

复方丹参注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床研究

陈红武 黄 铮 姚英民

重度窒息新生儿复苏后常伴有通气、换气功能障碍,血液酸碱失调,以及周身各器官功能损害,影响脑组织充分的血液灌注和能量代谢,使缺氧缺血性脑损害在生后继续加重。因此早期综合性治疗是缩短新生儿期病程,降低后遗症发生率的关键。1996 年以来我科应用复方丹参注射剂治疗新生儿缺氧缺血性脑病(HIE),经近期观察及 1~3 个月随访证实具有确切疗效,现总结报告如下。

临 床 资 料

1 病例选择与分组 选择 1996 年 5 月~1999 年 8 月收治的新生儿 HIE 患儿 81 例,全部病例均符合 1996 年中华医学会儿科学会新生儿组于杭州修订的新生儿 HIE 的诊断依据及临床分度⁽¹⁾。将上述患儿随机分成两组:(1)对照组(脑活素组)36 例,男 20 例,女 16 例;孕周 28~41 周,平均 (36.14 ± 1.05) 周;日龄 1~3 天,平均 (1.24 ± 0.52) 天;体重 1.32~3.80kg,平均 (2.23 ± 0.82) kg;重度窒息 27 例,轻度窒息 9 例。(2)丹参组(脑活素加复方丹参注射液)45 例,男 26 例,女 19 例;孕周 28~40 周,平均 (35.84 ± 1.21) 周;日龄 1~3 天,平均 (1.31 ± 0.61) 天;1.41~3.9kg,平均 (2.51 ± 0.79) kg;重度窒息 31 例,轻度窒息 14 例。治疗前两组患儿、性别、孕周、日龄、体重及病情程度等经统计学处理差异无显著性,具有可比性。

2 治疗方法 对照组给予脑活素(依比威,香港亿丽企业有限公司,10ml/支),每次 1~2ml/kg 加入 5%葡萄糖注射液 20~30ml 中静脉滴注,每天 1 次,每疗程 10~14 天,间歇 15~30 天,连续 3~5 个疗程。丹参组:在使用脑活素基础上,给予复方丹参注射剂(每毫升相当丹参、降香各 1g,江西弋阳制药厂,2ml/支,批号 20000304)1~2ml/kg 加入 5%葡萄糖液 20~30ml 中静脉滴注,每天 1 次,疗程同对照组。全部病例均维持足够的通气、换气功能,纠正酸中毒;维持血糖在正常高值;予止痉、降颅压等对症支持治疗。

3 观察指标 (1)观察脑水肿消失、意识及原始反射恢复时间,判断治疗效果。(2)对全部病例于治疗

第 5 天、10 天动态测定,由专业人员观察新生儿自然姿态与自发运动,衡量肌张力与肌力,检查一些原始反射地出现及消退等,采用鲍秀兰等制定的新生儿神经行为评分(NBNA)方法⁽²⁾检查患儿神经系统发育情况。(3)全部患儿于治疗前后抽取静脉血 3ml,采用日本 Auto 800 全自动生化分析仪检测心肌酶谱。(4)对全部病例每 1~3 个月进行随访,了解喂养、护理情况、体格发育及神经系统后遗症的发生率。

4 统计学方法 计量资料采用 t 检验及 χ^2 检验。

结 果

1 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》⁽³⁾制定。临床治愈:临床症状、体征消失,实验室各项检查恢复正常,NBNA 评分 ≥ 35 分,无后遗症出现;显效:临床症状、体征积分减少 $\geq 2/3$ 者,水电解质、酸碱平衡、血清酶谱恢复正常,其他指标有明显改善;有效:临床症状、体征积分减少 $1/3 \sim 2/3$ 者,实验室检查各项指标有一定改善;无效:临床症状、体征积分减少 $< 1/3$ 者,实验室检查无改善,有后遗症出现。

2 两组临床疗效比较 对照组 36 例临床治愈 11 例,显效 11 例,有效 9 例,无效 5 例,总有效率 86.11%;丹参组 45 例临床治愈 15 例,显效 17 例,有效 10 例,无效 3 例,总有效率 93.33%。经统计学处理两组总有效率比较,差异有显著性($\chi^2 = 3.969, P < 0.05$),说明联合应用丹参和脑活素治疗 HIE 的效果明显优于单用脑活素。

3 两组临床症状、体征恢复正常时间比较 丹参组中,轻度窒息患儿临床症状、体征恢复时间(天)是 2.56 ± 0.13 ,重度窒息者是 7.81 ± 0.45 ;对照组中,轻度窒息患儿是 3.01 ± 0.11 ,重度窒息者是 10.01 ± 1.17 。同等窒息情况下,丹参组临床症状、体征恢复平均时间明显短于对照组,说明联合应用丹参和脑活素能加快脑水肿消失、缩短意识及原始反射恢复时间,经统计学处理具有显著意义($P < 0.01$)。

4 两组出生后 5~10 天 NBNA 评分与预后关系比较 丹参组 45 例中,轻度窒息 14 例 NBNA 评分均 ≥ 35 分,且预后良好;重度窒息 31 例 NBNA 评分均 $\geq$

表 1 两组治疗前后心肌酶谱比较 (u/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数		AST	LDH	CK	CK-MB
对照	36	治前	87.23 ± 19.82	524.41 ± 47.69	276.43 ± 52.41	51.29 ± 12.03
		治后	67.10 ± 17.29 *	349.56 ± 52.64 **	197.23 ± 47.25 **	28.14 ± 8.76 **
丹参	45	治前	85.17 ± 20.01	587.26 ± 50.17	281.71 ± 50.19	54.16 ± 10.89
		治后	40.24 ± 16.73 ** △	256.71 ± 49.78 ** △	134.23 ± 43.52 ** △	19.21 ± 7.43 ** △

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.01$

35 分,预后良好 26 例,预后较差 5 例,预后不良率为 16.13%。对照组 36 例中,轻度窒息 9 例 NBNA 评分均 ≥ 35 分,均预后良好,重度窒息 23 例 NBNA 评分 ≥ 35 分 4 例 NBNA 评分 < 35 分,预后良好 20 例,预后较差 7 例,预后不良率为 25.93%。两组轻度窒息者生后 5~10 天 NBNA 评分与预后关系比较差异无显著性($P>0.05$)。重度窒息者:丹参组 NBNA 评分显著高于对照组,差异有显著性($P<0.01$);虽预后不良率低于对照组,但差异无显著性($P>0.05$)。

5 两组治疗前后心肌酶谱水平比较 见表 1。两组治疗前谷草转氨酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)各指标均有不同程度升高,两组比较差异无显著性,经 1 个疗程治疗后两组患儿心肌酶谱均较治疗前降低,而丹参组基本恢复正常,明显低于对照组,经统计学处理差异有显著性($P<0.01$)。

讨 论

新生儿 HIE 常伴有脑组织血液灌注不足和能量代谢障碍,使缺氧缺血性脑损害在出生后继续加重。中医辨证认为:造成缺氧缺血的种种因素(如临盆难产、产程过长等)致使婴儿元气受伤,正气不足;气虚,则血液运行不畅,淤滞。因此早期综合性干预治疗是缩短新生儿期病程、降低后遗症发生率的关键。近年国内报道 HIE 预后不良率(含后遗症及死亡)约 30%⁽⁴⁾,单用脑活素或丹参均能降低后遗症的发生率。我们临床研究发现,早期联合应用脑活素和丹参治疗 HIE,其治疗总有效率、临床症状、体征恢复时间、心肌酶谱改善、新生儿期 NBNA 评分等方面均优于单用脑活素组($P<0.01$)。

复方丹参注射剂中的有效成分主要是丹参的水溶性物质⁽⁵⁾,具有活血生血、凉血安定的作用。丹参注射液含有紫草酸 B 及其衍生物,通过扩张血管作用,能显著降低患儿的脑血流阻力指数,提高脑血流速度。同时改善脑血流自动调节机制,减少因局部血管痉挛及血管炎所致继发性脑缺血,从而减轻脑损失。丹参

中的有效成分能明显阻滞钙离子内流,抑制细胞内钙超载,同时减少脑细胞兴奋性氨基酸释放,使神经元损伤减轻⁽⁶⁾。丹参中的水溶性酚酸类物质具有很强的抗脂质过氧化和消除自由基作用,对脂质过氧化引起的生物膜损伤有明显的保护作用⁽⁷⁾,还能抑制还原型辅酶 II 的消耗和保护过氧化物歧化酶的活性,有效地防治大脑及心肌缺血后的再灌注损伤。

自 1996 年 5 月以来,我院在对症支持治疗基础上联合应用脑活素及复方丹参注射液治疗新生儿 HIE,迄今对此类患儿作了严格对照观察及长期随访,证实了联合用药其治疗总有效率为 93.33%,高于单用西药治疗,联合用药治疗的患儿其临床症状、体征恢复时间、心肌酶谱改善幅度、新生儿期 NBNA 评分等方面均优于单用脑活素组($P<0.05$),证实了丹参的早期足量使用能有效阻断 HIE 的发生、发展,防治再灌注损伤及心肌损害,减轻神经系统症状,降低患儿病死率、致残率,提高患儿存活质量。在使用复方丹参治疗期间未出现明显毒性反应。总之,丹参对窒息后机体内环境的改善和稳定起促进作用,可防止在灌注损伤进一步加重,治疗 HIE 具有良好疗效。

参 考 文 献

1. 中华医学会儿科学会新生儿组. 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.
2. 鲍秀兰主编. 新生儿行为和 1-3 岁教育. 北京:中国少年儿童出版社,1995:212.
3. 中华人民共和国卫生部药政局. 中药新药临床研究指导原则. 第一辑. 1993:46—50.
4. 赵时敏. 新生儿缺氧缺血性脑病的防治及研究方向. 中华儿科杂志 1997 35(2):59—60.
5. 袁璐,苏桂兰,胡冠时. 丹参和复方丹参注射液质量分析研究. 中草药 1994 24(6):299—300.
6. 徐放生,吴婉芳,张伟,等. 钙与新生大鼠缺氧缺血性脑病. 中华儿科杂志 1994 32(4):208.
7. 黎莲娘,徐理纳,张均田,等. 中药丹参的新水溶性成分—丹酚酸化合物. 中国医学科学院学报 1995 17(6):480—483.

(收稿 2001-02-01 修回 2001-07-10)