

胞二磷胆碱联合奥拉西坦治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床研究

贵秀鸾, 季风华*

海安市人民医院 儿科, 江苏 南通 226600

摘要: **目的** 研究胞二磷胆碱联合奥拉西坦治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床疗效。**方法** 选取2016年9月—2018年10月海安市人民医院收治的缺血缺氧性脑病患儿100例纳入此次研究范围, 采用数字表法将所有患儿随机分为对照组和治疗组, 每组各50例。对照组静脉滴注奥拉西坦注射液, 1 g加入到5%葡萄糖注射液50 mL中, 1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注胞二磷胆碱注射液, 1 mL加入到10%葡萄糖注射液30 mL中, 1次/d。两组患儿均持续治疗2周。观察两组的临床疗效, 比较两组的血清学指标、新生儿神经行为(NABA)评分、运动发育指数(PDI)评分和智力发育指数(MDI)评分。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为72.0%、90.0%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和Tau蛋白(Tau)水平均明显降低, 脂联素(APN)和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平均明显增高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组血清学指标明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿NBNA评分显著提高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组NBNA评分明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后90 d进行随访, 两组患儿PDI评分和MDI评分显著提高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组PDI评分和MDI评分明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 胞二磷胆碱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, 可改善血清MMP-9、Tau、APN和IGF-1水平, 提升患儿神经行为和智力发育情况, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 胞二磷胆碱注射液; 奥拉西坦注射液; 新生儿缺血缺氧性脑病; 神经功能; 智力行为; 血清学指标

中图分类号: R977

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)01-0125-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.01.028

Clinical study on citicoline combined with oxiracetam in treatment of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy

BEN Xiu-luan, JI Feng-hua

Department of Pediatrics, Haian People's Hospital, Nantong 226600, China

Abstract: Objective To study the clinical effect of Citicoline Injection combined with Oxiracetam Injection in treatment of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. **Methods** Newborns (100 cases) with hypoxic ischemic encephalopathy in Haian People's Hospital from September 2016 to October 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 50 cases. Newborns in the control group were iv administered with Oxiracetam Injection, 1 g added into 5% glucose solution 50 mL, once daily. Newborns in the treatment group were iv administered with Citicoline Injection on the basis of the control group, 1 mL added 10% glucose solution 30 mL, once daily. Newborns in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and serological indexes, NBNA scores, PDI scores, and MDI scores in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 72.0% and 90.0%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of MMP-9 and Tau in two groups were significantly decreased, but the levels of APN and IGF-1 in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serological indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, NBNA scores in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the NBNA score in the treatment group was significantly higher than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, PDI scores and MDI

收稿日期: 2018-11-18

作者简介: 贵秀鸾, 女, 本科, 研究方向为儿呼吸科。E-mail: bxn2750@qq.com

*通信作者 季风华, 男, 儿科主任, 主要研究方向为儿呼吸科。

scores in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Citicoline Injection combined with Oxiracetam Injection has clinical curative effect in treatment of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy, can the levels of serum MMP-9, Tau, APN and IGF-1, and enhance the neurobehavioral and intellectual development, which has a certain clinical application value.

Key words: Citicoline Injection; Oxiracetam Injection; neonatal hypoxic ischemic encephalopathy; neurological function; intellectual behavior; serological index

新生儿缺血缺氧性脑病是致使我国新生儿死亡和严重神经系统后遗症的主要原因,是指围产期窒息而导致脑的缺氧缺血性损害,临床表现以中枢神经系统异常为主,存活的患儿中约 1/3 会出现程度不一的神经系统后遗症,严重影响新生儿的生存质量^[1-2]。新生儿缺血缺氧性脑病的发病机制较为复杂,及时有效的尽早干预治疗可有效避免或减轻患儿后遗症,因此临床治疗多采用综合疗法。奥拉西坦又称“促智药”,能促进磷酸碱和磷酸乙醇胺合成,为脑代谢功能促进剂,临床多用于脑损伤及其引起的神经功能缺损、记忆和智能障碍的治疗^[3]。胞二磷胆碱是一种脑细胞赋活剂和脑保护剂,可从多方位对新生儿缺血缺氧性脑病的发病环节进行阻断,在改善脑组织代谢、脑循环和促进大脑功能恢复中具有重要作用^[4]。鉴于此,本研究选取海安市人民医院收治的 100 例缺血缺氧性脑病患儿采用奥拉西坦注射液联合胞二磷胆碱注射液进行治疗,取得了预期效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 9 月—2018 年 10 月海安市人民医院收治的缺血缺氧性脑病患儿 100 例纳入此次研究范围,均符合中华医学会制定的诊断标准^[5],男 56 例,女 44 例,胎龄 38~42 周,平均 (38.52 ± 2.44) 周,体质量 1 850~4 800 g,患儿家属知情并自愿签订知情协议书。

排除标准:(1) 宫内感染、先天畸形者;(2) 心脑、肝、肾等器官发育不良者;(3) 新生儿母亲合并妊娠期并发症者;(4) 电解质紊乱、颅内出血和产伤等原因引起的抽搐。

1.2 分组和治疗方法

采用数字表法将所有患儿随机分为对照组和治疗组,每组各 50 例。其中对照组男 29 例,女 21 例;胎龄 38~41 周,平均 (38.02 ± 2.24) 周;Apgar 评分 (4.54 ± 1.65) 分;病情分级:轻度、中度、重度分别有 13、30、7 例。治疗组男 27 例,女 23 例;

胎龄 38~42 周,平均 (38.31 ± 2.07) 周;Apgar 评分 (4.38 ± 1.57) 分;病情分级:轻度、中度、重度分别有 15、27、8 例。两组患儿的性别、胎龄等一般资料对比差异无统计学意义,具有可比性。

所有患儿均给予常规控制惊厥、低流量氧疗、纠正水电解质酸碱失衡、降低颅内压和消除脑干症状等对症治疗。对照组静脉滴注奥拉西坦注射液(广东世信药业有限公司生产,规格 5 mL:1.0 g,产品批号 20160518、20171019),1 g 加入到 5%葡萄糖注射液 50 mL 中,1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注胞二磷胆碱注射液(吉林百年汉克制药有限公司生产,规格 2 mL:0.25 g,产品批号 201606804、20171210),1 mL 加入到 10%葡萄糖注射液 30 mL 中,1 次/d。两组患儿均持续治疗 2 周后对临床疗效进行比较。

1.3 临床疗效判定标准^[6]

治愈:一般状态好,神经症状、体征消失;意识清楚,无后遗症;好转:治一般情况好转,即肌张力未完全恢复;神经症状或体征未完全消失或遗留有后遗症;无效:未达到以上治疗标准者。

总有效率 = (治愈 + 好转) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 血清学指标 采集患儿外周静脉血 5 mL,常温离心静置后,取上清液待用。采用酶联免疫吸附剂(ELISA)法检测基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、Tau 蛋白(Tau)、脂联素(APN)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平,试剂盒均由南京建成生物科技有限公司提供。

1.4.2 智力发育情况 治疗后 90 d 进行随访,用智力发育指数(MDI)、运动发育指数(PDI)表示智力发育情况, ≥ 130 为优秀,115~129 为中上,85~114 为中等,70~84 为中下, ≤ 69 为发育迟滞。早产胎龄不足,低出生体质量患儿进行 Bayley 发育测试评估时按校正年龄前后分别计算 MDI、PDI^[6]。

1.4.3 新生儿神经行为(NABA) 新生儿 20 项行为神经测查分为 5 个部分,即行为能力(6 项)、被

动肌张力(4项)、动肌张力(4项)、原始反射(3项)、一般估价(3项)。每项评分为3个分度,即0、1、2分,满分为40分,35分以下为异常^[7]。

1.5 不良反应观察

比较两组患者在治疗期间呼吸、脉搏、血压情况,是否出现血压下降、失眠、发热和皮疹。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行处理分析,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组治愈 11 例,好转 25 例,总有效率为 72.0%;治疗组治愈 29 例,好转 16 例,总

有效率为 90.0%,两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组血清学指标变化比较

治疗后,两组患儿血清 MMP-9 和 Tau 水平均明显降低,APN 和 IGF-1 水平均明显增高,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组血清学指标明显优于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患儿神经行为评分比较

治疗后,两组患儿 NBNA 评分较治疗前显著提高,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组 NBNA 评分明显高于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	11	25	14	72.0
治疗	50	29	16	5	90.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

Table 2 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	观察时间	MMP-9/(ng L ⁻¹)	Tau/(ng L ⁻¹)	APN/(mg L ⁻¹)	IGF-1/(mg L ⁻¹)
对照	治疗前	38.05 ± 7.32	7.89 ± 2.20	22.67 ± 3.41	31.56 ± 5.61
	治疗后	28.54 ± 4.63*	3.21 ± 0.65*	31.20 ± 5.29*	61.57 ± 8.34*
治疗	治疗前	37.85 ± 6.85	7.85 ± 2.38	22.71 ± 3.38	34.62 ± 4.71
	治疗后	21.65 ± 4.76*▲	1.15 ± 0.47*▲	39.66 ± 6.57*▲	77.04 ± 8.87*▲

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 NBNA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

Table 3 Comparison on NBNA scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	观察时间	NBNA 评分
对照	治疗前	19.61 ± 3.22
	治疗后	30.26 ± 3.58*
治疗	治疗前	19.43 ± 2.98
	治疗后	37.91 ± 3.59*▲

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 两组患儿智力行情况评分比较

治疗后 90 d 进行随访,两组患儿 PDI 评分和 MDI 评分较治疗前显著提高,同组治疗前后比较差

异有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组 PDI 评分和 MDI 评分明显高于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组 PDI 和 MDI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

Table 4 Comparison on PDI scores and MDI scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	观察时间	PDI 评分	MDI 评分
对照	治疗前	69.48 ± 5.37	71.25 ± 5.07
	治疗后	75.58 ± 8.27*	74.82 ± 8.56*
治疗	治疗前	70.02 ± 5.31	70.69 ± 5.38
	治疗后	81.75 ± 9.42*▲	86.60 ± 9.24*▲

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

2.5 两组不良反应比较

两组患者在治疗过程中呼吸、脉搏、血压均正常,没有出现波动。对照组出现发热1例,皮疹1例,治疗组出现皮疹1例,患者停药后即消失,两组不良反应发生率无统计学差异。

3 讨论

缺氧缺血性脑病是指围产儿因宫内窒息或出生后多种心肺疾病引起的脑严重缺血缺氧性损害。新生儿缺血缺氧性脑病主要指严重窒息的足月新生儿。其脑组织以水肿、软化和坏死出血为主要病变,临床上病情重、病死率和致残率高。可发生多种永久性神经功能缺陷,如智力低下、痉挛性瘫痪和癫痫等^[9]。

新生儿缺血缺氧性脑病患儿的的治疗,除了常规的控制惊厥、降低颅内压等,还应给予促进神经细胞生长的药物支持,从而保障脑的灌注和营养,改善脑循环,预防继发性脑损伤的发生和促进神经细胞修复,是减少神经系统后遗症的关键^[10]。奥拉西坦为小分子物质,极易透过血脑屏障,作用于大脑皮质和海马区,具有选择性激活、保护和促进神经细胞功能恢复的作用。奥拉西坦通过增加磷脂、蛋白质和核糖核酸(RNA)的合成,提高星形胶质细胞内三磷酸腺苷(ATP)的含量,改善大脑物质代谢和能量代谢^[11]。穆国军等^[12]研究显示,奥拉西坦可增加脑血流量,降低脑缺血再灌注损伤,改善神经营养代谢的神经元的可塑性,利于受损神经功能的修复。胞二磷胆碱既是核酸衍生物又是卵磷脂合成的主要辅酶。它通过促进脑必需物质卵磷脂的合成,达到稳定细胞膜、改善脑功能的作用;可维持大脑皮层的生理兴奋性,促苏醒并保持清醒状态。同时还能调节脑血管运动能力,增强脑血管的张力,降低脑血管阻力,使脑血管呈适度的舒张状态,改善脑的血液循环。另外可增强脑干网状结构上行激活系统的功能,经静脉用药后,可增加脑血流量,改善组织代谢^[13]。本研究结果表明,治疗组的治疗总有效率为90.0%,较对照组的72.0%差异具有统计学意义($P<0.05$),表明联合用药可显著提高临床疗效。

MMP-9在缺血性脑血管病的发生、发展、转归等各个环节均起着重要作用,MMP-9浓度增高和活性增强与动脉粥样硬化的发生发展以及脑血管意外的发生密切相关^[14]。Tau是参与脑组织中细胞微管结构、轴突细胞骨架结构形成的重要蛋白,外界暴

力对脑组织的损伤会造成Tau大量释放进入细胞外的间隙,进而通过脑脊液、损伤的血脑屏障进入血液循环^[15]。APN是脂肪细胞分泌的一种脂肪细胞因子,对胎儿的生长发育具有促进作用,可促进血管内皮舒张和一氧化氮(NO)的增加,从而有利于脑部血流量的增加^[16]。IGF-1作为一种应用神经的调节因子,在神经系统的增殖、分化和神经功能的调控方面具有积极作用^[17]。本研究结果表明,治疗前后两组患儿血清MMP-9和Tau水平明显降低,APN和IGF-1水平明显增高,比较差异具有统计学意义($P<0.05$),提示联合用药较单独用药更能保护血管内皮、神经元,对于改善脑代谢、缺血缺氧状态具有积极意义。而治疗后治疗组在NBNA、MDI和PDI评分上均显著高于对照组,提示联合用药可有效改善新生儿缺血缺氧性脑病患儿的神经功能和智力行为。

综上所述,胞二磷胆碱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,可改善血清MMP-9、Tau、APN和IGF-1水平,提升患儿神经行为和智力发育情况,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 杨丽兰. 新生儿缺血缺氧性脑病治疗进展 [J]. 中国保健营养, 2014, 24(2): 558-559.
- [2] 董书宇, 周超, 张倩, 等. 新生儿缺血缺氧性脑病治疗进展 [J]. 解剖科学进展, 2017, 23(5): 514-517.
- [3] 齐洪武, 王政刚, 程建业. 促智药奥拉西坦的研究进展 [J]. 实用医院临床杂志, 2010, 7(5): 147-150.
- [4] 王建国. 胞二磷胆碱对新生儿缺氧缺血性脑病神经行为的影响分析 [J]. 中国医药导报, 2011, 8(18): 51-52.
- [5] 中华医学会儿科学分会新生儿组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准 [J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 43(8): 584.
- [6] 秦伟, 冉霓, 衣明纪, 等. 早产低出生体重婴幼儿智力和运动发育纵向随访研究 [J]. 中国儿童保健杂志, 2012, 20(1): 23-25.
- [7] 鲍秀兰. 新生儿行为能力和测查方法 [J]. 实用诊断与治疗杂志, 2003, 17(6): 441-443.
- [8] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第2版. 北京: 人民军医出版社, 1998: 251-252.
- [9] 丁小青. 新生儿缺氧缺血性脑病的治疗进展 [J]. 中国医药导报, 2006, 3(23): 18-19.
- [10] 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.

- [11] 李建伟, 杨东军, 陈旭义. 奥拉西坦对颅脑损伤大鼠的保护作用 [J]. 中国应用生理学杂志, 2013, 29(4): 298-300.
- [12] 穆国军, 刘帅君, 董玉玲, 等. 奥拉西坦对新生大鼠缺氧缺血性脑病中 SDF-1 蛋白表达的影响 [J]. 中国保健营养, 2016, 26(14): 110-111.
- [13] 王建国. 胞二磷胆碱对新生儿缺氧缺血性脑病神经行为的影响分析 [J]. 中国医药导报, 2014, 34(1): 131-132.
- [14] 秦爱华, 张莹莹. 缺氧缺血性脑病新生儿血清 MMP-9 和 TNF- α 水平变化及意义 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(9): 28-29.
- [15] 彭伟, 任民. 脑外伤患者血清中 Tau、8-iso-PGF2 α 含量与神经损伤及氧化应激程度的相关性 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(16): 2285-2288.
- [16] 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.
- [17] 杜雨欣, 李经伦. IGF-1 与缺血缺氧性脑病 [J]. 西南军医, 2015, 17(1): 68-70.