

- [11] Asano T, Kuwabara K, Takagi A, et al. Acute pancreatitis complicating typhoid fever in a 4-year-old girl [J]. *Pediatr Int*, 2007, 49(6): 1004-1006.
- [12] 张良吉. 202 例小儿伤寒临床及实验室检查结果分析[J]. *临床儿科杂志*, 2002, 20(10): 604-605.
- [13] 李文莲. 小儿伤寒 86 例临床分析[J]. *海南医学*, 2005, 16(10): 88-89.
- [14] Datta V, Sahare P, Chaturved P. Guillain-Barre syndrome as a complication of enteric fever [J]. *J Indian Med Assoc*, 2004, 102(3): 172-173.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2014-12-21 修回日期:2015-10-15)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.01.007

• 论著 •

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

赵庭鉴, 张佩林, 韦定敏 (桂林医学院附属医院, 广西桂林 541001)

[摘要] 目的:探讨神经节苷脂联合还原型谷胱甘肽治疗轻、中度新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)的临床疗效。方法:将我院新生儿科2011年1月至2014年1月收治的200例HIE患儿采用随机数字表法分为观察组和对照组各100例,对照组采用胞二磷胆碱水解物联合神经节苷脂治疗,观察组在对照组治疗基础上加用还原型谷胱甘肽,比较两组患儿按疗程治疗后的临床疗效。结果:治疗前观察组和对照组的新生儿神经行为评分(NBNA)、脑白质区域低密度病灶CT值比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组NBNA评分为(39.5±2.4)分,脑白质区域低密度病灶CT值为(19.5±1.8)Hu,对照组NBNA评分为(37.2±2.7)分,脑白质区域低密度病灶CT值(18.3±1.6)Hu,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),且两组治疗后较治疗前均显著好转($P<0.05$)。治疗前观察组和对照组的TNF- α 、IL-6水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组TNF- α 为(86.7±12.4)pg/mL,IL-6为(97.6±15.9)pg/mL,对照组TNF- α 为(119.4±11.5)pg/mL,IL-6为(138.5±17.2)pg/mL,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),且两组均较治疗前显著好转($P<0.05$)。观察组的肌张力、意识障碍、惊厥症状消失时间短于对照组($P<0.05$)。观察组患儿的总有效率为94.0%,高于对照组的82.0%($P<0.05$)。结论:还原型谷胱甘肽联合神经节苷脂治疗轻、中度新生儿HIE较单用神经节苷脂治疗的临床效果更显著。

[关键词] 神经节苷脂;胞二磷胆碱水解物;还原型谷胱甘肽;新生儿;缺氧缺血性脑病

[中图分类号]R722.1

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2016)01-0017-03

Observation of Ganglioside Combined with Reduced Glutathione in Treatment of Neonatal HIE

Zhao Tingjian, Zhang Peilin, Wei Dingmin (*The Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guangxi Guilin 541001, China*)

[Abstract] **Objective:** To explore the clinical curative effect of ganglioside combined with reduced glutathione for the treatment of mild to moderate neonatal hypoxic ischemic encephalopathy (HIE). **Methods:** Two hundreds cases of neonatal HIE in our hospital from January 2011 to January 2014 were randomly divided into observation group and control group with 100 cases in each group. The control group was given ganglioside, the observation group was given ganglioside combined with the reduced glutathione, then compared the clinical efficacy of the two groups after treatment. **Results:** There were no significant differences in neonatal neurological behavior scores (NBNA) and the white matter of brain lesions of low density CT value before treatment in observation group and control group ($P>0.05$). After treatment, in observation group the NBNA was (39.5±2.4) points, the white matter of brain lesions of low density CT value was (19.5±1.8) Hu, in control group the NBNA was (37.2±2.7) points, the white matter of brain lesions of low density CT value was (18.3±1.6) Hu, there were significant differences between two groups ($P<0.05$), and there were significant improvements in two groups after and before treatment ($P<0.05$). The levels of TNF- α , IL-6 had no significant difference in the observation group and the control group before treatment ($P>0.05$). In observation group the level of TNF- α was (86.7±12.4) pg/mL, the level of IL-6 was (97.6±15.9) pg/mL, in control group the level of TNF- α was (119.4±11.5) pg/mL, the level of IL-6 was (138.5±17.2) pg/mL, there were significant differences between two groups ($P<0.05$), and there were significant differences in two groups before and after treatment ($P<0.05$). The muscle tension, disturbance of consciousness, group convulsion symptoms disappear time in observation group were significantly shorter than the control group ($P<0.05$). The total effective rate in observation group (94.0%) was higher than the control group (82.0%) ($P<0.05$). **Conclusion:** Reduced glutathione combined with ganglioside has important value in the treatment of mild to moderate neonatal HIE.

[Key words] ganglioside; cytidine diphosphate choline hydrolysate; reduced glutathione; neonate; hypoxic-ischemic encephalopathy

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是新生儿围生期常见疾病,由于围生期窒息发生缺氧导致的神经细胞发生病理变化。由于 HIE 病情重、病死率高,若不及时治疗则会造成永久性神经功能损害,严重影响患儿的智力水平^[1]。神经节苷脂联合胞二磷胆碱可以缓解 HIE 患儿的临床症状,但疗效不佳^[2]。还原型谷胱甘肽是一种氧自由基清除剂,可以有效增加脑血流量,降低缺氧缺血对脑部神经细胞损伤,改善脑代谢。本文以 2011 年 1 月至 2014 年 1 月我院新生儿科收治的 200 例 HIE 患儿为研究对象,分析神经节苷脂联合还原型谷胱甘肽治疗 HIE 的临床疗效与安全性,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取我院新生儿科 2011 年 1 月至 2014 年 1 月收治的 200 例 HIE 患儿作为研究对象,观察组 100 例,男 62 例,女 38 例。对照组 100 例,男 57 例,女 43 例。两组患儿的一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较

组别	性别		出生体质量(g)	胎龄(周)	1 min Apgar 评分(分)	HIE 分级(例)	
	男	女				轻度	中度
观察组	62	38	3 364.5±208.4	38.5±1.6	6.2±1.9	33	67
对照组	57	43	3 317.5±198.7	38.7±1.5	6.3±1.7	40	60
<i>P</i>	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准^[3]:HIE 的诊断依据 2005 年中华医学会儿科学分会新生儿组制定的诊断标准及临床分度(轻、中度患儿);所有患儿为初发未经治疗的新生儿,均经过临床 CT 及症状体、征检查相结合确诊。

排除标准:遗传性、中毒性、代谢性脑病患儿;颅内出血的患儿;对治疗药物有过敏反应的患儿;不愿意参与本次研究性治疗的患儿;治疗过程中转院治疗的患儿。

1.3 治疗方法

对照组患儿给予神经节苷脂(长春翔通药业有限公司)20 mg 联合胞二磷胆碱(长春大政药业科技有限公司)125 mg 加入 5% 葡萄糖注射液 20 mL 静脉滴注,1 次/天,轻度 HIE 患儿疗程 7 d,中度 HIE 患儿疗程 14 d。观察组在对照组治疗基础上加用还原型谷胱甘肽(重庆药友制药有限公司)0.3 g 加入 20 mL 生理盐水中静脉滴注,60 min 内滴注完毕,疗程同上。

1.4 肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)的采集及检测方法

治疗前和治疗后采集所有患儿空腹静脉血 2 mL,血液凝固后在 4 000 r/min 的离心机中离心 10 min,分离血清于-20 °C 低温保存,采用酶联免疫吸附法(ELISA)

检测 TNF- α 、IL-6,试剂盒购自北京维欣仪奥科技发展有限公司。

1.5 观察指标

观察并记录两组患儿治疗前与治疗后的脑白质区域低密度病灶 CT 值、新生儿神经行为评分(NBNA)、TNF- α 和 IL-6 水平及临床症状恢复时间、临床疗效。NBNA:在半暗室环境下,室温 24 ~ 26 °C,安静,检查内容为 6 个项目(行为、被动肌张力、主动肌张力、反应、原始反射、一般情况),总分 40 分。

1.6 疗效判定标准

治愈:治疗 1 个疗程后症状体征消失,实验室检查恢复正常;显效:治疗 1 个疗程后大部分症状体征消失,实验室检查基本恢复;有效:治疗 1 个疗程后症状体征好转,实验室检查无变化或有轻度好转;无效:症状体征及实验室检查均无变化或病情恶化。总有效=治愈+显效+有效。

1.7 统计学方法

应用 SPSS 17.0 软件。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 *t* 检验,计数资料采用 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 NBNA、脑白质区域低密度病灶 CT 值变化情况

结果见表 2。治疗前观察组和对照组 NBNA、脑白质区域低密度病灶 CT 值比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组 NBNA 评分、脑白质区域低密度病灶 CT 值均高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);两组患儿治疗后各项指标较治疗前均显著增加($P<0.05$)。

表 2 两组患儿治疗前后 NBNA、CT 值变化($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	NBNA 评分(分)		脑白质区域低密度病灶 CT 值(Hu)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	100	27.5±2.6	39.5±2.4	14.5±2.3	19.5±1.8
对照组	100	27.2±2.8	37.2±2.7	14.2±2.2	18.3±1.6
<i>t</i>		0.785	6.367	0.943	4.983
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.2 两组患儿治疗前后 TNF- α 、IL-6 水平变化情况

结果见表 3。治疗前观察组和对照组 TNF- α 、IL-6 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组的 TNF- α 、IL-6 水平均低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);两组患儿治疗后 TNF- α 、IL-6 水平与治疗前比较均显著降低($P<0.05$)。

2.3 两组患儿临床症状消失时间比较

结果见表 4。观察组肌张力、意识障碍、惊厥症状消失时间显著短于对照组,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 两组患儿治疗前后的 TNF-α、IL-6 值变化 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	例数	TNF-α		IL-6	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	100	153.4±14.6	86.7±12.4	189.6±25.4	97.6±15.9
对照组	100	149.8±15.8	119.4±11.5	185.9±24.7	138.5±17.2
<i>t</i>		1.673	31.417	1.030	17.461
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 4 两组患儿临床症状消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$, d)

组别	例数	肌张力消失时间	意识障碍消失时间	惊厥消失时间
观察组	100	3.5±1.8	6.2±1.9	5.2±1.3
对照组	100	5.2±2.0	7.5±1.6	6.4±1.4
<i>t</i>		6.318	5.234	6.281
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

2.4 两组患儿临床疗效比较

结果见表 5。观察组患儿总有效率高于对照组,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=6.818, P<0.05$)。

表 5 两组患儿的临床疗效[例(%)]

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	100	36(36)	46(46)	12(12)	6(6)	94.0
对照组	100	25(25)	31(31)	26(26)	18(18)	82.0

3 讨论

HIE 是由于严重低氧血症造成的脑缺氧缺血性损害,且常出现脑水肿、脑细胞损害,甚至造成永久性神经功能障碍,引发患儿脑性瘫痪、癫痫、智力低下等后遗症,特别是中、轻度 HIE 对患儿智力发育产生严重影响,其发病机制与缺氧后神经细胞的肿胀、溶解与凋亡具有密切联系^[4]。HIE 影响患儿的神经细胞能量代谢,促使大量氧自由基生成,加重了神经细胞的代谢障碍与结构的变化,使神经元内大量钙离子进入细胞内,增加兴奋性氨基酸释放,加重神经细胞损害,导致细胞死亡^[5]。神经节苷脂是治疗 HIE 的常规药物,是一种与唾液酸相结合的鞘糖脂,属于细胞膜的重要组成部分,可以保护细胞膜,促进神经细胞分布、发育,对新生儿神经组织具有保护作用。胞二磷胆碱是核酸的衍生物,可以通过胆碱磷酸转移酶促进卵磷脂合成,有效减少脑缺氧下卵磷脂分解,防止游离脂肪酸增加,使生物膜避免氧自由基伤害,保护神经细胞膜。临床中使用神经节苷脂联合胞二磷胆碱的神经营养药物治疗效果有限,远期疗效不显著^[6]。因此,我们尝试联合还原型谷胱甘肽治疗新生儿 HIE,以减少神经系统并发症,提高新生儿生活质量。

还原型谷胱甘肽具有提高氧化酶活性的作用,从而抑制氧自由基、脂质过氧化物形成,保护新生儿脑组织^[7];可以有效加强神经营养药物对神经细胞的作用,促进神经细胞再生,减少 HIE 病灶周围细胞凋亡;通过改善细胞膜上酶的活性,减轻细胞水肿,避免神经元进一步损伤,减少脑损伤^[8]。还原型谷胱甘肽联合治疗 HIE,可以有效改善缺氧缺血区脑组织的供氧状态,增加

心输出量,改善周围循环,增加缺氧的脑灌注压与脑血流量,减轻脑水肿、昏迷、偏瘫等临床症状;还可以清除氧自由基,防止脂质过氧化反应,稳定溶酶体膜,减轻神经细胞损害^[9]。

本文结果显示,观察组患儿治疗后 NBNA、脑白质区域低密度病灶 CT 值与 TNF-α、IL-6 水平均优于对照组($P<0.05$),表明神经节苷脂联合还原型谷胱甘肽可以有效减轻神经细胞损害,促进神经功能修复;观察组患儿的原始反射、肌张力、意识障碍、惊厥症状消失时间均短于对照组($P<0.05$);观察组患儿的临床症状消失时间短于对照组,且临床总有效率也高于对照组($P<0.05$),表明神经节苷脂联合还原型谷胱甘肽治疗新生儿 HIE 的临床疗效显著优于单纯使用神经营养药物,且具有更高的临床应用价值,这一结果与相关文献报道的结果一致^[10]。因此,对于新生儿 HIE 的治疗,建议应用神经节苷脂联合还原型谷胱甘肽,有助于减轻脑部病变,促进病变脑细胞功能恢复,减少后遗症。但由于本研究中观察时间较短,两种药物的远期疗效与患儿服药依从性仍需要进一步观察与研究。

综上所述,神经节苷脂联合还原型谷胱甘肽治疗轻、中度新生儿 HIE,具有较好的临床疗效,有助于改善患儿的脑损伤与神经行为,缩短临床症状的消失时间,提高治愈率。

参考文献:

- [1] 吕明,王正军,王雪芹,等.神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病 49 例[J].中国药业,2014,1(15):96-97.
- [2] 汤晓蓉,徐春莺,翟长华.还原型谷胱甘肽治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效及机制[J].山东医药,2010,50(48):83-85.
- [3] 李花,韦红.神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病的 Meta 分析[J].四川医学,2014,1(6):705-708.
- [4] 林坚,董战玲.脑苷肌肽注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效[J].南昌大学学报(医学版),2014,1(4):22-23.
- [5] 吴铭辉,史长松.新生儿缺氧缺血性脑病 108 例临床分析[J].中国实用神经疾病杂志,2014,17(14):30-31.
- [6] 李国苍.神经节苷脂联合复方丹参注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病 38 例[J].中国药业,2014,23(6):81-82.
- [7] 蓝海欣.还原型谷胱甘肽治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效对氧自由基及脂质过氧化物的影响[J].中国实用医药,2014,9(34):161-162.
- [8] 梅江华.胞二磷胆碱与脑神经生长素联合治疗新生儿缺氧缺血性脑病 70 例[J].陕西医学杂志,2012,41(10):1437-1438.
- [9] 范晖,刘建汉.单唾液酸四己糖神经节苷脂辅助治疗新生儿缺氧缺血性脑病临床疗效观察[J].淮海医药,2012,30(6):494-496.
- [10] 楼方,汪晓阳,肖强.胞二磷胆碱联合二磷酸果糖治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床观察[J].河北医学,2013,19(6):814-817.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2014-12-28 修回日期:2015-01-14)