

· 临床经验 ·

加强和改进重症破伤风的中西医结合治疗

——成功和失败案例分析

陈浩辉¹ 李赛² 伊敏¹ 李强¹ 朱曦¹ 么改琦¹ 葛庆岗¹¹北京大学第三医院危重医学科,北京 100191; ²北京大学第三医院中医科,北京 100191

通信作者:陈浩辉,Email: chenhaohui_y@163.com

【摘要】 目的 探讨进一步完善和改进重症破伤风治疗中实施中西医结合的方法,以达到成功控制严重抽搐、自主神经功能障碍和避免长时间应用大剂量镇静、肌松剂的致命并发症,降低重症破伤风病死率。方法 回顾北京大学第三医院 1965 至 2020 年收治的破伤风患者的病情、治疗方法和结局。根据 Ablett 破伤风严重程度分级将患者分为 I ~ IV 级,其中 III 级、IV 级为重症破伤风;根据是否应用中药治疗将患者分为两组;服用中药组再根据服用的中药是否为针对破伤风病症、符合传统破伤风基本处方,分为破伤风中药组和非破伤风中药组,分别计算各组的病死率。此外,选取严重抽搐、自主神经功能障碍、Ablett IV 级的 1 例治愈和 1 例死亡案例,结合各组的治疗方法和疗效,对中西药药物种类、使用方法及结局进行分析。结果 共纳入 46 例破伤风患者,均接受西医治疗,其中服用中药治疗的 22 例患者中 15 例服用的中药符合破伤风基本处方。46 例患者中死亡 10 例,总体病死率为 21.7%。未服用中药组 24 例患者中死亡 5 例(病死率为 20.8%),其中 1 例为 Ablett II 级,1 例为 Ablett III 级,3 例为 Ablett IV 级。服用中药组 22 例患者中死亡 5 例(病死率为 22.7%),均为重症患者,其中 2 例为 Ablett III 级,3 例为 Ablett IV 级,这 5 例死亡患者均服用非破伤风中药;而服用破伤风中药的 15 例患者(6 例为重症)均未死亡。案例分析:1 例严重抽搐行气管插管患者,第 8 天出现持续自主神经功能障碍,艾司洛尔注射液以及加大镇静、肌松剂剂量治疗改善不明显,2 d 后开始服用中药存命汤,次日症状明显控制,服用 4 周后治愈出院。另一例患者也因重度抽搐行气管插管,插管后 3 d 发生持续自主神经功能障碍,艾司洛尔注射液以及大剂量镇静、肌松剂治疗改善不明显,自主神经功能障碍 8 d 后开始服用中药存命汤,次日自主神经功能障碍控制,继续使用大剂量肌松剂;服用中药 5 d 后停药;停中药 1 d 后因广泛微小支气管痰堵塞,突发呼吸、心搏骤停,最终死亡。结论 根据病情和病证的正确、实时判断,据此实施西医治疗和辨证应用抗破伤风中药是降低重症破伤风病死率的关键。

【关键词】 破伤风; 中药; 中西医结合; 肌松剂; 病死率

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201009-00659

Strengthening and improving the integration of traditional Chinese and Western medicine in severe tetanus therapy: retrospective study and analysis of survive and decease casesChen Haohui¹, Li Sai², Yi Min¹, Li Qiang¹, Zhu Xi¹, Yao Gaiqi¹, Ge Qinggang¹¹Department of Critical Care Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; ²Department of Traditional Chinese Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Chen Haohui, Email: chenhaohui_y@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the perfection and improvement of the execution of integrative medicine therapy in severe tetanus therapy, to successfully control tetanus severe spasms, autonomic dysfunction and prevent lethal side-effect of prolong and high-dosage sedative-muscle-relaxant therapy, resulted in significant reduction of mortality of tetanus. **Methods** Symptoms, treatments and outcome of tetanus patients admitted to Peking University Third Hospital from 1965 to 2020 were reviewed. Patients were classified with Ablett classification. The cases of Ablett grade III and IV were severe tetanus. The patients were divided into two groups according to whether they were treated together with traditional Chinese medicine (TCM) simultaneously during the standard tetanus treatment; the patients in the TCM group were divided into the tetanus TCM medication group and the non tetanus TCM medication group according to the medicine provided whether was in accord with the conventional tetanus TCM prescriptions. The mortality of each group was calculated. In addition, one survived and one deceased case with severe convulsion, autonomic nerve dysfunction (Ablett grade IV) were selected, combined with the treatment methods and curative effects, the types, use methods and outcomes of Chinese and Western medicine were analyzed. **Results** The 46 tetanus cases were treated with Western medicine. Twenty-two of them, TCM were applied. Fifteen of the 22 cases took the TCM prescription which was accord with the conventional tetanus prescription. The mortality of the 46 cases was 21.7% (10/46). The number of non-TCM group was 24 cases, with mortality of 20.8% (5/24); 1 case was Ablett II, 1 was Ablett III and 3 were Ablett IV. The number of the TCM group was 22 cases, with mortality of 22.7% (5/22), 2 cases were Ablett III, 3 were Ablett IV. The TCM prescription of these 5 deceased cases was not directed towards tetanus. The tetanus TCM medication group was 15 cases, with no mortality. Case analyses: case 1 was intubated because of severe spasms. Autonomic dysfunction occurred on the 8th day after admission. Esmolol with increasing the dosage of the sedatives and muscle relaxant,

was not effective. Tetanus TCM was applied after 2 days of autonomic dysfunction happened. Autonomic dysfunction was then under controlled on the 2nd day post-TCM. She was recovery and discharged after 4 weeks. Case 2, also was intubated because of severe spasms. Autonomic dysfunction happened on the 3rd day after admission, and failed to be controlled by large-dose sedatives, muscle relaxant, and Esmolol. After 8 days of persistent autonomic dysfunction, tetanus TCM was applied and autonomic dysfunction was under controlled on the 2nd day post-TCM administration. Large dosage of muscle-relaxant was applied continuously. After 5 days' administration of TCM, the TCM was withdrew. One day after the withdrawal of TCM, respiratory and cardiac arrest happened because of the diffused bronchiole obstruction with pulmonary secretions loading. **Conclusion** Based on the precise and real-time diagnosis of the state of the disease, integrative medicine therapy with an overall analysis tetanus TCM prescription, is the key of declining tetanus mortality.

【Key words】 Tetanus; Traditional Chinese medication; Integration of traditional Chinese and Western medicine; Muscle-relaxant; Mortality

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201009-00659

研究报道,我国破伤风病死率已降至 10% 以下,但仍有病死率在 10%~20% 或更高的报道^[1-2],破伤风仍然是一种危及生命的重症疾病。近年来,由于危重医学和中西医结合治疗的发展,在破伤风治疗方面,我们与国内许多医院一样,有很多成功的案例,但仍存在一定病死率。我们发现,重症破伤风治疗成功或失败案例,不只是与病情的轻重程度相关。为此,我们对本院数十年破伤风案例资料进行整理,对病情、治疗方法和效果进行分析,重点研究可能影响治愈率的治疗方法,希望能总结出进一步增进疗效的方法或思路。

1 资料和方法

1.1 研究对象:通过病案科检索,收集 1965 至 2020 年本院收治的全部破伤风患者病案,排除病例资料不全或资料字迹不清晰的案例。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经医院医学伦理委员会批准(审批号:202061)。

1.3 患者分组:按 Ablett 破伤风严重程度分级法将纳入患者分为 4 级(I、II、III、IV 级),III 级和 IV 级定义为重症破伤风。按是否应用中药治疗将患者分为服用中药组和未服用中药组。再根据服用的中药方剂是否与破伤风基本处方相符,将患者分为破伤风中药组和非破伤风中药组。

分组依据:破伤风中药方是指符合中医治疗破伤风的基本处方。中医治疗破伤风主要应用存命汤、木萸散或五虎追风汤等方剂^[3-5]。这些经典药方的重要特点是:① 药物特性:止痉(镇痉)药是必须用药。常用药物有:天麻、胆南星、羌活、防风、白芷、白附子、全蝎、僵蚕、蜈蚣、蝉蜕等。对于重症破伤风,所用的止痉药种类都在 8 种以上。② 药物剂量:除朱砂、琥珀外,每味止痉药多在 9 g 或以上(成人)。无止痉药或者止痉药只有 2~5 种,剂量在 6 g 或以下的处方,归入非破伤风中药组。

1.4 观察指标:① 计算破伤风患者的总体病死率;② 计算服用中药和未服用中药患者的病死率;③ 计算服用破伤风中药和非破伤风中药患者的病死率;④ 计算不同 Ablett 分级患者以及重症破伤风患者的病死率。此外,选择近期 1 例成功案例和 1 例失败案例进行案例分析。

1.5 统计学分析:所有数据录入 Excel 表格,计数资料以例数或百分数表示。

2 结果

2.1 病死率:共纳入 46 例破伤风患者,其中死亡 10 例,总体病死率为 21.7%。Ablett I 级患者病死率为 0%(0/18),II 级为 11.1%(1/9),III 级为 33.3%(3/9),IV 级为 60.0%(6/10);重症患者占 41.3%(19/46),病死率为 47.4%(9/19)。是否服用中药、是否符合破伤风基本处方以及不同严重程度破伤风患者的病死率见表 1~2。虽然服用破伤风中药组的重症患者占比与总体相似[40.0%(6/15)和 41.3%(19/46)],但病死率差异较大[0%(0/15)和 21.7%(10/46)]。

2.2 案例分析:通过 1 例成功案例和 1 例失败案例(均为 Ablett IV 级),进一步分析治疗方法对结局的可能影响。

2.2.1 案例 1(图 1):患者女性,67 岁,因破伤风入院。入院后 17 h 因严重抽搐行气管插管及机械通气。后转入重症监护病房(intensive care unit, ICU)按规范进行破伤风治疗,包括使用镇静、肌松剂等。抽搐好转,但吸痰仍可诱发轻度抽搐,夜间会有较重抽搐发作。第 8 天出现自主神经功能障碍,收缩压最高可达 210 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),最低 65 mmHg;心率最高 160 次/min,最低 64 次/min。加大镇静、肌松剂剂量及静脉泵入艾司洛尔无明显改善。自主神经功能障碍持续 2 d 多后开始用中药存命汤加减,当日自主神经功能障碍好转,次日消失。4 d 后停用肌松剂和艾司洛尔,镇静剂略减量,继续使用中药。3 周后脱离呼吸机,4 周后出院(住院时间 48 d)。

表 1 是否服用中药两组破伤风患者死亡情况比较

组别	例数 (例)	总病死率 [% (例)]	重症患者死亡 ^a (例,死亡/总数)	Ablett 分级(例,死亡/总数)			
				I 级	II 级	III 级	IV 级
未服用中药组	24	20.8(5)	4/6	0/16	1/2	1/3	3/3
服用中药组	22	22.7(5)	5/13	0/2	0/7	2/6	3/7

注:重症患者指 Ablett 分级 III 级和 IV 级者

表 2 是否服用破伤风中药两组破伤风患者死亡情况比较

组别	例数 (例)	死亡总数 (例)	重症患者死亡 ^a (例,死亡/总数)	Ablett 分级(例,死亡/总数)			
				I 级	II 级	III 级	IV 级
非破伤风中药组	7	5	5/7	0/0	0/0	2/2	3/5
破伤风中药组	15	0	0/6	0/2	0/7	0/4	0/2

注:重症病患者指 Ablett 分级 III 级和 IV 级者

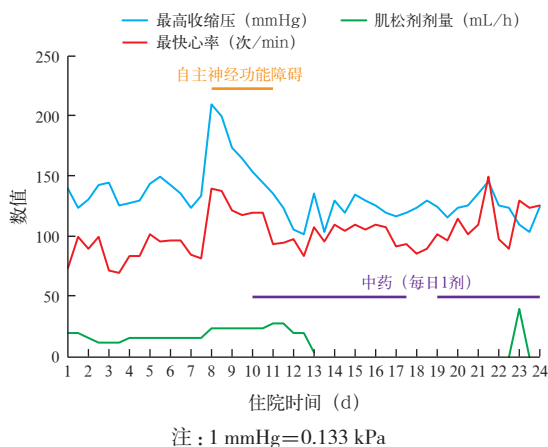


图1 中西医结合治疗1例67岁女性特重型破伤风患者(案例1)成功案例治疗情况

2.2.2 案例2(图2):患者男性,34岁,持续角弓反张、1~2 min抽搐1次。按规范进行破伤风治疗,包括镇静、肌松剂、气管插管机械通气、经鼻空肠营养管等,抽搐基本控制。患者插管后3 d出现自主神经功能障碍,收缩压最高235 mmHg,最低61 mmHg;心率最高152次/min,最低80次/min。加大镇静、肌松剂剂量及静脉泵入艾司洛尔,除最快心率略有下降外,均无好转。血氧饱和度曾突降至0.79。自主神经功能障碍持续8 d后开始用中药存命汤加减,次日自主神经功能障碍消失。镇静、肌松剂剂量未减。其间连续2 d出现双下肺呼吸音低下;支气管镜见气管通畅,但有大量痰液;咳嗽反射几乎消失,气管内导管吸痰只能引起躯体轻微咳嗽样动作。自主神经功能障碍消失4 d后因故停用中药,1 d后血氧饱和度突然骤降,呼吸、心搏骤停,瞳孔散大,对光反射消失。抢救18 min后恢复心跳、呼吸。5 min后心率降至27次/min,再次抢救复苏。支气管镜见到两肺段支气管和细支气管内大量痰液堵塞。后间断停肌松剂时咳嗽反射恢复。复苏后1 d多继续服用中药,其中止痉药只有2种,因复苏期间严重缺氧时间长,一直处于植物生存状态,患者最终死亡。

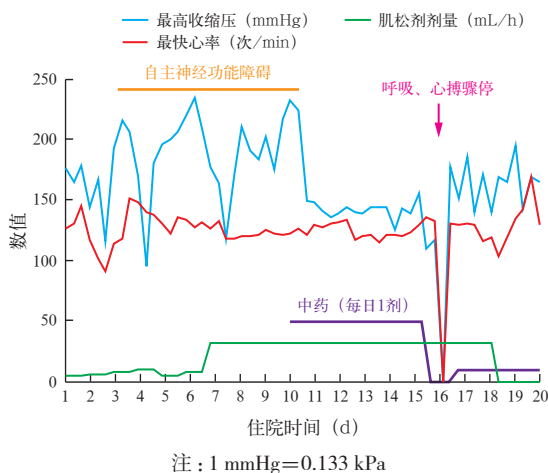


图2 中西医结合治疗1例34岁男性特重型破伤风患者(案例2)失败案例治疗情况

3 分析和讨论

虽然本研究为回顾性分析,病例数也较少,但服用破伤风中药组与未服用中药组及服用非破伤风中药组的死亡情况相差较大,值得我们进行分析和探讨。

3.1 破伤风的死亡原因、机制、主要治疗方法:破伤风致死因素主要有:①抽搐导致窒息、心搏骤停;②自主神经功能障碍导致心率、血压危险波动;③抢救危急状态时,有时来不及及时应用先进医疗技术和器材;④大剂量、长时期使用镇静、肌松剂导致排痰障碍、缺氧窒息、呼吸机相关性肺炎和循环抑制等严重并发症。

抽搐和自主神经功能障碍是由于破伤风痉挛毒素损害脊髓前角细胞及脑干神经细胞的轴突神经末梢等所致。这种损害,在破伤风菌消灭、不再生成痉挛毒素以后,人体生长出新的轴突神经末梢,抽搐逐渐恢复,但需要3~4周的时间^[6]。在这个时期,西医的主要治疗方法除了抗破伤风细菌治疗外,是使用镇静、肌松剂等药物以及生命支持技术解决严重抽搐、自主神经功能障碍,以及镇静、肌松剂导致的呼吸循环障碍等问题。渡过这个阶段,机体可逐渐恢复。因此,控制抽搐、自主神经功能障碍和预防呼吸循环严重并发症是治疗破伤风、防止死亡的关键。为了解决这个问题,数十年来更多的、不同效用的镇静与肌松剂的联合应用,降低了破伤风的病死率,但是仍能达到10%~20%^[5-6]。有报道,在有重症监护条件下,重症破伤风患者病死率仍可达15%~40%^[5-6]。导致死亡的一个原因是,一些特重的抽搐和自主神经功能障碍仍然不能彻底控制;另一个原因是,长期大剂量镇静、肌松剂的使用,导致长时间肌肉麻痹、咳嗽反射消失等,因而发生致命的并发症,如痰液堵塞导致严重缺氧窒息、呼吸机相关性肺炎和循环衰竭等。

3.2 中西医结合治疗的突出优点:中西医结合治疗控制重症破伤风的致命重症抽搐和自主神经功能障碍的效果要优于单纯西药或单纯中药^[3-5]。中药的优点一是同时使用多种(种类远多于西药)止痉药,各种药物的作用机制不同,一起使用可以发挥良好的协同作用,增强止抽、镇静的效果;其二,减少单药的使用剂量,减轻甚至避免了大剂量止抽搐药物的副作用。这个思路和近几十年西医镇静止抽药的发展思路不约而同。自主神经功能障碍是IV级破伤风最重要的症候。从2个案例可以看到,在西医治疗基础上加用破伤风中药处方后,症状很快就得到了控制。而在这之前,对这样特重型患者大量西药只能轻度改善症状。

3.3 中西医结合治疗的另一个优点:中西医结合治疗可以减少使用和逐渐停用有严重、致命并发症的大剂量镇静、肌松剂等西药。这样就有可能改变甚至解决上述提到的破伤风死亡的第四项原因。案例1和案例2就是例证。在1992年,许怀瑾和齐世杰^[3]就已经指出,中药可减少西药解痉药的用量,避免对呼吸抑制的副作用。本研究中服用破伤风中药组的15例患者零死亡,也符合这个理论解释。中药还在抗感染、改善心肺功能、调节免疫等方面有效。

3.4 首例中西医结合救治重症破伤风患儿:1970年,我们

通过中西医结合成功救治了1例11岁特重型破伤风患儿。此患儿重度抽搐导致呼吸、心搏骤停,复苏后一直处于高热、抽搐和昏迷状态。按照既往经验,几乎不存在救活的可能性,我们便使用了以存命汤为主的中药^[7]。由于当时应用中药的经验很有限,虽有症状好转但效果不满意,加上对用药剂量有不同意见,便请了中医研究院中药研究室副主任朱颜会诊。他发现患儿有3项中医“不治”证候,建议中西医结合突破这个难关。他在原方的基础上,根据辨证做了些调整,加大了止痉药的剂量,患儿很快止抽、退烧,逐渐清醒,最后痊愈出院。随访20多年无任何后遗症。在这以后收治的39例破伤风患者中,有8例死亡,而死亡的这8例患者中4例未服用中药,另4例虽然服用了中药,但未按时、按量服用或未服用抗破伤风中药。而在相似的医疗条件和同一时期里,参照上述11岁患儿的经验,服用抗破伤风中药的13例患者全部治愈。

3.5 具体案例分析引发的思考:2个案例病情相似,治疗方法相似,但治疗过程不同,最终结局也不同。①失败病例有可能病情更重,但2例均为Ablett IV级,而成功案例年龄更大(67岁),失败案例较年轻(34岁)。②成功案例自主神经功能障碍发生第3天开始服用中药;失败案例自主神经功能障碍持续8d后才用中药。③成功案例服用抗破伤风中药2周,第8天因故停用1d;失败案例服用抗破伤风中药5d后停用,1d多后改服非破伤风中药。④成功案例在中西医结合控制自主神经功能障碍后2d,肌松剂和 β 受体阻滞剂便减量,3d后停用,没有发生因长期、大剂量使用镇静、肌松剂而产生的严重副作用;失败案例在已经控制自主神经功能障碍后,继续使用大剂量镇静、肌松剂,在使用大剂量肌松剂9d后因痰广泛堵塞细小支气管导致严重缺氧和呼吸、心搏骤停。

服用破伤风中药的15例患者全部治愈,从另一方面向我们提供一个思考:较完整的中西医结合治疗疗效良好。

根据以上结果分析我们建议:应该更进一步深入了解中医药,更多了解中医药治疗破伤风的基本原理,进而更紧密地配合和调整西医治疗。①应及早请中医会诊。在因病情紧急使用镇静、肌松剂和气道通气等治疗后,应现场、准确地向中医师提供患者详尽的实况病情,避免因使用镇静、肌松剂控制抽搐后,使破伤风症状表面上减轻或消失,从而干扰中医的辨证。②西医要更好地配合中医治疗,包括对无法进食的患者及早安全提供空肠营养管。营养管应达到Treitz韧带后25cm,才能避免药物反流入胃。应使用较细、较柔软的营养管,避免粗管激发抽搐。进入空肠内的中药吸收优于胃内,这样可以保证中药及时、良好的起作用,以及避免胃滞留甚至胃反流引起误吸。③根据患者情况及时调整镇静、肌松剂的应用。

我们探讨了出现不同中药处方的原因。如上所述,有一个重要的因素可能是:当中医医师会诊查看患者时,患者往往已经使用镇静剂甚至肌松剂,表面上抽搐已明显减轻甚至停止,但并不表示患者真的已经转为轻症。在这种情况下,

如果没有与中医师充分沟通,就可能影响中医师的辨证和用药。这可能是出现服用非破伤风中药处方的一个重要原因。

中医治疗破伤风的优点,当前还没有被广泛或完全了解和接受。原因之一是中药的复杂性。要研究清楚所有破伤风中药的成分和药理是一个漫长的过程。实际上,有些中药虽然达不到循证医学A级要求,但已经符合C级(4~5级)的要求。此外,如果进行随机对照试验,在已经实行中西医结合治疗破伤风的医疗单位,从伦理上,很难将可能治愈的高危患者安排进入对照组。实际上,观察性研究的论证强度也可以与随机对照试验相似,因而达到了可以临床应用的等级。专家的经验,几百年甚至上千年的类似临床试验的中医药实践,也是符合循证医学原则的。

本研究病例数有限,但服用破伤风中药患者零死亡与未服用中药或服用非破伤风中药患者较高的病死率,还是非常值得思考的。我们希望通过这个报告,能进一步促进中西医结合治疗破伤风的临床工作和研究,能对可能进行更完整研究的单位提供一些参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张晓萌,王艳华,王传林.成人重症破伤风的诊断与治疗[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2018,13(11):1087-1093. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2018.11.014.
Zhang XM, Wang YH, Wang CL. Diagnosis and treatment of severe adult tetanus [J]. Chin J Emerg Resusc Disaster Med, 2018, 13 (11): 1087-1093. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2018.11.014.
- [2] 樊建林,公保才旦,张建涛,等.成人破伤风诊治分析[J].临床医药实践,2009,18(11):1566-1567.
Fan JL, Gong-Bao CD, Zhang JT, et al. Diagnosis and treatment of adult tetanus [J]. Proceed Clin Med J, 2009, 18 (11): 1566-1567.
- [3] 许怀瑾,齐世杰.中西医结合治疗破伤风30年的经验(附214例病例分析)[J].中级医刊,1992,27(6):59-61.
Xu HJ, Qi SJ. 30 Years experience of tetanus treatment with integrative medicine therapy (with 214 cases analysis) [J]. Intermed Med J, 1992, 27 (6): 59-61.
- [4] 广东省中医药研究委员会.木萸散治疗破伤风的经验[M].广州:广东人民出版社,1962.
Guangdong Research Committee of Traditional Chinese Medicine. Experience on tetanus therapy with Muyu San [M]. Guangzhou: Guangdong People's Publishing House, 1962.
- [5] 秦浩,吴凤影,魏金刚.五虎追风散配合咪达唑仑治疗重症破伤风患者痉挛的临床效果与安全性分析[J].世界中西医结合杂志,2019,14(2):250-253. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.190226.
Qin H, Wu FY, Wei JG. Clinical effects and safety on spasticity in the patients with severe tetanus treated with wuhu zhweifeng san and midazolam [J]. World J Integr Tradit West Med, 2019, 14 (2): 250-253. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.190226.
- [6] 中国医师协会急诊医师分会,中国人民解放军急救医学专业委员会,北京急诊医学学会,等.成人破伤风急诊预防及诊疗专家共识[J].解放军医学杂志,2018,43(12):991-1001. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2018.12.01.
Chinese College of Emergency Physicians Chinese Medical Doctor Association, Professional Committee of Emergency Medicine of PLA, Beijing Society of Emergency Medicine, et al. Expert consensus on prophylaxis, diagnosis and management of tetanus among adults [J]. Med J Chin PLA, 2018, 43 (12): 991-1001. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2018.12.01.
- [7] 许怀瑾.再谈中西医结合治疗破伤风的经验[J].中华外科杂志,1965,13(7):661-662.
Xu HJ. Re-discussion on experience of tetanus treatment with integrative medicine therapy [J]. Chin J Surg, 1965, 13 (7): 661-662.

(收稿日期:2020-10-09)