

茵陈五味汤对新生儿感染性黄疸的疗效及作用机制

薛 明¹ 王永莉² 达春水¹

(1 宝鸡市中医医院儿科, 宝鸡, 721001; 2 宝鸡市中医医院急诊, 宝鸡, 721001)

摘要 目的:观察茵陈五味汤对新生儿感染性黄疸的疗效及作用机制,并观察其对hs-CRP和MCP-1基因表达的影响。方法:选取于2016年1月至2017年2月宝鸡市中医医院儿科收治的新生儿感染性黄疸患者的76例。通过随机分组法,分别将患者纳入观察组和对照组,每组38例,对照组:蓝光治疗联合头孢唑林钠;观察组:在对照组基础上,口服茵陈五味汤,疗程5d。对患者进行疗效评定的同时采用经皮黄疸仪于患儿眉心处每日早晚各检测3次,分别取平均值作为患儿的经皮胆红素值(TCB)。治疗前后乳胶免疫比浊法检测血清hsCRP(超敏C反应蛋白),采用分立式全自动生化分析仪检测患儿治疗前后白细胞计数(WBC)。TaqMan荧光探针检测单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)基因表达情况。结果:1)2组治疗前后的疗效进行比较,观察组总有效率(97.37%)优于对照组(94.74%),但差异无统计学意义($P>0.05$)。2)治疗后2组经皮胆红素值均较治疗前明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组该值下降程度明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。3)治疗前2组hs-CRP、WBC、MCP-1比较均差异无统计学意义($P>0.05$)。2组hs-CRP、WBC均较治疗前明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$),治疗后观察组hs-CRP、WBC、MCP-1下降程度均明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:茵陈五味汤能有效改善新生儿感染性黄疸,降低经皮胆红素值和WBC计数,其机制可能与s-CRP、MCP-1下调有关。

关键词 茵陈五味汤;新生儿感染性黄疸;疗效;作用机制

Effect of Yinchen Wuwei Decoction on Neonatal Jaundice Infection and its Mechanism

Xue Ming¹, Wang Yongli², Da Chunshui¹

(1 Pediatric Specialist Clinic of Baoji Chinese Medicine Hospital, Baoji 721001, China; 2 Emergency

Department of Baoji Chinese Medicine Hospital, Baoji 721001, China)

Abstract Objective: To observe the effect of Yinchen Wuwei decoction on neonatal jaundice infection, and its effect on hs-CRP and MCP-1 gene expression. **Methods:** A total of 76 cases of neonatal infectious jaundice in our hospital from January 2016 to February 2017 were selected. The patients were randomly divided into treatment group and control group, with 38 cases in each group. Treatment for the control group: blue light treatment combined with cefazolin sodium; Treatment for the treatment group: on the basis of the control group, orally taken Yinchen decoction of five ingredients. After a course of 5 days, the clinical efficacy was assessed at the same time using transcutaneous jaundice meter between children eyebrows for 3 times in the morning and evening. The average value is taken as the children with transcutaneous bilirubin (TCB). Before and after treatment, the serum hsCRP (high sensitivity C reactive protein) was detected by latex immunoassay, and the white blood cell count (WBC) before and after treatment was detected by the automatic biochemical analyzer. The expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) gene was detected by TaqMan fluorescent probe. **Results:** 1) The curative effect was compared between the two groups before and after treatment. The total effective rate of the treatment group (97.37%) was higher than that of the control group (94.74%), but there was no significant difference ($P>0.05$). 2) After treatment, the values of transcutaneous bilirubin in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), the treatment group was significantly lower than the control group ($P<0.05$). 3) There was no significant difference in hs-CRP, WBC and MCP-1 between the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, hs-CRP and WBC of the two groups were significantly lower ($P<0.05$). After treatment, hs-CRP, WBC, MCP-1 decreased significantly, and it is more obvious in the observation group ($P<0.05$). **Conclusion:** Yinchenwuwei decoction can effectively relieve neonatal jaundice infection, reduce the percutaneous value and the count of WBC, the mechanism may be related to down-regulation of s-CRP and MCP-1.

Key Words Yinchen Wuwei decoction; Neonatal jaundice infection; Curative effect; Mechanism

中图分类号: R285.6 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.08.031

基金项目: 宝鸡市卫计局项目(2015-23)——“补肾益肝、顾护脾胃”为主的强调内因治疗新生儿阳黄的临床观察

作者简介: 薛明(1970.07—),男,学士,在职研究生,副主任医师,研究方向: 外感高热及新生儿黄疸、婴幼儿腹泻等中西医疗效观察, Tel: (0917)3662933, E-mail: caomandr@163.com

新生儿黄疸是鉴于新生儿时期的常见症状之一,80%足月儿均可发生本病^[1]。临床以皮肤、黏膜及巩膜黄染,由体内胆红素积聚引起,多因感染、溶血、胆道发育畸形等因素导致,其中感染是新生儿病理性黄疸的主要病因。新生儿感染性黄疸属于中医学“胎黄”“胎疸”等范畴,宋代《小儿药证直诀》一书中写到:“诸疸皆热”,认为小儿纯阳之体,正如“阳常有余,阴常不足”之理念,素体内热偏盛,脾胃湿热易于内伏,导致肝胆气机受阻,湿热内蕴疏泄失调,而胆汁外溢,出现全身皮肤发黄的相关症状^[2-3]。故清热祛湿,调达气机是治疗新生儿感染性黄疸的主要治疗原则,基于此,本团队在蓝光结合头孢唑林钠的基础上加用茵陈五味汤,证实茵陈五味汤对新生儿感染性黄疸确有理想疗效,为了进一步探析其治疗机制,我们进一步治疗观察,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取于 2016 年 1 月至 2017 年 2 月之间,在宝鸡市中医医院儿科住院就诊并确诊为新生儿感染性黄疸患者的 76 例。通过随机分组法,分别将患者纳入观察组和对照组,每组各 38 例,其中观察组女 18 例,男 20 例;胎龄 38~70 周,平均胎龄(40.29 ± 12.53)周;平均体重(5.41 ± 0.26)kg;对照组女 17 例,男 21 例;胎龄 40~70 周,平均胎龄(40.67 ± 10.42)周;平均体重(5.50 ± 0.34)kg。2 组患者在胎龄、性别、体重等方面,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 1)西医诊断标准:参照第四版《实用新生儿学》中新生儿病理性黄疸所制定的有关新生儿感染性黄疸诊断标准^[4];2)中医诊断标准:根据 1994 年国家中医药管理局制度的《中医病证诊断疗效标准》及 2002 年《中药新药临床研究指导原则》制定黄疸湿热内蕴证的诊断及疗效评定标准^[5-6]。

1.3 纳入标准 1)符合上述中西医诊断标准,且只选足月儿;2)血象和尿培养均支持细菌感染;3)经皮胆红素足月儿 > 12.9 mg/dL,且每天上升量 > 5 mg/dL;4)经过院伦理委员会同意,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)不符合上述诊断标准及纳入标准者;2)低于 2.5 kg 出生体重的新生儿;3)需要进行外科手术治疗的高结合胆红素血症患者;4)新生儿溶血性黄疸需要进行换血治疗的患儿。

1.5 治疗方法 1)对照组:蓝光治疗联合头孢唑林钠(国药准字 H13021636,中诺药业有限公司)加入 100 mL 生理盐水静脉滴注,每次 50 mg/kg, Q12 h/次,共治疗 5 d。2)观察组:在对照组基础上,口服茵

陈五味汤,茵陈 10 g、栀子 5 g、黄芩 5 g、板蓝根 5 g、大黄 2 g,浓缩水煎剂,母乳或配方奶粉喂养前 30 min 口服 2.5 mL,8 次/d,共治疗 5 d。

1.6 观察指标

1.6.1 经皮胆红素检查 采用经皮黄疸仪于患儿眉心处每日早晚各检测 3 次,分别取平均值作为患儿的经皮胆红素值(TCB),以观察患儿 TCB 的变化。特别注意纳入的患儿中,若出现 TCB 短时间内迅速升高且超过 18 mg/dL,需及时脱落并根据患儿病情改变治疗方案。

1.6.2 感染性指标检测 患儿晨起空腹时采血 2 mL,治疗前后血清 hsCRP(超敏 C 反应蛋白)在 QuikRead CRP 分析仪(上海科华生物工程股份有限公司),采用乳胶免疫比浊法检测,hsCRP 试剂盒购于上海西塘生物试剂有限公司。采用分立式全自动生化分析仪(北京奕瑞祥科技有限公司)检测患儿治疗前后白细胞计数(WBC)。

1.6.3 TaqMan 荧光探针检测单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)基因表达 治疗前后 2 组空腹采集 4 mL 静脉血,根据 DNA 提取试剂盒操作提取 DNA,MCP-1 的引物序列为 F:5' CAGGAGACCGAGACCGACC-3',R:5' GTGTCTCCGCCGTCCCTCTA-3',因此合成 MCP-1 的 TaqMan 荧光探针(美国 ABI 公司),根据 TaqMan 荧光探针试剂盒进行操作,预变性、循环、变性、退火、延伸和循环进行检测。GAPDH 作为内参,结果用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值表示并进行统计。

1.7 疗效判定标准 根据《中医病证诊断疗效标准》制定临床疗效评定标准。痊愈:黄疸消退,经皮胆红素值在正常值范围内;显效:黄疸明显减轻,仅面部有轻度黄染,但经皮胆红素值尚未恢复正常范围内;无效:黄疸未见明显消退,面部、躯干、巩膜及手足心均有明显黄染,经皮胆红素值维持高值或进行性升高。

1.8 统计学方法 数据分析采用统计学软件 SPSS 18.0,计数资料采用非参数 χ^2 检验,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示。采用秩和检验或 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组疗效比较 2 组治疗前后的疗效进行比较,观察组总有效率(97.37%)优于对照组(94.74%),但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组治疗前后经皮胆红素值比较 对 2 组治疗前后的经皮胆红素值进行比较,2 组均较治疗前

明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后观察组下降程度明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表1 2组疗效比较[例(%)]

组别	痊愈	显效	无效	总有效率
观察组($n=38$)	36(94.74)	1(2.63)	1(2.63)	37(97.37)
对照组($n=38$)	30(78.95)	6(15.79)	2(5.26)	36(94.74)

表2 2组治疗前后经皮胆红素值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	经皮胆红素
观察组($n=38$)	
治疗前	16.43 ± 2.65
治疗后	$6.14 \pm 1.37^* \Delta$
对照组($n=38$)	
治疗前	16.98 ± 2.53
治疗后	$9.32 \pm 1.15^*$

注:与治疗前比较, $*P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 2组治疗前后感染性指标分析 治疗前2组hs-CRP、WBC比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组hs-CRP、WBC均较治疗前明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后观察组hs-CRP、WBC下降程度均明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 2组治疗前后hs-CRP、WBC计数的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	hs-CRP(mg/dL)	WBC计数($\times 10^9/L$)
观察组($n=38$)		
治疗前	6.15 ± 2.11	14.15 ± 2.11
治疗后	$2.12 \pm 1.02^* \Delta$	$4.12 \pm 1.02^* \Delta$
对照组($n=38$)		
治疗前	6.28 ± 2.14	13.98 ± 2.14
治疗后	$4.16 \pm 1.23^*$	$7.16 \pm 1.23^*$

注:与治疗前比较, $*P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

2.4 2组治疗前后MCP-1基因表达情况 对2组治疗前后的MCP-1基因表达情况进行比较,2组MCP-1基因表达均较治疗前明显下调,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后观察组MCP-1基因表达下调程度明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4和图1。

表4 2组MCP-1基因的 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	$2^{-\Delta\Delta Ct}$
观察组($n=38$)	
治疗前	0.84 ± 0.26
治疗后	$0.22 \pm 0.08^*$
对照组($n=38$)	
治疗前	0.86 ± 0.25
治疗后	$0.43 \pm 0.11^* \Delta$

注:与治疗前比较, $*P < 0.05$;与观察组比较, $\Delta P < 0.05$

3 讨论

新生儿感染性黄疸属于新生儿病理性黄疸的一种,主要因为感染导致新生儿时期体内胆红素水平异常升高,临床上多出现皮肤发黄、小便黄等症状^[7]。其发病机制主要有细菌、病毒、支原体等感染因素,在我国细菌感染是临床上最多见的,感染造成新生儿的红细胞被加速破坏或肝功能代谢异常,增加了血中胆红素的来源,严重者可能威胁新生儿的生命^[8-10]。查阅诸多古代医贤著作,《幼科全书》一文指出:“凡小儿生下遍身面目皆黄,状如金色,身上壮热,大便不通,小便如梔子汁,乳食不思,此胎黄也。”新生儿出生以后,因其“阳常有余,阴常不足”的体质,加上外感湿邪,合而致湿热邪困遏脾胃,壅塞肝胆,气机逆乱疏泄失常,胆汁泛溢肌肤而发生黄疸;张仲景在《景岳全书》中写到“脾色必黄,瘀热以行”,明确指出单纯的湿邪不能导致皮肤发黄,脾属土,土为黄色,逼土色外现必以“湿热淤积”为前提^[11-14]。新生儿脏腑娇嫩,行气未充,脾运不健,湿热内蕴,输泄无门,蕴于内而发于外,出现面黄、肤黄、目黄、便黄等症状。基于此我们认为清热祛湿,调达气机是治疗新生儿感染性黄疸的主要治疗原则。

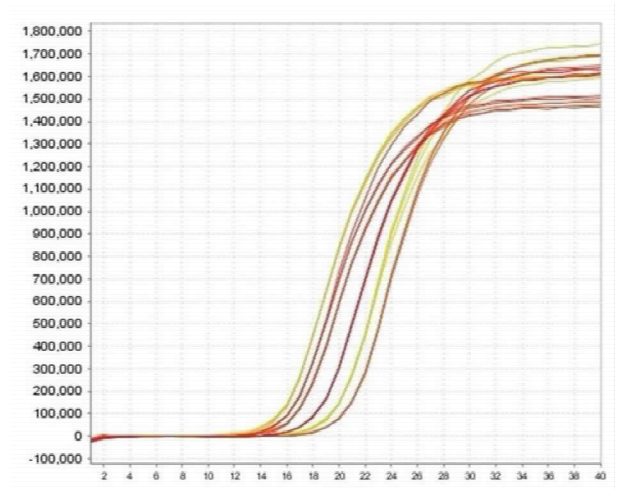


图1 MCP-1 荧光 PCR 扩增曲线

本研究我们在蓝光联合唑林钠治疗基础上加用茵陈五味汤,结果显示观察组临床总有效率优于单纯蓝光联合唑林钠治疗,这说明茵陈五味汤与蓝光联合唑林钠共同治疗新生儿感染性黄疸更可发挥治疗效果。茵陈五味汤由茵陈、梔子、黄芩、板蓝根、大黄等药物组成,目前不乏其临床上治疗效果的报道,因其不良反应小而逐渐受到临床的重视。《药性赋》云:茵陈“苦、辛、微寒”,主黄疸而利水,加之归脾、胃、肝、胆经,可通过清利脾胃湿热,利水退肝胆

之黄,现代药理学研究显示茵陈具有利胆保肝双重功效;梔子是卫生部颁布的第 1 批药食两用的中药材,能清利下焦肝胆湿热;黄芩有清热泻火之功,同时可祛湿热;板蓝根“苦、寒、无毒”,且诸多古籍证实该药有清热解毒,凉血燥湿的功效,加之其入肝经,有清肝经血分之热的功效;板蓝根与黄芩连用可相得益彰之功,现代药理学显示黄芩和板蓝根均有抗菌消炎,抗氧化保肝的功效。大黄泻火除脾胃肝胆之湿热于大肠,可谓釜底抽薪之举^[15-17]。诸药合用,共奏清泻脾胃肝胆之湿热,调达气机去黄。研究结果显示,对 2 组治疗前后的经皮胆红素值进行比较,治疗后 2 组均较治疗前明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后观察组下降程度明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

在进一步治疗机制探讨中我们对新生儿的 hs-CRP、WBC 计数和 MCP-1 等指标进行检测,结果显示茵陈五味汤可明显降低 hs-CRP、WBC 计数和 MCP-1 的水平。CRP 是急性时相反应蛋白,通过激活补体系统,加强吞噬细胞的吞噬能力而导致机体产生炎症反应,而 hs-CRP 并不是另外一种 CRP,而只是用更先进的超敏检测手段检测 CRP 的表达情况,有文献显示新生儿感染性黄疸发生初期即可出现 hs-CRP 水平的急剧升高^[18-19],本研究结果也证实了这一观点,治疗前 2 组 hs-CRP 表达水平均较高,而茵陈五味汤可显著改善这一状态。研究中亦显示 WBC 计数在新生儿感染性黄疸的发病初期明显升高,超过正常值范围,这一现象亦和新生儿感染性黄疸多由细菌引起相符,而茵陈五味汤可显著纠正 WBC 计数的异常状态,说明茵陈五味汤的抗菌、抗感染疗效显著,这一疗效的机制可能与下调 MCP-1 的表达有关。本研究中显示茵陈五味汤较治疗前下调 MCP-1 基因的表达,且下调程度优于对照组。趋化性细胞因子家族是一类具有趋化活性的针对单核细胞和 T 细胞的小分子多肽,其中单核细胞趋化蛋白-1 (Monocyte Chemotactic Protein-1, MCP-1) 是 β 亚家族的代表,可趋化单核细胞^[20]。本研究茵陈五味汤在趋化和激活单核细胞的过程中,通过募集各种炎症反应细胞到细菌感染集中的部位,释放组胺,启动巨噬细胞的吞噬作用,调节炎症反应杀伤病菌,从而达到抗感染的疗效作用,保护新生儿机体的内环境平衡。

总之,茵陈五味汤能有效改善新生儿感染性黄

疸,降低经皮胆红素值和 WBC 计数,其机制可能与 s-CRP、MCP-1 下调有关。

参考文献

- [1] Isaacs D. Prolonged neonatal jaundice and urinary tract infection[J]. J Paediatr Child Health, 2016, 52(12): 1120.
- [2] 钱颖. 中西医结合治疗新生儿黄疸 60 例疗效观察[J]. 中医儿科杂志, 2015, 11(2): 59-62.
- [3] 吴肖妮, 费健丽, 陈祺雅. 中西医结合治疗新生儿黄疸的研究进展[J]. 中医儿科杂志, 2013, 9(3): 52-55.
- [4] 农志飞, 吴要伟, 潘利忠, 等. 早期干预对新生儿黄疸防治作用研究现状[J]. 中国中西医结合儿科学, 2012, 4(4): 309-311.
- [5] 张永疆. 《中医病证诊断疗效标准》对中医病案质控的指导作用[J]. 中医药管理杂志, 1996, 6(3): 51-52.
- [6] 梁茂新. 《中药新药临床研究指导原则》中脏腑诸证逻辑问题分析[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(11): 949-951.
- [7] Abourazzak S, Bouharrou A, Hida M. Jaundice and urinary tract infection in neonates: simple coincidence or real consequence? [J]. Arch Pediatr, 2013, 20(9): 974-978.
- [8] 岳少杰, 钟乐, 何晓凡, 等. 新生儿感染性黄疸血浆组织因子和组织因子途径抑制物含量的变化[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(2): 28-30.
- [9] 李志芬, 罗喜花. 新生儿感染性黄疸血培养及药敏分析[J]. 中国医疗前沿, 2010, 5(10): 53-65.
- [10] 陆智俊, 徐乐, 吴鹏. 降钙素原在新生儿细菌感染性疾病中的早期诊断价值[J]. 中国医院用药评价与分析, 2013, 13(11): 1016-1017.
- [11] 杨爱国. 中西医结合治疗新生儿高胆红素血症 54 例[J]. 江苏中医药, 2003, 24(9): 26.
- [12] 郭雪松, 米延, 张剑白. 喜炎平注射液治疗新生儿病理性黄疸 41 例临床观察[J]. 中国优生与遗传杂志, 2005, 13(3): 82-86.
- [13] 袁超, 李贵平. 从邪毒论治胎黄[J]. 中医杂志, 2016, 57(3): 257-259.
- [14] 肖佩霞, 魏建和. 中医穴位抚摩干预对新生儿黄疸的黄疸指数等指标的影响研究[J]. 中国美容医学, 2012, 21(14): 347-348.
- [15] 王满, 贾爽, 李晓环, 等. 健婴宝新胎毒清、游泳及抚触对新生儿黄疸的影响[J]. 河北中医, 2012, 34(8): 1152-1153.
- [16] 王雨竹. 茵栀黄口服液联合蒙脱石散治疗病理性黄疸疗效观察[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(33): 8111.
- [17] 钱建青, 凌万里, 周剑峰, 等. 茵陈颗粒治疗新生儿高胆红素血症效果分析[J]. 中国新生儿科杂志, 2014, 29(2): 102-105.
- [18] 余志婉, 薛立军, 童和平, 等. 新生儿感染性黄疸患者 C 反应蛋白水平的变化及临床意义[J]. 南昌大学学报: 医学版, 2011, 51(11): 53-54.
- [19] 郑昌玲. C-反应蛋白及白细胞指数与新生儿感染性黄疸相关性分析[J]. 淮海医药, 2015, 33(2): 120-121.
- [20] 郭锐, 刘万琼. 新生儿病理性黄疸血清胆红素与脑脊液胆红素的对比研究[J]. 海南医学院学报, 2014, 20(6): 841-843.

(2017-05-05 收稿 责任编辑: 张文婷)