

# 复方丹参注射液联合纳洛酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病

王新杰<sup>1,2\*</sup>

(1. 漯河市中心医院儿科, 河南 漯河 462000;

2. 漯河医学高等专科学校第一附属医院儿科, 河南 漯河 462000)

**[摘要]** **目的:**探讨复方丹参注射液联合纳洛酮对新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)氧化应激和炎症的影响。**方法:**102例HIE患儿随机分为两组,对照组给予抗惊厥、吸氧、营养支持、降颅压及维持酸碱平衡等常规治疗,治疗组在常规治疗的基础上,纳洛酮 $0.05\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,静脉注射,随后 $0.04\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 连续6h泵入,共3~5d;复方丹参注射液 $0.5\sim 1.0\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,静滴,1次/d,连续10d。比较治疗前、治疗第7天血清中超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、白细胞介素(IL)-6、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 水平,并对患儿进行NBNA评分。**结果:**两组治疗第7天,两组MDA,NO,IL-6,hs-CRP,TNF- $\alpha$ 水平下降显著,SOD,GSH-Px上升显著( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );与对照组比较,治疗组的各指标变化幅度明显大于对照组( $P<0.05$ )。新生儿神经行为评分(NBNA)比较,两组患儿治疗后14,28d,治疗组明显高于对照组( $P<0.05$ )。**结论:**复方丹参注射液联合纳洛酮能较好的抑制HIE患儿炎症反应,减轻缺氧缺血的氧化应激反应,改善机体神经功能。

**[关键词]** 新生儿; 缺氧缺血性脑病; 复方丹参注射液; 纳洛酮; 氧化应激; 炎症因子

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)12-0338-03

**[doi]** 10.11653/syfy2013120338

## Influence of Compound Danshen Injections Combined with Naloxone on Head on Oxidative Stress and Inflammatory Factor of Neonatus with Hypoxic-ischemic Encephalopathy (HIE)

WANG Xin-jie<sup>1,2\*</sup>

(1. Pediatrics Department of Luohe Central Hospital, Luohe 462000, China;

2. Pediatrics Department of the First Affiliated Hospital of Luohe Medical College, Luohe 462000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore influence of compound Danshen injections combined with Naloxone on head on oxidative stress and inflammatory factor neonatus with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). **Method:** One hundred and two cases with HIE were randomly assigned into two group, the cases in control group were treated by conventional therapy and cases in treatment group were treated by compound danshen injections combined with naloxone at the base of conventional therapy, superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO), glutathione peroxidase (GSH-Px), interleukin (IL) -6, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) were measured at treatment before and treatment for seventh days. NBNA grade was compared. **Result:** compare before, MDA, NO, IL-6, hs-CRP, TNF- $\alpha$  both groups decreased significantly, SOD, GSH-Px level both two groups increased significantly at seventh days ( $P<0.05$ - $P<0.01$ ), indices change in treatment group was significantly better than those in the control group ( $P<0.05$ ). After 14, 28 d after therapy, the neonatal behavioral neurological assessment (NBNA) score at treatment group was higher than that at control group significantly ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The treatment of compound Danshen injections combined with naloxone can inhibit inflammatory reaction and oxidative stress, improving the nerve function.

**[收稿日期]** 20121209(002)

**[通讯作者]** \*王新杰,副主任医师,从事新生儿相关研究, Tel:13643955598, E-mail:wxjie315@163.com

[Key words] neonatus; hypoxic-ischemic encephalopathy; compound Danshen injections combined; naloxone; oxidative stress; inflammatory factor

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)为新生儿常见引发脑损伤疾病,病死率和后遗症发生率高,严重时会导致永久性神经功能损伤<sup>[1]</sup>。国内部分研究报道复方丹参注射液和纳洛酮对缺血缺氧性脑损伤具有较好的防治作用,但对复方丹参注射液和纳洛酮针对氧化应激和炎症因子影响报道较少。本研究通过复方丹参注射液和纳洛酮治疗该病,探讨治疗期间氧化应激指标和炎症因子变化,并进行新生儿行为神经测定,评价临床疗效。

## 1 对象与方法

**1.1 一般资料** 2007年2月至2012年2月漯河市中心医院儿科收治HIE患儿102例,所有患儿均符合《新生儿缺氧缺血性脑病诊断依据和临床分度标准》<sup>[2]</sup>和新生儿HIE诊断标准<sup>[3]</sup>,经头颅CT检查确诊并排除先天畸形和遗传代谢性疾病。102例患儿随机分为两组,治疗组53例,其中男34例,女19例,平均孕周(39.1±0.7)周,出生体重(3.33±0.41)kg;轻度23例,中度22例,重度8例;1 min阿氏(Apgar)评分≤3分21例,5 min Apgar评分≤6分32例。对照组49例,男29例,女性20例,平均孕周(39.2±0.6)周,出生体重(3.29±0.35)kg;轻度21例,中度23例,重度5例;1 min Apgar评分≤3分18例,5 min Apgar评分≤6分31例。两组患儿一般资料差异无统计学意义。所有患儿家长均签署知情同意书。

**1.2 治疗方法** 对照组给予抗惊厥、吸氧、营养支持、降颅压及维持酸碱平衡等常规治疗。治疗组在常规治疗的基础上给予纳洛酮和复方丹参注射液联合

治疗,其中纳洛酮(北京四环制药厂,批号061201)0.05 mg·kg<sup>-1</sup>,静脉注射,随后0.04 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>,连续6 h泵入,共3~5 d;复方丹参注射液0.5~1.0 mL·kg<sup>-1</sup>,静滴,1次/d,连续10 d。

**1.3 观察指标** 分别于治疗前、治疗第7天取患儿外周静脉血测定白细胞介素-6(IL-6),超敏C-反应蛋白(hs-CRP),肿瘤坏死因子(TNF-α)(双抗体夹心ABC-ELISA法)、SOD(黄嘌呤氧化酶法)、MDA(硫代巴比妥比色法)、NO(硝酸还原酶法)、GSH-Px(DTNB直接法)含量,试剂盒均由南京建成公司生产。

**1.4 新生儿行为神经评分(NBNA)** 在25~27℃、半暗的安静环境中,采用新生儿行为神经测查法对入选患儿于治疗后7,14,28 d进行NBNA评分<sup>[4]</sup>。

**1.5 统计学处理**用SPSS 16.0统计软件进行统计学分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量数据采用 $t$ 检验,计数资料采用方差分析,以 $P < 0.05$ 有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组SOD,MDA,NO,GSH-Px水平比较** 两组治疗第7天,MDA,NO水平下降显著,SOD,GSH-Px上升显著,与治疗前比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );与对照组比较,治疗组的SOD,MDA,NO,GSH-Px变化幅度明显大于对照组( $P < 0.05$ )。见表1。

**2.2 两组IL-6,hs-CRP,TNF-α水平比较** 两组治疗第7天,IL-6,hs-CRP,TNF-α水平下降显著,与治疗前比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );与对照组比较,治疗组IL-6,hs-CRP,TNF-α变化幅度明显大于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表1 两组SOD,MDA,NO,GSH-Px水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	SOD/U·L <sup>-1</sup>		MDA/mmol·L <sup>-1</sup>		NO/μmol·L <sup>-1</sup>		GSH-Px/mg·L <sup>-1</sup>	
		治疗前	治疗第7天	治疗前	治疗第7天	治疗前	治疗第7天	治疗前	治疗第7天
治疗	53	57.1 ± 11.6	103.8 ± 13.7 <sup>2,3)</sup>	7.3 ± 0.4	4.1 ± 0.5 <sup>2,3)</sup>	139.7 ± 12.5	80.4 ± 13.1 <sup>2,3)</sup>	5.3 ± 2.2	14.5 ± 2.1 <sup>2,3)</sup>
对照	49	58.7 ± 12.7	79.6 ± 12.4 <sup>1)</sup>	7.5 ± 0.3	5.7 ± 0.6 <sup>1)</sup>	137.8 ± 13.2	98.2 ± 12.3 <sup>1)</sup>	5.5 ± 2.4	10.3 ± 2.3 <sup>1)</sup>

注:与治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ ;与对照组比较<sup>3)</sup> $P < 0.01$ (表2~3同)。

表2 两组IL-6,hs-CRP,TNF-α水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IL-6/ng·L <sup>-1</sup>		hs-CRP/mmol·L <sup>-1</sup>		TNF-α/mmol·L <sup>-1</sup>	
		治疗前	治疗第7天	治疗前	治疗第7天	治疗前	治疗第7天
治疗	53	85.6 ± 15.1	30.4 ± 11.7 <sup>2,3)</sup>	25.7 ± 3.7	15.1 ± 3.3 <sup>2,3)</sup>	174.6 ± 15.9	91.1 ± 11.3 <sup>2,3)</sup>
对照	49	86.3 ± 14.3	57.3 ± 12.4 <sup>1)</sup>	24.4 ± 3.9	17.9 ± 3.1 <sup>1)</sup>	173.8 ± 14.8	109.3 ± 12.7 <sup>1)</sup>

**2.3 神经评分结果比较** 两组患儿7 d时NBNA评分差异无统计学意义,14,28 d治疗组均明显高

于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 两组 NBNA 评分结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	7 d	14 d	28 d
治疗	53	21.8 ± 3.6	35.6 ± 4.1 <sup>3)</sup>	37.1 ± 3.7 <sup>3)</sup>
对照	49	20.4 ± 3.7	27.4 ± 3.9	33.2 ± 3.2

### 3 讨论

新生儿 HIE 为窒息后引起缺氧缺血性脑损伤, HIE 的发生引发氧化应激和炎症反应, 加重脑缺血后神经元的损伤。氧化应激通常涉及自由基连锁反应, 包括丙二醛、一氧化氮等指标的增加, 超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物等抗氧化指标的降低。其中 NO 为脑组织中 NO 合酶 (NOS) 产生, 其能灭活抗氧化相关的酶, 并和超氧自由基反应产生超氧氮自由基, 干扰线粒体的氧化磷酸化的过程, 减少 ATP 的生成<sup>[5]</sup>。同时由于 ATP 合成不足, SOD 和 GSH-Px 合成减少, 导致体内氧自由基在组织细胞蓄<sup>[6]</sup>, 结果导致细胞膜结构和功能受到进一步损伤。

HIE 患儿具有炎症的发生, 其中 CRP 是机体炎症反应的一种典型的急性时相蛋白, CRP 水平伴随的 HIE 的加重而升高, 因此可作为判断 HIE 病情、预后和治疗效果的一个重要指标。TNF- $\alpha$  为巨噬细胞分泌的细胞因子, HIE 发生时, TNF- $\alpha$  含量增加, 诱导细胞黏附分子表达, 参与神经元损伤, 同时降低局部血流量加重血脑屏障功能障碍<sup>[7]</sup>。IL-6 参与了机体损伤和防御, 具有潜在的前炎性作用及调节细胞生长作用, 正常生理浓度或低水平的 IL-6 能较好的保护神经元, 但过高 IL-6 影响神经细胞的生长和分化, 导致脑水肿或坏死。

复方丹参注射液是由中药丹参中提取而制成, 具有较好的活血化瘀作用, 中医认为其主要功能为活血、生血、凉血、安神、祛瘀止痛, 活血通络, 清心除烦的功效。本试验着眼与“瘀”进行治疗, 能降低惊厥率, 增高恢复率。现代研究表明, 复方丹参注射液能调节脑血流量和组织钙的聚集, 阻止钙离子内流, 改善脑细胞微环境, 清除氧自由基, 降低自由基对血管的损伤, 抗脂质过氧化等作用<sup>[8]</sup>。同时可降低脑细胞炎症介质释放, 减少因炎症介质所致脑损伤。纳洛酮为阿片受体竞争性药, 能阻断  $\beta$ -内啡呔对心血管交感神经和呼吸中枢的抑制作用<sup>[9]</sup>, 能较好的改善循环和呼吸障碍, 改善脑血流量, 逆转脑缺血引起神经功能障碍。同时纳洛酮还能较好的清除氧自由基, 降低自由基对神经细胞的损害, 改善脑缺氧缺

血, 阻滞钙离子内流, 减轻脑细胞肿胀坏死<sup>[10]</sup>。本研究治疗组采用复方丹参注射液联合纳洛酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病, 结果显示两者联合使用, 能较好的降低 MDA, NO, IL-6, hs-CRP, TNF- $\alpha$  水平, 升高 SOD, GSH-px 含量, 而且每个指标的变化幅度明显优于对照组, 表明复方丹参注射液联合纳洛酮对于改善 HIE 的症状具有明显疗效, 能有效抑制脂质过氧化, 减轻缺氧缺血的氧化应激反应, 抑制氧自由基的生成, 降低了自由基介导的细胞毒性过程, 保护抗氧化酶, 降低 SOD, GSH-Px 的消耗, 并进一步减少的炎症的发生。同时通过 NBNA 评分比较, 治疗组均明显高于对照组, 进一步说明复方丹参注射液联合纳洛酮对脑的能量恢复和脑神经具有较好的保护作用, 并显示近期和远期的保护作用, 对减轻和预防 HIE 后遗症有积极作用。

总之, 复方丹参注射液联合纳洛酮能较好的抑制机体炎症反应, 减轻缺氧缺血的氧化应激反应, 改善机体神经功能, 充分发挥其脑组织保护作用。

### [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[J]. 中华儿科杂志, 1997, 35 (2): 99.
- [2] 中华医学会儿科学会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断依据和临床分度[J]. 中国实用儿科杂志, 2009, 15(6): 379.
- [3] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J]. 中国儿科杂志, 2005, 43 (8): 97.
- [4] 鲍秀兰. 新生儿行为能力和调查方法[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2003, 17(6): 441.
- [5] 高广为, 刘云贺, 汪汉民. 神经型一氧化氮合酶对脑损伤后神经细胞凋亡的影响[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2007, 21(1): 44.
- [6] 陈桂霞, 赵时敏. 新生儿窒息复苏及合并症防治会议简介[J]. 中华儿科杂志, 2001, 39 (6): 376.
- [7] 刘秀平, 许栋明, 王文. 炎症反应影响脑缺血再灌注损伤的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2009, 15 (11): 1041.
- [8] 陈建珍, 叶蓓. 复方丹参注射液对大鼠脑缺血再灌注损伤细胞凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31 (14): 2711.
- [9] 刘国沛, 范伟堂. 纳洛酮提高 65 例新生儿呼吸功能不全的临床疗效[J]. 中国新药与临床, 2003, 23 (8): 501.
- [10] 王淑桂. 丹参联合纳洛酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(4): 569.

[责任编辑 邹晓翠]