

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.02.012

❖ 临床研究 ❖

脑苷肌肽注射液联合亚低温治疗新生儿缺血缺氧性脑病的疗效研究

杨娅丽¹, 任文娟², 陈华¹, 赵会娟², 吉唯奇¹

(1. 张家口市妇幼保健院新生儿科; 2. 陆军第八十一集团军医院儿科, 河北 张家口 075000)

【摘要】目的: 探讨脑苷肌肽注射液联合亚低温治疗新生儿缺血缺氧性脑病的疗效。**方法:** 选取 70 例新生儿缺血缺氧性脑病患儿为研究对象, 按照治疗方式不同分观察组和对照组, 每组各 35 例。对照组采用脑苷肌肽注射液治疗, 观察组采用脑苷肌肽注射液 + 亚低温治疗, 比较两组患儿治疗效果、症状缓解时间、治疗前后神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、新生儿神经行为 (NBNA) 评分、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、人脂氧素 A4 (LXA4)、内皮素-1 (ET-1) 的变化及不良反应。**结果:** 观察组总有效率高于对照组 ($P < 0.05$); 观察组患儿肌张力、意识、反射恢复及惊厥停止时间短于对照组 ($P < 0.05$)。与治疗前比较, 治疗后两组患儿 NSE、HIF-1 α 、LXA4、ET-1 水平降低, 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组 NBNA 评分高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组患儿不良反应发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** 脑苷肌肽注射液联合亚低温治疗新生儿缺血缺氧性脑病, 可有效改善症状, 促进神经功能恢复, 调节血清 NSE、HIF-1 α 、LXA4、ET-1 水平, 且疗效优于单用脑苷肌肽注射液, 安全性高, 可在临床推使用。

【关键词】 缺血缺氧性脑病; 新生儿; 脑苷肌肽注射液; 亚低温; 神经元特异性烯醇化酶; 人脂氧素 A4; 低氧诱导因子-1 α ; 内皮素-1

【中图分类号】 R722.1 **【文献标志码】** A

Study on the therapeutic effect of cerebrosine and carnosine injection combined with mild hypothermia on neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

YANG Ya-li¹, REN Wen-juan², CHEN Hua¹, ZHAO Hui-juan², JI Wei-qi¹

(1. Department of Neonatology, Zhangjiakou MCH Hospital; 2. Department of Pediatrics, 81st Army Hospital, Zhangjiakou 075000, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To explore the therapeutic effect of cerebrosine and carnosine injection combined with mild hypothermia in the treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. **Methods:** 70 cases of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy treated were selected for study. According to the method of random number table, the patients were divided into observation group ($n = 35$) and control group ($n = 35$). The control group was treated with cerebrosine and carnosine injection, and the observation group was treated with cerebrosine and carnosine injection plus mild hypothermia. Compare treatment effect and symptom relief time, and record neuron-specific enolase (NSE), neonatal neurobehavioral (NBNA) score, hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), and human lipoxin A4 before and after treatment (LXA4), endothelin-1 (ET-1) changes, and adverse reactions were counted. **Results:** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The time of recovery of muscle tension, recovery of consciousness, recovery of reflexes, and stop of convulsion in the observation group were shorter than those in the control group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the levels of NSE, HIF-1 α , LXA4 and ET-1 in the two groups were decreased after treatment, and the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$). The NBNA score of the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The effect of cerebrosine and carnosine injection combined with mild hypothermia in the treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy is better than that of cerebrosine and carnosine injection, which can effectively improve the symptoms, promote the recovery of neurological function, regulate the levels of NSE, HIF-1 α , LXA4 and ET-1 in serum, with high safety, and can be used in clinical practice.

【Key words】 Ischemic hypoxic encephalopathy; Newborn; Cerebroside carnosine injection; Mild hypothermia; Neuron-specific enolase; Human lipoxin A4; Hypoxia inducible factor-1 α ; Endothelin-1

基金项目: 河北省张家口市重点研发计划项目 (1921103D)

作者简介: 杨娅丽 (1983 -), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: 44565691@qq.com

新生儿缺血缺氧性脑病为围生期缺氧窒息所导致的脑损伤,属神经系统常见疾病,发病原因很大程度上与严重的低氧血症有关,主要表现为脑水肿、脑组织坏死,最终使脑组织发生不可逆损伤,进而导致患儿出现昏迷、惊厥等反应^[1]。调查^[2]显示,新生儿缺血缺氧性脑病的发病率为约为5%,若治疗不及时可影响患儿智力,出现脑瘫等神经系统后遗症,严重影响患儿生活质量,给家庭及社会均带来沉重负担。脑苷肌肽注射液属肌内注射药物,可改善脑血液、脑代谢等,但单一用药效果不明显,且易导致患儿出现体温升高、头晕、烦躁等不良反应^[3]。因此,探讨不同治疗方法以提高临床治疗新生儿缺血缺氧性脑病效果,对改善患儿预后至关重要。亚低温治疗是目前唯一被证明对新生儿缺血缺氧性脑病有确切效果的方法,一般认为,在新生儿出生后6 h内治疗效果最佳^[4]。本研究采用脑苷肌肽注射液联合亚低温治疗新生儿缺血缺氧性脑病,借以观察其疗效及对新生儿血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、人脂氧素A4(LXA4)、内皮素-1(ET-1)水平的影响,并与单用脑苷肌肽注射液治疗进行对比。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2020年9月张家口市妇幼保健院就诊的70例新生儿缺血缺氧性脑病患儿为研究对象。按照治疗方式不同分观察组和治疗组,每组各35例。观察组中,男性19例,女16例;胎龄37~40周,平均(38.40 \pm 0.40)周;体质量2.51~3.72 kg,平均(3.10 \pm 0.22)kg。对照组中,男性20例,女性15例;胎龄37~40周,平均(38.37 \pm 0.39)周;体质量2.49~3.73kg,平均(3.09 \pm 0.23)kg。纳入标准:(1)所有患儿均符合《新生儿缺血缺氧性脑病》^[5]诊断标准;(2)患儿孕周37~40周,且出生体>2 500 g;(3)患儿入院时伴有青紫、苍白、呼吸循环衰竭等现象;(4)患儿家属知晓后签署知情同意书。排除标准:(1)遗传性糖脂代谢异常患儿;(2)合并先天性心肺疾病患儿;(3)对本研究药物存在过敏史者;(4)合并严重肝、肾、心功能障碍者;(5)先天畸形、先天代谢异常、先天性病毒、细菌感染患儿;(6)合并颅内出血或其他颅脑损伤患儿;(7)合并严重心力衰竭、肺动脉高压或严重贫血患儿。本研究经伦理委员会批准同意,且患儿一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 (1)对照组采用脑苷肌肽注射液治疗:脑苷肌肽注射液(吉林四环制药有限公司)2 mL与含有5%葡萄糖注射液50 mL充分稀释后静脉滴注,1次/d,连续治疗2周。(2)观察组采用脑苷肌肽注射液+亚低温治疗:患儿于出生后6 h内放置于远红外辐射台上,亚低温治疗仪(长春市安泰电子产品有限责任公司,型号:ZLJ-2000)对头部行降温处理,并依据鼻咽部温度由计算机调整帽水温。将冰水帽包裹于患儿头部,鼻咽部探头插入鼻咽部测量鼻咽部温度,皮肤温度探头放置腹部测量皮肤温度,同时用体温计检测肛门温度,皮肤温度维持于33.5~34.0 $^{\circ}\text{C}$,肛温维持于34.5~35.0 $^{\circ}\text{C}$ 。维持72 h后停止亚低温治疗,待患儿自然复温,6 h后患儿的体温若仍旧<36 $^{\circ}\text{C}$ 则给予远红外辐射复温。脑苷肌肽注射液治疗方法同上对照组。两组患儿治疗期间常规维持正常通气、全身良好血液灌注、内环境稳定及常规对症治疗,并密切检测患儿生命体征。

1.2.2 观察指标 (1)治疗效果及症状(肌张力、意识、反射、惊厥)缓解时间。疗效评定标准^[6]:治疗2周后肌张力恢复至正常且呼吸平稳为显效,治疗2周后症状改善且生命体征恢复为有效,治疗2周后症状无明显改善且病情加重为无效。(2)治疗前后神经元特异性烯醇化酶(NSE)、新生儿神经行为(BNBA)评分变化。NSE检测方法:于治疗前、治疗2周后采集患儿外周静脉血2 mL送检,3 000 rpm离心,取上清液放入EP管,冷藏待测,采用电化学免疫测定法测定血清NSE水平,操作步骤按说明书进行。NBNA评分:包含行为能力、被动肌张力、主动肌张力、一般状态、原始反射等条目,分值越高神经行为为越佳。(3)治疗前后低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、人脂氧素A4(LXA4)、内皮素-1(ET-1)水平检测:采用酶联免疫吸附法检测患儿血清HIF-1 α 、LXA4、ET-1水平,试剂盒购自于上海生物科技有限公司,步骤按说明书进行。(4)不良反应包括肺出血、感染、消化道出血。

1.3 统计学分析

采用SPSS 19.0软件对数据进行分析处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验,计数资料以[n(%)]表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗效果比较

观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意

义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿治疗效果比较 [$n(\%)$]

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组 ($n = 35$)	20 (57.14)	13 (37.14)	2 (5.72)	33 (94.28)
对照组 ($n = 35$)	15 (42.86)	11 (31.43)	9 (25.71)	26 (74.29)
χ^2 值				5.285
P 值				0.022

2.2 两组患儿临床症状恢复时间比较

观察组患儿肌张力、意识、反射恢复及惊厥停止时间短于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿临床症状恢复时间比较 ($\bar{x} \pm s, d$)

组别	肌张力恢复	意识恢复	反射恢复	惊厥停止
观察组 ($n = 35$)	3.60 ± 0.39	3.21 ± 0.42	3.39 ± 0.47	2.57 ± 0.31
对照组 ($n = 35$)	4.52 ± 0.38	4.39 ± 0.53	4.87 ± 0.42	3.69 ± 0.35
t 值	9.995	10.323	13.891	14.171
P 值	0.001	0.001	0.001	0.001

表 4 两组患儿治疗前后血清 HIF-1 α 、LXA4、ET-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	HIF-1 α (ng/mL)		LXA4 (μ g/L)		ET-1 (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n = 35$)	0.89 ± 0.11	0.42 ± 0.05 ^{*#}	2.12 ± 0.42	0.87 ± 0.21 ^{*#}	62.12 ± 5.48	32.12 ± 4.78 ^{*#}
对照组 ($n = 35$)	0.87 ± 0.12	0.59 ± 0.10 [*]	2.20 ± 0.38	1.32 ± 0.30 [*]	62.09 ± 4.40	48.12 ± 5.02 [*]
t 值	0.726	8.995	0.835	7.270	0.025	13.655
P 值	0.469	0.001	0.406	0.001	0.979	0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前相比; # $P < 0.05$, 与对照组治疗后相比。

2.5 两组患儿不良反应率比较

观察组不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患儿不良反应比较 [$n(\%)$]

组别	肺出血	感染	消化道出血	合计
观察组 ($n = 35$)	1 (2.86)	0 (0.00)	1 (2.86)	2 (5.72)
对照组 ($n = 35$)	3 (8.57)	2 (5.72)	1 (2.86)	6 (17.14)
χ^2 值				4.200
P 值				0.040

3 讨论

新生儿缺血缺氧性脑病是围产期新生儿常见疾病,也是导致新生儿死亡、致残及影响新生儿生长发育的首要原因^[7]。目前,关于其发病机制尚未完全明确,有研究者^[8]认为可能与细胞调节失衡、脑血

2.3 两组患儿治疗前后 NSE 水平及 NBNA 评分比较

治疗前,两组患儿 NSE 水平及 NBNA 评分比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患儿 NSE 水平降低,且观察组低于对照组;NBNA 评分升高,且观察组高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患儿治疗前后 NSE 水平及 NBNA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	NSE (μ g/L)		NBNA 评分(分)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n = 35$)	35.23 ± 4.77	21.12 ± 3.11 ^{*#}	32.12 ± 4.02	38.12 ± 3.29 ^{*#}
对照组 ($n = 35$)	35.20 ± 5.02	26.25 ± 3.29 [*]	31.98 ± 3.88	34.12 ± 4.19 [*]
t 值	0.025	6.703	0.148	4.442
P 值	0.979	0.001	0.883	0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前相比; # $P < 0.05$, 与对照组治疗后相比。

2.4 两组患儿治疗前后血清 HIF-1 α 、LXA4、ET-1 水平比较

与治疗前比较,两组患儿血清 HIF-1 α 、LXA4、ET-1 水平降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

管功能下降有关,治疗手段主要以对症治疗、脑细胞代谢再激活剂等药物为主,缺乏完整统一的治疗方案。

脑苷肌肽注射液主要成分为多肽、神经节苷脂,可诱导神经元分化,减少神经细胞凋亡,对脑细胞发挥保护作用。但大量研究^[9-10]表明,仅仅采用脑苷肌肽注射液治疗难以达到理想治疗效果。因此有研究者提出,联合治疗方案有助于控制新生儿缺血缺氧性脑病症状,促进患儿疾病转归。亚低温治疗新生儿缺血缺氧性脑病可发挥明显的神经保护作用,已有研究^[11]证实,亚低温治疗可有效降低新生儿缺血缺氧性脑病患儿病死率,降低致残率,减轻社会及家庭负担。资料^[12]表明,亚低温治疗主要是通过降低患儿头部温度发挥治疗的作用,已经被认为是目前中国足月新生儿缺血缺氧性脑病循证治疗指南中唯一推荐神经保护治疗方法。通过降低氧耗,脑细胞能量代谢,发挥抑制兴奋性毒素和氧自由基释放

的作用,减轻脑细胞结构破坏,发挥保护神经的作用,利于患儿脑组织恢复^[13]。本研究将脑苷肌肽注射液与亚低温联合用于治疗新生儿缺血缺氧性脑病,结果表明,总有效率明显高于单用脑苷肌肽注射液治疗($P < 0.05$),且联合治疗患儿症状缓解时间短于单用脑苷肌肽注射液治疗患儿,表明联合治疗可有效改善患儿临床症状,提高临床治疗新生儿缺血缺氧性脑病临床效果。

NSE 主要分布于神经内分泌细胞、大脑神经元中的酶类物质,当脑组织受到损伤时,其表达水平快速升高,并释放到细胞外,渗入到脑脊液、血液循环,可准确反应患儿病情变化^[14]。BNBA 评分是评价脑功能恢复的主要指标。本研究结果证实,联合治疗后患儿的 BNBA 评分、NSE 表达水平均得到改善,且效果优于单用脑苷肌肽注射液治疗($P < 0.05$),提示联合治疗能够减轻脑缺氧损伤后的神经元凋亡及 NSE 表达水平,对脑部功能恢复发挥促进作用,减少后遗症,改善预后。

HIF- α 具有转录活性的蛋白的作用,当受到缺氧信号时,会与缺氧诱导因子形成复合物,发挥启动靶点基因转录^[15]。ET-1 有血管内皮细胞分泌而来,可刺激血管收缩、血管壁增生,诱导细胞内钙超载,加速病情发展^[16]。LXA4 可通过刺激巨噬细胞吞噬凋亡中性粒细胞,快速清除中性粒细胞,促进炎症消退,发挥保护神经功能的作用。上述三项指标在新生儿缺血缺氧性脑病中的表达水平,可反映患儿病情变化^[17]。本研究对比分析了两种治疗方法对血清 HIF-1 α 、LXA4、ET-1 水平的影响,结果显示,治疗后患儿血清 HIF-1 α 、LXA4、ET-1 表达水平降低,且联合治疗患儿低于单用治疗患儿($P < 0.05$),分析原因可能为亚低温治疗可促进脂质代谢、氧化分解,从而防止或预防出现心肌损伤,由此抑制血清 HIF-1 α 、LXA4、ET-1 水平。本研究结果还显示,联合治疗后患儿不良反应发生率低于单用脑苷肌肽注射液治疗($P < 0.05$),提示联合治疗可减少不良反应。然而本研究所选取的样本量较少,临床应扩大样本量进一步进行研究。

综上所述,脑苷肌肽注射液联合亚低温治疗新生儿缺血缺氧性脑病可有效缓解患儿临床症状,促进患儿神经功能恢复,抑制血清 NSE、HIF-1 α 、LXA4、ET-1 水平,且疗效由于单用脑苷肌肽注射液治疗,安全性高,可在临床推广使用。

参考文献

[1] 尚云,夏于荣,郭喜霞,等. 促红细胞生成素与亚低温治疗在足

月新生儿缺氧缺血性脑病中的疗效对比[J]. 河北医学,2019,25(2):292-296.

- [2] 曾庆煌,曾仁和. 重组人促红细胞生成素联合外源性单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗重度新生儿缺氧缺血性脑病的疗效[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(20):1582-1583.
- [3] 崔彦存,李洋,姚丽丽. 阿莫西林钠克拉维酸钾联合头部亚低温治疗新生儿缺血缺氧性脑病伴肺部感染的临床观察[J]. 中国药房,2016,27(20):2798-2801.
- [4] 章樱,陈国庆,张勤. 磷酸肌酸钠对新生儿缺氧缺血性脑病氧化应激的影响及心肌损伤的保护作用[J]. 中华全科医学,2016,14(5):786-789.
- [5] 中华医学会儿科分会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断及临床分度[J]. 中华儿科杂志,1997,35(2):99-100.
- [6] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 《实用新生儿学》[M]. 第4版. 北京:人民卫生出版社,2011:699-706.
- [7] 宋柳全,黄夏,陈燕鸿,等. 脑苷肌肽注射液对新生儿缺氧缺血性脑病血清 IL-1 β 与 NBNA 评分的影响及成本分析[J]. 解放军预防医学杂志,2019,37(6):122-123,125.
- [8] 袁州. 脉络宁注射液联合脑苷肌肽治疗急性缺血性脑血管病的临床研究[J]. 现代药物与临床,2017,32(12):2363-2367.
- [9] Kaynezhad P, Mitra S, Bale G, et al. Quantification of the severity of hypoxic-ischemic brain injury in a neonatal preclinical model using measurements of cytochrome-c-oxidase from a miniature broadband-near-infrared spectroscopy system[J]. Neurophotonics,2019,6(4):045009-045010.
- [10] 张克飞,王兵. 红花黄色素联合脑苷肌肽治疗对缺血性脑卒中患者神经功能的影响及机制研究[J]. 海南医学院学报,2019,25(7):534-537,542.
- [11] 黄健,唐晓霞. 亚低温联合促红细胞生成素治疗新生儿缺氧缺血性脑病疗效观察[J]. 海南医学,2017,28(22):3728-3729.
- [12] Borjini N, Sivilia S, Giuliani A, et al. Potential biomarkers for neuroinflammation and neurodegeneration at short and long term after neonatal hypoxic-ischemic insult in rat[J]. J Neuroinflammation,2019,16(1):194-197.
- [13] 王琪. 脑神经生长素对新生儿缺氧缺血性脑损伤的保护作用[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2016,13(4):71-73.
- [14] Arriagada S, Huang H, Fletcher K, et al. Prevention of excessive hypothermia in infants with hypoxic ischemic encephalopathy prior to admission to a quaternary care center a neonatal outreach educational project[J]. J Perinatol,2019,39(10):1417-1427.
- [15] 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]. 儿科药学杂志,2019,13(18):37-38.
- [16] Nonomura M, Harada S, Asada Y, et al. Combination therapy with erythropoietin, magnesium sulfate and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy: an open-label pilot study to assess the safety and feasibility[J]. BMC Pediatr,2019,19(1):13-16.
- [17] 何红月. 鼠神经生长因子改善缺氧缺血性脑病新生儿行为神经功能的作用分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2016,13(4):42-44.

(收稿日期:2020-03-11

修回日期:2020-05-26)