

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.05.011

❖ 临床研究 ❖

磷酸肌酸钠联合神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床疗效

易爽¹, 余波¹, 庞侯旭²

(1. 三六三医院儿科, 四川 成都 610041; 2. 达州区人民医院儿科, 四川 达州 635000)

【摘要】目的: 分析磷酸肌酸钠(CP)联合神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)的临床效果。**方法:** 回顾性分析经CT或MRI确诊的274例HIE患儿的临床资料。根据不同的药物治疗方法分为对照组(神经节苷脂治疗, $n=130$)和研究组(CP联合神经节苷脂治疗, $n=144$)。比较两组患儿临床疗效、临床症状恢复时间、炎症因子水平、血气分析指标及新生儿神经行为(NABA)评分变化情况。**结果:** 对照组总有效率为73.08%, 低于研究组的90.28%, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 研究组患儿原始反射、肌张力、意识、可吸吮、眼部运动功能恢复时间及呼吸衰竭纠正时间均较对照组明显缩短($P<0.05$); 炎症因子指标白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平、血清分析指标动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)水平均低于对照组($P<0.05$), pH值、动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血氧饱和度(SaO₂)水平均高于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组新生儿神经行为(NABA)评分均较治疗前增高, 且研究组治疗后3 d、7 d、14 d的NABA评分均高于对照组($P<0.05$)。**结论:** 采用CP联合神经节苷脂治疗HIE的疗效较确切, 值得临床借鉴使用。

【关键词】 缺氧缺血性脑病; 新生儿; 磷酸肌酸钠; 神经节苷脂; 炎症因子; 血气分析; 临床疗效

【中图分类号】 R742; R722.1 **【文献标志码】** A

Clinical effect of creatine phosphate combined with ganglioside in the treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

YI Shuang¹, YU Bo¹, PANG Hou-xu²

(Department of Pediatrics, 1. 363 Hospital, Chengdu 610041; 2. Dachuan District People's Hospital, Dazhou 63500, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To analyze the clinical effect of creatine phosphate (CP) combined with ganglioside in the treatment of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) of newborn. **Methods:** The clinical data of 274 children with HIE who were diagnosed by CT or MRI were retrospectively analyzed. According to different drug treatments, they were divided into control group (ganglioside treatment, $n=130$) and research group (CP combined with ganglioside treatment, $n=144$). The clinical efficacy, recovery time of clinical manifestations, levels of inflammatory factors and blood gas assay indexes between the two groups of children were compared. **Results:** The total effective rate of the control group was 73.08%, which was lower than 90.28% of the research group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the time of the original reflex, muscle tone, consciousness, sucking, eye movement function recovery time and respiratory failure correction time of the research group were significantly shorter than those of the control group ($P<0.05$). Inflammatory factor indicators IL-8, IL-6, hs-CRP, TNF- α levels, and serum assay indicators PaCO₂ levels were significantly lower than those in the control group, pH, PaO₂ and SaO₂ levels were higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the neonatal neurobehavioral (NABA) scores of the two groups were higher than those before treatment, and the NABA scores of the research group at 3, 7 and 14 d after treatment were higher than those of the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** CP combined with ganglioside has a definite effect in the treatment of HIE, and it is worthy of clinical reference.

【Key words】 Hypoxic-ischemic encephalopathy; Newborn; Creatine phosphate; Ganglioside; Inflammatory factors; Blood gas assay; Clinical efficacy

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy of newborn, HIE)是临床较为常见的一种疾病^[1]。病情重、病死率高, 严重者可伴有严重

不良后遗症如智力障碍、癫痫、脑性瘫痪等, 是导致儿童神经系统伤残的常见原因之一。HIE患儿血气分析指标均伴有不同程度异常, 释放大量血清炎症

基金项目: 四川省卫生健康委员会科研项目(19PJ286)

作者简介: 易爽(1985-), 女, 主治医师。E-mail: yishuanglanyangbo@163.com

通讯作者: 余波, 博士。E-mail: 392599124@qq.com

因子,且炎症因子的释放水平与患儿病情密切相关,其改善情况在评估 HIE 患儿疗效上具有重要作用^[2-3]。神经节苷脂是临床上治疗神经损伤的一种新型药物,在改善脑神经功能上效果较显著。磷酸肌酸钠(creatine phosphate sodium,CP)则是人体自有的内源性活性物质,可促进细胞能量代谢及微循环,有效减少缺血再灌注的氧自由基生成^[4]。本研究拟分析 CP 联合神经节苷脂治疗对 HIE 的临床疗效及其对患者血清炎性因子、血气指标的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集达州区人民医院 2015 年 4 月至 2020 年 4 月收治的 274 例经 CT 或 MRI 确诊的 HIE 患儿临床资料。根据不同的药物治疗方法分为对照组($n=130$)和研究组($n=144$)。对照组中,男性 81 例,女性 49 例;胎龄 37~41 周,平均(37.41 ± 1.64)周。研究组中,男性 90 例,女性 54 例;胎龄 37~42 周,平均(38.44 ± 2.14)周。两组患儿一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:(1)均符合 HIE 的诊断标准^[5],且均为足月儿,入院年龄 <1 d;(2)临床资料无缺损或丢失;(3)未合并其他恶性疾病;(4)入院前未接受任何治疗。排除标准:(1)合并先天性神经系统感染患儿;(2)合并凝血功能障碍;(3)合并血液、免疫系统障碍;(4)合并脑萎缩、先天性畸形等疾病。

1.2 方法

两组患者均给予纠正酸中毒、维持电解质平衡、降低颅内压等常规综合治疗。对照组在此基础上给予神经节苷脂(北京赛升药业股份有限公司)治疗 20 mg/d,7 d 为 1 个疗程。研究组则在对照组的基础上加用磷酸肌酸钠(吉林英联生物制药股份有限公司),每次 0.5 g,1 次/d,在 30~45 min 内静脉滴注,7 d 为 1 个疗程。两组均治疗两个疗程。

1.3 观察指标

(1)比较两组患儿临床疗效。显效:患者症状完全消失,体征恢复,惊厥消失;有效:症状改善明显,体征改善明显;无效:临床症状、体征无改善或加重,患儿死亡^[6]。总有效率=(治愈+显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。(2)比较两组患儿治疗后反射、肌张力等临床表现的恢复时间。(3)比较两组患儿治疗前后炎性因子水平变化情况,炎性因子指标包括白细胞介素-8(interleukin-8,IL-8)、IL-6、超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein,hs-CRP)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha,TNF- α),上述炎性因子均采用酶联免疫吸附测

定(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)法检测,试剂盒由上海莱尔生物科技公司提供。(4)比较两组患儿治疗前后血气分析指标变化情况。包括 pH 值、动脉血氧分压(partial pressure of oxygen,PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide,PaCO₂)和动脉血氧饱和度(oxygen saturation,SaO₂),采用丹麦雷度血气分析仪检测。(5)采用新生儿神经行为(neonatal behavioral neurological assessment,NABA)评分标准评估两组患儿神经功能情况。NABA 评分:包括行为能力、主被动肌张力、一般评估及原始反射 5 个方面,共计 20 项,每项计 2 分,共 40 分, ≥ 35 分为正常。

1.4 统计学分析

本研究数据均采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较采用 t 检验;计数资料通过 [$n(\%)$] 表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

治疗后,对照组总有效率为 73.08%,低于研究组的 90.28%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿临床比较 [$n(\%)$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组($n=130$)	40(30.77)	55(42.31)	35(26.92)	95(73.08)
研究组($n=144$)	71(49.31)	59(40.97)	14(9.72)	130(90.28)
χ^2 值				13.765
P 值				<0.001

2.2 两组治疗后临床表现恢复时间比较

治疗后,研究组患儿原始反射、肌张力、意识、可吸吮、眼部运动功能恢复时间及呼吸衰竭的纠正时间均较对照组明显缩短($P<0.001$)。见表 2。

表 2 两组患儿治疗后临床表现恢复时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	原始反射(d)	肌张力(d)	意识(d)	可吸吮(d)	眼部运动功能(d)	呼吸(h)
对照组($n=130$)	7.36 \pm 1.14	9.11 \pm 1.28	8.62 \pm 1.59	5.23 \pm 1.11	8.14 \pm 1.65	6.58 \pm 1.66
研究组($n=144$)	5.73 \pm 1.09	7.26 \pm 1.19	4.14 \pm 1.32	3.51 \pm 1.43	5.89 \pm 1.12	4.06 \pm 1.32
t 值	12.094	12.397	25.462	11.036	13.316	13.971
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组炎症因子水平比较

治疗后,两组患儿血清 IL-8、IL-6、hs-CRP、TNF- α 水平均较治疗前降低,且研究组下降幅度比对照组更显著($P<0.001$)。见表 3。

表 3 两组患儿治疗前后炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-8 (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	hs-CRP (ng/mL)	TNF- α (ng/mL)
对照组 (n = 130)				
治疗前	479.11 \pm 115.14	244.41 \pm 54.15	25.78 \pm 6.39	91.49 \pm 17.33
治疗后	391.43 \pm 54.51	76.05 \pm 11.78	14.42 \pm 1.27	58.31 \pm 10.44
t 值	7.848	34.640	19.881	18.699
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
研究组 (n = 144)				
治疗前	494.01 \pm 119.41	242.24 \pm 53.25	26.27 \pm 5.76	89.22 \pm 20.34
治疗后	251.01 \pm 59.20*	48.34 \pm 9.26*	6.53 \pm 0.87*	39.11 \pm 9.85*
t 值	21.879	43.050	40.664	26.608
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

* P < 0.05, 与对照组治疗后比较。

2.4 两组血气分析指标变化情况比较

治疗后, 两组患儿 pH 值、PaO₂、SaO₂ 水平均较治疗前升高, PaCO₂ 水平较治疗前降低, 且研究组指标变化均优于对照组 (P < 0.05)。见表 4。

表 4 两组患儿治疗前后血气分析指标变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	pH 值	PaO ₂ (kPa)	PaCO ₂ (kPa)	SaO ₂ (%)
对照组 (n = 130)				
治疗前	7.17 \pm 0.09	9.79 \pm 1.24	6.81 \pm 0.49	88.33 \pm 2.59
治疗后	7.31 \pm 0.11	11.05 \pm 1.06	6.04 \pm 0.20	91.02 \pm 1.94
t 值	11.23	8.807	16.589	9.478
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
研究组 (n = 144)				
治疗前	7.16 \pm 0.08	9.60 \pm 1.13	6.89 \pm 0.62	88.27 \pm 3.31
治疗后	7.59 \pm 0.17*	12.82 \pm 0.98*	5.23 \pm 0.77*	95.27 \pm 2.05*
t 值	27.464	25.833	20.150	21.575
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

* P < 0.05, 与对照组治疗后比较。

2.5 两组患儿治疗前后 NABA 评分比较

治疗后, 两组 NABA 评分均较治疗前增高, 且研究组治疗后 3 d、7 d、14 d 的 NABA 评分均高于对照组 (P < 0.05)。见表 5。

表 5 两组患儿治疗前后 NABA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	治疗前	治疗后 3 d	治疗后 7 d	治疗后 14 d
对照组 (n = 130)				
	17.11 \pm 2.06	26.74 \pm 2.65*	29.23 \pm 2.76*#	32.33 \pm 2.27*# Δ
研究组 (n = 144)				
	17.29 \pm 2.51	29.61 \pm 2.05*	34.42 \pm 3.89*#	37.68 \pm 5.48*# Δ
t 值	0.645	10.079	12.613	10.367
P 值	0.520	<0.001	<0.001	<0.001

* P < 0.05, 与同组治疗前比较; # P < 0.05, 与同组治疗 3 d 后比较; Δ P < 0.05, 与同组治疗 7 d 后比较。

3 讨论

临床约 80% 的 HIE 是由围产期窒息引起, 中、

重度窒息及宫内窒息分别占 50%、40%^[7]。HIE 的死亡和伤残率为 10% ~ 30%, 可导致患儿出现癫痫、痉挛抽搐等临床症状, 给家庭和社会带来一定的压力。导致 HIE 及疾病变化的机制较多, 包括脑血管自主调节障碍、能量代谢障碍等, 进而导致神经细胞凋亡、细胞内钙超载; 脑细胞氧化功能异常, 电解质失衡, 出现脑水肿; 脑血管通透性增加, 血浆流失、水肿产生, 血管受到压迫, 血液供应受阻, 缺血加重, 严重者可造成颅内出血^[8-9]。除维持患儿颅内压、通气功能正常等外, 通过选择合适的药物治疗以促进脑部神经细胞生长和修复、抑制脑细胞凋亡及清除氧自由基等, 可有效改善 HIE 患者的预后^[10]。

神经节苷脂是含唾液酸的鞘糖脂, 神经系统中含量最为丰富^[11], 在 HIE 中可抑制细胞内钙的超载及缺血缺氧下 CO 的合成增加, 保护脑组织、减轻脑水肿, 尤其是可加速损伤神经组织的再生修复, 促进损伤后的神经元再生、改善神经传导^[12]。对于 HIE 患儿出现的神经元损伤, 及时给予其针对性的有效治疗, 可较高效地降低致残率, 一定程度上避免了部分神经后遗症的发生及发展。且外源性的神经节苷脂可通过血脑屏障, 调控细胞生长和分化、增强病灶区供血、减少细胞凋亡, 缓解 HIE 患儿的病情并改善预后^[13]。CP 是肌酸和磷酸组成的化合物, 多存在于肌肉和其他类如脑、神经细胞等兴奋性组织, 在细胞代谢中充当最主要、直接的供能物质, 可保护机体免受氧自由基的损害, 对因疾病或理化因素造成的细胞损伤提供一定的保护和修复^[14-15]。本研究显示 CP 联合神经节苷脂治疗 HIE, 总有效率达 95%, 显著优于神经节苷脂单独治疗 HIE, 与 Mas-saro 等^[16]研究基本一致。

Haghighatdoost 等^[17]指出, IL-8、IL-6、hs-CRP、TNF- α 等炎症因子指标水平变化情况与 HIE 患儿病情密切相关。hs-CRP 属于一种免疫调节蛋白, 在缺氧、感染后会急剧上升; TNF- α 由单核-巨噬细胞系统产生及分泌, 多存在于神经元中, 当大脑出现缺血、缺氧, 其水平亦会上升^[18]。本研究显示, 上述炎症因子水平在脑损伤后其血清浓度水平明显上升, 提示这些炎症因子在 HIE 发病中可能具有重要作用。本研究还发现, 应用 CP 联合神经节苷脂治疗后, 患儿 pH 值、PaO₂ 和 SaO₂ 水平升高, 与果崇慧等^[19]研究相符, 且 CP 联合神经节苷脂治疗组的 PaCO₂ 水平降低程度优于单独采用神经节苷脂治疗的 HIE 患儿, 提示 CP 联合神经节苷脂治疗改善 HIE 血气指标效果更佳。同时, 对比两组治疗 3、7、14 d 后的 NABA 评分与 HIE 患儿原始反射、肌张力等临床症状恢复时间均显示, CP 联合神经节苷脂治

疗 HIE 疗效更为突出。

综上所述,采用 CP 联合神经节苷脂治疗 HIE 可提高其临床疗效,改善血气分析指标,降低炎症因子水平,提高 NABA 评分,值得临床借鉴使用。

参考文献

- [1] 沈茹,任保艳,蒋鸿超,等.下一代测序技术在遗传相关性智力障碍诊断中的应用[J].分子诊断与治疗杂志,2019,11(2):86-90.
- [2] 李濛,方成志,彭凯伟,等.新生大鼠 HIBD 模型中血清 pNF-H 及 UCH-L1 蛋白表达的变化[J].临床误诊误治,2019,32(7):467-469.
- [3] Muzzi M, Buonicino D, Urru M, et al. Repurposing of dexpropipexole to treatment of neonatal hypoxic/ischemic encephalopathy[J]. Neuroscience Letters, 2018, 687(3):234-240.
- [4] 卢林民,宋学栋,罗宁.磁共振成像联合血清缺氧诱导因子-1 诊断新生儿缺血缺氧性脑病的价值[J].解放军医药杂志, 2018, 30(2):41-45.
- [5] Ghosh S, Tran L, Shuster JJ, et al. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy is associated with short-term reduction of seizures after discharge from the neonatal intensive care unit[J]. Childs Nervous System, 2017, 33(2):329-335.
- [6] 王秋,罗蓉,石娅娅,等.成都地区脑瘫儿童粗大运动功能分级与脑瘫高危因素的相关性分析[J].四川大学学报(医学版), 2016, 47(5):772-776.
- [7] 李静琳.磷酸肌酸钠对新生儿缺氧缺血性脑病患儿的心肌保护作用研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(13):130-132.
- [8] Ghassemi MM, Amorim E, Alhanai T, et al. Quantitative Electroencephalogram Trends Predict Recovery in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy[J]. Critical Care Medicine, 2019, 47(10):1728.
- [9] 韩海玲,张蕾.神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效观察[J].中国妇幼保健,2017,32(15):3526-3528.
- [10] Abdeltawab A. Study of Lactate and Nucleated Red Blood Cells as Early Predictors of Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy [J]. Acta Paediatrica, 2018, 1(2):3-8.
- [11] De Luca M, Pro S, Alessandri B, et al. Somatosensory evoked potentials in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Clinical Neurophysiology, 2017, 128(12):426.
- [12] 江进平,袁天明,莫蔚农.单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液联合胞二磷胆碱治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2019,34(18):784-786.
- [13] Karimi A, Mahmoodpoor A, Kooshki F, et al. Effects of Nanocurcumin on Inflammatory Factors and Clinical Outcomes in Critically Ill Patients with sepsis: A pilot randomized clinical trial[J]. European Journal of Integrative Medicine, 2020, 35(11):74-76.
- [14] 王圣,黄乾海,程兆云,等.注射用磷酸肌酸钠对非体外循环下冠状动脉旁路移植术患者动脉血氧分压,心肌酶及心律失常的影响[J].中国心血管病研究,2018,16(6):562-565.
- [15] 王晓芸,孙朝荣,杨怡,等.神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效和对炎症因子的影响[J].药物评价研究,2018,41(11):104-108.
- [16] Massaro AN, Wu YW, Bammler TK, et al. Plasma Biomarkers of Brain Injury in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy [J]. The Journal of Pediatrics, 2018, 194(5):67-75.
- [17] Haghghatdoost F, Gholami A, Hariri M. Effect of grape polyphenols on selected inflammatory mediators: A systematic review and meta-analysis randomized clinical trials [J]. EXCLI Journal, 2020, 19(7):564-565.
- [18] Santiago LA, Silva JMRD, Azevedo OGRD, et al. Comparative study on the efficacy of non-steroidal, steroid and non-use of anti-inflammatory in the treatment of acute epidemic conjunctivitis [J]. Acta Cirurgica Brasileira, 2019, 34(12):98-100.
- [19] 果崇慧,杨青.神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病对患儿血清炎症相关细胞因子和 MMP-9 的影响[J].河北医药, 2018, 40(2):219-223.

(收稿日期:2021-01-06

修回日期:2021-02-16)