

神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效和对炎症因子的影响

王晓芸, 孙朝荣, 杨 怡, 顾丽萍*

上海交通大学医学院附属新华医院, 上海 200092

摘要: **目的** 探究在新生儿缺氧缺血性脑病的治疗中应用神经节苷脂的临床疗效及对血清炎症因子的影响。**方法** 随机选取上海交通大学医学院附属新华医院 2015 年 2 月—2017 年 2 月收治的新生儿缺氧缺血性脑病 (HIE) 的患儿共 54 例, 并随机分为观察组 ($n=27$) 和对照组 ($n=27$)。两组患者均应用同样的基础治疗, 对照组患者加用注射用胞磷胆碱钠 0.5 g/d, 观察组患者则应用神经节苷脂注射液 20 mg/d, 疗程均为 2 周。分别比较治疗前后患者的治疗有效率、血气分析结果、血清炎症因子水平和 NBNA 评分。**结果** 1 个疗程后, 观察组患者的治疗有效率 (88.9%) 显著高于对照组 (66.7%), 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗前, 两组患者的 pH 值、血氧分压 (pO_2)、血二氧化碳分压 (pCO_2) 和动脉血氧饱和度 (SaO_2) 无显著差异; 治疗后, 两组以上各项指标均有显著的改善, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 且观察组的 pO_2 、 pCO_2 和 SaO_2 均较对照组显著改善, 组间差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗前, 两组患儿白介素-2 (IL-2)、白介素-6 (IL-6)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平无显著差异。治疗后, 两组 IL-2 的水平较治疗前均有显著升高, IL-6、hs-CRP 和 TNF- α 的水平对比治疗前有显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 且观察组的 IL-2 水平较对照组显著更高, 而 IL-6、hs-CRP 和 TNF- α 的水平观察组显著低于对照组, 组间差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后两组患者评分均有改善, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 且观察组的评分显著高于对照组, 组间差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 神经节苷脂治疗 HIE 患者的疗效确实, 对于血清炎症因子水平的升高具有有效的抑制作用, 值得临床推广应用。

关键词: 新生儿缺氧缺血性脑病; 神经节苷脂; 炎症因子

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2018) 11-2030-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.11.018

Effect of ganglioside in the treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and its influence on inflammatory factors

WANG Xiaoyun, SUN Zhaorong, YANG Yi, GU Liping

Department of pharmacy in Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University Medical College, Shanghai 200092, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of ganglioside in the treatment of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) and its influence on serum inflammatory factors. **Methods** 54 children with HIE in our hospital from February 2015 to February 2017 were randomly selected and divided into two groups: the observation group ($n=27$) and the control group ($n=27$). The observation group was treated with gangliosides, while the control group was treated with citicoline. The treatment effective rate, blood gas analysis, serum inflammatory factors and NBNA score were compared before and after treatment. **Results** After a course of treatment, the effective rate of observation group (88.9%) was significantly higher than the control group (66.7%). Before treatment, there was no significant difference in pH value, partial pressure of oxygen (pO_2), partial pressure of carbon dioxide (pCO_2) and arterial oxygen saturation (SaO_2) between the two groups; after treatment, the above indexes of the two groups were significantly improved, and there was significant difference between the two groups before and after treatment ($P<0.05$). Compared with the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the levels of interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) between the two groups. After treatment, the levels of IL-2 in both groups were significantly higher than those before

收稿日期: 2018-01-12

第一作者: 王晓芸(1977—), 女, 江苏人, 大专, 主管药师, 主要从事药学研究。Tel: 13601799715 Email: wangxiaoyun@xinhumed.com.cn

*通信作者: 顾丽萍, Tel: 13501817036 E-mail: guliping@xinhumed.com.cn

treatment, while the levels of IL-6, hs-CRP and TNF- α were significantly lower than those before treatment, and there was a significant difference between the two groups before and after treatment ($P < 0.05$); the levels of IL-2 in the observation group were significantly higher than those in the control group, while the levels of IL-6, hs-CRP and TNF- α in the observation group were significantly lower than those in the control group. In the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the scores of the two groups were improved, and there was significant difference between the same group before and after treatment ($P < 0.05$); and the scores of the observation group were significantly higher than those of the control group, the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Ganglioside is effective in HIE, which also has an effective inhibitory effect on the elevation of serum inflammatory factors. It is worthy of clinical application.

Key words: HIE; ganglioside; inflammatory factor

新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是指围生期由于各种原因导致的胎儿或新生儿的缺氧及脑缺血损伤^[1]。研究显示兴奋性氨基酸的毒性作用、细胞内钙超载和神经细胞凋亡均是重要的发病环节^[2]。对于HIE的治疗,神经营养药物是非常重要的一环,不仅能保护神经细胞,还能拮抗缺血再灌注带来的脑部损伤。上海交通大学医学院附属新华医院应用神经节苷脂治疗于2016年2月—2017年2月收治的HIE患儿,取得了良好的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择上海交通大学医学院附属新华医院2015年2月—2017年2月新生儿科收治的HIE患儿共54例。根据相关文献^[3],全部患儿均符合HIE的诊断标准:足月儿,入院年龄 <1 d,经CT检查显示为HIE,并排除其余的先天性神经系统疾病和颅内出血等。两组患者的一般资料、临床分级等基础资料无显著差异,具有可比性,详见表1。

1.2 方法

两组患儿在入院后均给予对症支持治疗,具体包括:1、吸氧;2、限制入量,控制患者的补液,视患者的情况给予甘露醇 $0.25\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 和呋塞米 $1\text{ mg}/\text{kg}$,避免脑水肿的产生;3、使用镇静药物,避免出现惊厥,控制血压、血糖。对照组患者加用注射用胞磷胆碱钠(广州白云山天心制药,国药准字H19993909,批号170501) $0.5\text{ g}/\text{d}$,2周为1疗程。观察组患者则应用神经节苷脂注射液(北京赛升药

业,国药准字H20093980,批号201704131) $20\text{ mg}/\text{d}$,2周为1疗程。

1.3 观察指标

观察内容包括:临床症状恢复情况,患儿血清炎症因子水平,患儿血气分析指标,患者就诊前后Apgar评分及新生儿行为神经测定(NBNA)评分。血气分析指标包括pH值,动脉血氧分压($p\text{O}_2$),动脉血二氧化碳分压($p\text{CO}_2$)和动脉血氧饱和度(SaO_2),仪器选用丹麦雷度ABL80血气分析仪。血清炎症因子包括白介素-2(IL-2)、白介素-6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α),其测定采用ELISA法检测,应用上海莱尔生物科技公司提供的试剂盒,具体操作按试剂盒中的操作步骤进行。

1.4 疗效判定

根据相关文献^[4],对疗效进行如下的判定:显效为治疗一个疗程后,患儿临床症状消失,意识恢复,无抽搐,肌张力及原始反射恢复正常;有效为治疗一个疗程后,患儿的意识不完全恢复,偶有抽搐,肌张力及原始反射有所恢复;无效为治疗两个疗程后,症状未恢复或死亡。总有效率=(显效+有效)/总例数。患儿的NBNA评分根据相关文献^[5],于治疗前后对患儿进行评分,满分为40分,评分与患儿神经功能成正相关。

1.5 统计学处理

本组数据处理采用SPSS 13.0软件完成,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组样本均数比较采用 t 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验。

表1 患儿的一般资料比较

Table 1 Comparison on general information of children

组别	n/例	性别		分度			生后就诊时间/h	Apgar评分	
		男	女	轻度	中度	重度		<3	4~7
对照	27	18	9	5	17	5	16.9 $\pm$ 3.7	13	14
观察	27	17	10	4	18	5	17.4 $\pm$ 3.3	12	15

2 结果

2.1 两组患儿的临床疗效改善情况

1个疗程后,观察组中,显效16例(59.3%),有效8例(29.6%),无效3例(11.1%),总有效率为88.9%;对照组中,显效12例(44.4%),有效6例(22.2%),无效9例(33.3%),总有效率为66.7%。观察组患者的总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。详见表2。

表2 两组患者治疗效果比较

Table 2 Comparison on therapeutic effects between two groups of patients

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	27	12	6	9	66.7
观察	27	16	8	3	88.9*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

2.2 两组患者的血气指标比较

治疗前,两组患者的pH值、 pO_2 、 pCO_2 和 SaO_2 无显著差异。治疗后,两组以上各项指标均有显著的改善,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组的 pO_2 、 pCO_2 和 SaO_2 均较对照组显著改善,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表3。

表3 两组患者治疗前后血气指标的变化情况比较

Table 3 Comparison on blood gas indexes before and after treatment between two groups of patients

组别	n/例	时间	pH值	pO_2 /kPa	pCO_2 /kPa	SaO_2 /%
对照	27	治疗前	7.27±0.09	9.80±1.35	6.70±0.38	89.44±3.06
		治疗后	7.42±0.11*	11.07±1.17*	6.06±0.22*	92.31±2.50*
观察	27	治疗前	7.26±0.10	9.71±1.24	6.78±0.92	89.53±4.24
		治疗后	7.41±0.12**	12.93±1.05**	5.34±0.89**	96.83±3.61**

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 两组患儿治疗前后血清炎症因子水平的变化比较

Table 4 Comparison on serum inflammatory factors between two groups before and after treatment

组别	n/例	时间	IL-2/(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	Hs-CRP/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·mL ⁻¹)
对照	27	治疗前	1.48±0.15	245.25±55.62	26.98±7.04	92.05±18.44
		治疗后	2.40±0.11*	77.61±12.98*	15.35±2.83*	59.24±11.55*
观察	27	治疗前	1.49±0.18	243.53±54.63	27.83±6.78	90.33±21.54
		治疗后	2.34±0.12**	49.54±10.73**	7.36±1.05**	40.12±10.69**

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

2.3 两组患儿血清炎症指标的变化情况

治疗前,两组患儿IL-2、IL-6、hs-CRP和TNF- α 等的水平无显著差异。治疗后,IL-2的水平较治疗前均有显著升高,IL-6、hs-CRP和TNF- α 的水平对比治疗前有显著下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组的IL-2水平较对照组显著更高,而IL-6、hs-CRP和TNF- α 的水平观察组显著低于对照组,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表4。

2.4 两组患儿治疗前后的NBNA评分比较

两组患儿治疗前的NBNA评分无显著差异;治疗后两组患者评分均有改善,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组的评分显著高于对照组,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表5。

3 讨论

新生儿HIE是新生儿常见病之一,常常导致患儿的残疾甚至死亡^[6]。该病可引起脑性瘫痪、癫痫、智力低下、痉挛抽搐等病理表现,给家庭和社会造成了沉重的负担^[7]。导致患儿HIE及一系列疾病变化的机制很多,包括缺氧时神经细胞的代谢发生障碍,使得细胞大量死亡;细胞氧化功能发生障碍导致电解质失衡造成脑水肿;在缺氧时脑血管的通透性增加,大量血浆流失产生水肿压迫血管,进一步加重缺血,严重者甚至可以造成颅内出血。目前对

表5 两组患儿治疗前后NBNA评分比较
Table 5 Comparison on NBNA scores between two groups before and after treatment

组别	n/例	NBNA 评分	
		治疗前	治疗后
对照	27	18.04±2.14	20.13±3.52*
观察	27	18.23±2.31	26.42±4.24 [#]

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

于该病的治疗药物多种多样,包括钙离子通道阻滞剂、氧自由基结合剂、兴奋性氨基酸受体拮抗剂、炎症因子抑制剂、NO合成酶抑制剂和神经营养药物如神经节苷脂^[8]。

神经节苷脂在哺乳动物细胞的细胞膜上广泛存在,且在细胞缺氧时会伴随其细胞内水平的降低。不同组织中神经节苷脂的含量也有所不同,通常在神经组织中的含量较高。生理情况下神经细胞的生长发育均有赖于神经节苷脂的保护作用,还参与神经细胞的增值分化的过程^[9]。目前对于神经节苷脂钠在神经细胞损伤修复中的效果已有研究证实^[10],在缺血缺氧的情况下,神经节苷脂可以发挥其保护作用,避免神经元的进一步坏死,促进神经的修复过程^[11]。神经节苷脂可以嵌入神经细胞的细胞膜并保持其完整性,延缓了细胞的凋亡过程,可以有效拮抗兴奋性氨基酸对神经的毒性作用。另一方面,细胞膜上的钙-ATP酶和钠-钾-ATP酶可受其保护,这使得神经节苷脂可以保持组织细胞的电解质平衡,预防脑水肿及进一步的神经损害。神经节苷脂还可以协同神经营养因子的神经营养作用,有效促进神经元的再生。对于HIE患儿出现的神经元损伤死亡,早期对其进行对症治疗,对于致残率有显著的降低效果,并可避免出现神经系统相关后遗症^[12]。在患儿发病初期,外源性神经节苷脂可以透过血脑屏障,于中枢神经系统发挥其疗效^[13]。其作用不仅在于保证细胞的完整性,更在于减少细胞的凋亡。

在HIE患儿发病的早期常常伴有不同程度的血气功能指标的改变,包括 pO_2 的下降、 pCO_2 的升高等^[14]。这些异常的血气指标在脑缺氧及酸中毒等病变中亦可造成影响。此外,炎症因子在HIE的发

病及继发的病理改变中亦有严重的影响。这些炎症因子包括IL-2、IL-6、hs-CRP和TNF- α 。其中IL-2在被CD4细胞分泌后,可促进T细胞的增殖活化,提高人体的免疫水平,发挥细胞免疫的作用,并调节HIE发病过程中的免疫应答与调节^[15]。而IL-6、hs-CRP和TNF- α 等炎症因子均可加重神经细胞的损伤。TNF- α 起源多种多样,包括神经元、星型细胞等都可以产生TNF- α 。TNF- α 在体内可以杀伤肿瘤细胞,参与多种免疫细胞介导的免疫反应和炎症反应。而IL-6则多由T细胞、B细胞等有核细胞分泌,同样可参与炎症反应。上述炎症因子均可在脑损伤后出现血清浓度水平的上升,在缺血缺氧性脑病的发病中起到重要的作用。

在本次研究中,经过1个疗程的治疗,两组患儿的临床症状均有显著的改善。具体表现为:应用神经节苷脂的观察组有效率为88.9%,显著高于对照组的66.7%。而其余的指标包括血气指标、血清炎症因子水平及NBNA评分,观察组均优于对照组。提示神经节苷脂对于新生儿HIE的治疗是行之有效的。

综上所述,对于新生儿HIE患儿应用神经节苷脂治疗,可以有效改善预后,尤其体现在血清炎症因子水平的改善,降低引起炎症反应的炎症因子浓度,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 王蒙荷,赵岚.新生儿缺氧缺血性脑病发病和预后影响因素的调查分析[J].调查与实验研究,2013,51(3):14-17.
- [2] 邱华.新生儿缺氧缺血性脑病早期治疗及预后分析[J].中国当代医药,2011,18(22):178,181.
- [3] 东建亭.神经节苷脂联合高压氧治疗对新生儿缺氧缺血性脑病的临床效果观察[J].中国全科医学,2012,15(11C):3882-3884.
- [4] 温博贤,何杏勤,林凤莲.神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病60例临床疗效观察[J].当代医学,2011,17(29):15-16.
- [5] 杨小云,时花,彭万胜,等.单唾液酸四己糖神经节苷脂钠早期治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床疗效[J].蚌埠医学院学报,2012,37(6):636-638.
- [6] 徐恒昀,曹和涛,徐金标.新生儿缺血缺氧性脑病CT及MRI诊断比较[J].中国CT和MRI杂志,2015,13(1):32-35.
- [7] 贾桂云.纳洛酮治疗对新生儿缺氧缺血性脑病患儿血清细胞因子的影响[J].中国医刊,2013,48(2):45-46.
- [8] 尹静.神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)的

- 临床分析[J]. 中国医药指南, 2017, 15(20): 177-178.
- [9] 潘艳玲. 神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(2): 199.
- [10] 韦燕姬, 林燕, 张小琼. 神经节苷脂联合高压氧治疗新生儿缺氧缺血性脑病疗效观察及护理[J]. 医学信息, 2011, 24(9): 5676-5677.
- [11] 胡丽娜, 郑利华. 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观察[J]. 蚌埠医学院学报, 2011, 36(6): 582-584.
- [12] 李剑峰, 张应金, 苏永棉. 神经节苷脂和高压氧联合治疗新生儿缺血缺氧性脑病疗效分析[J]. 当代医学, 2015, 21(7): 27-28.
- [13] 刘廷亮. 神经节苷脂联合高压氧治疗新生儿缺血缺氧性脑病临床分析[J]. 蚌中国社区医生, 2013, 15(10): 200-201.
- [14] 邱亭亭, 鲍兴丽, 徐美玉. 头部亚低温辅助治疗新生儿缺氧缺血43例临床疗效观察[J]. 贵州医药, 2015, 39(11): 983-984.
- [15] 李小晶, 朱海霞, 甘颖妍, 等. 神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病对血气及血清炎症因子水平的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(4): 549-552.