

神经节苷脂联用纳洛酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病的循证医学研究

赵丹¹, 岑敏^{2*}, 胡东懿¹, 李艳艳¹, 朱小琴²

1. 鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)新生儿科, 湖北 黄石 435000

2. 鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)儿科, 湖北 黄石 435000

摘要: 目的 评价神经节苷脂联用纳洛酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)的有效性和安全性。方法 计算机检索PubMed、EMBASE、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库(Wanfang Database), 检索时间均从建库至2019年3月, 纳入有关神经节苷脂联用纳洛酮治疗HIE的随机对照试验(RCT), 采用RevMan 5.3软件进行统计学处理。结果 共纳入15篇RCTs, 1 116例患儿。Meta-分析显示: 与对照组比较, 试验组的临床有效率显著提高($RR=1.25$, $95\%CI=1.18\sim1.33$, $P<0.01$)、NBNA评分显著改善($MD=4.24$, $95\%CI=3.72\sim4.76$, $P<0.01$)、意识恢复时间显著减少($MD=-2.13$, $95\%CI=-2.54\sim-1.71$, $P<0.01$)、反射恢复时间显著减少($MD=-2.14$, $95\%CI=-3.31\sim-1.56$, $P<0.01$)和肌张力恢复时间显著减少($MD=-2.46$, $95\%CI=-3.99\sim-1.13$, $P<0.01$)、随访后遗症发生率显著减少($RR=0.23$, $95\%CI=0.11\sim0.46$, $P<0.01$); 按照对照组干预措施不同采用亚组分析结果基本一致。结论 神经节苷脂联用纳洛酮治疗新生儿HIE科有效改善NBNA评分, 缩短临床体征恢复时间, 减少后遗症的发生。

关键词: 神经节苷脂; 纳洛酮; 新生儿; 缺氧缺血性脑病; Meta-分析

中图分类号: R971, R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)10-2092-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.10.035

Meta-analysis of ganglioside combined with naloxone in treatment for hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) in neonatal

ZHAO Dan¹, CEN Min², HU Dongyi¹, LI Yanyan¹, ZHU Xiaoqin²

1. Department of Neonatology in Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group(Affiliated Hospital of Hubei University Technology), Huangshi,435000,China

2. Department of Pediatrics, Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group(Affiliated Hospital of Hubei University Technology), Huangshi,435000,China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of ganglioside combined with naloxone in the treatment of neonatal with hypoxic ischemic encephalopathy (HIE). **Methods** The randomized controlled trials(RCT) related to ganglioside combined with naloxone in the treatment of HIE were electronically searched PubMed,EMBASE,Cochrane library, CBM, CNKI, VIP and Wanfang Database from establishment to March 2019. Meta-analysis was performed by RevMan 5.3. **Results** Fifteen RCTs involving 1 116 infants with HIE were included. Meta-analyses showed that, compared with the control group, the treatment group of the effective rate was higher ($RR=1.25$, $95\%CI=1.18\sim1.33$, $P<0.01$), the NBNA mark was improved ($MD=4.24$, $95\%CI=3.72\sim4.76$, $P<0.01$), conscious recovery time was reduced ($MD=-2.13$, $95\%CI=-2.54\sim-1.71$, $P<0.01$), the reflex recovery time was reduced ($MD=-2.14$, $95\%CI=-3.31\sim-1.56$, $P<0.01$) and the muscle tension recovery time was reduced ($MD=-2.46$, $95\%CI=-3.99\sim-1.13$, $P<0.01$) and with lower occurrence rate of sequelae of nerve system ($RR=0.23$, $95\%CI=0.11\sim0.46$, $P<0.01$). Subgroup analysis results were basically consistent according to different interventions in the control group. **Conclusion** Ganglioside combined with naloxone in the treatment of neonatal with HIE can effectively improve NBNA score, shorten the recovery time of clinical signs and reduce the occurrence of sequelae.

Key words: Ganglioside; naloxone; neonatal; hypoxic ischemic encephalopathy; meta-analysis

收稿日期: 2019-06-12

第一作者: 赵丹,男,本科,主治医师,研究方法为新生儿常见病。Tel: 18772271194 E-mail: zhaodanxxb@163.com

*通信作者: 岑敏,女,本科,主治医师,研究方向为小儿呼吸内科。Tel: 15997136182 E-mail: cenmin1900@sina.com

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是新生儿出生时由于窒息引起的缺血缺氧性脑损伤,临床表现为精神状态差,反应迟钝,肌张力降低,拥抱反射和吸吮反射减弱,常有惊厥,呼吸不规则等^[1]。维持适当的通气和氧合,维持适当的灌流,维持适当的血糖水平,适量限制入液量、控制脑水肿和及时控制惊厥^[2]临床治疗新生儿HIE的常规方案。纳洛酮是临床常用的阿片受体竞争性拮抗药,研究显示其可有效阻断内源性阿片样物质产生的毒害作用,改善脑水肿,清除氧自由基^[3]。循证医学研究显示,纳洛酮能显著提高新生儿HIE临床疗效,提高神经行为(NBNA)评分和缩短呼吸改善、苏醒、惊厥消失和体征全部消失时间^[4]。

神经节苷脂具有神经保护作用,易穿透其血脑屏障,参与神经细胞的分化与再生,修复受损的神经细胞,改善脑缺氧后脑供血的异常,对脑缺血、脑损伤、脑缺血再灌注损伤具有明显保护作用^[5]。循证医学研究显示神经节苷脂能改善HIE患儿脑的结构及近期和远期功能,降低致残率^[6]。国内有将纳洛酮联用神经节苷脂治疗新生儿HIE的临床报道,但均为经验性的使用,尚不能肯定有效,且该药价格昂贵。因此,本文旨在系统评价纳洛酮联用神经节苷脂治疗新生儿HIE的有效性和安全性,为其临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入及排除标准

1.1.1 文献类型 国内外公开发表的临床随机对照研究(RCT),语种设定为英文和中文。

1.1.2 研究对象 经CT确诊为HIE^[2]的新生儿,其胎龄、性别、出生体质量、种族、国籍不限。

1.1.3 干预措施 对照组予以常规治疗或加用纳洛酮,试验组在对照组的基础上联用神经节苷脂。

1.1.4 结局指标 临床有效率(根据患儿意识障碍改善、临床表现和生理反射恢复时间,将显效、有效归为总有效,与无效进行比较)、治疗前后NBNA评分改善、临床症状(意识、反射和肌张力)恢复时间、后遗症发生率、不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 资料不全或者无法获得完整资料的研究;综述、评论或系统评价;重复发表研究。

1.2 文献检索策略

以“新生儿”“缺氧缺血性脑病”“纳洛酮”“神经节苷脂”“随机对照研究”为中文检索词,以“infant”“neonatal”“hypoxic ischemic

encephalopathy (HIE)”“naloxone”“ganglioside”“randomized controlled study”为英文检索词,采用主题词与自由词结合的检索方法,检索PubMed、EMbase、Cochrane library、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库(Wanfang Database),检索时间均为自建库—2019年3月。同时手工检索儿科学相关会议论文、引文追溯。

1.3 文献筛选、有效数据提取及文献质量评价

由2名研究者独立双盲进行文献筛选,依次通过阅读文献题目、摘要和全文,按照文献纳入及排除标准进行层层筛选。纳入研究的文献按照Cochrane评价手册^[7]推荐的随机序列的产生;分配隐藏;盲法的实施;结局资料的完整性(是否描述退出、失访);选择性报告;其他偏倚来源等7个方面进行质量评价。用自制EXCEL表提取纳入文献的如下数据:纳入研究的作者、文献发表年份、研究对象、干预措施、对照措施、对照组和观察组例数、检测结局指标等数值进行整理。遇到分歧时讨论解决或由第三者判断。

1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Revman 5.3软件进行统计分析。采用 χ^2 检验分析统计学异质性,同时采用 I^2 对异质性进行定量分析,如 $I^2 < 50\%$,表明各亚组间无显著异质性,各亚组间可以合并分析,采用固定效应模型(Fixed effect model, FE)进行统计学评价;如 $I^2 \geq 50\%$,表明各亚组间存在显著异质性,采用随机效应模型(Random effect model, RE)分析统计学分析。对于连续性变量,采用加权均数差(mean difference, MD)作为疗效分析统计量;对于二分类变量,采用比值比(Risk ratio, RR)作为效应量,各统计量均以95%CI表示。

2 结果

2.1 检索结果及纳入文献基本特征

共检出563篇文献,去重后余324篇,通过阅读标题与摘要,排除不符合标准177篇,阅读全文后排除47篇,最终纳入15篇文献研究,均为中文文献,共涉及1116名患儿,对照组551例,试验组565例。在干预措施上,对照组有7篇^[10,14-16,18,20-21]为等常规治疗,8篇^[8-9,11-13,17,19,22]为常规治疗加用纳洛酮,试验组均为在常规治疗的基础上采用纳洛酮联用神经节苷脂。纳入文献研究的基本特征见表1。

2.2 纳入文献质量评价

纳入的15篇文献^[8-22]中,仅有7篇^[8,12,14,16-17,19,22]

表1 纳入文献基本特征
Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入文献	组别	n/例	干预措施	疗程/d	结局指标
刘后存 ^[8] , 2017	对照	38	常规治疗+纳洛酮 0.1 mg/(kg·d)	7	①②④
	试验	39	常规治疗+纳洛酮 0.1 mg/(kg·d)+神经节苷脂 20 mg/d		
卢学江 ^[9] , 2013	对照	60	常规治疗+纳洛酮 0.05~0.1 mg/(kg·d)	12	①②
	试验	60	常规治疗+纳洛酮 0.05~0.1 mg/(kg·d)+神经节苷脂 20 mg/d		
唐爱群 ^[10] , 2011	对照	44	常规治疗	10	①④
	试验	44	常规治疗+纳洛酮 0.1 mg/(kg·d)+神经节苷脂 20 mg/d		
唐瑾 ^[11] , 2013	对照	35	常规治疗+纳洛酮 0.1 mg/(kg·d)	7	①②③
	试验	47	常规治疗+纳洛酮 0.1 mg/(kg·d)+神经节苷脂 20 mg/d		
宋晓美 ^[12] , 2012	对照	40	常规治疗+纳洛酮 0.1 mg/(kg·d)	10	①②③
	试验	40	常规治疗+纳洛酮 0.1 mg/(kg·d)+神经节苷脂 20 mg/d		
宋莉 ^[13] , 2017	对照	25	常规治疗+纳洛酮 0.1 mg/(kg·d)	14	②③
	试验	25	常规治疗+纳洛酮 0.1 mg/(kg·d)+神经节苷脂 20 mg/d		
李俊 ^[14] , 2014	对照	31	常规治疗	10	①②
	试验	31	常规治疗+纳洛酮 0.05 mg/(kg·d)+神经节苷脂 20 mg/d		
杨永朝 ^[15] , 2012	对照	27	常规治疗	10	①②
	试验	28	常规治疗+纳洛酮 0.05~0.1 mg/(kg·d)+神经节苷脂 20 mg/d		
汪新体 ^[16] , 2013	对照	30	常规治疗	7	①②④
	试验	30	常规治疗+纳洛酮 0.03~0.05 mg/(kg·d)+神经节苷脂 20mg/d		
焦凤娟 ^[17] , 2015	对照	52	常规治疗+纳洛酮 0.1 mg/(kg·d)	10	①②③
	试验	53	常规治疗+纳洛酮 0.1 mg/(kg·d)+神经节苷脂 20 mg/d		
邓志艳 ^[18] , 2015	对照	34	常规治疗	10	①②
	试验	34	常规治疗+纳洛酮 0.1 mg/(kg·d)+神经节苷脂 20 mg/d		
邓素翰 ^[19] , 2017	对照	34	常规治疗+纳洛酮 0.1 mg/(kg·d)	7	①②③
	试验	34	常规治疗+纳洛酮 0.1 mg/(kg·d)+神经节苷脂 20 mg/d		
陆智俊 ^[20] , 2013	对照	30	常规治疗	10	①②④
	试验	30	常规治疗+纳洛酮 0.05~0.1 mg/(kg·d)+神经节苷脂 20 mg/d		
高永荣 ^[21] , 2013	对照	46	常规治疗	10	①②
	试验	45	常规治疗+纳洛酮 0.1 mg/(kg·d)+神经节苷脂 20 mg/d		
魏继征 ^[22] , 2018	对照	25	常规治疗+纳洛酮 0.1 mg/(kg·d)	14	①②
	试验	25	常规治疗+纳洛酮 0.1 mg/(kg·d)+神经节苷脂 20 mg/d		

①-有效率, ②-NBNA 评分, ③-临床体征恢复时间, ④-后遗症发生率

①-effective rate, ②-NBNA score, ③-clinical signs recovery time, ④-sequelae incidence

报道明确的随机方法, 其余均提及“随机”, 未对方案进行具体描述。15 篇文献的分配隐藏和盲法实施均未报道, 无法判别偏倚风险, 不排除选择性偏倚和实低偏倚风险。纳入文献的质量评价见表 2。

2.3 Meta-分析

2.3.1 临床有效率 共纳入 14 篇文献^[8-12, 14-22], 其中试验组 540 例患儿、临床有效 484 例、有效率 89.63%, 对照组 526 例、临床有效 375 例、有效率 71.29%。各研究间为同质性($P=0.64$, $I^2=0$), 采用固

定效应模型进行分析。结果显示两组临床有效率比较差异有统计学意义($RR=1.25$, $95\%CI=1.18\sim 1.33$, $P<0.01$), 见图 1。

按对照组干预措施进行亚组分析。(1)对照组仅予以常规治疗: 纳入 7 篇文献^[10, 14-16, 18, 20-21], 各研究间为同质性($P=0.97$, $I^2=0$), 采用固定效应模型进行分析, 结果显示两组临床有效率比较差异有统计学意义($RR=1.32$, $95\%CI=1.21\sim 1.44$, $P<0.01$)。(2)对照组为常规治疗联用纳洛酮: 纳入 7 篇文献^[8-9, 11-12, 17, 19, 22], 各研究间为同质性($P=0.50$, $I^2=0$), 采

表2 纳入文献质量评价
Table 2 Quality evaluation of included studies

纳入文献	随机方法	分配隐藏	盲法	数据完整性	选择性报告	其他偏倚性
刘后存 ^[8] ,2017	低风险	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚
卢学江 ^[9] ,2013	高风险	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚
唐爱群 ^[10] ,2011	高风险	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚
唐瑾 ^[11] ,2013	高风险	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚
宋晓美 ^[12] ,2012	低风险	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚
宋莉 ^[13] ,2017	高风险	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚
李俊 ^[14] ,2014	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚
杨永朝 ^[15] ,2012	高风险	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚
汪新体 ^[16] ,2013	低风险	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚
焦凤娟 ^[17] ,2015	低风险	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚
邓志艳 ^[18] ,2015	高风险	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚
邓素翰 ^[19] ,2017	低风险	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚
陆智俊 ^[20] ,2013	高风险	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚
高永荣 ^[21] ,2013	高风险	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚
魏继征 ^[22] ,2018	低风险	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚

用固定效应模型进行分析,结果显示两组临床有效率比较差异有统计学意义($RR=1.20, 95\%CI=1.11\sim 1.30, P<0.01$)。

2.3.2 NBNA 评分增加值 共纳入 14 篇文献^[8-9,11,22],各研究间存在异质性($P<0.01, I^2=69$),采用随机效应模型进行分析。结果显示试验组 NBNA 评分增加值显著大于对照组,差异有统计学意义($MD=4.24, 95\%CI=3.72\sim 4.76, P<0.01$),见图2。

按对照组干预措施进行亚组分析。(1)对照组仅予以常规治疗:纳入 6 篇文献^[14-16,18,20,22],各研究间存在异质性($P=0.04, I^2=58$),采用随机效应模型进行分析,结果显示试验组 NBNA 评分增加值显著大于对照组,差异有统计学意义($MD=3.95, 95\%CI=3.33\sim 4.58, P<0.01$)。(2)对照组为常规治疗加纳洛酮:纳入 8 篇文献^[8-9,11-13,17,19,22],各研究间存在异质性($P<0.01, I^2=74$),采用随机效应模型进行分析。结果显示试验组 NBNA 评分增加值显著大于对照

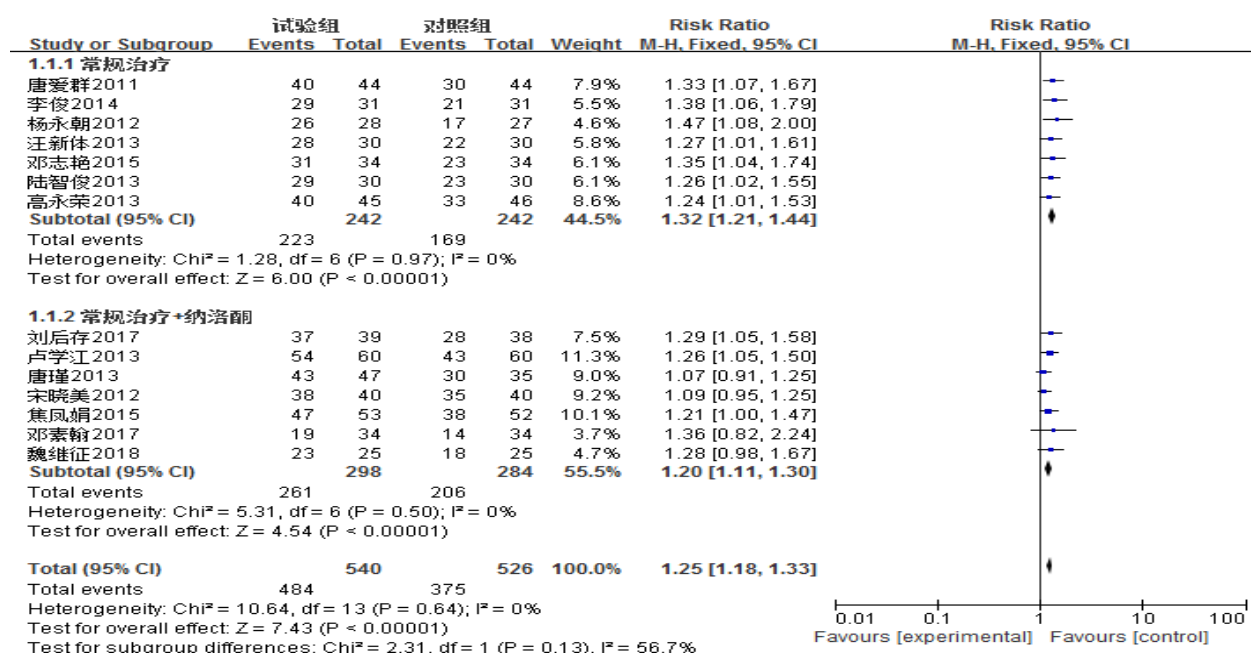


图1 两组临床有效率Meta-分析的森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis in clinically efficacy between two groups

组,差异有统计学意义($MD=4.52, 95\%CI=3.68\sim 5.35, P<0.01$)。

2.3.3 临床体征恢复时间 共纳入5篇文献^[11-13,17,19],对照组均为常规治疗加纳洛酮,各研究间存在异质性($P<0.01, I^2>50\%$),采用随机效应模型进行分析。结果显示试验组患儿的意识恢复时间($MD=-2.13, 95\%CI=-2.54\sim -1.71, P<0.01$)、反射恢复时间($MD=-2.14, 95\%CI=-3.31\sim -1.56, P<0.01$)和肌张力恢复时间($MD=-2.46, 95\%CI=-3.99\sim -1.13, P<0.01$)均显著小于对照组,见表3。

2.3.4 后遗症发生率 共纳入5篇文献^[8,10,16-17,20],试验组185例患儿,随访发生后遗症9例,后遗症发生率4.86%;对照组164例,随访发生后遗症35例,后遗症发生率21.34%。各研究间为同质性($P=0.92, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析。结果显示两组后遗症发生率比较差异有统计学意义($RR=0.23,$

$95\%CI=0.11\sim 0.46, P<0.01$),见图3。

按对照组干预措施进行亚组分析。(1)对照组仅予以常规治疗:纳入3篇文献^[10,16,20],各研究间为同质性($P=0.84, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,结果显示两组后遗症发生率比较差异有统计学意义($RR=0.23, 95\%CI=0.09\sim 0.60, P=0.003$)。(2)对照组为常规治疗加纳洛酮:纳入2篇文献^[8,17],各研究间为同质性($P=0.45, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,结果显示两组后遗症发生率比较差异有统计学意义($RR=0.22, 95\%CI=0.08\sim 0.62, P=0.004$)。

2.3.5 不良反应发生率 只有1篇^[8]文献报道两组不良反应发生率无显著性差异,其余文献均未提及不良反应。

2.4 发表偏倚性分析

以临床有效率指标绘制倒漏斗图(图4),由图可知数据点均匀分布于对称轴的两侧,大部分数据点集中分布于倒漏斗图的顶部,但个别数据点游离

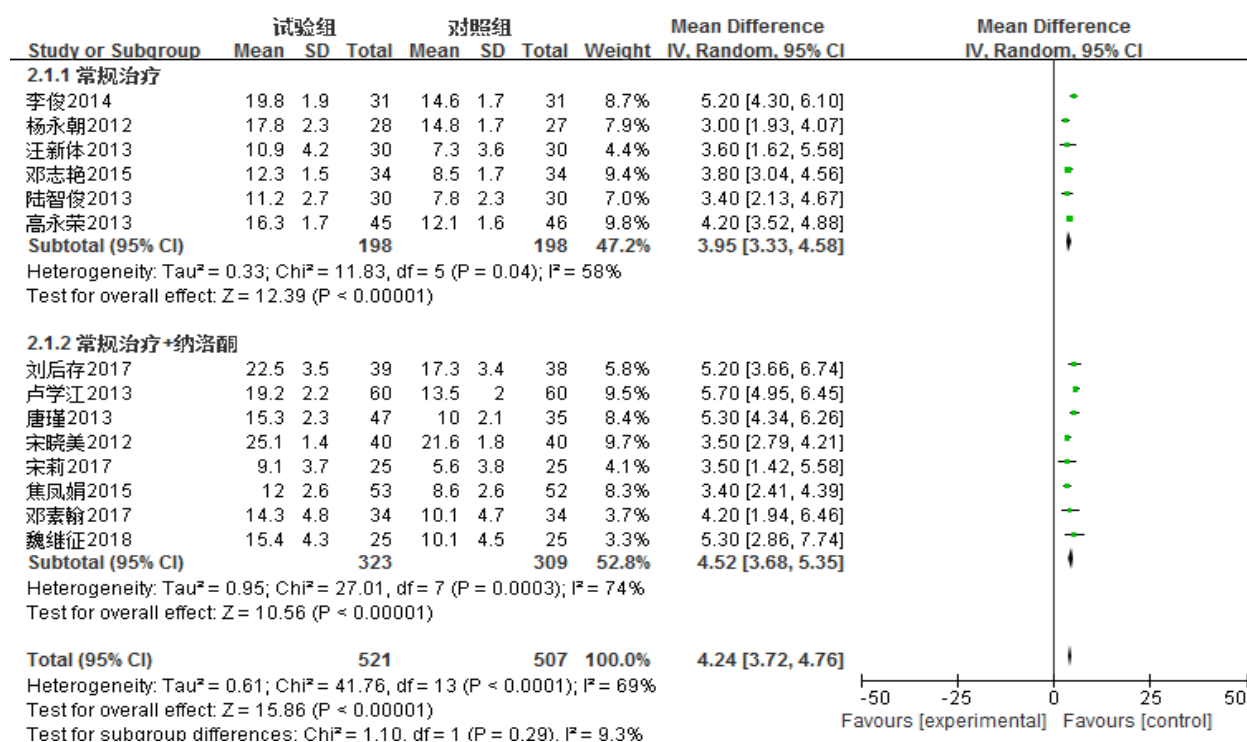


图2 两组NBNA评分增加值Meta-分析的森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis in increase of NBNA scores between two groups

表3 两组临床体征恢复时间的Meta-分析

Table 3 Meta-analysis in recovery time of clinical signs between two groups

临床体征	文献数	异质性检验		分析模型	Meta-分析结果		
		P值	I²/%		MD	95%CI	P值
意识恢复	5 ^[11-13,17,19]	<0.01	91	随机模型	-2.13	-2.54~ -1.71	<0.001
反射恢复	5 ^[11-13,17,19]	<0.01	95	随机模型	-2.14	-3.31~ -1.56	0.008
肌张力恢复	5 ^[11-13,17,19]	<0.01	99	随机模型	-2.46	-3.99~ -1.13	0.002

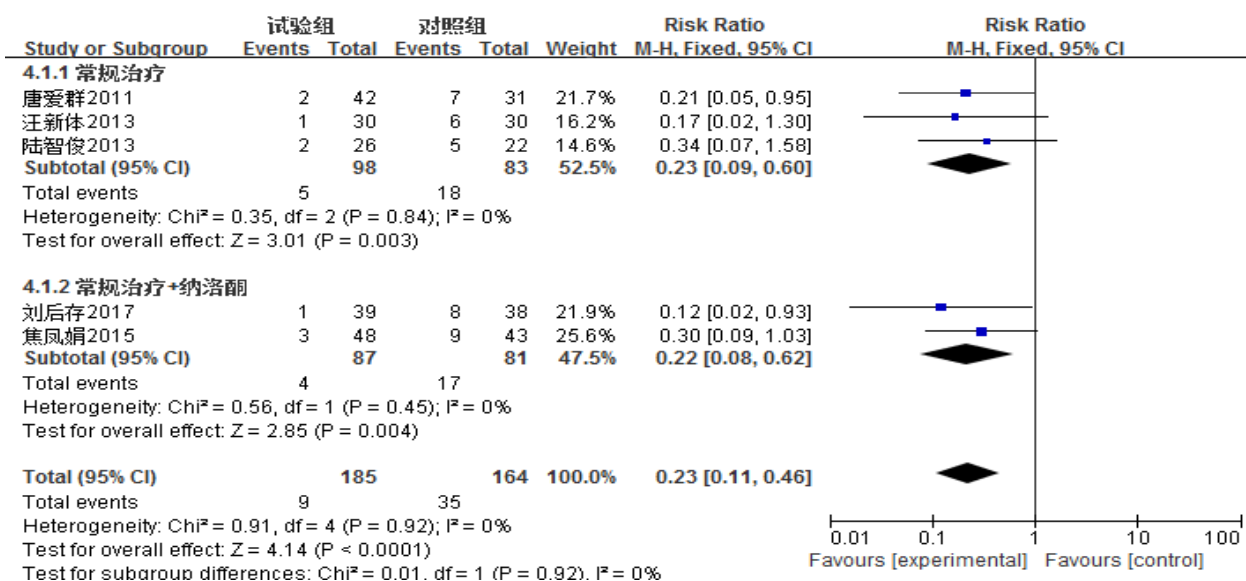


图3 两组后遗症发生率的Meta-分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis in incidence of sequelae between two groups

于倒漏斗图的边缘和对称轴的中下部,提示可能存在发表性偏移。

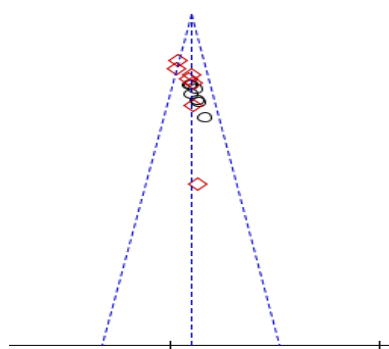


图4 临床有效率的倒漏斗图

Fig 4 Inverted funnel of clinically effective

3 讨论

3.1 治疗新生儿HIE的中枢神经营养药物

修复受损中枢神经、加强神经重构,促进脑损伤后的恢复是目前治疗新生儿HIE的主要方案,目前临床常用的中枢神经营养药物有钙通道拮抗剂、谷氨酸拮抗剂、自由基清除剂和神经节苷脂类等^[23]。钙通道拮抗剂虽然具有神经保护作用,但可引起低血压并加重损伤;谷氨酸拮抗剂也具有新生儿不可耐受的不良反应^[24];自由基清除剂目前尚无新生儿临床用药安全性尚不明确,尚未推荐用于新生儿HIE的临床治疗。

有研究表明神经节苷脂对脑神经元具有显著保护作用,神经节苷脂以较高浓度存在于大脑灰质中,神经节苷脂对神经的保护作用可能与降低氧化亚氮的产生、兴奋性氨基酸的释放及营养神经有

关,血管性脑损伤、创伤性脑脊髓损伤治疗中已取得显著疗效,且用药安全性较好^[25]。因此,神经节苷脂类药物广泛用于新生儿HIE的临床治疗。

3.2 纳洛酮联用神经节苷脂治疗新生儿HIE的理论基础

HIE诱发脑损伤与应激状态下垂体前叶大量释放 β -内啡肽(β -EP)密切相关, β -EP作用于吗啡受体,导致呼吸中枢抑制,拮抗儿茶酚胺和前列腺素的心血管效应使得患儿血管扩张、血压下降、心率减慢,减少大脑血流供应,也是导致HIE患儿病情进一步恶化的主要原因^[26]。卢晓欣等^[27]报道,新生大鼠脑缺氧缺血性损伤的 β -EP水平与脑水肿严重程度呈正相关,即 β -EP含量愈高,脑水肿愈严重。

纳洛酮是阿片受体竞争性拮抗剂,能自由通过血脑屏障,与阿片受体呈专一性结合,亲和力强于吗啡或脑啡肽,结合后能有效地阻断内源性阿片样物质所介导的各种效应,从而拮抗 β -EP的作用^[26]。神经节苷脂具有保护细胞膜,促进神经细胞的分化、发育的作用,并参与神经元的生长、分化和再生过程,围产期的缺氧缺血性脑损伤可引起脑组织神经节苷脂水平下降,外源性神经节苷脂可通过血脑屏障进入中枢神经系统,防止细胞凋亡,减轻脑水肿,减低脑损伤后的继发性神经毒性,增强神经营养活性,加强神经重构,促进脑损伤后的恢复,而达到治疗目的^[28]。单一的神经营养治疗方案均不能完全有效阻断神经元死亡级联反应,纳洛酮和神经节苷脂治疗新生儿HIE的作用机制不完全一样,因此理论上二者联用具有协同作用。

3.3 纳洛酮联用神经节苷脂治疗新生儿 HIE 的 Meta-分析结果

本研究结果显示:相对于对照组,神经节苷脂与纳洛酮联合用药能显著缩短新生儿 HIE 的意识恢复、反射恢复和肌张力恢复的时间,可能与神经节苷脂能有效控制缺氧缺血造成的脑水肿,抑制兴奋性氨基酸升高,保护脑细胞,改善脑电活动等有关^[6]。各研究间存在显著异质性,意识、反射和肌张力均为主观测量指标,若测量人员知道分组情况,不可避免地对各临床体征的测量产生偏倚;目前 NBNA 评分是我国常用的新生儿临床检查方法,有助于对 HIE 的病情进行判断及预后评估。

调查显示 HIE 患儿生后 14d NBNA 评分 ≤ 35 分对评估预后不良的敏感度为 96.3%^[29]。神经节苷脂与纳洛酮联合用药使新生儿 HIE 的 NBNA 评分显著升高,提示联合用药能提高的预后良好率。在随访后遗症发生率方面,神经节苷脂与纳洛酮联合用药也显示出明显优势。本研究纳入文献报道的后遗症以脑瘫、智障和癫痫等,提示联合用药提高患儿日后的生活质量。

在安全性方面,仅有 1 篇文献^[8]报道两组不良反应发生率无显著性差异,其余均描述未见不良反应。说明联合用药未增加药物不良反应发生风险,安全性较好。以上结果提示神经节苷脂与纳洛酮联合用药能减轻脑损伤、促进早期脑功能恢复、改善预后、降低后遗症及致残率,从而提高临床疗效。

3.4 本研究局限性

尽管设立了文献纳入标准,但是本研究仍存在局限性:(1)纳入文献均为中文,未发现其他国家研究,可能造成分布偏倚。(2)纳入文献质量评价较低,所有研究均未提及隐蔽分组,不排除其存在一定选择性偏倚可能性。(3)纳入文献的样本量小,可影响研究结果的可靠度。(4)在盲法的实施方面,临床体征各指标均为主观性指标,在测量这些主观指标时不排除存在测量偏倚的可能。因此,有必要继续开展高质量、大样本、多中心、双盲的随机对照试验以获得更可靠的证据。

4 结论

现有证据表明,与常规治疗或常规治疗联用纳洛酮比较,在常规治疗的基础上,神经节苷脂联用纳洛酮更能改善新生儿 HIE 的脑神经恢复,缩短意识、肌张力和反射的恢复时间,降低后遗症发生率,临床疗效较好,且未增加不良反应发生率,值得临床推广。

参考文献

- [1] 李熙鸿. 我国新生儿缺氧缺血性脑病的诊断及治疗 [J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(14): 1037-1039.
- [2] "九五"攻关项目 HIE 治疗协作组. 新生儿缺氧缺血性脑病治疗方案(试行稿) [J]. 中国实用儿科杂志, 2000, 15(6): 381-390.
- [3] 高 嵘, 单春雷. 亚低温环境下盐酸纳洛酮注射液治疗重症颅脑损伤的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(11): 963-965.
- [4] 廖瑞雪, 杨 洋, 刘彦慧. 纳洛酮治疗中重度新生儿缺氧缺血性脑病的 Meta-分析 [J]. 华夏医学, 2016, 36(8): 1344-1351.
- [5] 杨军霞. 神经节苷脂联合高压氧早期治疗重度新生儿缺氧缺血性脑病疗效分析 [J]. 中华医学物理与康复杂志, 2012, 34(9): 714-716.
- [6] 陈 婧, 林丽星, 马 彬, 等. 神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病的 Meta 分析 [J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(2): 132-135.
- [7] Green S, Hissins J. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5 [S]. 2009.
- [8] 刘后存. 神经节苷脂联合纳洛酮对新生儿缺氧缺血性脑病患儿的神经功能恢复及血清 CK-BB、cTnI 水平的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(19): 4727-4729.
- [9] 卢学红, 邵冬会, 孟庆梅. 神经节苷脂联合纳洛酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效观察 [J]. 中国医药科学, 2013, 3(20): 55-56.
- [10] 唐爱群. 纳洛酮联合神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病疗效观察 [J]. 吉林医学, 2011, 32(33): 7039-7040.
- [11] 唐 瑾, 彭林强. 神经节苷脂联合纳洛酮治疗新生儿 HIE 疗效观察 [J]. 中国妇幼保健研究, 2013, 24(2): 190-192.
- [12] 宋晓美. 纳洛酮和神经节苷脂联合治疗新生儿缺氧缺血性脑病疗效观察 [J]. 中国医师进修杂志, 2012, 35(24): 60-62.
- [13] 宋 莉. 神经节苷脂联合纳洛酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床效果观察 [J]. 河南医学研究, 2017, 26(18): 3367-3368.
- [14] 李 俊, 陈丽霞, 温晓芳, 等. 纳洛酮联合神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22(10): 69-70.
- [15] 杨永朝, 高金秀. 纳洛酮联合神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病的效果分析 [J]. 河北医药, 2012, 34(3): 360-361.
- [16] 汪新体, 方 侃. 单唾液酸四己糖神经节苷脂联合纳洛酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效分析 [J]. 实用药物与临床, 2013, 16(11): 1027-1029.
- [17] 焦凤娟. 神经节苷脂联合纳洛酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病 52 例疗效分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(2): 119-121.

- [18] 邓志艳. 神经节苷脂联合纳洛酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效分析 [J]. 河南医学研究, 2015, 24(3): 136-137.
- [19] 邓素翰, 何 斌. 神经节苷脂联合纳洛酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床研究 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(4): 749-750.
- [20] 陆智俊, 徐云芳, 邱云芬. 纳洛酮联合神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病疗效观察 [J]. 江苏医药, 2013, 39(22): 2775-2776.
- [21] 高永荣. 神经节苷酯联合纳洛酮治疗中重度新生儿缺氧缺血性脑病疗效分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(14): 77-78.
- [22] 魏继征. 神经节苷脂与纳洛酮联合治疗新生儿缺氧缺血性脑病的效果观察 [J]. 河南医学研究, 2018, 27(8): 1451-1452.
- [23] 丁 瑛, 彭芝萍, 吴赛君, 等. 2014—2018年孝感市中心医院中枢神经营养药物用药情况分析 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(6): 1867-1872.
- [24] 蔡金娥. 单唾液酸四己糖神经节苷脂联合头部亚低温治疗在新生儿缺氧缺血性脑病中的应用 [J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(4): 495-497.
- [25] 王 颖, 刘宝琴, 郭在晨, 等. 纳洛酮对窒息新生儿血浆 β -内啡肽及血管活性肽的影响 [J]. 中华儿科杂志, 2002, 40(6): 354-356.
- [26] 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.
- [27] 卢晓欣, 林葆成, 王成海, 等. β -内啡肽在新生鼠缺氧缺血性脑损伤中的作用 [J]. 中国应用生理学杂志, 1994, 10(1): 45-47.
- [28] 李 花, 韦 红. 神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病的Meta分析 [J]. 四川医学, 2014, 35(6): 705-708.
- [29] 金汉珍, 黄德珉, 官希吉. 实用新生儿学 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2003, 768-771.