

炎症反应,促进肝细胞恢复;谷氨酰胺颗粒能够修复肠黏膜屏障功能,在减轻炎症反应,促进肝功能的恢复方面效果更好,值得在临床进一步研究,推广。

参 考 文 献

[1] 刘放南,谭力,罗楠.高效液相色谱法检测尿果糖/甘露醇排出比值及成人正常值[J].肠外与肠内营养,2004,11(4):237-238.

[2] 邓高月,刘振邦,徐燕英,等.高压液相色谱用于肠通透性的测定[J].中国微生态学杂志,2000,12(4):242-243.

[3] 潘峰,王一健,孙玮,等.高效液相色谱法测定人尿果糖及甘露醇[J].第三军医大学学报,1998,20(6):550-552.

[4] 蒋小华,李 宁,李元新,等.创伤应激下肠黏膜通透性的改变[J].医学研究生学报,2002,15(1):45-46.

[5] 胡琳琳,黄宏春.肝硬化自发性腹水感染患者肠道通透性检测的临床意义[J].中原医刊,2006,33(14):69-70.

[6] 胡 燕,黎海芪,阳文琳,等.食物过敏儿童肠道通透性研究[J].第三军医大学学报,2005,27(14):1 515-1 518.

[7] 冯立民,王建立,陈海龙,等.急性重症胰腺炎肠黏膜屏障功能改变的临床研究[J].中国现代普通外科进展,2004,7(5):297-299.

[8] 周业平,蒋朱明,孙永华,等.谷氨酰胺双肽改善烧伤患者切痂术后肠黏膜通透性,内毒素血症和预后的研究[J].中国临床营养杂志,2003,11(1):14-18.

[9] 赵 灏,李晓欧,娄国强,等.病毒性肝炎后肝硬化患者肠道的通透性[J].中华传染病杂志,2002,20(2):105-107.

[10] 胡琳琳,黄宏春.肝硬化自发性腹水感染患者肠道通透性检测的临床意义[J].中原医刊,2006,33(14):69-70.

[11] 张媛莉,何惠娟,姚华国.谷氨酰胺对慢性酗酒大鼠肠道上皮细胞间连接蛋白表达的影响[J].广东医学院学报,2008,26(4):370-376.

[12] 郑善军,蒋宝泉,唐 蓉,等.谷氨酰胺对放射损伤大鼠肠黏膜屏障功能和抗氧化能力的影响[J].第三军医大学学报,2003,25(11):968-970.

[13] Singleton KD, Beckey VE, Wischmeyer PE. Glutamine prevent sac-cavation of NF- κ B and stress kinase pathways, attenuates inflammatory Cytokine release and prevents acute respiratory distress syndrome (ARDS) following sepsis[J]. Shock,2005,24(6):583-589.

[14] 白由元,于明琨,刘震洋.谷氨酰胺与肠道免疫调节作用[J].中国临床康复,2006,10(4):153-155.

[15] 杨艳萍,许瑞龄,尹 镭.谷氨酰胺对半乳糖胺/脂多糖诱导急性肝损伤的影响[J].山西医科大学学报,2005,36(4):414-416.

[16] 王伟强,任成山.谷氨酰胺对急性肝损伤的保护作用及临床意义[J].第三军医大学学报,2006,28(11):1 184-1 187.

(收稿日期:2009-10-12 修回日期:2009-11-15)

新生儿退黄中药外洗液的临床研究[▲]

吴曙粤 王艳宁 高桂娥 钟 慧 黄仕孙 王利民

(广西南宁市第一人民医院,南宁市 530022)

【摘要】 目的 对国家发明专利新生儿退黄中药外洗液进行开发与临床研究,探讨新生儿退黄中药外洗液对新生儿黄疸的干预治疗效果、皮肤用药安全性、质量控制以及稳定性,进行临床观察和实验研究。方法 (1)临床效果研究:选择足月正常新生儿120例,按随机数字表法分为两组,每组60例,对照组口服苯巴比妥+加味茵陈汤及日常护理,实验组60例用新生儿退黄中药外洗液药浴,均用药3d。比较两组黄疸出现时间、日均黄疸增值及退黄效果。(2)安全性研究:按照国家颁发的皮肤安全性试验研究,将新生儿退黄中药外洗液以29.6g和7.4g生药/kg(为临床剂量的40和10倍)分别进行急性毒性试验,皮肤刺激性试验,过敏性试验等,用药后分别观察受试动物外观特征,呼吸和中枢神经系统等情况,并作受药部位皮肤组织病理学检查。(3)质量控制:采用薄层色谱法对方中的大黄、薄荷进行薄层色谱鉴别,采用高效液相色谱法对制剂中栀子苷进行含量测定。(4)稳定性考察:对三个批次新生儿退黄中药外洗液进行初步和加速稳定性实验。结果 (1)实验组黄疸出现时间相对推迟,经皮胆红素测定日增加值明显低于对照组,实验组血清总胆红素及间接胆红素明显低于对照组,高胆红素血症患病率明显减少,光疗率减少,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。(2)新生儿退黄中药外洗液高、低剂量的安全性试验,动物的外观体征、行为活动、体重和皮肤组织病理学检查与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。(3)薄层斑点清晰,分离度好、专属性强;栀子苷的进样量在5.46~81.9 μ g/ml内与峰面积积分值呈良好线性关系($r = 0.9998$),平均回收率为98.38%, $RSD = 1.53\%$ ($n = 6$)。(4)药液在室温、湿度60%~90%和正常光照条件下保存6个月,其性状、鉴别、检查、含量测定等考察项目均符合规定,初步稳定性试验和加速稳定性试验结果均提示本品两年内稳定。结论 采用新生儿退黄中药外洗液对新生儿黄疸干预治疗有效,可降低胆红素水平,达到预防高胆红素血症的目的;该药液对兔家兔无明显毒性,对豚鼠皮肤无过敏感性和刺激性,表明临床局部或全身皮肤外洗应用是安全的。

【关键词】 新生儿黄疸;新生儿退黄中药外洗液;皮肤用药安全性;质量控制;稳定性

【中图分类号】 R 287 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2009)12-1755-05

▲基金项目:广西南宁市科学研究与技术开发计划项目(南科攻20040246C,南科攻2007011402C)

作者简介:吴曙粤(1960~),男,籍贯广州市,汉族,主任医师,教授,硕士研究生导师。研究方向:新生儿疾病,儿童呼吸道疾病。

E-mail:wushuyue@163.com

Clinical Development and Research of Treating Jaundice for Newborn by Chinese Herbal Lotion(Tui Huang Xi Ye)

WU Shu-yue, WANG Yan-ning, GAO Gui-e, ZHONG Hui, HUANG Shi-sui, WANG Li-min

(The First People's Hospital of Nanning, Nanning 530022, China)

【Abstract】 Objective To study clinical development and research on jaundice-abating Chinese herbal lotion(Tui Huang Xi Ye),

Chinese national invention patent, and explore the intervention effect, the drug security on skin, quality control and stability as adjunctive therapy on the neonatal jaundice. **Methods** (1) Research on clinical effects: Selected 120 full-term normal newborns, which randomly divided into two groups, each group of 60 cases. Control group were treated with phenobarbitone, modified Yin-chen decoction and routine care, and jaundice-abating Chinese herbal lotion(Tui Huang Xi Ye) to medicated bath were added to experimental group. Then compared the onset time of jaundice, average daily-added value and the effects of jaundice-abating between two groups. (2) Research on security: According to experimental study on skin safety issued by country, and put the lotion each of 29.6 g and 7.4 g crude drug/ml (as 40 times and 10 times of clinical doses) into the acute toxicity tests, skin irritation test, allergy test and so on. Then, observed the appearance characteristics, respiratory and central nervous system of the animal subject, etc, and made parts of the skin to histopathological examination after use of the lotion. (3) Quality control: Analyzed rhubarb and peppermint of the lotion by thin layer chromatography (TLC), and assayed the contents of jasminoidin in the lotion by high performance liquid chromatography(HPLC); (4) Stability research: the initial stability testing and the accelerated stability test with three batches of jaundice-abating Chinese herbal lotion(Tui Huang Xi Ye) respectively. **Results** (1) The onset time of jaundice was later in the experimental group than that in control group, and the daily-added value of transcutaneous bilirubin measured was evidently lower in the experimental group than that in control group. Serum total bilirubin and indirect bilirubin after treatment were evidently lower in the intervention group than those in control group, and hyperbilirubinemia risk disease and the rate of light therapy reduced in the intervention group, which was statistically significant ($P < 0.05$). (2) Safety trials of high-and low-dose of the lotion, and the appearance, behavior activity, weight and histopathologic examination of skin of experimental animal were not obviously different between the experimental group and control group ($P > 0.05$). (3) TLC spots were clear, and separating size was good, a strong specificity; in range of 5.46 – 81.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$, sample volume of jasminoidin and the peak area showed a good linear relationship ($r = 0.9998$), and the average recovery was 98.38%, RSD = 1.53% ($n = 6$). (4) At room temperature, 60% – 90% humidity and normal lighting conditions, the lotion can be preserved for 6 months, and their character, identification, inspection, examination, assaying and so on, were in line with the provisions. The results of the initial stability testing and the accelerated stability test indicated that the product were stable within two years. **Conclusion** It is effective for the traditional Chinese medicine(Tui Huang Xi Ye) on neonatal jaundice in intervention therapy. It can reduce bilirubin levels, which achieve the purpose of prevention of hyperbilirubinemia. It is no evident toxicity for rabbits and non-allergic and harmless to skin for guinea pig, indicating the security of the lotion on focal skin or all over the body washing.

【Key words】 Neonatal jaundice; Chinese herbal lotion washout; Drug security on skin; Quality control; Stability

新生儿黄疸是新生儿期常见病, 临床上的治疗方法大多需要光疗, 严重的患儿采用换血疗法。中医药治疗新生儿黄疸历史悠久, 国内有用中药针剂或口服剂治疗新生儿黄疸的报告^[1], 但针剂和口服都有诸多不便, 因此, 近年来有学者研究用中药洗剂治疗新生儿黄疸^[2,3]。为此, 我院在吴曙粤的退黄经验方的基础上研究开发新生儿退黄中药外洗液, 并对此进行了系统的制剂配比、质量控制、稳定性实验^[4]、薄层鉴别^[5]、安全性^[6-8]以及临床干预治疗研究^[9]、经济学分析^[10]和护理研究^[11]等, 均取得良好效果。现将新生儿退黄中药外洗液对新生儿的黄疸干预治疗的效果、用药皮肤安全性、质量控制、稳定性考察等报告如下。

1 材料与方

1.1 安全性实验材料

1.1.1 药品及试剂: 以我院生产的新生儿退黄中药外洗液(批号: 20051024, 浓度相当总药材含量: 7.4 g/ml)分别配制成高、低浓度药液(即低浓度为 7.4 g/ml; 高浓度为 29.6 g/ml), 另取 2,4-二硝基氯代苯用丙酮配制成 0.1% 的激发浓度, 作为刺激性实验用; 生理盐水用于急性毒性和过敏性实验的对照组。

1.1.2 试验动物: 白家兔, 体重(2.0 ± 0.5) kg, 清洁级

(II级); 白豚鼠, 体重(180 ± 30) kg, 清洁级(II级), 均由广西医科大学医学实验动物中心提供, 动物合格证: 桂动许字(2000)第 001 号及 23003 号。试验环境为广西中医药研究院实验动物室, 温度(23 ± 2)℃, 湿度(60 ± 10)%。试验期间动物单独分笼饲养, 饲喂全价颗粒饲料和适量青饲料, 自由饮用清洁自来水。

1.1.3 质量控制和稳定性考察的实验材料: 日本岛津 LC-2010 高效液相色谱仪; AE240S 电子天平(梅特勒-托利多仪器有限公司); 硅胶 G 薄层板(安徽霍山硅源材料厂)。大黄对照药材(批号: 902-9002)、薄荷脑对照品(批号: 0728-9304)、栀子苷对照品(批号: 110749-200613)均由中国药品生物制品检定所提供; 新生儿退黄中药外洗液(批号: 081125、081115、081127)以及缺大黄的阴性对照样品、缺薄荷脑的阴性对照样品、缺栀子的阴性对照样品均由南宁市第一人民医院提供; 乙腈、甲醇为色谱纯, 水为超纯水, 其余试剂均为分析纯。

1.2 皮肤安全性试验研究

1.2.1 试验动物准备: 试验前 24 h, 取试验动物, 用理发推子和刀片在其背部作约相当于动物体表面积 10% 的去毛区(白家兔约为 150 cm², 豚鼠为 40 cm²)。去毛区皮肤无损伤者留作完整皮肤试验; 去毛区皮肤用针头作多处“井”字形划破, 且只限于划破皮肤, 不伤及皮下组织, 以皮肤上有出血点为度,

以皮肤有损伤的动物作损伤皮肤试验。各项实验均分为中药退黄外洗液高、低剂量组和对照组。

1.2.2 急性毒性试验:取符合要求的白家兔 60 只,完整皮肤 30 只,损伤皮肤 30 只。两部分分别按随机数字表法分为 3 组,每组 10 只,作为生理盐水阴性对照组、中药退黄外洗液高、低剂量组。

对照组在其去毛区皮肤涂生理盐水 5 ml,中药退黄外洗液高、低剂量组在其去毛区皮肤涂相应浓度的中药退黄外洗液 5 ml,湿巾敷帖加不透气胶布完全包扎,保证药液留置,重复涂药,保持湿巾被药液湿润。24 h 内,共涂药 4 次。次日取下湿巾,洗去残留药液。连续观察洗净残药后 1 h、24 h、48 h、72 h 及 7 d,记录动物的行为活动、体征、用药部位皮肤反应、体重、进食排泄、眼和黏膜变化、呼吸和中枢神经系统变化、四肢活动及其他中毒表现,观察动物死亡情况和中毒器官的组织病理变化情况。

1.2.3 刺激性试验:

1.2.3.1 单次给药皮肤刺激性试验:取符合要求的白豚鼠 40 只,完整皮肤 20 只,损伤皮肤 20 只。用药组在左侧去毛区皮肤斑贴含 1 ml 中药退黄外洗液的湿巾(1 cm × 1 cm),生理盐水组在右侧斑贴生理盐水湿巾,并用不透气胶布完全包扎,保证药液留置于去毛皮区皮肤 6 h 以上。于用药后 24 h 用无刺激性的温生理盐水洗去残留药液。然后于洗净残药后 1 h、24 h、72 h,观察受药部位皮肤有无红斑、水肿等情况,按照刺激强度及刺激反应评分标准^[7]对完整与破损皮肤进行刺激强度评价。

1.2.3.2 多次给药皮肤刺激性试验:选用动物,操作方法、评价方法同“1.2.3.1”。但每日在同一部位用药 3 次,连用 7 d。停药后观察 7 d。观察受药部位有无色素沉着、出血点、皮肤粗糙、皮肤菲薄等情况,并作受药部位皮肤组织病理学检查。

1.2.4 过敏性试验:取符合要求的白豚鼠 80 只,完整皮肤 40 只,损伤皮肤 40 只,各部分豚鼠随机分为:生理盐水阴性组,1% 2,4-二硝基氯代苯-丙酮溶液阳性组,中药退黄外洗液高、低剂量组。每组 10 只。按照过敏实验方法^[7]进行皮肤过敏性试验。观察并记录各组洗去试验药液后 0 h、24 h、48 h、72 h 时皮肤过敏反应情况,按皮肤过敏反应评分标准评分。

1.3 质量控制和稳定性考察

1.3.1 大黄的鉴别:取新生儿退黄中药外洗液 10 ml,用乙醚振摇提取 2 次,每次 20 ml,合并乙醚液,蒸干,残渣加甲醇 1 ml 使溶解,作为供试品溶液。另取大黄对照药材 0.1 g,加甲醇 20 ml,浸泡 1 h,滤过,取滤液 5 ml,蒸干,残渣加水 10 ml 使溶解,再加盐酸 1 ml,加热回流 30 min,立即冷却,用乙醚分 2 次提取,每次 20 ml,合并乙醚液,蒸干,残渣加甲醇 1 ml 使溶解,作为对照药材溶液。按照薄层色谱法(中国药典 2005 年版一部附录 VI B)试验,吸取上述两种溶液各 5 μl,分别点于同一以羧甲基纤维素钠为黏合剂的硅胶 H 薄层板上,以石油醚(30~60℃)-甲酸乙酯-甲酸(15:5:1)的上层溶液为展开剂,展开,取出,晾干,置氨蒸气中熏。供试品色谱中,在与对照药材色谱相应的位置上,显相同颜色的斑点。缺大黄的阴性对照无干扰。

1.3.2 薄荷脑的鉴别:取新生儿退黄中药外洗液 10 ml,置于有塞锥形瓶中,加乙醚 10 ml,振摇数分钟,静置分层,分取乙醚层,浓缩至 2.5 ml,作为供试品溶液。另取薄荷脑对照品,加乙醚制成每 1 ml 含 2 mg 的溶液,作为对照品溶液。照薄层色谱法(附录 VI B)试验,吸取上述两种溶液各 5 μl,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以环己烷-醋酸乙酯(17:3)为展开剂,展开,取出,晾干,喷以 10% 香草醛硫酸溶液,加热至斑点显色清晰。供试品色谱中,在与对照品色谱相应的位置上,显相同颜色的斑点。缺薄荷脑的阴性对照无干扰。

1.3.3 含量测定:

1.3.3.1 色谱条件:色谱柱:Agilent Eclipse XDB-C18(150 mm × 4.6 mm,5 μm);流动相:甲醇-水(25:75);流速:1.0 ml/min;柱温:35℃;检测波长:238 nm;进样量:10 μl。理论板数按栀子苷峰计算不低于 2 000,栀子苷与其相邻峰均能达到基线分离,分离度 R>1.5。

1.3.3.2 对照品溶液的制备:精密称取栀子苷对照品 13.65 mg,置 50 ml 量瓶中,加甲醇定容制成浓度为 0.273 mg/ml 的对照品溶液。

1.3.3.3 供试品溶液的制备:精密量取新生儿中药退黄外洗液 2 ml,置 100 ml 量瓶中,加甲醇定容,摇匀,滤过,即得。

1.3.3.4 阴性供试品溶液的制备:取缺栀子的阴性对照样品,按“1.3.3.3”法制成。

1.3.3.5 线性考察:精密量取栀子苷对照品溶液(0.273 mg/ml) 0.2 ml、0.5 ml、1.0 ml、2.0 ml、3.0 ml 置于 10 ml 量瓶中,稀释至刻度,摇匀。得每 1 ml 含栀子苷 5.46 μg、13.65 μg、27.3 μg、54.6 μg、81.9 μg 的对照品溶液,按“4.3.1”项下色谱条件下分别进样测定(进样量为 10 μl),测定峰面积,以栀子苷对照品进样量(X)为横坐标,峰面积积分值为纵坐标(Y),绘制标准曲线,得回归直线方程为 $Y = 15998.125X + 11969.984$ ($r = 0.9998$)。结果表明,栀子苷进样量在 5.46~81.9 μg/ml 内与峰面积积分值呈良好线性关系。

1.3.3.6 加样回收试验:取已知栀子苷含量的同一批样品(批号:081125)共 6 份,分别精密加入栀子苷对照品溶液 2.8 ml(浓度为 0.273 mg/ml),按“1.3.3.3”项下方法制备供试品溶液,按“1.3.3.1”色谱条件测定,计算加样回收率,结果平均回收率为 98.38%,RSD=1.53% ($n=6$)。

1.4.4 稳定性试验:

1.4.4.1 初步稳定性试验:取三批次新生儿退黄中药外洗液样品(081125,081115,081127)在临床用药的包装条件下,将样品置于室温贮藏条件下,在 0 个月、3 个月、6 个月分别进行性状、鉴别、相对密度、pH、装量、含量的测定,结果均符合要求。

1.4.4.2 加速稳定性试验:取三批次新生儿退黄中药外洗液样品在临床用药的包装条件下,将样品置于药品恒温加速箱中,调节恒温箱温度为(40±2)℃,使样品在温度为(40±2)℃、相对湿度 75%的条件下。在 0 个月、1 个月、2 个月、3 个月、6 个月进行性状、鉴别、相对密度、pH、装量、含量的测定,结果均符合要求。

1.5 临床干预治疗研究 120 例足月正常生产的新生儿

(2005年6月至2006年10月在本院分娩),母亲无妊娠合并症及并发症,肝炎病原学检查阴性;胎龄>37周,新生儿体重 ≥ 1200 g, Apgar评分 ≥ 8 分,无产伤、ABO溶血、G-6-PD缺乏、感染性疾病以及家族遗传性疾病的健康足月新生儿作为临床研究对象。按随机数字表法分为实验组和对照组各60例,两组均采用统一设计表格进行临床情况观察,并用经皮胆红素检测仪(HD-368型,广东省医疗器械研究所)监测(早、晚9时各1次直至出院)胆红素水平,同时采集出生时脐血及出生后第3天静脉血测定血清胆红素浓度。

实验组于出生后24h开始给予新生儿退黄中药外洗液浸泡(取原药液500ml,加入10000ml温水中浸泡15~20min,浸泡前用防水脐贴保护脐部),1次/d,共3d;对照组于出生后24h常规给予苯巴比妥8mg(上海医药有限公司信谊制药总厂,生产批号:050601)、加味茵陈汤(院内制剂)5ml口服,3次/d,共3d。两组在监测过程中如经皮测胆红素(TCB)读数 $\geq 23 \mu\text{mol/L}$ (相当于血清胆红素 $206 \mu\text{mol/L}$),或静脉血清

表1 两组治疗前后胆红素水平($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of bilirubin level between the two groups before and after treatment($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	经皮胆红素测定值				治疗后72h血清胆红素($\mu\text{mol/L}$)		
		治疗前	24h	48h	72h	总胆红素	直接胆红素	间接胆红素
实验组	60	16.62 \pm 1.76	18.19 \pm 1.93	18.96 \pm 1.65	19.10 \pm 2.06	220.2 \pm 54.33	28.5 \pm 7.86	191.2 \pm 46.67
对照组	60	14.99 \pm 2.41	17.10 \pm 1.92	18.91 \pm 1.38	19.42 \pm 1.96	245.8 \pm 54.33	29.2 \pm 7.73	214.4 \pm 50.28

2.2 皮肤安全性实验研究结果

2.2.1 对动物一般情况的影响:试验期间,各组白豚鼠外观体征、行为活动、进食、排泄均正常,无异常搔痒行为,眼、黏膜等无任何改变,呼吸和中枢神经系统均无中毒表现。所有动物体重增长正常,受药部位皮肤无红斑、水肿、色素沉着、出血点,皮肤粗糙、皮肤菲薄。表明皮肤急性毒性试验、刺激性试验、过敏性试验对动物的一般情况无影响。

2.2.2 皮肤刺激性试验结果:按刺激强度及刺激反应评分标准,评价单次和多次给药对完整与破损皮肤的刺激强度、刺激反应的恢复情况和时间,各组评分值为无刺激性。

2.2.3 皮肤过敏性试验结果:完整皮肤或损伤皮肤豚鼠的皮肤过敏试验,接触中药退黄外洗液,局部皮肤过敏试验和全身过敏实验阴性。表明全身或局部用药都不会引起过敏反应。

2.2.4 皮肤组织病理学的显微结果:分别取经皮皮肤急性毒性试验、刺激性试验受药部位皮肤组织,作病理切片检查,各组切片见复层上皮细胞完整,毛囊组织结构正常,皮下组织未见有明显的白细胞浸润和组织充血、渗出、变性、坏死等病理性改变。

2.3 质量控制和稳定性考察

2.3.1 质量控制:薄层中大黄、薄荷脑的斑点清晰,分离度好、专属性强;梔子苷的进样量在5.46~81.9 $\mu\text{g/ml}$ 时与峰面积积分值呈良好线性关系($r = 0.9998$),平均回收率为98.38%,RSD=1.53%($n = 6$)。含量测定方法简单,专属性强,精密度和重复性高,同时稳定性能好。回收率为98.38%,可作为中药退黄外洗液的定量控制指标。

2.3.2 稳定性考察:通过对新生儿退黄中药外洗液质量进行6个月初步稳定性试验和6个月加速稳定性试验,均显示该药

胆红素 $> 205 \mu\text{mol/L}$ 时即转蓝光治疗。

1.6 统计学处理 采用SPSS 10.0软件进行统计分析,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,重复测量资料用方差分析;计数资料用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床干预效果 治疗前、治疗后24h、48h及72h,两组经皮胆红素水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后72h,实验组血清总胆红素、间接胆红素低于对照组($P < 0.05$),而直接胆红素水平则两组近似($P > 0.05$),见表1。两组临床观察黄疸出现时间:实验组为(55.01 \pm 1478)h,对照组为(51.3 \pm 12.56)h,差异无统计学意义($t = 1.498, P = 0.134$),但实验组相对时间推迟近4h;实验组治疗期间因高胆红素血症需进行光疗4例(10.0%),而对对照组需进行光疗11例(27.5%),两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.02, P < 0.05$)。

在室温、湿度60%~90%和正常光照条件下保存24个月,其性状、鉴别、检查、含量测定等考察项目均符合规定,表明本品在临床用药的包装条件下有良好的环境适应性。

3 讨论

新生儿退黄中药外洗液的处方来源于我院吴曙粤主任医师的经验方,为更好开发使用该药物,探讨退黄外洗液的早期干预黄疸的效果、皮肤用药安全性以及质量控制等问题,我们依据新药制剂的审批条件进行了相关的实验研究。

在干预新生儿黄疸的临床研究中,实验组药浴后3d新生儿血清总胆红素及间接胆红素值均低于对照组($P < 0.05$),直接胆红素两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);经皮胆红素监测结果显示,胆红素平均增加值实验组明显低于对照组($P < 0.05$),显示中药外洗可有效控制新生儿黄疸的加深;临床观察黄疸出现时间实验组比对照组推迟约4h;实验组因高胆红素血症进行光疗的患儿比例明显减少,说明病理性黄疸的发生率低于对照组。表明新生儿退黄中药外洗液对正常健康新生儿进行早期干预效果优于口服或注射中药退黄剂及肝酶诱导剂等西药预防新生儿黄疸。

为更好探讨用药的安全性,按照2005年国家食品药品监督管理局编《中药、天然药物研究技术指导原则》有关安全性试验项目及要要求,采用高于或与临床用药相同的剂量进行了皮肤急性毒性试验、皮肤过敏性、皮肤刺激性试验等研究。结果表明新生儿退黄中药外洗液皮肤给药无明显毒性反应,无皮肤刺激性、无过敏性,符合临床要求,显示局部或全身用药是安全的。

在药液的质量控制中,因处方中茵陈、栀子、柴胡、郁金等因斑点拖尾或不清晰,故不能作为定性指标。而大黄及薄荷脑的薄层鉴别专属性强、方法简单,可作为制剂定性鉴别的依据。而栀子苷的进样量在5.46~81.9 μg/ml范围内与峰面积积分值呈良好线性关系($r=0.9998$),平均回收率为98.38%,RSD=1.53% ($n=6$),精密度和重复性高,故可作为本品的定量控制指标。

药液在室温、湿度60%~90%和正常光照条件下保存6个月,其性状、鉴别、检查、含量测定等考察项目均符合规定,初步稳定性试验和加速稳定性试验结果均提示本品2年内稳定。

综上所述,新生儿退黄中药外洗液的研究已完成了临床干预治疗、用药皮肤安全性、质量控制、稳定性实验和经济学分析及护理观察等研究。该中药外洗液使用简单、安全性好,适合医院的轻症新生儿黄疸外用和居家的新生儿黄疸使用,值得大力的推广。

参 考 文 献

- [1] 高桂娥,吴曙粤. 新生儿黄疸的中医药治疗概况[J]. 广西医学, 2007,29(11):1 732-1 734.
- [2] 张素玲,顾卫,贺慧蕾,等. 退黄洗液治疗新生儿黄疸的临床研

究[J]. 实用医学杂志,2005,21(9):983-985.

- [3] 吴曙粤,高桂娥,王利民,等. 新生儿退黄中药外洗液的临床效果观察[J]. 广西医学,2005,27(12):2 014.
- [4] 高桂娥,吴曙粤,黄仕孙,等. 新生儿退黄中药外洗液的制备及临床疗效观察[J]. 中成药,2006,28(11):10 005-10 006.
- [5] 黄仕孙,王艳宁,高桂娥,等. 中药退黄外洗液薄层鉴别的探讨[J]. 云南中医中药杂志,2009,30(8):46-49.
- [6] 黄仕孙,王艳宁,高桂娥,等. 退黄外洗液皮肤给药过敏性实验研究[J]. 中国药房,2007,18(30):2 327-2 329.
- [7] 黄仕孙,高桂娥,吴曙粤,等. 中药退黄外洗液皮肤给药刺激性试验[J]. 儿科药理学杂志,2008,14(1):23-25.
- [8] 王利民,吴曙粤,黄春兰,等. 新生儿退黄中药外洗液早期干预新生儿黄疸的疗效[J]. 实用儿科临床杂志,2006,21(14):944-945.
- [9] 黄仕孙,王艳宁,吴曙粤,等. 中药退黄外洗液皮肤急性毒性实验研究[J]. 广西中医药,2009,32(5):47-49.
- [10] 吴曙粤,王艳宁,王利民,等. 3种方案干预治疗新生儿黄疸的成本-效果分析[J]. 中国药房,2008,19(35):2 721-2 723.
- [11] 李翠玲,黄春兰,王利民,等. 中药外洗液干预新生儿黄疸的护理研究[J]. 广西医学,2007,29(12):1 732-1 734.
- [12] 国家食品药品监督管理局编. 中药、天然药物研究技术指导原则[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:100.

(收稿日期:2009-09-10 修回日期:2009-10-13)

背驮式肝移植术中再灌注综合症的预防策略[▲]

梁 宁 黄中华 秦丹丹 张庆敏 张学刚

(广西壮族自治区人民医院麻醉科,南宁市 530021)

【摘要】 目的 观察综合处理及适当应用血管活性药物等策略对改良背驮式肝移植术供肝再灌注损伤的保护作用,以预防术中再灌注综合症(PRS)的发生,提高肝移植术患者的安全性。**方法** 21例终末期肝病患者在气管内插管静吸复合麻醉下行改良背驮式肝移植术。均在颈内静脉放置漂浮导管,围术期给予扩容、纠酸、保温、补钙等综合处理及合理应用血管活性药物。记录麻醉前,无肝期前5 min,无肝期即时,无肝期10 min、30 min,新肝期即时,新肝期10 min、30 min、60 min,术毕时的MAP、HR、CVP、PAP及患者咽温、尿量、血气分析、电解质、血糖的变化。**结果** 围术期血流动力学基本稳定;无肝早期(门静脉阻断5 min内)和新肝早期(门静脉开放后5 min内)的MAP、CVP、PAV较无肝前期、麻醉前轻度降低,HR轻度增快;新肝期MAP、HR恢复到无肝前期水平;生化、血气分析在正常范围,血钙偏低;围术期血糖有渐升高趋势,但未超过10 mmol/L,未采取特殊处理;21例患者均未出现PRS。**结论** 改良背驮式肝移植术中门静脉开放前给予扩容、纠酸、保温、补钙等综合处理以及适量应用血管活性药等策略可预防再PRS的发生。

【关键词】 背驮式肝移植术;血流动力学;再灌注综合症;预防

【中图分类号】 R 614.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2009)12-1759-04

Strategies for Prevention of Post-reperfusion Syndrome in Orthotopic Liver Transplantation

LIANG Ning, HUANG Zhong-hua, QIN Dan-dan, ZHANG Qing-min, ZHANG Xue-gang

(Department of Anaesthesia, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China)

【Abstract】 Objective To investigate the preventive effect of comprehensive treatment and the use of vasoactive agents on post-reperfusion syndrome in patients undergoing orthotopic liver transplantation in order to avoiding post reperfusion syndrome. **Methods** 21 patients who received orthotopic liver transplantation were given comprehensive treatment (including fluid supplementation, anti-acidosis, warming

▲基金项目:广西科学基金(桂科回0731010)

作者简介:梁宁(1960~),女,在职研究生学历,麻醉主任医师、麻醉科副主任。研究方向:肝移植麻醉、危重病麻醉。