

Lund 概念联合安宫牛黄丸治疗重型颅脑损伤患者疗效的前瞻性研究

苏俊¹ 张颖² 胡炜¹

(1. 杭州市第一人民医院 ICU, 浙江 杭州 310006; 2. 杭州市第七人民医院十二病区, 浙江 杭州 310013)

【摘要】 目的 观察 Lund 概念联合安宫牛黄丸对重型颅脑损伤患者疗效和预后的影响。**方法** 采用前瞻性病例对照研究方法, 将 49 例重型颅脑损伤患者按所采取的治疗措施不同分为 Lund 概念联合安宫牛黄丸组(联合治疗组)25 例及常规治疗对照组 24 例。两组患者均给予常规治疗, 联合治疗组患者在常规治疗基础上入住重症加强治疗病房(ICU)后即开始留置胃管(颅底骨折患者经口留置胃管)鼻饲安宫牛黄丸, 每次 1 丸, 每日 2 次, 连用 15 d。观察两组治疗前后颅内压(ICP)、脑灌注压(CPP)、格拉斯哥昏迷评分(GCS)、大脑中动脉(MCA)平均血流速度, 以及并发症发生率、临床疗效和预后。**结果** 两组治疗前和治疗后 1 d ICP、CPP、GCS 评分、平均血流速度比较差异均无统计学意义; 治疗后 3 d 起联合治疗组上述指标的改善程度均明显优于对照组[ICP(mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa): 16.78 ± 4.50 比 18.80 ± 5.67 , CPP(mmHg): 71.35 ± 1.63 比 58.11 ± 1.47 , GCS 评分(分): 9.53 ± 0.38 比 8.23 ± 0.44 , 平均血流速度(cm/s): 152.23 ± 3.33 比 178.86 ± 5.23 , 均 $P < 0.05$]。联合治疗组高热[8.0% (2/25) 比 41.7% (10/24)], 抽搐[12.0% (3/25) 比 45.8% (11/24)], 脑疝[8.0% (2/25) 比 33.3% (8/24)]的发生率均明显低于对照组(均 $P < 0.05$), 肾衰竭、电解质紊乱、肺部感染发生率亦低于对照组, 但两组比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。联合治疗组良好率明显高于对照组[72.0% (18/25) 比 33.3% (8/24), $P < 0.05$], 病死率明显低于对照组[8.0% (2/25) 比 33.3% (8/24), $P < 0.05$]。**结论** Lund 概念联合安宫牛黄丸治疗重型颅脑损伤, 可降低颅脑损伤后早期的 ICP 增高程度, 减轻脑水肿的发生发展, 提高 CPP, 改善脑缺血、缺氧, 在控制高热、减少肢体抽搐、降低脑疝发生率, 提高患者的生存质量, 降低病死率及改善预后方面均有较好疗效。

【关键词】 Lund 概念; 安宫牛黄丸; 颅脑损伤, 重型; 疗效观察

An prospective observation on clinical therapeutic effect of Lund program combined with Angong Niu Huang pill for treatment of patients with severe traumatic craniocerebral injury Su Jun*, Zhang Ying, Hu Wei. *Department of Intensive Care Unit, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310006, Zhejiang, China
Corresponding author: Su Jun, Email: junjunsu@163.com

【Abstract】 Objective To observe the therapeutic effect and prognosis of patients with severe traumatic craniocerebral injury treated by Lund program combined with Angong Niu Huang pill. **Methods** A prospective study was conducted. Forty-nine patients with severe traumatic craniocerebral injury were divided into two groups: combined treatment group (25 cases) and control group (24 cases). All the patients in the two groups received conventional therapy. Additionally, the combined treatment group was treated by the Lund program combined with Angong Niu Huang pill, the patients after admission into the intensive care unit (ICU), indwelling of gastric tube was immediately given (the tube inserted and retained through mouth in cases with cranial base bone fracture), one pill of Angong Niu Huang was fed nasally twice a day for consecutive 15 days. Before and after treatment, the intracranial pressure (ICP), cerebral perfusion pressure (CPP), Glasgow coma scale (GCS) score, the mean flow velocity of middle cerebral artery (MCA), and the incidence of complication, clinical efficacy and prognosis in the two groups were observed. **Results** There were no statistically significant differences in the levels of ICP, CPP, GCS score and the average flow velocity of MCA before treatment and the first day after treatment between the two groups. Beginning from 3 days after treatment, the degrees of improvement in the above indexes in the combination treatment group became much better than those in the control group [ICP (mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa): 16.78 ± 4.50 vs. 18.80 ± 5.67 , CPP (mmHg): 71.35 ± 1.63 vs. 58.11 ± 1.47 , GCS score: 9.53 ± 0.38 vs. 8.23 ± 0.44 , the mean blood flow velocity (cm/s): 152.23 ± 3.33 vs. 178.86 ± 5.23 , all $P < 0.05$]. The incidences of complications such as hyperpyrexia [8.0% (2/25) vs. 41.7% (10/24)], hyperspasmia [12.0% (3/25) vs. 45.8% (11/24)] and cerebral hernia [8.0% (2/25) vs. 33.3% (8/24)] in the combined treatment group were significantly lower than those in the control group (all $P < 0.05$). The rates of renal failure, electrolyte imbalance and pulmonary infection in combined treatment group were also lower than those in the control group, but the differences were not statistically significant (all $P > 0.05$). The rate of good therapeutic effect in combination treatment group was obviously higher than that of the control group [72.0% (18/25) vs. 33.3% (8/24), $P < 0.05$], while the mortality was markedly

lowered [8.0% (2/25) vs. 33.3% (8/24), $P < 0.05$]. **Conclusions** The combination of Lund program and Angong Niu Huang pills for treatment of patients with severe traumatic craniocerebral injury can reduce the degree of increase of ICP at early stage, ameliorate cerebral edema and its development, elevate CPP and improve cerebral ischemia and hypoxia. In the aspects of controlling hyperpyrexia, decreasing limbs twitches and the incidence of hernia, elevating the quality of patients' life, reducing mortality and improving prognosis, the therapy has relatively good therapeutic effects.

【Key words】 Lund program; Angong Niu Huang pill; Severe traumatic craniocerebral injury; Clinical effect observation

重型颅脑损伤多伴颅骨骨折、脑挫裂伤、脑干损伤及颅内血肿,如格拉斯哥昏迷评分(GCS)在8分以下,病死率高达50%~80%^[1]。重型颅脑损伤后的脑水肿,可导致急剧的颅内压(ICP)增高,根据脑灌注压(CPP)=平均动脉压(MAP)-ICP这一公式,增高的ICP大大降低了脑组织的灌注,往往导致脑疝形成,严重危及患者生命。如何有效缓解脑水肿、降低ICP、保证一定的CPP已经成为目前治疗重型颅脑损伤患者的重中之重^[2]。瑞典Lund大学Eker等于1989年对53例重型颅脑损伤住院患者采用一种全新的降低颅内高压的治疗方法,并采用对照分析研究,与大剂量硫酸妥钠治疗组进行比较,发现其病死率由47%下降到8%,而且远期并发症中植物生存状态或严重残疾患者数也未增加^[3]。因该方法能显著提高重型颅脑损伤患者的生存率,降低其并发症发生率,故1994年提出了Lund概念。安宫牛黄丸出自吴鞠通的《温病条辨》,由12味中药组成,主要功效为清热解毒、镇惊开窍,是用以治疗温热病热陷心包、中风昏迷、小儿惊厥的方剂,症状为神昏谵语、烦躁不安、痰浊壅盛等,可以用于各种急危重症及疑难杂症的治疗^[4]。本研究选取2012年1月至2013年6月杭州市第一人民医院重症医学科收治的49例重型颅脑损伤患者,采用病例对照研究方法,观察Lund概念联合安宫牛黄丸治疗重型颅脑损伤的疗效。

1 资料与方法

1.1 病例选择及纳入标准和排除标准:选择创伤后24 h内入住本院的重型颅脑损伤患者,均经头颅CT明确诊断。创伤类型包括闭合性损伤和开放性损伤,多数合并脑挫裂伤、硬膜下及硬膜外血肿、颅内血肿、颅骨骨折、颅底骨折、脑疝等情况。所有患者均于神经外科手术后转入重症加强治疗病房(ICU),在取得患者家属的知情同意后,最终49例患者入选,根据所选择治疗措施的不同分为联合治疗组(25例)和对照组(24例)。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,取得患者家属知情同意。

1.2 治疗方法

1.2.1 对照组:①头部抬高约30°;②血压维持在180/90/110~60 mmHg(1 mmHg=0.133 mmHg);③保持动脉血氧分压(PaO₂)>80 mmHg,动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)≥35 mmHg;④予以阿片类镇痛药物(可待因或芬太尼)镇痛,丙泊酚或咪唑安定镇静;⑤静脉滴注(静滴)甘露醇0.25~1.00 g/kg 4~6 h 1次,维持血浆渗透压≤320 mmol/L;⑥预防性静滴+口服序贯使用抗癫痫药物丙戊酸钠。

1.2.2 联合治疗组:①给予重症监护;②头部抬高30°~45°;③机械通气保证氧供:控制PaCO₂为34~38 mmHg、PaO₂为98~113 mmHg;④缓慢静脉注射(静注)4 μg/mL右美托咪定浓度1 μg/kg,镇痛镇静、减轻应激反应,降低氧耗;⑤控制性降压+抗应激/降低内源性儿茶酚胺释放治疗(美托洛尔+可乐定鼻饲,或乌拉地尔持续静脉微量泵泵入),以控制脑水肿;⑥避免体温过高,维持体温在36~37℃,体温过高可给予冰毯降温,消炎痛栓纳肛及使用单次剂量的激素;⑦保持水、电解质和酸碱平衡;⑧维持血浆胶体渗透压恒定,使血红蛋白(Hb)>11 g/L、白蛋白(Alb)>40 g/L,控制ICP为5~15 mmHg,保证CPP≥50 mmHg;⑨肠内营养:给予能量供应62.79~83.72 J·kg⁻¹·d⁻¹;⑩于入住ICU后即开始留置胃管(颅底骨折患者经口留置胃管),鼻饲安宫牛黄丸,每次1丸,每日2次,连用15 d,如拔出胃管后改用口服。

1.3 监测方法:两组患者均在脑外科常规手术清除颅内血肿及占位病变后转入ICU;脑室外引流患者用三通管接压力传感器进行测压,其他患者术中放置硬膜外ICP监测光纤传感器测压,并计算CPP水平。用GE8000M多参数监护仪监测体温、心率、呼吸、血压、血氧等生命体征。血气分析应用GEM 3000血气分析仪测定。ICP应用CAMINO MPM-I型ICP监护仪监测硬膜外压力,如果ICP持续>25 mmHg,经药物治疗无法纠正时,应及时转入脑外科行介入治疗。临床观察瞳孔变化、体温波动及肢体抽搐、肾衰竭、电解质紊乱、肺部感染、脑疝等并发

症的发生情况。应用德国 EME 公司的 Companion TC2021-Ⅲ型彩色经颅多普勒超声(TCD)诊断仪检测大脑中动脉(MCA)平均血流速度变化。早期对患者进行动态 GCS 评分,康复期根据格拉斯哥预后评分(GOS 评分)评定患者的预后,并观察两组临床疗效。

1.4 统计学处理:使用 SPSS 13.0 统计软件分析数据,正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料用两独立样本秩和检验;计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较(表 1):两组患者性别、年龄、入 ICU 时 GCS 评分和急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHE Ⅱ)评分差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	GCS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	APACHE Ⅱ评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性			
对照组	24	14	10	33.17 $\pm$ 11.12	5.02 $\pm$ 1.36	20.23 $\pm$ 3.03
联合治疗组	25	17	8	32.45 $\pm$ 10.09	4.86 $\pm$ 1.69	19.45 $\pm$ 2.86

表 2 两组治疗前后 ICP、CPP、GCS 评分及 MCA 平均血流速度($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	ICP (mmHg)	CPP (mmHg)	GCS 评分 (分)	MCA 平均血流 速度(cm/s)
对照组	治疗前	24	10.12 $\pm$ 2.47	68.47 $\pm$ 1.76	4.79 $\pm$ 0.45	167.72 $\pm$ 5.53
	治疗后 1 d	24	15.07 $\pm$ 3.97	67.07 $\pm$ 1.45	6.56 $\pm$ 0.46	177.68 $\pm$ 4.48
	治疗后 3 d	24	18.80 $\pm$ 5.67	58.11 $\pm$ 1.47	8.23 $\pm$ 0.44	178.86 $\pm$ 5.23
	治疗后 5 d	24	20.53 $\pm$ 4.52	60.12 $\pm$ 2.74	11.66 $\pm$ 0.77	179.97 $\pm$ 5.24
	治疗后 7 d	24	19.96 $\pm$ 2.48	64.35 $\pm$ 2.11	12.68 $\pm$ 1.55	176.52 $\pm$ 2.48
联合治疗组	治疗前	25	10.08 $\pm$ 2.53	69.61 $\pm$ 1.78	4.73 $\pm$ 0.56	165.47 $\pm$ 4.76
	治疗后 1 d	25	15.42 $\pm$ 3.69	68.63 $\pm$ 1.98	6.88 $\pm$ 0.77	176.76 $\pm$ 5.52
	治疗后 3 d	25	16.78 $\pm$ 4.50 ^a	71.35 $\pm$ 1.63 ^a	9.53 $\pm$ 0.38 ^a	152.23 $\pm$ 3.33 ^a
	治疗后 5 d	25	17.59 $\pm$ 2.47 ^a	72.36 $\pm$ 2.51 ^a	13.08 $\pm$ 0.33 ^a	155.76 $\pm$ 2.47
	治疗后 7 d	25	16.68 $\pm$ 3.33 ^a	73.56 $\pm$ 2.69 ^a	13.77 $\pm$ 1.12 ^a	149.67 $\pm$ 3.42

注:与对照组同期比较,^a $P < 0.05$; 1 mmHg=0.133 kPa

表 3 两组入 ICU 7 d 内并发症发生率比较

组别	例数 (例)	并发症发生率[%(例)]					
		高热	抽搐	肾衰竭	电解质紊乱	肺部感染	脑疝
对照组	24	41.7(10)	45.8(11)	25.0(6)	62.5(15)	33.3(8)	33.3(8)
联合治疗组	25	8.0(2)	12.0(3)	20.0(5)	44.0(11)	24.0(6)	8.0(2)
χ^2 值		7.505	6.868	0.176	1.683	0.523	4.838
P 值		0.006	0.009	0.675	0.195	0.470	0.028

2.2 两组治疗前后 ICP、CPP、GCS 评分及 MCA 平均血流速度的比较(表 2):两组治疗前和治疗 1 d 后 ICP、CPP、GCS 评分及 MCA 平均血流速度比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗后 3 d 起,联合治疗组上述指标的改善程度均明显优于对照组(均 $P < 0.05$)。

2.3 两组并发症发生率比较(表 3):联合治疗组高热、抽搐及脑疝的发生率均明显低于对照组(均 $P < 0.05$);联合治疗组肾衰竭、电解质紊乱及肺部感染的发生率也均低于对照组,但差异却无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.4 两组临床疗效比较(表 4):联合治疗组临床治疗的良好率明显高于对照组,病死率明显低于对照组(均 $P < 0.05$)。

表 4 两组临床疗效比较

组别	例数 (例)	临床疗效[例(%)]				
		良好	中残	重残	植物生存	死亡
对照组	24	8(33.3)	2(8.33)	3(12.5)	3(12.5)	8(33.3)
联合治疗组	25	18(72.0)	2(8.0)	1(4.0)	2(8.0)	2(8.0)
χ^2 值		7.351	0.232	0.451	0.271	4.838
P 值		0.007	0.966	0.502	0.480	0.028

3 讨论

重型颅脑损伤后出现的广泛脑组织肿胀、ICP 增高、CPP 降低等一系列病理生理改变加重了脑组织的缺血、缺氧。根据美国国家创伤中心的统计发现,ICP 增高及脑缺血、缺氧是影响重型颅脑损伤患者预后的独立危险因素^[5-6]。

3.1 颅脑损伤后的脑水肿发生机制有以下 3 种表现形式:血管源性脑水肿、细胞毒性脑水肿和间质性脑水肿。血管源性脑水肿的特点为血-脑脊液屏障通透性增加,血浆成分渗出,水肿液主要积聚在细胞外间隙;细胞毒性脑水肿的主要特点是脑组织细胞膜上的钠泵功能障碍, K^+ 漏

出到细胞外, Na^+ 进入细胞内, Cl^- 和水随之进入细胞而造成细胞肿胀, 血-脑脊液屏障一般保持完整, 水肿液主要积聚在细胞内; 间质性脑水肿是由于脑脊液通路阻塞, 使脑脊液吸收障碍, 随之脑脊液压力增高, 驱使脑脊液由脑室内渗出到其周围白质的细胞外间隙。虽然从病理生理角度可将脑水肿分为上述 3 型, 但临床上往往难以将它们截然分开, 任何一型脑水肿发展到一定阶段时均合并有其他类型。目前常用的脑水肿脱水降颅压治疗方法临床疗效并不满意。王秀玲等^[7]总结脑出血的中医病机认为: 出血性中风是指因风阳上窜、痰火内扰、气血逆乱、或因头颅外伤、内生脑瘤使脑络破损、血溢于脑, 其病机理论有本虚标实、热毒理论、络脉理论等。在西医常规治疗脑出血的基础上, 结合中医辨证施治, 可明显提高临床疗效, 促进患者神经功能的恢复。

3.2 Lund 概念: 20 世纪 90 年代初, 瑞典 Lund 大学附属医学院经研究发现: 重型颅脑损伤后的脑水肿主要形式不是缺血、缺氧所致的细胞毒性脑水肿, 而是充血所致的血管源性脑水肿^[8], 其机制主要有以下几个方面: ① 正常生理状况下的脑容量调节主要由血脑屏障的半透膜效应和脑血流的自身调节机制来决定, 重型颅脑损伤时, 由于血脑屏障通透性的增加, 导致水溶性溶质分子通透, 半透膜效应被破坏, Starling 液体平衡主要是毛细血管静水压和胶体渗透压的平衡, 而不再是晶体渗透压。正常情况下的脑血流自身调节机制是 CPP 升高, 脑血管收缩, 脑血流阻力升高; CPP 降低, 脑血管扩张, 脑血流阻力下降。重型颅脑损伤时由于损伤周边组织中的代谢产物如乳酸、神经肽及腺苷等物质大量增加, 缺血、缺氧、惊厥等所致脑组织无氧酵解增加, 以及反应性高血压超过自身调节上限等多种因素综合作用, 导致脑血流阻力急剧下降, 脑血流增加和脑充血发生, 而且脑充血多发生于重型颅脑损伤后 1~3 d^[9]。② 重型颅脑损伤外科减压手术后, 由于原有占位效应的颅内病灶清除, 脑脊液引流及去骨瓣减压增大颅腔容积等操作的进行, 使脑组织压力降低, 毛细血管静水压增高, 血脑屏障对晶体的通透性增加, 导致经毛细血管流入脑组织的液体量增多, 进一步导致脑水肿的发生^[10]。

3.3 Lund 概念治疗血管源性脑水肿的关键在于降低毛细血管静水压及提高血浆胶体渗透压^[11]: 临床研究表明, Lund 概念使重型颅脑损伤患者发生严重瘫痪的概率下降至 20.0%, 病死率下降接近 0^[11], 现在已经被越来越多的临床医师所采用, 其基本特点

为: 减少应激反应和脑能量代谢; 降低毛细血管间流体静水压; 维持血浆胶体渗透压和控制液体平衡或轻度的负平衡; 降低脑细胞能量代谢, 收缩脑血管减少脑血容量, 同时尽可能避免脑血流量的减少。Lund 概念通过大量动物实验造模后估计创伤性脑损伤的病理生理过程及脑生物化学变化, 在临床研究中对患者采取大样本多中心对照研究, 获得了良好的实验结果与临床预后^[12]。

3.4 安宫牛黄丸的应用及机制: 安宫牛黄丸全方由牛黄、郁金、犀角、麝香、珍珠、栀子、黄连、黄芩、冰片、朱砂和雄黄等药组成, 是中药中最负盛名的急症用药, 是中医治疗高热症的“瘟病三宝”之一。研究表明, 临床上可协同其他药物治疗中风、脑缺血/出血性疾病、中枢神经系统感染及其所致的高热昏迷, 具有独特的疗效^[13]。刘启泰^[14]的研究表明, 安宫牛黄丸对于细菌内毒素引起的实验动物发热具有明显的解热作用。康毅^[15]的药理研究发现, 应用安宫牛黄丸混悬液对实验小鼠进行灌胃治疗, 能明显减少小鼠的自主活动, 表现出一定的镇静作用。

安宫牛黄丸对各种原因引起的昏迷均具有较好的复苏作用。黄玉芳等^[16]对离体实验动物的脑组织进行生化研究发现, 应用安宫牛黄丸后, 动物脑组织及脑脊液中的乳酸脱氢酶(LDH)活性降低, 琥珀酸脱氢酶(SDH)和三磷酸腺苷酶(ATP 酶)活性增强, 脑组织含水量减低, 伊文思蓝染色的范围及程度下降, 具有一定的脑组织保护作用。高峻钰等^[17]研究表明, 应用安宫牛黄丸后, 实验动物的脑干、丘脑及皮质等中枢神经系统的神经元表现出活化状态, 进一步验证了安宫牛黄丸可能通过激活位于脑干网状结构内的桥脑上段的上行网状激活系统, 从而达到调节睡眠与觉醒周期, 促进清醒的作用。

上述实验动物研究表明, 安宫牛黄丸在治疗中风、外伤、脑缺血和出血性疾病、中枢神经系统感染等脑病, 以及伴有的高热、昏迷等症状上具有一定的临床药理学作用。给予重型颅脑损伤患者急性期镇静解痉、开窍醒脑是临床治疗中十分关键的环节, 目前安宫牛黄丸的临床疗效已为学者所认可^[18]。

王永恒^[19]报道, 对于颅脑损伤所致意识障碍的患者, 在常规手术减压、监测 ICP、根据 ICP 变化适当应用脱水剂、维持水和电平衡等对症支持治疗的基础上, 加用安宫牛黄丸治疗, 可以明显缩短患者的意识障碍时间, 促进患者意识转清, 特别是对 GCS 评分 8 分以上的嗜睡患者疗效明显。王冲等^[20]回顾性观察了西医常规治疗方法联合应用安宫牛黄丸

治疗 69 例重度颅脑损伤患者发现,可明显降低高热患者的体温峰值并逐渐恢复正常,肢体抽搐、高热惊厥等相关并发症的发生率明显下降,并且使患者的 GCS 评分有一定提高。

急性颅脑损伤后常并发脑血管痉挛(CVS),可引起相应受累血管供应区的脑组织血流改变,脑循环变慢,导致脑灌注不足。本研究结果表明,Lund 概念联合安宫牛黄丸可使重型颅脑损伤患者术后 72 h MCA 血流速度下降,其机制可能是安宫牛黄丸联合 Lund 概念治疗使损伤区域脑血管痉挛改善,脑血管管腔扩大,局部脑组织供血、供氧得到改善,从而使患者临床症状、体征得以改善。朱培纯等^[21]研究发现,仿安宫牛黄丸配方制剂清开灵注射液对于实验动物大鼠的中枢神经递质乙酰胆碱及儿茶酚胺活性具有调节作用,通过作用于分布血管上胆碱能受体和肾上腺素能受体,达到收缩或舒张血管的效应,从而对早期脑血管痉挛具有一定的解痉作用。刘涛^[22]发现,安宫牛黄丸能提高实验动物脑脊液中的 LDH 活性,LDH 广泛存在于脑组织细胞内,急性颅脑损伤后脑细胞内的 LDH 立即释放入脑脊液中,故测定脑脊液中 LDH 的活性变化可反映脑组织的受损情况,其活性升高的机制可能是由于脑组织水肿,ICP 升高,脑血流量减少,造成了脑组织损伤病变部位的缺血、缺氧,使局部糖酵解作用加强所致。朱振江^[23]研究表明,安宫牛黄丸中的主要成分麝香、牛黄具有一定的抗炎症介质作用,能降低毛细血管通透性,抑制中性粒细胞的移动,调节细胞内外 Ca^{2+} 转运。研究发现,重型颅脑损伤后主要通过酸中毒、氧自由基增加、 Ca^{2+} 内流、外伤应激等 4 种机制引起血流改变^[24-26]。上述研究表明,安宫牛黄丸可能对重型颅脑损伤后已发生形态结构变化的脑血管壁有一定的保护作用,其机制可能是通过调节中枢神经递质活性,减少局部组织酸性代谢产物和氧自由基,降低毛细血管通透性,抑制炎症反应,减少 Ca^{2+} 超载,从而减轻 CVS,扩大血管腔、恢复血流。

本临床研究结果表明,两组患者术后 3 d 内 ICP、CCP、GCS 评分、MCA 平均血流速度差异均无统计学意义,考虑与术后一过性脑内容积减少,短暂性 ICP 下降,CPP 上升,麻醉药物代谢等因素有关。一般脑水肿高峰期出现在术后 3~7 d,本研究术后 3~7 d 内 ICP 明显低于对照组,CPP 明显高于对照组,GCS 评分明显好于对照组,MCA 平均血流速度明显低于对照组。

3.5 常规西医治疗的副作用及并发症分析:对于重型颅脑损伤患者术后的常规处理一般是根据 ICP 情况给予甘露醇每 4~6 h 1 次静滴脱水降颅压,但长期反复使用会导致严重水、电解质和酸碱平衡紊乱,器官功能衰竭等。本组资料显示,Lund 概念联合安宫牛黄丸治疗组患者术后入 ICU 7 d 内出现高热、抽搐、脑疝的发生率显著低于对照组。结果表明,并非所有重型颅脑损伤患者术后 ICP 均升高,术后早期应用甘露醇脱水效果不好,因此及时准确地监测 ICP 变化,掌握甘露醇治疗的适应证,个体化治疗就显得非常重要。本研究结果显示,肾衰竭、电解质紊乱、肺部感染等并发症发生率比较差异无统计学意义,考虑重型颅脑损伤患者本身极易并发水、电解质和酸碱失衡,其中据统计高钠血症的发病率约为 10.35%,病死率高达 53.3%^[27]。本研究中并发症发生率差异无统计学意义还可能与纳入研究中样本量过少,脱水剂及利尿剂的使用,中枢性尿崩,抗利尿激素分泌异常,脑盐耗综合征,呼吸机相关性肺炎(VAP)等因素有关。

3.6 总结:综上所述,本研究显示,Lund 概念联合安宫牛黄丸治疗重型颅脑损伤,能显著降低患者 ICP,提高 CPP,有利于昏迷患者清醒,减少高热、抽搐、脑疝的发生率,降低 MCA 平均血流速度;根据 GOS 评分标准,可显著提高良好率,减少病死率,且未见严重不良反应发生。本研究中 Lund 概念联合安宫牛黄丸治疗组术后 3~7 d 内监测 CCP 均大于 70 mmHg,考虑适当提高 CPP 可以减少脑组织缺血、缺氧;但是,临床上既要避免 CPP 太高导致血管源性脑水肿的发生,又要避免 CPP 太低导致脑缺血、缺氧损害进一步加重,维持 CPP 在一个合适的水平范围内是这种治疗方法的关键所在^[28]。为了增加红细胞携氧能力,提高血浆胶体渗透压,减轻局部组织水肿,常需要维持 Hb 在 125~140 g/L,血浆 Alb 在 40 g/L 以上,往往面临输注血制品的感染风险与临床费用较高的问题。Lund 概念联合安宫牛黄丸治疗重型颅脑损伤的不同之处在于:临床上常规通过提高循环血压来增加 CPP,应用脱水剂来降颅压;而本研究在中西医结合基础上根据 Lund 概念通过精确调节,安宫牛黄丸+人血白蛋白+呋塞米的应用,提高血浆胶体渗透压,减轻脑组织水肿,降低 ICP,提高 CPP;同时严密监测患者生命体征、瞳孔和 ICP 变化,积极监测水、电解质和酸碱平衡与器官功能状态,及时有效地调整治疗方案,避免医源性损害和“二次打击”的发生。

参考文献

- [1] Grände PO. The "Lund Concept" for the treatment of severe head trauma—physiological principles and clinical application [J]. Intensive Care Med, 2006, 32(10): 1475–1484.
- [2] 张礼均, 冯华. Lund 概念在重型创伤性脑损伤中的运用[J]. 中华创伤杂志, 2006, 22(4): 306–309.
- [3] Eker C, Asgeirsson B, Grände PO, et al. Improved outcome after severe head injury with a new therapy based on principles for brain volume regulation and preserved microcirculation [J]. Crit Care Med, 1998, 26(11): 1881–1886.
- [4] 安慧艳, 高峰丽. 安宫牛黄丸的临床疗效文献分析[J]. 中国药业, 2012, 21(8): 63–64.
- [5] Chesnut RM. Secondary brain insults after head injury: clinical perspectives [J]. New Horiz, 1995, 3(3): 366–375.
- [6] Oddo M, Levine JM, Mackenzie L, et al. Brain hypoxia is associated with short-term outcome after severe traumatic brain injury independently of intracranial hypertension and low cerebral perfusion pressure [J]. Neurosurgery, 2011, 69(5): 1037–1045.
- [7] 王秀玲, 魏江磊, 俞邰. 早期运用活血化癥法治疗出血性中风[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21(2): 131–133.
- [8] Asgeirsson B, Grände PO, Nordström CH. A new therapy of post-trauma brain oedema based on haemodynamic principles for brain volume regulation [J]. Intensive Care Med, 1994, 20(4): 260–267.
- [9] 陈志斌, 陈艺坛, 潘云虎, 等. 重型颅脑损伤患者血清、脑脊液中 t-PA、PAI-1 的临床意义研究[J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19(18): 2835–2838.
- [10] 刘长文, 郑永科, 陆骏, 等. Lund 概念与重型颅脑创伤后脑水肿的治疗[J]. 中华危重病急救医学, 2010, 22(10): 610–613.
- [11] Asgeirsson B, Grände PO, Nordström CH, et al. Cerebral haemodynamic effects of dihydroergotamine in patients with severe traumatic brain lesions [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 1995, 39(7): 922–930.
- [12] Nordström CH. Volume-targeted therapy of increased intracranial pressure [J]. Acta Neurochir Suppl, 2003, 86: 355–360.
- [13] 潘华新, 王培训, 王宁生. 安宫牛黄丸及其类方临床应用概况[J]. 新中医, 2001, 33(12): 64–66.
- [14] 刘启泰. 两种安宫牛黄丸药理作用的研究[J]. 中成药研究, 1982, 5(5): 25–28.
- [15] 康毅. 安宫牛黄丸(针)的药理研究[J]. 天津医学院学报, 1984, 8(3): 6.
- [16] 黄玉芳, 郑樾年, 何原惠, 等. 安宫牛黄丸对脑水肿家兔脑内酶的影响[J]. 南京中医学院学报, 1991, 7(2): 92–94, 128.
- [17] 高峻钰, 刘少君, 张静. 安宫牛黄丸对大鼠中枢神经元的活化作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 1998, 4(3): 31–33, 41, 66.
- [18] 黄友岐. 神经系统疾病治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1984: 36.
- [19] 王永恒. 安宫牛黄丸在颅脑损伤中对意识障碍恢复的疗效观察[J]. 中西医结合杂志, 1989, 9(12): 726–727.
- [20] 王冲, 刘新年, 王彦夫. 安宫牛黄丸治疗重度颅脑损伤体会[J]. 中国中医急症, 1998, 7(1): 22.
- [21] 朱培纯, 许红, 吴海霞, 等. 清开灵(I)、(II)号注射液对大白鼠脑内蓝斑乙酰胆碱酯酶及单胺氧化酶的影响[J]. 中成药研究, 1981, 3(3): 33–35.
- [22] 刘涛, 孟澍江, 沈凤阁, 等. 安宫牛黄丸对兔脑脊液乳酸脱氢酶、脑组织化学乳酸脱氢酶的影响[J]. 江苏中医杂志, 1987, 22(6): 33–35.
- [23] 朱振江. 中药现代研究与临床应用[M]. 北京: 学苑出版社, 1996: 126, 700.
- [24] 李国福, 贾佳, 符加红, 等. 异氟烷预处理或后处理对大鼠局灶性脑缺血/再灌注损伤的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(6): 431–435.
- [25] Zink BJ. Traumatic brain injury [J]. Emerg Med Clin North Am, 1996, 14(1): 115–150.
- [26] 刘佰运, 王忠诚, 富壮, 等. 脑外伤后血液流变学变化的相关因素分析[J]. 中国急救医学, 2000, 20(2): 73–74.
- [27] 鲁卫华, 金孝炬, 姜小敢, 等. 肾脏替代治疗时机对颅脑损伤患者高钠血症治疗的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(12): 760–762.
- [28] 隆云, 刘大为. 严重脑损伤后的颅内压、脑血流监测及目标性治疗[J]. 中华危重病急救医学, 1998, 10(4): 246–248.

(收稿日期: 2014-10-11)

(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊关于临床试验和伦理的一般要求

临床试验注册号应是从 WHO 认证的一级临床试验注册中心获得的全球唯一的注册号。临床试验注册号排印在摘要结束处。以“临床试验注册”(Trial registration)为标题(字体、字号与摘要的其他小标题相同), 写出注册机构名称和注册号。前瞻性临床试验研究的论著摘要应含有 CONSORT 声明(Consolidated Standards of Reporting Trial; <http://www.consort-statement.org/home>)列出的基本要素。医学伦理问题及知情同意须遵循医学伦理基本原则。当论文的主体是以人为研究对象时, 作者应说明其遵循的程序是否符合赫尔辛基宣言以及负责人体试验的委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准。提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中)及受试对象或其亲属的知情同意书。

本刊对图表的要求

作者投稿时, 原稿中若有图表, 每幅图表应紧随文字叙述之后排。每幅图表应冠有准确的图表题。说明性的文字应置于图表下方注释中, 并在注释中标明图表中使用的全部非公知公用的缩写。图不宜过大, 最大宽度半栏图不超过 7.5 cm, 通栏图不超过 16.5 cm, 高宽比例以 5:7 为宜。以计算机制图者应提供原始图片(eps、spv、pdf 格式)。照片图要求有良好的清晰度和对比度; 图中需标注的符号(包括箭头)请用另纸标上, 不要直接写在照片上。每幅图的背面应贴上标签, 注明图号、方向及作者姓名。若刊用人像, 应征得本人的书面同意, 或遮盖其能被辨认出系何人的部分。大体标本照片在图内应有尺度标记。病理照片要求注明染色方法和放大倍数。森林图另附 word 文档, 重点标目词宜用中文表述。若使用其他刊物的原图表, 应注明出处, 并附版权所有人同意使用该图表的书面材料。

表格建议采用三横线表(顶线、表头线、底线), 如遇有合计和统计学处理内容(如 t 值、 P 值等), 则在此行上面加一条分界横线; 表内数据要求同一指标保留的小数位数相同, 一般比可准确测量的精度多一位。