

四妙勇安汤加减治疗下肢动脉硬化闭塞症患者的疗效和其部分机制

田珂¹ 庞宏永¹ 朱岩²

(1 河南省商丘市第一人民医院中医外科, 商丘, 476100; 2 河南省开封市中心医院血管外科, 开封, 476000)

摘要 目的:探讨四妙勇安汤加减治疗下肢动脉硬化闭塞症患者的疗效和其部分机制。方法:选取2015年1月至2017年12月商丘市第一人民医院收治的下肢动脉硬化闭塞症患者120例,按照随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组60例。分别进行西医常规基础治疗和清创换药,对照组加以盐酸法舒地尔注射液静脉滴注治疗,观察组在对照组基础上加用四妙勇安汤口服。分别在治疗前和治疗4周后,对2组患者的临床症状、炎症指标、血液流变学等情况进行对比评估,并进行统计分析。结果:4周治疗后,2组肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-18(IL-18)、全血黏度、血浆黏度、纤维蛋白原水平均较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组的改善优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);2组踝肱指数(ABI)及趾肱指数(TBI)均明显提高,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组的提高优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);2组患者临床症状在溃疡面积、溃疡深度、肉芽生长、溃疡炎症、疼痛等方面评分均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组的改善优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:四妙勇安汤加减治疗下肢动脉硬化闭塞症可取得良好的临床疗效,这可能与改善患者血液流变,清除炎症反应递质有关。

关键词 四妙勇安汤;下肢动脉硬化闭塞症;血液流变学;纤维蛋白原;肿瘤坏死因子- α ;白细胞介素-18;疗效机制

Clinical Observation and Exploration of Part Mechanism of Simiao Yongan Decoction in Treating Arteriosclerosis Obliterans

Tian Ke¹, Pang Hongyong¹, Zhu Yan²

(1 Department of Surgery, First People's Hospital of Shangqiu City, Shangqiu 476100, China; 2 Department of Cardiovascular, Kaifeng Center Hospital of Henan Province, Kaifeng 476000, China)

Abstract Objective: To use Simiao Yongan Decoction to treat arteriosclerosis obliterans with heat-toxin amassment syndrome, and to observe the clinical efficacy to compare the changes of related indexes before and after treatment for analysis of its action mechanism. **Methods:** A total of 120 arteriosclerosis obliterans patients with heat-toxin amassment syndrome treated in First People's Hospital of Shangqiu City from January 2015 to December 2017 were selected and divided into the observation group and the control group, with 60 cases in each group. The two groups were treated with conventional western medicine therapy and clean dressing, and the control group was given fasudil hydrochloride injection intravenous infusion therapy, while the observation group was treated with Simiao Yongan Decoction based on the same treatment of the control group. Before treatment and 4 weeks after treatment, the clinical symptoms, inflammatory markers and hemorheology of the 2 groups were compared and evaluated, and the results were statistically analyzed. **Results:** After 4 weeks of treatment, the TNF- α , IL-18, whole blood viscosity, plasma viscosity, Fib levels of the 2 groups were significantly decreased compared with before the treatment ($P < 0.05$), and the observation group improved more than those in the control group ($P < 0.05$). The ABI and TBI measured by ultrasound method were significantly increased ($P < 0.05$), which were increased more obviously than those of the control group ($P < 0.05$). The comparison of 2 groups showed that the clinical symptoms such as the ulcer dimension, ulcer depth, granulation, inflammatory swelling, pain and ulcer score were significantly decreased ($P < 0.05$), and the observation group improved more than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Simiao Yongan Decoction can have effective clinical effects in the treatment of arteriosclerosis obliterans, which may be related to improving hemorrheology and eliminating inflammatory factors.

Key Words Simiao Yongan Decoction; Arteriosclerosis Obliterans; Hemorheology; Fib; Influence factors; TNF- α , IL-18; Therapeutic mechanism

中图分类号: R289.4; R36 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.02.042

下肢动脉硬化闭塞症(Arteriosclerosis Obliterans, ASO)是指因下肢动脉硬化改变引起下肢供血的动脉内膜出现增厚、狭窄、闭塞而导致一系列症状和体征,临床上主要表现为间歇性跛行、缺血性静息痛和下肢麻木不适等,而严重下肢缺血则是引起这些临床症状的主要原因,缺血严重时甚至引起溃疡、坏疽等不良后果,从而导致患者残障或者死亡^[1-3]。根据流行病学调查显示,随着社会经济的发展,人口老龄化加剧,生活饮食结构发生改变,ASO的发病率逐年上升,特别好发于老年糖尿病或血脂异常患者,并已经成为仅次于脑卒中、冠心病的第3大血管性疾病^[4]。但由于其基础发病机制仍未完全明确,且临床病情复杂、手术禁忌证、并发症较多,选择患者适合的个体化治疗方案是临床工作的难点^[5]。美国血管外科学会曾提出,在未严重影响患者日常生活时,应优先选用ASO保守治疗。本研究通过使用以四妙勇安汤加减为主的中西医保守治疗方案,对ASO进行治疗,取得较为满意的疗效,并试对其相关机制进行探讨分析。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1月至2017年12月商丘市第一人民医院就诊的热毒内蕴型下肢动脉硬化闭塞症患者共120例,通过随机数字表法按随机编号分别将患者随机纳入对照组和观察组,每组60例。对照组中男38例,女22例,平均年龄(61.44 ± 12.67)岁,平均病程(12.13 ± 4.21)年,病变部位左下肢者28例,右下肢22例,双下肢10例。Fontaine分期I期8例、IIa期12例、IIb15例,III期18例,IV期7例。合并有原发性高血压8例,冠心病4例,2型糖尿病10例,脑血管疾病2例;观察组中男33例,女27例,平均年龄为(60.27 ± 11.83)岁,平均病程(12.08 ± 3.92)年,病变部位左下肢27例,右下肢24例,双下肢9例。Fontaine分期I期10例、IIa期14例、IIb17例,III期13例,IV期6例。合并有原发性高血压9例,冠心病2例,2型糖尿病13例,脑血管疾病1例。2组一般资料比较,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:参考中华医学会外科学分会血管外科学组于2016年制定的《下肢动脉硬化闭塞症诊治指南》诊断标准及Fontaine分期标准制定^[6-7]。

2)中医诊断标准:参照国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准》及中国中医药出版社的《中医外科学》中有关“脱疽”热毒内蕴型进行中医诊断

标准及证候的辨证分型制定^[8-9]。

1.3 纳入标准 1)符合上述诊断标准和中医证候标准者;2)经过计算机断层动脉造影(CTA)确诊为ASO者;3)动脉硬化闭塞症分期为1~3期者;3)年龄45~75岁并签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1)不符合上述诊断和纳入标准,年龄小于45岁大于75岁者;2)伴有严重肝肾功能不全、心血管疾病或其他脏器重大患者;3)并发有糖尿病足、雷诺综合征、脉管炎者;4)不签署知情同意书者。

1.5 脱落与剔除标准 1)研究期间患者或者家属要求退出者;2)不配合本研究制定治疗方案治疗者;3)治疗中发生严重不良反应、并发症影响研究进行者。

1.6 治疗方法 2组患者均以西医常规基础对照治疗,根据其病情的个体差异,分别予以扩张血管、降压、降脂、控制血糖、抗凝等治疗。对照组在基础治疗上加以0.9%氯化钠注射液100 mL+盐酸法舒地尔注射液(成都华宇制药有限公司,国药准字H20123204)30 mg,静脉滴注,8 h/次。观察组在对照组基础上,根据中医辨证论治加以四妙勇安汤加减口服治疗,方药组成:金银花90 g、玄参90 g、当归60 g、甘草30 g。热重者,加黄柏、知母;湿重者,加苍术、泽泻;血瘀者,加桃仁、虎杖;气虚者,加党参、黄芪;血虚者当归、鸡血藤。1剂/次,分早晚温服100 mL。

1.7 观察指标 1)血液流变学:分别在治疗前后,抽取患者空腹静脉血液10 mL,采用全自动血液流变仪(普利生LBY-N6Compact)检测血浆黏度、全血黏度(低切、高切),使用全自动凝血分析仪(普利生C2000-A)检测纤维蛋白原(FIB)。2)炎症反应递质:治疗前后抽取患者空腹血液后,离心制备血清待检,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测出2组患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-18(IL-18)的水平,相关操作均严格按照相应试剂盒说明书进行(TNF- α Human ELISA Kit、IL-18 Human ELISA Kit购于厦门慧嘉生物科技有限公司)。3)踝肱指数及趾肱指数:分别在治疗前后使用彩色多普勒超声诊断仪(BLS-X6)测定踝肱指数(ABI)及趾肱指数(TBI)值,分别检测患者同侧的肱动脉、胫后动脉、踝部足背动脉、趾部动脉收缩压,ABI及TBI值。4)临床症状评定:分别在以下几个方面对患者的临床症状情况进行评定,分为包括溃疡面积、溃疡深度、溃疡肉芽生长状态、溃疡边缘炎肿情况、疼痛程度,

表 1 2 组血液流变学比较($\bar{x} \pm s$)

组别	全血黏度(mPa·s)		血浆黏度(mPa·s)	纤维素原(g/L)
	低切	高切		
对照组(n=60)				
治疗前	12.21 ± 5.53	7.21 ± 2.67	2.14 ± 0.81	11.28 ± 3.45
治疗后	9.14 ± 3.13*	5.63 ± 1.88*	1.71 ± 0.54*	7.85 ± 2.02*
观察组(n=60)				
治疗前	12.36 ± 5.44	7.49 ± 2.82	2.08 ± 0.88	11.16 ± 3.58
治疗后	7.36 ± 2.25* [△]	3.89 ± 1.14* [△]	1.31 ± 0.42*	5.22 ± 1.82* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

按照三级评分法对病情轻重进行评估,分值区间为0~3分,病情越严重则分数越高。

1.8 疗效判定标准 将疗效分为有效、进步、无效3个等级,具体如下:有效:患者的临床症状明显改善,步行速度80~100步/min,持续步行 ≥ 500 m,肢体踝肱指数明显改善;进步:临床症状有所减轻,步行速度80~100步/min,200m \leq 持续步行 < 500 m;无效:治疗结束后患者症状无明显改善,甚至恶化。

1.9 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件处理数据,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较使用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

2 结果

2.1 2组血液流变学比较 在治疗后2组的全血黏度、血浆黏度、纤维素原均降低($P < 0.05$),且观察组降低的幅度大于对照组($P < 0.05$)。见表1。

2.2 2组炎症反应递质TNF- α 、IL-18比较 治疗后2组血清TNF- α 、IL-18水平均较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组的改善优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 2组ABI、TBI比较 治疗后2组患者的ABI、TBI均有明显提高,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表 4 2 组临床症状评定比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	溃疡面积	溃疡深度	肉芽生长	溃疡炎肿	疼痛
对照组(n=60)					
治疗前	2.21 ± 0.52	2.13 ± 0.64	2.36 ± 0.48	2.18 ± 0.57	1.97 ± 0.44
治疗后	1.24 ± 0.47*	1.12 ± 0.43*	1.42 ± 0.30*	1.39 ± 0.38*	1.13 ± 0.32*
观察组(n=60)					
治疗前	2.21 ± 0.52	2.13 ± 0.64	2.36 ± 0.48	2.18 ± 0.57	1.97 ± 0.44
治疗后	0.76 ± 0.33* [△]	0.72 ± 0.30* [△]	0.81 ± 0.33* [△]	0.66 ± 0.24* [△]	0.68 ± 0.21* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

表 2 2 组 TNF- α 、IL-18 水平比较

($\bar{x} \pm s$,pg/mL)

组别	TNF- α	IL-18
对照组(n=60)		
治疗前	148.46 ± 23.72	104.24 ± 19.25
治疗后	109.73 ± 1.45* [△]	88.53 ± 14.53* [△]
观察组(n=60)		
治疗前	151.52 ± 24.84	102.77 ± 20.21
治疗后	87.13 ± 1.33*	64.24 ± 13.64*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

表 3 2 组 ABI、TBI 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	ABI	TBI
对照组(n=60)		
治疗前	0.66 ± 0.22	0.34 ± 0.11
治疗后	0.73 ± 0.20*	0.48 ± 0.13*
观察组(n=60)		
治疗前	0.64 ± 0.24	0.37 ± 0.10
治疗后	0.88 ± 0.21* [△]	0.62 ± 0.14* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

2.4 2组临床症状评定比较 2组患者的溃疡面积、溃疡深度、溃疡肉芽生长状态、溃疡边缘炎肿情况、疼痛程度相关评分均较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

3 讨论

随着 ASO 临床治疗研究的深入,学者发现传统中医中药在保守治疗中具有独到的优势。中医学对 ASO 的认识较早,并认为本病的发病不外与“因虚致瘀,瘀久发热,热腐致溃,因溃而损”有关,且早在东汉时期华佗就提出使用四妙勇安汤对本病之相关证候进行治疗,四妙勇安汤为阳证疮疡之要方,具有清热解毒,活血止痛之功效,临床上多用于热毒炽盛之脱疽。ASO 是一种好发于中老年人的下肢血管狭窄性疾病,虽然本病的发现历史和相关病理机制的研究较早,但其发病原因仍然未能完全阐明,其发病过程、症状轻重、病情的进展和多因素相关且较为复杂,目前学者较为认可的 ASO 发病机制主要与遗传、血管内膜损伤、平滑肌细胞增殖、高血压、糖尿病、脂质浸润和血流动力学改变等因素有关,并认为导致本病的发生是多个因素互相作用的结果^[10]。临床上因病理生理改变引起下肢动脉血流变化而导致肢体缺血等,故患者症状的轻重主要取决于患肢缺血的发展速度。故 ASO 的治疗原则为改善肢体血液循环和高凝状态,消除动脉斑块,然而这正是临床治疗中的难点所在。目前西医对 ASO 的治疗手段主要有药物口服及手术治疗等,常用药物主要有扩张血管、抗血小板凝聚、溶栓、降纤、降脂、血管内皮细胞生长因子等^[11],但尚存在治疗费用高,不良反应较多、基层存在技术条件受限等问题^[12],制约临床上推广使用。所以,选择一种更为有效、简单、便利的治疗手段十分重要。故中医中药在治疗 ASO 方面就体现了出其特色和优势。

ASO 在中医学中证属“脱疽”的范畴,早在《黄帝内经》就有详细的记载,如《灵枢·痈疽》中:“发于足趾,名曰脱疽,……急斩之,不则死矣”。其中对本病的证候、治疗均进行了较为全面描述。中医认为,本病证候的产生为内因和外因相互作用的结果,内因为七情内伤、脏腑虚衰、气血亏虚等,而外因为外感六淫、外伤劳倦、饮食不节等^[13]。隋《诸病源候论》中云:“疽者,五脏不调所生也”。《外科正宗》中曰:“夫脱疽者,外腐而内坏也。……其毒积于骨髓者,终为疽毒阴疮”。现代中医在总结古人成果后也多对本证病因病机进行了相关阐述,认为本证多因年老体弱,阴阳虚损,正气不足而无以御邪外出,或因痰湿、寒凝、血瘀而致病,致使经脉凝滞,气血不通,脉道失司,筋骨失养,最终导致皮肉枯槁、腐烂而坏疽发^[14]。同时根据其证候分类,大致将其分为寒凝血瘀、血脉瘀阻、热毒内蕴、气血亏虚等证型。

本研究中选取热毒内蕴型 ASO 进行研究,多因此类患者病程尚短,正气尚充,热毒伤阴正邪斗争剧烈,感染与缺血并存,临床多见湿性坏疽,溃口红肿明显,并多有脓性分泌物,此时使用药物进行干预,以清热解毒,活血化瘀,常可取得满意疗效。对本证的治疗,《黄帝内经》中云“疏其气血,令其调达”。故陈实功治以补益气血,叶天士用之活血通络,汪机取之托里消毒,均此类也。在《验方新编》中提出使用金银花、玄参、当归、甘草等四味中药即四妙勇安汤治疗脱疽,一直是治疗脱疽热毒内蕴证之要方。四妙勇安汤虽药仅四味,但配伍严谨,方中即重视活血化瘀,又着眼于赔补气血,使其寓通于补、攻补兼施,起到标本同治的功效。方中金银花为君药,为清热解毒之要药,用以气血两清;当归为臣,用以养血活血,祛瘀生新,行气止痛;玄参为佐,取其滋阴之力,以助金银花清热解毒之效;用甘草为使以调和诸药,全方寒而不凝,润而不膩,清而不燥,滋而能通。历代医家用之屡获奇效,如鲍相璈在《验方新编卷二》中提到:“四妙勇安汤治疗脱疽一连十剂,则永无后患”。到了现代,在临床上广泛使用四妙勇安汤治疗各种疾病,特别是在血管性疾病方面,发挥出了独到的治疗效应^[15]。现代药理研究发现,金银花、当归、玄参、甘草虽然药性不一,但都均有一定程度的抗氧化与抗炎的功效^[16]。而金银花更是对链球菌、金黄色葡萄球菌等多种致病菌和病毒均有较强力的抑制作用,并可增强免疫力、抗肿瘤、解热、止血、抑制胆固醇吸收等^[17]。当归与玄参则可起到扩张血管,抗血小板聚集的作用。研究表明,四妙勇安汤能够激活细胞外生长因子,促进内皮细胞增殖和分化^[18-19];并与血管内皮细胞表面受体结合,有助受损血管的生成修复;并可通过多重靶点抑制炎症反应递质的分泌,阻止其浸润血管,从而消除炎症反应^[20-21]。朱宏斌等^[22]还报道了四妙勇安汤具有抗脂质过氧化作用,从而保护血管内皮细胞,起到预防动脉中脂质的堆积和斑块形成血栓,从而达到预防 ASO 等疾患的目的。李娜等^[23]研究也表明四妙勇安汤对血管内皮受损模型大鼠具有较好的治疗作用,而这可能四妙勇安汤的抗炎作用和维持血栓素 A2(TXA2)、前列环素 I2(PGI2)平衡有关。本研究的结果也证实四妙勇安汤可以有效的改善患肢血液循环,降低其全血黏度、血浆黏度、纤维素原水平均较治疗前明显降低,同时抑制血清中 TNF- α 、IL-18 的表达,从而改善患者的临床症状。

综上所述,四妙勇安汤加减可以有效改善下肢

动脉硬化闭塞症患者患肢的血液循环,减轻炎症反应,促进溃疡创面愈合,且药物安全可靠,取用简单方便。

参考文献

[1]朱晓亮,曹焯民. 下肢动脉硬化闭塞症的治疗研究[J]. 中国医药科学,2015,5(23):46-48,65.

[2]杨敏,邓辉胜. 高龄2型糖尿病患者下肢动脉硬化闭塞症的危险因素研究[J]. 中国全科医学,2017,20(1):71-75.

[3]Morisaki K,Matsumoto T,Matsubara Y,et al. A Rare Complication of Spinal Cord Ischemia Following Endovascular Aneurysm Repair of an Infrarenal Abdominal Aortic Aneurysm with Arteriosclerosis Obliterans; Report of a Case[J]. Ann Vasc Dis,2016,9(3):255-257.

[4]凌凤姣,钟建平,程玉玲,等. 下肢动脉硬化闭塞症患者吸烟状况及认知程度调查[J]. 医学与哲学(B),2013,34(8):39-41.

[5]朱晓亮,曹焯民. 下肢动脉硬化闭塞症的治疗研究[J]. 中国医药科学,2015,5(23):46-48,65.

[6]中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南[J]. 中华普通外科学文献(连续型电子期刊),2016,10(1):1-18.

[7]李蕾,周莹,刘雨成,等. Fontaine II期及以上分期下肢动脉硬化闭塞症的踝踝指数与CTA对比研究[J]. 实用医学杂志,2015,31(2):231-233.

[8]国家中医药管理局发布中华人民共和国中医药行业标准—《中医病证诊断疗效标准》[J]. 中医药管理杂志,1994,2(6):2.

[9]中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010[J]. 中华高血压杂志,2011,39(7):579-616.

[10]Muth CC. ASO Therapy: Hope for Genetic Neurological Diseases[J]. JAMA,2018,319(7):644-646.

[11]Loiselle AE, Yukata K, Geary MB, et al. Development of antisense oligonucleotide (ASO) technology against Tgf-β signaling to prevent scarring during flexor tendon repair[J]. J Orthop Res,2015,33(6):859-866.

[12]Casu C, Aghajan M, Oikonomidou PR, et al. Combination of Tmprss6-ASO and the iron chelator deferiprone improves erythropoiesis and reduces iron overload in a mouse model of beta-thalassemia intermedia[J]. Haematologica,2016,101(1):e8-8e11.

[13]孙旭,张立民. 下肢动脉硬化闭塞症的中医认识[J]. 安徽中医药大学学报,2017,36(6):8-10.

[14]张传奇,许斌. 脱疽病病因病机理论框架结构研究[J]. 浙江中医药大学学报,2017,41(10):800-802,805.

[15]尤寅骏,张建忠. 四妙勇安汤临床应用的研究进展[J]. 浙江中医药大学学报,2013,37(7):942-944.

[16]黄瑛. 四妙勇安汤在周围血管病中的运用[J]. 湖北中医杂志,2000,22(4):55-56.

[17]胡少伟,姜艳艳,高尧春,等. 四妙勇安汤中甘草苷、金丝桃苷和木犀草苷提取率的拆方分析[J]. 北京中医药大学学报,2016,39(7):590-594.

[18]于洪静,苑迅,姜玫,等. 四妙勇安汤对高胰岛素/高糖诱导兔血管平滑肌细胞外基质分泌的影响及机制[J]. 中国中西医结合急救杂志,2015,22(1):38-41.

[19]李娜,曲晓波,叶豆丹,等. 四妙勇安汤对H₂O₂致内皮细胞ECV304损伤的保护作用[J]. 中国老年学杂志,2014,34(19):5510-5511.

[20]许颖智,张军平,李明,等. 四妙勇安汤抑制动脉粥样硬化易损斑块炎症反应机制[J]. 科技导报,2010,28(23):95-98.

[21]高慧,刘真,于慧卿,等. 四妙勇安汤对缺氧人脐静脉内皮细胞炎症因子白细胞介素-6、肿瘤坏死因子-α及血管内皮生长因子的影响[J]. 河北中医,2014,36(6):898-900,906.

[22]朱宏斌,郝建军,张耕,等. 四妙勇安汤对动脉粥样硬化大鼠脂质代谢的影响[J]. 湖北中医药大学学报,2013,15(3):17-19.

[23]李娜,曲晓波,蔺爽,等. 四妙勇安汤对大鼠血栓闭塞性脉管炎的抗炎作用及其机制[J]. 吉林大学学报:医学版,2013,39(2):264-267,后插2.

(2018-03-31 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第453页)

[12]刘静,张鸾,王二艳. 抚触联合妈咪爱对新生儿黄疸指数及行为神经发育的影响[J]. 检验医学与临床,2016,13(14):2047-2049.

[13]Weng YH, Chiu YW, Cheng SW, et al. Risk assessment of gene variants for neonatal hyperbilirubinemia in Taiwan[J]. BMC Pediatr, 2016,16(1):144.

[14]Mreihil K, Madsen P, Nakstad B, et al. Early formation of bilirubin isomers during phototherapy for neonatal jaundice: effects of single vs. double fluorescent lamps vs. photodiodes[J]. Pediatr Res,2015,78(1):56-62.

[15]刘莹. 预防新生儿黄疸并发胆红素脑病的临床护理分析[J]. 中国卫生标准管理,2017,8(3):158-159.

[16]陈勇,张勤. 消黄汤经验方和穴位按摩联合蓝光照射辨治湿热熏蒸型新生儿黄疸的临床效果[J]. 世界中医药,2018,13(1):112-115.

[17]姬静璐,王玉. 四磨汤对新生儿缺氧缺血性脑病合并消化功能损害的疗效[J]. 中药材,2016,39(3):672-674.

[18]向芬. 双歧杆菌三联活菌散联合茵栀黄口服液治疗新生儿黄疸疗效观察[J]. 儿科药科学杂志,2016,22(7):30-32.

[19]Yoshida Y, Ajiki T, Ueno K, et al. Preoperative bile replacement improves immune function for jaundiced patients treated with external biliary drainage[J]. J Gastrointest Surg,2014,18(12):2095-2104.

[20]宋宏玲. 异丙托溴胺联合布地奈德雾化吸入对病毒性肺炎患儿血清免疫球蛋白、T淋巴细胞和炎症因子的影响[J]. 河北医药,2016,38(13):1946-1949.

[21]刘爱娜,马军青,刘晓燕. 血清胆红素水平对新生儿神经功能及免疫功能的影响[J]. 中国卫生标准管理,2018,9(2):74-76.

[22]张文曼. 茵栀黄联合微生态制剂治疗新生儿黄疸的临床效果及对免疫功能的影响[J]. 实用临床医学,2013,14(10):86-87,93.

(2018-09-06 收稿 责任编辑:王杨)