

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.042

## 复方脑肽节苷脂注射液治疗 611 例脊髓损伤患者临床有效性及安全性再评价\*

韩冠英<sup>1</sup> 曾钰<sup>2</sup> 王雨<sup>3</sup> 马冰洁<sup>3</sup> 张苏蒙<sup>4</sup>

(1 锦州医科大学附属第一医院药学部 辽宁 锦州 121000; 2 重庆医科大学附属第一医院药学部 重庆 400016; 3 辽宁省人民医院药学部 辽宁 沈阳 110016; 4 沭阳中山医院药剂科 江苏 宿迁 223600)

**摘要 目的:**探究复方脑肽节苷脂注射液治疗 611 例脊髓损伤(SCI)患者临床有效性及安全性。**方法:**以前瞻性、多中心、非对照方式选择 2020 年 4 月~2021 年 4 月全国不同地区 46 家二级甲等以上医院收治接受复方脑肽节苷脂注射液治疗的 SCI 患者 611 例为研究对象。通过监测患者基线特征与用药情况分析患者疾病转归情况及不良事件发生情况。**结果:**患者治疗有效率为 68.25% (417/611), 患者治疗后不良事件发生率为 5.57%, 主要为轻中度(5.57%), 转归均较好(4.74%), 损伤系统主要涉及全身性损害(1.64%)、胃肠系统损害(1.31%)、其他损害(1.47%); 不同性别、年龄、美国脊柱损伤协会(ASIA)、受损部位、文化程度及既往史等基线特征患者药物不良事件发生率比较无统计学意义( $P>0.05$ ); 是否首次使用复方神经节苷脂注射液、不同复方神经节苷脂注射液溶媒种类、不同给药途径患者药物不良事件发生率比较无统计学意义( $P>0.05$ ), 合理与不合理用药患者药物不良事件发生率比较有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论:**SCI 患者应用复方脑肽节苷脂注射液治疗不良事件发生率较低, 且症状轻微, 转归较好。患者不良事件发生多与不合理用药有关, 在患者用药期间需要重点关注。

**关键词:**脊髓损伤; 复方脑肽节苷脂注射液; 有效性; 安全性

中图分类号: R651.2 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2024)22-4342-03

## Clinical Efficacy and Safety Reevaluation of Compound Porcine Cerebroside and Ganglioside Injection in the Treatment of Patients with Spinal Cord Injury: A Report of 611 Cases\*

HAN Guan-ying<sup>1</sup>, ZENG Yu<sup>2</sup>, WANG Yu<sup>3</sup>, MA Bing-jie<sup>3</sup>, ZHANG Su-meng<sup>4</sup>

(1 Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning, 121000, China;

2 Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China;

3 Department of Pharmacy, Liaoning Provincial People's Hospital, Shenyang, Liaoning, 110016, China;

4 Department of Pharmacy, Shuyang Zhongshan Hospital, Suqian, Jiangsu, 223600, China)

**ABSTRACT Objective:** The purpose of this study was to investigate the clinical efficacy and safety of compound porcine cerebroside and ganglioside injection in the treatment of patients with spinal cord injury (SCI). **Methods:** From April 2020 to April 2021, A total of 611 patients with SCI were treated with compound porcine cerebroside and ganglioside injection in 46 grade A hospitals of level II or higher level in different regions of China were selected as the research objects in a prospective, multi-center and non-control manner. The prognosis and the incidence of adverse events were analyzed through monitoring the patients'baseline characteristics and medication. **Results:** The effective rate of treatment in this study was 68.25% (417/611). After treatment, the incidence of adverse events was 5.57%, most of the adverse events were mild to moderate (5.57%), and the outcome was good (4.74%). The damages mainly included systemic damage (1.64%), gastrointestinal system damage (1.31%), and other damage (1.47%). There was no significant difference in the incidence of adverse drug events among patients with different baseline characteristics such as gender, age, American Spinal Injury Association (ASIA) grades, damaged site, education level and previous histories ( $P>0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse drug events between patients with or without the first use of compound porcine cerebroside and ganglioside injection, different solvent types of compound porcine cerebroside and ganglioside injection, and different administration methods ( $P>0.05$ ). The incidence of adverse drug events in patients with rational and irrational drug use was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The incidence of adverse events in patients with SCI treated with compound porcine cerebroside and ganglioside injection is low. The patients'symptoms are mild and the prognosis is good. The occurrence of adverse events is mostly related to irrational drug use, which deserves attention during medication.

**Key words:** Spinal cord injury; Compound porcine cerebroside and ganglioside injection; Efficacy; Safety

**Chinese Library Classification(CLC):** R651.2 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)22-4342-03

\* 基金项目: 辽宁省自然科学基金项目(201602282)

作者简介: 韩冠英(1980-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 临床药理学、多糖类药物, E-mail: lishoulin2000@163.com

(收稿日期: 2024-07-02 接受日期: 2024-07-28)

## 前言

脊髓损伤(SCI)为神经外科常见病,发病率近来有上升趋势<sup>[1]</sup>。目前,SCI的诊治以及治疗后康复问题仍是目前临床关注的焦点<sup>[3,4]</sup>。国际相关研究共识指出,对SCI患者实施急救处理后给予其合理药物治疗同时,早期为患者实施康复治疗对降低患者致残率及死亡率有重要临床意义<sup>[2]</sup>。复方脑肽神经节苷脂为神经节苷脂类药物,其属于广泛存在于哺乳动物细胞膜内的鞘脂类药物,对神经功能的改善作用明显<sup>[3,4]</sup>。然而关于其在SCI患者早期康复治疗中的有效性及安全性尚缺乏系统性研究。为此,本次通过探究复方脑肽神经节苷脂注射液在SCI患者治疗中的有效性及安全性,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

以前瞻性、多中心、非对照方式选择2020年4月~2021年4月全国不同地区46家二级甲等以上医院收治611例接受复方脑肽神经节苷脂注射液治疗的SCI患者为研究对象。纳入标准:参照《脊髓损伤神经学分类国际标准(2011年修订)》<sup>[5]</sup>相关标准诊断为SCI;经CT或MRI检查诊断为SCI;患者均接受复方脑肽神经节苷脂注射液治疗。研究进行获得锦州医科大学附属第一医院医学伦理会批准同意。

### 1.2 方法

复方脑肽神经节苷脂注射液(国药准字H22026472;规格:2 mL;吉林天成制药有限公司)用药时与溶媒混匀后给药进行治疗。

### 1.3 疗效评定标准<sup>[6]</sup>

治疗结束后患者临床症状全部消失,感觉功能完全恢复为病愈;治疗结束后临床症状得到有效改善,感觉功能有所恢复

为好转;无变化、加重甚至死亡为无效。总有效=病愈+好转。

### 1.4 观察指标

(1)药物安全性监测:由监测员记录登记两组患者治疗期间不良事件,监测时间从患者开始用药起,直至患者最后一次用药结束后30 min,随时记录不良事件发生情况并评估病情严重程度<sup>[7]</sup>。(2)患者资料收集:经授权查阅患者电子病历后收集包括性别及年龄、ASIA分级、受损部位、文化程度及既往史等基线特征,同时收集是否首次使用复方神经节苷注射液、不同复方神经节苷注射液溶媒种类、给药途径、是否不合理用药等药物应用情况,分析这些资料与患者不良事件发生之间关系。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS23.0统计学软件处理分析数据,疾病转归和不良反应等计数资料以n(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 值检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疾病转归

611例患者中痊愈27例,好转390例,无变化192例,有效率为68.25%(417/611),加重2例,无死亡患者。

### 2.2 药物不良事件发生情况

患者治疗后不良事件34例,发生率为5.57%,主要为轻中度(5.57%),转归均较好(4.74%);损伤系统主要涉及全身性损害(1.64%)、胃肠系统损害(1.31%)以及其他损害(1.47%)。

### 2.3 不同基线特征患者药物不良事件发生率比较

不同性别、年龄、美国脊柱损伤协会(ASIA)分级、受损部位、文化程度及既往史等基线特征患者药物不良事件发生率比较无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表2。

表1 不同基线特征患者药物不良事件发生率比较

Table 1 Comparison of the incidence rates of adverse drug events among patients with different baseline characteristics

Indexes	Patient proportion	Adverse event	$\chi^2$ value	P value	
Gender	Male	395(64.65)	24(70.59)	0.499	0.480
	Female	216(35.35)	10(29.41)		
Age(years)	18-44	224(36.66)	14(41.18)	0.282	0.595
	$\geq 45$	387(63.34)	20(58.82)		
ASIA grades	C	427(69.89)	22(64.71)	0.408	0.523
	D	184(30.11)	12(35.29)		
Damaged site	Cervical spinal cord	282(46.15)	18(52.94)	0.596	0.440
	Sternolumbar spinal cord	329(53.85)	16(47.06)		
	Junior high school and below	140(22.91)	8(23.53)		
Education level	High school and secondary school	345(56.46)	14(41.18)	4.598	0.100
	College or above	126(20.63)	12(35.29)		
	Smoking history	203(33.22)	12(35.29)		
Previous histories	Drinking history	161(26.35)	10(29.41)	0.155	0.694
	History of drug dependence	352(57.61)	18(52.94)		

### 2.4 不同药物使用情况患者药物不良事件发生率比较

是否首次使用复方神经节苷注射液、不同复方神经节苷注

注射液溶媒种类、给药途径患者药物不良事件发生率比较无统计学意义( $P>0.05$ ),合理与不合理用药患者药物不良事件发生率存在统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 不同药物使用情况患者药物不良事件发生率比较

Table 2 Comparison of the incidence rates of adverse drug events among patients with different drug use

Indexes		Patient proportion	Adverse event	$\chi^2$ value	P value
With or without the first use of compound porcine cerebroside and ganglioside injection	Yes	381(62.36)	22(64.71)	0.736	0.692
	No	125(20.46)	8(23.53)		
	Unknown	105(17.18)	4(11.76)		
Solvent types of compound porcine cerebroside and ganglioside injection	0.9% normal saline	541(88.54)	29(85.29)	0.423	0.936
	10% glucose	1(0.16)	0(0.00)		
	5% glucose	27(4.42)	2(5.88)		
Administration methods	Others	42(6.87)	3(8.82)	0.455	0.500
	Intramuscular injection	9(1.47)	1(2.94)		
	Intravenous infusion	602(98.53)	33(97.06)		
Whether there was unreasonable drug use	No	574(93.94)	23(67.65)	36.687	<0.001
	Drip rate was too fast	20(3.27)	8(23.53)		
	Concentration was too high	5(0.82)	1(2.94)		
	Off-label drug use	12(1.96)	2(5.88)		

### 3 讨论

本结果显示,治疗后患者总有效率达 68.25%,初步证实复方脑肽节苷脂注射液治疗可明显提高 SCI 患者的临床疗效,这可能与复方脑肽节苷脂中含有的神经节苷脂对脊髓损伤修复作用有关<sup>[8]</sup>。神经节苷脂是机体神经系统传导的重要生物活性因子之一,其可通过机体内血脑屏障,与脑内损伤的局部神经组织结合,明显改善患者神经功能,在外周神经损伤修复中发挥重要作用<sup>[9]</sup>,而复方神经节苷脂应用于 SCI 患者治疗中,有助于神经营养因子受体及神经元的再生<sup>[10]</sup>。此外,复方神经节苷脂可促进患者脑组织新陈代谢,能够参与脑组织神经元的生长、分化和再生,对改善患者脑血液循环以及代谢有积极作用,有效改善患者神经细胞功能,从而降低机体炎症反应的刺激<sup>[11]</sup>。另有研究显示,复方神经节苷脂注射液中包含有多种神经节苷脂,在补充外源性神经节苷脂含量的同时,明显降低因海马切除和坐骨神经远端切除、皮层损伤所致的神经元丢失,保护患者脊髓神经功能<sup>[12]</sup>。

在安全性方面,本研究结果显示,复方脑肽节苷脂注射液用于治疗 SCI 不良事件发生率为 5.57%,不良事件相对较轻,为轻中度,主要涉及全身性损害(1.80%)、胃肠道系统(1.47%)等系统,患者转归均较好。显示出神经节苷脂在脊髓疾病治疗上安全性。本研究结果还显示,不同基线特征患者及是否首次使用复方神经节苷脂注射液、不同复方神经节苷脂注射液溶媒种类、给药途径患者药物不良事件的发生风险无差异,提示患者基线特征及是否首次使用复方神经节苷脂注射液、注射液溶媒种类、给药途径等与患者不良事件发生无关。但是本研究结果也显示,不合理用药尤其是注射液滴速过快会增加患者不良事件发生,应该严格按照说明书控制输液速度,对于特殊群体如老年

人或者存在严重肺部疾病、心脏病患者也需降低输液速度,而在首次用药时也应该采用低速进行滴注,避免输液速度过快所致不良事件发生。

综上所述,SCI 患者应用复方脑肽节苷脂注射液治疗不良事件发生率较低,且症状轻微,转归较好。患者不良事发生多与不合理用药有关,在患者用药期间需要重点关注。

#### 参考文献(References)

- [1] Hu X, Xu W, Ren Y, et al. Spinal cord injury: molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 245.
- [2] Fisher J, Krisa L, Middleton DM, et al. Validation of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Spinal Cord Injury MRI Common Data Elements Instrument [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2021, 42(4): 787-793.
- [3] 周建海,李健,宋波. 复方脑肽节苷脂对急性颅脑损伤患者神经功能的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2024, 27(3): 347-350.
- [4] 李佳,楚兰,王志,等. 复方脑肽节苷脂注射液联合谷红注射液、吡喹酮片治疗老年缺血性脑卒中的疗效 [J]. 国际老年医学杂志, 2023, 44(3): 284-288.
- [5] 美国脊髓损伤协会,国际脊髓损伤学会,李建军,等. 脊髓损伤神经学分类国际标准 (2011 年修订)[J]. 中国康复理论与实践, 2011, 17(10): 963-971.
- [6] 苍爱军,王雨,谭安军,等. 复方脑肽节苷脂注射液 30000 例上市后临床安全性医院集中监测分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(15): 1705-1709.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 药品不良反应报告和监测管理办法 [EB/OL]. (2011-05-04) [2022-07-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20110504162501325.htm>.
- [8] 郑志鹏,张飞. 神经节苷脂辅助治疗脊髓损伤患者的临床效果[J]. 江西医药, 2023, 58(5): 601-603.

其对辅助生殖技术的深远影响。例如, Lara-Cerrillo 等人<sup>[10]</sup>的研究表明, 当微流体精子分选与 ICSI 结合使用时, 微流体精子分选通过促进 DNA 片段化率较低的精子选择来显著改善临床结果, 提高成功受精和妊娠结果的潜力。此外, Sallam 等人<sup>[11]</sup>的研究重新评估 ICSI 在非男性因素不孕症中的使用, 拓宽了其在辅助生殖技术中的适用范围。这些研究强调 ICSI 在生殖医学中的持续发展和关键影响, 证实了其作为辅助生殖技术变革性技术的地位。在 Fancsovits 等人<sup>[12]</sup>研究中, 回顾了 ICSI 技术的持续创新及其与辅助生殖技术的整合, 批判性地评估 ICSI 在不同不孕症情况下的结果, 包括高龄产妇或卵母细胞数量低的情况。此类研究有助于全面了解 ICSI 优化生殖成功的参数, 并描述与传统 IVF 方法相比的影响。然而, 临床上对涉及配子和后代健康状况损害的技术存在担忧, 一些研究表明, 这一过程会干扰配子发生、胚胎发育和怀孕过程的环境, 并且在手术过程中将外源性物质注射到卵母细胞质中, 容易破坏卵子和纺锤体等组织结构, 对配子的受精和随后的胚胎分化和发育产生不利影响<sup>[13,14]</sup>。因此, 有必要对 ICSI 技术对后代的影响进行深入研究。本研究结果显示, 3 组早期流产率、活产率、早产率差异无统计学意义, 表明自然周期 IVF/M 结合 ICSI 技术具有较好治疗效果, 对不良妊娠结局无显著影响。分析其原因, ICSI 技术通过观察精子的形态和活力, 挑选相对正常和健康的精子进行注射, 减少因精子质量差导致的受精和胚胎发育问题。对于存在抗精子抗体等免疫因素干扰自然受精的情况, ICSI 直接将精子注入卵子内, 避免免疫反应, 有助于提高受精成功率和妊娠机会。另外在 ICSI 过程中, 配合先进的胚胎培养技术和环境控制, 为胚胎提供更适宜的生长条件, 有助于提高胚胎质量, 降低妊娠不良结局的风险<sup>[15]</sup>。

综上, 自然周期 IVF/M 结合 ICSI 对于治疗男性不育症有效, 可提高卵母细胞的正常受精率和周期的临床妊娠率, 对不良妊娠结局影响不大, 安全性高。

#### 参考文献(References)

- [1] 万娟, 朱亚捷, 胡萍, 等. 我国男性不育症健康管理的研究进展[J]. 中国性科学, 2022, 31(8): 9-13.
- [2] Cutting E, Horta F, Dang V, et al. Intracytoplasmic sperm injection versus conventional in vitro fertilisation in couples with males presenting with normal total sperm count and motility [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2023, 8(8): CD001301.
- [3] Shani AK, Haham LM, Balakier H, et al. The developmental potential of mature oocytes derived from rescue in vitro maturation [J]. Fertil Steril, 2023, 120(4): 860-869.
- [4] 中国中医药信息学会男科分会, 郭军, 张继伟, 等. 男性不育症中西医结合多学科诊疗指南 (2023 版)[J]. 中国男科学杂志, 2023, 37(2):

13-19.

- [5] Gilchrist RB, Ho TM, DeVos M, et al. A fresh start for IVM: capacitating the oocyte for development using pre-IVM [J]. Hum Reprod Update, 2024, 30(1): 3-25.
- [6] Ribeiro S, Sousa M. In Vitro Fertilisation and Intracytoplasmic Sperm Injection predictive factors: A review of the effect of female age, ovarian reserve, male age, and male factor on IVF/ICSI treatment outcomes[J]. JBRA Assist Reprod, 2023, 27(1): 97-111.
- [7] Jijo A, Cheredath A, Uppangala S, et al. ICSI in non-male factor infertility patients does not alter metabolomic signature in sibling embryos as evidenced by sensitivity enhanced nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy[J]. PLoS One, 2022, 17(9): e0273321.
- [8] Scaruffi P, Bovis F, Casciano I, et al. Hyaluronic acid-sperm selection significantly improves the clinical outcome of couples with previous ICSI cycles failure[J]. Andrology, 2022, 10(4): 677-685.
- [9] Guo Y, Zong X, Li H, et al. Analysis of IVF/ICSI outcomes in infertile women with early-stage endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia after conservative treatment [J]. J Assist Reprod Genet, 2022, 39(7): 1643-1651.
- [10] Lara-Cerrillo S, Muñoz CU, Casa HM, et al. Microfluidic sperm sorting improves ICSI outcomes in patients with increased values of double-strand breaks in sperm DNA [J]. Rev Int Androl, 2023, 21(1): 100338.
- [11] Sallam H, Boitrelle F, Palini S, et al. ICSI for non-male factor infertility: time to reappraise IVF? [J]. Panminerva Med, 2023, 65: 159-165.
- [12] Fancsovits P, Lehner A, Kaszas Z, et al. Intracytoplasmic sperm injection does not improve the outcome of IVF treatments in patients with advanced maternal age or low oocyte number: a randomized controlled trial [J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2023, 52 (8): 102625.
- [13] Nariyoshi S, Nakano K, Sukegawa G, et al. Ultrasonographically determined size of seminiferous tubules predicts sperm retrieval by microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia [J]. Fertility and Sterility, 2020, 113(1): 97-104.
- [14] Berntsen S, Nøhr B, Grøndahl M. L, et al. In vitro fertilisation (IVF) versus intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in patients without severe male factor infertility: study protocol for the randomised, controlled, multicentre trial INVICSI [J]. Bmj Open, 2021, 11 (6): e051058.
- [15] Cai J, Liu L, Chen J, et al. The effect of epididymal sperm cryopreservation on neonatal birthweight following PESA-ICSI [J]. Arch Gynecol Obstet, 2022, 305(5): 1233-1239.

(上接第 4344 页)

- [9] 程海玲, 吕精川. 神经节苷脂联合高压氧对重型颅脑损伤患者术后脑血流及脑代谢的影响 [J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(12): 809-812.
- [10] 李华, 邢佳丽, 蒙法科, 等. 高压氧联合单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗脊髓损伤的疗效及对 galectin-3, TGF- $\beta$ 1 的影响[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2021, 28(3): 341-344.

- [11] 韦小玉, 梁朝莹, 韦建华. 神经节苷脂联合甲基强的松龙治疗急性脊髓炎临床疗效观察[J]. 实用医院临床杂志, 2023, 20(3): 75-78.
- [12] Zhang YL, Wei LY, Yao HW, et al. Effects of compound porcine cerebroside and ganglioside on neurotoxicity caused by oxaliplatin chemotherapy: preliminary results [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(12): 5441-5448.