

还原型谷胱甘肽联合盐酸纳洛酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病的效果观察

王瑞娟

安阳市中医院 儿科, 河南 安阳 455000

摘要: **目的** 探讨还原型谷胱甘肽联合注射用盐酸纳洛酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床效果。**方法** 选取2015年6月—2018年6月在安阳市中医院就诊的60例新生儿缺氧缺血性脑病患儿为研究对象,随机分为观察组(30例)和对照组(30例)。对照组给予患儿静脉滴注注射用盐酸纳洛酮0.02 mg/kg, 1次/d。观察组在对照组基础上给予患儿还原型谷胱甘肽, 20 mg加入20 mL 5%葡萄糖注射液中静脉滴注, 1次/d。两组均治疗14 d。观察两组患者的临床疗效,对比两组临床症状消失时间、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平和新生儿行为神经测定(NBNA)评分以及不良反应发生情况。**结果** 与对照组总有效率73.33%比较,观察组总有效率96.67%显著升高($P<0.05$)。治疗后,观察组肌张力、意识障碍和惊厥消失时间均显著短于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组NSE水平均较治疗前显著降低,NBNA评分均较治疗前显著升高($P<0.05$);治疗后,观察组NSE水平和NBNA评分改善显著优于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率分别为13.33%、6.67%,两组比较差异无统计学意义。**结论** 还原型谷胱甘肽联合注射用盐酸纳洛酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病效果显著,值得临床推广。

关键词: 还原型谷胱甘肽; 注射用盐酸纳洛酮; 新生儿缺氧缺血性脑病; 神经元特异性烯醇化酶

中图分类号: R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2019)09-1831-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.09.024

Effect of reduced glutathione combined with naloxone hydrochloride in treatment of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy

WANG Ruijuan

Department of Paediatrics, Anyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Anyang 455000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of reduced glutathione combined with Naloxone Hydrochloride for Injection in treatment of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. **Methods** 60 cases of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in Anyang Hospital of Traditional Chinese Medicine from June 2015 to June 2018 were randomly divided into observation (30 cases) and control group (30 cases). Children in the control group iv administered with Naloxone Hydrochloride for Injection, 0.02 mg/kg, once daily. Children in the observation group were iv administered with reduced glutathione, 20 mg added into 5% Glucose Injection 20 mL, once daily. Children in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the disappearance time of clinical symptoms, NSE, NBNA score, and adverse reactions in two groups were compared. **Results** The total effective rate of observation group was 96.67%, which were higher than 73.33% of control group ($P<0.05$). After treatment, the time of muscle tension, disturbance of consciousness and convulsion disappeared in the observation group were significantly shorter than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the level of NSE in two group was significantly decreased, but the NBNA score was increased ($P<0.05$). After treatment, the changes of NSE and NBNA scores in the observation group were significantly better than those in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in two groups were 13.33% and 6.67%, there was no significant difference between two groups. **Conclusion** Reduced glutathione combined with Naloxone Hydrochloride for Injection in treatment of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy has good effect, which is worthy of clinical promotion.

Key words: Reduced glutathione; Naloxone Hydrochloride for Injection; neonatal hypoxic ischemic encephalopathy; NSE

新生儿缺氧缺血性脑病是因围产期窒息导致的脑缺氧缺血性损害,是新生儿常见的神经损伤疾病之一,以神经细胞的水肿和坏死等表现为主,并同时伴有颅内出血,严重者可造成永久性神经损

收稿日期: 2019-01-28

第一作者: 王瑞娟(1981—),女,河南汤阴人,本科,主治医师,研究方向为新生儿和儿童重症医学。Tel: 13460945383 E-mail:

wangruijuan_1981@163.com

害,发病率可达0.2%~0.4%^[1-3]。研究显示,中、轻度新生儿缺氧缺血性脑病对患儿智力发育产生严重影响^[4]。积极而有效地治疗将对病情的控制以及预后具有重要作用。修复神经细胞、改善脑循环是治疗新生儿缺氧缺血性脑病的关键^[5]。纳洛酮为阿片受体拮抗剂,临床上用于新生儿缺氧缺血性脑病的治疗。还原型谷胱甘肽可改善脑部功能,降低神经细胞损伤^[6]。本研究对就诊于安阳市中医院的新生儿缺氧缺血性脑病患者应用上述两种药物联合治疗,有效改善了患儿临床症状并抑制了病情发展。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年6月—2018年6月在安阳市中医院就诊的60例缺氧缺血性脑病患者作为研究对象,随机分为观察组(30例)和对照组(30例)。其中观察组男17例,女13例;胎龄37~40周,平均胎龄(38.41±1.02)周。对照组男16例,女14例;胎龄37~41周,平均胎龄(39.12±0.81)周。两组一般资料具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)患儿属首次发病,且未接受治疗;(2)符合HIE诊断标准;(3)监护人知情同意本研究。

排除标准:(1)颅内出血患儿;(2)对盐酸纳洛酮和还原型谷胱甘肽有过敏反应的患儿;(3)遗传性、中毒性、代谢性脑病患者;(4)严重感染患儿;(5)贫血患儿;(6)低血糖患儿;(7)伴肺、肾、肝、心等功能严重异常者。

1.3 治疗方法

对照组给予患儿静脉滴注注射用盐酸纳洛酮(国药一心制药有限公司,国药准字H20060741,规格0.8 mg,生产批号1503012、1601012、1703041、1706051),0.02 mg/kg,1次/d。观察组在对照组基础上给予患儿还原型谷胱甘肽(昆明积大制药股份有限公司,重庆药友制药有限责任公司,国药准字:H20030427、H19991067,规格0.6 g,生产批号1603255、1303255、1703255、17231230),20 mg加入20 mL 5%葡萄糖注射液静脉滴注,1次/d。两组均治疗14 d。

1.4 疗效判定^[7]

原始反射、肌张力、吮吸恢复正常,惊厥、意识障碍等症状消失,新生儿行为神经测定(NBNA)评分提高15分及其以上判定为显效;肌张力及吸吮功能改善,存在轻微原始反射,惊厥、意识障碍等症状

明显好转,NBNA评分提高5~14分判定为有效;NBNA评分无变化甚至加重判定为无效。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

临床症状消失时间;神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平和NBNA评分;不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

数据分析采用SPSS 18.0统计学软件,计数资料(临床疗效、不良反应发生率)采用 χ^2 检验,计量资料(临床症状消失时间、NSE水平和NBNA评分)采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,观察组总有效率为96.67%,显著高于对照组的73.33%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

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	10	12	8	73.33
观察	30	14	15	1	96.67*

与对照组比较:* $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

2.2 两组临床症状消失时间比较

治疗后,观察组肌张力、意识障碍、惊厥等临床症状消失时间均显著短于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组临床症状消失时间比较

Table 2 Comparison on disappearance time of clinical symptoms between two groups

组别	n/例	肌张力消失 时间/d	意识障碍消失 时间/d	惊厥消失时 间/d
对照	30	5.21±1.95	7.54±1.61	6.45±1.35
观察	30	3.52±1.78*	6.21±1.85*	5.21±1.26*

与对照组比较:* $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

2.3 两组NSE水平和NBNA评分比较

治疗后,两组NSE水平均较治疗前显著降低,NBNA评分均较治疗前显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且观察组NSE水平和NBNA评分变化显著优于对照组,两组间差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 两组NSE水平和NBNA评分比较

Table 3 Comparison on NSE level and NBNA score between two groups

组别	n/例	NSE/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)		NBNA 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	30	18.26±6.14	8.48±2.98*	23.05±3.44	32.38±2.65*
观察	30	18.32±5.11	7.13±2.36*#	23.13±2.12	36.26±2.45*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与治疗前对照组比较: # $P < 0.05$

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

2.4 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组和观察组不良反应发生率分别为13.33%、6.67%, 两组比较差异无统计学意义, 见表4。

表4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	血压下降/例	胸闷/例	皮疹/例	总发生率/%
对照	30	1	2	1	13.33
观察	30	0	1	1	6.67

3 讨论

缺氧缺血性脑病为新生儿最常见疾病之一。维持血压、血糖、心率, 降低颅内压, 维持良好的通气和换气功能, 控制惊厥、消除脑干症状等是目前临床上治疗新生儿缺氧缺血性脑病的常用方法^[8-9]。虽然取得一定疗效, 但永久性神经损害控制情况不甚理想^[10-11]。缺氧缺血性脑病患者血浆中血管活性肠肽(VIP)及 β -内啡肽(β -EP)含量有所增高^[13]。纳洛酮应用于新生儿缺氧缺血性脑病的治疗, 其可降低VIP所致的再灌注损伤, 并使 β -EP下降, 减少神经损害^[14]。还原型谷胱甘肽能够抑制缺氧缺血性脑病患者体内形成脂质过氧化物、氧自由基, 增强其体内氧化酶的活性, 从而起到保护其脑组织作用^[15]。此外, 还原型谷胱甘肽可促进神经细胞再生, 缓解细胞水肿, 抑制病灶周边细胞凋亡, 有效避免神经元进一步损害, 并且该药物可促进心输出量增加, 使得缺氧区脑血流量及灌注压上升^[16]。

本研究中与对照组总有效率73.33%比较, 观察组总有效率96.67%显著升高($P < 0.05$), 表明还原型谷胱甘肽联合盐酸纳洛酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病效果优于单用盐酸纳洛酮。观察组肌张力、意识障碍和惊厥消失时间均显著短于对照组($P < 0.05$), 可见两种药物联合应用有助于缩短患儿临床症状消失时间。NSE水平与缺氧缺血性脑损伤呈正相关, 是评价新生儿缺氧缺血性脑病转归的客观

指标; NBNA是早期发现脑损伤和预测后遗症的敏感指标。本研究中, 治疗后观察组NSE水平和NBNA评分变化改善显著优于对照组($P < 0.05$), 说明联合用药对缺氧缺血性脑病患者脑损伤有明显的神经保护作用。此外, 本研究中观察组和对照组的不良反应发生率分别为6.67%、13.33%, 两组比较差异无统计学意义, 提示两种药物联合治疗新生儿缺氧缺血性脑病具有较好的安全性。

综上所述, 注射用盐酸纳洛酮联合还原型谷胱甘肽治疗新生儿缺氧缺血性脑病效果显著, 值得临床推广。

参考文献

- [1] Damgaard D, Bjørn M E, Steffensen M A, et al. Reduced glutathione as a physiological co-activator in the activation of peptidylarginine deiminase [J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18: 102.
- [2] 熊乐艳, 张楠, 李雪妮, 等. 基于碳纳米管负载的电催化剂高效检测还原型谷胱甘肽 [J]. 无机化学学报, 2016, 32(11): 1942-1950.
- [3] Piyarungsri K, Pusoonthornthum R. Changes in reduced glutathione, oxidized glutathione, and glutathione peroxidase in cats with naturally occurring chronic kidney disease [J]. Comp Clin Pathol, 2016, 25(3): 655-662.
- [4] 张静. 还原型谷胱甘肽联合神经节苷脂及胞二磷胆碱治疗轻中度新生儿缺氧缺血性脑病的疗效观察 [J]. 中国民康医学, 2018, 30(10): 58-60.
- [5] 张永磊. 神经节苷脂联合还原型谷胱甘肽治疗新生儿缺氧缺血性脑病效果观察 [J]. 河南医学研究, 2018, 27(9): 1623-1624.
- [6] 王贤. 多种药物联合治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床研究 [J]. 临床研究, 2018, 26(5): 78-80.
- [7] 赵香丽. 神经节苷脂联合还原型谷胱甘肽治疗新生儿缺氧缺血性脑病疗效观察 [J]. 中国农村卫生, 2017(9): 58-59.
- [8] 孙洪华. 丹参酮IIA磺酸钠联合盐酸纳洛酮对缺氧缺血性脑病患者神经系统损伤的改善研究 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2017, 9(1): 35-37.

- [9] 娄元俊, 史 华, 单海军, 等. 盐酸纳洛酮联合丹参注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床观察 [J]. 中国药房, 2016, 27(23): 3264-3266.
- [10] Russell S E, Puttick D J, Sawyer A M, et al. Nucleus accumbens AMPA receptors are necessary for morphine-withdrawal-induced negative-affective states in rats [J]. *Journal of Neuroscience*, 2016, 36(21): 5748-5762.
- [11] Xiao D, Meng F H, Dai W, et al. Design, synthesis and biological evaluation of brain-targeted thiamine disulfide prodrugs of ampakine compound LCX001 [J]. *Molecules*, 2016, 21(4): 488.
- [12] 赵庭鉴, 张佩林, 韦定敏. 神经节苷脂联合还原型谷胱甘肽治疗新生儿缺氧缺血性脑病疗效观察 [J]. 儿科药理学杂志, 2016, 22(1): 17-19.
- [13] Wang C P, Shi Y W, Tang M, et al. Isoquercetin ameliorates cerebral impairment in focal ischemia through anti-oxidative, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects in primary culture of rat hippocampal neurons and hippocampal CA1 region of rats [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(3): 2126-2142.
- [14] Souri E, Ahmadi F S, Barazandeh Tehrani M, et al. Validated spectrophotometric method for simultaneous determination of buprenorphine and naloxone in pharmaceutical dosage forms [J]. *Iran J Pharm Res*, 2017, 16(1): 112-119.
- [15] Wallace O B, Lauwers K S, Dodge J A, et al. A selective estrogen receptor modulator for the treatment of hot flashes [J]. *J Med Chem*, 2006, 49(3): 843-846.
- [16] Kwon S S, Kim J H, Jeong H U, et al. Inhibitory effects of aschantin on cytochrome P₄₅₀ and uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase enzyme activities in human liver microsomes [J]. *Molecules*, 2016, 21(5): 554.