挥预防和治疗脑瘫的作用。临床应用的鼠神经生长因子的活性成分为从小鼠颌下腺中提取纯化的神经生长因子(mNGF),同时含5%甘露醇和0.1%人血蛋白等作为保护剂。刘晓武等^[17]研究显示,鼠神经生长因子联用神经节苷脂对不同程度脑损伤大鼠的脑保护和神经修复能力、血清S-100 β 蛋白水平和NSE水平均显著高于单用神经生长因子或神经节苷脂,二者具有协同作用,且对中重度脑损伤效果更佳。巩守平等^[18]研究发现,神经生长因子联用神经节苷脂通过协同减少缺氧缺血性新生大鼠的海马区神经细胞的凋亡,使远期学习记忆能力得到显著改善。谭龙等^[19]研究显示与单用神经节苷脂或鼠神经生长因子比较,鼠神经生长因子联用神经节苷能显著降低成人急性颅脑损伤患者的血清NSE水平和S-100 β 蛋白浓度,两种药物联用具有协同的脑保护作用。林小芹等^[20]的研究也显示鼠神经生长因子联用神经节苷脂对脑性瘫痪患儿的中枢神经损伤具有协同保护作用,能显著提高智力发育水平,缩短脑瘫治疗恢复时间。因此二者有联合用药的理论基础。

3.2 鼠神经生长因子联用神经节苷脂治疗新生儿HIE的循证研究

新生儿HIE治疗的主要目的为及时缓解患儿缺

氧缺血状态和修复受损神经,迅速减轻患儿呼吸困难、意识障碍、惊厥、肌张力和反射障碍等临床症状,以减少脑性瘫痪、智力低下、癫痫等后遗症的发生;且临床症状改善的时间越短,预后越好,脑性瘫痪等严重后遗症发生率越小。NBNA评分是评价新生儿脑功能的重要方法,也是衡量治疗效果的主要标准之一^[9]。NSE和VEGF检测能够对HIE做出早期诊断,并通过动态监测血清NSE和VEGF检测来评估患儿病情的进展和预后,具有重要的临床应用价值^[21-22]。

因此本研究以治疗后患儿NBNA评分,临床体征改善时间(意识、惊厥、肌张力和反射),治疗前、后血清NSE和VEGF水平改善程度,治疗后智力发育指数及心理运动发育指数等为主要评价指标,对纳入文献进行分析。Meta-分析结果显示,鼠神经生长因子联合神经节苷脂降低新生儿HIE的血清NSE和VEGF水平,提高NBNA评分,缩短意识恢复、惊厥消失、肌张力恢复和反射恢复的时间,提高智力发育指数及心理运动发育指数,有助于减少脑性瘫痪及智力障碍等后遗症的发生率,与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。说明二者联用治疗新生儿HIE具有协同作用。

3.3 本研究存在的局限性

本研究纳入文献虽然有严格的纳入及排除标准,纳入Meta-分析的有效数据均经交叉核对以确保准确性,但还存在一定的局限性:(1)纳入研究数较少,且样本量偏小,可能导致Meta-分析的检验效能不足;(2)本研究未检索到相关外文文献,可能是鼠神经生长因子说明中指出:尚未确立儿童患者用药的安全性,因此该药用于新生儿属于超说明书用药,国外相关患者权益保护条例限制了该药大规模用于新生儿的临床研究,但有两种药物联用的体外研究^[23]。(3)纳入的研究质量不高,RCT存在实施偏倚、测量偏倚和选择性偏倚的高度可能性,可能影响Meta-分析结果的可靠性。因此准确结论尚需进一步开展更大样本、高质量的研究予以证实。

3.4 本研究的临床意义及以后研究方向

本研究证明鼠神经生长因子联合神经节苷脂对新生儿HIE受损脑神经元及神经胶质细胞神经元功能具有协同修复作用,同时能缩短临床体征改善时间,有利于减轻患儿及家属的心理负担和经济学负担,为该治疗方案的临床推广提供循证医学证据。但是脑性瘫痪、智力障碍等后遗症是评价新生儿

HIE 治疗方案有效性的主要标准, 而本研究纳入的文献仅有 2 篇对智力发育指数及心理运动发育指数进行报道, 且回访期限仅至院外 3 个月。有文献报道 0~2 岁小儿脑处于快速发育的灵敏期^[24]; 唐国红等^[9]研究显示, 鼠神经生长因子联合神经节苷脂治疗新生儿 HIE 随访至 1 岁时的后遗症发生率无显著性差异, 可能与回访时间较短或样本量较小有关。因此尚需大样本量的院外长期疗效进行回访, 以准确评估其对远期后遗症的影响, 才可以为临床应用提供有力的证据。

参考文献

- [1] Nemeth J, Toth-Szuzi 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, Shankarns S. Outcomes in childhood following gtherapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Semin Perinatol*, 2016, 40(8): 549-555.
- [3] 王 炜, 赵海霞. 注射用鼠神经生长因子对大鼠缺血脑组织神经生长因子及脑源性神经营养因子表达的影响 [J]. *中国药物与临床*, 2017, 17(2): 171-174.
- [4] 张 波, 戚利坤, 李立新. 神经节苷脂 GM1 对大鼠急性脑损伤的保护作用及相关机制研究 [J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 40(9): 48-50.
- [5] 任晚琼, 侯彩霞, 吴勇杰. 冻干鼠神经生长因子临床前毒理学研究 [J]. *临床医学*, 2005, 25(8): 84-86.
- [6] 许马利, 王 杨. 鼠神经生长因子治疗新生儿缺氧缺血性脑病的 Meta 分析 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(7): 652-654.
- [7] 陈 婧, 林丽星, 马 彬. 神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病的 Meta 分析 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(2): 132-135.
- [8] Banares R, Albillos A, Rincon D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a Meta-analysis [J]. *Hepatology*, 2002, 35(3): 609-615.
- [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] 张海霞, 郭晓燕. 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患儿的疗效观察 [J]. *国际医药导报*, 2017, 23(10): 1561-1564.
- [11] 李 俊, 李 骋, 王尚忠. 神经节苷脂联合鼠神经生长因子治疗新生儿缺氧缺血性脑病 70 例疗效观察 [J]. *海南医学*, 2015, 26(2): 260-262.
- [12] 王 珂. 鼠神经生长因子与神经节苷脂联合治疗新生儿缺氧缺血性脑病的效果分析 [J]. *中西医结合心血管病杂志*, 2017, 5(20): 8-9.
- [13] 谢越涛, 曾志涌, 安 妮. 神经节苷脂和鼠神经生长因子联合治疗新生儿缺氧缺血性脑病的可行性研究 [J]. *中国实用医药*, 2016, 11(35): 11-14.
- [14] 逯艳梅, 曹 甦. 新生儿缺氧缺血性脑病 51 例临床观察 [J]. *大家健康*, 2015, 9(18): 16-17.
- [15] 黄坤美, 黄永辉, 连文喜. 鼠神经生长因子治疗中重度新生儿缺氧缺血性脑病的临床研究 [J]. *临床医学工程*, 2013, 20(3): 338-339.
- [16] 黄荔涵. 鼠神经生长因子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及其对患儿 C 反应蛋白的影响 [J]. *临床合理用药*, 2017, 10(5): 50-51.
- [17] 刘晓斌, 李 民, 侯明山, 等. 神经节苷脂和神经生长因子在大鼠不同严重程度脑损伤治疗中的协同作用 [J]. *中国医药导报*, 2016, 20(24): 45-50.
- [18] 巩守平, 胡 伟. 神经生长因子和神经节苷脂对新生鼠脑损伤后学习记忆能力的影响 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2009, 17(1): 59-62.
- [19] 谭 龙. 神经节苷脂和神经生长因子对急性颅脑损伤患者血清中 NSE、S100 蛋白浓度的影响 [D]. 长沙: 中南大学, 2014.
- [20] 林小芹, 徐晓梅, 魏明香. 鼠神经生长因子联合单唾液酸神经节苷脂治疗脑性瘫痪的疗效观察 [J]. *吉林医学*, 2016, 43(11): 2630-2633.
- [21] 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, 37(3): 7317-7318.
- [22] 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): 1460-1462.
- [23] Lainetti R D, Pereira F C, Da-Silva C F. Ganglioside GM1 potentiates the stimulatory effect of nerve growth factor on peripheral nerve regeneration *in vivo* [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1998, 19(8): 415-419.
- [24] 蔡 清, 薛辛东, 富建华. 新生儿缺氧缺血性脑病研究现状及进展 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2009, 22(12): 968-971.