

复方丹参注射液治疗中重度新生儿 缺氧缺血性脑病的临床观察

江凤霞 王世俊 钟 亮

内容提要 目的 观察新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)时血液与脑脊液中内皮素(ET-1)、一氧化氮(NO)、肌酸磷酸激酶脑型同工酶(CK-BB)的含量变化,探讨复方丹参注射液治疗中重度新生儿HIE的疗效。方法 将60例中重度HIE患儿随机分成治疗组和对照组,治疗组在常规治疗的基础上加用复方丹参注射液,分别于急性期及恢复期检测血液与脑脊液中ET-1、NO、CK-BB的含量,观察两组临床疗效的差异。结果 治疗组显效率及有效率分别为80.0%及93.3%,对照组显效率及有效率分别为66.7%及83.3%,两组比较,差异均有显著性($\chi^2=6.23, P<0.05$; $\chi^2=4.35, P<0.05$)。两组血浆与脑脊液中ET-1、NO及CK-BB水平随着疾病的恢复均下降,且治疗组下降幅度较大。结论 ET-1、NO、CK-BB参与了HIE的病理过程,复方丹参注射液治疗中重度新生儿HIE有显著效果。

关键词 复方丹参注射液 内皮素 一氧化氮 肌酸磷酸激酶脑型同工酶 缺氧缺血性脑病

Clinical Observation of Compound Salvia Injection in Treating Mid-Severe Infantile Hypoxic-Ischemic Encephalopathy JIANG Feng-xia, WANG Shi-jun, ZHONG Liang Dongguan Municipal Donghua Hospital, Guangdong (523000)

Objective: To observe the changes of endothelin-1 (ET-1), nitrogen oxide (NO) and creatine phosphokinase BB isozyme (CK-BB) in blood and cerebrospinal fluid (CSF) in patients of infantile hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE), and explore the efficacy of compound Salvia injection (CSI) in treating mid-severe HIE.

Methods: Sixty mid-severe infantile HIE patients were divided randomly into the treated and the control group. To the treated group CSI was added on the basis of conventional treatment, and to the control group the conventional treatment was given alone. The blood and CSF content of ET-1, NO and CK-BB at acute and convalescent stage in the two groups were determined and the therapeutic effects were compared between the two groups. **Results:** The markedly effective rate and effective rate of the treated group was 80.0% and 93.3% respectively, while that of the control group was 66.7% and 83.3% respectively, the therapeutic effect in the treated group were obviously superior to that in the control group, the difference was significant ($P<0.05$).

Conclusion: ET-1, NO and CK-BB participated the pathological process of HIE. CSI was markedly effective in treating mid and severe HIE infants.

Key words compound Salvia injection, endothelin, nitrogen oxide, creatine phosphokinase BB isozyme, hypoxic-ischemic encephalopathy

新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是新生儿窒息后严重并发症,发病率和病死率较高,常留下永久性神经功能障碍。近年有学者发现在缺氧缺血性脑损伤时血液和脑脊液中内皮素(ET-1)、一氧化氮(NO)、肌酸磷酸激酶脑型同工酶(CK-BB)升高,可以作为脑损伤程度的评价指标^[1]。本研究旨在通过对中重度新生儿HIE患儿伍用复方丹参注射液治疗,观察血液与脑脊液中ET-1、NO、CK-BB含量的变化,探讨复方丹参注射液

治疗新生儿HIE的疗效,现报道如下。

资料与方法

1 一般资料 60例患儿为1998年3月~2001年3月在我院新生儿病房住院患儿,诊断标准及临床分度符合1996年杭州会议修订的新生儿HIE的诊断依据^[2]。全部病例均经头颅CT确诊,并排除先天畸形、产伤性颅内出血、休克及各种感染性、代谢性疾病。根据治疗方案的不同,随机分为两组:治疗组30例,其中男23例,女7例;入院日龄<24h 24例,24h~3天6

例,平均孕 38⁺⁵周,早产儿 2 例,足月儿 28 例,出生体重 < 2000g 3 例,2000~2500g 13 例,>2500g 14 例,有宫内及产时窒息 29 例,产后窒息 1 例。对照组 30 例,其中男 21 例,女 9 例;入院日龄 < 24h 25 例,24h~3 天 5 例,平均孕 38⁺²周,早产儿 3 例,足月儿 27 例,出生体重 < 2000g 3 例,2000~2500g 11 例,>2500g 16 例,有宫内及产时窒息 27 例,产后窒息 3 例。两组患儿在胎龄、日龄、体重上差异无显著性,具有可比性。

2 治疗方法 两组均常规采取三项支持疗法,脱水(甘露醇 0.25~0.5g/kg,静脉推注 4、6、8h 各 1 次)止惊(苯巴比妥负荷量 20mg/kg,维持量每天 5mg/kg),脑细胞营养剂(丽珠赛乐 2~5ml/d,加入 50ml 液体内于 2h 滴完,疗程 10 天)等治疗。在此基础上,治疗组加用复方丹参注射液(东台市康怡制药有限公司生产,批号 000913,每支 2ml,每 1ml 相当于丹参 1g,降香 1g)5ml 加入 10% 葡萄糖注射液 20ml,0.5h 内滴入,每天 1 次,10 天为 1 个疗程。

3 观察项目及检测方法 两组患儿均于入院后(急性期)立即抽取静脉血 4ml 及脑脊液 1ml,血液经离心后收集血清,与脑脊液一起保存于 -20℃ 的冰箱中。于出生后第 10 天(恢复期)再次抽取静脉血及脑脊液,处理同前。用放射免疫法检测 ET-1 的含量(仪器为国产 Jc-911 型多探头 γ 免疫计数仪,试剂盒由北京东亚免疫技术研究所提供)。用硝酸还原酶法检测 NO 的含量,通过检测 NO₂⁻/NO₃⁻ 值代表 NO 水平,比色仪为上海产 723 型可见光分光光度计,试剂盒由南京生物工程研究所提供。用比色法检测 CK-BB 的活性,仪器为日本产 HITACHI 全自动生化分析仪,再用电泳法测光密度,根据光密度结果和 CK 活性计算 CK-BB 活性,试剂盒由北京生物工程公司提供。

4 统计学方法 观察数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用配对 t 检验统计结果。

结 果

1 疗效判断标准 显效:用药 48h 内惊厥缓解,拥抱、吸吮反射均引出,肌张力增加,呼吸较平稳,精神反应好。有效:3~7 天内临床症状大部分或全部消

失,意识转清,四肢肌张力正常,原始反射恢复正常。无效:治疗 1 周以上症状无明显改善或病情恶化者。

2 治疗结果 治疗组显效率及有效率分别为 80.0%(24/30 例)及 93.3%(28/30 例),对照组显效率及有效率分别为 66.7%(20/30 例)及 83.3%(25/30 例),经统计学处理,两组比较差异有显著性($\chi_1^2 = 6.23, P < 0.05$; $\chi_2^2 = 4.35, P < 0.05$)。

3 两组急性期和恢复期血浆与脑脊液中 ET-1、NO 及 CK-BB 水平的变化 见表 1。急性期两组血浆与脑脊液中 ET-1、NO 及 CK-BB 水平接近,两组比较差异无显著性。恢复期两组血浆与脑脊液中 ET-1、NO 及 CK-BB 水平随着疾病的恢复均下降,且治疗组下降幅度较大。与对照组比较差异有显著性($P < 0.01$)。

讨 论

ET-1 不仅存在于中枢神经系统的血管内皮细胞中,也广泛分布于神经细胞内,特别是脑缺血后中枢神经系统自身合成和释放 ET-1 增多,直接参与了脑血管功能的紊乱及缺血性神经元的损伤^[3]。局部 ET-1 浓度的升高可使缺血区及周围正常区侧支血管产生强烈而持久的收缩,从而加重缺血性神经元的损伤,还可通过直接损伤神经元及胶质细胞参与脑梗死的形成和发展^[4]。NO 在一氧化氮合酶的作用下迅速合成,通过生成过氧化氮及自由基造成神经元的损伤,当神经元和胶质细胞破坏后,CK-BB 从细胞内释放到细胞外液。大量研究表明 ET-1、NO、CK-BB 均参与了 HIE 的病理形成过程,在 HIE 的急性期升高,可反映脑细胞损伤的程度^[5,6]。本研究结果表明复方丹参注射液能有效地干预 HIE 的病理过程。

复方丹参注射液其有效成分丹参酮 IIA 能抑制脑膜微血管通透性及减轻脑水肿,有阻止 Ca²⁺ 向细胞内流动及清除氧自由基的作用,且能调节微循环,改善缺血区的血液供应及组织细胞对氧的利用,从而减轻并消除缺氧缺血对脑细胞的损害,阻断 HIE 的发病过程,促使受损脑细胞的恢复,缩短病程。有报道丹参对缺血诱导的 ET-1 基因表达有部分抑制作用^[7],这可能

表 1 两组急性期及恢复期血浆及脑脊液中 ET-1、NO 及 CK-BB 水平测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血 浆			脑 脊 液		
		ET-1(ng/L)	NO(μ mol/L)	CK-BB(u/L)	ET-1(ng/L)	NO(μ mol/L)	CK-BB(u/L)
对照	急性期 30	87.9 \pm 5.1	97.2 \pm 3.2	245.6 \pm 135.4	43.9 \pm 6.5	45.7 \pm 2.1	32.3 \pm 17.5
	恢复期 30	73.3 \pm 4.2*	57.0 \pm 6.4*	133.2 \pm 65.1*	36.9 \pm 3.2*	25.5 \pm 3.6*	25.2 \pm 11.3*
治疗	急性期 30	88.3 \pm 6.1	96.3 \pm 6.3	248.8 \pm 137.9	44.2 \pm 3.6	46.3 \pm 3.7	33.1 \pm 17.8
	恢复期 30	51.7 \pm 6.3* Δ	31.2 \pm 9.2* Δ	88.6 \pm 43.7* Δ	21.3 \pm 2.3* Δ	8.3 \pm 2.5* Δ	12.2 \pm 6.2* Δ

注:与本组急性期比较,* $P < 0.05$;与对照组恢复期比较, $\Delta P < 0.01$

是丹参扩血管作用的分子基础之一。笔者对中重度新生儿缺氧缺血性脑病患儿伍用复方丹参注射液治疗,在临床显效率、有效率方面明显高于对照组,两组比较差异有显著性,在治疗组大多数患儿于 7~10 天时神经症状明显好转或消失,且用药安全,未发现任何副作用。因此我们认为复方丹参注射液对中重度新生儿缺氧缺血性脑病患儿有显著疗效。

参 考 文 献

1. Donnan GA, Zapf P, Dape AB, et al. Csf-enzymes in lacunar and cortical stroke. Stroke 1983 ;14(4):266.
2. 韩玉昆. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断依据和临床分度. 中华儿科杂志 1997 ;35(2):99—100.

3. 董宗祁. 内皮素的研究进展. 中国实用儿科杂志 1998 ;13(4):237—238.
4. Barone FC, Globus MY, Price WJ, et al. Endothelin levels increase in rat focal and global ischemia. J Cereb Blood Flow MET-1ab 1994 ;14:337—342.
5. 张姿英. 内皮素和一氧化氮与新生儿缺氧缺血性脑病的研究. 中华儿科杂志 1999 ;37(6):362—364.
6. 王兴河. 大鼠缺氧缺血性脑损伤时血液和脑脊液中 S-100、CK-BB、NSE、MBP 水平变化的研究. 中华儿科杂志 1999 ;37(11):670—672.
7. 吴卫平. 脑缺血和再灌注后脑组织内皮素-1 基因表达及丹参影响. 中国神经免疫学和神经病学杂志 1996 ;3(3):137—139.

(收稿 2001-05-14 修回 2001-09-01)

中西医结合治疗儿童晚发性佝偻病 82 例

杜景春 阎田玉

维生素 D 缺乏性佝偻病是儿科常见的慢性营养缺乏性疾病,以钙磷代谢失常和骨样组织钙化不良为特征,严重者发生骨骼畸形,神经肌肉功能受到影响,机体抵抗力低下,以致影响儿童的生长发育。阎田玉教授近年来治疗儿童晚发性佝偻病取得明显效果,现将本人 3 年跟师过程中的诊治体会总结如下。

临床资料 82 例均为 1997 年 5 月~2000 年 4 月我院儿科门诊患儿。按以下标准诊断:症状:多汗盗汗、腿痛、腹痛、乏力;体征:胸廓畸形、O 或 X 形腿、龋齿;血钙(Ca)或磷(P)下降,碱性磷酸酶(ALP)升高;骨佝偻病样 X 线改变;骨密度下降。具有症状或体征 1 项及辅助检查 1 项,并排除其他相关疾病者。本组 82 例中,男 47 例,女 35 例,年龄 4~12 岁,平均 6.45±2.04 岁。主要临床表现有:膝关节疼痛、腓肠肌痉挛、乏力、骨骼畸形等。X 线腕骨摄片 45 例有化骨核发育迟缓、尺骨干骺端增宽模糊或出现侧刺等佝偻病样改变,本组有 63 例做了骨密度检查,使用的骨密度仪为美国 LUNAR 公司生产的 DPX-L 双能 X 线骨密度仪,测量点为桡骨中远 1/3 点处,结果为 0.372±0.072。

治疗方法 采用中药牡蛎炮制的肾骨胶囊(北京向阳制药厂生产,每粒胶囊含元素钙 250mg)或补骨液(本院自制制剂,每毫升含元素钙 20mg)治疗,用量为每日补充元素钙 600~1000mg 分 2~3 次服用。同时补充较大剂量维生素 D,每日 3 000IU,总量 30~60 万 IU。总疗程为 3~12 个月,治疗后 3、6、12 个月时观察症状、体征及血 Ca、P、ALP 的变化,X 线异常者同时复查腕部 X 线摄片。

结 果 (1)疗效判定标准:症状消失,体征恢复正常,治疗结束后 3 个月无异常变化即为治愈;症状减轻,体证明显恢复为好转。(2)结果:多汗、腿痛、腹痛、乏力等临床症状于 2~4

周消失,胸廓畸形轻者 0.5 年、重者 1 年基本恢复正常;45 例化骨核发育迟缓的患儿,治疗后 3 例 3 个月增加 1 个化骨核,4 例 0.5 年增加 2 个化骨核,21 例 0.5 年增加 1 个化骨核,其他佝偻病样改变均有不同程度的改善;治疗后血 Ca、P 值较治疗前增高,ALP 值则下降,统计学处理差异有显著性,见表 1。3 个月治愈 31 例(37.8%),好转 51 例(62.2%);6 个月治愈 73 例(89.0%),好转 9 例(11.0%)。

表 1 82 例患儿治疗前及治疗 3 个月后血 Ca、P 及 ALP 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)	ALP(IU/L)
治疗前	2.41±0.21	1.528±0.193	205.62±51.45
治疗后	2.47±0.14*	1.587±0.185*	189.71±42.81*

注:与治疗前比较,*P<0.05

讨 论 维生素 D 缺乏性佝偻病这一病名未能反映出本病的本质,且盲目增大维生素 D 的用量,会导致维生素 D 中毒而对患儿造成新的伤害。阎田玉教授认为本病的起因是膳食中严重缺钙,导致钙代谢紊乱,最终造成人体在骨骼、神经、肌肉、内分泌等各系统的多种病变,因此,治疗时以足量补钙为主,补充维生素 D 为辅。

采用肾骨胶囊或补骨液治疗,两药均为高效钙制剂,其原料为牡蛎,牡蛎有滋阴潜阳的功效,含 80%~95% 的碳酸钙、磷酸钙及硫酸钙。

阎教授在实践中发现,由于血钙、磷测定的影响因素较多,故血钙值并不能代表骨钙的含量。因此,佝偻病的诊断应以临床症状、体征为重要依据。X 线摄片一般在骨丢失 30% 左右时才出现改变,对早期诊断帮助不大。对较大年龄儿童能配合检查者,我们建议做骨密度测定,双能 X 线骨密度仪精确度高,骨丢失 3%~5% 时即可测出,尤其对晚发性佝偻病的早期诊断具有重要意义。

(收稿 2001-03-05 修回 2001-08-16)