

鼠神经生长因子联合神经节苷脂对早产儿脑神经功能的调节效果

屈建强, 周 艳*, 孙绪娥

商洛市中心医院 新生儿科, 陕西 商洛 726000

摘要: **目的** 探讨鼠神经生长因子联合神经节苷脂对早产儿脑神经功能的调节作用。**方法** 选择2017年6月—2019年6月商洛市中心医院收治的早产儿86例, 随机分为两组, 每组各43例。对照组静脉滴注单唾液酸四己糖神经节苷脂注射液, 将20 mg药物混入10%葡萄糖注射液20 mL中静脉滴注, 对于病情严重的患儿可增加1~2个疗程。观察组在对照组治疗的基础上联合使用注射用鼠神经生长因子, 每瓶用2 mL氯化钠注射液溶解后肌肉注射, 1次/d。两组患儿连续治疗10 d为1个疗程, 共治疗3个疗程。观察两组患者的临床疗效, 比较两组患儿的临床症状恢复时间、神经损伤标志物水平和NBNA评分。**结果** 治疗后, 观察组新生儿临床治疗总有效率为90.70%, 明显高于对照组的69.77% ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组新生儿意识恢复时间、吮吸能力恢复时间、原始反射恢复时间和肌张力恢复时间均明显少于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组新生儿血清髓鞘碱性蛋白(MBP)、S-100 β 蛋白水平均明显降低 ($P < 0.05$), 观察组降低程度更为显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组早产儿NBNA评分逐渐升高且高于治疗前 ($P < 0.05$), 观察组改善程度优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 鼠神经生长因子联合神经节苷脂治疗早产儿后能够明显降低早产儿神经损伤标志物MBP、S-100 β 水平, 缩短神经功能恢复时间, 提高NBNA评分, 提高临床治疗效果, 可推广使用。

关键词: 早产儿; 脑神经功能; 鼠神经生长因子; 神经节苷脂

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2019) 12-2398-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.12.020

Effect of mouse nerve growth factor combined with ganglioside on regulation of cerebral nerve function in premature infants

QU Jianqiang, ZHOU Yan, SUN Xu'e

Department of Neonatology, Shangluo Central Hospital, Shangluo 726000, China

Abstract: Objective To investigate the regulation of mouse nerve growth factor combined with gangliosides on the neurological function of premature infants. **Methods** A total of 86 cases of premature infants admitted to Shangluo Central Hospital from June 2017 to June 2019 were randomly divided into two groups, each group had 43 cases. Patients in the control group were given intravenous infusion of Monosialotetrahexosylganglioside Sodium Injection, 20 mg added into 10% glucose injection 20 mL, which could add 1 to 2 courses of treatment for severely ill children. Patients in the observation group were given intravenous infusion of Mouse Nerve Growth Factor for Injection on the basis of control group, and each bottle was dissolved with 2 mL sodium chloride injection and intramuscular injection, once daily. Two groups of children were treated for 10 consecutive days for one course of treatment, a total of three courses of treatment. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the clinical symptom recovery time, nerve injury marker level, and NBNA score in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of neonatal clinical treatment in the observation group was 90.70%, which was significantly higher than 69.77% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the recovery time of neonatal consciousness, sucking ability, original reflex, and the recovery time of muscle tension in the observation group were significantly less than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of MBP and S-100 β protein in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the decrease was more significant

收稿日期: 2019-08-12

基金项目: 陕西省卫生健康科研项目(2018C006)

第一作者: 屈建强(1976—), 男, 陕西商洛人, 本科, 副主任医师, 研究方向为新生儿常规疾病诊治。Tel: 13629141159 E-mail: qujianqiang0420@163.com

*通信作者: 周 艳(1976—), 女, 陕西商洛人, 本科, 副主任医师, 研究方向为新生儿常规疾病诊治。Tel: 13991417849 E-mail: Zhouyan7849@163.com

in the observation group ($P < 0.05$). After treatment, NBNA score of premature infants in two groups were increased gradually and it was higher than that before treatment ($P < 0.05$), and the improvement degree in the observation group was better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Mouse nerve growth factor combined with ganglioside can significantly reduce the levels of nerve injury markers MBP and S-100 β in premature infants, shorten the recovery time of neurological function, improve the NBNA score, and improve the clinical therapeutic effect, which can be widely used.

Key words: premature infant; brain nerve function; mouse nerve growth factor; ganglioside

早产儿是指胎龄 <37 周前出生的活产婴儿, 体重普遍小于 2.5 kg , 新生儿的各脏器功能和适应能力较足月儿差, 早产儿脑损伤是早产儿临床医学中最为重要的疾病之一, 胎儿出生过早会引起体内神经细胞发育不完全, 在后期会表现出不同程度的智力和运动发育障碍的情况。因此, 改善早产儿的存活率和生存质量是新生儿科临床需要解决的重要问题^[1]。神经节苷脂(ganglioside)具有促进神经再生的作用, 其主要机制为介导神经受损脑组织中Bax、Bcl-2等蛋白质的表达和DNA修复酶聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的降解而促进脑神经细胞再生^[2]。鼠神经生长因子(mouse nerve growth factor)是从小鼠颌下腺中提取的神经生长因子, 具有保护神经、营养神经的作用^[3]。本研究选取86例早产儿患者给予鼠神经生长因子联合神经节苷脂进行治疗, 以期临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择商洛市中心医院2017年6月—2019年6月收治的早产儿86例, 样本量计算方法采用预实验法。根据随机数字表法分为两组, 每组各43例。观察组男24例, 女19例; 胎龄 $29\sim 35$ 周, 平均胎龄 (32.81 ± 1.79) 周; 自然分娩32例, 剖宫产11例。对照组男23例, 女20例; 胎龄 $30\sim 35$ 周, 平均胎龄 (32.74 ± 1.86) 周; 自然分娩31例, 剖宫产12例。两组一般资料具有可比性, 患儿家属均知情同意。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:所有胎儿均符合《早产儿脑损伤诊断与防治专家共识》中对早产儿的诊断标准, 经影像学检查存在不同程度的脑损伤, 胎龄 <37 周, 体重 $<2.5\text{ kg}$ ^[4]。

排除标准:合并宫内感染、先天性畸形、中暑神经系统疾病、严重脏器功能障碍、代谢性疾病和对药物不耐受的患儿。

1.3 方法

对照组早产儿入院后给予对症支持治疗, 维持体内酸碱平衡、血糖正常、肺通气换气等治疗, 在此基础上静脉滴注单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注

射液(齐鲁制药有限公司, 国药准字H20046213, 规格 20 mg/支 , 生产批号: 1090651EN、5121911EN、20160513), 将 20 mg 药物混入 10% 葡萄糖注射液 20 mL 中静脉滴注, 对于病情严重的患儿可增加 $1\sim 2$ 个疗程。观察组在对照组治疗的基础上联合使用注射用鼠神经生长因子[舒泰神(北京)生物制药股份有限公司, 国药准字S20060023, 规格 $30\text{ }\mu\text{g/瓶}$, 生产批号: 150911、160123、170513], 每瓶用 2 mL 氯化钠注射液溶解后肌肉注射, 1次/d 。两组患儿连续治疗 10 d 为1个疗程, 共治疗3个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效评价 治疗后早产儿呼吸、意识、反射、肌张力等指标完全恢复, 神经缺失症状明显改善或消失判为显效; 治疗后早产儿神经缺失症状减轻判为有效; 治疗后早产儿仍存在明显的神经缺失症状判为无效。

临床总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4.2 临床症状 对比观察两组早产儿意识恢复、吮吸能力恢复、原始反射恢复、肌张力恢复的时间。

1.4.3 神经损伤标志物水平 在出生 24 h 和治疗 14 d 后分别在禁食 8 h 前无菌操作下采集早产儿肘静脉血液标本 5 mL , 使用 8% 枸橼酸钠抗凝处理, 离心后 1 h 内用固相夹心法免疫吸附实验测定血清髓鞘碱性蛋白(myelin-Sheagh basicity protein, MBP)、S-100 β 蛋白(S-100 β protein)等神经损伤标志物水平^[5]。

1.4.4 神经系统功能改善情况 使用早产儿20项行为神经测定量表(neonatal behavioral neurological assessment, NBNA)对早产儿治疗前和治疗后 14 、 28 d 的神经功能进行测量, $37\sim 40$ 分判为正常, ≤ 36 分为异常^[6-7]。

1.5 统计学方法

采用SPSS 21.0软件, 计数资料用%表示, 组间用 χ^2 检验, 计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 行 t 检验。

2 结果

2.1 两组早产儿治疗效果比较

治疗后, 观察组临床治疗总有效率为 90.70% , 明显高于对照组的 69.77% ($P < 0.05$), 见表1。

2.2 两组早产儿临床观察指标比较

治疗后,观察组早产儿意识恢复时间、吮吸能力恢复时间、原始反射恢复时间和肌张力恢复时间均明显少于对照组($P<0.05$),见表2。

2.3 两组早产儿神经损伤标志物比较

治疗前两组早产儿MBP、S-100 β 蛋白水平比较差异无统计学意义;经治疗后,两组对象各项指标

水平均明显降低($P<0.05$),观察组降低程度更为显著($P<0.05$),见表3。

2.4 两组早产儿NBNA评分比较

治疗前两组早产儿NBNA评分比较差异无统计学意义;随着治疗时间延长,两组早产儿NBNA评分逐渐升高且高于治疗前($P<0.05$),观察组改善程度优于对照组($P<0.05$),见表4。

表1 两组早产儿治疗效果比较

Table 1 Comparison on therapeutic effects of premature infants between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	18	12	13	69.77
观察	43	23	16	4	90.70*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组早产儿临床观察指标比较

Table 2 Comparison on clinical observation indexes of premature infants between two groups

组别	n/例	意识恢复时间/d	吮吸能力恢复时间/d	原始反射恢复时间/d	肌张力恢复时间/d
对照	43	3.56 $\pm$ 0.63	5.49 $\pm$ 0.43	6.86 $\pm$ 0.59	7.06 $\pm$ 1.34
观察	43	2.36 $\pm$ 0.58*	4.23 $\pm$ 0.48*	4.20 $\pm$ 0.46*	4.62 $\pm$ 0.42*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表3 两组早产儿神经损伤标志物比较

Table 3 Comparison on nerve injury markers premature infants between two groups

组别	n/例	MBP/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)		S-100 β /($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	3.31 $\pm$ 0.72	2.43 $\pm$ 0.65*	1.45 $\pm$ 0.53	0.91 $\pm$ 0.34*
观察	43	3.29 $\pm$ 0.73	1.98 $\pm$ 0.54* [#]	1.44 $\pm$ 0.52	0.67 $\pm$ 0.28* [#]

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4 两组NBNA评分比较

Table 4 Comparison on NBNA scores between two groups

组别	n/例	NBNA 评分		
		治疗前	治疗 14 d	治疗 28 d
对照	43	29.86 $\pm$ 1.43	31.05 $\pm$ 1.86*	34.10 $\pm$ 1.57*
观察	43	30.21 $\pm$ 1.25	35.20 $\pm$ 2.21* [#]	38.94 $\pm$ 1.26* [#]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后同期比较: * $P<0.05$

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

3 讨论

新生儿科临床收治的大部分早产儿脑发育不健全,其中最为常见的是脑室周围白质软化(Periventricular Leuko-malacia, PVL)^[8],其属于早产儿特有的缺氧性脑损伤,是造成早产儿神经、行为、运动发育障碍,甚至引起死亡的一个重要因素,

因此对早产儿进行尽早诊断和治疗对减少中枢神经系统障碍,降低脑瘫、认知后遗症发生率具有十分重要的意义^[9-10]。

神经节苷脂是源于哺乳动物神经细胞膜的中枢神经修复药物,其实质为糖鞘脂,直接作用于人脑后对脑组织细胞和神经元具有较好的修复功能,

一般用来预防和治疗脑瘫,主要作用机制为:药物使用后能够对兴奋性氨基酸的神经毒性起到明显的拮抗作用,可稳定神经细胞的细胞膜功能,抑制胞内钙的超载和缺氧、缺血造成一氧化碳合成作用,弱化氧自由基,提高超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)的活性,进而抑制细胞凋亡,尤其在缺氧、缺血所致的脑损伤中可发挥选择性保护细胞膜的功能,最终达到保护中枢神经的作用^[11]。

本次研究结果显示,观察组早产儿在使用神经节苷脂治疗的基础上联合使用鼠神经生长因子治疗后,其临床治疗总有效率,MBP、S-100 β 蛋白等神经损伤标志物水平下降程度,意识、吮吸能力、原始反射、肌张力等指标恢复时间和NBNA评分升高程度均明显优于对照组。说明两种药物联合使用后发挥协同作用,可有效的改善早产儿神经损伤所致的症状,提高治疗效果。鼠神经生长因子属于神经保护剂和营养剂,主要用于治疗神经损伤,可提高中枢和外周神经元的存活时间,促进其生长、发育、分化、再生,提高受损神经细胞的存活率,促进受损的神经纤维沿着正确的方向生长,使生长的神经纤维定位于靶细胞,形成功能性连接,一般情况下该药物用于治疗视神经损伤、骨神经损伤、多发性神经炎等疾病^[12]。

综上所述,鼠神经生长因子联合神经节苷脂治疗早产儿后能够明显降低早产儿神经损伤标志物MBP、S-100 β 水平,缩短神经功能恢复时间,提高NBNA评分,提高临床治疗效果,可推广使用。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 刘新华.注射用鼠神经生长因子联合神经节苷脂对脑出血后昏迷患者神经功能的影响[J].北方药学,2018,15(12):140-141.
- [3] Zhao P, Li E. Study of acupuncture combined with rat nerve growth factor on neurobehavioral ability of cerebral palsy infant rats and its brain tissue growth and metabolism associated proteins [J]. Chin Acup Moxib2018, 38(6): 631-636.
- [4] 中国医师协会新生儿专业委员会.早产儿脑损伤诊断与防治专家共识[J].中国当代儿科杂志,2012,14(12): 883-884.
- [5] 李荔荔,杨 柳.新生儿20项行为神经测定[J].中国实用乡村医生杂志,2013,20(22): 10-13.
- [6] 李 俊,李 骋,王尚忠,等.神经节苷脂联合鼠神经生长因子治疗新生儿缺氧缺血性脑病70例疗效观察[J].海南医学,2015,26(2): 260-262.
- [7] Stepanichev M, Onufriev M, Aniol V, et al. Effects of cerebrolysin on nerve growth factor system in the aging rat brain [J]. Restor Neurol Neurosci, 2017, 35(6): 571-581.
- [8] 赵 丹,朱小琴,胡东懿,等.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Meta-分析[J].药物评价研究,2018,41(9): 1717-1723.
- [9] 周 洁.鼠神经生长因子联合神经节苷脂对缺氧缺血性脑病新生儿NBNA评分及肌张力改善的影响[J].现代医用影像学,2018,27(6): 2141-2142.
- [10] Genrikhs E E, Voronkov D N, Kapkaeva M R, et al. The delayed protective effect of GK-2, a dipeptide mimetic of Nerve Growth Factor, in a model of rat traumatic brain injury [J]. Brain Res Bull, 2018, 140: 148-153.
- [11] 张艺森,张 剑,张君平.神经节苷脂对早产儿脑室周围白质软化的治疗效果探讨[J].中国合理用药探索,2018,15(4): 43-45.
- [12] Fujimaki H, Uchida K, Inoue G, et al. Oriented collagen tubes combined with basic fibroblast growth factor promote peripheral nerve regeneration in a 15 mm sciatic nerve defect rat model [J]. J Biomed Mater Res, 2017, 105(1): 8-14.
- [13] 陆倩玲,戴昕妤,葛瑶琪,等.单唾液酸四己糖神经节苷脂钠联合鼠神经生长因子治疗Bell面瘫的回顾性研究[J].南京医科大学学报:自然科学版,2017,37(11): 1437-1440, 1454.