

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.16.021

# 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液联合枸橼酸咖啡因治疗早产儿脑损伤的疗效及对血清 S100-β、UCH-L1 水平的影响\*

王晓静,敖 雪,张宏燕,马 兵<sup>△</sup>

河北省承德市妇幼保健院新生儿科,河北承德 067000

**摘要:**目的 探讨单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液联合枸橼酸咖啡因治疗早产儿脑损伤的疗效及对血清中枢神经特异性蛋白(S100-β)、泛素羧基末端水解酶-L1(UCH-L1)水平的影响。方法 选取在 2021 年 3 月至 2023 年 6 月在河北省承德市妇幼保健院分娩并接受治疗的 82 例早产脑损伤患儿作为研究对象,按照随机数字表法将其分为对照组和观察组,每组 41 例。所有患儿均进行常规基础治疗及护理,在此基础上对照组给予枸橼酸咖啡因治疗,观察组在对照组的基础上给予单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液治疗。评估两组患儿的临床治疗效果、新生儿神经行为测定(NBNA)评分、Gesell 发育诊断量表评分(主要包括适应行为、大运动行为、精细运动行为、语言行为及个人-社交行为评分),检测两组患儿血清 S100-β、UCH-L1 水平;记录并比较两组患儿的意识恢复时间、原始反射恢复时间、肌张力恢复时间、自主吮奶时间、住院时间及不良反应发生情况。结果 观察组患儿的总有效率为 85.37%,明显高于对照组的 58.54%(P<0.05)。重复测量方差分析结果显示,NBNA 评分存在组间效应、时间效应和交互效应(P<0.05);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 1、2 周后,两组患儿的 NBNA 评分较治疗前显著升高(P<0.05),且观察组患儿的 NBNA 评分显著高于对照组(P<0.05)。治疗前,两组患儿 Gesell 发育诊断量表各项评分及血清 S100-β、UCH-L1 水平比较,差异均无统计学意义(P>0.05);治疗后,两组患儿 Gesell 发育诊断量表的各项评分高于治疗前,血清 S100-β、UCH-L1 水平低于治疗前,且观察组患儿 Gesell 发育诊断量表的各项评分显著高于对照组,S100-β、UCH-L1 水平低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05)。观察组患儿的意识恢复时间、原始反射恢复时间、肌张力恢复时间、自主吮奶时间及住院时间均显著短于对照组(P<0.05)。观察组不良反应总发生率为 4.88%,明显低于对照组的 19.52%(P<0.05)。结论 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠联合枸橼酸咖啡因可以促进患儿脑损伤神经功能修复,缩短患儿康复时间,促进患儿康复,且临床治疗效果良好,具有一定临床应用价值。

**关键词:**单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液; 枸橼酸咖啡因; 早产儿; 脑损伤; 血清中枢神经特异性蛋白; 血清泛素羧基末端水解酶-L1

中图法分类号:R722.6;R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)16-2411-06

Efficacy of monosialotetrahexosylganglioside sodium injection combined with caffeine citrate in the treatment of brain injury in premature infants and its impacts on serum S100-β and UCH-L1 levels\*

WANG Xiaojing, AO Xue, ZHANG Hongyan, MA Bing<sup>△</sup>

Department of Neonatology and Pediatrics, Chengde Maternal and Child Health Hospital, Chengde, Hebei 067000, China

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy of monosialotetrahexosylganglioside sodium injection combined with caffeine citrate in the treatment of brain injury in premature infants and its impacts on serum central nervous system specific protein β (S100-β) and ubiquitin carboxyl terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) levels. **Methods** A total of 82 premature infants with brain injury, who were born and treated Chengde Maternal and Child Health Hospital from March 2021 to June 2023, were collected and divided into control group and observation group according to the random number table method, with 41 cases in each group. All children received routine basic treatment and nursing care, on the basis of which caffeine citrate was given to the control group, and monosialotetrahexosylganglioside sodium was given to the observation group on the basis of the control group. The clinical therapeutic effects, neonatal behavioral neurological assessment (NBNA)

\* 基金项目:2023 年河北省承德市科技计划自筹经费项目(202301A004)。

作者简介:王晓静,女,副主任医师,主要从事儿科新生儿方面的研究。 △ 通信作者,E-mail:d16zkk@163.com。

scores, Gesell Developmental Diagnostic Scale scores (mainly including adaptive behaviors, gross motor behaviors, fine motor behaviors, verbal behaviors, personal-social behaviors scores) in the two groups were assessed, and the serum levels of S100- $\beta$ , UCH-L1 were tested in the two groups. The recovery times of consciousness, original reflex, muscle tone, autonomous breastfeeding, hospitalization and adverse reactions of the children in the two groups were recorded and compared. **Results** The total effective rate of the observation group was 85.37%, which was significantly higher than 58.54% of the control group ( $P < 0.05$ ). The repeated measurement variance analysis results showed that there were time effect, inter-group effect and interaction effect of NBNA score ( $P < 0.05$ ). Before treatment, there was no statistically significant difference on NBNA score between the two groups ( $P > 0.05$ ). After 1 and 2 weeks of treatment, the NBNA scores in the two groups were significantly higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the NBNA score in the observation group was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). Before treatment, there were no statistically significant differences in the scores of Gesell Developmental Diagnostic Scale and the levels of serum S100- $\beta$  and UCH-L1 between the two groups ( $P > 0.05$ ); after treatment, the scores of Gesell Developmental Diagnostic Scale were higher than those before treatment, and the levels of serum S100- $\beta$  and UCH-L1 were lower than those before treatment, moreover, the scores of Gesell Developmental Diagnostic Scale in the observation group were higher than those in the control group, and the levels of serum S100- $\beta$  and UCH-L1 were lower than those in the control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). The recovery times of consciousness, original reflex, muscle tone, autonomous breastfeeding and hospitalization in the observation group were significantly shorter than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The total incidence of adverse reactions in the observation group was 4.88%, which was significantly lower than 19.52% in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Monosialotetrahexosylganglioside sodium injection combined with caffeine citrate can promote the repair of neurological function after brain injury in children, shorten the recovery time and promote the recovery, and the clinical therapeutic effect is good, which has certain clinical application value.

**Key words:** monosialotetrahexosylganglioside sodium injection; caffeine citrate; premature infant; brain injury; serum central nervous system specific protein  $\beta$ ; serum ubiquitin carboxyl terminal hydrolase-L1

早产儿是指胎龄未满 37 周的婴儿,约占全球所有活产婴儿的 11.1%,虽然早产儿的死亡率随着时间的推移稳步下降,但早产儿多伴有广泛的神经发育障碍,包括脑瘫和认知、视觉、社会行为、注意力和学习障碍<sup>[1-2]</sup>。早产儿残疾是多因素造成的,围生期脑损伤最普遍的风险因素之一是早产本身,这可能与围生期环境和遗传因素有关,也可能是各种因素相互作用,如母体营养缺乏、母体贫血、胎盘发育情况或胎儿血管异常、胎儿代谢紊乱可引起营养或氧气供应中断<sup>[3]</sup>。早产儿的脑部尚未发育成熟,因此对缺氧、感染等其他外界环境极其敏感,从而导致新生儿缺氧缺血性脑病、颅内出血、脑积水等脑损伤的发生,其是造成早产儿智力低下、脑瘫、惊厥、癫痫等疾病的重要原因之一。对于早产儿脑损伤的治疗,神经营养药物为首选方案,枸橼酸咖啡因通常用于预防早产相关的呼吸暂停,可有效降低机械通气时间,提高拔管成功率,降低支气管肺发育不良的发生风险,且与改善神经发育结果和降低运动损伤有关,此外对多种实验性脑部疾病具有神经保护作用,对患儿神经损伤也具有良好的临床治疗效果<sup>[4]</sup>。单唾液酸四己糖神经节苷脂钠也是一种高效的神经营养药物,是神经系统的主要神经节苷脂之一,在神经元中发挥神经营养和神经保护特性,参与神经元细胞正确生理学所必需的许多过

程,对控制分化、存活和线粒体活性等过程的神经元受体的活性是必要的,对患者受损的神经功能的修复具有一定促进作用,并且有研究表明其对小儿脑性瘫痪具有一定临床治疗效果<sup>[5]</sup>。本研究将单唾液酸四己糖神经节苷脂钠联合枸橼酸咖啡因治疗早产儿脑损伤,并分析联合治疗对患儿的临床疗效及对血清中枢神经特异性蛋白(S100- $\beta$ )、泛素羧基末端水解酶-L1(UCH-L1)水平的影响,以期为临床用药提供参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2021 年 3 月至 2023 年 6 月在本院分娩并接受治疗的 82 例早产脑损伤患儿作为研究对象,按照随机数字表法将其分为对照组和观察组,每组 41 例。纳入标准:(1)胎龄 28~36 周;(2)出生时间<1 周;(3)经影像学 MRI、头颅 B 超等检查确诊为脑损伤;(4)符合临床相关诊断标准<sup>[6]</sup>。排除标准:(1)对单唾液酸四己糖神经节苷脂钠或枸橼酸咖啡因过敏者;(2)伴肝肾功能障碍者;(3)母体或患儿具有自身免疫性疾病,影响胎儿免疫系统发育;(4)伴先天性代谢性疾病或神经发育畸形者。两组患儿性别、胎龄、体重比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1,具有可比性。所有患儿家属均签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会批准(批号:2021-

01251907)。

表 1 两组患儿一般资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$ ]

组别	n	性别		胎龄(周)	体重(kg)
		男	女		
对照组	41	22(53.66)	19(46.34)	32.54±3.34	2.23±0.26
观察组	41	20(48.78)	21(51.22)	32.06±3.27	2.25±0.26
$\chi^2/t$		0.195		0.658	-0.348
P		0.659		0.513	0.729

## 1.2 方法

**1.2.1 对照组** 在常规治疗及护理的基础上给予枸橼酸咖啡因注射液(国药集团国瑞药业有限公司,国药准字 H20183216),首次给药按照负荷剂量 1 mL/kg,静脉滴注 30 min;24 h 后按照维持剂量 0.25 mL/kg,静脉输注 10 min 或口服途径给药,1 次/d,连续给药 2 周。

**1.2.2 观察组** 在对照组基础上给予单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液(北京赛升药业股份有限公司,国药准字 H20093980),将 20 mg 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠加入 5.00 mL 5% 葡萄糖注射液中,患儿出生后第 3 天开始注射,静脉泵入 1 h,1 次/d。连续给药 2 周。

**1.3 观察指标** (1)临床治疗效果<sup>[7]</sup>:观察并记录治疗过程中患儿基本体征、临床症状变化及新生儿神经行为测定(NBNA)评分,基本治愈为患儿临床症状消失,意识基本恢复,且 NBNA 评分提高>12 分;显效为患儿临床症状减轻,基本体征基本恢复,NBNA 评分提高>7~12 分;有效为患儿临床症状有所改善,基本体征逐渐恢复,NBNA 评分提高 3~7 分;无效为未达到以上标准。总有效率=(基本治愈+显效+有效)/总例数。(2)NBNA 评分:按照文献[8]中的相关标准,对患者治疗前和治疗 1、2 周后进行 NBNA 评分,NBNA 评分由 20 项条目组成,每项评分 0~2 分,总分为 40 分,评分随神经损伤程度的升高而降低。

(3)Gesell 发育诊断量表<sup>[9]</sup>评分:Gesell 发育诊断量表主要评价中枢神经系统的功能,识别神经肌肉或感觉系统是否有缺陷,对孤独症、发育迟缓具有诊断价值,主要内容包括适应、大运动、精细动作、语言和个人-社交行为,进而评估患儿发育状况,评分越低智力障碍越严重。(4)血清学指标水平:分别于患儿治疗前后采集空腹静脉血 2.00 mL,采用高速离心机以 5 000 r/min 离心 15 min,取上清液,立即检测,根据试剂盒操作方法,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 S100-β、UCH-L1 水平,S100-β ELISA 试剂盒(货号:BJL46824)购自上海贝万塔生物科技有限公司,UCH-L1 ELISA 试剂盒(货号:HAS51086)购自深圳海思安生物技术有限公司。(5)观察并记录两组患儿意识恢复时间、原始反射恢复时间、肌张力恢复时间、自主吮奶时间及住院时间。(6)观察并记录两组患儿服药

后不良反应发生情况。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理分析。计数资料以例数或百分率表示,两组间比较采用  $\chi^2$  检验;呈正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,重复测量资料采用重复测量方差分析。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 两组患儿临床治疗效果比较** 观察组患儿的总有效率为 85.37%,明显高于对照组的 58.54%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患儿临床治疗效果比较[n(%)]

组别	n	基本治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	41	12(29.27)	7(17.07)	5(12.20)	17(41.46)	24(58.54)
观察组	41	22(53.66)	8(19.51)	5(12.20)	6(14.63)	35(85.37)
$\chi^2$						7.312
P						0.007

**2.2 两组患儿 NBNA 评分比较** 重复测量方差分析显示,NBNA 评分存在组间效应、时间效应和交互效应( $P<0.05$ )。进一步进行单独效应分析发现,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 1、2 周后,两组患儿的 NBNA 评分较治疗前显著升高( $P<0.05$ ),且观察组治疗 1、2 周后患儿的 NBNA 评分显著高于对照组( $P<0.05$ )。见表 3、4。

表 3 两组患儿 NBNA 评分的重复测量方差分析  
( $\bar{x}\pm s$ ,分)

组别	n	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周
对照组	41	17.58±1.79	22.51±2.47	31.65±3.24
观察组	41	17.64±1.85	26.54±2.83	35.84±3.66
$F_{\text{组间}}/P_{\text{组间}}$				497.349/<0.001
$F_{\text{时间}}/P_{\text{时间}}$				44.610/<0.001
$F_{\text{交互}}/P_{\text{交互}}$				8.601/<0.001

表 4 两组患儿 NBNA 评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

组别	n	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周	F	P
对照组	41	17.58±1.79	22.51±2.47	31.65±3.24	316.579	<0.001
观察组	41	17.64±1.85	26.54±2.83	35.84±3.66	410.330	<0.001
F		-0.703	-33.917	-38.223		
P		0.404	<0.001	<0.001		

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

**2.3 治疗前后两组患儿 Gesell 发育诊断量表各项评分比较** 治疗前,两组患儿 Gesell 发育诊断量表各项评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患儿 Gesell 发育诊断量表各项评分均高于治疗前,且观察组患儿治疗后各项评分高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 5。

表 5 治疗前后两组患儿 Gesell 发育诊断量表各项评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	n	适应行为		大运动行为		精细运动行为	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	53.21±5.62	62.86±6.54 <sup>a</sup>	50.24±5.17	69.13±7.02 <sup>a</sup>	48.67±4.99	71.43±7.24 <sup>a</sup>
观察组	41	53.84±5.66	68.99±6.97 <sup>a</sup>	49.86±5.10	72.54±7.35 <sup>a</sup>	49.51±5.03	76.22±7.89 <sup>a</sup>
t		-0.506	-4.107	0.335	-2.148	-0.759	-2.864
P		0.614	<0.001	0.738	0.035	0.450	0.005

  

组别	n	语言行为		个人-社交行为	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	48.21±4.96	63.89±6.71 <sup>a</sup>	37.54±3.92	58.89±5.96 <sup>a</sup>
观察组	41	49.10±5.06	69.21±7.19 <sup>a</sup>	38.91±3.93	65.31±6.87 <sup>a</sup>
t		-0.804	-3.464	-1.580	-4.520
P		0.424	0.001	0.118	<0.001

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

**2.4 治疗前后两组患儿血清 S100-β、UCH-L1 水平比较** 治疗前,两组患儿的 S100-β、UCH-L1 水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患儿的 S100-β、UCH-L1 水平低于治疗前,且观察组患儿治疗后的 S100-β、UCH-L1 水平低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 6。

**2.5 两组患儿意识恢复时间、原始反射恢复时间、肌**

张力恢复时间、自主吮奶时间及住院时间比较 观察组患儿的意识恢复时间、原始反射恢复时间、肌张力恢复时间、自主吮奶时间及住院时间均显著短于对照组( $P<0.05$ )。见表 7。

**2.6 两组患儿不良反应发生情况比较** 观察组不良反应总发生率为 4.88%,低于对照组的 19.52%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 8。

表 6 治疗前后两组患儿血清 S100-β、UCH-L1 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	S100-β(μg/L)		UCH-L1(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	1.32±0.14	0.87±0.09 <sup>a</sup>	2.63±0.27	1.35±0.15 <sup>a</sup>
观察组	41	1.34±0.14	0.62±0.07 <sup>a</sup>	2.58±0.26	0.96±0.11 <sup>a</sup>
t		-0.647	14.040	0.854	13.425
P		0.520	<0.001	0.396	<0.001

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

表 7 两组患儿意识恢复时间、原始反射恢复时间、肌张力恢复时间、自主吮奶时间及住院时间比较( $\bar{x} \pm s$ , d)

组别	n	意识恢复时间	原始反射恢复时间	肌张力恢复时间	自主吮奶时间	住院时间
对照组	41	5.32±0.56	7.81±0.79	7.53±0.78	5.88±0.63	16.24±1.78
观察组	41	4.15±0.43	5.94±0.62	5.89±0.62	4.79±0.52	14.35±1.55
t		10.611	11.923	10.539	8.544	5.127
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 8 两组患儿不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	呕吐	胃肠道反应	皮疹	低血压	总发生
对照组	41	3(7.32)	2(4.88)	2(4.88)	1(2.44)	8(19.51)
观察组	41	1(2.44)	1(2.44)	0(0.00)	0(0.00)	2(4.88)
$\chi^2$					4.100	
P					0.043	

### 3 讨 论

早产是新生儿死亡的主要原因。近年来由于新生儿重症监护的改善,早产儿的存活率明显增加,但这些婴儿的脑损伤和残疾率很高,孕周越早,风险越大,在胎龄<32 周的早产儿中,5%~10%会出现脑瘫。然而,多达 50% 的极早产儿(胎龄<28 周)也会出现轻微且持续的不良神经发育结果,包括神经行为

障碍和智力障碍,这些障碍与儿童期和晚年的学习、认知、视觉空间整合、注意力缺陷和社交有关<sup>[10]</sup>。缺血缺氧、炎症感染以及早产本身均会造成早产儿脑损伤,且宫内和产后感染与脑损伤和神经损伤高度相关<sup>[11]</sup>。早产儿脑损伤的类型包括:脑室周围白质软化症、脑白质损伤和生发基质出血/脑室内出血、脑室周围出血性梗死或随后的出血后脑积水<sup>[12]</sup>。其中脑白质损伤是最严重的早产儿脑损伤类型,会导致严重的运动功能障碍(脑瘫)<sup>[13]</sup>。在制订减少早产儿脑损伤的治疗策略时,面临的一个主要挑战是早产儿在出生前、出生时或出生后可能面临大量不同的损伤现象,如:早产本身、特定胎龄对损伤发育的脆弱性、宫内缺氧、出生前后的急性窒息、感染/炎症和出生后呼

吸功能不良等。此外,新生儿重症监护所需的许多疗法可能会降低死亡率,但会增加脑损伤的风险<sup>[14-15]</sup>。

有许多潜在的神经保护治疗在临床前研究或临床试验中显示出前景,神经营养药物是类似研究的重点,如枸橼酸咖啡因可以兴奋中枢神经系统,主要治疗早产儿原发性呼吸暂停,对患儿因缺氧引起的脑损伤具有一定改善作用<sup>[16-18]</sup>。咖啡因在缺氧诱导的新生儿脑损伤中具有抗炎、抗凋亡、抗氧化和抗增殖特性。但有研究表明,枸橼酸咖啡因会增加新陈代谢和耗氧量,从而导致患儿烦躁不安<sup>[19]</sup>。

单唾液酸四己糖神经节苷脂钠是脊椎动物中枢神经系统质膜上的主要糖鞘脂之一,在体外和体内具有抗神经毒性、神经保护和神经营养作用,在中枢神经系统的各种功能中发挥关键作用,在外周组织中的含量也很丰富,与许多其他生理和病理过程密切相关,对中枢神经系统损伤具有的恢复及保护作用<sup>[7,20-21]</sup>。单唾液酸四己糖神经节苷脂钠主要来源于哺乳动物的大脑,如猪、羊和牛等,其可以通过抑制炎症、兴奋毒性和氧化应激反应、膜完整性、钙稳态和α突触核蛋白聚集的多种机制发挥作用<sup>[22]</sup>。有研究发现,在接受单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗的婴儿中未出现明显不良反应<sup>[23]</sup>。

本研究将单唾液酸四己糖神经节苷脂钠联合枸橼酸咖啡因治疗早产儿脑损伤,结果发现,观察组的总有效率显著高于对照组,不良反应总发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明两种药物相互作用,可以产生更好的临床治疗效果,且安全性较高。另外本研究结果显示,治疗后,观察组患儿的 NBNA 评分、Gesell 发育诊断量表各项评分均高于对照组,血清 S100-β、UCH-L1 水平低于对照组,患儿的意识恢复时间、原始反射恢复时间、肌张力恢复时间、自主吮奶时间及住院时间显著短于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示单唾液酸四己糖神经节苷脂钠可能与细胞表面的受体相互作用,激活神经元迁移、树突发射、新生儿皮质发育和轴突生长等过程,加速原发性外周神经元和中枢神经元的神经元突起,并可能增强神经生长因子活性,进一步调节神经元增殖、生长、维持和存活<sup>[21]</sup>。枸橼酸咖啡因具有抗炎作用,还可以通过非选择性地抑制腺苷 A1 和 A2 受体来发挥药理作用,从而增加神经元的发射,释放大脑去甲肾上腺素、多巴胺和血清素,进一步发挥神经保护作用<sup>[19]</sup>,进而促进患儿恢复健康。S100-β 是一种神经元存活蛋白,主要由成熟的星形胶质细胞合成,它是钙调蛋白超家族 S100 蛋白家族的成员。S100 蛋白在神经系统中高度富集,其中许多存在于神经胶质细胞中。研究发现,较高浓度的 S100-β 可诱导星形胶质细胞产生 iNOS,从而导致梗死扩大,造成 DNA 损伤或细胞死亡,它可能是颈动脉血运重建中无声脑损伤的一种有价值的生物标志物<sup>[24]</sup>。S100-β 也作为脑损伤治疗后的标志物用来评估药物临床治

疗效果<sup>[25]</sup>,UCH-L1 是一种由 223 个氨基酸组成的蛋白质,属于 Ub 羧基末端水解酶亚家族。有研究表明,UCH-L1 缺失或其酶活性的损害与神经退行性表型有关<sup>[26]</sup>。本研究结果表明,单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液联合枸橼酸咖啡因可以协同促进早产儿脑损伤的神经修复,在神经元修复基础上,增强神经生长因子活性,促进神经增殖发育,防止神经退化,改善患儿临床症状,促进患儿恢复健康。

综上所述,单唾液酸四己糖神经节苷脂钠联合枸橼酸咖啡因可以促进患儿脑损伤神经功能修复,缩短患儿恢复时间,促进患儿康复,且临床治疗效果良好,具有一定临床应用价值。但单唾液酸四己糖神经节苷脂钠联合枸橼酸咖啡因作用机制尚不清晰,后续需进一步深入研究。

## 参考文献

- BOGOHSSIAN N S, GERACI M, EDWARDS E M, et al. Morbidity and mortality in small for gestational age infants at 22 to 29 weeks' gestation [J]. Pediatrics, 2018, 141(2):e20172533.
- CHEONG J L, SPITTLE A J, BURNETT A C, et al. Have outcomes following extremely preterm birth improved over time [J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2020, 25(3):101114.
- YATES N, GUNN A J, BENNET L, et al. Preventing brain injury in the preterm infant-current controversies and potential therapies [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 1671.
- 季菊花,洪菲,宋磊. 枸橼酸咖啡因联合亚低温对脑损伤早产儿 S100B MMP-9 水平的影响 [J]. 河北医学, 2022, 28(9):1506-1511.
- 姚远,万超,刘彩霞,等. 穴位注射单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗小儿脑性瘫痪的临床观察 [J]. 安徽医药, 2022, 26(5):1039-1043.
- 刘敬,俞惠民,毛健,等. 早产儿脑损伤诊断与防治专家共识 [J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(12):883-884.
- 顾明,顾健,孙勇生. 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠联合 Bobath 疗法治疗小儿脑瘫的临床效果 [J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8(11):72-75.
- WANG B, LIU J, LIU B, et al. Prenatal exposure to Arsenic and neurobehavioral development of newborns in China [J]. Environ Int, 2018, 121(1):421-427.
- WEI X T, HU J J, YANG L, et al. Bidirectional association of neurodevelopment with growth: a prospective cohort study [J]. BMC Pediatr, 2021, 21(1):203.
- PRASAD J D, GUNN K C, DAVIDSON J O, et al. Anti-Inflammatory therapies for treatment of inflammation-related preterm brain injury [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8): 4008-4033.
- VOLPE J J. Dysmaturation of premature brain: importance, cellular mechanisms, and potential interventions [J]. Pediatr Neurol, 2019, 95(1):42-66.
- DORNER R A, BURTON V J, ALLEN M C, et al. Preterm neuroimaging and neurodevelopmental outcome: a

- focus on intraventricular hemorrhage, post-hemorrhagic hydrocephalus, and associated brain injury[J]. J Perinatol, 2018, 38(11): 1431-1443.
- [13] GUO X Y, GENG Y F, ZHANG L, et al. Early diagnosis of brain injury in premature infants based on Amplitude-Integrated EEG scoring system[J]. J Healthc Eng, 2021, 2021: 6684818.
- [14] GALINSKY R, LEAR C A, DEAN J M, et al. Complex interactions between hypoxia-ischemia and inflammation in preterm brain injury[J]. Dev Med Child Neurol, 2018, 60(2): 126-133.
- [15] MA X L, SHI Y. Whether erythropoietin can be a neuro-protective agent against premature brain injury: cellular mechanisms and clinical efficacy[J]. Curr Neuropharmacol, 2022, 20(3): 611-629.
- [16] 许钰枚. 枸橼酸咖啡因对脑损伤早产儿的影响[J]. 中外医学研究, 2022, 20(13): 34-37.
- [17] 林贵第, 蔡雅丽. 枸橼酸咖啡因治疗呼吸暂停早产儿的疗效及对神经发育的影响[J]. 深圳中西医结合杂志, 2023, 33(7): 90-92.
- [18] SYNNES A, GRUNAU R E. Neurodevelopmental outcomes after neonatal caffeine therapy[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2020, 25(6): 101160.
- [19] SOONTARAPORNCHAI K, CAI C L, AHMAD T, et al. Pharmacodynamic effects of standard versus high caffeine doses in the developing brain of neonatal rats exposed to intermittent hypoxia[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (7): 3473-3494.
- [20] 李慧. 综合干预法联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液对脑损伤综合征患儿的影响[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2018, 26(1): 110-113.
- [21] GUO Z. Ganglioside GM1 and the central nervous system [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(11): 9558-9589.
- [22] CHIRICOZZI E, LUNGHI G, DI BIASE E, et al. GM1 ganglioside is a key factor in maintaining the mammalian neuronal functions avoiding neurodegeneration[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3): 868-896.
- [23] WANG X, TIAN X, MA J, et al. Clinical efficacy of gangliosides on premature infants suffering from white matter damage and its effect on the levels of IL-6, NSE and S100β[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(1): 63-68.
- [24] DUAN K, LIU S, YI Z, et al. S100-β aggravates spinal cord injury via activation of M1 macrophage phenotype [J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2021, 21(3): 401-412.
- [25] CAI S, LU Z. Effect of mild hypothermia after craniotomy on the function of related organs in patients with traumatic brain injury[J]. Emerg Med Int, 2021, 2021(1): 4105406-4105410.
- [26] BOURON A, AUBRY L, LORETH D, et al. Role of the deubiquitinating enzyme UCH-L1 in mitochondrial function[J]. Front Cell Neurosci, 2023, 17(1): 1149954.

(收稿日期:2023-12-30 修回日期:2024-04-12)

(上接第 2410 页)

- ODIC A, et al. Decreased platelet counts and serum levels of VEGF-A, PDGF-BB, and BDNF in extremely preterm infants developing severe ROP[J]. Neonatology, 2021, 118(1): 18-27.
- [16] 贾冬丽, 方丽丽, 司晓辉. 血清 PDGF-BB, PIGF 和 sFlt-1 水平检测在预测子痫前期发生中的意义[J]. 安徽医药, 2018, 22(4): 685-688.
- [17] 王实, 仇春波, 陈洁. 血清串珠素和血小板衍生生长因子-BB 表达与子痫前期发病的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(11): 1969-1972.
- [18] CHANG Y J, LI J J, WEI L N, et al. Autologous platelet-rich plasma infusion improves clinical pregnancy rate in frozen embryo transfer cycles for women with thin endometrium[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(3): e14062.
- [19] SHAN Z L, XU C L, WANG W S, et al. Enhanced PDGF signaling in gestational diabetes mellitus is involved in pancreatic β-cell dysfunction[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 516(2): 402-407.
- [20] 华佳, 廉姜芳, 周建庆. 血小板衍生生长因子-BB 对平滑肌细胞和成纤维细胞的作用及机制研究进展[J]. 浙江医学, 2021, 43(5): 572-575.
- [21] KHAING A, SWE A T, AUNG C L, et al. Expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in normal and preeclamptic placentae[J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2022, 44(2): 125-132.
- [22] 蒋艳丽, 李晓瑛, 王巧鸽. 子痫前期孕妇胎盘组织中 MMP-9 和 ET-1 表达水平及其与预后相关性分析[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(10): 58-62.

- [23] NEUMAN R I, BAARS M D, SALEH L, et al. Omeprazole administration in preterm preeclampsia: a randomized controlled trial to study its effect on sFlt-1 (soluble Fms-Like tyrosine kinase-1), PIGF (placental growth factor), and ET-1 (endothelin-1)[J]. Hypertension, 2022, 79(6): 1297-1307.
- [24] RAO R S, SHARMA P, PADHY M, et al. Circulatory maternal endothelin 1 and matrix metalloproteinase-9 gene expression in PREECLAMPSIA: a study in Western uttar pradesh, India[J]. J Obstet Gynaecol India, 2023, 73(1): 97-102.
- [25] SUN X, ZHANG S P, SONG H T. Quercetin attenuates reduced uterine perfusion pressure-induced hypertension in pregnant rats through regulation of endothelin-1 and endothelin-1 type A receptor[J]. Lipids Health Dis, 2020, 19(1): 180.
- [26] XU J J, JIANG X H, XU S W. Aprocitentan, a dual endothelin-1 (ET-1) antagonist for treating resistant hypertension: mechanism of action and therapeutic potential[J]. Drug Discov Today, 2023, 28(11): 103788.
- [27] OU M H, ZHAO H D, JI G X, et al. Long noncoding RNA MALAT1 contributes to pregnancy-induced hypertension development by enhancing oxidative stress and inflammation through the regulation of the miR-150-5p/ET-1 axis[J]. FASEB J, 2020, 34(5): 6070-6085.

(收稿日期:2023-12-20 修回日期:2024-04-05)