

川芎红花注射液对新生儿硬肿症的疗效观察

湖南医学院第一附属医院儿科 龚长付 虞佩兰

新生儿硬肿症是一种严重疾病,四季均可发生,但以冬季为多。本病在祖国医学文献未见专门记载,按其皮肤冷、硬、紫绀等表现,多属于“血瘀”、“五硬”、“寒厥”等范畴。国内曾有报道⁽¹⁾用活血化瘀疗法治疗有较好效果。我们在1977年~1979年间试用川芎红花注射液(以下简称川红注射液)治疗新生儿硬肿症20例,病死率为15%⁽²⁾。为进一步探讨川红注射液治疗本病的确切疗效,我们就1979年9月至1981年5月在我科住院治疗的硬肿症患儿30例小结介绍如下。

一、分组治疗和观察方法

按入院先后随机分成二组,常规治疗组(简称常规组)15例,川红注射液+常规治疗组(简称川红组)15例。住院治疗期间由专人每天观察和记录病情。

根据硬肿面积和程度将本病分为轻度、中度和重度三级。轻度:硬肿面积 $\leq 10\%$,硬肿程度I°(皮下组织较正常稍硬);中度:硬肿面积11~49%,硬肿程度II°(皮下组织较硬,弹性消失,皮肤不能捏起);重度:硬肿面积 $\geq 50\%$,硬肿程度II~III°(皮下组织呈蜡样状,病损部位拘紧板硬)。

二、治疗方法

(1)常规组:体温过低患儿置26~28℃暖箱中,每小时升高温度1℃,逐渐调到32℃左右,待体温回升后维持暖箱温度30~32℃;体温正常患儿置30~32℃的暖箱中保温。合并感染者选加抗菌素治疗。中度以上硬肿儿静滴地塞米松0.5毫克/公斤/天,俟硬肿减轻后改用强的松口服。所有病儿均注意给予支持疗

法和对症处理,如供给充足热量、能量合剂、维持水电解质平衡、隔天输血浆一次共2~3次、纠正酸中毒、利尿,如有呼吸衰竭或肺水肿时加用海狗辛、妥拉苏林和呼吸兴奋剂等。

(2)川红组:在上述常规疗法治疗的基础上,静脉注射川红注射液0.3毫升/公斤/次(川红注射液每毫升含川芎0.6克,红花0.3克),每天4次。轻度硬肿或中度以上病儿经治疗好转者可改为肌注,每天2次。

三、病例分析

常规组:男12例,女3例;平均胎龄37.3周;出生时平均体重为2710克;发病时间平均为出生后的4.2天;冬季发病8例,春季4例,夏季1例,秋季2例;病情属轻度者2例,中度6例,重度7例。川红组:男10例,女5例;平均胎龄35.6周;出生时平均体重2323.3克;发病时间平均为出生后的6.3天;冬季发病8例,春季5例,秋季2例;病情属轻度者1例,中度9例,重度5例。以上统计表明,两组病例在平均胎龄、出生时体重、发病时间和发病季节等方面均大致相似。

临床症状和体征的表现两组病儿亦相近似。据统计,本文30例病儿入院时体温不升(直肠温度 $< 35^{\circ}\text{C}$)者8例,偏低($35\sim 36^{\circ}\text{C}$)和发烧($> 38^{\circ}\text{C}$)者各2例;四肢冷17例;无吸吮力8例,吸吮力弱9例;心率 > 160 次/分6例;呼吸 ≥ 60 次/分17例;发绀11例;无尿2例,少尿5例;皮肤有瘀斑、出血点,以及有消化道、肺和颅内出血者11例。入院时指纹色紫者22例,淡红4例,指纹看不到4例;

舌红 19 例, 淡红 9 例, 2 例因涂龙胆紫不便观察。26 例作了血小板计数, 9 例减少 (≤ 10 万/立方毫米)。9 例作了 CO_2 结合力测定, 7 例降低 (在 20.1~33.5 容积%之间)。30 例中合并感染者, 包括肺炎、败血症、脐炎、皮肤脓疱等, 共 28 例, 占 93.3%。其中 16 例作了血培养, 5 例阳性。

四、治疗效果

常规组: 治疗后硬肿消退 10 例, 硬肿好转要求出院者 2 例, 死亡 3 例。病死率为 20%。12 例患儿硬肿开始减轻时间为 2.58 ± 1.44 天 (均值 $\pm$ 标准差, 下同), 10 例患儿硬肿消退时间为 8.3 ± 2.79 天。在死亡的 3 例中, 入院时无尿、肾功衰竭者 2 例, 另 1 例死后心血培养有绿脓杆菌和大肠杆菌生长。

川红组: 治疗后硬肿消退 13 例, 硬肿好转要求出院者 1 例, 死亡 1 例。病死率为 6.7%。14 例患儿硬肿开始减轻时间为 3.36 ± 1.74 天, 13 例患儿硬肿消退时间为 8.4 ± 4.09 天。死亡 1 例为一早产毛孩 (胎龄 32 周), 出生后不会吸吮, 靠鼻饲牛奶生活, 生后 3 天发现硬肿, 住院治疗一度好转, 硬肿面积由 50% 缩小至 30%, 后由于并发肺炎、肺水肿, 于入院后的第 3 天死亡。

硬肿开始减轻时间和硬肿消退时间, 常规组与川红组比较, 两组无显著性差异。在病死率方面, 川红组虽较常规组低, 但经统计学处理, 两组亦无显著性差异。

五、讨论

本组病例最常见的硬肿部位是大腿, 其次是耻骨联合上区域和小腿, 并常累及外生殖器, 如女婴的大阴唇, 男婴常伴有阴茎、阴囊水肿, 这与文献^(3,4)报道硬肿不累及外生殖器者不一致。

新生儿硬肿症的发病因素主要有二, 即产科因素和感染因素。本组病例早产儿有 20 例, 占 66.7%; 合并感染者 28 例, 占 93.3%, 作血培养 16 例, 仅 5 例阳性, 可能与本组病例采血前已用过抗菌素有关。此外, 我们观察到 2 例硬肿患儿, 死后冷却 15~20 小时, 其硬

肿范围并未较死前扩大, 提示本病不能单纯用寒冷引起皮下脂肪凝固变硬来解释, 而可能是因寒冷和/或感染引起的微循环障碍和代谢紊乱所致。

川芎、红花均有活血通经、祛瘀止痛作用。实验研究表明, 川红注射液⁽²⁾有扩张周围血管、降低股动脉阻力、增加血流量和改善微循环等作用。另据报道⁽⁵⁾川芎 I 号碱对冠心病患者能抑制血小板聚集, 降低血小板表面活性, 并对聚集的血小板有解聚作用。动物实验表明, 川芎嗪⁽⁶⁾、红花液⁽⁷⁾能抑制由 ADP 触发的家兔血小板聚集, 延缓纤维蛋白血栓形成速度, 并能提高大鼠纤维蛋白溶解活性。本文川红组有 5 例出血者, 其中 4 例血小板减少 (可能合并有弥漫性血管内凝血), 治疗后 3 例出血症状消失, 血小板回升, 提示川红注射液对改善血凝状态, 缓解弥漫性血管内凝血可能有某些作用。

本文通过对比观察, 发现川红组病儿的硬肿开始减轻时间和硬肿消退时间并不比常规组缩短, 在病死率方面, 川红组与常规组相比较, 也无显著性差异, 提示川红注射液在促进硬肿消失和降低本病病死率方面, 并无明显效果。川红组疗效之所以未能达到预期效果, 可能与新生儿硬肿症的病理过程和临床经过比较复杂有关。因为本病除了微循环障碍外, 还存有脂肪代谢异常, 以及由感染或其他原因造成的多脏器损害, 这些都不是单靠川芎和红花治疗所能完全解决的。因此, 作者认为对本病的治疗应以考虑综合疗法为宜。

一般认为, 低出生体重儿的病死率较正常出生体重儿者高。在我们治疗的川红组 15 例中, 出生体重 < 2500 克者 9 例, 治疗后无一例死亡; > 2500 克者 6 例, 治疗后 1 例死亡。常规组中出生体重 < 2500 克者 5 例, 死亡 2 例; > 2500 克者 10 例, 死亡 1 例。低出生体重儿与正常出生体重儿的病死率相比较, 经统计学处理, 两组均无显著性差异, 这可能与病例较少有关。

(下转第 20 页)

斑的疗效为最好, 6例中获基本痊愈和显效者各3例。年龄轻、病程短、皮损新鲜者疗效较好, 如显效以上18例, 平均病程为2年2个月, 好转以下8例, 平均病程为7年; 基本痊愈8例, 平均年龄为24岁6个月, 显效10例、好转6例平均年龄分别为34岁5个月、54岁8个月。无效2例均为因故断续服药患者, 疗程分别长达4个月和8个月, 治疗过程中, 虽一度有效, 但不能巩固, 常有反复, 评为无效, 估计可能与其未能持续服药有关。

三、副作用:

26例中有3例服药初期胃有不适感, 个别病例出现面部色素沉着、头昏和纳差加重, 1例月经提前。但均不影响治疗, 可自行消失。

四、病案举例:

朱××, 男, 52岁。病历号: 77-007。因面部、头部、耳壳红斑30年, 于1977年8月20日来我院门诊, 诊断为DLE。患者曾先后用过氯喹、组织疗法等无效, 且伴有低热、乏力、头晕、腰酸、纳差、关节酸痛、雷诺氏现象等症状, 过去无重大疾患史。体格检查无特殊异常发现, 皮疹散在分布于面部、头部、耳廓各处, 大小不等, 境界清楚, 略高出皮面, 上覆盖有粘着性灰褐色鳞屑, 剥离后可见角质栓, 皮疹中夹杂毛细血管扩张及色素沉着。1978年1月20日起开始采用雷公藤片剂治疗, 每日12片, 分3次口服。服药1个月后, 皮损明显消退, 继续服药巩固。6个月复查, 原皮损处仅留色素减退萎缩斑, 低热消失, 腰酸、关节痛、雷诺氏现象好转, 仅感乏力、头晕、纳差。至1979年7月18日随访无复发。疗效评为基本痊愈。

体会与讨论

雷公藤 (*Tripterygium wilfordii* Hook. F.) 系卫矛科雷公藤属植物, 主要分布于我国长江以南及沿海各省。本组病例所用雷公藤系

福建建宁及泰宁地区生产, 药用其去皮根的木质部分。该药在我国沿用已久, 《本草纲目拾遗》及《植物名实图考》记载其药物功用主要为活血化瘀、清热解毒、消肿散积, 符合雷公藤治疗DLE的内热、血瘀、热毒、积滞等辨证特点⁽³⁾。

经过3年多来的临床观察, 初步认为雷公藤治疗DLE的疗效是可以肯定的, 一般于用药后1~4周就可以开始见效, 与目前临床治疗本病的其他药物比较, 似有疗效好、收效快、副作用小的优点。

现有研究证明⁽⁴⁾, 雷公藤含有较多的生理活性物质, 如有8种生物碱、8种二萜内酯、3种三萜类化合物以及卫矛醇等。其中萜类及生物碱已证明主要有抗炎及调节免疫作用⁽⁵⁾, 并进一步证明, 其抗炎活性不以肾上腺完整存在为条件, 其作用机理与环节和肾上腺皮质激素是不相同的。鉴于雷公藤在临床上对类风湿性关节炎、SLE、肾炎等多种自身免疫性疾病有效⁽⁶⁾, 动物实验及临床治疗前后检测有调节免疫功能的作用^(2,7), 因此, 初步认为雷公藤治疗DLE的作用机理, 主要是通过抗炎及调节免疫功能而实现的。

参 考 文 献

- (1) 徐文严等: 红斑性狼疮的治疗。内部资料, 1974。
- (2) 秦万章等: 雷公藤治疗103例系统性红斑狼疮。中华医学学会皮肤科年会资料, 1980。
- (3) 秦万章: 雷公藤与昆明山海棠在皮肤科领域中研究进展。内部资料, 1980。
- (4) 太原制药厂: 雷公藤。中草药通讯(4):55, 1973。
- (5) 中国医学科学院皮肤病研究所雷公藤研究组: 雷公藤总碱治疗一些皮肤病的临床观察。中国医学科学院学报1(2):136, 1979。
- (6) 武汉医学院第二附属医院: 雷公藤的临床应用探讨。武汉医学院学报(2):61, 1979。
- (7) 湖北省中西医结合研究所等: 黄藤提取物对机体免疫功能的影响。中国药学会第四届全国药学会会议资料, 1979。

(上接第37页)

参 考 文 献

- (1) 金汉珍等: 上海医学2(11):730, 1979。
- (2) 湖南医学院附属第一医院儿科: 湖南医药杂志(5):52, 1979。

- (3) Rudolph AM: Pediatrics 16th Ed P867, 1977。

- (4) Hughes WE, et al: J Ped 32:676, 1948。

- (5) 中医研究院西苑医院内科: 中华医学杂志(2):89, 1976。

- (6) 北京制药工业研究所: 中华医学杂志(8):464, 1977。

- (7) 沈翠娟: 山西医药杂志(1):46, 1979。