

- factor for postoperative pulmonary complications? [J]. Acta Anaesthesiol Scand Suppl, 1997, 110(4): 156 – 158
- 3 Baillard C, Clec'h C, Catineau J, *et al.* Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management [J]. Br J Anaesth, 2005, 95(5): 622 – 626
 - 4 Plaud B. Neuromuscular monitoring, residual blockade, and reversal: time for re – evaluation of our clinical practice [J]. Can J Anaesth, 2013, 60(7): 634 – 640
 - 5 Cammu GV, Smet V, De Jongh K, *et al.* A prospective, observational study comparing postoperative residual curarisation and early adverse respiratory events in patients reversed with neostigmine or sugammadex or after apparent spontaneous recovery [J]. Anaesth Intensive Care, 2012, 40(6): 999 – 1006
 - 6 Maybauer DM, Geldner G, Blobner M, *et al.* Incidence and duration of residual paralysis at the end of surgery after multiple administrations of cisatracurium and rocuronium [J]. Anaesthesia, 2007, 62(1): 12 – 17
 - 7 Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, *et al.* Residual paralysis at the time of tracheal extubation [J]. Anesth Analg, 2005, 100(6): 1840 – 1845
 - 8 Kaan N, Kocaturk O, Kurt I, *et al.* The incidence of residual neuromuscular blockade associated with single dose of intermediate – acting neuromuscular blocking drugs [J]. Middle East J Anesthesiol, 2012, 21(4): 535 – 541
 - 9 Joshi GP, Duffy L, Chehade J, *et al.* Effects of prophylactic nalmeferene on the incidence of morphine – related side effects in patients receiving intravenous patient – controlled analgesia [J]. Anesthesiology, 1999, 90(4): 1007 – 1011
 - 10 Howard SK, Gaba DM, Smith BE, *et al.* Simulation study of rested versus sleep – deprived anesthesiologists [J]. Anesthesiology, 2013, 98(6): 1345 – 1355
- (收稿日期: 2013 – 12 – 27)
(修回日期: 2014 – 01 – 10)

单唾液酸四己糖神经节苷脂综合治疗婴儿发育迟缓的前瞻性随机对照研究

张 玲 唐久来 吴 德

摘 要 **目的** 探讨单唾液酸四己糖神经节苷脂(monosialotetrahexosylganglioside, GM1)治疗婴儿发育迟缓(global developmental delay, GDD)的疗效。**方法** 采用前瞻性病例对照研究方法,将 2008 年 5 月~2010 年 7 月安徽医科大学第一附属医院小儿神经康复中心 114 例首诊年龄为 3~4 个月龄的 GDD 患儿随机分为治疗组($n=58$)和对照组($n=56$)。治疗组在给予早期干预基础上加用 GM1 20mg 静脉滴注。对照组给予相同早期干预。随访至 12 个月龄时,以 Gesell 发育量表测定发育商(development quotient, DQ),比较两组的临床疗效。**结果** 治疗前两组患儿粗大运动、精细动作、社会适应、语言、个人社交能区的 DQ 差异均无统计学意义($P>0.05$),12 个月龄时两组患儿 5 个能区的 DQ 差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组高于对照组。两组患儿治疗前后 DQ 差值比较发现,治疗组各能区均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 单唾液酸四己糖神经节苷脂对 GDD 患儿的认知运动发育均有显著疗效,有助于改善预后。

关键词 神经节苷脂 婴儿 发育迟缓

[中图分类号] R725 [文献标识码] A

Effects of Monosialotetrahexosylganglioside in Infants with Global Developmental Delay: A Prospective Case – control Study. Zhang Ling, Tang Jiulai, Wu De. Ningbo Women and Children Hospital, Zhejiang 315000, China

Abstract Objective To investigate the clinical effects of Monosialotetrahexosylganglioside (GM1) in infants with Global Developmental Delay (GDD). **Methods** A prospective randomized controlled study was conducted. we Collected 114 cases of children who were 3~4 months – old and diagnosed GDD first time in Children Rehabilitation Center of the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from May 2008 to Jul 2010. They were randomly divided into two groups: treatment group ($n=58$) and control group ($n=56$). The patients in treatment group were treated not only with early intervention but also with intravenously 20 mg ganglioside, while patients in control group were treated just with early intervention. follow – up to 12 moths. Gesell developmental scale was used to measure development quotient (DQ). The clinical effect of each group were analyzed. **Results** There was no statistically significant difference in DQs of gross motor, fine motor, adaptability, language and individual social regions between the two groups before treatment ($P>0.05$); while there was statistically significant difference in DQs of above – mentioned five regions between the two groups at 12 months. DQs in treatment

group were higher than those in control group ($P < 0.05$). The difference of DQs of above-mentioned five regions in treatment group were statistically significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Intelligence and development both are observably improved after seizure and the prognosis maybe improved with Monosialotetrahexosylganglioside in infants with GDD.

Key words Monosialotetrahexosylganglioside; Infant; Global developmental delay

发育迟缓是指6岁以下儿童在粗大运动/精细运动、语言/言语、认知、社会/个人、日常活动能力等发育领域中存在2个及2个以上的明显落后^[1-4]。常于婴儿期表现为运动发育或智力技能落后于正常婴儿,多由脑损伤引起^[5]。目前国内外研究表明早期干预可以避免或减轻后遗症的发生^[6,7]。然而近年来,药物治疗发育迟缓已成为热点话题,本研究采用前瞻性病例对照研究的方法,对安徽医科大学第一附属医院小儿神经康复中心2008年5月~2010年7月就诊的3~4个月龄发育迟缓患儿(首诊),使用营养脑细胞药物-GM1后的疗效进行分析,现将结果报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:选择2008年5月~2010年7月安徽医科大学第一附属医院小儿神经康复中心住院患儿中首诊发育迟缓166例作为研究对象,其中有29例患儿未随访至12个月龄,23例治疗后未行GESELL量表测试,均需排除。现有114例符合纳入标准及排除标准病例,其中男性73例,女性41例,患儿年龄为3~4个月龄,均未经治疗。其中,治疗组58例,男性38例,女性20例,对照组56例,男性37例,女性19例。

2. 纳入标准:①年龄3~4个月,37周 $\leq$ 胎龄 $<$ 42周,2.5kg $<$ 出生体重 $<$ 4.0kg;②入院前未经任何治疗及干预措施;③临床表现为反应迟钝,不能逗笑,竖头不稳,肌张力增高或降低,喜握拳,拇指内扣;④GESELL测试量表总评分 $<$ 85分,存在2个及2个以上能区低于正常儿童的两个标准差。排除标准:①严重先天性或遗传性疾病,如染色体异常及遗传代

谢性疾病等;②头部创伤或颅骨骨折而导致大量颅内出血;③中枢神经系统感染及其他神经、肌肉系统疾病等。

3. 方法:两组患儿均采用运动训练、推拿按摩、水疗等综合康复治疗,治疗组在此基础上使用单唾液酸四己糖神经节苷脂(商品名:申捷GM1,规格:注射剂:20mg;2ml,生产厂家:齐鲁制药有限公司,批准文号:国药准字H20046213)20mg加入5%葡萄糖注射液静脉滴注,1次/天,10天为1个疗程,1个疗程后休息20天,再继续静脉用药。对照组仅进行与治疗组相同的早期干预。所有患儿治疗前后均由专业人员采用GESELL测试量表进行DQ测试,并根据结果进行统计学分析。

4. 疗效评价:GESELL测试量是目前国内对学龄前儿童的发育评估量表,最早由美国耶鲁大学儿科医生、心理学家GESELL于1947年编制。我国曾两次对分别对GESELL量表的0~3岁和33.5个月~6岁儿童进行了我国常模的标化研究,应用该量表可测出患儿发育的成熟年龄,并经转换分别得出发育商,作为最后的评定指标^[8]。笔者采用该标准来衡量药物治疗前后患儿发育商,由相关专业人员采取双盲法,分别对5个能区及总体进行评估,对结果进行量化研究。

5. 统计学方法:利用SPSS 16.0统计软件,采用独立样本 t 检验,结果以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,对临床数据进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 干预前两组患儿运动及智能发育情况:两组患儿治疗前,除语言能区属于临界水平外,大运动、精细动作、社会适应、个人社交能区均属于异常。两组患儿在各能区的发育商组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

表1 治疗前两组患儿GESELL发育量表DQ分值比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	n	大运动能区	精细动作能区	社会适应能区	语言能区	个人社交能区
治疗组	58	76.05 $\pm$ 5.48	74.69 $\pm$ 5.23	73.25 $\pm$ 5.03	68.00 $\pm$ 6.47	64.35 $\pm$ 4.38
对照组	56	78.37 $\pm$ 4.72	77.95 $\pm$ 4.54	76.45 $\pm$ 4.17	66.51 $\pm$ 4.66	67.26 $\pm$ 3.69

对照组与治疗组比较, P 均 >0.05

2. 治疗前后两组患儿自身运动及智能发展情况比较:治疗组患儿12个月龄时,5个能区发育商均达到正常水平,治疗前后各能区发育商差异具有统计学依据($P < 0.01$)。对照组治疗后除语言能区外,其余各能区均能达到正常水平或临界水平,治疗前后各能区发育商差异具有统计学依据($P < 0.01$),详见表2。

3. 两组患儿治疗前后发育商差值比较:治疗组5大能区均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见表3。

讨 论

神经节苷脂是由鞘氨醇、脂肪酸及寒唾液酸的糖链3部分组成的糖神经鞘脂,存在于哺乳类动物细胞膜上,在神经系统特别是大脑皮质中含量尤其丰富,是神经细胞膜的重要组成部分,其酰基鞘氨醇蛋白位于细胞膜双脂层内,而碳水化合物极性朝向细胞外,这种物理上的不对称性及其化学结构的差异,使得神经节苷脂类物质与细胞外多种信息相互作用。所以,神经细胞膜神经节苷脂类物质变化对调节神经元对

表 2 治疗前后两组患儿自身 GESELL 发育量表 DQ 分值比较(分, $\bar{x} \pm s$)

能区	组别	治疗前	治疗后
大运动	治疗组	76.05 $\pm$ 5.48	97.37 $\pm$ 6.21
	对照组	78.37 $\pm$ 4.72	92.06 $\pm$ 4.06
精细动作	治疗组	74.69 $\pm$ 5.23	93.40 $\pm$ 4.29
	对照组	77.95 $\pm$ 4.54	87.94 $\pm$ 5.18
社会适应	治疗组	73.25 $\pm$ 5.03	90.68 $\pm$ 6.09
	对照组	76.45 $\pm$ 4.17	86.97 $\pm$ 6.48
语言	治疗组	68.00 $\pm$ 6.47	89.62 $\pm$ 5.01
	对照组	66.51 $\pm$ 4.66	80.87 $\pm$ 4.32
个人社交	治疗组	64.35 $\pm$ 4.38	85.93 $\pm$ 5.92
	对照组	67.26 $\pm$ 3.69	85.57 $\pm$ 5.74

治疗后与治疗前比较, P 均 < 0.01

表 3 两组患儿治疗前后 GESELL 测验 DQ 差值比较($\bar{x} \pm s$, 分)

能区	治疗组	对照组	P
大运动	21.44 $\pm$ 6.00	13.95 $\pm$ 6.13	< 0.05
精细动作	18.83 $\pm$ 4.37	10.19 $\pm$ 5.72	< 0.05
社会适应	19.32 $\pm$ 6.24	11.56 $\pm$ 6.11	< 0.05
语言	21.26 $\pm$ 3.64	13.27 $\pm$ 4.36	< 0.01
个人社交	24.02 $\pm$ 6.55	11.38 $\pm$ 6.58	< 0.05

细胞内外信息传递具有重要意义。神经节苷脂种类繁多,其中单唾液酸四己糖神经节苷脂(GM1),是神经节苷脂类物质中最为重要的一种,其参与细胞识别和信号传递,保护缺血缺氧性神经损害,在神经发生、生长、分化过程中起必不可少的作用,对于损伤的神经修复也非常重要,尤其对损伤后认知功能障碍的恢复亦具显著疗效^[9]。

GM1 对脑损伤后保护机制可能为:①促进 ATP 生成恢复,提高 Na^+ , K^+ - ATP 酶和 Ca^{2+} - ATP 酶活性,纠正离子失衡,防止细胞内 Ca^{2+} 积聚,从而减轻脑水肿^[10-12];②加强葡萄糖有氧代谢,减少乳酸生成,起到防止细胞水肿和损害的作用^[13,14];③抑制病理性脂质过氧化应,减少自由基对生物膜的损害^[15];④促进神经索生长,激活神经营养因子,抑制毒性产物对神经元的损害,并且能够减少兴奋性氨基酸所引起的神经细胞的死亡。此外,对减少神经元的凋亡还与抑制了 NO 合成酶而降低 NO 产物合成有关。GM1 本身还具有神经营养作用,可加强营养因子对神经细胞的作用,保持神经完整性,促进神经再生,减少病灶周围细胞的死亡。且 GM1 可通过血脑屏障,更利于其发挥促进脑发育及神经修复等功效。

随着围生保健医学和新生儿重症监护技术的迅速发展,高危儿存活率明显提高,至婴儿发育迟缓的发病率逐渐上升,如果这部分患儿得不到早期的诊断及治疗,可致脑性瘫痪及精神运动发育迟滞等严重后果,对家庭及社会均造成严重负担。所以其治疗手段日益被家长及医务人员关注。婴儿期的大脑发育较

为旺盛,存在可塑性,早期对患儿进行有效的干预刺激可使潜力得到最大恢复和开发,减少或扼制神经系统后遗症发生。研究表明,除教育和指导家长配合对发育迟缓患儿进行早期运动干预外,GM1 有很好的疗效,尤其在语言功能区效果明显($P < 0.01$)。笔者认为及时有效的进行早期运动干预辅助神经营养脑细胞治疗,一定程度上可提高患儿生存质量,减轻家庭社会负担,可考虑临床推广应用。但因个体化治疗,对药物剂量的选择及疗程需有更深一步的研究。

参考文献

1 Moeschler JB. Medical genetics diagnostic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual disability [J]. Curr Opin Neurol,2008,21:117-122

2 Shevell M, Ashwal S, Donley D, et al. Practice Parameter: Evaluation of the child with global developmental delay [J]. Neurology, 2003,2:367-380

3 Stien MT. Unraveling the causes of global developmental delay [J]. Arch Dis Child,2007,92:181-182

4 Srour M, Mazer B, Shevell MI. Analysis of clinical features predicting etiologic yield in the assessment of global developmental delay [J]. Pediatrics,2006,118(1):118-139

5 刘振寰,戴淑凤. 儿童运动发育迟缓康复训练图谱[M]. 北京:北京大学医学出版社,2007:1-5

6 郑蓉,池霞,洪琴,等. 智能发育迟缓儿早期干预效果的研究[J]. 中国妇幼保健,2012,27:3604-3606

7 何曼,濮清岚,丁武君,等. 极低出生体重儿用氧与早产儿视网膜病分析[J]. 中国医师,2012,47(7):84-86

8 胡继红,王跑球,张惠佳,等. 363 例脑瘫患儿 GESELL 发育量表测试结果分析[J]. 中国康复理论与实践,2007,13(12):1108-1109

9 黄柳军,全伟,丁正斌. 早期应用神经节苷脂治疗脑外伤后人知功能障碍的疗效评价[J]. 中华神经医学杂志,2007,6(4):401-408

10 Tang BL, Low CB. Genetic manipulation of neural stem cells for transplantation into the injured spinal cord[J]. Cell Mol Neurobiol, 2007,27(1):75-85

11 Huang F, Dong X, Zhang L, et al. GM1 and nerve growth factor modulate mitochondrial membrane potential and neurofilament light mRNA expression in cultured dorsal root ganglion and spinal cord neurons during excitotoxic glutamate exposure[J]. J Clin Neurosci,2010, 17(4):495-500

12 Anal ía Valdomero, Cristian Hansen, Nelia Gerez de Burgos, et al. GM1 ganglioside enhances the rewarding properties of cocaine in rats [J]. European Journal of Pharmacology,2010,1-3(25):79-83

13 Huang F, Dong X, Zhang L, et al. The neuroprotective effects of NGF combined with GM1 on injured spinal cord neurons in vitro original research article[J]. Brain Res Bull,2009,79(1):85-88

14 Tomo S, Akemi T, Katsumi H, et al. Intracerebral cell transplantation therapy for murine GM1 gangliosidosis[J]. Brain and Development,2009,31(10):717-724

15 Kenneth C, Patricia L, Xin L, et al. MALDI mass spectrometry imaging of gangliosides in mouse brain using ionic liquid matrix[J]. Analytica Chimica Acta,2009,639(1-2):57-61

(收稿日期:2013-12-09)

(修回日期:2014-01-02)