

三磷酸胞苷二钠联合鼠神经生长因子治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效观察

丁玉红, 闫俊梅, 闫 静

徐州市妇幼保健院 新生儿科, 江苏 徐州 221009

摘 要: **目的** 探讨三磷酸胞苷二钠联合鼠神经生长因子治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床疗效。**方法** 选择 2013 年 1 月—2014 年 1 月徐州市妇幼保健院新生儿科收治的缺氧缺血性脑病患儿 80 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组在基本治疗的基础上, 在患儿出生后 6 h 内肌肉注射注射用鼠神经生长因子, 30 μg /次, 1 次/d。治疗组在对照组的治療基础上静脉滴注注射用三磷酸胞苷二钠, 100 mg/次加入到 5%葡萄糖溶液 30 mL 中, 1 次/d。中度患儿治疗 14 d, 重度患儿治疗 21 d。观察两组的临床疗效, 同时比较两组患儿症状与体征改善时间、行为神经测试 (NBNA) 评分、智能发育量表 (CDCC) 测试结果。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 72.5%、92.5%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组意识障碍恢复时间、惊厥停止时间、原始反射正常时间和肌张力正常时间均显著短于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿行为能力评分、被动肌张力评分、一般评估评分、总分均显著升高, 治疗组主动肌张力评分、原始反射评分显著升高, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患儿出生后 6、12 个月 CDCC 检测显示治疗组智能发育指数 (MDI)、运动发育指数 (PDI) 均明显高于对照组, 两组比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 三磷酸胞苷二钠联合鼠神经生长因子治疗新生儿缺氧缺血性脑病具有较好的临床疗效, 可改善患儿神经功能和生存质量, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用三磷酸胞苷二钠; 注射用鼠神经生长因子; 新生儿缺氧缺血性脑病; 行为神经测试评分; 智能发育量表测试
中图分类号: R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)10-1268-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.10.020

Clinical observation of cytidine disodium triphosphate combined with mouse nerve growth factor in treatment of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy

DING Yu-hong, YAN Jun-mei, YAN Jing

Department of Neonatology, Xuzhou Maternity and Child Health Hospital, Xuzhou 221009, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of cytidine disodium triphosphate combined with mouse nerve growth factor in treatment of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. **Methods** Patients (80 cases) with hypoxic ischemic encephalopathy in Department of Neonatology of Xuzhou Maternity and Child Health Hospital from January 2013 to January 2014 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 40 cases. The patients in control group were administered with Mouse Nerve Growth Factor for injection 6 h after birth on the basis of foundation treatment, 30 μg /time, once daily. The patients in treatment group were administered with Cytidine Disodium Triphosphate for injection on the basis of control group, 100 mg/time added into 5% glucose injection 30 mL, once daily. Children with moderate were treated for 14 d, and children with severe were treated for 21 d. After treatment, the efficacy was evaluated, and symptoms and signs improved time, NBNA scores, and CDCC test results in two groups were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 72.5% and 92.5%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, consciousness disturbance recovery time, seizures stop time, primitive reflex normal time, and muscle tension normal time in the treatment group were shorter than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, behavior ability score, passive muscle tension score, general assessment score and total score in two groups were significantly increased, and active muscle tension score and primitive reflex score in the treatment group were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). These observational indexes in the treatment group were better than those in the control group, with

收稿日期: 2015-05-05

作者简介: 丁玉红 (1973—), 女, 副主任医师, 研究方向是新生儿科疾病的诊疗。Tel: 18052233188 E-mail: dyh9173@163.com

significant difference between two groups ($P < 0.05$). After birth of 6 and 12 months, MDI and PDI in treatment group were higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Cytidine disodium triphosphate combined with mouse nerve growth factor has good clinical curative effect in treatment of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy, and can improve neural function and life quality, which has certain clinical application value.

Key words: Cytidine Disodium Triphosphate for injection; Mouse Nerve Growth Factor for injection; neonatal hypoxic ischemic encephalopathy; NBNA score; CDCC test

随着医疗技术的发展,新生儿存活率虽有显著提高,但由于宫内窘迫、窒息等各种原因造成的缺氧缺血性脑损伤容易引起新生儿死亡和各种神经系统后遗症,临床上对此病尚无理想的治疗方法^[1]。

注射用鼠神经生长因子是从小鼠颌下腺中提取的神经生长因子,是目前研究最具有营养、保护、修复神经元的神经调节因子,对中枢神经及神经细胞功能特性的表达有重要的调控作用^[2-3]。三磷酸胞苷是神经细胞代谢的能量物质,可促进神经细胞的物质及能量代谢,抵抗和修复外周神经损伤^[4]。本文选择徐州市妇幼保健院新生儿科 2013 年 1 月—2014 年 1 月收治的 80 例缺氧缺血性脑损伤患儿为研究对象,探讨三磷酸胞苷二钠联合鼠神经生长因子治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床疗效。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选择 2013 年 1 月—2014 年 1 月徐州市妇幼保健院新生儿科收治的缺氧缺血性脑病患儿 80 例,其中男 47 例,女 33 例,胎龄 37~42 周,平均胎龄为(39.3 ± 0.8)周,其中重度 39 例,中度 41 例。诊断标准及临床分度采用中华医学会儿科学会 2004 年长沙会议制定的诊断标准和临床分度^[5],所有患儿家属均签署知情同意书。

1.2 药物

注射用三磷酸胞苷二钠由北京双鹭药业股份有限公司生产,规格 20 mg/支,产品批号 20121207;注射用鼠神经生长因子由舒泰神(北京)生物制药股份有限公司生产,规格 30 μg(生物学活性 ≥ 1.5 × 10⁴ U)/瓶,产品批号 201103。

1.3 分组和治疗方法

将 80 例患儿按照随机分组的原则随机分为对照组和治疗组,每组各 40 例。其中,对照组男 23 例,女 17 例,胎龄 37~42 周,平均胎龄(39.4 ± 0.7)周;重度 21 例,中度 19 例。治疗组男 24 例,女 16 例,胎龄 37~42 周,平均胎龄(39.2 ± 0.8)周;重度 18 例,中度 22 例。两组患儿的性别组成、胎龄、病情等临床资料比较差异无统计学意义,具

有可比性。

对照组患儿在基本治疗的基础上,在患儿出生后 6 h 内肌肉注射注射用鼠神经生长因子,30 μg/次,1 次/d。治疗组在对照组的治療基础上静脉滴注注射用三磷酸胞苷二钠,100 mg/次加入到 5%葡萄糖溶液 30 mL 中,1 次/d。中度患儿治疗 14 d,重度患儿治疗 21 d。

1.4 临床疗效判定标准^[5]

治疗后临床症状大部分或完全消失,意识清楚,原始反射恢复正常,四肢肌张力恢复正常为显效;临床症状小部分或不完全消失,意识转清,原始反射改善,四肢肌张力有改善为有效;治疗后还未恢复正常或死亡为无效。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

观察两组患儿意识障碍恢复正常、惊厥停止、原始反射与肌张力恢复正常的时间。

新生儿行为神经测试(NBNA)评分的方法参照文献^[6],对照组和治疗组患儿治疗前后由专业人员进行观察并记录,行 NBNA 测定。所有患儿于出生后 6、12 个月采用首都儿科研究所智能发育量表(CDCC)进行智能发育评估,包括智能发育指数(MDI)和运动发育指数(PDI)测定^[7]。

1.6 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中有无发热、皮疹、注射局部疼痛、荨麻疹、中性粒细胞增加等不良反应发生。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 t 检验;组间比较采用两组独立 t 检验。计数资料以百分数表示,应用 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 19 例,有效 10 例,无效 11 例,总有效率为 72.5%;治疗组显效 25 例,有效 12 例,无效 3 例,总有效率为 92.5%,两组总有

效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表1。

2.2 两组临床症状和体征改善情况比较

治疗组意识障碍恢复时间、惊厥停止时间、原始反射正常时间和肌张力正常时间均显著短于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表2。

2.3 两组 NBNA 评分比较

治疗后, 两组患儿行为能力评分、被动肌张力评分、一般评估、总分均显著升高, 治疗组主动肌

张力评分、原始反射显著升高, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表3。

2.4 两组 CDCC 检测结果比较

两组患儿出生后6、12个月CDCC检测显示治疗组MDI、PDI均明显高于对照组, 两组比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表4。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	19	10	11	72.5
治疗	40	25	12	3	92.5*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组临床症状和体征改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

Table 2 Comparison on improvement of clinical symptoms and signs between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	意识障碍恢复时间/d	惊厥停止时间/d	原始反射正常时间/d	肌张力正常时间/d
对照	4.72 ± 1.23	5.71 ± 1.53	10.84 ± 2.61	9.89 ± 1.69
治疗	3.37 ± 0.89*	4.14 ± 1.21*	9.32 ± 2.53*	7.74 ± 1.64*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组 NBNA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

Table 3 Comparison on NBNA score between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	观察时间	行为能力/分	被动肌张力/分	主动肌张力/分	原始反射/分	一般评估/分	总分/分
对照	治疗前	6.15 ± 0.7	5.29 ± 0.5	4.39 ± 0.4	4.38 ± 0.4	2.17 ± 0.3	22.38 ± 1.8
	治疗后	8.81 ± 1.1*	6.52 ± 0.8*	4.87 ± 0.6	5.29 ± 0.5	4.75 ± 0.4*	30.24 ± 1.9*
治疗	治疗前	6.21 ± 0.9	5.33 ± 0.7	4.31 ± 0.6	4.43 ± 0.5	2.39 ± 0.3	22.67 ± 2.1
	治疗后	9.61 ± 1.3*▲	9.14 ± 1.2*▲	7.03 ± 0.9*▲	5.62 ± 0.7*▲	5.38 ± 0.6*▲	36.78 ± 2.3*▲

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 CDCC 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on CDCC test results between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	6个月		12个月	
		MDI	PDI	MDI	PDI
对照	40	84.1 ± 9.4	80.4 ± 9.2	87.3 ± 11.4	85.2 ± 11.5
治疗	40	89.7 ± 8.2*	85.2 ± 8.8*	94.5 ± 8.5*	90.8 ± 9.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.5 两组不良反应比较

两组在治疗过程中均无发热、皮疹、注射局部疼痛、荨麻疹、中性粒细胞增加等不良反应发生。

3 讨论

缺氧缺血性脑病是指围生期患儿窒息引起的完全或部分脑缺氧、缺血, 脑血流量减少或暂停而导

致胎儿或新生儿脑损伤的新生儿疾病,其发病机制复杂。近几年细胞及分子学方面的研究提示蛋白水解酶活化、自由基的毒性作用、能量代谢障碍、氧化应激、谷氨酸兴奋毒性、炎症反应、钙超载、神经元凋亡的作用等可能为其病因^[8-9]。我国新生儿每年约2 000万,缺氧缺血性脑病的发病率6%~13%,每年约有30万的患儿因缺氧缺血性脑病遗留神经系统后遗症,导致残疾,给家庭和社会造成极大的危害。

目前临床上对此疾病尚无理想的治疗方法。研究缺氧缺血性脑病的发病机制和寻找该病有效防治对策成为国内外医学领域的热点研究。在外伤、炎症等状态下,神经营养因子合成增加,活性增强,能够促进胚胎神经细胞的发育和成熟,促进损伤神经细胞的再生。因此,本文采用三磷酸胞苷二钠联合鼠神经生长因子治疗新生儿缺氧缺血性脑病,为其临床治疗提供方法和依据。

注射用鼠神经生长因子为小鼠颌下腺中提取的神经生长因子,是一种较为安全、低毒性的药物,长期大剂量用药时一般不会对脏器有明显影响,对新生儿的安全性较高。注射用鼠神经生长因子属于神经系统药物,是具有营养、保护神经细胞等生物学功能的神经细胞调节因子,对中枢及神经细胞的再生功能有重要的调控作用^[10]。注射用鼠神经生长因子与人体内神经生长因子具有高度的同源性,无明显生物效应特异性,临床上早已广泛应用,对中枢和神经系统有营养作用,可改善细胞内的环境,维持缺氧缺血区尚存活细胞的功能,促进其恢复再生。注射用三磷酸胞苷二钠在体内参与磷脂类的合成代谢,为一种核苷酸类物质,通过酶的作用能直接转化为ATP,提高脑组织对缺氧的耐受性,作为脑磷脂合成与核酸代谢产物和能量,可促进神经细胞的合成代谢,调节生物膜的合成,对抗神经细胞损伤,增强神经细胞活性,提高抗损伤能力,延缓神经细胞死亡,促进脑代谢,增强脑系统功能^[11-12]。

本研究结果显示,治疗组总有效率为92.5%,明显高于对照组的72.5%,治疗组的意识障碍恢复间、惊厥停止时间、原始反射正常时间和肌张力正常时间均显著短于对照组,且NBNA评分高于对照

组,CDCC检测结果优于对照组,说明三磷酸胞苷二钠联合鼠神经生长因子治疗新生儿缺氧缺血性脑病具有较好的临床疗效,可改善NBNA行为,远期疗效也较好。

综上所述,三磷酸胞苷二钠联合鼠神经生长因子治疗新生儿缺氧缺血性脑病具有较好的临床疗效,可改善患儿神经功能和生存质量,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 常立文,刘敬,李文斌.早产儿缺氧缺血性脑损伤的诊断与分度探讨[J].中国当代儿科杂志,2007,9(4):293-296.
- [2] 张世晓,张荣厚,张广斌,等.鼠神经生长因子对颅脑损伤的治疗效果[J].实用医药杂志,2012,29(11):988-989.
- [3] 吴胜兰.神经节苷脂与神经生长因子联用治疗小儿脑损伤临床观察[J].中国社区医师·医学专业,2011,13(7):98-99.
- [4] 郭瑞芳,李英平,王洪芳.三磷酸胞苷二钠对局灶性脑缺血人鼠海马CA3区脑源性神经生长因子表达的影响[J].中国临床康复,2006,10(25):77-79.
- [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].中国当代儿科杂志,2005,7(2):97-98.
- [6] 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(18):99-100.
- [7] 范存仁.CDCC婴幼儿智能发育量表的编制[J].心理学报,1989(2):20-30.
- [8] Glass H C, Ferriero D M. Treatment of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2007, 9(6): 414-423.
- [9] Eun J S, Young S Y. Nerve growth factor-induced neurite outgrowth is potentiated by stabilization of TrkA receptors [J]. *BMB*, 2011, 44(3): 182-186.
- [10] 苏淑杰,李志洁.鼠神经生长因子对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤后神经修复的作用[J].中国实用神经疾病杂志,2011,14(3):15-17.
- [11] 孟平英.二磷酸胞苷二钠用于新生儿缺氧缺血性脑病的临床观察[J].中外医疗,2011,23:112.
- [12] 徐叔云.现代实用临床药理学[M].北京:华夏出版社,1996:546-548.