

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

唐国红*,雷克竞(达州市中心医院儿科,四川 达州 635000)

中图分类号 R720.597 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)17-2384-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.17.22

摘要 目的:评价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(HIE)的临床疗效及安全性。方法:选取2013年1月—2015年1月于我院儿科治疗的HIE患儿150例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各75例。两组患儿均给予纠正低血压、降低颅内压等常规治疗;对照组患儿在常规治疗的基础上给予单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液20 mg加入10%葡萄糖注射液30~50 mL中,ivgtt,qd;观察组患儿在对照组的基础上加用注射用鼠神经生长因子30 μg加入注射用水2 mL中,im,qd。10 d为1个疗程,两组患儿均治疗2个疗程。比较两组患儿的临床疗效,治疗前后的新生儿神经行为测定(NBNA)评分、相关实验室检查指标[白细胞介素10(IL-10)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、超氧化物歧化酶(SOD)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、血管内皮生长因子(VEGF)]水平,以及不良反应和后遗症(随访至1岁)的发生情况。结果:观察组患儿的临床总有效率为86.7%,明显高于对照组的72.0%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患儿NBNA评分和实验室检查指标水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后第4、7、10天,两组患儿NBNA评分均较治疗前显著升高,且观察组评分显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组患儿血清IL-10、TNF-α、NSE和VEGF水平均较治疗前显著降低,SOD水平显著升高,且观察组指标显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患儿在治疗期间均未见严重不良反应发生。观察组有64例患儿、对照组有60例患儿完成随访,观察组患儿总后遗症发生率为10.9%,显著低于对照组的25.0%,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:鼠神经生长因子联合神经节苷脂治疗新生儿HIE可有效减轻患儿脑组织炎症反应及氧化应激损伤,加速脑组织功能的修复,减少后遗症的发生,且安全性较高。

关键词 鼠神经生长因子;神经节苷脂;新生儿;缺血缺氧性脑病;炎症反应;氧化应激

Clinical Observation of Mouse Nerve Growth Factor Combined with Ganglioside in the Treatment of Hypoxic-ischemic Encephalopathy

TANG Guohong, LEI Kejing (Dept. of Pediatrics, Dazhou Municipal Center Hospital, Sichuan Dazhou 635000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate clinical efficacy and safety of mouse nerve growth factor combined with ganglioside in the treatment of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). METHODS: A total of 150 HIE children in pediatric department of our hospital during Jan. 2013-Jan. 2015 were divided into control group and observation group according to random number table, with 75 cases in each group. Both groups received routine treatment as correcting hypotension, reducing intracranial pressure, etc. Control group was additionally given Monosialotetrahexosylganglioside sodium injection 20 mg added into 10% Glucose injection 30-50 mL, ivgtt, qd. Observation group was additionally given Mouse nerve growth factor for injection 30 μg added into Water for injection 2 mL, im, qd, on the basis of control group. A treatment course lasted for 10 days, and both groups received 2 courses of treatment. Clinical efficacies of 2 groups were compared as well as NBNA score, the levels of related lab test indexes (IL-10, TNF-α, SOD, NSE, VEGF) before and after treatment, the occurrence of ADR and sequela (following up to 1 year old). RESULTS: The response rate of observation group was 86.7%, which was significantly higher than 72.0% of control group, with statistical significance ($P<0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in NBNA scores or related lab test index levels between 2 groups ($P>0.05$). On 4th, 7th, 10th day after treatment, NBNA scores of 2 groups were increased significantly, compared to before treatment; the observation group was significantly higher than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, serum levels of IL-10, TNF-α, NSE and VEGF in 2 groups were decreased significantly, compared to before treatment, SOD levels were increased significantly, and the observation group was significantly better than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups during treatment. Totally 64 children in observation group and 60 in control group completed follow-up. The total incidence of sequela in observation group was 10.9%, which was significantly lower than 25.0% of control group, with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: For neonatal HIE, mouse nerve growth factor combined with ganglioside can effectively relieve brain tissue inflammatory reaction and oxidative stress injury, accelerate the recovery of cerebral tissue and reduce the occurrence of sequela with good safety.

* 副主任医师。研究方向:新生儿科。电话:0818-2122551。E-mail:2500189017@qq.com

KEYWORDS Mouse nerve growth factor; Ganglioside; Neonatal; Hypoxic-ischemic encephalopathy; Inflammatory reaction; Oxidative stress

新生儿缺氧缺血性脑病(Hypoxic-ischemia encephalopathy, HIE)是指由围产期各种原因引起的新生儿脑血流量降低或缺氧而导致的脑组织损伤。HIE作为新生儿窒息的主要并发症之一,具有发病率高、致死率高、致残率高等特点^[1]。其中,脑组织原发性缺血缺氧损伤及再灌注损伤易诱发钙离子大量释放,进而导致脑组织不可逆损伤,其病理学改变主要包括脑组织水肿、出血、软化、坏死等^[2]。HIE发病机制复杂,预后影响因素较多,临床上常表现为惊厥、原始反射异常、呼吸暂停、肌张力增高、嗜睡及抽搐等^[3]。目前,对HIE尚无统一的治疗方案,单唾液酸四己糖神经节苷脂钠作为促进神经细胞再生、保护细胞膜结构、加速神经功能恢复的神经营养因子,已逐渐应用于HIE的治疗,其有效性和安全性已被多项研究证实^[4-6]。鼠神经生长因子可促进中枢和外周神经元生长、发育及修复,可有效缓解HIE患儿的临床症状,提高治疗有效率,改善患儿行为神经功能^[7]。本研究通过探讨鼠神经生长因子联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗新生儿HIE的临床效果,旨在为其临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合中华医学会儿科学分会2005年修订的新生儿缺血缺氧性脑病的诊断标准和分度标准^[8-9];(2)胎龄>37周,出生体质量≥2 500 g;(3)此前未接受任何治疗的初诊患儿;(4)患儿监护人知情同意。

排除标准:(1)宫内感染、先天性畸形者;(2)中枢神经系统疾病患儿;(3)脓毒症、全身炎症反应综合征者;(4)严重颅内出血者;(5)先天性内分泌代谢异常者;(6)存在单唾液酸四己糖神经节苷脂钠或鼠神经生长因子应用禁忌者。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准后,选取2013年1月—2015年1月我院儿科收治的HIE患儿150例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各75例。两组患儿性别、胎龄、体质量、临床分度、阿氏(Apgar)评分、分娩方式等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 两组患儿一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of children between 2 groups

组别	n	胎龄 ($\bar{x}\pm s$),月	性别,例(%)		体质量 ($\bar{x}\pm s$),kg	临床分度,例(%)			Apgar评分($\bar{x}\pm s$),分		分娩方式,例(%)	
			男	女		轻度	中度	重度	出生后1 min	出生后5 min	顺产	剖宫产
观察组	75	39.8±2.1	40(53.3)	35(46.7)	3.2±0.35	46(61.3)	20(26.7)	9(12.0)	4.2±1.9	7.2±1.8	41(54.7)	34(45.3)
对照组	75	39.4±2.4	42(56.0)	33(44.0)	3.1±0.36	50(66.7)	21(28.0)	4(5.3)	4.5±2.0	7.0±1.7	39(52.0)	36(48.0)
t/χ^2		1.09		0.11	1.80		2.11		0.94	0.70		0.11
P		0.28		0.74	0.09		0.35		0.35	0.49		0.74

1.3 治疗方法

两组患儿均给予常规综合治疗措施,包括吸氧(低流量鼻导管或面罩吸氧)、定时监测血糖(测量空腹血糖和餐后血糖)、维持电解质酸碱平衡(依据电解质水平及时纠正电解质紊乱)、控制每日液体入量、纠正低血压、控制惊厥(肌内注射苯巴比妥20 mg/kg,若患儿出现烦躁,可再追加苯巴比妥5 mg/kg)、降低颅内压(静脉滴注15%~25%甘露醇0.5 g/kg,滴注时间为30~60 min)等。对照组患儿在常规治疗的基础上给予单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液(西南药业有限公司,批准文号:国药准字H20093712,规格:2 mL:20 mg)20 mg加入10%葡萄糖注射液30~50 mL中,ivgtt, qd;观察组患儿在对照组的基础上加用注射用鼠神经生长因子[武汉海特生物制药股份有限公司,批准文号:国药准字S20060051,规格:20 μg(9 000 U)/瓶]30 μg加入注射用水2 mL中,im, qd。10 d为1个疗程,两组患儿均治疗2个疗程。

1.4 观察指标及疗效评价标准

(1)观察两组患儿的临床疗效。疗效评价标准^[10]——显效:20 d内患儿呼吸平稳,意识、原始反射和肌张力恢复,惊厥减少;有效:20 d内患儿部分临床症状恢复;无效:20 d内患儿临床症状无改善或恶化。总有效=显

效+有效。(2)记录治疗前后两组患儿的新生儿神经行为测定(NBNA)评分^[11]:包括行为能力、被动肌张力、主动肌张力、原始反射和一般评估等5个方面,共20项,满分为40分。>37分为正常,35~37分为可疑异常,<35分为异常。(3)观察两组患儿治疗前后相关实验室检查指标水平,包括白细胞介素10(IL-10)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、超氧化物歧化酶(SOD)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)和血管内皮生长因子(VEGF)。(4)记录两组患儿治疗过程中不良反应发生情况。(5)所有患儿均随访至1周岁,记录其癫痫、语言障碍、运动障碍、智力落后、严重脑瘫等后遗症的发生情况^[12-13]。

1.5 统计学方法

应用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验或方差分析;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效比较

观察组患儿的临床总有效率为86.7%,显著高于对照组的72.0%,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

2.2 两组患儿治疗前后NBNA评分比较

治疗前,两组患儿NBNA评分比较,差异无统计学

意义($P>0.05$);治疗后第4、7、10天,两组患儿NBNA评分均较治疗前显著升高,且观察组评分显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表2 两组患儿临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
观察组	75	35(46.7)	30(40.0)	10(13.4)	65(86.7)
对照组	75	30(40.0)	24(32.0)	21(28.0)	54(72.0)
χ^2		0.67	1.04	4.92	4.92
P		0.41	0.30	0.03	0.03

2.3 两组患儿治疗前后相关实验室检查指标比较

治疗前,两组患儿血清IL-10、TNF- α 、SOD、NSE和VEGF水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗

表4 两组患儿治疗前后相关实验室检查指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of related lab test index levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-10,ng/L		TNF- α ,ng/L		SOD,U/mL		NSE, μ g/L		VEGF,ng/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	75	29.2 \pm 7.6	13.3 \pm 6.5*	85.9 \pm 11.2	45.3 \pm 10.3*	112.8 \pm 16.8	185.6 \pm 18.3*	24.6 \pm 6.2	10.8 \pm 5.1*	245.8 \pm 12.6	165.6 \pm 15.7*
对照组	75	28.9 \pm 7.5	18.3 \pm 6.4*	86.3 \pm 12.7	57.3 \pm 10.8*	113.2 \pm 17.5	145.7 \pm 19.6*	25.1 \pm 5.7	15.7 \pm 5.5*	247.5 \pm 15.7	139.5 \pm 12.5*
t		0.24	4.75	0.20	6.96	0.25	12.82	0.51	5.66	0.73	15.68
P		0.81	<0.01	0.84	<0.01	0.80	<0.01	0.61	<0.01	0.47	<0.01

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$

2.4 不良反应

两组患儿均完成整个疗程,治疗过程中均未出现严重的药品不良反应。观察组治疗后第1天有1例患儿出现皮疹,1例出现远端肢体发绀,给予抗过敏治疗及吸氧后均自行消失。对照组治疗后第1天有1例患儿出现轻度发热症状,停药后体温自行恢复正常;治疗后第3天有1例患儿出现低血压,给予积极补液后,血压恢复至平稳状态;治疗后第5天有1例患儿出现轻度发绀症状,给予温箱内吸氧1h后好转。

2.5 后遗症

两组患儿均随访至1周岁。其中,观察组有64例患儿、对照组有60例患儿成功完成随访。观察组患儿的总后遗症发生率为10.9%,显著低于对照组的25.0%,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患儿各类型后遗症发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表5。

表5 两组患儿后遗症发生情况比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of the occurrence of sequela between 2 groups[case(%)]

组别	n	癫痫	语言障碍	运动障碍	智力落后	严重脑瘫	总后遗症
观察组	64	2(3.1)	2(3.1)	1(1.6)	1(1.6)	1(1.6)	7(10.9)
对照组	60	3(5.0)	3(5.0)	2(3.3)	3(5.0)	4(6.7)	15(25.0)
χ^2		0.28	0.28	0.41	1.17	2.09	4.19
P		0.60	0.60	0.52	0.28	0.15	0.04

3 讨论

新生儿HIE可直接诱发脑组织代谢衰竭,葡萄糖无氧酵解的增加诱发大量酸性物质堆积,引起新生儿脑细胞酸中毒;同时,脑细胞膜上的钠钾泵功能也会受到影

表3 两组患儿治疗前后NBNA评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 3 Comparison of NBNA scores between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$,score)

组别	n	治疗前	治疗后第4天	治疗后第7天	治疗后第10天
观察组	75	15.8 \pm 5.4	26.9 \pm 5.0*	36.2 \pm 3.4*	38.7 \pm 3.3*
对照组	75	15.3 \pm 5.2	22.1 \pm 4.1*	31.2 \pm 3.6*	35.1 \pm 3.1*
t/F		1.65	11.07	15.53	12.54
P		0.10	<0.01	<0.01	<0.01

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$

后,两组患儿血清IL-10、TNF- α 、NSE和VEGF水平较治疗前显著降低,SOD水平较治疗前显著升高,且观察组上述指标水平均显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

响,大量钙离子和钠离子内流,脑细胞中钠、钙离子超载,引起脑细胞水肿及神经元死亡^[14]。此外,在大量兴奋性氨基酸和氧自由基的作用下,新生儿脑神经元及血管内皮细胞受到严重且不可逆的损伤,使脑组织微循环发生障碍、血脑屏障通透性增加,进一步加重脑组织水肿,形成恶性循环^[15]。

HIE发病机制复杂,在大脑缺血缺氧过程中,会发生一系列变化。在HIE早期或急性期,由于缺血缺氧产生应激反应、对神经细胞的保护作用以及增强免疫调节的共同需要,使血清IL-10水平升高,从而影响神经细胞的分化、生长和生存^[15]。IL-10是中枢神经系统调节机体抗损伤和防御的重要因子,是细胞免疫反应抑制剂,属于抗炎性细胞因子,在体外可抑制白细胞和小胶质细胞分泌TNF- α 等细胞因子(由单核巨噬细胞分泌,参与机体免疫防御、炎症损伤、休克等病理过程),抑制白细胞聚集和趋化因子的产生,并能减轻大脑缺血后的迟发性损伤^[16]。VEGF作为一种多功能的细胞生长因子,参与自身生理和病理情况下的多种生物学反应。正常情况下,VEGF体内含量并不高,但当机体发生如肿瘤、炎症等病变时,其水平会明显升高^[16]。NSE是反映新生儿神经元损伤的特异性标志物,在神经细胞死亡时,血液中NSE水平会明显升高^[17]。此外,HIE发生时会产生大量氧自由基,且SOD清除氧自由基的功能有所降低,导致脑损伤加重。因此,本研究将IL-10、TNF- α 、SOD、NSE和VEGF等作为考察指标,评估患儿体内的炎症反应和应激反应的发生情况。

NBNA评分法是由北京协和医院鲍秀兰教授于

1988年创立的新生儿行为神经测定法^[18],经多年临床实践,现广泛用于围生期高危因素(如母亲孕期疾病、不良生活习惯、产科用药等对胎儿的影响)分析及高危儿(如新生儿窒息、高胆红素血症、宫内感染、低出生体重儿等)的预后评价。该评分方法全面、简便易行且无创伤性,能早期发现轻微脑功能损伤,是评价新生儿脑功能的重要方法,故以此评分作为衡量疗效的指标之一。

目前HIE的治疗药物众多,主要包括氧自由基清除剂、钙离子通道阻滞药、炎症细胞或炎症因子抑制剂、一氧化氮合成酶抑制剂、兴奋性氨基酸受体拮抗剂和神经营养因子等。单唾液酸四己糖神经节苷脂是来源于哺乳动物神经细胞膜的中枢神经修复药物,可直接作用于人脑细胞,有效促进脑组织和神经元的发育,发挥预防和治疗脑瘫等作用;同时,该药还可有效修复损伤的脑组织和神经元,增强大脑的学习和记忆功能,减轻头晕、头痛等中枢神经系统症状^[4]。张波等^[19]发现神经节苷脂能有效降低急性脑损伤大鼠Bax与Bcl-2的比值,同时抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶降解,减少凋亡细胞,进而发挥脑损伤保护作用。张建林等^[20]发现神经节苷脂能有效改善急性脑出血患者神经功能缺损与日常生活活动能力。高海光^[21]认为神经节苷脂联合高压氧能有效缩短HIE患儿原始反射恢复时间及意识恢复时间,提高治疗效果。本研究结果提示,对照组患儿治疗后NBNA评分明显优于治疗前,血清IL-10、TNF- α 、SOD、NSE和VEGF水平也明显改善,充分说明了常规治疗联合神经节苷脂的临床价值。

鼠神经生长因子是一种存在于雄性成年小鼠下颌腺的多肽链物质,对中枢及外周神经元的生长、发育、修复再生过程具有重要的调控作用。鼠神经生长因子可作用于氧自由基清除系统,提高SOD活性,增强婴幼儿氧自由基清除能力和脑组织抗氧化能力,同时还可以抑制神经细胞的凋亡,进而发挥减轻脑损伤及保护脑组织的作用^[22]。吴倩等^[23]发现鼠神经生长因子可促进急性脑血管病患者认知功能和运动功能的恢复,且长疗程与短疗程比较,前者可使患者获益更多。

本研究结果显示,观察组患儿的临床有效率、治疗后NBNA评分明显高于对照组,且治疗10d后的NBNA评分接近于正常水平,表明其脑功能恢复较好。治疗后,观察组患儿IL-10、TNF- α 、NSE和VEGF水平明显低于对照组,SOD水平明显高于对照组,总后遗症发生率明显低于对照组,提示两药联用的临床效应明显优于单一用药,这主要是由于两种药物以不同机制发挥脑损伤修复及脑功能保护的作用。同时,两组患儿在治疗过程中并未出现严重的药品不良反应,有不良反应者给予抗过敏治疗及停药处理后均自行恢复正常,这充分说明鼠神经生长因子联合神经节苷脂的安全性较高。

综上所述,鼠神经生长因子联合神经节苷脂可有效减轻HIE患儿脑组织炎症反应及氧化应激损伤,加速脑

组织功能的修复,减少后遗症的发生,同时并未增加药品不良反应,安全性较高。然而本研究样本量较小、随访时间较短,且并未对所有患儿的远期预后及不良反应发生情况进行评估,故仍需大样本、多中心、高质量的随机对照研究加以证实。

参考文献

- [1] Rocha-Ferreira E, Phillips E, Francesch-Domenech E, et al. The role of different strain backgrounds in bacterial endotoxin-mediated sensitization to neonatal hypoxic-ischemic brain damage[J]. *Neuroscience*, 2015, doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.10.035.
- [2] Srinivasakumar P, Zempel J, Trivedi S, et al. Treating EEG seizures in hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial[J]. *Pediatrics*, 2015, 136(5): e1302-e1309.
- [3] Al Shafouri N, Narvey M, Srinivasan G, et al. High glucose variability is associated with poor neurodevelopmental outcomes in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy[J]. *J Neonatal Perinatal Med*, 2015, 8(2): 119-124.
- [4] Rong X, Zhou W, Xiao-Wen C, et al. Ganglioside GM1 reduces white matter damage in neonatal rats[J]. *Acta Neurobiol Exp: Wars*, 2013, 73(3): 379-386.
- [5] Xiong M, Li J, Ma SM, et al. Effects of hypothermia on oligodendrocyte precursor cell proliferation, differentiation and maturation following hypoxia ischemia in vivo and in vitro[J]. *Exp Neurol*, 2013, doi: 10.1016/j.expneurol.2013.03.015.
- [6] 孙妍,李居龙,王竹颖.单唾液酸四己糖神经节苷脂对新生儿窒息并缺血缺氧性脑病的疗效[J]. *解放军医药杂志*, 2015, 27(11): 99-101.
- [7] Chen SJ. An extended way to predict neonatal hypoxic ischemic encephalopathy[J]. *Pediatr Neonatol*, 2015, 56(5): 283-284.
- [8] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J]. *中华儿科杂志*, 2005, 43(8): 584.
- [9] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断依据和临床分度[J]. *中国实用儿科杂志*, 2000, 15(6): 379-380.
- [10] 张慧琼,谭建新,陈日玲. GM1在新生儿缺氧缺血性脑病中的作用及疗效观察[J]. *中国妇幼保健*, 2009, 24(13): 1796-1798.
- [11] 新生儿神经行为协作组. 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.
- [12] Shankaran S. Outcomes of hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates treated with hypothermia[J]. *Clin Perinatol*, 2014, 41(1): 149-159.
- [13] 李婧,战晓凤,赵桂英. 新生儿缺血缺氧性脑病早期干预治疗的进展[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2008, 16(7): 61-127.
- [14] Zhu XY, Ye MY, Zhang AM, et al. Influence of one-year neurologic outcome of treatment on newborns with

醒脑静注射液联合丁苯酞治疗大脑中动脉供血区梗死的临床观察

张子健^{1*}, 刘志超^{2#}, 何景华¹(1.天津医科大学基础医学院,天津 300070;2.武汉大学人民医院神经内科,武汉 430060)

中图分类号 R543.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)17-2388-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.17.23

摘要 目的:探讨醒脑静注射液联合丁苯酞对大脑中动脉供血区梗死患者神经功能、认知功能、凝血功能、生活活动能力的影响及安全性。方法:选取2014年6月—2015年12月于武汉大学人民医院就诊的大脑中动脉供血区梗死患者106例为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各53例。除常规对症治疗外,对照组患者给予丁苯酞软胶囊0.2 g, po, tid;观察组患者在对照组基础上给予醒脑静注射液20 mL加至0.9%氯化钠注射液250 mL, ivgtt, qd。两组患者均持续治疗14 d。观察两组患者治疗前后神经功能[按美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)和临床神经功能缺损评分标准(NFDS)评分]、认知功能[按蒙特利尔认知量表(MoCA)和简易精神状态评价量表(MMSE)评分]、凝血功能指标[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血浆纤维蛋白原(FIB)]、日常生活活动能力量表(BI)评分,并记录继发远隔损害和不良反应发生情况。结果:脱落病例共8例,其中对照组3例、观察组5例。治疗前,两组患者神经功能评分、认知功能评分、凝血功能指标、BI评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者NIHSS、NFDS评分和FIB水平均较治疗前明显降低,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者MoCA、MMSE、BI评分均较治疗前明显升高,PT、APTT均较治疗前明显延长,且观察组明显高于或长于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者的继发远隔损害发生率(11.3%)明显低于对照组(41.5%),差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:醒脑静注射液联合丁苯酞治疗大脑中动脉供血区梗死,可降低远隔损害发生风险,促进患者神经功能、认知功能恢复,改善凝血功能和生活活动能力,且安全性较高。

关键词 醒脑静注射液;丁苯酞;大脑中动脉;梗死;远隔损害;神经功能;认知功能;凝血功能;生活活动能力

Clinical Observation of Xingnaojing Injection Combined with Butylphthalide in the Treatment of Middle Cerebral Artery Infarction

ZHANG Zijian¹, LIU Zhichao², HE Jinghua¹(1. School of Basic Medicine, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Dept. of Neurology, Wuhan University People's Hospital, Wuhan 430060, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects and safety of Xingnaojing injection combined with butylphthalide on neurological function, cognitive function, coagulation function and living activity. METHODS: A total of 106 patients with middle cerebral artery infarction in Wuhan University People's Hospital during Jun. 2014-Dec. 2015 were divided into control group and obser-

- moderate and severe hypoxic-ischemic encephalopathy by rhuEPO combined with ganglioside (GM1) [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(20):3955-3960.
- [15] Zhang X, Zhang Q, Li W, et al. Therapeutic effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells on neonatal rat hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *J Neurosci Res*, 2014, 92(1):35-45.
- [16] 周君芬, 顾红丹. 神经节苷脂对新生儿缺血缺氧性脑病的疗效及作用机制[J]. *中国药业*, 2011, 20(5):15-16.
- [17] 郭又嘉, 王宏, 辛迪. 神经节苷酯治疗新生儿缺氧缺血性脑病效果分析[J]. *实用预防医学*, 2009, 16(6):1881-1882.
- [18] 鲍秀兰. 新生儿行为和0~3岁教育[M]. 北京:中国少年儿童出版社, 1995:120、135、139、141.
- [19] 张波, 戚利坤, 李立新. 神经节苷脂GM1对大鼠急性脑损伤的保护作用及相关机制研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(9):48-50.
- [20] 张建林, 郑利敏, 袁中瑞. 神经节苷脂对急性脑出血患者神经功能缺损程度及日常生活活动能力的影响[J]. *中国生化药物杂志*, 2014, 34(5):104-105.
- [21] 高海光. 神经节苷脂联合高压氧治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(15):63-64.
- [22] 许马利, 王杨. 鼠神经生长因子治疗新生儿缺氧缺血性脑病的Meta分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(7):652-654.
- [23] 吴倩, 邓扬嘉. 鼠神经生长因子对急性脑血管病认知功能及运动功能恢复的影响[J]. *中华神经医学杂志*, 2013, 12(7):737-739.

* 药师, 硕士研究生。研究方向:药理学。电话:022-60362738。E-mail:376030426@qq.com

通信作者:副主任医师, 副教授, 博士。研究方向:癫痫和脑血管病的诊治。电话:027-88041919。E-mail:834987789@qq.com

(收稿日期:2016-07-20 修回日期:2017-03-31)

(编辑:张元媛)