

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.24.009
文章编号: 1005-8982(2020)24-0046-05

综述

中药对新生儿黄疸血清胆红素水平的影响*

农小欣¹, 苏晓文¹, 符燕青¹, 陈美岑¹, 段桂姣¹, 吕艳杭¹, 王振常²

(1. 广西中医药大学研究生院, 广西 南宁 530222; 2. 广西国际壮医医院 脾胃肝病科, 广西 南宁 530201)

摘要: 新生儿黄疸是新生儿出生后最常出现的临床症状之一, 临床上常用血清胆红素水平的高低来评估患儿的黄疸程度, 在出生后24 d出现黄疸的婴儿, 尤其是由于溶血引起的黄疸, 有发展为急性和慢性胆红素脑病的风险。现代研究表明, 中医治疗新生儿黄疸具有较好的临床疗效, 并且中药可通过调节胆红素代谢、调控胆汁酸合成与转运、抑制免疫与炎症反应、影响肝脏胶原形成等多个途径发挥治疗新生儿黄疸的作用。

关键词: 中草药; 婴幼儿; 黄疸

中图分类号: R722.1

文献标识码: A

Effect of traditional Chinese medicine on the level of serum bilirubin in neonatal jaundice*

Xiao-xin Nong¹, Xiao-wen Su¹, Yan-qing Fu¹, Mei-cen Chen¹,
Gui-jiao Duan¹, Yan-hang Lü¹, Zhen-chang Wang²

(1. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530222, China;
2. Department of Spleen, Stomach and Liver Disease, Guangxi International
Zhuang Medical Hospital, Nanning, Guangxi 530201, China)

Abstract: Neonatal jaundice is one of the most common clinical symptoms of newborns. The level of serum bilirubin is commonly used to evaluate the degree of jaundice in children. Infants with jaundice, especially that caused by hemolysis within 24 days after birth, are at risk of developing acute and chronic bilirubin encephalopathy. Modern research shows that traditional Chinese medicine has good clinical efficacy in the treatment of neonatal jaundice, and traditional Chinese medicine can play a role in the treatment of neonatal jaundice by regulating bilirubin metabolism and bile acid synthesis and transport, inhibiting immune and inflammatory reactions, affecting liver collagen formation and other mechanisms.

Keywords: traditional Chinese medicine; neonatal jaundice; serum bilirubin level; influence

新生儿黄疸是临床常见病, 有生理性和病理性之分。生理性黄疸可自愈, 病理性黄疸需及时干预以防止胆红素脑病的发生。2019年《新生儿黄疸规范化用药指导专家建议》^[1]提出: 根据美国儿科学会指南的小时胆红素列线图上的划分标准, 在胆红素值未达

到光疗标准时, 开始给予药物干预, 必要时开始光疗; 在光疗时也可同时服用药物以促进胆红素的排泄。在此背景下, 中药治疗新生儿黄疸成为研究热点, 且在临床及实验中取得一定成果, 因此本文就中药对新生儿黄疸血清胆红素水平影响的相关研究进行综述。

收稿日期: 2020-06-23

* 基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金(No: GJJ16018); 广西医疗卫生适宜技术项目(No: S01676)

[通信作者] 王振常, E-mail: wangzhenchang924@163.com; Tel: 13877108005

1 新生儿黄疸与血清胆红素

1.1 新生儿黄疸

新生儿黄疸也称新生儿高胆红素血症,是因为各种因素致使血中胆红素偏高,皮肤、黏膜和巩膜黄染为主症的常见疾病。生理性黄疸多为单纯胆红素代谢特点引起的暂时性黄疸,短时间内自行消退,症状较轻者无需特殊治疗;新生儿病理性黄疸除血清胆红素偏高外,还伴随精神不振、拒乳、大便颜色异常等症状^[2]。病理性黄疸按病因可分为溶血性黄疸、肝细胞性黄疸、阻塞性黄疸、母乳性黄疸等。关于母乳性黄疸的原因有许多假说,认为母乳性黄疸与母乳的成分和被哺乳患儿自身肝脏功能发育不全等情况有关。目前认为,母乳性黄疸的发病机制主要是母乳中的重要成分 β 葡萄糖醛酸酶使未结合胆红素排出减少,肝肠循环增加和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶活性异常^[3]。吴静^[4]通过对患儿病史、临床症状、体征及辅助检查等多个方面的观察,发现感染因素、围生因素及不明病因是导致新生儿病理性黄疸的重要因素,其中围生因素为首要因素。

祖国医学对新生儿黄疸的认识首载于《诸病源候论·胎疸候》,将其归于“胎黄病”的范围,曰“小儿在胎,其母脏气有热,熏蒸于胎,至生下小儿,体皆黄,谓之胎疸也^[5]。”《诸病源候论·胎疸候》对新生儿黄疸的主要中医病因、病机进行了清楚的阐释,为后代医家认识新生儿黄疸奠定了基础。

1.2 血清胆红素

血清胆红素水平的高低是临床医生用于评估新生儿黄疸严重程度的金指标。陈少军等^[6]研究发现,新生儿黄疸患儿血清白蛋白、尿胆红素、内皮素-1水平的高低与黄疸严重程度及肝功能相关,可评估患儿黄疸严重程度及有无核黄疸,为早期诊治提供有价值的参考依据。无论促使胆红素水平升高的潜在因素或时间为何,酸碱中毒或缺氧、体温过低、低蛋白血症和感染等因素都会提高循环中游离胆红素的水平,从而增加胆红素脑病的风险。因此,及早监测血清胆红素及相关检验至关重要。徐军妮等^[7]在皮胆红素仪检测的基础上将患儿按数值高低分组,通过对不同临床特征黄疸新生儿的血清胆红素及肝功能进行评估,发现新生儿黄疸程度随胆红素代谢异常程度变化,考虑为相关胆红素指标上升会加重肝脏细胞膜损伤,肝功能失代偿会对胆红素代谢造成严重影响。

2 中药对新生儿黄疸血清胆红素水平的影响

新生儿黄疸属于胎黄病的范畴,其发病机制涉及多个方面多种因素,在病因防治及退黄治疗方面,西医主要以蓝光照射治疗为主。胆红素的化学结构在体内呈内旋式结构,通过蓝光对机体照射所产生的能量在氧化和异构化作用下,可改变胆红素的结构,并转变成易随胆汁、尿液排出的水溶性代谢物,可使胆红素有效分解,达到快速退黄的目的^[8]。但其成本高,且光疗波长的选择、光疗的面积、光疗的强度、光疗的时间长短、连续或是间断光疗都需要针对临床个体情况来制订方案^[9],使用不当可引起皮疹、腹泻、视网膜损伤等不良反应。随着国家大力发展中医学,中医药在新生儿黄疸的治疗中受到广泛关注和大力推广,不仅单一外治疗法种类颇多,多种干预措施联合施治的综合疗法也体现出中医中药简、便、廉、验、安全的优势。

2.1 实验研究

张小路等^[10]给予新生大鼠不同剂量的茵陈蒿汤喂养,比较治疗后大鼠血清及脑组织中胆红素浓度。实验表明,茵陈蒿汤可能通过提高新生大鼠脑组织中钠钾ATP酶的活性,对新生大鼠高胆红素血症引起的能量代谢异常具有改善作用,升高血清神经元特异性烯醇化酶的表达,降低脑组织细胞凋亡数及凋亡基因的表达来降低胆红素浓度。吴海滨等^[11]给予黄疸湿热证大鼠模型类法尼醇X受体(FXR)激动剂GW4064和抑制剂,观察茵陈蒿注射液对FXR膜转运体胆盐输出泵(BSEP)蛋白及mRNA表达的影响,结果显示茵陈蒿注射液可以促进FXR蛋白和基因的表达,茵陈蒿注射液通过干预FXR上调BSEP表达来促进胆汁酸的分泌。由于BSEP是毛细胆管膜上主要的胆汁酸转运蛋白,具有转运各种结合型胆盐的特性,且BSEP作为FXR的直接靶基因,BSEP启动因子可经FXR激活而发挥作用;故茵陈蒿注射液可通过激活大鼠肝脏FXR来调控胆汁酸转运系统BSEP的表达以促进胆盐的转运,发挥利胆退黄作用。章晓侠^[12]研究表明,茵陈蒿提取物通过上调组成性雄烷受体的表达来增加胆红素尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶1A1(UGT1A1)和多药耐药相关蛋白2(MRP2)mRNA及蛋白的表达,从而发挥其退黄作用。

中药虎杖具有利胆退黄,清热解毒等功效,临床上主要用于治疗湿热黄疸、跌打损伤、妇人腹痛等疾病。其化学成分以二苯乙烯类、醌类化合物、黄酮类

等为主,具有抗菌、抗病毒、抗血小板聚集、抗氧化等药理作用^[13]。茵陈乃临床治疗黄疸常用药,茵陈中含有 6-二甲氧基香豆素、黄酮类和萜类化合物、绿原酸等物质,茵陈及其成分通过酶的催化作用改善糖类和脂类在肝脏的转运及代谢^[14]。研究显示,栀子胆汁淤积调控中有许多靶点和通路,其中,一氧化氮生物合成过程、活性氧代谢正调控过程和急性炎症反应是涉及胆汁淤积相关的 3 个信号传导过程^[15]。栀子水提物可通过核受体转录通路、细胞色素 P450 对外源性物质的代谢、血小板受体 VI 介导的激活级联和血小板活化这 4 个信号通路进行调控。实验表明栀子水提物可降低大鼠肝组织 ESR1 蛋白和 mRNA 的表达水平,增加过氧化物酶体增殖物激活受体 Y 和一氧化氮合酶等其他蛋白及 mRNA 表达水平,从而降低 α -萘基异硫氰酸盐 (ANIT) 诱导的胆汁淤积大鼠的血清胆红素、转氨酶等指标,发挥利胆退黄的作用。李颖等^[16]将古山龙和黄柏 2 种具有清热燥湿、解毒止痛作用的药物用于治疗由 ANIT 诱导的黄疸型肝炎模型小鼠,并对比两者保肝退黄效果。结果显示,古山龙和黄白两者均可缓解大鼠肝细胞、肝脏组织损伤程度,提升小鼠肝细胞超氧化物歧化酶。黄柏具有较好的清除机体内超氧化物阴离子作用,其保肝退黄机制可能是通过抗氧化作用以降低脂质过氧化程度,从而达到保护肝细胞的作用。

残黄片是由黄连、青黛等祛湿退黄中草药组成。吉木木巴图等^[17]利用分子技术发现残黄片 37 个成分与锁定的孕烷受体环氧合酶 -2、单胺氧化酶 A、诱导型一氧化氮合酶等 14 个靶点作用较强,可通过调节胆红素代谢、调控胆汁酸合成与转运、抑制免疫与炎症反应、影响肝脏胶原形成等多个途径治疗黄疸。其成分-靶点作用网络分析发现残黄片中穆坪马兜铃酰胺、氢化小檗碱、槲皮素、去甲氧基姜黄素、黄柏酮、姜黄素、黄麻甲苷、小檗浸碱、枳木酮及柚皮素共 10 个成分作用于 7 个以上靶点可能为其退黄的主要活性成分。肝脏 FXR 是胆汁成分的天然受体,可调节胆汁的形成和转运。残黄片通过激活肝脏 FXR mRNA 的表达,影响胆红素代谢酶 UGT1A1 和胆汁酸转运体 MRP2 mRNA 和蛋白表达来恢复肝脏对游离胆红素的代谢功能,有利于将胆汁酸排出,减少胆汁淤积,从而达到退黄的目的^[18]。

综上所述,中药可通过提高酶的活性,激活肝脏 FXR 来调控胆汁酸转运系统 BSEP 的表达,促进酶的

催化作用、氧化应激作用,影响信号通路等各种方式,以及调节胆红素代谢,调控胆汁酸合成与转运,抑制免疫与炎症反应,影响肝脏胶原形成等多个途径影响机体血清胆红素水平,从而达到治疗黄疸的目的。

2.2 临床研究

中药具有多靶点、多环节、多系统、多途径等复合作用的优势,并在新生儿黄疸临床治疗中得到广泛运用,具有安全性高、副作用小、临床治疗效果好等特点。

2.2.1 中药内服 炎症反应是新生儿病理性黄疸的重要作用机制,C 反应蛋白及白细胞介素 -6 等炎症因子均在新生儿黄疸的发病进展中发挥重要作用,而甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) 和转铁蛋白 (transferrin, TRF) 作为由肝脏主要合成的 2 种不同的蛋白,在新生儿黄疸及肿瘤发病时的表达不同^[19]。除此之外,新生儿高胆红素血症与新生儿胆红素生成相对较多、肝细胞对胆红素摄取能力不足、“肠肝循环”增加等新生儿胆红素代谢特点相关。因此,治疗新生儿黄疸的关键在于调节新生儿胆红素的代谢过程。苯巴比妥联合蓝光照射可治疗新生儿黄疸,巴比妥作为肝酶诱导剂能够诱导肝细胞微粒体生成葡萄糖醛基转移酶,促进葡萄糖醛酸结合胆红素及胆红素的排泄^[20]。茵栀黄口服液联合注射用还原型谷胱甘肽治疗新生儿黄疸能缩短患儿退黄和胎粪排空时间,降低患儿血清总胆红素、结合胆红素、丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶水平,且可调节患儿血清炎症因子水平,退黄、保肝疗效好^[21]。贾南等^[22]研究发现,茵栀黄口服液联合白蛋白可有效降低新生儿病理性黄疸胆红素水平,抑制其炎症反应,增强细胞免疫功能及改变 AFP、TRF 的表达,从而减轻黄疸症状。李静静^[23]用茵栀黄口服液联合蓝光照射治疗新生儿高胆红素血症患者 45 例,并观察记录临床疗效、住院时间、胆红素恢复时间、治疗前后总胆红素水平及不良反应。研究结果显示,茵栀黄口服液联合蓝光照射治疗可明显改善患者黄疸症状,总胆红素恢复正常,住院时间较单纯蓝光治疗的患者缩短,且无明显不良反应,体现了中药在治疗高胆红素血症上的优势^[23]。

2.2.2 外治法 由于新生患儿年幼,服用中药汤剂困难,且易发生呕吐、腹泻等不良反应,临床可利用新生儿皮肤薄,退黄药物易吸收渗透等特点开展外治法,包括擦浴、肚脐和穴位贴敷等多种形式,具有简单、

方便、价廉、疗效好的优势,同时可促进排便,使胆红素从粪便排出,在临床中被广泛应用^[24]。

小儿推拿在婴幼儿治疗中颇为常见,推拿可以疏通经络,促进气血运行,通过推拿按摩刺激体表穴位可起到治疗作用,因疗效佳、副作用少在临床治疗中得到广泛认可。杨秀杰^[25]通过补脾经、清大肠、清肝经、摩腹等推拿手法促进新生儿排便,加速体内胆红素排泄来减少肝肠循环,从而减轻新生儿黄疸症状。在辨证的基础上,以舒肝、利胆、健脾、清利湿热为法,针对阴黄、阳黄选取对应的穴位,通过刺激穴位及经络的应激作用治疗新生儿黄疸,改善患儿的临床症状,缩短恢复时间^[26]。

战国至秦汉年间《礼记·曲礼》中记载:“头有疮则淋,身有疮则浴。”即洗浴可治疗皮肤疾病;黄疸表现在表层,通过中药煎汤外洗可经毛窍、肌肤深入脏腑,直达病所。利用具有利胆退黄、清热祛湿药物中药熏洗可促进血液循环,同时还能促进新生儿肠蠕动,加快胎粪排出从而促进胆汁排泄,达到解毒、清热利胆、退黄的目的^[27]。李梅等^[28]在常规光疗基础上加用茵陈蒿汤加减外洗治疗湿热郁蒸型新生儿高胆红素血症,结果表明茵陈蒿汤加减外洗治疗湿热郁蒸型新生儿高胆红素血症临床效果确切,明显降低血清总胆红素水平,缩短患儿光疗及住院天数。邹祥阳等^[29]临床研究表明,茵陈蒿汤加减中药洗浴治疗新生儿高胆红素血症能有效促进胆红素排泄,降低胆红素及 β 葡萄糖醛酸酶,缩短黄疸消退时间,提高临床治疗有效率且能够降低腹泻、皮疹等副作用的发生率。

灌肠给药即药物在肠内保留一段时间使其充分吸收,可避免胃和小肠分泌物的稀释从而提高局部的药物浓度,因而获得理想的疗效。茵陈、虎杖、焦栀子水煎剂灌肠能有效降低患儿血清总胆红素,改善肝功能及减轻炎症反应,这与茵陈、虎杖、焦栀子均能加强胆汁的分泌与排泄作用有关^[30]。除此之外,母乳也是导致新生儿黄疸的原因之一,可能与母乳中孕-3 α 、20 β -二醇、 β 葡萄糖醛酸酶、自由脂肪酸等因素相关,治疗中暂停母乳喂养首当其冲;由于思想观念及新生儿的营养需求很多家长对暂停母乳喂养这一医嘱依从性较差。刘沁东等^[31]通过采取患者家属更易接受方式进行治疗,给予茵陈消疸汤灌肠退黄治疗,经治疗后患儿胆红素水平显著降低。

总之,无论是内服还是外用,在一般西医治疗基础上使用单味中药或中药复方治疗新生儿黄疸,安全

可靠,可降低血清胆红素水平,提高疗效,缩短光疗时间和住院时间,体现了中药在治疗高胆红素血症上的优势,值得临床广泛使用。

3 总结

综上所述,单味中药和中药复方制剂无论是单独使用或联合使用,在治疗新生儿黄疸方面均体现出中药简单、方便、价廉、疗效好、安全的优势。其相关机制可能与中药通过调节胆红素代谢、调控胆汁酸合成与转运、抑制免疫与炎症反应、影响肝脏胶原形成等多个途径影响机体胆红素水平有关。但目前可查阅文献大都停留在临床疗效观察上,缺乏大量前瞻性的实验研究及作用机制的研究,关于中药对新生儿黄疸血清胆红素水平的影响作用机制以及靶点的研究需进一步探讨。同时,目前研究对于治疗中何时运用中药进行干预并没有确切的说明,但随着高质量临床研究的开展以及疗效评价标准的制定,中药治疗逐步实现标准化、规范化,中药干预治疗新生儿黄疸的时间切入点将成为进一步研究的热点。

参 考 文 献:

- [1] 陈运彬,黄为民,黄磊,等. 新生儿黄疸规范化用药指导专家建议[J]. 中国医药导报, 2019, 27: 105-110.
- [2] 刘改霞. 茵栀黄口服液对湿热郁蒸型胎黄治疗效果的观察[J]. 中医临床研究, 2013, 5(14): 1-3.
- [3] 朱琳涵. 母乳性黄疸的诊断和治疗[J]. 中国医刊, 2016, 51(6): 1-4.
- [4] 吴静. 新生儿病理性黄疸病因临床分析[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(12): 2065-2066.
- [5] 韩新民,熊磊. 中医儿科学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 240-241.
- [6] 陈少军,查志刚,周凤霞. 新生儿黄疸患儿血清Alb、UBIL、ET-1水平与疾病严重程度的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(21): 2592-2596.
- [7] 徐军妮,沈小婵,吴琼. 胆红素水平与新生儿黄疸发生程度的关系分析[J]. 临床医学, 2019, 39(3): 12-14.
- [8] 郑华南. 茵栀黄颗粒联合蓝光间歇照射治疗新生儿病理性黄疸临床研究[J]. 新中医, 2019, 51(8): 176-178.
- [9] 刘旭,芦起. 光疗法治疗新生儿黄疸的研究进展[J]. 儿科学杂志, 2020, 26(2): 63-66.
- [10] 张小路,杜梅红,张全,等. 茵陈蒿汤对新生大鼠高胆红素血症的治疗作用及机制研究[J]. 新中医, 2017, 49(7): 1-5.
- [11] 吴海滨,余世锋,兰绍阳. 基于FXR探讨茵栀黄注射液利胆退黄的机制研究[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(4): 845-848.
- [12] 章晓佚. 茵栀黄方“退黄”分子机制及药效物质筛选初探[D]. 兰州: 兰州大学, 2017.

- [13] 梁明辉. 中药虎杖的研究进展 [J]. 中国医药指南, 2019, 10: 47.
- [14] 刘玉萍, 邱小玉, 刘焯, 等. 茵陈的药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(9): 2235-2241.
- [15] 陈浩, 高璇, 赵威, 等. 基于网络药理学的栀子抗胆汁淤积的作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(13): 2709-2718.
- [16] 李颖, 马妮, 顾健, 等. 民族药古山龙与黄柏保肝退黄作用对比研究 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(2): 101-104.
- [17] 吉日木巴图, 范娜, 王蕊, 等. 基于分子对接技术探讨残黄片退黄作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(10): 154-161.
- [18] 吉日木巴图, 谢国明, 范娜, 等. 残黄片对 ANIT 诱导黄疸模型大鼠的退黄作用机制分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 17(26): 1-6.
- [19] 冯秀芳. 茵栀黄颗粒配合蓝光治疗对病理性黄疸新生儿甲状腺功能及 AFP、CRP 的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(19): 4710-4712.
- [20] 赵晓青. 肝酶诱导结合光疗手段治疗新生儿黄疸的效果分析 [J]. 山西医药杂志, 2020, 49(2): 197-199.
- [21] 杜文琼, 王珍. 茵栀黄口服液联合还原型谷胱甘肽治疗新生儿黄疸的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(1): 138-142.
- [22] 贾南, 贾毅, 郑玲芳, 等. 茵栀黄口服液与白蛋白联合方案对新生儿病理性黄疸胆红素、炎症因子、免疫指标及相关因子的影响 [J]. 海南医学院学报, 2019, 25(3): 225-228.
- [23] 李静静. 茵栀黄口服液联合蓝光照射治疗新生儿高胆红素血症疗效观察 [J]. 医药论坛杂志, 2019, 40(9): 159-161.
- [24] 符艳艳, 张月娟. 退黄散外洗对新生儿黄疸的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(4): 426-428.
- [25] 杨秀杰. 新生儿黄疸中医小儿推拿治疗的应用效果探究 [J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(17): 100-101.
- [26] 马黎毅, 程明. 推拿按摩在新生儿黄疸治疗中的应用 [J]. 名医, 2020, (1): 35.
- [27] 中药熏洗法治疗新生儿黄疸疗效观察 [J]. 广西中医药大学学报, 2019, 22(4): 42-45.
- [28] 李梅, 郑耀建, 文洁珍, 等. 茵陈蒿汤加减外洗治疗湿热郁蒸型新生儿高胆红素血症的临床研究 [J]. 河北中医, 2019, 41(3): 383-385.
- [29] 邹祥阳, 陈园园, 阮为勇, 等. 中药洗浴治疗新生儿黄疸临床观察及 β -葡萄糖苷酶水平探究 [J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(7): 1307-1310.
- [30] 尚扬. 中药灌肠治疗新生儿高胆红素血症临床观察 [J]. 河北中医, 2019, 41(11): 1667-1670.
- [31] 刘沁东, 王国杰, 王海. 茵陈消疸汤治疗母乳性黄疸的临床观察 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(63): 265-266.

(李科 编辑)

本文引用格式: 农小欣, 苏晓文, 符燕青, 等. 中药对新生儿黄疸血清胆红素水平的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(24): 46-50.