

## · 临床论著 ·

## 川芎嗪注射液对新生儿硬肿症血胱抑素 C 的影响

任 青 蒋敬荟 张勇军 杨巧芝

**摘要** **目的** 观察川芎嗪注射液对新生儿硬肿症(SN)患儿血胱抑素 C(Cys C)的影响。**方法** 69 例 SN 患儿为 SN 组,30 名新生儿为对照组。SN 患儿中轻度患儿 39 例,中重度患儿 30 例。轻度、中重度患儿采用随机数字表法分为治疗组与常规组,常规组采用常规支持疗法和对症处理,治疗组在常规组治疗基础上加用川芎嗪注射液 6 mg/kg(加入 5% 葡萄糖注射液 30 mL 静脉滴注),每日 1 次,均治疗 7 日。检测血 Cys C 与 BUN、Cr 水平,计算 Cys C 与 BUN、Cr 异常率,并进行相关关系分析。同时观察各组患儿硬肿消退时间。**结果** 与对照组比较,SN 组治疗前血 Cys C 明显升高( $t=10.55, P<0.01$ ),而 BUN、Cr 与对照组比较,差异无统计学意义( $t=1.50, 1.73; P>0.05$ );与轻度患儿比较,中重度患儿血 Cys C 明显升高( $t=2.11, P<0.05$ ),BUN、Cr 虽有增高趋势,但差异无统计学意义( $t=2.07, 1.92; P>0.05$ )。经直线相关分析,SN 组血清 Cys C 与 BUN、Cr 分别存在正相关关系( $r=0.314, 0.287; P<0.05$ )。SN 患儿 Cys C、BUN、Cr 的异常率为 72.5%(50/69)、27.5%(19/69)及 36.2%(25/69),Cys C 的异常率显著高于 BUN、Cr( $\chi^2=41.04, P<0.01$ )。治疗后,与常规组比较,SN 轻度、中重度患儿治疗组血 Cys C 水平及硬肿消退时间明显下降( $P<0.05$ ),BUN、Cr 则差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 血 Cys C 可早期反映 SN 患儿肾功能损害,而川芎嗪注射液可以明显降低血 Cys C 水平,促进硬肿症新生儿肾损害的恢复,缩短硬肿消退时间。

**关键词** 川芎嗪注射液;新生儿硬肿症;血胱抑素 C;肾功能损害

Effects of Ligustrazine Injection on Serum Cys C Level in Sclerema Neonatorum Children Patients  
REN Qing, JIANG Jing-hui, ZHANG Yong-jun, and YANG Qiao-zhi *Department of Pediatrics, Liaocheng People's Hospital, Shandong (252000)*

**ABSTRACT** **Objective** To observe the effects of Ligustrazine Injection (LI) on serum cystatin C (Cys C) level in sclerema neonatorum (SN) children patients. **Methods** Totally 69 SN children patients were recruited as the SN group, 39 with mild SN and 30 with moderate-severe SN. Another 30 neonates were recruited as a control group. Mild SN children patients and moderate-severe SN children patients were respectively assigned to the treatment group and the routine group according to random digit table. Children patients in the routine group received routine supportive treatment and symptomatic treatment, while those in the treatment group were additionally injected with LI (6 mg/kg, adding in 30 mL 5% glucose injection; once per day). All treatment lasted for 7 successive days. Serum level of Cys C, blood urea nitrogen (BUN), and creatinine (Cr) were detected. The abnormality rate of Cys C, BUN, and Cr was respectively calculated, and their correlations analyzed. Meanwhile, scleroma subsidence time was observed in each group. **Results** The serum level of Cys C was obviously elevated more in the SN group than in the control group ( $t=10.55, P<0.01$ ). There was no statistical difference in serum level of BUN or Cr between the control group and the SN group ( $t=1.50, 1.73; P>0.05$ ). Serum Cys C level obviously increased in moderate-severe SN children patients than in mild SN children patients ( $t=2.11, P<0.05$ ); serum levels of BUN and Cr showed increasing tendency in moderate-severe SN children patients and mild SN children patients, but with no statistical difference ( $t=2.07, 1.92; P>0.05$ ). Linear correlation showed that serum Cys C level was respectively positively correlated with serum

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 11471152)

作者单位:山东省聊城市人民医院儿科(山东聊城 252000)

通讯作者:杨巧芝, Tel:13346256583, E-mail:huangbx3@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.08.0908

BUN level and serum Cr level in the SN group ( $r = 0.314, 0.287, P < 0.05$ ). The abnormality rate of serum Cys C, BUN, and Cr was 72.5% (50/69), 27.5% (19/69), and 36.2% (25/69), respectively. The abnormality rate of serum Cys C was significantly higher than that of BUN or Cr ( $\chi^2 = 41.04; P < 0.01$ ). Compared with the routine group, serum Cys C level and scleroma subsidence time were obviously lowered in moderate-severe SN children patients and mild SN children patients of the treatment group ( $P < 0.05$ ), but with no statistical difference in serum level of BUN or Cr ( $P > 0.05$ ). Conclusions Serum Cys C level could reflect early renal injury in SN children patients. But LI could obviously reduce serum Cys C level, promote the recovery of renal injury of SN neonates, and shorten scleroma subsidence time.

**KEYWORDS** Ligustrazine Injection; sclerema neonatorum; serum cystatin C; renal injury

新生儿硬肿症(sclerema neonatorum, SN)是新生儿的常见病,可导致急性肾功能衰竭而死亡,临床上对于肾功能损害的早期发现及合理治疗尤为重要<sup>[1]</sup>。中药川芎嗪有活血化瘀、抗血小板凝集、扩张小动脉、疏通微循环的作用,可用于治疗小儿肾小球肾炎、肾病综合征、紫癜性肾炎等<sup>[2]</sup>,但川芎嗪用于新生儿肾损害的治疗方面少见报道。本文研究新生儿硬肿症血胱抑素 C(cystatin c, Cys C)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)的变化,以反映血 Cys C 在肾损害诊断中的作用。此外,通过应用川芎嗪治疗前后血 Cys C 等指标的对比情况,初步探讨川芎嗪的治疗作用,为临床早期评估及治疗 SN 新生儿肾损害提供依据。

## 资料与方法

**1 诊断标准** 参照《实用新生儿学》第 3 版<sup>[3]</sup>关于新生儿硬肿症的诊断、分度及评分标准。

**2 纳入标准及排除标准** 纳入标准:所有患儿系出生后 28 日内的新生儿,均符合 SN 诊断标准;家长签署知情同意书。排除标准:病情复杂需予川芎嗪以外的其他血管活性药或应用过肾毒性药物的患儿;在住院 1 周内放弃治疗或死亡的 SN 新生儿。放弃治疗或死亡的原因主要为同时患有严重先天畸形、遗传代谢病,或因合并多脏器功能衰竭、经济困难等。

**3 一般资料** 69 例 2009 年 7 月—2013 年 4 月在聊城市人民医院新生儿科住院的 SN 患儿为 SN 组,其中男患儿 40 例,女患儿 29 例;入院日龄 8 h ~ 28 日,中位数 3.0 日;出生体重 1.21 ~ 3.99 kg,平均  $(2.53 \pm 0.83)$  kg;胎龄 32 ~ 43 周,平均  $(37.8 \pm 2.6)$  周。对照组为 30 名同期在山东省聊城市人民医院产科分娩的正常足月儿或新生儿病房待出院的新生儿和寄养的早产儿,其中男婴 17 名,女婴 13 名,日龄 10 h ~ 26 日,中位数 3.8 日;出生体重 1.51 ~ 4.00 kg,平均  $(2.87 \pm 0.69)$  kg;胎龄 33 ~ 42 周,平均  $(37.5 \pm 2.4)$  周。SN 患儿与对照组新生儿的性别、日

龄、胎龄及出生体重差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。SN 患儿之中,轻度硬肿 39 例,中重度 30 例。轻度、中重度 SN 新生儿分别按随机数字表法分成治疗组和常规组。治疗组与常规组,患儿的性别、日龄、胎龄及出生体重比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。本试验经过聊城市人民医院伦理委员会审核。

表 1 治疗组、常规组性别、日龄、胎龄及出生体重的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 例数<br>(男/女)  | 日龄(日)<br>(中位数) | 胎龄<br>(w, $\bar{x} \pm s$ ) | 出生体重<br>(kg, $\bar{x} \pm s$ ) |
|-------|--------------|----------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 轻度患儿  | 治疗组 20(12/8) | 3.4            | $37.6 \pm 2.4$              | $2.87 \pm 0.70$                |
|       | 常规组 19(10/9) | 3.8            | $38.6 \pm 2.6$              | $2.95 \pm 0.74$                |
| 中重度患儿 | 治疗组 15(9/6)  | 2.8            | $35.1 \pm 2.5$              | $2.78 \pm 0.69$                |
|       | 常规组 15(9/6)  | 2.9            | $36.5 \pm 2.7$              | $2.81 \pm 0.75$                |

## 4 方法

**4.1 治疗方法** 常规组采用常规复温或保温、维持水及电解质平衡等对症治疗和支持疗法。治疗组在常规组治疗基础上加用川芎嗪注射液(上海现代哈森药业有限公司生产,40 mg: 2 mL,批号 H20054485),6 mg/kg 加入 5% 葡萄糖注射液 30 mL 静脉滴注,每日 1 次,治疗 7 日。对照组不给予治疗。

**4.2 标本采集** 采用促凝剂真空采血管(威海鸿宇医疗器械有限公司),采集研究对象的外周静脉血 2 mL 进行测试。

**4.3 血清 Cys C、BUN、Cr 水平检测** 所用仪器为 Beckmanlx 20 全自动生化分析仪(美国 BeckmanCoulter 公司)。Cys C 测定试剂盒购自德国 DadeBering 公司,采用颗粒增强免疫散射比浊法终点法。BUN 测定采用脲酶电极法;Cr 测定采用两点法(苦味酸法),均采用 Beckmanlx20 原装试剂,由美国 Beckmanl 公司提供。收集血样后 30 min 分离血清,选用空腹新鲜无溶血的血清进行检测。所有测定在 12 h 内完成,操作步骤严格按照说明书进行。比较治疗前 SN 组及对照组之间、轻度及中重度患儿之间

Cys C、BUN、Cr 水平及相关性关系。同时比较治疗后治疗组与常规组的 Cys C、BUN、Cr 水平。以血 Cys C 高于对照组  $\bar{x} + 2s$  为异常,血 BUN  $> 7.14 \text{ mmol/L}$ , Cr  $> 88.4 \text{ } \mu\text{mol/L}$  为异常,计算 SN 患儿血 Cys C、BUN、Cr 异常率。

4.4 硬肿消退的时间 观察轻度、中重度硬肿症患儿治疗组与常规组的硬肿体征,记录自入院至完全消退的时间。

4.5 安全性观察 观察患儿有无皮疹、发热、呛咳、呕吐、腹泻、抽搐、休克等不良反应发生。

4.6 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件处理数据,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间的比较采用  $t$  检验,变量间相关关系采用 Pearson 相关分析。异常率比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1 治疗前血 Cys C、BUN、Cr 水平比较及相关关系(表 2、3) 与对照组比较,SN 组治疗前血 Cys C 明显升高( $t = 10.55, P < 0.01$ ),而 BUN、Cr 与对照组比较,差异无统计学意义( $t = 1.50, 1.73; P > 0.05$ );与轻度患儿比较,中重度患儿血 Cys C 明显升高( $t = 2.11, P < 0.05$ ),BUN、Cr 虽有增高趋势,但差异无统计学意义( $t = 2.07, 1.92; P > 0.05$ )。经直线相关分析,SN 组血 Cys C 与 BUN、Cr 分别存在正相关关系( $r = 0.314, 0.287; P < 0.05$ )。

表 2 SN 组与对照组治疗前血 Cys C、BUN、Cr 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 | Cys C(mg/L)       | BUN(mmol/L)     | Cr( $\mu\text{mol/L}$ ) |
|----|----|-------------------|-----------------|-------------------------|
| 对照 | 30 | $1.07 \pm 0.25$   | $5.05 \pm 1.14$ | $69.00 \pm 11.97$       |
| SN | 69 | $1.84 \pm 0.32^*$ | $5.77 \pm 1.83$ | $76.36 \pm 19.45$       |

注:与对照组比较,  $*P < 0.01$

2 SN 患儿血 Cys C、BUN、Cr 异常率比较 SN 患儿 Cys C 的异常率为 72.5% (50/69), BUN、Cr 异常率为 27.5% (19/69)、36.2% (25/69), Cys C 异常率显著高于 BUN、Cr ( $\chi^2 = 41.04, P < 0.01$ )。

表 4 治疗组与常规组血 Cys C、BUN、Cr 结果及硬肿消退时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数 | Cys C(mg/L)       | BUN(mmol/L)     | Cr( $\mu\text{mol/L}$ ) | 硬肿消退时间(d)       |
|-----|----|-------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|
| 轻度  | 治疗 | $1.67 \pm 0.28^*$ | $6.04 \pm 1.68$ | $71.01 \pm 21.34$       | $3.6 \pm 1.1^*$ |
|     | 常规 | $1.87 \pm 0.28$   | $5.46 \pm 1.76$ | $74.04 \pm 16.70$       | $4.6 \pm 1.3$   |
| 中重度 | 治疗 | $2.06 \pm 0.31^*$ | $6.49 \pm 1.92$ | $82.53 \pm 19.86$       | $4.5 \pm 1.3^*$ |
|     | 常规 | $1.81 \pm 0.33$   | $6.35 \pm 2.50$ | $80.26 \pm 18.99$       | $5.9 \pm 1.6$   |

注:与常规组比较,  $*P < 0.05$

表 3 轻度、中重度 SN 患儿治疗前血 Cys C、BUN、Cr 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 例数 | Cys C(mg/L)       | BUN(mmol/L)     | Cr( $\mu\text{mol/L}$ ) |
|-------|----|-------------------|-----------------|-------------------------|
| 轻度患儿  | 39 | $1.77 \pm 0.29$   | $5.40 \pm 1.80$ | $72.48 \pm 19.04$       |
| 中重度患儿 | 30 | $1.93 \pm 0.34^*$ | $6.30 \pm 1.78$ | $81.40 \pm 19.13$       |

注:与轻度患儿比较,  $*P < 0.05$

3 治疗组与常规组治疗后血 Cys C、BUN、Cr 水平及硬肿消退时间比较(表 4) 治疗后,与常规亚组比较,SN 轻度、中重度患儿治疗亚组血 Cys C 明显下降( $P < 0.05$ ),BUN、Cr 则差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。SN 轻度、中重度患儿治疗亚组的硬肿消退时间均明显短于常规亚组( $P < 0.05$ )。

4 不良反应比较 在研究过程中无患儿发生药物不良反应。

## 讨 论

新生儿 SN 目前在我国发病率与病死率较高,SN 常伴随低体温、缺氧、酸中毒,损伤肾小管,而且存在肾循环障碍,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)减少,新生儿出现肾功能损害。国内文献报道,中、重度硬肿症患儿 77.6% 合并氮质血症,22.3% 发生肾功能衰竭<sup>[4]</sup>。新生儿 SN 肾功能损害的治疗一直是临床医生关注的焦点。中药川芎嗪在治疗新生儿缺氧缺血性脑病中发挥的作用已经被认识<sup>[5]</sup>,但是川芎嗪与检测新生儿肾功能的各项指标间关系及其治疗作用在国内外罕见报道。

SN 的肾功能损害不易早期识别,临床判断多依赖尿量减少、血清 BUN 及 Cr 升高等<sup>[6]</sup>,但新生儿尿量不易准确监测,也只有在 GFR 下降至 50% ~ 60% 时才会引起血 BUN 或 Cr 上升<sup>[1]</sup>,因此容易漏掉早期病例,尤其早期损伤肾小管的新生儿。血 Cys C 在新生儿的研究目前较少。Cys C 为一种分子质量相对较低的蛋白质,能被肾小球滤过,而不被肾小管重吸收和分泌。血清 Cys C 是近年发现的反映 GFR 的理想生化指标,其稳定性好、灵敏度高、不受性别、年龄、炎症反应、肿瘤、肌肉活动、饮食摄入等因素的影响<sup>[7,8]</sup>。血



Cys C 是评价肾功能早期损害的一个灵敏的标记物<sup>[9, 10]</sup>。

根据本研究结果可见 SN 患儿血 Cys C 能反映肾小球损害的程度,比 BUN、Cr 更灵敏。同时,血 Cys C 在中重度患儿中水平高于轻度患儿,亦提示随着 SN 程度的加重,肾小球的损伤有进一步加重的趋势。同时可见 SN 肾小球损害的发生率较高,且血 Cys C 能较早地随肾损害的发生而升高。因此笔者认为血 Cys C 可作为 SN 肾功能损害的早期诊断指标。但受现有的研究对象以及方法的限制,血 Cys C 的诊断效能评估存在差异<sup>[11]</sup>。因此,有待进一步明确血 Cys C 的标准化检测方法、临床价值及参考值范围。

SN 的急性肾损伤属中医学“癃闭”、“关格”、“溺毒”之范畴。急性肾损伤主要病机在于:机体正气不足,卫外不固,外感风邪、湿邪等六淫之邪,或遭受药毒等,外邪均入里化热,湿生湿热、热毒。热毒易耗气伤阴,出现气阴两虚之证;湿性重着,阻滞气机、阻遏血行,多致气滞、血瘀之证。外邪内侵,加之气血运行不畅,则湿浊、瘀血等病理产物愈发易于内生。由此可见,虚瘀浊毒是急性肾损伤发病的关键病机,总属本虚标实。气阴两虚为本虚要素;浊毒瘀血为标实要素。从病机着手,益气养阴、泄浊利湿、解毒活血为急性肾损伤的治疗大法<sup>[12, 13]</sup>。

中药川芎是伞形科植物川芎的干燥根茎,气香浓,味苦辛,性辛温,归于肝、胆、心包经。川芎为血中之气药,有活血行气、祛风止痛之功效<sup>[14]</sup>。川芎所含主要有效成分为川芎嗪和阿魏酸等,川芎嗪是从伞形科藁本属植物川芎根茎中提取分离的生物单体四甲基吡嗪,具有清除氧自由基、钙拮抗、扩血管、抗血小板聚集和血栓形成等多种功效<sup>[15]</sup>。本研究观察了轻度、中重度不同程度的 SN 新生儿,检测血 Cys C 与 BUN、Cr 在应用川芎嗪注射液后的变化,发现应用川芎嗪治疗后 Cys C 较常规亚组下降,Cys C 在治疗 7 日时与常规亚组比较有明显差异,说明川芎嗪治疗后能改善肾功能。同时亦有文献指出川芎嗪可以抑制血小板激活、聚集,改善血流变性,扩张小动脉,改善微循环,抗氧化;减轻肾小球脂质过氧化损伤;抗纤维化延缓肾小球硬化的进程;调节花生四稀酸代谢产物的产生与释放;保护肾功能,钙离子拮抗等作用<sup>[13]</sup>。其肾保护作用还可能与降低缺血组织中一氧化氮,强啡肽 A1-13 等活性物质的含量,下调促凋亡基因表达 c-fos 蛋白,热休克蛋白 70,增强抗凋亡基因表达 bcl2 蛋白等有关<sup>[16]</sup>。

本研究结果中川芎嗪还能缩短硬肿消退时间,且未见药物不良反应。因此笔者认为川芎嗪可起到一定

的肾保护作用,可考虑作为新生儿 SN 的常规用药,促进肾功能恢复。同时 SN 患儿血 Cys C 有明显改变,其可早期反映 SN 新生儿肾功能损害。但是本研究中所测的例数偏少,有待于在今后的研究中进一步增加样本量,深入研究。

## 参 考 文 献

- [1] 任青,张勇军,魏丽夏,等. 新生儿硬肿症肾功能的临床分析[J]. 中国综合临床, 2014, 30(2): 210-213.
- [2] 陈辉乐. 川芎嗪与肾脏疾病的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(15): 2410-2413.
- [3] 金汉珍,黄德珉,官希吉. 实用新生儿学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社, 2002:978-982.
- [4] 渠静,韩兵. 低分子右旋糖酐辅助治疗新生儿硬肿症疗效观察[J]. 中国社区医师, 2005, 7(11): 45-46.
- [5] 邱发宗. 川芎嗪注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床疗效[J]. 国外医药(抗生素分册), 2014, 35(1): s1-s3.
- [6] 徐虹. 几种检测肾小球功能的方法及评价[J]. 中国实用儿科杂志, 2003, 18(8): 49-51.
- [7] Larsson A, Akerstedt T, Hansson LO, et al. Circadian variability of cystatin C, creatinine, and glomerular filtration rate in healthy men during normal sleep and after an acute shift of sleep[J]. Chronobiol Int, 2008, 25(6): 1047-1061.
- [8] Chew JS, Saleem M, Florkowski CM, et al. Cystatin C-A paradigm of evidence based laboratory medicine[J]. Clin Biochem Rev, 2008, 29(2): 47-62.
- [9] 沈丹,曹萍,钟亚杨,等. 血清胱抑素 C 及血、尿  $\beta_2$ -微球蛋白联合检测在高血压中的临床应用[J]. 中国综合临床, 2011, 27(1): 57-59.
- [10] 杭宏东,王可平,林洪丽,等. 血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 在临床中的应用[J]. 中国综合临床, 2006, 22(10): 906-908.
- [11] Bakoush O, Grubb A, Rippe B. Inaccuracy of GFR predictions by plasma cystatin C in patients without kidney dysfunction and in advanced kidney disease[J]. Clin Nephrol, 2008, 69(5): 331-338.
- [12] 王骞,龚学忠. 急性肾损伤中医病因病机及治疗的探讨[J]. 成都中医药大学学报, 2013, 36(4): 107-111.
- [13] 聂卫群,俞兴群,林燕林. 从“虚瘀浊毒”论治急性肾损伤初探[J]. 中国中医急症, 2014, 23(5): 5863-5865.
- [14] 舒冰,周重建,马迎辉,等. 中药川芎中有效成分的药理作用研究进展[J]. 中国药理学通报, 2006, 22(9): 1043-1047.
- [15] 王世龙,林原,唐泽耀. 川芎嗪在各类神经系统损伤中的保护作用及其机制研究进展[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(4): 438-442.
- [16] 冯桂梅. 益肾健脾化瘀汤治疗慢性肾功能不全[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(1): 75-76.

(收稿:2015-02-09 修回:2016-05-20)