

脑得康胶囊联合西药治疗双额叶脑挫裂伤后 精神障碍临床对比研究

徐定凯¹ 蔺建新² 陈才德³

(甘肃省武威市凉州医院 ① 神经外科, ② 药剂科, ③ 精神科, 甘肃 武威 733000)

【摘要】 目的 观察脑得康胶囊联合西药治疗双额叶脑挫裂伤后精神障碍的临床疗效。**方法** 采用前瞻性研究方法,选择甘肃省武威市凉州医院 2012 年 6 月至 2014 年 1 月神经外科的住院患者 62 例,按简单随机化原则分为中西医结合治疗组(32 例)和西药治疗对照组(30 例)。两组均给予常规对症治疗,西药治疗对照组在常规治疗基础上给予抗精神病药物利培酮,从每日 4 mg 开始,逐渐减量至每日 1 mg。中西医结合治疗组在常规治疗基础上口服脑得康胶囊(黄芪 60 g,赤芍 15 g,川芎 25 g,当归 15 g,地龙 10 g,桃仁 10 g,红花 15 g,丹参 15 g,天麻 15 g,钩藤 10 g,柴胡 20 g,葛根 15 g,石菖蒲 15 g),每次 3 粒、每日 3 次,口服利培酮,从每日 2 mg 开始,逐渐减量至每日 1 mg。于治疗前及治疗后 2、6、12 周采用简明精神病评定量表(BPRS)评分对患者症状改善情况进行临床治疗效果评价,并观察两组临床疗效和精神症状控制时每例患者抗精神病西药的平均每日用量。**结果** 两组治疗后 BPRS 评分均较治疗前降低,从治疗后 6 周起中西医结合治疗组 BPRS 评分的降低程度较西药治疗对照组更显著(分: 38.68 ± 7.81 比 54.05 ± 6.75 , $P < 0.05$),持续到治疗后 12 周(分: 15.46 ± 8.51 比 23.98 ± 8.03 , $P < 0.05$)。中西医结合治疗组痊愈率明显高于西药治疗对照组[84.4%(27/32)比 76.6%(23/30), $P < 0.05$]。精神症状控制时中西医结合治疗组抗精神病西药利培酮用量少于西药治疗对照组(mg/d: 1.5 ± 0.1 比 2.8 ± 0.2 , $P < 0.05$)。**结论** 西药常规治疗联合脑得康胶囊治疗双额叶脑挫伤后精神障碍有较好疗效。

【关键词】 双额叶脑挫裂伤后精神障碍; 瘀阻脑络; 癫证; 中西医结合疗法

A clinical comparative study on Naodekang capsule combined with western medicine for treatment of patients with mental disorders after bilateral cerebral frontal lobes contusion and laceration Xu Dingkai*, Lin Jianxin, Chen Caide. *Department of Neurosurgery, Liangzhou Hospital of Wuwei City in Gansu Province, Wuwei 733000, China Corresponding author: Xu Dingkai, Email: xdk1999@163.com

【Abstract】 Objective To study the clinical therapeutic effect of combination of Naodekang capsule and western medicine for treatment of patients with mental disorders after bilateral cerebral frontal lobes contusion and laceration. **Methods** A prospective study was conducted. Sixty-two patients with mental disorders after bilateral frontal lobes contusion and laceration hospitalized from June 2012 to January 2014 in the Department of Neurosurgery in Liangzhou Hospital, Wuwei City, Gansu Province were enrolled. According to random principle, they were divided into combined traditional Chinese and western medicine treatment group (32 cases) and western medicine treatment control group (30 cases). Conventional symptomatic therapy was given to both groups. In the western medicine control group, based on the above conventional treatment, antipsychotic drug risperdal (risperidone) was given, the beginning dosage was 4 mg daily and gradually reduced to 1 mg daily. In combined traditional Chinese and western medicine group, beside the conventional therapy, oral Naodekang capsules and oral risperdal were given. The ingredients of the capsule included: Astragalus 60 g, Radix Paeoniae Rubra 15 g, Rhizoma Chuanxiong 25 g, Angelica 15 g, Earthworm 10 g, Semen Persicae 10 g, Safflower 15 g, Salvia miltiorrhiza 15 g, Rhizoma Gastrodiae 15 g, Uncaria 10 g, Bupleurum 20 g, Pueraria 15 g, Rhizoma Acori Tatarinowii 15 g; the patients took once 3 capsules, three times a day, and risperdal 2 mg per day at the beginning and gradually reduced to 1 mg daily. Before treatment and after treatment for 2, 6 and 12 weeks, the brief psychiatric rating scale (BPRS) score was applied to evaluate the clinical therapeutic effect on the situation of patients' improvement of symptoms; in the two groups, the clinical curative effects were observed and when the psychiatric symptoms were controlled, the mean dosage of antipsychotic western medicine used daily in each patient was calculated. **Results** After treatment, the BPRS scores in the two groups were lower than those before treatment, from 6 weeks after treatment, the degree of descent in the BPRS score in the combined treatment group was more significant than that in the western medicine group (38.68 ± 7.81 vs. 54.05 ± 6.75 , $P < 0.05$), and the descent was persistent until 12 weeks after treatment (15.46 ± 8.51 vs. 23.98 ± 8.03 , $P < 0.05$). The cure rate of the combined group was markedly higher than that in western medicine group [84.4% (27/32) vs. 76.6% (23/30), $P < 0.05$]. When the psychiatric symptoms were controlled, the dosage of antipsychotic western drug used in each patient in the combined group was less than that in western medicine group (mg/d: 1.5 ± 0.1 vs. 2.8 ± 0.2 , $P < 0.05$). **Conclusion** The western

conventional therapy combined with traditional Chinese medicine Naodekang capsule for treatment of mental disorders after bilateral cerebral frontal lobes contusion and laceration has relatively good therapeutic effect.

【Key words】 Mental disorders after bilateral cerebral frontal lobes contusion and laceration; Blood stasis blocking brain channel; Depressive psychosis; Integrated traditional Chinese and western medicine therapy

双额叶脑挫裂伤是颅脑外伤的常见类型。额叶和皮质涉及了认知、行为和运动,单侧额叶损伤的患者临床上可不表现出明显症状,但双侧额叶同时损害则会表现出各种精神症状^[1]。外伤性精神障碍大部分表现为情感障碍,其中以躁狂型多见,其次为抑郁型^[2]。临床实践中发现,中医药对外伤性精神障碍有一定疗效,能明显改善病情,缓解精神症状,提高患者生活质量。本研究采用自拟脑得康胶囊联合西药治疗双额叶脑挫裂伤后精神障碍患者,观察其临床疗效并评价其安全性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择及纳入和排除标准

1.1.1 病例选择: 选择本院 2012 年 6 月至 2014 年 1 月神经外科收治的住院患者,诊断均符合双额叶脑挫裂伤标准及中国精神障碍分类与诊断标准(CCMD-3)颅脑外伤所致精神障碍的标准,且给予保守治疗有效。

1.1.2 排除和剔除标准: 排除精神分裂症及其他躯体或心理疾病所致精神障碍者;肝、肾等药物代谢器官严重疾病且病程 2 周内者。剔除病程中行开颅手术清除血肿及挫伤脑组织者。

1.2 诊断和辨证标准

1.2.1 西医诊断标准: 额叶脑挫裂伤的诊断符合《王忠诚神经外科学》^[3]中诊断要点,经头颅 CT 或磁共振成像(MRI)证实为双额叶脑挫裂伤;精神障碍发作诊断参照 CCMD-3^[4]。

1.2.2 中医辨证标准: 参照《中医内科学(新世纪第 2 版)》^[5]中癫证及瘀阻脑络证,症见颅脑外伤后头痛头晕,痛有定处,表情淡漠,沉默痴呆,时时太息,言语无序,或喃喃自语,多疑多虑,喜怒无常,秽洁不分,不思饮食,舌质暗红或有瘀斑,脉涩或弦。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院医学伦理委员会批准,患者或家属知情同意并签署了知情同意书。

1.3 病例一般资料及分组: 共 62 例患者入选,其中男性 45 例,女性 17 例;年龄 18~65 岁,平均(43.4±7.3)岁。将患者按简单随机化原则分为中西医结合治疗组(32 例)和西药治疗对照组(30 例)。两组性别、年龄、双额叶脑损伤程度、简明精神病评定量表(BPRS)评分、精神疾病家族史差异无统计学意义($P>0.05$;表 1),有可比性。

1.4 治疗方法: 首先积极治疗颅脑损伤,包括脱水、降颅压、抗癫痫、止血、神经营养、对症支持治疗等。病情平稳后行腰椎穿刺术置换血性脑脊液,并行高压氧康复治疗至少 1 个疗程。出现精神症状后,即给予药物治疗,接受精神病专科主治医师心理辅导及关怀治疗。

1.4.1 西药治疗对照组: 口服抗精神病药物利培酮(西安杨森制药有限公司,国药准字 H20010309),从每日 4 mg 开始,逐渐减量至每日 1 mg。

1.4.2 中西医结合治疗组: 在常规治疗基础上口服中药脑得康胶囊(由本院制剂室生产,1 瓶 30 粒,相当原中药 2 付,每日剂量相当浓缩原药 20 g;黄芪 60 g,赤芍 15 g,川芎 25 g,当归 15 g,地龙 10 g,桃仁 10 g,红花 15 g,丹参 15 g,天麻 15 g,钩藤 10 g,柴胡 20 g,葛根 15 g,石菖蒲 15 g),每次 3 粒,每日 3 次。口服利培酮,从每日 2 mg 开始,逐渐减量至每日 1 mg。

1.5 观察指标

1.5.1 BPRS 评分: 于治疗前及治疗后 2、6、12 周由精神科专科医生采用 BPRS 评分对患者症状改善情况进行评价,并计算总分平均下降率 x ,计算公式为治疗前总分 $\times (1-x)^{\text{疗程}} = \text{治疗后总分}$ 。痊愈:精神症状消失, BPRS 评分减少率 $>80\%$;显效:精神症状大部分消失, BPRS 评分减少率 $60\% \sim 80\%$;有效:精神症状部分消失, BPRS 评分减少率 $30\% \sim 60\%$;无效:精神症状无明显改善, BPRS 评分减少率 $<30\%$ 。

表 1 两组患者基线资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	脑损伤程度(例)			BPRS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	精神疾病家族史 (例)
		男性	女性		双额叶	蛛网膜下腔出血	脑水肿		
西药治疗对照组	30	22	8	42.1±6.7	30	30	30	112.12±8.16	0
中西医结合治疗组	32	23	9	44.8±7.9	32	32	32	112.34±8.23	0

表 2 两组治疗前后 BPRS 评分、BPRS 总分平均下降率及利培酮用量比较

组别	例数 (例)	BPRS 评分(分, $\bar{x} \pm s$)				总分平均下降率 (%/周)	利培酮用量 (mg/d, $\bar{x} \pm s$)
		治疗前	治疗后 2 周	治疗后 6 周	治疗后 12 周		
西药治疗对照组	30	112.12 $\pm$ 8.16	80.34 $\pm$ 10.88	54.05 $\pm$ 6.75	23.98 $\pm$ 8.03	12.05	2.8 $\pm$ 0.2
中西医结合治疗组	32	112.34 $\pm$ 8.23	77.52 $\pm$ 8.65	38.68 $\pm$ 7.81 ^a	15.46 $\pm$ 8.51 ^a	15.23	1.5 $\pm$ 0.1 ^a

注:与西药治疗对照组比较,^a $P < 0.05$

1.5.2 临床疗效和利培酮用量及不良反应:治疗后观察两组临床疗效及患者精神症状控制时服用利培酮的剂量。

1.6 统计学方法:使用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料用率表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 BPRS 评分比较(表 2):随治疗时间的延长,两组治疗后 BPRS 评分均逐渐下降,治疗 6 周时中西医结合治疗组 BPRS 评分已明显低于西药治疗对照组($P < 0.05$)。中西医结合治疗组 BPRS 总分平均下降率优于西药治疗对照组。

2.2 两组精神症状控制时抗精神病西药利培酮用量比较(表 2):中西医结合治疗组患者利培酮平均每日用量少于西药治疗对照组($P < 0.05$)。

2.3 两组临床疗效比较(表 3):中西医结合治疗组痊愈率优于西药治疗对照组($P < 0.05$)。

表 3 两组患者临床疗效比较

组别	例数 (例)	临床疗效[例(%)]			
		痊愈	显效	有效	无效
西药治疗对照组	30	23(76.7)	6(20.0)	1(3.3)	0(0)
中西医结合治疗组	32	27(84.4) ^a	5(15.6)	0(0)	0(0)

注:与西药治疗对照组比较,^a $P < 0.05$

2.4 安全性分析:中西医结合治疗组患者服用中药后未出现明显的不良反应。两组患者治疗前后血、尿、便常规检查、生化检查、心电图均无明显异常。治疗过程中未发现与药物相关的不良反应。

3 讨论

颅脑外伤性精神障碍是器质性疾病引起的,额叶损伤继发精神障碍最为常见^[6],双侧额叶受损后精神症状较单侧额叶受损更为明显,机制为额叶脑组织受损后,受损脑皮质出现继发性病理损伤,如缺血性损伤、缺氧、炎症反应介导的免疫损伤、脑水肿、凝血酶级联反应、细胞凋亡等^[7],对皮质的视觉、听觉中枢产生刺激,便出现幻听、幻视、胡言乱语

等精神症状^[8]。现代医学证实继发性脑缺血、缺氧是影响脑损伤预后的关键因素^[9],低氧和低血压是颅脑损伤预后的独立指标,发生率越高,持续时间越长,患者预后越差^[10],继发的精神症状越严重。

利培酮为目前治疗精神障碍的最常用药物,在神经外科脑损伤继发精神障碍临床治疗领域广泛应用。但目前对精神障碍的治疗方法较为单一、西药价格昂贵、长期口服西药在广大农村地区依从性差等;同时由于长期服用抗精神病类西药有许多不良反应^[11],使得双额叶挫伤后精神障碍患者的近期治疗效果不够理想。

祖国医学认为脑外伤所致精神障碍的病机为血脉受损,恶血内留,气血运行不畅,脑失所养,脑气逆行,气不化津而成痰,痰蒙机窍则神性痴呆。朱志安等^[12]在研究脑损伤时发现,中药黄芪可有效保护和维持正常功能的线粒体,保护其清除能力,明显改善脑挫裂伤继发性损害。王志新等^[13]研究表明,应用黄芪可对抗神经细胞的缺氧损伤。穆士卿等^[14]研究表明,黄芪具有改善急性颅脑损伤后脑组织血流的作用。王晓峰等^[15]研究表明,黄芪能提高急性颅脑损伤后细胞的免疫功能。邱永明等^[16]研究表明,黄芪具有明显的抗氧化及清除自由基作用,可保护脑细胞、减轻组织水肿、促进脑神经功能恢复^[17]。现代中医药理学对黄芪用于神经创伤治疗领域的研究表明,以重用黄芪为君药的活血化瘀中医传统验方补阳还五汤,具有扩张血管、增加脑微循环血流灌注^[18-19]、降低毛细血管通透性、清除氧自由基的作用,并且有止血和抗血栓的作用^[20],有利于颅脑损伤后颅内血肿的吸收和脑水肿的消除^[21],有利于受损神经功能的恢复,并能改善继发性脑损伤的症状^[22-25]。

基于以上中医药在治疗颅脑损伤所致精神障碍取得的研究进展,本课题组和本院药剂科制剂室合作研制了以补阳还五汤为基础方加味而成的验方脑得康胶囊,考虑到外伤性精神障碍病程和疗程均较长,中药煎剂费时费力,患者长期煎熬药物依从性差的因素,通过科学的制剂方案,将传统煎剂转化为服

用方便、患者依从性高的胶囊剂,提供临床用于治疗颅脑外伤所致精神障碍。

脑得康胶囊方中,君药为生黄芪,重用,大补脾胃之元气,使气旺血行,瘀去络通;臣药当归长于活血,兼能养血,因有化瘀而不伤血之妙;佐药赤芍、川芎、桃仁、红花、丹参助当归活血祛瘀,地龙通经活络,天麻和钩藤息风止痛定惊,柴胡理气畅中,葛根生津升阳,石菖蒲理气开窍醒神。配伍特点:大量补气药与少量活血、理气药相配,气旺则血行,活血而不伤正,理气定惊,共奏补气活血通络、开窍醒神的功效。

本研究显示,中西医结合治疗组治疗后 BPRS 评分下降率优于西医治疗对照组,每日服用利培酮的平均剂量也少于西医治疗对照组,但痊愈率却明显提高。说明脑得康胶囊联合西药可以显著改善患者的病情,提高患者生活质量,减少抗精神病西药的用量及其不良反应,提高治疗安全性。另外,西北地区居民对中医药信赖度高,服药依从性高,而且中医药物美价廉,临床应用中西医结合治疗方案可使西药的单日用量和疗程总用量减少,在兼顾治疗的同时也能降低患者长期治疗的费用。

参考文献

- [1] 邹定辉,王君宇,霍雷,等.重症颅脑损伤后并发精神障碍[J].中国现代医学杂志,2001,11(8):96-97.
- [2] 张登科,苏巧荣,张宏卫,等.脑外伤所致精神障碍患者的心理理论及相关因素[J].中国心理卫生杂志,2010,24(5):356-361.
- [3] 王忠诚.王忠诚神经外科学[M].武汉:湖北科学技术出版社,2011:417-422.
- [4] 中华医学会精神科分会.CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准[M].3版.济南:山东科学技术出版社,2001:45.
- [5] 周仲瑛.中医内科学[M].新世纪第2版.北京:中国中医药出版社,2007:157-158.
- [6] 谢贤生,彭玉平,黄建斌,等.急性颅脑损伤并发精神障碍 76 例临床分析[J].实用医学杂志,2005,21(12):1299-1300.
- [7] 郭富强,李晓佳,陈隆益,等.脑出血患者血肿周围组织炎症反应与细胞凋亡的相关性研究[J].中华危重病急救医学,2006,18(5):290-293.
- [8] 韩玉芳.中西药合用治疗颅脑外伤精神障碍疗效观察[J].辽宁中医杂志,2007,34(7):961-963.
- [9] 朱曦,王振宇,谢京城.重型脑损伤后脑氧代谢的变化及意义[J].中华危重病急救医学,2006,18(5):285-289.
- [10] 王存祖,谢江宁,许慧中,等.重型颅脑外伤院前急救进展[J].中华危重病急救医学,2012,24(11):690-691.
- [11] 江幸福,李欢松,项高波,等.中西医结合治疗颅脑外伤性精神障碍的疗效观察[J].中医药临床杂志,2008,20(6):590-591.
- [12] 朱志安,陈鑫,马延斌,等.黄芪对大鼠脑外伤后脑组织线粒体酶活性影响的研究[J].临床神经病学杂志,2003,16(2):81-83.
- [13] 王志新,姚金凤,张瑞峰,等.黄芪对神经细胞缺氧缺血损伤的保护作用[J].河南大学学报(医学版),2005,24(3):7-8,22.
- [14] 穆士卿,肖安平,李拴德,等.黄芪对急性脑创伤后局部脑皮层血流速度变化的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2004,11(1):45-46.
- [15] 王晓峰,李拴德,杨喜民,等.应用黄芪治疗重型颅脑损伤的临床研究[J].中国中西医结合急救杂志,2001,8(1):38-40.
- [16] 邱永明,田鑫,罗其中,等.黄芪对创伤性窒息脑损害保护作用的实验研究[J].中国中西医结合急救杂志,2001,8(4):195-197.
- [17] 赵燕玲,曲友直,王宗仁.黄芪对脑缺血/再灌注后神经细胞凋亡及凋亡相关基因表达的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2005,12(6):341-343.
- [18] 李迎国,杨喜民,唐宗椿,等.黄芪注射液对急性重型颅脑损伤患者血清神经元特异性烯醇化酶、髓鞘碱性蛋白和 S100 蛋白 B 含量的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2007,14(6):337-339.
- [19] 蔡光先,刘柏炎.超微补阳还五汤对脑梗死恢复期患者神经功能/生活质量及血清血管内皮生长因子的影响[J].中华危重病急救医学,2010,22(10):591-594.
- [20] 王珩,王彦云,刘琳,等.补阳还五汤对中风患者血清基质金属蛋白酶-9 及超敏 C-反应蛋白水平的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2014,21(6):423-426.
- [21] 李章平,陈寿权,李惠萍,等.补阳还五汤对大鼠心肺复苏后脑水肿和细胞凋亡的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2010,17(2):90-92.
- [22] 郭志平,王玉玲,刘秀金.补阳还五汤加加减治疗脑梗死后遗症的临床观察[J].中国中西医结合急救杂志,2007,14(6):380.
- [23] 王宗仁,赵燕玲,曲友直,等.益气活血方对脑缺血/再灌注后神经细胞凋亡及相关基因表达的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2006,13(6):335-337.
- [24] 魏灿杰,唐涛,罗杰坤,等.益气活血法对脑出血大鼠脑组织促血管生成素-1 及其受体表达的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2007,14(3):138-141.
- [25] 蔡蔚,喻坚柏,韩景光.补阳还五汤治疗闭合性颅脑损伤临床观察[J].中国中西医结合急救杂志,2003,10(1):54-55.

(收稿日期:2015-04-16)

(本文编辑:李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊对论文中实验动物描述的有关要求

在医学论文的描述中,凡涉及到实验动物应符合以下要求:①品种、品系描述清楚;②强调来源;③遗传背景;④微生物学质量;⑤明确体质量;⑥明确等级;⑦明确饲养环境和实验环境;⑧明确性别;⑨有无质量合格证明;⑩有对饲养的描述(如饲料类型、营养水平、照明方式、温度、湿度要求);⑪所有动物数量准确;⑫详细描述动物的状况;⑬对动物实验的处理方式有单独清楚的交代;⑭全部有对照,部分可采用双因素方差分析;⑮尤其是要注明本实验的动物处置过程是否符合动物伦理学要求。