

复方丹参注射液在新生儿疾病中的应用

孙福生¹ 温成泉¹ 张 硕² 鞠传霞²

1 青岛市市立医院药剂科 山东 青岛 266011 2 青岛大学医学院药理教研室 山东 青岛 266021

摘要 目的: 介绍复方丹参注射液在新生儿疾病中的应用情况。方法: 通过检索近年来公开发表的相关文献归纳而成。结果和结论: 复方丹参注射液在新生儿疾病中具有较好的效果和应用前景。

关键词: 复方丹参注射液; 新生儿疾病; 临床应用

Application of Compound Danshen Root Injection in the Treatment of Neonatal Diseases

SUN Fu-sheng¹, WEN Cheng-quan¹, ZHANG Shuo², JU Chuan-xia²

1 Pharmaceutical Preparation Section, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong China

2 Medical College, Qingdao University, Qingdao 266021, Shandong, China

ABSTRACT Objective: To introduce the application of compound Danshen Root injection in the treatment of neonatal diseases.

Methods: The pertinent literature which were published on magazines in recent years were searched and gathered together. **Results and**

Conclusion: Compound Danshen Root injection is not only effective but also promising for treating some neonatal diseases.

Key words: Compound Danshen Root/salvia miltiorrhiza injection; Neonatal disease; Clinical application

新生儿(neonate, newborn)是指出生到生后 28 天内的婴儿, 其各脏器功能发育尚未成熟, 机体免疫功能比较差, 因此疾病发病率高。由于新生儿肝肾功能尚不成熟, 对药物的代谢酶系统转化功能不全, 致使对用药后的解毒排泄等功能还不健全, 药物易在体内堆积, 甚至引起中毒。此外, 新生儿本身还有许多用药禁忌, 故当患病时选药宜慎之又慎。复方丹参注射液由紫丹参和降香组成, 具有活血化瘀, 降低血液黏滞度, 疏通经络, 改善微循环功能。主要用于心脑血管疾病的治疗。近年来该药因安全、价廉易得, 被单独或者联合其他药物治疗多种新生儿疾病并取得较好效果, 现概述如下。

1 新生儿硬肿症

新生儿硬肿症是由寒冷、感染、早产等原因引起的, 临床表现为全身皮肤和皮下脂肪变硬, 皮肤表面红而冷, 呈凹陷性水肿, 常见于大腿及臀部, 可延伸到胸腹及面部, 从而影响进食及呼吸。病情严重时可合并肺出血、休克、弥散性血管内凝血(DIC)而威胁患儿的生命。本病属于中医“五硬”、“胎寒”之范畴, 中医认为本病多因婴儿阳虚气弱, 引发寒凝血滞所致。复方丹参注射液具有活血化瘀之功效, 其主要成分为脂溶性丹参酮类和水溶性酚类物质^[1], 能明显抑制血小板聚集, 降低血液黏度, 显著改善微循环。因此, 用复方丹参注射液治疗新生儿硬肿症, 可缩短硬肿消退时间, 提高治愈率。魏玉姣等^[2]应用复方丹参注射液 0.5~1.0ml/(kg·d)加 10% 葡萄糖注射液 30~50mL 中静脉点滴, 1 次/d, 疗程 5d。治疗新生儿硬肿症 36 例, 总有效率为 97.2% 且硬肿消退时间和治愈时间均短于

对照组。马友凤等^[3]用复方丹参注射液 2~4ml 加 100g/L 葡萄糖液 20ml 持续静脉滴注, 1 天 1 次, 多巴胺 1min3^μg/kg~5^μg/kg 溶于 100g/L 葡萄糖液 24h 持续静脉滴注治疗新生儿硬肿症, 总有效率达 80% 且治疗过程中未见明显毒副作用。

2 缺氧缺血性脑病

缺氧缺血性脑病(HIE)是由于各种围生期因素引起的缺氧和脑血流减少或暂停而导致胎儿和新生儿的脑损伤, 多见于足月儿, 是导致儿童神经系统伤残的常见原因之一。治疗上多以支持疗法、控制惊厥和治疗脑水肿为主, 其预后与病情严重程度、抢救是否正确及时关系密切。HIE 脑损害主要发生在再灌注阶段, 脑血流自动调节机制被破坏^[4]。脑受损后可产生大量氧自由基裂解细胞膜, 破坏血脑脊液屏障, 引起通透性改变, 细胞离子泵受损而致脑水肿。缺氧后引起能量代谢障碍, ATP 生成减少, 导致细胞内 Ca²⁺ 内流现象引起细胞内“钙超载”加重细胞膜损害。同时伴有血小板聚集, 形成血栓。贾太莲等^[5]对 100 例缺氧缺血性脑病患儿随机抽样 52 例为治疗组, 余 48 例为对照组, 两组均采用综合治疗; 治疗组加用复方丹参注射液, 静滴 0.5~1.0ml/kg, 1 次/d, 10d 为 1 个疗程, 结果发现治疗组脑水肿、肌张力、昏迷、惊厥等恢复时间均较对照组明显缩短。治疗组总有效率为 96.2%, 对照组为 83.3%, 两组比较有显著差异(P<0.01)。这是因为丹参中的有效成分能明显抑制血小板过度激活, 减少血小板聚集, 降低血浆及全血黏度, 显著降低患儿脑血流阻力指数, 提高脑血流速度,

防止血栓形成,并且通过对微循环改善,减少脑水肿,增加脑内ATP含量,调节脑缺血后单胺类神经递质及兴奋性氨基酸含量^[6],有利于神经功能恢复。此外丹参中的水溶性酚酸类物质具有很强抗脂质过氧化和清除自由基作用,同时丹参能明显抑制细胞钙超载。

3 高胆红素血症

高胆红素血症是新生儿期最常见的疾病,临床表现为血中胆红素增高而使巩膜、皮肤、粘膜以及其他组织和体液出现黄染。严重者可因合并核黄疸而致死或终生受累。治疗上主要采用光疗,蓝光治疗为主;重症黄疸者也可同时静脉输注白蛋白、血浆等治疗,预防可能发生的核黄疸;苯巴比妥诱导法是通过用诱导肝细胞的微粒体来提高活力,转化未结合胆红素为结合胆红素;此外,还有换血疗法等。江宝桃等^[7]在常规治疗基础上给予复方丹参注射液1ml/kg加入10%葡萄糖液30mL中静滴,每天1次,疗程7~10d,结果表明治疗组日均胆红素下降值、光疗时间、黄疸消退时间均优于单纯常规治疗对照组。孙元红^[8]等应用复方丹参、酶诱导剂、蓝光联合治疗新生儿高胆红素血症同样收到较好的疗效。并认为其治疗机理为:复方丹参注射液为氧自由基清除剂,能清除患儿体内氧自由基,改善全身微循环,整血液流为变化,促进肝功能、肝血流量的恢复能保护红细胞膜避免过氧化损伤而受到破坏,减少胆红素的生成并加强其代谢和排泄。

4 颅内出血

新生儿颅内出血主要因缺氧或产伤引起,早产儿发病率较高,主要表现为硬脑膜下出血、蛛网膜下腔出血、脑室周围一脑室内出血、脑实质出血、小脑出血及混合性出血,死亡率高,预后较差,存活者常有神经系统后遗症。张雅林等^[9]在一般治疗的基础上应用复方丹参注射液0.5~1.0ml/(kg·d)及纳洛酮注射液0.03~0.05ml/(kg·d),加入10%葡萄糖溶液10~20ml中静脉滴注,每天2次,7天一个疗程,疗效不显著连用2~3个疗程。结果表明,治疗组总有效率为90.99%,临床症状、体征全部消失时间短于对照组($P<0.01$)。

5 新生儿肺出血

新生儿肺出血指肺泡出血、间质出血或两者同时存在,是多种新生儿疾病的临终表现,反映疾病的严重程度。本症发病机制尚未完全明确,临床缺乏早期诊断方法,如不予治疗,病死率可高达90%左右,是新生儿死亡的主要原因^[10]。肺出血的治疗主要有:治疗原发病;保持呼吸道通畅,限制输血量、保暖等一般治疗;贫血者输新鲜血保持正常心功能;机械通气;呼吸道及全身用止血药纠正凝血机制障碍等。张新利^[11]将120例病人随机分成观察组和对照组。两组病人入住新生儿病房后,均给以改善缺氧状态、纠酸等常规治疗。观察组在常规治疗的基础上加用复方丹参注射液每次1ml/kg加入到5%~10%葡萄糖液15~20ml中静脉滴注,每天1次,维生素K15mg/次,加入到5%~10%葡萄糖液15~20ml中静脉滴注,每天1次,连用5天。1周后评价疗效。观察组无肺出血出现

而对照组出现11例肺出血($P<0.05$),表明在综合治疗的基础上早期应用复方丹参注射液和维生素K1可达到预防肺出血的目的。

6 红细胞增多症—高粘滞度综合征

红细胞增多症—高粘滞度综合征是新生儿期常见的问题。症状为非特异性,当血的厚度或粘度增加,即能影响到全身各器官的血流速率,导致缺氧、酸中毒及营养供应减少。目前治疗上一般采用常规稀释治疗和换血治疗。常规疗法疗效欠佳,而换血疗法条件要求高,难于广泛开展。邵绮虹等^[12]将85例新生儿红细胞增多症—高粘滞度综合征患儿随机分为两组。观察组45例用复方丹参注射液5ml加入5%葡萄糖注射液30ml静脉滴注,30min滴完,滴完后入高压氧舱进行高压氧治疗全舱给纯氧法2个绝对大气压,加压20min,稳压40min,减压20压20min,每天1次,5d为1疗程。对照组40例给予低分子右旋糖酐静脉滴注常规稀释治疗,5d为1疗程。结果观察组总有效率为97.8%,对照组为87.5%,差别显著。作者认为,其治疗作用可能是丹参能降低全血粘度和血浆比粘度,改变红细胞膜的电荷,增加红细胞的变形能力,故有改善微循环,加速微循环的血流速度,降低红细胞压积和血红蛋白的含量。复方丹参液具有活血化瘀扩张周围血管,增加血流量,特别是入舱前静脉滴注能有效地消除高压氧所致的血管痉挛,改善血液循环,改善血流灌注等。

7 新生儿窒息

新生儿窒息是指胎儿因缺氧发生宫内窘迫或娩出过程中引起的呼吸、循环障碍。它是新生儿最常见的症状,也是引起伤残和死亡的主要原因之一。徐述章等^[13]将35例患儿随机分成治疗组和对照组。两组均予心肺复苏、严密监测外,治疗组加用复方丹参注射液1.5ml/kg加入10%葡萄糖注射液30ml静滴,每日1次。共用3~5天。通过观察新生儿脐带血中与窒息密切相关的指标D-二聚体和胆红素,发现复方丹参注射液对新生儿窒息有较好的治疗和预防作用。复方丹参注射液中丹参具有活血化瘀、通络止痛作用,能调节微血管的通透性,阻止 Ca^{2+} 向细胞内流动,并有清除氧自由基的作用,能减轻缺血缺氧后导致的组织细胞损害。

8 新生儿肺炎

新生儿肺炎是新生儿期的常见病、多发病,以弥漫肺部病变及不典型的临床表现为其特点,在新生儿感染性疾病中占首位,为新生儿死亡的重要原因之一^[14]。杨尔麟等^[15]研究表明,复方丹参对新生儿肺炎时氧自由基的损伤有明显的治疗作用。复方丹参治疗新生儿肺炎的机理为:复方丹参中的丹参能够活血化瘀,能增加血流量,能降低氧自由基的产生,减轻细胞膜氧化损伤。另外,丹参还可以提高细胞内的SOD活性^[16],增强抗氧化能力。总之,复方丹参注射液治疗新生儿科疾病取得了满意疗效,安全且价格低廉,具有良好的应用前景。

(下转第47页)

4 内皮抑素与卵巢上皮癌

内皮抑素是血管生成抑制因子,正常人和肿瘤组织均可产生。免疫组化表明,内皮抑素通过抑制血管内皮细胞的生长,阻断肿瘤血管的生成,达到抗肿瘤的作用。它的作用与时相有关,具有浓度依赖性,不产生抗药性,抗癌作用与免疫应答有关。在卵巢上皮癌组织中内皮抑素的表达显著高于正常卵巢组织,其表达与卵巢上皮癌的临床分期密切相关,即随着临床病期的进展其表达增高,这可能是卵巢癌细胞为了其生长和浸润产生了大量促血管生成因子,机体内的调节系统同时也产生内皮抑素来抗衡机体极高的血管形成趋势,但这种代偿作用仍不能达到正常的生理状态,最终调节失衡导致肿瘤的侵袭和转移。内皮抑素的表达还与5年生生存率密切相关,5年以上存活组的表达明显高于5年以下的表达^[19]。

可见,内皮抑素的基因治疗是肿瘤治疗的有效方法,为肿瘤的临床治疗提供理论基础,还可将内皮抑素基因作为预测卵巢癌患者的预后因素。

综上所述,血清TSGF对卵巢恶性肿瘤的初筛、早期辅助诊断、疗效评价和预示肿瘤复发具有重要临床意义和应用价值。对TSGF与卵巢癌发生、发展相关性的深入研究必将为卵巢恶性肿瘤的诊断、治疗、判断预后提供新的思路。

参考文献

- [1] 李力男,卢美松,韦淑琴.卵巢上皮性肿瘤组织中血管内皮生长因子的表达及与微血管密度相关性研究[J].中国实用妇科与产科杂志,2005,21(5):297-299
- [2] 陈冰亚,叶大风,谢幸,等.卵巢上皮癌细胞中VEGF和VEGFRs的表达与STSTs的活化[J].中华肿瘤杂志,2005,27(1):33-37
- [3] Folkman J, Shing Y. Angiogenesis[J]. J Biol Chem, 1992, 267(16): 10931
- [4] Styliandou A, Varras M, Akrivis C, et al. Sclerosing stromal tumor of the ovary: a case report and review of the literature[J]. Eur J Gynaecol

Oncol, 2001, 22(4): 300-304

- [5] 李丽珍,闫树听.检测卵巢肿瘤病人血清中血管内皮生长因子浓度的临床意义[J].齐鲁医学检验,2004,15(3):8-9
- [6] Liotta LA, Stracke ML. Tumor invasion and metastasis. Biochemical mechanisms. In: Lippman ME, Dickson RB eds. Breast cancer: cellular and molecular biology[J]. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1988, 223-238
- [7] Ohta Y, Watanabe Y, Murakami S, et al. Vascular endothelial growth factor and lymph node metastasis in primary lung cancer[J]. Br J Cancer, 1997, 75: 1041-1045
- [8] 张莉,卢秀芬,何常.上皮性卵巢癌内微血管密度的意义[J].贵州医药,2003,27(1):34-35
- [9] 肖子文,陈景端,黄林,等.上皮性卵巢癌血管内皮生长因子表达及血管生成的研究[J].贵阳医学院学报,2003,28(2):112-115
- [10] 祝亚平,丰有吉,李惠敏,等.卵巢癌细胞株SKOV-3ip1对缺氧的适宜及其与VEGF、Bcl-2蛋白表达的关系[J].中国癌症杂志,2003,13(3):207-210
- [11] Anurage Srivastava, Peter Laidler, Rosalind P, et al. The prognostic significance of tumor vascularity in intermediate-thickness skin melanoma[J]. Am J Pathol, 1998, 133(2): 419-424
- [12] Noel Weidner. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer[J]. Am J Pathol, 1995, 147(1): 9-19
- [13] 高月清,冯华英.转化生长因子 β 与卵巢恶性肿瘤[J].国外医学肿瘤学分册,2003,30(6):469-471
- [14] Reddy VM, Zamora RL, Kaplan HJ. Distribution of growth factor in subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration and presumed ocular histoplasmosis syndrome[J]. Am J Ophthalmol, 1995, 120: 291-301
- [15] 赵书君,刘俊英,任芬若,等.葡萄糖转运蛋白1在卵巢上皮癌组织中的表达及其与碱性成纤维生长因子、增殖细胞核抗原表达的关系[J].中华妇产科杂志,2005,40(4):264-268
- [16] 程丽,隋丽华,刘梅梅,等.内皮抑素基因在卵巢上皮癌中的表达及意义[J].中国临床康复,2005,9(10):138-139

(上接第44页)

参考文献

- [1] 陈发奎.常用中草药有效成分含量测定[M].第一版,北京:人民卫生出版社,1997:139
- [2] 魏玉姣,张丽茹.复方丹参注射液治疗新生儿硬肿症疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2002,11(23):2353
- [3] 马友凤,唐义丽.复方丹参注射液与多巴胺联合治疗新生儿重度硬肿症30例疗效观察[J].河南大学学报(医学版),2005,24(1):59-60
- [4] 罗启林,解福平,龙一成.早期干预对新生儿缺氧缺血性脑病预后的临床研究[J].临床医学,2003,23(12):2
- [5] 贾太莲,朱风兰,王峥.复方丹参注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病100例[J].实用儿科临床杂志,2004,19(8):693-694
- [6] 程秀永,王来栓,朱长连,等.丹参对新生大鼠缺氧缺血性脑病损伤远期智能的影响[J].实用儿科临床杂志,2002,17(6):635-636
- [7] 江宝桃,温跃文,邱润.复方丹参注射液佐治新生儿高胆红素血症疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2005,14(2):178
- [8] 孙元红,张景梅.丹参、酶诱导剂、蓝光联合治疗新生儿高胆红素

血症[J].河南预防医学杂志,2003,14(4):252

- [9] 张雅林,欧阳芳.复方丹参注射液、纳洛酮联用治疗新生儿颅内出血33例临床分析[J].实用中西医结合临床,2002,2(1):3-5
- [10] 李娟.新生儿肺出血[J].小儿急救医学,2003,10(4):260-261
- [11] 张新利.复方丹参维生素K1注射液预防新生儿肺出血60例疗效观察[J].实用诊断与治疗杂志,2005,19(2):133-134
- [12] 邵绮虹,钟秀华.复方丹参加高压氧治疗新生儿红细胞增多症—高粘滞度综合征45例疗效观察.实用医学杂志,2004,20(2):123
- [13] 徐述章,徐桂萍,蒋红英.复方丹参注射液对新生儿窒息的应用价值[J].中国中医急症,2005,14(7):637-638
- [14] 费献民,范正围.4028例住院新生儿疾病的构成及死亡原因分析[J].中国优生与遗传杂志,2004,12(5):101-105
- [15] 杨尔麟,张秀凤,何玲.复方丹参辅助治疗新生儿肺炎的研究[J].昆明医学院学报,1995,16(1):19-21
- [16] 唐忠志,李军尧.丹参对冠心病患者血清SOD、IPO及纤溶功能的影响[J].第四军医大学学报,2003,24(22):2071