

· 论 著 ·

三七皂甙治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床研究

王启新, 何玲, 江英, 陈丽萍

(江西省儿童医院新生儿科, 江西 南昌 330006)

[摘要] 目的 探讨三七皂甙对脑细胞的保护作用。方法 用新型钙染色剂 Indo-1/Am 检测缺氧缺血性脑病(HIE)患儿三七皂甙治疗前后细胞内钙变化, 观察三七皂甙对细胞内钙超载的拮抗作用。将 HIE 患儿分为治疗组 24 例, 对照组 18 例, 同时设正常对照 10 例。在传统治疗的基础上, 治疗组加用三七皂甙 5~8 d, 分别于入院时、治疗后 24 h、72 h 检测各组红细胞内游离钙(RBC[Ca²⁺]_i)的浓度变化。结果 HIE 治疗组及对照组 RBC[Ca²⁺]_i 较正常足月儿升高, 差异有非常显著性意义($P < 0.01$), HIE 治疗组与 HIE 对照组比较, RBC[Ca²⁺]_i 在治疗前无明显差异($P > 0.05$), 治疗后随着缺氧缺血状态的改善, 检测 48 h、72 h RBC[Ca²⁺]_i, 治疗组 RBC[Ca²⁺]_i 明显下降, 差异有显著性意义($P < 0.01$), HIE 治疗组自身比较, RBC[Ca²⁺]_i 在治疗 72 h 后明显下降, 差异有显著性意义[(2.619 ± 0.175) vs (2.358 ± 0.280); $P < 0.01$]。治疗组中枢性呼吸衰竭、循环不良、胃肠功能紊乱治疗的有效率分别为 100.0% (5/5)、83.3% (20/24)、91.7% (22/24), 对照组有效率分别为 20.0% (1/5)、33.3% (6/18)、16.7% (3/18), ($P < 0.01$)。结论 三七皂甙能缓解细胞内钙超载, 保护脑组织, 改善临床症状。

[中国当代儿科杂志, 2003, 5(2): 117-119]

[关键词] 缺氧缺血性脑病; 细胞内钙; 三七皂甙; 新生儿

[中图分类号] R722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2003)02-0117-03

Clinical Study on Panax Notoginseng Saponins in the Treatment of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy

Qi-Xin WANG, Ling HE, Ying JIANG, Li-Ping CHEN. Department of Neonatology, Jiangxi Children's Hospital, Nanchang 330006, China (Email: erwang50@263.net)

Abstract: **Objective** To study whether Panax Notoginseng Saponins (PNS) has a protective effect on brain cells in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). **Methods** Forty-two neonates with HIE were randomly assigned into the treatment group ($n = 24$) and the control group ($n = 18$). Ten normal neonates served as a reference group. In addition to conventional therapy, the treatment group received PNS, 12-15 mg/kg daily for 5-8 days. Concentrations of intra-erythrocytic free calcium (RBC [Ca²⁺]_i) in the three groups were assayed by a new staining calcium agent Indo-1/Am at the time of admission (before the treatment), and 48 hours and 72 hours after the treatment. **Results** Before the treatment, RBC [Ca²⁺]_i concentrations in the HIE treatment group and control group were significantly higher than that of the normal non-HIE reference group ($P < 0.01$); and there was no obvious difference between the two HIE groups. RBC [Ca²⁺]_i concentration in the PNS group obviously decreased at 48 hours and 72 hours after the PNS treatment compared with the control HIE group ($P < 0.01$). A significant difference was found in the RBC [Ca²⁺]_i concentration in the; PNS group before and after the PNS treatment for 72 hours [(2.619 ± 0.175) vs (2.358 ± 0.280); $P < 0.01$]. PNS treatment significantly reduced central respiratory failure (20% vs 100%), circulatory dysfunction (33.3% vs 83.3%) and gastrointestinal symptoms (16.7% vs 91.7%) compared to the non-treated HIE group. **Conclusions** Treatment with PNS improves the clinical symptoms in neonates with HIE. The mechanism of this neuro-protective effect may involve the reduction of intra-erythrocyte free calcium overload.

[Chin J Contemp Pediatr, 2003, 5(2): 117-119]

Key words: Hypoxic-ischemic encephalopathy; Intracellular calcium; Panax notoginseng saponins; Neonate

[收稿日期] 2002-09-04; [修回日期] 2002-12-04

[资助项目] 江西省卫生厅立项资助课题

[作者简介] 王启新(1951-), 女, 大学, 副主任医师, 主攻方向: 新生儿专业。

[通讯作者] 王启新, 江西省南昌市江西省儿童医院新生儿科, 邮编: 330006。

缺氧缺血导致细胞终末损伤与钙离子内流有关,我们使用钙离子通道阻滞剂三七皂甙治疗新生儿缺氧缺血性脑病(HIE),分别于治疗前后测定红细胞内游离钙(RBC $[Ca^{2+}]_i$),并对临床效果进行观察对照,现报告如下。

1 资料方法

1.1 一般资料

42例均为2000年5月至2001年3月我院新生儿科收治的HIE患儿,符合1996年10月杭州新生儿会议制定的诊断依据和分度标准^[1]。胎龄37~42周,日龄<1 d 33例,1~2 d 6例,2~3 d 3例,男41例,女1例,出生体重2 500~4 000 g。中度32例,重度10例。随机分为治疗组24例,对照组18例,两组在孕周、体重、性别、日龄、分娩方式和临床分度等情况均无显著性差异($P > 0.5$)。

健康足月儿组:10例,男7例,女3例,日龄1~3 d。

HIE两组基本治疗方法相同,包括供氧、防治感染、脱水剂、控制惊厥、脑细胞代谢激活剂等,在此基础上治疗组加用三七皂甙每日12~15 mg/kg,分3次胃管内注入,连服5~8 d。

1.2 方法

两组患儿均于入院后即刻采取静脉血测定RBC $[Ca^{2+}]_i$,于治疗后24 h、72 h重测1次,同时

检测正常足月儿RBC $[Ca^{2+}]_i$ 。红细胞内游离钙采用新型钙荧光指示剂 Indo-1/Am(美国Sigma公司)、960型荧光分光光度仪进行检测,以F285/F355比值表示。

1.3 疗效判断

所有病例均逐日检查体温、呼吸、心率和神经系统症状,包括意识、前囟张力、肢体肌张力和原始反射。同时于日龄3~4 d、7~11 d进行新生儿神经行为(NBNA)评分,根据鲍秀兰^[2]提出的操作方法和评分标准,由受过专门训练的专人进行。

1.4 统计方法

用QSTAT 2.0软件进行统计分析,检测结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,成组设计多样本均数比较用单因素方差分析,两样本平均数间比较采用 t 检验,两样本率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床治疗效果比较

治疗组应用三七皂甙治疗后,治疗中枢性呼吸衰竭的有效率(72 h内症状消失)为100.0%(5/5),循环不良的有效率为83.3%(20/24)、胃肠功能紊乱的有效率为91.7%(22/24);而对照组分别为20.0%(1/5)、33.3%(6/18)、16.7%(3/18),两组比较差异有显著性($\chi^2 = 6.67, 10.90, 24.01, P < 0.01$)。见表1。

表1 两组主要症状、体征纠正时间比较

Table 1 Comparison of the disappearing time of the main symptoms and signs in the two groups

	呼吸衰竭纠正时间		循环不良纠正时间		胃肠功能紊乱纠正时间	
	对照组 (n=5)	治疗组 (n=5)	对照组 (n=18)	治疗组 (n=24)	对照组 (n=18)	治疗组 (n=24)
24~48 h	0	3	2	16	1	14
48~72 h	1	2	4	4	2	8
>72 h	4	0	12	4	15	2

2.2 意识障碍及神经体征恢复时间比较

意识恢复时间、原始反射和肌张力恢复时间,治

疗组明显短于对照组($P < 0.05$),见表2。

表2 两组意识、反射和肌张力恢复时间比较

Table 2 Comparison of the restoring time of sense, reflex and muscular tension in the two groups ($\bar{x} \pm s, d$)

	n	意识恢复 正常时间	肌张力恢复 正常时间	中枢性呼吸衰 纠正时间	拥抱反射 恢复时间	吸吮反射 恢复时间
对照组	15	8.50 ± 2.88	8.43 ± 1.65	3.25 ± 0.50	7.50 ± 3.10	5.50 ± 2.31
治疗组	24	5.40 ± 1.58	6.294 ± 1.83	1.88 ± 0.84	4.94 ± 1.84	3.75 ± 1.41
t		-2.66	-3.38	-2.99	-2.66	-2.74
P		<0.05	<0.01	<0.05	<0.05	<0.01

2.3 神经行为评分比较

两组NBNA评分的均值差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组神经行为评分比较

Table 3 Comparison of NBNA in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

	例	3~4 d	例	7~11 d
对照组	18	23.00 ± 3.46	15	31.88 ± 2.17
治疗组	24	28.00 ± 4.60	24	34.88 ± 1.46
<i>t</i>		2.13		3.25
<i>P</i>		<0.05		<0.01

2.4 3组各项研究指标比较

HIE治疗组及对照组RBC[Ca²⁺]i较正常足月儿升高,差异有非常显著性意义($P < 0.01$),HIE治疗组与HIE对照组比较RBC[Ca²⁺]i在治疗前两组无显著性差异($P > 0.05$),治疗后48 h、72 h RBC[Ca²⁺]i HIE治疗组较对照组明显下降,差异有非常显著性意义($P < 0.01$),HIE治疗组自身比较,RBC[Ca²⁺]i在治疗72 h明显下降,差异有显著性意义($P < 0.01$)。见表4。

表4 3组红细胞内钙的变化结果

Table 4 Levels of RBC [Ca²⁺]i

组别	n	RBC[Ca ²⁺]i (F285/F355)		
		24 h	48 h	72 h
健康足月儿	10	2.401 ± 0.152	2.413 ± 0.415	2.420 ± 0.136
HIE对照组	18	2.688 ± 0.172 ^a	2.768 ± 0.222 ^a	2.661 ± 0.209 ^a
HIE治疗组	24	2.619 ± 0.175 ^{a,c}	2.498 ± 0.217 ^b	2.358 ± 0.280 ^b
<i>F</i>		9.379	7.563	8.927
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

注: a 与健康足月儿比 $P < 0.01$; b 与HIE对照组比 $P < 0.01$; c HIE治疗组入院24 h与48 h、72 h自身比较 $P < 0.01$

2.5 治疗转归

治疗组24例均在4~6 d内意识恢复正常,明显缩短了病程,无1例死亡。对照组18例中3例于住院5 d内死亡,其余在6~11 d内意识恢复正常,两组疗效差异有显著性。

3 讨论

新生儿缺氧缺血性脑病的发病机制复杂,研究表明^[3,4]新生儿缺氧缺血后除有神经细胞的坏死外,还存在再灌注后加重脑损伤的迟发性神经元死亡,即细胞凋亡。现已知缺氧缺血性脑损伤后细胞死亡过程由多因素启动,其中细胞内钙离子超载在凋亡过程中起很重要的信号传递作用。有实验已证实,在细胞被诱导发生细胞凋亡的早基因阶段,出现钙离子浓度的持续增高,激活细胞内的核酸内切酶,作用于DNA,使DNA受损,导致细胞凋亡^[5]。

应用红细胞代替脑细胞作为HIE时脑细胞内钙超载的研究已有报道^[6,7],本研究结果显示HIE早期就有RBC[Ca²⁺]i增加,HIE组较正常对照组明显升高,表明HIE时有红细胞外钙流入细胞内现象,随着缺氧缺血状况的逐渐恢复,红细胞内钙显示

了下降趋势,治疗组72 h后接近正常对照组水平。由于红细胞内钙的变化与脑细胞内钙相一致^[6],因此上述结果也间接表明HIE确实存在有神经细胞内外钙的代谢失衡及随之引起的细胞机能紊乱。

三七皂甙为田三七有效成分,具有活血化瘀,抑制血小板聚集,降低血液粘滞度,对脑缺氧缺血具有保护作用,是用于内科心脑血管疾病中比较安全有效的药物。近年来研究发现^[8,9]三七皂甙具有钙离子通道拮抗作用,动物实验证实三七皂甙通过阻断去甲肾上腺素所致的细胞外钙内流,有效地保护神经细胞,抑制钙离子介导的脑血管收缩,使血管扩张,改善脑血流,对缺氧缺血性脑组织中的神经细胞膜及微血管膜的稳定性具有保护作用,并能改善脑能量代谢,抑制自由基产生^[10,11],提高脑组织对缺氧缺血的耐受性。本研究结果表明,HIE患儿治疗前RBC[Ca²⁺]i明显增加,两组间无差异,治疗后均有所下降,但以治疗组下降为明显,差异有显著性,且临床症状明显改善,其主要神经系统症状消失时间及总有效率明显优于对照组。说明三七皂甙能起到阻滞钙离子向细胞内流和脑的保护作用。两组NBNA评分的均值比较差异有显著性,进一步表明

(下转第122页)

2.6%。本研究结果显示,儿科新生儿组的医院感染发病率为4.1%,较产科新生儿组和儿科非新生儿组高,早产儿和未成熟儿的医院感染发病率为5.3%,胎儿及新生儿窒息患者的发病率为6.8%,说明病理新生儿较正常新生儿和病理儿童的易感性更高。因此对于儿科和新生儿室的医院感染控制重点在病理新生儿,针对病理新生儿的目标性监测,将起到好的效果。

本研究显示儿科和新生儿室的医院感染部位以呼吸道、皮肤软组织和胃肠道为主,与Horan等^[5]的报告以胃肠道、呼吸道和血液感染有所不同,其中原因需要进一步研究,可能与医院环境、卫生设施和动静脉导管的使用不同有关。本资料显示,不同组别间的感染部位构成不同,提示针对不同的人群,应有不同的控制重点。儿科和产科新生儿,无论是上呼吸道、还是下呼吸道感染,都占有很大的比重,特别是下呼吸道感染,由于病情更严重,更应高度重视。另外,产科新生儿组和儿科新生儿组的皮肤软组织感染以及儿科非新生儿组的胃肠道感染也是预防的重点。有报道提示^[6],新生儿中医院感染的暴发流行,以皮肤感染多见,以接触传播为主,加强接触隔离措施,控制新生儿中皮肤感染的暴发流行,能有效降低皮肤软组织感染。Aujard等^[7]认为,监测、合理的预防和治疗是控制医院感染的有效手段,但预防性使用万古霉素是危险的,使用免疫球蛋白的效果也不好。

虽然产科新生儿室的医院感染发病率较低,但

有报道显示,在新生儿聚居的产科新生儿室和儿科新生儿室常发生医院感染流行,甚至爆发流行。我国所发生的医院感染流行事例中,约半数以上发生于产科新生儿室和儿科新生儿室,发生于产科新生儿室的流行比发生于儿科新生儿室流行更多,因此产科新生儿室关注重点应是预防新生儿医院感染流行。

[参 考 文 献]

- [1] 徐秀华. 临床医院感染学 [M]. 长沙:湖南科技出版社,1998, 48-58.
- [2] Girouard S, Levine G, Goodrich K, et al. Infection control programs at children's hospitals: a description of structures and processes [J]. Am J Infect Control, 2001, 29(3): 145-151.
- [3] Henning VG, Overall JC, Britt MR. Nosocomial infections in a newborn intensive care unit: Results of forty-one months of surveillance [J]. N Engl J Med, 1976, 294(24): 1310-1316.
- [4] Ford-Jones EL, Mindorff CM, Cangle JM, et al. Epidemiologic study of 4 684 hospital-acquired infection in pediatric patients [J]. Pediatr Infect Dis J, 1989, 8(10): 668-675.
- [5] Horan TC, White JW, Jarvis WR, et al. Nosocomial infection surveillance, 1984. MMWR CDC Surveill Summ, 1986, 35(1): 17SS-29SS.
- [6] 易霞云,任南. 加强婴儿室、新生儿室医院感染管理 [J]. 中华医院管理杂志,1999, 15(增刊): 411-412.
- [7] Aujard Y, Rajguru M, Bingen E. Nosocomial infections in pediatrics. Problems and perspectives [J]. Pathol Biol (Paris), 2000, 48(10): 909-920.

(本文编辑:吉耕中)

(上接第119页)

三七皂甙有缩短HIE病程的效果。在临床使用过程中,我们发现三七皂甙对HIE合并消化道出血患儿止血效果尤其显著。未发现任何毒副作用。

[参 考 文 献]

- [1] 韩玉昆. 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): 99-100.
- [2] 鲍秀兰,虞人杰. 150例正常新生儿神经行为测定和评价 [J]. 实用儿科杂志,1988, 3(2): 83.
- [3] 汤泽中,虞人杰. 缺氧缺血性脑病的干预治疗 [J]. 中国实用儿科杂志,2000, 15(6): 375-376.
- [4] 邹艳,董文斌,翟雪松,等. 新生鼠窒息后肾组织中钙离子的变化及意义 [J]. 中国当代儿科杂志,2002, 4(5): 354-356.

- [5] 蒋犁,丁艳洁. 神经细胞凋亡与缺氧缺血性脑损伤 [J]. 中国实用儿科杂志,1998, 13(5): 302-303.
- [6] 沈茂星,林慈,沈惟堂,等. 呼吸衰竭患儿红细胞胞浆游离钙的观察 [J]. 上海医学,1990, 13(12): 608-700.
- [7] 李着算,农绍汉,冯泽康. 缺氧缺血性脑病新生鼠脑细胞与红细胞内钙相关性研究 [J]. 中华儿科杂志,1997, 35(6): 312.
- [8] 韩金安. 三七皂甙对缺血性脑损伤保护作用的研究进展 [J]. 中国中西医结合杂志,1996, 12(8): 506-507.
- [9] 李麟仙,王子灿,李盈盈,等. 三七皂甙DI对家兔急性脑缺血的保护作用 [J]. 中国药理学通报,1991, 7(5): 350-353.
- [10] 姜开余,钱曾年. 三七总皂甙对鸡胚神经细胞缺氧及大鼠脑缺血再灌注损伤的作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1995, 9(3): 231-234.
- [11] 韩兴国,张福,闫昌林,等. 血管通治疗缺血性脑血管病63例临床分析 [J]. 实用中西医结合杂志,1996, 9(6): 375.

(本文编辑:吉耕中)