

## 参芎葡萄糖注射液联合脑苷肌肽治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床研究

尹雪梅<sup>1</sup>, 余艾霞<sup>1</sup>, 陈少宏<sup>2</sup>, 贺细梅<sup>3\*</sup>

1. 鄂州市中心医院, 湖北 鄂州 436000

2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530200

3. 大冶市中医医院, 湖北 大冶 435100

**摘要:**目的 观察参芎葡萄糖注射液联合脑苷肌肽治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床疗效。方法 收集2015年1月—2017年4月鄂州市中心医院新生儿科收治的新生儿缺氧缺血性脑病患儿67例, 随机分为对照组(30例)和治疗组(37例), 对照组患儿静脉滴注脑苷肌肽注射液, 2 mL加入到0.9%氯化钠注射液50 mL中, 1次/d。治疗组患儿在对照组的基础上静脉滴注参芎葡萄糖注射液, 50 mL/次, 1次/d。两组患儿均治疗14 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者临床体征恢复情况、血清一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)、脂联素(APN)和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、神经行为评分(NBNA)和预后情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床总有效率分别为73.33%、83.78%, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗组中、重度患儿意识障碍恢复时间、肌张力恢复时间均短于对照组, 轻、中、重度患儿原始反射恢复时间均短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患儿血清NO、APN和IGF-1水平均升高, ET-1水平降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组上述指标均显著优于对照组, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组NBNA评分均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组NBNA评分显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。随访时, 治疗组患儿MDI和PDI评分均显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 参芎葡萄糖注射液联合脑苷肌肽治疗新生儿缺氧缺血性脑病临床效果显著, 可有效改善患儿临床症状及减少后遗症的发生, 并可有效改善血清指标, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 参芎葡萄糖注射液; 脑苷肌肽注射液; 新生儿缺氧缺血性脑病; 一氧化氮; 内皮素-1; 脂联素; 胰岛素样生长因子-1  
中图分类号: R971; R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)03-0550-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.03.022

## Clinical study on Shenxiong Glucose Injection combined with cattle encephalon glycoside and ignotin in treatment of hypoxic ischemic encephalopathy of newborn

YIN Xue-mei<sup>1</sup>, YU Ai-xia<sup>1</sup>, CHEN Shao-hong<sup>2</sup>, HE Xi-mei<sup>3</sup>

1. Ezhou Central Hospital, Ezhou 436000, China

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

3. Daye Hospital of Traditional Chinese Medicine, Daye 435100, China

**Abstract: Objective** To observe the clinical effect of Shenxiong Glucose Injection combined with cattle encephalon glycoside and ignotin in treatment of hypoxic ischemic encephalopathy of newborn. **Methods** Patients (67 cases) with hypoxic ischemic encephalopathy of newborn in Department of Neonatology in Ezhou Central Hospital from January 2015 to April 2017 were randomly divided into control (30 cases) and treatment (37 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Cattle Encephalon Glycoside and Ignotin Injection, 2 mL added into normal saline 50 mL, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Shenxiong Glucose Injection, 50 mL/time, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, recovery of clinical signs, NO, ET-1, APN, IGF-1, NBNA, and conditions of prognosis in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 73.33% and 83.78%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). Consciousness recovery time and muscle tension recovery time

收稿日期: 2017-09-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81660794); 广西壮族自治区卫生和计划生育委员会科研课题(Z2016667)

作者简介: 尹雪梅, 女, 主管护师, 主要从事新生儿常见疾病并发症的应急处理工作。Tel: 18062306867

\*通信作者 贺细梅, 女, 主管药师, 主要从事儿科临床药物作用机制研究。Tel: 13597656598

of moderate and server children in the treatment group were shorter than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, NO, APN, and IGF-1 levels were increased, while ET-1 level was decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And those indexes in the treatment group were better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, NBNA score in two groups were increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And NBNA score in the treatment group was higher than that in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). When the children were followed up, MDI and PDI scores in the treatment group were higher than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Shenxiong Glucose Injection combined with cattle encephalon glycoside and ignotin has a good clinical efficacy in treatment of hypoxic ischemic encephalopathy of newborn, can significantly improve the clinical symptoms and prognosis, and can improve serum indexes, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Shenxiong Glucose Injection; Cattle Encephalon Glycoside and Ignotin Injection; hypoxic ischemic encephalopathy of newborn; NO; ET-1; APN; IGF-1

随着我国二胎政策的开放, 新生儿健康越来越受到社会的关注, 新生儿缺氧缺血性脑病是新生儿科常见的疾病之一, 临床主要表现为神经系统受损, 严重者可引起新生儿智力低下、发育迟缓, 脑瘫等严重疾病<sup>[1-3]</sup>。新生儿缺氧缺血性脑病的发病因素十分复杂, 包括脑血流动力学变化、脑细胞能量代谢衰竭、迟发性神经元死亡、兴奋性氨基酸的神经毒性作用、再灌注损伤及氧自由基作用等诸多因素。脑苷肌肽是由多种神经苷脂、氨基酸及多肽组成的复合型制剂, 可提高患儿外周血胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 的量, 并促进星形胶质细胞分泌源性神经生长因子, 发挥神经保护作用<sup>[4-5]</sup>。现代药理学证实参芎葡萄糖注射液可增加缺血性脑病患者大脑局部血流量、抑制血小板聚集、减轻氧化应激损伤和抗凋亡等作用<sup>[6-7]</sup>。本研究探讨参芎葡萄糖注射液联合脑肌苷肽治疗新生儿缺氧缺血性脑病, 取得了较好的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2015 年 1 月—2017 年 4 月鄂州市中心医院新生儿缺氧缺血性脑病患儿 67 例, 其中男 34 例, 女 33 例, 胎龄 36~42 周, 程度: 轻度 14 例, 中度 38 例, 重度 15 例。本研究经过医院医学伦理委员会批准, 家长知情同意。

### 1.2 纳入及排除标准

纳入标准: 诊断及分度参照新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准<sup>[8]</sup>和临床分度标准, 且经过头颅 CT 证实。

排除标准: 伴肺、肾、肝、心等功能严重异常者; 对本研究药物过敏者。

### 1.3 药物

参芎葡萄糖注射液由贵州景峰注射剂有限公司

生产, 规格 100 mL/瓶, 每瓶含盐酸川芎嗪 100 mg、丹参素 20 mg, 产品批号 20141020; 脑苷肌肽注射液由吉林振澳制药有限公司生产, 规格 2 mL/支, 产品批号 20141206。

### 1.4 分组及给药方法

所有患儿随机分为对照组 (30 例) 和治疗组 (37 例), 其中对照组男 16 例, 女 14 例, 胎龄 36~42 周, 平均胎龄 ( $37.28 \pm 3.23$ ) 周, 体质量 ( $3.24 \pm 0.32$ ) kg, Apgar 评分 (出生后 5 min) ( $5.36 \pm 0.48$ ) 分, 程度: 轻度 6 例, 中度 18 例, 重度 6 例; 治疗组男 18 例, 女 19 例, 胎龄 36~42 周, 平均胎龄 ( $38.53 \pm 2.56$ ) 周, 体质量 ( $3.26 \pm 0.19$ ) kg, Apgar 评分 (出生后 5 min) ( $5.22 \pm 0.69$ ) 分, 程度: 轻度 8 例, 中度 20 例, 重度 9 例。两组患儿一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患儿静脉滴注脑苷肌肽注射液, 2 mL 加入到 0.9%氯化钠注射液 50 mL 中, 1 次/d。治疗组患儿在对照组的基础上静脉滴注参芎葡萄糖注射液, 50 mL/次, 1 次/d。两组患儿均治疗 14 d。

### 1.5 疗效评价标准<sup>[9]</sup>

显效: 治疗后患儿呼吸平稳、面色红润、吸吮好, 原始反射恢复, 肌张力正常, 心率  $> 100$  次/min, 无意识障碍; 有效: 治疗后患儿以上症状和体征明显改善; 无效: 治疗后患儿以上症状和体征均无改善, 甚至加重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

### 1.6 观察指标

**1.6.1 神经行为评分 (NBNA)** <sup>[10]</sup> 由专人负责 NBNA 评分, 从行为能力、被动肌张力、主动肌张力、原始反射、一般反应 5 个方面 20 个小项进行评分, 每小项评分 (0、1、2 分), 总分为 40 分。

**1.6.2 临床体征恢复情况** 观察两组患儿意识障碍恢复时间、原始反射恢复时间和肌张力恢复时间。

**1.6.3 血清一氧化氮(NO)、血管内皮功能标志内皮素-1(ET-1)、脂联素(APN)和IGF-1水平检测** 分别在患儿入院时(24 h内)及14 d晨起空腹抽静脉血,静置10 min后,3 000 r/min离心10 min,取上清液血清-80 °C冰箱保存。NO检测采用NO试剂盒硝酸还原酶比色法测定,血清ET-1、APN、IGF-1采用ELISA法测定其含量。

**1.6.4 预后评估** 评估标准采用中国标准化贝莱量表(CDCC)<sup>[11]</sup>,在两组患儿3个月龄时进行智力发育指数(MDI)和心理运动发育指数(PDI)评估。

**1.7 不良反应**

观察两组患儿在治疗过程中发热、皮疹、肝、肾功能异常等不良反应情况。

**1.8 统计学处理**

采用SPSS 17.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验;计数资料以率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。

**2 结果**

**2.1 两组临床疗效比较**

治疗后,对照组显效12例,有效10例,无效8例,总有效率为73.33%;治疗组显效14例,有效17例,无效6例,总有效率为83.78%,两组患者总有效率比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

**2.2 两组临床体征恢复情况比较**

两组轻度新生儿缺氧缺血性脑病患儿未出现意识障碍和肌张力异常。治疗后,治疗组中、重度患儿意识障碍恢复时间、肌张力恢复时间均短于对照组,轻、中、重度患儿原始反射恢复时间均短于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

**2.3 两组血清NO、ET-1、APN和IGF-1水平比较**

治疗后,两组患儿血清NO、APN和IGF-1水平平均升高,ET-1水平降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗后治疗组上述指标均显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表3。

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	30	12	10	8	73.33
治疗	37	14	17	6	83.78*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表2 两组临床体征恢复情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

分组	n/例	意识障碍恢复时间/d		原始反射恢复时间/d		肌张力恢复时间/d		
		中度	重度	轻度	中度	重度	中度	重度
对照	30	3.28 ± 0.51	6.53 ± 0.9	3.29 ± 0.48	4.48 ± 0.32	6.28 ± 0.49	4.53 ± 0.35	7.36 ± 0.55
治疗	37	2.26 ± 0.24*	4.39 ± 0.63*	2.36 ± 0.37*	2.59 ± 0.27*	4.67 ± 0.56*	3.52 ± 0.26*	4.71 ± 0.68*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表3 两组血清NO、ET-1、APN和IGF-1水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on NO, ET-1, APN, and IGF-1 levels in serum between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	NO/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	ET-1/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	APN/( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )	IGF-1/( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )
对照	30	治疗前	40.29 ± 5.36	83.61 ± 8.49	23.78 ± 3.52	33.48 ± 5.56
		治疗后	59.47 ± 6.82*	66.38 ± 5.34*	30.46 ± 5.28*	62.37 ± 8.63*
治疗	37	治疗前	39.16 ± 4.31	84.53 ± 9.28	22.84 ± 3.31	34.86 ± 4.89
		治疗后	66.79 ± 7.26*▲	52.43 ± 7.61*▲	39.93 ± 6.37*▲	76.94 ± 9.62*▲

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

### 2.4 两组 NBNA 评分比较

治疗后, 两组 NBNA 评分均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组 NBNA 评分显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

### 2.5 两组 MDI 和 PDI 评分比较

在患儿 3 个月龄回访时, 治疗组患儿 MDI 和 PDI 评分均显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

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	30	18.93 ± 3.21	30.46 ± 3.45*
治疗	37	19.14 ± 2.95	36.07 ± 3.21*▲

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 5 两组 MDI 和 PDI 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison on MDI and PDI scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	MDI 评分	PDI 评分
对照	30	74.69 ± 8.38	75.93 ± 8.67
治疗	37	82.64 ± 10.53*	83.71 ± 9.35*

与对照组比较: \* $P < 0.05$   
\* $P < 0.05$  vs control group

### 2.6 两组不良反应比较

两组患儿在治疗过程中均未出现发热、皮疹、肝、肾功能异常等不良反应。

## 3 讨论

新生儿缺氧缺血性脑病由于缺氧和脑血流减少造成脑血管缺血 - 再灌注损伤及神经细胞损伤、凋亡是目前公认的发病机制之一<sup>[12]</sup>。临床上尚无特效治疗药物, 参芎葡萄糖注射液中主要有效成分为川芎嗪和丹参素, 川芎嗪对于缺血 - 再灌注损伤具有较强的保护作用, 丹参素通过减轻细胞内钙超载减轻血管内皮损伤, 并且对于缺血缺氧的血管具有一定的舒张作用<sup>[13]</sup>。研究表明脑苷肌肽对新生儿缺氧缺血性脑病具有一定的临床疗效, 可减少患儿肌张力过高、改善意识不清及减少惊厥的发生<sup>[14]</sup>。本研究通过单独应用脑苷肌肽及联合参芎葡萄糖注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病, 并观察其临床疗效,

证实参芎葡萄糖注射液联合脑苷肌肽较单一应用脑苷肌肽治疗具有更加显著的临床效果, 可减少意识障碍恢复时间、肌张力恢复时间及原始反射恢复时间, 且在患儿 3 个月龄时智力发育及心理运动发育情况明显优于单一应用脑苷肌肽的患儿, 提示参芎葡萄糖注射液联合脑苷肌肽可在改善患儿体征的同时, 对远期恢复同样具有较好疗效。

为了深入探究参芎葡萄糖注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病患儿的作用机制, 本研究对患儿血清中 NO、ET-1、APN 和 IGF-1 的水平进行检测。APN 是最新发现的脂肪细胞分泌的特异性蛋白, 对胎儿的生长、发育具有重要的促进作用, 有研究显示, APN 可促进血管内皮中 eNOS 磷酸化, 促使 NO 含量升高, 进而期待扩张血管, 提高大脑血流量的作用<sup>[15]</sup>。另有研究发现, 提高 APN 表达可改善大鼠微血管内皮功能其机制可能包括 AMPK/PI3K/Akt/eNOS/NO 信号通路的激活<sup>[16]</sup>。ET-1 和 NO 是目前已知最强的血管收缩因子和血管舒张因子, 二者具有拮抗作用<sup>[17]</sup>。IGF-1 是一种多功能生物多肽, 参与神经元细胞的增殖、生长和发育过程, Iwamoto 等<sup>[18]</sup>通过胎羊缺氧缺血性脑病模型证实, 缺血缺氧可导致内源性 IGF-1 产生减少, 外周血中 IGF-1 的量同时下降。本研究证实, 新生儿缺氧缺血性脑病患儿单独应用脑苷肌肽及联合参芎葡萄糖注射液治疗后较治疗前血清 NO、APN、IGF-1 含量均有上升, ET-1 含量下降, 但联合参芎葡萄糖注射液较单独应用脑苷肌肽上述指标改善趋势更加明显。说明参芎葡萄糖注射液联合脑苷肌肽应用保护血管内皮、舒张脑血管、改善患儿脑部缺氧缺血状态作用更加明显, 这也可能是二药联用治疗新生儿缺氧缺血性脑病效果更佳的原因之一。

综上所述, 参芎葡萄糖注射液联合脑苷肌肽治疗新生儿缺氧缺血性脑病临床效果显著, 可有效改善患儿临床症状及减少后遗症的发生, 并可有效改善血清指标, 具有一定的临床推广应用价值。

### 参考文献

- [1] Friberg H, Cronberg T. Hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Semin Neurol*, 2017, 37(1): 3-4.
- [2] Dixon B J, Reis C, Ho W M, et al. Neuroprotective strategies after neonatal hypoxic ischemic encephalopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(9): 22368-22401.
- [3] Northington F J, Chavez-Valdez R, Martin L J. Neuronal cell death in neonatal hypoxia-ischemia [J]. *Ann Neurol*,

- 2011, 69(5): 743-758.
- [4] 方 声, 王丽珍. 脑苷肌肽对缺氧缺血性脑病血清胰岛素样生长因子-1 及治疗预后的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(1): 72-76.
- [5] 郭安臣, 赵一龙, 苏 芳, 等. 脑苷肌肽促进星形胶质细胞坟墓 GDNF 保护 AAPH 诱导神经元损伤的实验研究 [J]. 中国卒中杂志, 2015, 10(4): 291-297.
- [6] 杨 洋, 刘 亭, 王文华, 等. 参芎葡萄糖注射液对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的 H9c2 细胞氧化损伤的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(8): 153-158.
- [7] 王姗姗, 刘艳红. 参芎葡萄糖注射液活血化瘀及耐缺氧效应研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(4): 358-359, 362.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 全国新生儿行为神经科研协作组. 新生儿行为和0-3岁教育 [M]. 北京: 中国少年儿童出版社, 1995: 148-153.
- [11] 范存仁. 婴幼儿智能发育测验手册 [M]. 北京: 团结出版社, 1998: 24-28.
- [12] Lu Q, Harris VA, Kumar S, *et al.* Autophagy in neonatal hypoxia ischemic brain is associated with oxidative stress [J]. *Redox Biol*, 2015(6): 516-523.
- [13] 顾 磊, 冯东福, 朱志安. 弥漫性轴索损伤的特异性药物治疗进展 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2009, 14(10): 635-637.
- [14] 肖 勇, 黄瑞文, 李 强, 等. 脑苷肌肽治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(10): 113-134.
- [15] 沈琳辉, 赵咏桔. 脂联素的调控机制及其在缺血性脑卒中时的作用 [J]. 诊断学理论与实验, 2011, 10(1): 86-90.
- [16] 徐海军, 张存娟, 张 娟, 等. 脂联素改善低氧诱导的大鼠肺微血管内皮细胞功能障碍及机制研究 [J]. 心脏杂志, 2017, 29(5): 529-533.
- [17] 冯晓东, 蔡英年. ET-1 和 NO 对肺动脉平滑肌细胞 DNA 合成的作用及缺氧对其调制的研究 [J]. 中国医学科学院学报, 1995, 17(3): 172-177.
- [18] Iwamoto H S, Murray M A, Chernausk S D. Effects of acute hypoxemia on insulin-like growth factors and their binding proteins in fetal sheep [J]. *Am J Physiol*, 1992, 263(11): 1151-1156.