

· 论 著 ·

血必净注射液和丹参注射液治疗兔肢体缺血再灌注损伤的比较研究*

张 良,代 维,高志明,周继红[△],刘大维

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所四室/创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室,重庆 400042)

摘要:目的 研究血必净注射液及丹参注射液对兔肢体缺血再灌注损伤治疗效果和机制的差异。方法 30 只新西兰大耳兔分为对照组、血必净组和丹参组,每组 10 只。采用 Crinnion 等的兔下肢缺血再灌注损伤模型,各组于恢复血流后给予相应治疗;对照组给予生理盐水 10 mL,血必净组和丹参组分别给予 4 mL/kg 血必净注射液和 2 mL/kg 丹参注射液,并加生理盐水至 10 mL,静脉输注。再灌注前和再灌注后的 1、2、4 h 分别采集静脉血测定活化部分凝血酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、国际标准比率(PT-INR)、凝血酶原时间(PT)、清蛋白(ALB)、血清乳酸脱氢酶(LDH)、血清肌酸激酶(CK)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)。结果 血必净组 APTT 再灌注后 1、4 h 及丹参组缺血再灌注后 4 h 较对照组有明显改善($P < 0.05$);血必净组 PT 缺血再灌注后较缺血再灌注前明显延长($P < 0.05$);血必净组、丹参组缺血再灌注后 4 h FIB 含量较缺血再灌注前有显著增高($P < 0.05$);血必净组缺血再灌注后 LDH、CK 含量显著低于对照组($P < 0.05$);血必净组缺血再灌注后 2 h 及丹参组缺血再灌注后 1、2 h MDA 含量显著低于对照组($P < 0.05$);血必净组缺血再灌注后 1~4 h 及丹参组缺血再灌注后 2 h SOD 活性显著高于对照组($P < 0.05$)。结论 血必净注射液和丹参注射液均可通过调节机体凝血功能、抗自由基等作用来减轻肢体缺血再灌注损伤;血必净注射液较丹参注射液能更好地减轻肌组织损伤。

关键词:兔;四肢;再灌注损伤;丹参注射液;血必净注射液

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.31.002

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)31-3724-04

Comparison of the effects between the Xuebijing and the Danshen injection on ischemic-reperfusion injury of rabbit limb*

Zhang Liang, Dai Wei, Gao Zhiming, Zhou Jihong[△], Liu Dawei

(Institute of Field Surgery Research Four Chamber, State Key Laboratory of Trauma/Burns and Combined Injury Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: **Objective** To study and compare the effects and mechanisms between the Xuebijing injection and Danshen injection on ischemic-reperfusion injury of rabbit limb. **Methods** 30 New Zealand rabbits were randomly divided into control group, Xuebijing group and Danshen group, with 10 in each group. The Crinnion model of ischemic-reperfusion injury of rabbit limb was used. Each group was treated correspondingly after the blood flow was restored. Xuebijing group and Danshen group were treated with 4 mL/kg Xuebijing injection 2 mL/kg Danshen injection in saline with 10 mL total volume. Control group was treated with 10 mL saline. Before releasing clip and 1 h, 2 h and 4 h after reperfusion, the blood samples were collected for detecting clotting function (APTT, FIB, PT-INR, PT), biochemistry items (ALB, LDH, CK), MDA level and SOD level. **Results** Compared with control group, the APTT of Xuebijing group in 1 h and 2 h and Danshen group in 4 h after reperfusion improved significantly ($P < 0.05$). The PT of Xuebijing group after reperfusion extended significantly compared with the PT before reperfusion ($P < 0.05$). The FIB level of Xuebijing group and Danshen group in 4 h after reperfusion was much higher than before ($P < 0.05$). The LDH and CK level of Xuebijing group after reperfusion was much lower than that of control group ($P < 0.05$). The MDA level of Xuebijing group in 2 h and Danshen group in 1 h, 2 h after reperfusion was much lower than that of control group ($P < 0.05$). The SOD activity of Xuebijing group in 1-4 h and Danshen group in 2 h after reperfusion was much higher than that of control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xuebijing injection and Danshen injection have the relieving effect on the limb ischemic-reperfusion injury by adjusting clotting function and decreasing free oxygen radicals. In terms of relieving the injury of muscle tissue, the effect of Xuebijing injection might be better than Danshen.

Key words: rabbits; extremities; reperfusion injury; Danshen injection; Xuebijing injection

缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)是指随着血流的恢复,在随后的一定时间内组织损伤不仅不减轻反而逐渐加重的现象。肢体 IRI 在创伤外科中经常遇到,如断肢(指)再植恢复供血后、四肢骨折手术去除止血带后、周围神经

挤压伤等。已有研究表明丹参注射液、血必净注射液等中药制剂对肢体 IRI 均有一定保护作用^[1-3]。虽然丹参注射液和血必净注射液均为中医药产品,但在组成成分和药效上有明显的不同。为了研究血必净注射液及丹参注射液对 IRI 的治疗作用

* 基金资助:全军“十二·五”重大课题资助项目(AWS11J008)。

作者简介:张良(1977~),实验师,硕士,主要从事战创伤发生机制、救治理论以及交通医学等方面的实验研究工作。△ 通讯作者,E-mail:traumazjh@126.com。

与机制的差异,以有助于更好地指导临床用药,作者采用兔下肢 IRI 模型进行以下研究。

1 材料与方 法

1.1 动物模型及分组 新西兰大耳兔 30 只,体质量(2.30±0.17)kg,雌雄不拘,分为对照组、血必净组和丹参组,每组 10 只,术前 12 h 禁食。采用 200 g/L 乌拉坦 5 mL/kg 耳缘静脉注射麻醉。于左股三角处暴露左股静脉,置入 22# 静脉留置针,肝素封管,用于采集血样本。

参照 Crinnion 等^[4]的方法建立肢体 IRI 动物模型:于右股三角处暴露右股动、静脉,分离股神经,用微血管夹夹闭股动、静脉。然后用缝线沿腹股沟环扎肢体,阻断侧支循环,造成肢体完全缺血。4 h 后松开缝线及血管夹,恢复股动、静脉血流。恢复血流后对照组给予 10 mL 生理盐水;血必净组按每公斤体质量抽取 4 mL 血必净注射液(红日药业),用生理盐水配至 10 mL,静脉推注;丹参组按每公斤体质量抽取 2 mL 丹参注射液(正大青春宝有限公司),用生理盐水配至 10 mL,静脉推注。

1.2 样本采集及观察指标 麻醉后 30 min 及松开血管夹后 1、2、4 h,4 个时相点采取静脉血样本 6 mL。用于测定凝血功能项目:活化部分凝血酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、国际标准比率(PT-INR)、凝血酶原时间(PT);生化项目:清蛋白(ALB)、血清乳酸脱氢酶(LDH)、血清肌酸激酶(CK);丙二醛(MDA);超氧化物歧化酶(SOD)含量。6 h 后放血活杀,取右侧股直肌标本,进行组织病理切片(HE 染色)观察。凝血功能、生化项目由大坪医院野外科研究所检验科专人单盲检测完成;MDA、SOD 含量采用碧云天公司试剂盒在美国 Gene 公司自动酶标仪上测定。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 13.0 统计软件,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间和各时间点间进行独立样本 *t* 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 凝血功能变化 对照组缺血再灌注后静脉血 APTT 逐渐增加,2 h 和 4 h 时明显高于缺血再灌注前(*P*<0.01),4 h 时达到缺血再灌注前的 149.5%。血必净组、丹参组缺血再灌注后 APTT 值低于对照组,最高值均出现在 2 h,且显著高于缺

血再灌注前(*P*<0.05);血必净组再灌注后 1、4 h 显著低于对照组(*P*<0.05)。血必净组与丹参组之间差异无统计学意义(*P*>0.05)。对照组 FIB 在缺血再灌注前、后变化差异无统计学意义(*P*>0.05)。血必净组、丹参组缺血再灌注后 4 h FIB 含量均显著高于缺血再灌注前(*P*<0.05);血必净组、丹参组与对照组比较,以及血必净组与丹参组比较,各时相点差异均无统计学意义(*P*>0.05)。

对照组和血必净组缺血再灌注后 2 h,丹参组缺血再灌注后 1 h PT-INR 分别达到最高峰值,其中以血必净组最高 0.93±0.05。对照组、丹参组缺血再灌注前、后与差异无统计学意义(*P*>0.05)。缺血再灌注后 2 h 各组 PT 最高,其中血必净组最高(11.44±0.57)s。对照组、丹参组缺血再灌注前、后 PT 差异无统计学意义(*P*>0.05)。血必净组缺血再灌注后 2、4 h 显著高于缺血再灌注前(*P*<0.05)。3 组间差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

2.2 静脉血生化项目检测 各组动物在缺血再灌注后,ALB 呈逐渐下降趋势,均在缺血再灌注后 4 h 达到最低值,且显著低于缺血再灌注前(*P*<0.01)。对照组、丹参组缺血再灌注后 1、2、4 h 均显著低于缺血再灌注前(*P*<0.05);血必净组缺血再灌注后 1 h 与缺血再灌注前差异无统计学意义(*P*>0.05),2、4 h 显著低于缺血再灌注前(*P*<0.05)。丹参组缺血再灌注后 4 h ALB 含量显著低于血必净组(*P*<0.05)。各组动物缺血再灌注后 LDH 含量较缺血再灌注前有显著的提高(*P*<0.01),并在缺血再灌注后 2 h 达到高峰,随后有所下降;2 h 时对照组 LDH 含量最高(434.86±26.62)U/L,显著高于血必净组(*P*<0.01),与丹参组差异无统计学意义(*P*>0.05)。血必净组缺血再灌注后 1~4 h LDH 含量均显著低于对照组和丹参组(*P*<0.05)。各组缺血再灌注后的 CK 含量均显著高于缺血再灌注前(*P*<0.01),并在缺血再灌注后 2 h 达到高峰,缺血再灌注后 4 h 有所下降;再灌注 2 h 对照组 CK 含量最高(3 755.51±493.39)U/L,但与血必净组和丹参组的差异无统计学意义(*P*>0.05)。血必净组再灌注 1、4 h 的 CK 含量显著低于对照组(*P*<0.05);再灌注 4 h 的 CK 含量显著低于丹参组(*P*<0.05),见表 2。

表 1 各组凝血功能指标变化($\bar{x} \pm s, n=10$)

| 项目 | 组别 | 再灌注前 | 再灌注后 1 h | 再灌注后 2 h | 再灌注后 4 h |
|----------|------|------------|-------------|-------------|-------------|
| APTT(s) | 对照组 | 26.95±3.76 | 30.41±3.80 | 36.90±9.10 | 40.30±12.78 |
| | 血必净组 | 25.46±4.59 | 24.82±2.38 | 32.68±6.84 | 25.20±4.79 |
| | 丹参组 | 23.95±9.51 | 28.23±15.75 | 33.63±21.08 | 29.01±12.91 |
| FIB(g/L) | 对照组 | 3.83±0.54 | 3.89±0.65 | 3.69±0.42 | 3.89±0.70 |
| | 血必净组 | 3.40±0.48 | 3.41±0.38 | 3.42±0.45 | 3.85±0.59 |
| | 丹参组 | 3.52±0.51 | 3.83±0.42 | 3.83±0.35 | 3.98±0.37 |
| PT-INR | 对照组 | 0.89±0.05 | 0.88±0.04 | 0.91±0.04 | 0.88±0.03 |
| | 血必净组 | 0.87±0.03 | 0.86±0.02 | 0.93±0.05 | 0.89±0.03 |
| | 丹参组 | 0.85±0.03 | 0.86±0.06 | 0.83±0.06 | 0.82±0.07 |
| PT(s) | 对照组 | 10.82±0.73 | 10.55±0.59 | 11.02±0.58 | 10.70±0.50 |
| | 血必净组 | 10.43±0.34 | 10.42±0.36 | 11.44±0.74 | 10.86±0.40 |
| | 丹参组 | 9.88±0.41 | 10.29±0.76 | 10.34±0.77 | 9.57±0.98 |

表 2 各组静脉血生化项目比较($\bar{x}\pm s, n=10$)

| 项目 | 组别 | 再灌注前 | 再灌注后 1 h | 再灌注后 2 h | 再灌注后 4 h |
|----------|------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| ALB(g/L) | 对照组 | 14.38±1.22 | 12.87±1.15 | 12.09±1.47 | 11.95±1.27 |
| | 血必净组 | 15.36±2.17 | 13.64±1.90 | 13.00±1.70 | 12.81±1.45 |
| | 丹参组 | 14.61±1.35 | 12.70±0.82 | 12.08±0.98 | 11.47±0.89 |
| LDH(U/L) | 对照组 | 119.27±12.78 | 398.51±27.12 | 434.86±26.62 | 367.29±29.73 |
| | 血必净组 | 116.50±11.63 | 306.46±45.16 | 331.51±43.67 | 314.88±48.44 |
| | 丹参组 | 107.02±14.26 | 349.57±38.14 | 367.97±26.80 | 353.56±46.38 |
| CK(U/L) | 对照组 | 1 658.34±110.46 | 3 621.59±314.27 | 3 755.51±493.39 | 3 337.91±326.98 |
| | 血必净组 | 1 674.75±130.56 | 3 324.00±217.28 | 3 429.92±274.80 | 3 041.92±253.77 |
| | 丹参组 | 1 668.88±223.21 | 3 490.91±288.59 | 3 660.83±252.48 | 3 331.25±342.55 |

表 3 各组静脉血 MDA 和 SOD 变化($\bar{x}\pm s, n=10$)

| 项目 | 组别 | 再灌注前 | 再灌注后 1 h | 再灌注后 2 h | 再灌注后 4 h |
|--------------------------|------|------------|------------|------------|------------|
| MDA($\mu\text{mol/L}$) | 对照组 | 31.16±0.71 | 34.15±2.26 | 33.84±2.61 | 32.05±2.41 |
| | 血必净组 | 31.19±1.02 | 32.77±1.91 | 31.65±1.57 | 30.80±1.26 |
| | 丹参组 | 30.89±1.31 | 32.13±0.91 | 31.72±1.01 | 31.21±0.77 |
| SOD(NU/mL) | 对照组 | 38.32±2.62 | 49.85±3.70 | 53.21±5.61 | 63.32±4.87 |
| | 血必净组 | 38.09±2.34 | 58.61±5.74 | 66.93±4.96 | 57.21±5.83 |
| | 丹参组 | 38.42±2.39 | 56.67±1.96 | 63.31±1.70 | 56.42±2.93 |

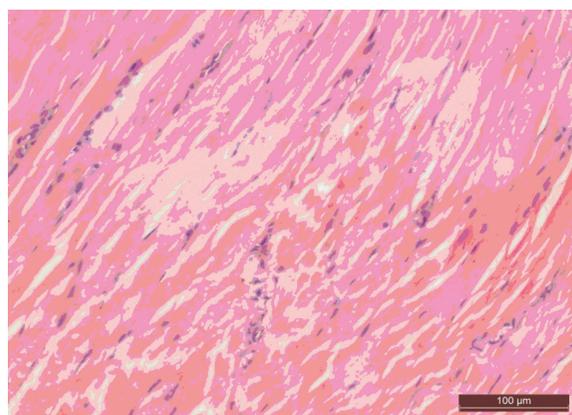


图 1 对照组缺血再灌注后 6 h(HE×20)

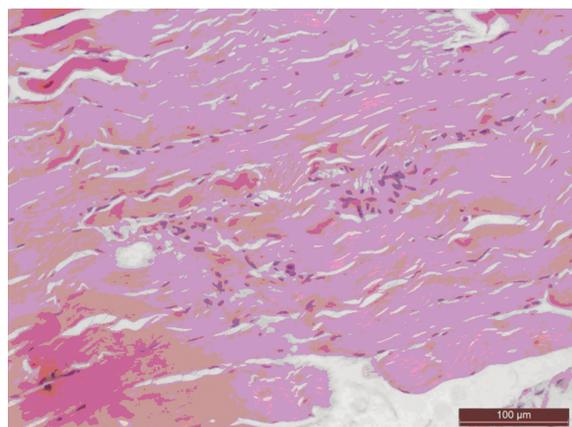


图 2 血必净组缺血再灌注后 6 h(HE×20)

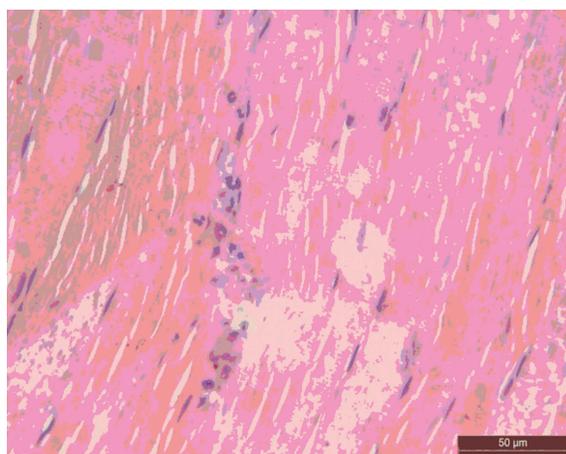


图 3 丹参组缺血再灌注后 6 h(HE×40)

注后 1 h 最高,且显著高于缺血再灌注前($P<0.05$)。1 h 后,MDA 含量逐渐下降,仅对照组 2 h 非常显著高于缺血再灌注前($P<0.01$)。血必净组 2 h 时,丹参组 1、2 h 时 MDA 含量显著低于对照组($P<0.05$)。血必净组、丹参组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。各组缺血再灌注后 SOD 活性均高于缺血再灌注前,差异有统计学意义($P<0.01$)。缺血再灌注 4 h 对照组活性最高(63.32 ± 4.87) NU/mL;血必净组、丹参组缺血再灌注后 2 h 活性最高,血必净组缺血再灌注后 1、2 h 活性均显著高于对照组($P<0.01$),缺血再灌注后 4 h 活性均显著低于对照组($P<0.05$);丹参组缺血再灌注后 2 h SOD 活性显著高于对照组($P<0.01$)。血必净组、丹参组间差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.3 静脉血 MDA 和 SOD 变化 各组 MDA 含量在缺血再灌

2.4 组织病理观察 缺血再灌注后 6 h,对照组组织切片中白

细胞浸润明显,肌纤维肿胀,且伴有大片肌纤维坏死,见图 1。血必净组少量白细胞浸润,肌纤维肿胀、变性,肌坏死不明显,见图 2。丹参组有白细胞浸润,肌纤维肿胀,伴小灶性肌坏死,见图 3。

3 讨 论

肢体 IRI 是临床常见问题,肢体缺血再灌注可导致组织水肿、筋膜间隔综合征、肌纤维挛缩等,严重影响肢体功能恢复,甚至可能造成更为严重的后果。中医中药在很多疑难重症的治疗中有着很好的效果,如丹参注射液、血必净注射液等中药制剂已被证实对肢体 IRI 有一定保护作用^[1-3]。一般认为丹参对肢体 IRI 的保护作用机制是通过抑制氧自由基的产生及中性粒细胞的浸润,减轻组织炎症反应,改善微循环,减少血中过氧化脂质的生成而发挥作用^[1-2]。血必净注射液是由中药红花、赤芍、川芎、丹参、当归等是提取的中药制剂,临床上常用于由感染(脓毒症)、严重创伤和烧伤等引起的多器官功能障碍综合征的器官功能受损期及衰竭的救治,在临床治疗中证实其有着的良好治疗效果,也有文献证实血必净能有效控制炎症介质、改善凝血功能等,以及抑制心肌细胞钙超载,减轻心肌损伤等作用^[5-8]。为此,本研究通过对比研究,研究二者在治疗肢体 IRI 方面的作用特点、作用机制差异,以期为临床救治决策提供的理论依据和指导。

本实验发现,血必净、丹参注射液对动物肢体缺血再灌注后的凝血功能有一定的调节作用。具体表现在:血必净组缺血再灌注后 1、4 h 及丹参组缺血再灌注后 4 h 的 APTT 延长情况较对照组有明显改善($P < 0.05$);丹参组 PT-INR 缺血再灌注后 2 h 低于血必净组($P < 0.05$),缺血再灌注后 4 h 低于对照组($P < 0.05$);血必净组缺血再灌注后 PT 较缺血再灌注前有明显的延长($P < 0.05$)。另外,IRI 可造成红细胞膜膜磷脂分子过氧化损伤,引起红细胞膜流动性乃至整个细胞变形性明显恶化,严重时嵌顿于毛细血管导致微循环障碍,使组织缺血缺氧^[9]。而 FIB 能吸附于红细胞表面,遮蔽其表面电荷而降低红细胞间的静电斥力,使红细胞聚集性增加^[10]。血必净组、丹参组缺血再灌注后 4 h FIB 含量较缺血再灌注前有显著增高($P < 0.05$),提示它们可能有助于缺血再灌注后对凝血功能的维护和改善,有助于改善微循环障碍。血必净注射液与丹参注射液均能在肢体 IRI 后通过改善 APTT、提高 FIB 含量来改善凝血功能,血必净较丹参注射液能更快缩短 APTT。

肢体缺血再灌注后,由于缺血再灌注组织细胞中会产生大量氧自由基,并释放出大量炎症递质如白细胞三烯 B4 和血栓素 A2、缓激肽、NO、内皮素等血管活性物质^[11]。这些均能使毛细血管内皮细胞受损、通透性增加,随着毛细血管的通透性增加,使血中小分子蛋白渗漏到组织间隙,导致血中 ALB 水平降低,组织细胞水肿^[12]。因此血中 ALB 降低的程度也间接反映了 IRI 的程度。本实验发现缺血再灌注后,3 组动物 ALB 含量均呈进行性下降,对照组、丹参组缺血再灌注后 1 h 即显著低于缺血再灌注前($P < 0.05$);血必净组缺血再灌注后 1 h 与缺血再灌注前差异不显著($P > 0.05$),血必净组缺血再灌注后 4 h ALB 含量显著高于丹参组($P < 0.05$)。提示血必净可能具有改善毛细血管通透性的作用,从而有效降低 ALB 渗漏速度,减少 ALB 渗漏,减轻组织细胞水肿。

正常肌细胞内富含 LDH、CK 等蛋白酶,细胞受损后,酶即

释放入血。通常血清中这些酶含量的高低可反映细胞损伤的程度,可作为反映肌细胞损伤严重程度的指标。血必净组缺血再灌注后 LDH、CK 含量显著低于对照组和丹参组($P < 0.05$),丹参组与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。提示血必净对 IRI 后的肌肉组织有一定的保护作用,而丹参注射液在减轻肌肉组织损伤方面与对照组相同。

氧自由基可使细胞膜迅速去极化,破坏膜功能,还可与细胞膜脂质反应生成脂质过氧化物(LPO)^[13]。MDA 和 SOD 是反映脂质过氧化程度的一对指标,MDA 为 LPO 的一种,可反映机体内脂质过氧化的程度,间接反映细胞损伤的程度。SOD 对机体的氧化和抗氧化平衡起着重要作用,此酶能清除超氧化物阴离子,防护细胞免受损伤,SOD 的测定能反映组织内自由基水平及脂质过氧化程度^[14]。本实验发现,血必净组缺血再灌注后 2 h 及丹参组再灌注后 1、2 h MDA 含量均显著低于对照组($P < 0.05$);血必净组再灌注后 1~4 h 及丹参组缺血再灌注后 2 h SOD 活性均显著高于对照组($P < 0.05$);血必净组与丹参组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。提示血必净注射液和丹参注射液均可减弱机体由自由基引发的脂质过氧化反应,减轻细胞损伤程度,增强清除自由的基能力。

综上所述,血必净注射液和丹参注射液对兔肢体 IRI 均有明显治疗效果,具体表现在都能够缩短 APTT、提高 FIB 含量,以此改善凝血功能和微循环障碍;都具有一定的抗自由基作用,减轻细胞损伤程度。但血必净注射液较丹参注射液能更快的缩短 APTT,并且在减少 ALB 渗出,减轻缺血再灌注后的肌肉组织损害等方面有更好的表现。

参考文献:

- [1] 赵利军,门秀丽,孔小燕,等.大鼠肢体缺血/再灌注后多器官水肿及丹参的预防作用[J].中国应用生理学杂志,2012,28(3):281-283.
- [2] 于蓉,岑瑛,刘小雪,等.丹参对兔肢体缺血再灌注损伤的影响[J].华西医学,2002,17(2):238-239.
- [3] 卫来燕,杨高潮,刘斐血.血必净对大鼠下肢缺血再灌注损伤的影响[J].中国医疗前沿,2011,6(1):16-17.
- [4] Crinnion JN, Homer-Vanniasinkam S, Parkin SM, et al. Role of neutrophil-endothelial adhesion in skeletal muscle reperfusion injury[J]. Br J Surg, 1996, 83(2):251-254.
- [5] 周国富,向小燕,吕志敏,等.血必净注射液治疗严重烧伤合并内毒素血症的临床疗效观察[J].重庆医学,2010,39(12):1525-1526.
- [6] 姚莉,周小妹,王汉明,等.血必净注射液对凝血功能障碍脓毒症患者的临床研究[J].中华全科医学,2011,9(7):1032-1034.
- [7] 张庆洋,孙建平.血必净对严重烧伤患者早期全身炎症反应的影响[J].中华烧伤杂志,2011,27(3):183-184.
- [8] 黄效模,郭军,周厚荣,等.血必净注射液对心肺复苏后大鼠心肌肌钙蛋白 T、心肌细胞 Ca^{2+} 水平的影响[J].重庆医学,2012,41(9):875-877.
- [9] Huang YM, Zhao H, Yu X, et al. Damaging mechanism of free radical to the membrane molecules of red blood cell [J]. Acta Biophys Sin, 1997, 13(2):315-323. (下转第 3731 页)

好。但是,选择成本-效益最佳方案,既要考虑经济性、有效性,也要考虑其安全性。近半个世纪换血疗法被广泛应用于临床,随着换血方法的改良,不良反应明显减少,但目前国外仍有多数临床工作者认为,换血疗法是一项高风险性的有创性操作^[16-19]。本研究中,换血疗法相关严重不良反应发生率为 9.0%(8/89),高于相关报道^[20],提示 ABE 患儿换血治疗风险较高,而 ME 组换血疗法相关严重不良反应发生率约为 SE 组的 2.4 倍,提示中重度 ABE 换血风险更高。

综上所述,对于轻度 ABE,换血疗法的有效率、成本效益较好,安全性尚可,可作为其抢救治疗首选。对于中重度 ABE 尤其是重度 ABE,换血疗法的有效率有限,风险较高,需权衡利弊,做好应急准备、谨慎操作、严密监护,减少严重不良反应发生。认识新生儿病理性黄疸的危害性,尽早光疗,避免或减轻 ABE,降低死亡-不良预后发生率,减少资源消耗和经济损失。

参考文献:

- [1] American academy of pediatrics subcommittee on hyperbilirubinemia. management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation[J]. *Pediatrics*, 2004,114(1):297-316.
- [2] Johnson L, Bhutani VK, Karp K, et al. Clinical report from the pilot USA kernicterus registry (1992 to 2004) [J]. *J Perinatol*, 2009,29(Suppl 1):25-45.
- [3] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2011.
- [4] 王宏隽,李宏. 高压氧干预新生儿缺氧缺血性脑病 1 年后发育商随访[J]. *中国临床康复*, 2003,7(7):1163-1163.
- [5] Suresh GK, Clark RE. Cost-effectiveness of strategies that are intended to prevent kernicterus in newborn infants [J]. *Pediatrics*, 2004,114(4):917-924.
- [6] 肖耿. PPP 汇率:人民币兑美元应为 2.6[J]. *经济展望*, 2006(1):69.
- [7] 俞善昌. 新生儿胆红素中毒性肝病发病机制的研究进展[J]. *临床儿科杂志*, 1997,15(1):3-5.
- [8] 毛健. 新生儿胆红素脑病发病机制与临床评价[J]. *中国小儿急救医学*, 2009,16(6):520-523.
- [9] Watchko JF. Identification of neonates at risk for hazardous hyperbilirubinemia:emerging clinical insights[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2009,56(3):671-687.

(上接第 3727 页)

- [10] 范里,刘世清. 骨骼肌缺血再灌注损伤后血液流变性及微循环变化[J]. *微循环学杂志*, 1999,9(1):13-15.
- [11] Mocuthan HJ. Xanthine oxidase-derived H₂O₂ contributes to reperfusion injury of ischemic skeletal muscle [J]. *Am J Physio*, 1990,258:H14-H15.
- [12] 刘煜敏,徐仁. 兴奋性氨基酸、氧自由基与缺血再灌注损伤关系的实验观察[J]. *卒中与神经疾病*, 2000,7(2):98-99.
- [13] Korompilias AV, Chen LE, Seaber AV, et al. Studies of

- [10] Bhutani VK, Johnson LH, Jeffrey MM, et al. Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches[J]. *J Perinatol*, 2004,24(10):650-662.
- [11] Hulzebos CV, van IDE, Bos AF, et al. Usefulness of the bilirubin/albumin ratio for predicting bilirubin-induced neurotoxicity in premature infants[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2008,93(5):384-388.
- [12] 刘新晖,李贵南,胡月圆,等. 胆红素脑病与胆红素/血浆白蛋白比值关系探讨[J]. *中国新生儿科杂志*, 2011,26(5):322-324.
- [13] Weng YH, Chiu YW. Spectrum and outcome analysis of marked neonatal hyperbilirubinemia with blood group incompatibility[J]. *Chang Gung Med J*, 2009,32(4):400-408.
- [14] Gamaleldin R, Iskander I, Seoud I, et al. Risk factors for neurotoxicity in newborns with severe neonatal hyperbilirubinemia[J]. *Pediatrics*, 2011,128(4):925-931.
- [15] Mukhopadhyay K, Chowdhary G, Singh P, et al. Neurodevelopmental outcome of acute bilirubin encephalopathy [J]. *J Trop Pediatr*, 2010,56(5):333-336.
- [16] Steiner LA, Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, et al. A decline in the frequency of neonatal exchange transfusions and its effect on exchange-related morbidity and mortality[J]. *Pediatrics*, 2007,120(1):27-32.
- [17] Milligan DW. Failure of autoregulation and intraventricular haemorrhage in preterm infants [J]. *Lancet*, 1980,1(8174):896-898.
- [18] Patra K, Storfer-Isser A, Siner B, et al. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s [J]. *J Pediatr*, 2004,144(5):626-631.
- [19] Salas AA, Mazzi E. Exchange transfusion in infants with extreme hyperbilirubinemia: an experience from a developing country[J]. *Acta Pediatr*, 2008,97(6):754-758.
- [20] Badiie Z. Exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinemia: experience in Isfahan, Iran [J]. *Singapore Med J*, 2007,48(5):421-423.

(收稿日期:2013-06-12 修回日期:2013-07-22)

ischemia-reperfusion injury in skeletal muscle; efficacy of 21-aminosteroids on microcirculation and muscle contraction after an extended period of warm ischemia[J]. *J Orthop Res*, 1997,15(4):512-514.

- [14] Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation tissue injury[J]. *Free Radic Biol Med*, 1990,9(6):515-540.

(收稿日期:2013-06-20 修回日期:2013-07-29)