

# 神经节苷脂对颅脑损伤后认知功能障碍疗效的系统评价

吴 鹏 王跃飞 邵灵敏 陈谦学

**【摘要】目的** 评价神经节苷脂在颅脑损伤后认知功能障碍中的疗效。**方法** 计算机检索 PubMed、EMbase、CENTRAL、中国知网、维普数据库和万方数据库中近十年所有发表的神经节苷脂治疗颅脑损伤后认知功能障碍的临床随机对照试验,纳入符合标准的文献并提取数据,采用 RevMan 5.1 软件进行 Meta 分析,并用 GRADEpro 软件进行证据质量评价。**结果** 共纳入 5 个研究,347 例患者,Meta 分析结果显示神经节苷脂组患者治疗后 1 周[WMD=4.72, 95%CI (3.22, 6.21),  $P<0.01$ ]和治疗后 3~4 周[WMD=5.59, 95%CI (4.39, 6.79),  $P<0.001$ ]MMSE 评分均显著高于常规治疗组患者。**结论** 神经节苷脂能改善患者颅脑损伤后患者的认知功能。

**【关键词】** 颅脑损伤; 认知功能障碍; 神经节苷脂; 系统评价

**【文章编号】** 1009-153X(2015)07-0395-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 651.1\*5

**Meta analysis of curative effect of ganglioside on cognitive dysfunction in the patients with traumatic brain injury**

WU Peng, WANG Yue-feng, SHAO Ling-min, CHEN Qian-xue. Department of Neurosurgery, Renmin Hospital, Wuhan University, Wuhan 430060, China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the curative effect of gangliosides on cognitive dysfunction in the patients with traumatic brain injury (TBI). **Methods** The databases of PubMed, EMbase, CENTRAL, CNKI, VIP and Wanfang were searched for the randomized clinical trials published in recent ten years, which studied the curative effect of gangliosides on cognitive dysfunction in the patients with TBI. Meta analysis of these data were performed by RevMan 5.1 and their quality was evaluated by GRADEpro. **Results** Five studies about the curative effect of gangliosides on cognitive dysfunction in 347 patients with TBI were screened. Meta analysis showed that mini-mental state examination (MMSE) score was significantly higher in the patients treated by ganglioside than that in the patients treated by conventional method 1 week [WMD=4.72, 95% CI (3.22, 6.21),  $P<0.01$ ] and 3 or 4 weeks [WMD=5.59, 95% CI (4.39, 6.79),  $P<0.001$ ] after the treatment. **Conclusion** The cognitive dysfunction can be improved by gangliosides therapy in the patients with TBI.

**【Key words】** Traumatic brain injury; Cognitive dysfunction; Gangliosides; Meta analysis

神经节苷脂是一类在脑中含量丰富的含唾液酸鞘脂,对脑损伤具有保护作用,可促进神经功能恢复<sup>[1,2]</sup>。目前,关于神经节苷脂能否改善颅脑损伤后认知功能障碍的意见不一致。本文运用循证医学原理和方法对当前公开发表的神经节苷脂治疗颅脑损伤后认知功能障碍的原始研究进行客观评价,以期为临床应用提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 文献检索策略** 2 名评价员用计算机检索 PubMed、EMbase、CENTRAL、中国知网、维普数据库和万方数据库中近十年所有发表的神经节苷脂治疗

颅脑损伤后认知功能障碍的临床随机对照试验;同时,手工检索纳入文献的参考文献;如资料不详,则与作者联系以增加相关资料。英文检索策略:(GM1 or monosialoganglioside or Ganglioside) AND (Cognitive dysfunction and traumatic brain injury)。中文检索策略:神经节苷脂 AND 颅脑损伤后认知功能障碍。

**1.2 研究类型** 纳入所有神经节苷脂治疗颅脑损伤后认知功能障碍的临床随机对照试验,无论是否采用盲法。纳入经临床诊断为颅脑损伤后认知功能障碍的患者,即有明确颅脑损伤和认知功能障碍[简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分 $\leq 26$ 分];种族、地区和国籍不限;排除伤前有精神异常及认知功能障碍者。

**1.3 干预措施及测量指标** 常规治疗组仅采用常规治疗方法,包括脱水降低颅内压、预防感染、改善微循环、防治并发症及对症支持治疗,必要时行手术治

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2015.07.004  
作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院神经外科(吴 鹏、王跃飞、邵灵敏、陈谦学)  
通讯作者:陈谦学, E-mail: chenqx666@sohu.com

疗。神经节苷脂组在常规治疗组基础上加用神经节苷脂治疗测量治疗 1 周及治疗后 3~4 周的 MMSE 评分。

1.4 排除标准 ①只有摘要或重要资料报告不全且经联系作者未回复;②相同机构内研究者报道相似的随访区间及目标结果时,纳入质量较好的一篇。

1.5 文献质量评价 2 名评价员根据 Cochrane 系统推荐的偏倚风险评估标准<sup>[3]</sup>独立评估,并提取相关资料。争议部分由第 3 名评价员介入并讨论决定。对以下方面进行质量评价:①随机方案;②分配隐藏;③盲法;④试验结果完整性;⑤选择性报告偏移;⑥其他偏倚来源。应用 GRADEpro 软件对纳入文献的证据质量等级进行分析,以优化整体研究可信度<sup>[4]</sup>。

1.6 统计学分析 采用 RevMan 5.1 软件进行 Meta 分析。采用 $\chi^2$ 检验和  $I^2$  检验评价同类研究异质性;若  $P\geq 0.1$ ,  $I^2\leq 50\%$ ,即研究间存在异质性可能性较小,应用固定效应模型;反之,据研究间可能的异质性因素进行亚组分析,若异质性过大且不能判断其来源则采用描述性分析。对测量单位相同的连续性资料,采用加权均数差 (weighted mean difference, WMD) 进行分析并计算 95% 可信区间 (confidence interval, CI)。

2 结果

2.1 纳入研究的一般情况 详见表 1。初检出相关文献 591 篇,其中中文 531 篇,英文 60 篇。经初筛后剔除不符合纳入标准的 482 篇。经阅读全文和质量评价后,进一步剔除不符合纳入标准的 101 篇,并排除相同区间和目标结果的两篇中质量较差的 3 篇,最终纳入 5 篇合格文献<sup>[5-9]</sup>,共 347 例患者。各文献中患者治疗后 1 周、3~4 周 MMSE 评分异质性检验,差异

无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

2.2 纳入研究的质量评估 纳入的 5 个研究基线具有可比性,但均存偏倚。5 个研究均提及“随机”,但未详细描述随机方案。其中,1 个研究提到双盲设计及分配方案隐藏情况<sup>[7]</sup>。所有研究均未发现存在选择性报道结果。GRADE 评价 1 个研究为高质量<sup>[7]</sup>,其余研究为中等质量,整体研究为中等质量。

2.3 Meta 分析结果 4 个研究<sup>[6-9]</sup>比较治疗后 1 周 MMSE 评分,研究间存在异质性可能性较小 ( $P\geq 0.1$ ),采用固定效应模型;Meta 分析显示治疗后 1 周,神经节苷脂组患者 MMSE 评分显著高于常规治疗组 [ $WMD=4.72$ , 95%CI (3.22, 6.21),  $P<0.01$ ],详见图 1。因研究数量有限,未能进行漏斗图分析。

5 个研究<sup>[6-10]</sup>比较治疗后 3~4 周 MMSE 评分,研究间存在异质性可能性较小 ( $P\geq 0.1$ ),采用固定效应模型;Meta 分析显示治疗后 3~4 周神经节苷脂组患者 MMSE 评分显著高于常规治疗组 [ $WMD=5.59$ , 95%CI (4.39, 6.79),  $P<0.01$ ],详见图 2。因研究数量有限,未能进行漏斗图分析。

3 讨论

神经节苷脂可以通过稳定胞膜、调节胞内外离子平衡、改善微循环等多种机制阻断继发性脑损伤的病理生理过程<sup>[1,2,10,11]</sup>,具有早期脑保护作用,对减少和治疗颅脑损伤后认知功能障碍具有重要意义。本文选取以 MMSE 评分作为评价指标的临床随机对照试验进行分析,虽然部分原始研究中治疗后 1 周两组患者 MMSE 评分差异无统计学意义<sup>[7-9]</sup>,但 Meta 分析显示经神经节苷脂治疗组治疗后 1 周和治疗后 3~4 周 MMSE 评分均高于常规治疗组患者,即神经节苷脂的治疗对颅脑损伤后患者认知功能的改善较

表 1 纳入研究的一般情况

纳入研究	干预分组	给药情况	例数(例)	年龄(岁)	MMSE 评分
黄柳军 2007 <sup>[8]</sup>	神经节苷脂组	伤后 1 周开始, 100 mg, qd, 连续 2~3 周	35	37.2±12.55	①②③
	常规治疗组		25	39±14.31	①②③
安模 2012 <sup>[9]</sup>	神经节苷脂组	伤后 1 周开始, 100 mg, qd, 连续 2~3 周	19	43.1±3.5	①②③
	常规治疗组		20	41.2±3.2	①②③
吕和力 2013 <sup>[6]</sup>	神经节苷脂组	100 mg, qd, 8 d 一疗程, 连续 3 疗程	39	43.44±6.09	①②③
	常规治疗组		39	45.34±5.63	①②③
严云希 2014 <sup>[10]</sup>	神经节苷脂组	100 mg, qd, 连续 2~3 周	40	45.4±5.5	①③
	常规治疗组		40	46.2±4.5	①③
罗武锋 2011 <sup>[7]</sup>	神经节苷脂组	80 mg, qd, 连续 2~3 周, 前 10 d 辅助高压氧治疗	53		①②③
	常规治疗组		37	36.0±14.41	①②③

注:①治疗前;②治疗后 1 周;③治疗后 3~4 周;MMSE:简易智能精神状态检查量表

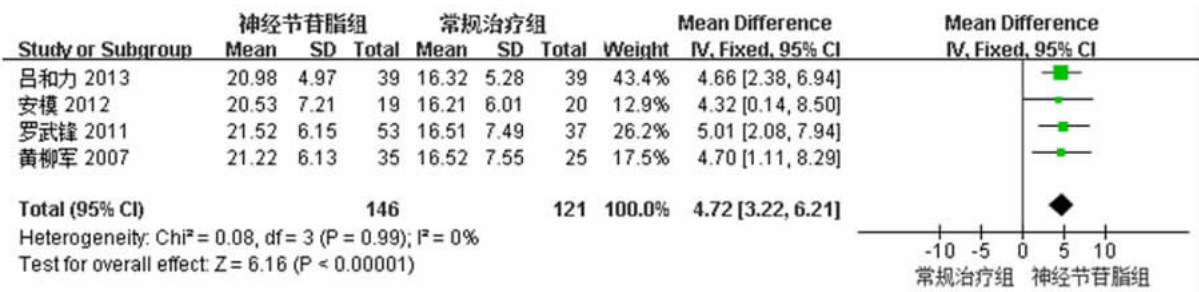


图1 两组患者治疗后1周MMSE评分的简易智能精神状态检查量表分析

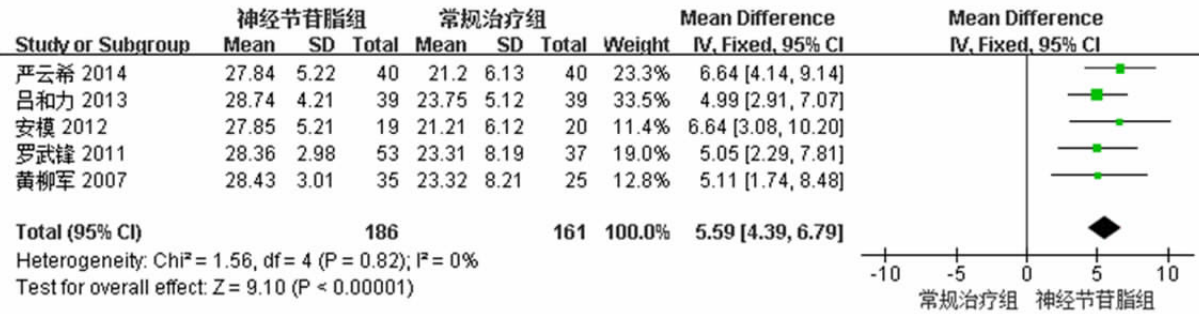


图2 两组患者治疗后3~4周简易智能精神状态检查量表评分的Meta分析

快、较好。本系统评价亦存在以下不足,待进一步研究和完善:①国内临床证据等级偏低,高质量临床随机对照试验较少;②虽然采用了广泛的检索策略,但因部分灰色文献等无法获取,可能存在潜在的发表偏倚;③虽未限制检索语种,但最终纳入的均为中文文献,有可能会影响研究结果的外推性。

综上所述,神经节苷脂作为颅脑损伤后认知功能障碍的一种辅助治疗,能显著改善患者的生活质量,且无严重并发症。然而目前有关神经节苷脂治疗颅脑损伤后认知功能障碍的高质量临床随机对照试验较少,故建议临床医师谨慎选择,望今后能通过大样本、多中心、合理设计的高质量临床随机对照试验对其进一步评价和论证。

【参考文献】

[1] Furuse S, Igarashi K, Sasaki H, *et al.* Effects of the mono- and tetrasialo gangliosides GM1 and GQ1b on ATP-induced long-term potentiation in hippocampal CA1 neurons [J]. *Glycobiology*, 2002, 12(5): 339-344.

[2] 陈志刚,卢亦成,朱 诚,等. 神经节苷脂GM1在颅脑损伤早期的脑保护作用[J]. *第二军医大学学报*, 2002, 23(4): 420-422.

[3] Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated Macch 2011) [M]. Th Cochrane Collaboration, 2011. Available

from [www.cochranehandbook.org](http://www.cochranehandbook.org).

[4] 曾宪涛,冷卫东,李 胜,等. 如何正确理解及使用 GRADE 系统[J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(9): 985-990.

[5] 吕和力. 术中与术后使用神经节苷脂治疗脑外伤后认知功能障碍的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(19): 4745-4746.

[6] 罗武锋,林东洋,李汉城,等. 早期应用神经节苷脂联合高压氧治疗脑外伤后认知功能障碍的疗效观察[J]. *国际医药卫生导报*, 2011, 17(24): 3057-3059.

[7] 黄柳军,全 伟,丁正斌. 早期应用神经节苷脂治疗脑外伤后认知功能障碍的疗效评价[J]. *中华神经医学杂志*, 2007, 6(4): 401-402, 408.

[8] 安 模,苗 露,吕美平. 神经节苷脂改善脑外伤后认知功能障碍的疗效[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2012, 33(10): 1315-1316.

[9] 严云希. 神经节苷脂治疗脑外伤后认知功能障碍的临床疗效观察[J]. *现代诊断与治疗*, 2014, (7): 1536-1537.

[10] 赵美玲,徐道妙,艾宇航,等. 单唾液酸四己糖神经节苷脂对重度脑损伤的早期治疗作用[J]. *中国临床神经科学*, 2008, 16(1): 57-60.

[11] Helmy A, De Simoni MG, Guilfoyle MR, *et al.* Cytokines and innate inflammation in the pathogenesis of human traumatic brain injury [J]. *Prog Neurobiol*, 2011, 95(3): 352-372.

(2015-01-15 收稿, 2015-05-19 修回)