

退黄煎剂直肠滴注治疗新生儿高胆红素血症的临床研究

段秀芳 鲍红 宫兆柱 宫伟星 柳长锁

摘要 **目的** 探讨直肠滴注中药退黄煎剂治疗新生儿高胆红素血症的临床疗效和方法的可行性。**方法** 175 例新生儿高胆红素血症患儿随机分为治疗组和对照组,对照组采用西药加双面蓝光治疗;治疗组在上述基础上加用中药退黄煎剂直肠滴注;治疗过程中每天用微量血胆红素检测仪检测血胆红素浓度,观察黄疸消退时间、血胆红素下降速度、肝功能变化及光疗后胆红素反跳情况。**结果** 治疗组治疗 7 天黄疸治愈率高于对照组,差异有显著性($P < 0.05$);平均每日胆红素下降速度治疗组优于对照组,差异有显著性($P < 0.01$);肝功能(AST、ALT、 γ -GT)改善治疗组优于对照组,差异有显著性($P < 0.01$);光疗后胆红素反跳率治疗组低于对照组,差异有显著性($P < 0.05$)。**结论** 中药退黄煎剂直肠滴注治疗新生儿高胆红素血症疗效显著,并可预防光疗后胆红素反跳现象发生,是治疗新生儿高胆红素血症的理想方法。

关键词 退黄煎剂;直肠滴注;新生儿;高胆红素血症

Clinical Study on Effect of Tuihuang Decoction Rectoclysis in Hyperbilirubinemia of Newborn DUAN Xiu-fang, BAO Hong, GONG Zhao-zhu, et al *Rushan Municipal Peoples' Hospital, Shandong (264500)*

Abstract **Objective** To study the therapeutic effect and feasibility of rectoclysis with Tuihuang decoction (RTD) in treating hyperbilirubinemia of newborns. **Methods** One hundred and seventy-five newborns with hyperbilirubinemia were randomly divided into the treated group and the control group. They were treated with western medicine plus double faced blue treatment while the treated group were given RTD additionally. Blood bilirubin was detected by micro-bilirubin detector daily during the treatment course. The time of jaundice regression, the speed of blood bilirubin reducing, liver function, and condition of rebounding were observed.

Results The 7-day curative rate of jaundice in the treated group was superior to that in the control group, showing significant difference ($P < 0.05$). The average speed of blood bilirubin reducing daily in the treated group was quicker than that in the control group ($P < 0.01$). The improvement of liver function, such as AST, ALT and γ -GT in the treated group was superior to that in the control group ($P < 0.01$). Rebound rate of blood bilirubin in the control group was significantly higher than that in the treated group ($P < 0.05$).

Conclusion RTD is an ideal therapy for treatment of hyperbilirubinemia of newborn, it shows obvious clinical efficacy and can effectively prevent the rebound of blood bilirubin.

Key words Tuihuang decoction; rectoclysis; newborn; hyperbilirubinemia

新生儿高胆红素血症是新生儿期住院最常见的原因,可占新生儿住院总数的 40%~50%^[1],高胆红素血症如果得不到及时诊断和治疗,严重的可致胆红素脑病,遗留永久性后遗症,更多的表现为亚临床状态的胆红素神经中毒,对远期精神行为也可产生一定影响。我们自 2001 年 1 月—2004 年 6 月采用中药退黄煎剂直肠滴注疗法治疗新生儿高胆红素血症,取得较满意疗效,现报道如下。

资料与方法

1 临床资料 175 例均为本院住院的新生儿高胆红素血症患儿,疾病诊断均符合《实用新生儿学》新生儿高胆红素血症诊断标准^[2]。(1)病例纳入标准:皮肤中~重度黄染;血清总胆红素足月儿 $>221 \mu\text{mol/L}$,早产儿 $>257 \mu\text{mol/L}$ 。(2)排除病例标准:出生后 24 h 内出现黄疸,血清总胆红素 $<102.6 \mu\text{mol/L}$;肿瘤或先天发育异常引起的严重阻塞性黄疸;合并有严重消化道、心血管等疾病。入院后按入院顺序编号,编号加出生天数,奇数为治疗组,偶数为对照组。治疗组 92 例,

作者单位:山东省乳山市人民医院(山东 264500)

通讯作者:段秀芳, Tel:0631-6619706, E-mail:fang_dx@163.com

男 53 例,女 39 例;出生时体重(3092 ± 456)g,胎龄(37.9 ± 4.8)周;发病年龄 3~28 天,平均(22.55 ± 5.11)天;总胆红素浓度 236.45~468.50 μmol/L,平均(313.28 ± 44.31)μmol/L;原发病:ABO 溶血 1 例,血管外溶血 9 例(头皮下血肿或颅内出血),母乳性黄疸 34 例,感染因素 16 例,新生儿肝炎综合征 32 例。对照组 83 例,男 47 例,女 36 例;出生时体重(3076 ± 467)g,胎龄(38.7 ± 5.2)周;发病年龄 4~28 天,平均(22.07 ± 5.71)天;总胆红素浓度 221.78~454.92 μmol/L,平均(301.98 ± 41.75)μmol/L。原发病中 ABO 溶血 1 例,血管外溶血 4 例(头皮下血肿或颅内出血),母乳性黄疸 33 例,感染因素 11 例,新生儿肝炎综合征 34 例。两组发病年龄、性别、出生时体重和胎龄、总胆红素浓度及原发病比较,差异均无显著性。

2 方法

2.1 治疗方法 两组病例退黄治疗均常规给予(1)酶诱导剂:苯巴比妥 5 mg/(kg·d),分 2~3 次服;尼可刹米 100 mg/(kg·d),分 3 次口服;连用 5 天。(2)减少游离未结合胆红素:出生后 1 周内发生重症高胆红素血症患儿即给予白蛋白 1 g/kg 加葡萄糖注射液 10~20 ml 静脉滴注,每天 1 次,共 3 次。(3)光疗:按《新生儿黄疸干预推荐方案》光疗标准^[3],达到标准的患儿(治疗组 21 例,对照组 23 例)每天给予 8h 双面蓝光照射,连用 3 天。治疗组在上述治疗基础上加用退黄煎剂直肠滴注,退黄煎剂含茵陈 10g 栀子 4 g 大黄 3 g 黄芩 4 g 薏苡仁 10 g 郁金 4 g,水煎 2 次浓缩过滤成 25 ml,每天 1 剂直肠滴注,连用 7 天。直肠滴注时患儿取左侧卧位,臀部略抬高,药液温度控制在 38℃ 左右,直肠滴注完毕静卧 1~2 h,滴注期间停止哺乳。

2.2 观察指标及检测方法 所有患儿由专人负责观察,记录黄疸消退时间及不良反应,并在治疗前后检测 ALT、AST、γ-GT 及碱性磷酸酶(ALP)、血常规、尿常规,治疗过程中每天用微量血胆红素检测仪检测血胆红素的浓度。

2.3 统计学方法 组间率的比较采用 χ² 检验,计量资料组间比较用 t 检验,所有结果采用 SPSS for

window 8.0 统计分析软件处理。

结 果

1 疗效判定标准 参考《中药新药临床研究指导原则》^[4],结合新生儿胆红素代谢特点制定。(1)治愈:症状消失,皮肤、巩膜黄染及体征消失,肝功能恢复正常,血清总胆红素降至 86 μmol/L 以下。(2)显效:症状明显改善,皮肤、巩膜黄染及体征明显好转,血清总胆红素下降至 86~170 μmol/L。(3)有效:症状有所改善,皮肤、巩膜黄染及体征好转,血清总胆红素下降至 171~221 μmol/L。(4)无效:症状、体征、血清总胆红素无变化,甚或加重。

2 临床疗效

2.1 两组临床疗效比较 治疗组 92 例,治愈 83 例(90.2%),显效 5 例(5.4%),有效 4 例(4.3%);对照组 83 例,治愈 64 例(77.1%),显效 10 例(12.0%),有效 9 例(10.8%)。两组治愈率比较差异有显著性(χ² = 5.58, P < 0.05)。两组显效率和有效率比较差异无显著性(χ² = 2.44, P > 0.05; χ² = 2.68, P > 0.05)。

2.2 两组治疗前后血清总胆红素水平及每日平均下降值比较 见表 1。两组治疗前血清总胆红素比较差异无显著性(t = 1.73, P > 0.05);两组治疗后血清总胆红素值比较差异有显著性(t = 9.02, P < 0.01);胆红素每日平均下降值比较差异有显著性(t = 4.11, P < 0.01)。

表 1 两组治疗前后血清总胆红素水平比较 (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 总胆红素 | | |
|----|----|----------------|----------------|----------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 日平均下降 |
| 治疗 | 92 | 313.28 ± 44.31 | 78.89 ± 20.64* | 50.36 ± 22.14* |
| 对照 | 83 | 301.98 ± 41.75 | 109.73 ± 24.56 | 37.82 ± 17.69 |

注:与对照组比较,* P < 0.01

2.3 两组治疗前后 ALT、AST、ALP 及 γ-GT 比较 见表 2。两组治疗前比较 ALT、AST、ALP、γ-GT 差异均无显著性(P > 0.05);治疗后差值比较 ALT、AST 及 γ-GT 差异均有显著性(t = 3.04, P < 0.01; t = 3.48, P < 0.01; t = 4.57, P < 0.01);ALP 差异无

表 2 两组治疗前后 ALT、AST、ALP 及 γ-GT 比较 (U/L, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间 | ALT | AST | ALP | γ-GT |
|----|----|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 治疗 | 92 | 治疗前 | 116.78 ± 23.16 | 127.36 ± 29.12 | 249.45 ± 35.46 | 105.23 ± 27.89 |
| | | 治疗后 | 53.31 ± 18.34 | 49.13 ± 21.27 | 161.11 ± 32.84 | 39.64 ± 12.46 |
| | | 差值 | 63.47 ± 20.31* | 72.23 ± 28.26* | 88.34 ± 39.48 | 76.54 ± 25.46* |
| 对照 | 83 | 治疗前 | 112.96 ± 24.57 | 129.87 ± 26.58 | 240.87 ± 37.79 | 108.57 ± 29.46 |
| | | 治疗后 | 67.74 ± 19.65 | 69.26 ± 19.75 | 158.36 ± 41.24 | 69.45 ± 21.19 |
| | | 差值 | 45.22 ± 19.87 | 59.26 ± 19.75 | 92.36 ± 45.24 | 49.65 ± 23.19 |

注:与对照组差值比较,* P < 0.01

显著性($t=0.628, P>0.05$)。

2.4 不良反应 治疗组在治疗过程中未发现不良反应,所有患儿均能坚持全疗程用药,治疗前后血常规和尿常规无异常变化,进行光疗的 21 例患儿中有 2 例发热。对照组 23 例光疗患儿有 7 例发热,1 例腹泻,1 例铜绿症。两组比较差异有显著性($\chi^2=5.132, P<0.01$)。

讨 论

目前治疗新生儿高胆红素血症主要采用肝酶诱导剂、光疗和换血疗法,但光疗由于光线的穿透力比较弱,仅能将皮肤和浅层皮下组织的间接胆红素转化为光胆红素异构体,随胆汁排出体外,对深层组织间接胆红素无效,且光疗可引起发热、腹泻、血钙水平降低、血小板计数下降和铜绿症等不良反应,强光照射对眼睛和 DNA 有潜在的损伤危害。换血疗法有引发乙肝、丙肝和爱滋病等血源性传染病的危险,并有可能引起急性心力衰竭,而且需要娴熟的技术和较好的设备条件,目前也不被大多数人所接受。

中医学认为新生儿高胆红素血症属黄疸、阳黄和胎疸的范畴,所用退黄煎剂为《伤寒论》茵陈蒿汤加味而成。取茵陈清热除湿利胆退黄为主药,辅以栀子引肝胆湿热由尿排泄,大黄通腑泄浊,从大便而解,佐以黄芩、薏苡仁清热祛湿加强栀子功效,郁金行气解郁加强茵陈利胆退黄功能。传统观念中药煎剂多口服用药,味苦难咽,新生儿不易合作,家长难以接受,影响中药煎剂在新生儿疾病方面的应用效果。临床观察表明,选用直肠滴注的投药途径,患儿家长易于接受,投药可靠,且收效显著。小儿直肠黏膜血管丰富,直肠静脉和乙状结肠静脉与下腔静脉相连,直肠给药,药物吸收较口服快,且药物吸收后直接进入血液循环而不经肝脏代谢即发挥作用,可以提高药物的疗效。药液经点滴而入,吸收完全,不会因在肠腔内液体蓄积过多,刺激肠壁的感受器而出现排便反射;另外,小肠下段生成的胆素原约有 10%~20% 可被肠黏膜重吸收,再经肝门静脉入肝,重吸收入肝的胆素原大部分以原形再

排入胆道,构成肠肝循环,直肠滴入药液后大便通畅,能促进肠道内的胆红素迅速排出体外,减少胆红素重吸收,达到退黄目的,从而减轻对肝脏的损害。低位大肠血管丰富,有较好的吸收作用,尤其对水、 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 等电解质,单糖和中药成分吸收率很高,但对脂肪、蛋白质及高糖回收力较差,这一生理特性。为高位直肠滴入药物创造了可行条件。本结果还表明加用中药退黄煎剂可减轻光疗后胆红素反跳现象,缩短光疗时间,减少光疗不良反应,其确切机制有待进一步研究。

本结果显示,采用中药退黄煎剂直肠滴注治疗新生儿高胆红素血症可很快降低血清胆红素,加快黄疸的消退,疗效明显优于常规治疗组;并有明显降低肝酶的作用,可以预防光疗后胆红素反跳现象发生,减少光疗的不良反应。中药退黄煎剂直肠滴注用药途径简捷无痛苦及副作用,是治疗新生儿高胆红素血症的理想方法,值得临床推广应用。

参 考 文 献

- 1 罗凤珍. 如何区分生理性黄疸和病理性黄疸. 中国实用儿科杂志 1999;14(2):67—68.
Luo FZ. How to distinguish physical jaundice and pathological jaundice. Chin J Pract Pediatr 1999;14(2):67—68.
- 2 金汉珍,黄德珉,官希吉. 实用新生儿学. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,1997:217—218.
Jin HZ, Huang DM, Guan XJ. Practice neonatology. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 1997:217—218.
- 3 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿黄疸干预推荐方案. 中华儿科杂志 2001; 39(3):185—187.
The Group of Neonatology, Society of Pediatrics, Chinese Medicine Association. Intervene project in neonatal jaundice. Chin J Pediatr 2001;39(3):185—187.
- 4 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 第 1 辑. 1993:118—121.
Ministry of Health, People's Republic of China. Guiding principle of clinical research on new drugs of TCM. 1st vol. 1993: 118—121.

(收稿:2004-12-12 修回:2005-03-20)