

鼠神经生长因子联合神经节苷脂治疗新生儿脑损伤的临床研究

李林琛, 朱登纳, 夏冰, 牛国辉*

郑州大学第三附属医院 儿童康复科, 河南 郑州 450000

摘要: 目的 探讨注射用鼠神经生长因子联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液治疗新生儿脑损伤的临床疗效。方法 选取2017年1月—2018年3月郑州大学第三附属医院收治的脑损伤患儿178例为研究对象, 根据治疗方案分为对照组(98例)和治疗组(80例)。对照组静脉输注单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液, 20 mg/次, 1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上肌内注射注射用鼠神经生长因子, 18 μ g 加入到生理盐水2 mL中, 1次/d。两组均治疗10 d后停用20 d, 30 d为1个疗程, 连续治疗3个疗程。观察两组的临床疗效, 比较两组的神经损伤指标、脑干听觉诱发电位和智力情况。结果 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为83.67%、93.75%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组神经元特异性烯醇化酶(NSE)、髓鞘碱性蛋白(MBP)、S100 β 蛋白水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组神经损伤指标明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组潜伏期(PL)、峰间期(IPL)各级均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组脑干听觉诱发电位指标明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗3月后, 两组盖泽尔发育量表适应性发育商(DQ)评分均明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组DQ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 注射用鼠神经生长因子联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液治疗新生儿脑损伤具有较好的临床疗效, 能改善其智力和神经损伤程度, 并缩短患儿脑干听觉诱发电位时长, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用鼠神经生长因子; 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液; 新生儿脑损伤; 脑干听觉诱发电位; DQ评分

中图分类号: R971; R985

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)03-0761-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.03.040

Clinical study on mouse nerve growth factor combined with ganglioside in treatment of neonatal brain injury

LI Lin-chen, ZHU Deng-na, XIA Bing, NIU Guo-hui

Department of Child Rehabilitation, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effects of mouse nerve growth factor combined with ganglioside in treatment of neonatal brain injury. **Methods** Children (178 cases) with brain injury in the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2017 to March 2018 were randomly divided into the control group (98 cases) and the treatment group (80 cases). Children in the control group were iv administered with Monosialotetrahexosylganglioside Sodium Injection, 20 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were intramuscular injection administered with Mouse Nerve Growth Factor for injection on the basis of the control group, 18 μ g added into normal saline 2 mL, once daily. Patients in two groups were discontinued for 20 d after treatment for 10 d. A course of treatment had 30 d, and patients in two groups were treated for 3 courses. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and nerve injury indexes, brainstem auditory evoked potential, and intelligence condition in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 83.67% and 93.75%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of NSE, MBP, S100 β in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the grades of PL and IPL in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant

收稿日期: 2018-12-27

作者简介: 李林琛(1985—), 男, 河南鲁山人, 主治医师, 硕士, 研究方向为儿童神经康复。E-mail: lilinchen0816@163.com

*通信作者 牛国辉, 男, 副主任医师, 擅长小儿神经系统疾病的康复治疗。

difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the DQ scores in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the DQ scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Mouse nerve growth factor combined with ganglioside has clinical curative effect in treatment of neonatal brain injury, can improve the intelligence and nerve injury, and shorten the duration of brainstem auditory evoked potentials in children, which has a certain clinical application value.

Key words: Mouse Nerve Growth Factor for injection; Monosialotetrahexosylganglioside Sodium Injection; neonatal brain injury; brainstem auditory evoked potential; DQ score

婴儿脑损伤是指由于产前、产时和（或）出生后各种病理因素导致的不同程度的脑缺血和（或）出血性损害，严重者可导致远期神经系统后遗症发生甚至死亡^[1]。相关研究显示，新生儿缺氧缺血性脑损伤患儿即使存活，约 40% 的患儿可能留有不同类型和程度的远期后遗症，成为危害我国儿童生活质量的重要疾病之一^[2]。因此，婴儿处于脑神经发育期时，早期确诊并予以及时的干预措施对脑损伤患儿十分重要。神经节苷脂是脑神经再生发育的必需物质，可通过多种机制改善脑供血、降低血液黏度，显著促进神经功能的改善，在多种脑损伤疾病中应用广泛^[3]。研究表明，神经节苷脂联合鼠神经生长因子有利于改善脑损伤早产儿的临床疗效^[4]。本研究选取郑州大学第三附属医院收治的 178 例脑损伤患儿为研究对象，探究注射用鼠神经生长因子联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液治疗婴儿脑损伤的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月—2018 年 3 月郑州大学第三附属医院收治的脑损伤患儿 178 例为研究对象。其中男 120 例，女 58 例，年龄 1~12 个月、平均年龄（10.65±3.10）个月，损伤原因：缺血缺氧性脑病 53 例、宫内窘迫 50 例、颅内出血 33 例、早产儿 28 例、高胆红素血症 9 例、其他 5 例。本研究经医院伦理委员会审核通过，患者监护人均知情同意。

纳入标准：影像学检查确诊脑损伤诊断者，且经脑干听觉诱发电位检查确诊听力损伤者；年龄 0~12 个月者。

排除标准：遗传、脑发育畸形者；代谢性疾病、视觉障碍者；原发癫痫者。

1.2 分组和治疗方法

根据治疗方案分为对照组（98 例）和治疗组（80 例）。对照组男 67 例，女 31 例；年龄 1~12 个月，平均月龄（10.69±2.20）个月；损伤原因：缺血缺氧性脑病 30 例，宫内窘迫 28 例，颅内出血 18 例，

早产儿 15 例，高胆红素血症 5 例，其他 2 例。治疗组男 53 例，女 27 例；年龄 1~12 个月，平均月龄（10.59±3.28）个月；损伤原因：缺血缺氧性脑病 23 例，宫内窘迫 22 例，颅内出血 15 例，早产儿 13 例，高胆红素血症 4 例，其他 3 例。两组一般资料比较差异无统计学意义，具有可比性。

两组患儿均予以对症治疗。对照组静脉输注单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液（吉林英联生物制药有限公司生产，规格 2 mL：20 mg，产品批号 5020021 FN、20168808、20170321），20 mg/次，1 次/d。治疗组在对照组的基础上肌内注射注射用鼠神经生长因子（未名生物医药有限公司生产，规格 18 μg（9 000U）/瓶，产品批号 201506047、20160303、20160407），18 μg 加入到生理盐水 2 mL 中，1 次/d。两组患儿均连续治疗 10 d 后停用 20 d，30 d 为 1 个疗程，连续治疗 3 个疗程。

1.3 临床疗效评价标准

新生儿神经行为评分表（NBNA）包括行为能力（对光习惯形成、对声音习惯形成、对格格声反应、对说话的脸反应、对红球反应、安慰）、被动肌张力（围巾征、前臂弹回、腮窝角、下肢弹回）、主动肌张力（颈屈伸肌主动收缩、手握持、牵拉反应、支持反应直立位）、原始反射（踏步或放置、拥抱反射、吮吸反射）、一般评估（觉醒度、哭、活动度）4 个部分，共 20 个条目，每个条目根据患儿反应程度得分 0~2 分^[5]。

临床疗效标准根据患者症状体征改善情况和 NBNA 评分评估患儿治疗效果^[6-7]。显效：患儿临床症状体征基本恢复正常，NABA 评分提高≥15 分。有效：患儿临床症状体征减轻，NBNA 评分提高 5~14 分。无效：临床症状体征及 NBNA 评分无变化或加重。

总有效率 = （显效 + 有效）/ 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 脑干听觉诱发电位 使用丹麦 MADSEN 公司生产的脑干听觉诱发电位仪检测脑干听觉诱发电

位,记录患儿潜伏期(PL)和峰间期(IPL)情况。

1.4.2 神经损伤指标 在治疗前后采集患儿外周静脉血,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定神经元特异性烯醇化酶(NSE)、髓鞘碱性蛋白(MBP)、S100 β 水平。

1.4.3 智力情况 盖泽尔发育量表适应性发育商(DQ)包括运动、适应性行为、语言、个人-社交行为4个领域、共63个条目,根据量表得分测算患儿DQ^[8]。

1.5 不良反应观察

观察两组患儿的药物不良反应情况。

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验(组间对比行独立 t 检验,组内治疗前后对比行配对 t 检验),计数数据以例数表示,行 χ^2 检验或秩和检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效30例,有效52例,总有效率为83.67%;治疗组显效33例,有效42例,总有效率为93.75%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组神经损伤指标比较

治疗后,两组NSE、MBP、S100 β 水平均显著下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组神经损伤指标水平明显低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组脑干听觉诱发电位比较

治疗后,两组PL、IPL各级均显著下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组脑干听觉诱发电位各级明显低于对照组,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	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	98	30	52	16	83.67
治疗	80	33	42	5	93.75*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组神经损伤指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on nerve injury indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NSE/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	MBP/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	S100 β /($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	98	治疗前	19.28 \pm 3.40	2.83 \pm 0.53	0.93 \pm 0.18
		治疗后	11.23 \pm 2.30*	2.07 \pm 0.43*	0.49 \pm 0.10*
治疗	80	治疗前	19.95 \pm 3.35	2.85 \pm 0.59	0.94 \pm 0.16
		治疗后	8.31 \pm 1.87* \blacktriangle	1.61 \pm 0.31* \blacktriangle	0.31 \pm 0.08* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组脑干听觉诱发电位比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on brainstem auditory evoked potential between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PL/ms			IPL/ms		
			I级	III级	IV级	I~II级	III~IV级	I~IV级
对照	98	治疗前	2.59 \pm 0.15	5.64 \pm 0.16	8.19 \pm 0.59	2.89 \pm 0.47	2.56 \pm 0.24	5.58 \pm 0.41
		治疗后	2.42 \pm 0.16*	5.44 \pm 0.15*	7.64 \pm 0.37*	2.71 \pm 0.35*	2.48 \pm 0.21*	5.42 \pm 0.34*
治疗	80	治疗前	2.58 \pm 0.17	5.61 \pm 0.19	8.24 \pm 0.53	2.95 \pm 0.35	2.57 \pm 0.28	5.53 \pm 0.38
		治疗后	2.37 \pm 0.15* \blacktriangle	5.28 \pm 0.17* \blacktriangle	7.51 \pm 0.33* \blacktriangle	2.60 \pm 0.24* \blacktriangle	2.37 \pm 0.25* \blacktriangle	5.30 \pm 0.31* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组智力情况比较

治疗 3 月后, 两组 DQ 评分均明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 DQ 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 两组智力情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on intelligence condition between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	DQ 评分
对照	98	治疗前	55.59 ± 13.43
		治疗 3 月后	69.49 ± 9.68*
治疗	80	治疗前	57.02 ± 12.88
		治疗 3 月后	74.49 ± 10.89*▲

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

在治疗过程中, 对照组出现 1 例局部皮疹, 不良反应发生率为 1.02%; 治疗组出现 1 例局部皮疹、1 例注射部位疼痛, 不良反应发生率为 2.50%; 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

近年来随着医疗技术和围产期保健的发展, 婴幼儿存活率逐渐上升, 脑损伤等急危重症婴幼儿患病率也随之上升。有学者指出, 缺血缺氧是导致儿童脑损伤的直接原因, 且不同脑缺血期主要病理生理改变有所差异, 联合应用多种作用于缺血级联反应不同环节的脑保护可有效增加儿童脑损伤救治效果^[9]。神经节苷脂和鼠神经生长因子均是临床常用脑保护药物, 使用鼠神经生长因子联合神经节苷脂治疗高血压性脑出血可有效减轻神经功能损伤, 提高患者生活质量^[10]。唐国红等^[11]也使用该联合方案在新生儿缺血缺氧性脑病治疗中获得良好效果, 可有效加速患儿脑组织功能修复, 减少后遗症。故本研究探讨其在多种不同病因脑损伤患儿中的效果, 以期推广应用提高有效依据。

脑损伤生物标志物在临床应用广泛, 有助于医师评估病情, 并对脑损伤患儿进行早期干预。NSE 主要存在于神经组织中, 占脑内全部可溶性蛋白的 1.5%~3.0%, 可因神经细胞损伤释放, 其浓度同损伤程度呈正相关^[12]。MBP 是神经髓鞘的重要组成蛋白, 对神经系统具有高度特异性, 当脑损伤累及神经髓鞘时, 患儿血清 MBP 含量上升^[13]。S100 β 蛋

白主要富集于中枢神经系统的星形胶质细胞和垂体前叶细胞中, 高表达 S100 β 可导致星形胶质细胞释放有神经毒性的一氧化氮, 加重氧化应激反应^[14]。本研究结果显示, 治疗后治疗组 NSE、MBP、S100 β 水平均低于对照组, 这说明鼠神经生长因子联合神经节苷脂在减轻患儿神经损伤中效果更显著。

鼠神经生长因子对神经的保护机制主要包括抗氧化自由基、抗氧化的作用, 通过拮抗兴奋性氨基酸的神经毒性, 从而保护神经细胞, 通过稳定细胞内钙离子的水平^[15]。神经节苷脂是一种内源性神经营养因子增强剂, 通过改善细胞膜酶活性降低神经细胞水肿, 促进神经细胞相关蛋白的合成, 刺激内源性 NGF 的产生, 共同发挥神经细胞保护作用, 促进神经细胞再生^[16]。动物实验证明, 神经节苷脂和鼠神经因子间具有复杂的生物学作用, 可以协同明显促进神经的再生行为, 故联合方案降低神经损伤效果更佳^[17]。

有研究显示, 在新生儿期和纠正胎龄 2~6 个月婴儿持续的 I~III、I~IV 波间期延长可以预测 1 岁的大运动发育, 阳性预测值可达 83%, 特异度 94.7%^[18], 在高危脑损伤患儿早期诊断和治疗均有较高应用价值。本研究对比两组患儿治疗前后 DQ 数据也发现, 治疗后治疗组 DQ 评分高于对照组, 这说明鼠神经生长因子联合神经节苷脂方案能降低神经损伤、促进神经再生并促进脑损伤患儿智力改善。神经细胞的损伤会造成电生理的改变, 脑干听觉诱发电位能够评价神经细胞的电生理情况, 脑干听觉诱发电位反映的是外耳至脑干神经传导通路的功能^[19]。本研究数据显示, 治疗后治疗组患儿 PL、IPL 均短于对照组, 这说明鼠神经生长因子联合方案也有利于改善患儿脑干听觉诱发电位, 与上述结论保持一致。

综上所述, 注射用鼠神经生长因子联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液治疗新生儿脑损伤具有较好的临床疗效, 能改善其智力和神经损伤程度, 并缩短患儿脑干听觉诱发电位时长, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 邹林霞, 蒙丹华, 陈维华, 等. 新生儿脑损伤相关因素分析 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(18): 3763-3765.
- [2] 张渊韬, 姜泓, 李兴珍, 等. 新生儿缺氧缺血性脑损伤保护性策略研究进展 [J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(11): 1002-1006.

- [3] 陈爽花, 戴玉璇. 神经节苷脂联合丹参注射液在新生儿缺氧缺血性脑病治疗中的应用价值 [J]. 中华全科医学, 2016, 14(2): 254-255.
- [4] 周 蕾, 蔡 勇, 梁少珍, 等. 神经节苷脂联合鼠神经生长因子对早产儿脑损伤后血清神经损伤标志物的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(5): 524-527.
- [5] 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.
- [6] 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: 145-153.
- [7] 新生儿行为神经协作组. 应用 20 项新生儿行为神经测定预测窒息儿的预后 [J]. 中华儿科杂志, 1994, 32(4): 210-212.
- [8] Good C V. Developmental diagnosis: normal and abnormal child development, clinical methods and practical applications by arnold l. gesell; catherine s. amatruda [J]. *J Am Med Assoc*, 1942, 118(3): 259-259.
- [9] 陆文峰, 唐 蔚, 姚宝珍. 儿童脑损伤病因及脑保护治疗的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(4): 117-120.
- [10] 管来顺, 杜工亮, 胡 炜, 等. 神经节苷脂与鼠神经生长因子联合应用对高血压性脑出血患者神经功能、生活质量及实验室指标的影响 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2017, 25(9): 557-561.
- [11] 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.
- [12] 张江波, 束汉生. 神经元特异性烯醇化酶在儿科神经损伤中的研究进展 [J]. 海南医学, 2016, 27(2): 272-275.
- [13] 裘艳梅, 侯洪涛, 王 炜, 等. 血清髓鞘碱性蛋白、S100 B 及血气分析在早产儿脑损伤早期诊断中的价值 [J]. 实用医学杂志, 2017, 33(8): 1306-1309.
- [14] 邱 洁. 新生儿脑损伤生物学标志物研究进展 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(2): 91-95.
- [15] 黄 锐, 赵 颖, 王玉忠. 鼠神经生长因子穴位注射治疗脑损伤综合征合并听力损伤的研究 [J]. 中国临床研究, 2017, 30(5): 642-644.
- [16] 梅笑寒. 神经节苷脂和神经生长因子治疗小儿脑损伤的效果比较 [J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11(6): 553-554.
- [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, 13(24): 45-50.
- [18] 王小燕, 汪 鸿, 赵职卫. 脑干听觉诱发电位在高危儿脑损伤的动态监测 [J]. 中国儿童保健杂志, 2018, 26(7): 751-753.
- [19] 郭异珍. 早产儿的脑干听觉诱发电位的特征、规律及在听力筛查中的作用 [J]. 中华儿科杂志, 1996, 34(3): 174-176.