通窍活血汤联合依达拉奉和高压氧治疗 一氧化碳中毒后迟发性脑病的研究

孙锡波¹ 陈传磊¹ 潘海英¹ 赵成花¹ 李真¹ 刘明德² 牛建一¹ 李炳选¹

(潍坊医学院附属益都中心医院 ①神经内科, ②中医科, 山东 青州 262500)

【摘要】 **目的** 探讨通窍活血汤联合依达拉奉和高压氧治疗一氧化碳(CO)中毒后迟发性脑病(DEACMP)的临床疗效。**方法** 采用前瞻性研究方法,选择 2012 年 1 月至 2014 年 1 月潍坊医学院附属益都中心医院收治的 46 例 DEACMP 患者,按照简单随机法分为观察组和对照组,每组 23 例。观察组在高压氧、胞二磷胆碱等常规治疗基础上加用自拟通窍活血汤加减治疗(方药组成:赤芍 15 g,川芎 15 g,桃仁 15 g,红花 15 g,生姜 3 片,大枣 2 个,麝香 0.5 g,老葱 1 棵;每日 1 剂,水煎服或鼻饲),疗程 1 个月;同时给予依达拉奉每次 30 mg,每日 2 次静脉滴注(静滴),连用 14 d。对照组给予高压氧等常规治疗,疗程 30 d。治疗 30 d 后观察临床疗效和不良反应发生情况,应用长谷川智能量表(HDS)检测患者智能水平的改变,应用肌电图/诱发电位仪检测治疗前后时间相关电位 P300 潜伏期的变化。**结果** 观察组总有效率明显高于对照组[91.3%(21/23)比 65.2%(15/23), $P < 0.01$]。观察组出现肌酐升高 1 例,丙氨酸转氨酶(ALT)轻度升高 1 例,治疗结束后均恢复正常;对照组未见不良反应发生。两组治疗后 30 d HDS 评分均较治疗前明显升高[对照组(分): 13.4 ± 2.8 比 6.8 ± 2.3 ;观察组(分): 20.8 ± 3.4 比 6.6 ± 2.5 ,均 $P < 0.05$], P300 潜伏期均较治疗前明显降低[对照组(ms): 355.7 ± 25.7 比 385.5 ± 27.8 ;观察组(ms): 337.3 ± 24.6 比 386.8 ± 25.4 ,均 $P < 0.05$],且以观察组的变化更显著[HDS 评分(分): 20.8 ± 3.4 比 13.4 ± 2.8 , P300 潜伏期(ms): 337.3 ± 24.6 比 355.7 ± 25.7 ,均 $P < 0.05$]。**结论** 通窍活血汤联合依达拉奉、高压氧治疗 DEACMP 疗效好,值得临床推广。

【关键词】 通窍活血汤; 依达拉奉; 高压氧; 一氧化碳中毒后迟发性脑病

A study of Tongqiao Huoxue decoction combined with edaravone and hyperbaric oxygen for treatment of delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning Sun Xibo*, Chen Chuanlei, Pan Haiying, Zhao Chenghua, Li Zhen, Liu Mingde, Niu Jianyi, Li Bingxuan. *Department of Neurology, Yidu Central Hospital of Weifang Medical College, Weifang 262500, Shandong, China

Corresponding author: Sun Xibo, Email: sunxibo92@sina.com

【Abstract】 **Objective** To study the clinical curative effect of Tongqiao Huoxue decoction combined with edaravone and hyperbaric oxygen for treatment of delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning (DEACMP). **Methods** A prospective study was conducted. Forty-six patients with DEACMP admitted into Yidu Central Hospital of Weifang Medical College from January 2012 to January 2014 were randomly divided into observation group (23 cases) and control group (23 cases). The basic treatments of two groups were identical. Based on the basic treatments including hyperbaric oxygen and citicoline sodium injection etc, the observation group was treated with our-self made Tongqiao Huoxue decoction which could be modified in accord to the individual differentiation of syndromes in traditional Chinese medicine (the composition of decoction included Paeoniae Radix Rubra 15 g, Chuanxiong Rhizoma 15 g, Persicae Semen 15 g, Carthami Flos 15 g, Zingiberis Rhizoma Recens 3 pieces, Jujubae Fructus 2 pieces, Moschus 0.5 g, Allium Fistulosum 1 segment). The decoction was administered orally or by nasogastric gavage, one dosage everyday for 1 month, and in the mean time, edaravone intravenously drip 30 mg was given to the observation group twice a day for 14 days. The control group was given hyperbaric oxygen and other conventional treatment for 30 days. The clinical therapeutic effect and adverse reaction were observed after treatment for 30 days. The changes of intelligent level were detected by Hasegawa dementia scale (HDS), and the changes of latency of P300 were measured by electromyogram / evoked potential instrument in two groups before and after treatment. **Results** The total effective rate in observation group was significantly higher than that in control group [91.3% (21/23) vs. 65.2% (15/23), $P < 0.01$]. Elevation of creatinine occurred in 1 case, moderate increase in alanine aminotransferase (ALT) appeared in 1 case, and both of them were reduced to normal after treatment in observation group; no adverse reaction occurred in control group. The HDS scores were significantly higher 30 days after treatment than those before treatment in the two groups [control group: 13.4 ± 2.8 vs. 6.8 ± 2.3 , observation group: 20.8 ± 3.4 vs. 6.6 ± 2.5 , both $P < 0.05$]. The latency of P300 after treatment was significantly lower in two groups than that before treatment [control group (ms): 355.7 ± 25.7 vs. 385.5 ± 27.8 , observation group (ms): 337.3 ± 24.6 vs. 386.8 ± 25.4 , both $P < 0.05$], the change in observation group being more

significant [the HDS score: 20.8 ± 3.4 vs. 13.4 ± 2.8 , the latency of P300 (ms): 337.3 ± 24.6 vs. 355.7 ± 25.7 , both $P < 0.05$]. **Conclusion** Tongqiao Huoxue decoction combined with edaravone and hyperbaric oxygen has favorable cognitive effect on patients with DEACMP, thus, it can be used extensively in clinic.

【Key words】 Tongqiao Huoxue decoction; Edaravone; Hyperbaric oxygen; Delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning

急性一氧化碳(CO)中毒患者最严重的并发症为急性CO中毒后迟发性脑病(DEACMP)^[1],发病率为3%~40%^[2],目前尚无特效疗法,以高压氧为主的常规治疗疗效欠佳,后遗症多。本院自2012年应用自拟通窍活血汤联合依达拉奉和高压氧治疗DEACMP,取得较好的临床疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:采用前瞻性研究方法,选择本院2012年1月至2014年1月收治的CO中毒患者46例,均符合DEACMP的诊断标准^[3]。按照简单随机分组法将46例患者分为观察组与对照组。观察组23例中男性9例,女性14例;年龄32~75岁,平均(53.3 ± 7.8)岁;昏迷时间3~40h;清醒后距发生DEACMP时间5~21d。对照组23例中男性10例,女性13例;年龄29~73岁,平均(55.8 ± 8.5)岁;昏迷时间4~37h;清醒后距发生DEACMP时间4~20d。两组脑电图均提示有不同程度的弥漫性异常。两组患者性别、年龄及病情程度差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,取得受试者知情同意。

1.2 治疗方法:对照组给予高压氧治疗每日1次,10次为1个疗程,连续治疗3个疗程;静脉滴注(静滴)胞二磷胆碱750mg,每日1次,疗程30d。观察组在对照组治疗基础上加用自拟通窍活血汤加减,方药组成:赤芍15g,川芎15g,桃仁15g,红花15g,生姜3片,大枣2个,麝香0.5g,老葱1棵,每日1剂,水煎服或鼻饲,连用30d;依达拉奉(南京先声药业公司生产,商品名必存)30mg加生理盐水100mL静滴,每日2次,连用14d。

1.3 观察指标:观察两组临床疗效和不良反应。两组患者治疗前后均应用长谷川智能量表(HDS)检测患者智能水平的改变。应用丹麦KEYPOINT肌电图/诱发电位仪检测时间相关电位P300的潜伏期变化以判断患者认知水平的改变,空腹取血检测血常规、肝肾功能及电解质的变化。

1.4 疗效判定标准:①痊愈:意识清楚,原有症状完全消失,生活能自理。②好转:临床症状部分改善,意识转清,治疗结束后遗留部分运动或精神障

碍,轻度到中度异常。③无效:治疗结束后病情加重,或症状和体征无改变。有效=痊愈+好转。

1.5 统计学处理:使用SPSS 16.0统计软件处理数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验,计数资料以百分率(例)表示,采用二项分布检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较(表1):与对照组比较,观察组有效率明显提高,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

表1 两组临床疗效比较

组别	例数 (例)	临床疗效(例)			有效率 [% (例)]
		痊愈	好转	无效	
对照组	23	7	8	8	65.2(15)
观察组	23	8	13	2	91.3(21) ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$

2.1 两组治疗前后HDS评分变化(表2):两组治疗后30dHDS评分均较治疗前显著提高,且以观察组升高更显著($P < 0.05$)。

2.2 两组治疗前后P300潜伏期比较(表2):两组治疗后30dP300潜伏期均较治疗前显著缩短,且以观察组缩短更显著($P < 0.05$)。

表2 两组治疗前后HDS评分、P300潜伏期比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	HDS评分(分)		P300潜伏期(ms)	
		治疗前	治疗后30d	治疗前	治疗后30d
对照组	23	6.8 ± 2.3	13.4 ± 2.8^a	385.5 ± 27.8	355.7 ± 25.7^a
观察组	23	6.6 ± 2.5	20.8 ± 3.4^{ab}	386.8 ± 25.4	337.3 ± 24.6^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

2.3 不良反应:观察组出现肌酐轻度升高1例,丙氨酸转氨酶(ALT)轻度升高1例,治疗结束后均下降至正常水平。对照组未见不良反应发生。

3 讨论

目前认为,DEACMP的发病机制与自由基和脂质过氧化、兴奋性氨基酸、神经递质代谢异常、细胞毒性、脑变态反应、脑循环障碍等机制有关^[4]。中医认为本病是浊气入脏引起的意识障碍,病因是浊

气蒙蔽心窍,致肺失宣降、肝失疏泄、脾失运化,而出现气滞血瘀,最终导致脑失所养,神机失统,神明阻蔽^[5]。高思山和韩培海^[5]研究发现,DEACMP 的中医辨证以气蒙心窍型和气血瘀滞型最为多见,涉及气、痰、瘀、湿,早期多以实证为主,后期多虚实相兼。

对 DEACMP 目前尚无特效疗法。已有研究证实,足疗程的高压氧治疗对 DEACMP 具有预防和治疗作用^[6-7],胞二磷胆碱可改善脑代谢,促进脑功能的恢复。近年来有研究表明,胆碱能通路在心脏缺血/再灌注损伤中有保护作用^[8-9]。但单纯以高压氧为主的常规治疗疗效欠理想,后遗症多。近年来有学者开始尝试采用中西医结合疗法治疗 DEACMP,取得良好效果^[10-11]。我们根据该病的中医病机自拟了通窍活血汤方。通窍活血汤方药由下列药物组成:赤芍、川芎、桃仁、红花、生姜、大枣、麝香、老葱。其中赤芍、川芎、桃仁、红花均有行气、活血、祛瘀的作用,麝香具有醒脑开窍的功效,现代研究证实对神经细胞缺氧/缺糖和再给氧损伤具有显著的保护作用^[12];大枣具有益气的作用,老葱、生姜则辛香通窍作用较好,临床应用其具有活血通窍的作用。

依达拉奉为自由基清除剂,具有抑制脂质过氧化反应,清除自由基,防止氧化性细胞损害的作用^[13];并能防止血管内损伤,减轻脑水肿,减轻缺血/再灌注损伤,抑制迟发性神经元死亡,从而发挥神经保护作用^[14-16]。

综上所述,本研究应用通窍活血汤联合依达拉奉和高压氧治疗 DEACMP,结果显示总有效率及治疗后 HDS 评分均明显高于对照组, P300 潜伏期明显缩短,且未见不良反应,表明该疗法确实有效,安全性高。其可能作用机制为通过活血、醒脑开窍及抗氧化机制,改善脑供血、供氧及脑细胞的代谢。但由于本研究观察样本数量少,其疗效及作用机制有待更深入的研究。

参考文献

- [1] Thom SR, Bhopale VM, Fisher D. Hyperbaric oxygen reduces delayed immune-mediated neuropathology in experimental carbon monoxide toxicity [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2006, 213(2): 152-159.
- [2] Pepe G, Castelli M, Nazerian P, et al. Delayed neuropsychological sequelae after carbon monoxide poisoning: predictive risk factors in the Emergency Department. A retrospective study [J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2011, 19(1): 16.
- [3] 史玉泉. 实用神经病学[M]. 3 版, 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 1346.
- [4] Cocito L, Biagioli M, Fontana P, et al. Cognitive recovery after delayed carbon monoxide encephalopathy [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2005, 107(4): 347-350.
- [5] 高思山, 韩培海. 一氧化碳中毒迟发性脑病中医辨证规律研究[J]. *江西中医药*, 2010, 41(10): 21-22.
- [6] Thom SR, Bhopale VM, Han ST, et al. Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(11): 1239-1248.
- [7] Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication: an updated review [J]. *J Neurol Sci*, 2007, 262(1-2): 122-130.
- [8] 项辉, 胡波, 李建国. 对胆碱能抗炎通路研究的新认识[J]. *中华危重病急救医学*, 2012, 24(3): 185-188.
- [9] 黄煜, 何庆, 詹磊. 胞二磷胆碱提高心肺复苏效果和减轻心肌损伤的作用研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(2): 80-83.
- [10] 曹樟全, 胡靓, 胡浩宇, 等. 高压氧和中西医结合预防一氧化碳中毒迟发性脑病[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2005, 12(3): 168-169.
- [11] 陈安宝, 赵怀璧, 杨建华, 等. 醒脑静注射液配合高压氧治疗急性一氧化碳中毒疗效观察[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2002, 9(1): 49-50.
- [12] 张壮, 闫彦芳, 赵可星, 等. 麝香酮对 SH-SY5Y 神经细胞缺氧/缺糖和再给氧损伤的保护作用[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14(6): 340-343.
- [13] Wang LF, Zhang HY. A theoretical investigation on DPPH radical-scavenging mechanism of edaravone [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13(21): 3789-3792.
- [14] 王雪松, 左宪华, 王文红, 等. 依达拉奉治疗急性高血压脑出血临床观察[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2010, 17(3): 182.
- [15] 姚娜, 王迪芬, 宋曦, 等. 依达拉奉联合异丙酚预处理对乳鼠离体脑皮质细胞缺血/再灌注损伤保护作用的研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2012, 24(5): 286-289.
- [16] Zhang N, Komine-Kobayashi M, Tanaka R, et al. Edaravone reduces early accumulation of oxidative products and sequential inflammatory responses after transient focal ischemia in mice brain [J]. *Stroke*, 2005, 36(10): 2220-2225.

(收稿日期: 2015-02-16)

(本文编辑: 李银平)

欢迎订阅《中华危重病急救医学》杂志 CN 12-1430/R

2013 年《中国危重病急救医学》杂志更名为《中华危重病急救医学》杂志

中文核心期刊 中国科技论文统计源期刊 中华医学会主办

全国各地邮局订阅, 邮发代号: 6-58 定价: 每期 14 元 全年 168 元

2015 年以前的刊物可在本刊社邮购部购买, 电话: 022-23197150