

# 神经节苷酯治疗新生儿缺氧缺血性脑病对患儿神经相关因子及脑神经损伤程度影响分析

李修晶,石静云\*,赵芳萍

(甘肃省妇幼保健院新生儿科疾病筛查中心 甘肃 兰州 730050)

**摘要:** 分析神经节苷酯治疗新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)对患儿神经相关因子及脑神经损伤程度的影响。选取本院收治的 HIE 患儿 96 例,分为两组。对照组患儿采用常规治疗,观察组患儿采用常规治疗联合神经节苷酯治疗,分析两组患儿治疗后的临床疗效。观察组肌张力、原始反射及意识恢复恢复时间短于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后,观察组 NGF 水平高于对照组,NSE、Caspase3、MBP 水平低于对照组,收缩期峰值流速和舒张末期流速快于对照组,但阻力指数与对照组比较。治疗 7、28 天后,观察组患儿 NBNA 评分高于对照组。结果说明,神经节苷酯治疗 HIE 可促进患儿临床症状的恢复,改善神经相关因子表达水平和脑血流动力学参数,减轻脑神经损伤程度。

**关键词:** 神经节苷酯; 新生儿缺氧缺血性脑病; 神经相关因子; 脑血流动力学

中图分类号:R722

文献标识码:A

## Effect of Ganglioside on Neuro-related Factors and Degree of Cerebral Nerve Injury in Neonates with Hypoxic-ischemic Encephalopathy

LI Xiujing, SHI Jingyun\*, ZHAO Fangping

(Newborn Disease Screening Center, Maternal and Child Health of Gansu, Lanzhou 730050, Gansu, China)

**Abstract:** To analyze the effect of ganglioside on the nerve-related factors and the degree of brain nerve injury in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). 96 cases of HIE in our hospital were divided into two groups. The children in the control group were treated with routine therapy and the patients in the observation group were treated with ganglioside. The clinical effects of the two groups were analyzed. The time of muscle tension, primordial reflex and consciousness recovery in the observation group were shorter than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the level of NGF in the observation group was higher than that in the control group, and the levels of NSE, Caspase3, MBP in the observation group were lower than that in the control group. The peak systolic velocity and the end diastolic velocity were faster than those in the control group, but there was no significant difference in resistance index between the two groups. On the 7th and 28th day after treatment, the NBNA score in the observation group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The treatment of HIE with ganglioside can promote the recovery of clinical symptoms, improve the expression level of nerve-related factors and cerebral hemodynamic parameters, and reduce the degree of brain nerve injury.

**Key words:** ganglioside; neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy; neuro-related factors; cerebral hemodynamics

新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)的发生率明显的上升,在具有基础性合并症的孕产妇中,新生儿 HIE 的发病率和致残率均可进一步的升高<sup>[1]</sup>。长期的临床观察发现,新生儿 HIE 患者的远期病死率可超

过 5% 以上,同时患者发生多器官功能障碍的比例也较高<sup>[2]</sup>。

临床上主要通过保守性的方式治疗新生儿 HIE,其能够通过吸烟、利尿及降低颅内压等治疗,进而缓解脑组织的损伤表现,促进新生儿 HIE 患者脑功能的病情恢复。但常规的方式治疗后,新生儿 HIE 患者的病情缓解率仍然较低,治疗后的远期并

发病发生率仍然维持在较高的水平<sup>[3]</sup>。神经节苷酯是类神经营养类药物,其能够通过对于神经元细胞的促进修复作用,促进损伤的神经元的膜完整性修复和线粒体功能的恢复,进而改善 HIE 患者的病情,减轻患者的脑功能障碍程度<sup>[4]</sup>。部分研究者探讨了神经节苷酯治疗新生儿 HIE 的临床效果,认为神经节苷酯能够提高新生儿 HIE 的近期治疗效果<sup>[5-6]</sup>,但对于神经节苷酯治疗后的脑血流动力学指标及神经损伤相关因子的分析研究不足。为了指导临床上新生儿 HIE 的治疗,本次研究选取我院(2015年9月~2018年5月)收治的 HIE 患儿 96 例,探讨了神经节苷酯治疗新生儿 HIE 的临床效果,现作汇报如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取我院 2015 年 9 月至 2018 年 5 月收治的 HIE 患儿 96 例,根据治疗方法不同分为对照组和观察组。对照组 48 例,男 28 例,女 20 例;胎龄 37~41 周,平均(39.86±1.08)周;出生后 1 min Apgar 评分(5.30±1.63)分;病情程度:轻度 12 例,中度 28 例,重度 8 例。观察组 48 例,男 30 例,女 18 例;胎龄 37~41 周,平均(39.92±1.11)周;出生后 1min Apgar 评分(5.31±1.69)分;病情程度:轻度 11 例,中度 29 例,重度 7 例。纳入标准:(1)符合《新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准》中相关诊断标准;(2)经临床及脑部影像学检查确诊;(3)足月新生儿;(4)患儿家属签署知情同意书。排除标准:(1)合并严重心、肝、肾疾病者;(2)合并先天性疾病、血液疾病、自身免疫性疾病者;(3)存在严重感染、遗传及代谢性疾病、神经系统畸形及合并颅内出血者;(4)对本研究药物过敏者。两组 HIE 患儿胎龄、出生后 1min Apgar 评分及病情程度等一般资料比较,具有均衡性( $P>0.05$ )。

### 1.2 方法

对照组给予常规的治疗方式,包括吸氧、降低颅内压、利尿等治疗;观察组在对照组常规治疗的同时,结合神经节苷酯(国药准字 H20083224 生产企业:北京四环制药有限公司),100 mg 加入 100 mL 0.9% 的生理盐水中静脉滴注,每日 1 次,连续治疗 14 天。所有研究过程经本院伦理学委员会同意,患者本人签同意书。

### 1.3 检测方法

在入院后第二天常规采集患者肘部静脉血 4

mL,自然凝固后采集上层清亮液体,-20℃放置冰箱保存。采用贝克曼库尔特公司生产的 DX800 免疫发光仪器及配套试剂进行 NSE 及 NGF 检测,室内质量控制符合标准。采用 ELISA 法检测 Caspase3、MBP 的浓度,采用 DG5033A 酶标仪(南京华东电子科技公司)进行 OD 值检测,配套试剂购自南京科维斯生物公司。

### 1.4 观察指标

观察两组患儿治疗后肌张力恢复、原始反射恢复、意识恢复时间及治疗前后神经相关因子(NSE、Caspase3、MBP、NGF)、脑血流动力学指标(收缩期峰值流速、舒张末期流速、阻力指数)、NBNA 评分变化情况。

采用新生儿神经行为(NBNA)评分对患儿进行评价,包括主动肌张力、行为能力、原始反射、被动肌张力、一般状况等共 20 项,每项 0~20 分,满分 40 分,得分越高,表示患儿的脑损伤程度越轻。

### 1.5 统计学方法

数据采用 SPSS19.0 统计软件处理,神经相关因子、血流动力学指标等计量指标采用  $\bar{x}\pm s$  进行描述,组间比较采用独立样本  $t$  检验, $P<0.05$ ;差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿症状恢复时间比较

观察组患儿肌张力、原始反射及意识恢复恢复时间短于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1

表 1 两组患儿症状恢复时间比较

组别	<i>n</i>	肌张力恢复(d)	原始反射恢复(d)	意识恢复(d)
对照组	48	7.02±1.54	7.54±2.42	4.36±1.29
观察组	48	5.36±1.33 <sup>a</sup>	4.88±1.87 <sup>a</sup>	2.95±1.14 <sup>a</sup>

与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ( $n=48$ )

### 2.2 两组患儿治疗前后神经相关因子水平变化情况

治疗前,两组患儿神经相关因子水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,观察组患儿 NGF 水平高于对照组,NSE、Caspase3、MBP 水平低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2

### 2.3 两组患儿治疗前后脑血流动力学指标水平变化情况

治疗前,两组患儿脑血流动力学指标水平比

较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,观察组患儿收缩期峰值流速和舒张末期流速快于对照组,

阻力指数与对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3

表 2 两组患儿治疗前后神经相关因子水平变化情况

组别	NSE(μmol/L)		Caspase3(μg/L)		MBP(μg/L)		NGF(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	74.63±17.54	39.55±16.84	6.25±1.52	4.55±0.86	3.25±0.74	2.32±0.54	2.81±0.46	3.85±0.88
观察组	75.02±17.42 <sup>a</sup>	21.53±14.36 <sup>a</sup>	6.23±1.55 <sup>a</sup>	3.52±0.65 <sup>a</sup>	3.28±0.71 <sup>a</sup>	2.04±0.32 <sup>a</sup>	2.85±0.42 <sup>a</sup>	6.12±0.98 <sup>a</sup>

与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ( $n=48$ )

表 3 两组患儿治疗前后脑血流动力学指标水平变化情况

组别	收缩期峰值流速		舒张末期流速		阻力指数	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	36.52±10.21	49.66±10.42	13.25±3.52	18.66±3.02	1.05±0.24	1.05±0.21
观察组	36.64±10.54 <sup>a</sup>	61.25±10.58 <sup>a</sup>	13.30±3.57 <sup>a</sup>	20.76±3.12 <sup>a</sup>	1.06±0.23	1.02±0.18

与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ( $n=48$ )

### 2.4 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 7d、28d 后,观察组患儿 NBNA 评分高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4

表 4 两组患儿治疗前后 NBNA 评分比较

组别	治疗前	7 天后	28 天后
对照组	24.05±2.54	27.66±2.43	31.22±2.18
观察组	24.02±2.58 <sup>a</sup>	32.15±2.51 <sup>a</sup>	35.27±2.25 <sup>a</sup>

与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ( $n=48$ )

## 3 讨 论

产程的异常或者妊娠中晚期的合并症,能够导致分娩过程中胎儿脑组织缺氧的发生,增加了脑组织的缺血性坏死风险<sup>[7]</sup>。在具有早产高危因素或者新生儿极低体重出生的人群中,HIE 的发病风险和病死率风险均可进一步的上升。长期的观察发现,新生儿 HIE 患者远期发生痴呆或者脑瘫的比例较高,其治疗后远期言语、认知功能缺陷的程度较为严重<sup>[8]</sup>。通过早期改善脑组织的血流灌注,缓解脑组织的水肿压迫症状,对于新生儿 HIE 的治疗具有重要的意义。但部分单中心的临床分析研究发现,常规的治疗方式治疗后,新生儿 HIE 的不良临床结局的发生风险仍然无明显的改善,同时患者治疗后的并发症的发生率仍然维持在较高的水平。

神经节苷酯是神经生长因子类药物,其能够通过诱导神经鞘膜完整性的修复,改善神经元线粒体的功能代谢状态,进而恢复神经元细胞的生理性功能。神经节苷酯能够通过抑制氧化自由基的形成,降低游离自由基对于脑组织的损伤破坏,从而降低远期并发症的发生率。相关研究还认为,神经节苷酯对于神经胶质细胞成分的修复,能够提高神经元细胞的神经支配功能,并显著促进神经元的重塑,保护神经元电生理活动的稳定性<sup>[9]</sup>。部分研究探讨了神经节苷酯治疗新生儿 HIE 的临床效果,认为神经节苷酯能够提高患儿血清中神经生长因子(NGF),降低神经特异性烯醇化酶(NSE)水平<sup>[10]</sup>,但对于髓磷脂碱性蛋白(MBP)及凋亡蛋白(Caspase3)的分析不足。

观察组患者采用神经节苷酯治疗后,其肌张力恢复、原始反射恢复时间等,均明显短于常规治疗组,统计学差异较为明显,提示了神经节苷酯治疗对于患者脑组织神经元细胞损伤的保护性作用,这主要由于神经节苷酯的治疗,能够促进损伤的神经元细胞的鞘膜的再生,提高神经元间质成分的新生,进而改善脑电生理和神经元的支配功能。NGF 是神经营养类生长相关因子,其能够抑制神经元细胞的凋亡,NSE、Caspase3、MBP 是神经元细胞凋亡过程中释放的糖蛋白水平,本次研究中观察组患者治疗后的 NGF 明显高于对照组,而 NSE、Caspase3、MBP 明显低于对照组,提示了神经节苷酯对于患者神经损伤相关因子的改善作用。分析其治疗方式的机制,考虑由于神经节苷酯的下列几个方面的作

用有关<sup>[11-13]</sup>: (1) 神经节苷酯的治疗能够通过抑制神经元细胞的程序性凋亡, 提高对于自由基的清除能力, 进而降低神经元损伤标志物的释放; (2) 神经节苷酯能够通过减轻钙离子超载导致的神经元细胞的损伤, 进而避免过度的囊泡机制激活导致的NSE、Caspase3、MBP的释放。梁格等<sup>[14]</sup>研究者也发现, 神经节苷酯治疗后, HIE患者的NGF可平均上升30%以上, 同时神经节苷酯治疗后的患者脑功能评分也明显的改善。治疗后的观察组患者的脑动脉血流收缩期及舒张期峰值流速明显高于对照组, 提示了神经节苷酯对于患者脑动脉血流动力学的改善作用, 这主要由于神经节苷酯能够减轻氧化自由基对于脑血管的痉挛作用, 稳定脑血管的动力学指标。治疗后的观察组患者的新生儿神经行为(NBNA)评分明显高于对照组, 提示了观察组患儿新生儿神经行为的改善, 进一步提示了神经节苷酯的辅助治疗价值。

综上所述, 神经节苷酯能够有效辅助治疗新生儿HIE患者, 其能够抑制神经损伤标志物NSE、Caspase3、MBP的表达, 改善患者的脑血流动力学, 并改善患儿的神经行为功能。而对于神经节苷酯治疗后的临床安全性的分析不足, 是本次研究的局限所在。

#### 参考文献:

- [1] ALLAREDDY V, RAMPA S, NALLIAH RP, et al. Prevalence and predictors of gastrostomy tube and tracheostomy placement in anoxic/hypoxic ischemic encephalopathic survivors of in-hospital cardiopulmonary resuscitation in the United States [J]. PLOS ONE, 2015, 10(7):612-4.
- [2] 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):42-4.
- [3] SIMIYU IN, MCHAILE DN, KATSONGERI K, et al. Prevalence, severity and early outcomes of hypoxic ischemic encephalopathy among newborns at a tertiary hospital, in northern Tanzania [J]. BMC Pediatr, 2017, 17(1):45-7.
- [4] 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):1582-3.
- [5] 李建雄, 李艳, 马汉伟, 等. 神经节苷脂 GM1 对新生大鼠 HIBD 后海马 KCC2 表达的影响[J]. 中华神经医学杂志, 2018, 17(5):457-61.
- [6] 李科兴, 邹奕, 张丽娇. 神经节苷脂在改善新生儿缺氧缺血性脑病脑血流及神经功能指标中的效果[J]. 昆明医科大学学报, 2017, 38(4):113-6.
- [7] LANGE S, ROCHA-FERREIRA E, THEI L, et al. Peptidylarginine deiminases: novel drug targets for prevention of neuronal damage following hypoxic ischemic insult (HI) in neonates [J]. J Neurochem, 2014, 130(4):555-62.
- [8] 章六秀, 彭运聪, 杨林生, 等. 中重度新生儿缺氧缺血性脑病亚低温治疗时机选择[J]. 现代仪器与医疗, 2017, 23(5):60-2.
- [9] 李硕. 单唾液酸神经节苷脂注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病临床疗效及安全性[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(3):111-2.
- [10] 李哲, 吴昔林, 农定猛, 等. 单唾液酸四己糖神经节苷酯结合丹参注射液对足月新生儿缺氧缺血性脑病的临床疗效观察[J]. 中国医药科学, 2017, 7(10):52-5.
- [11] 吴其森, 张德祥. 神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病112例的疗效分析[J]. 南通大学学报(医学版), 2015, 35(5):423-5.
- [12] 王玉梅, 郭银谋, 袁向东. 神经节苷脂结合高压氧对新生儿缺氧缺血性脑病的治疗效果[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(7):1490-2.
- [13] 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):4727-9.
- [14] 梁格. 神经节苷酯辅助新生儿缺氧缺血性脑病近期疗效及对神经功能修复的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 20(19):60-1.

(本文编辑:秦旭平)

(上接第381页)

- [11] 李京生, 张建华, 田肇隆. 右美托咪定在椎间孔镜手术中的应用的临床研究[J]. 北京医学, 2016, 38(3):230-2.
- [12] ARAIN SR, REHLOW RM, UHRICH TD, et al. The efficacy of dexme-detomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery [J]. Anesth Analg, 2004, 98(1):153-8.
- [13] 黄宇光, 黄文起, 李刚, 等. 酒石酸布托啡诺镇痛专家共识 [J]. 临床麻醉学杂志, 2011, 27(10):1028-9.
- [14] 唐海斌, 刘庆, 张英. 右美托咪定复合布托啡诺预防臂丛阻滞止血带反应的疗效观察 [J]. 重庆医学, 2017, 46(10):1339-42.
- [15] 兰英, 陈侣林, 唐进, 等. 右美托咪定联合布托啡诺用于无创正压通气患者的镇静镇痛效果 [J]. 川北医学院学报, 2016, 31(5):707-9.

(本文编辑:蒋湘莲)