

## 咪达唑仑对中重型颅脑损伤患者炎性介质的影响

徐萍 郑瑞强 欧晓峰 张敏 颜培夏

225000 江苏扬州,江苏省苏北人民医院重症医学科(徐萍、郑瑞强、欧晓峰、张敏、颜培夏);225000 江苏扬州,扬州友好医院重症医学科(徐萍)

通讯作者:郑瑞强, Email: 13952721411@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.014

**【摘要】目的** 通过观察咪达唑仑对中重型颅脑损伤患者炎症反应的影响,探讨咪达唑仑的脑保护作用及机制。**方法** 采用前瞻性研究方法,选择2013年4月至2016年7月江苏省苏北人民医院重症加强治疗病房(ICU)收治的120例中重型颅脑损伤患者,按随机数字表法分为常规治疗组(58例)和咪达唑仑组(62例)。两组均给予常规西医治疗,有手术指征者予以手术;咪达唑仑组在常规治疗基础上先静脉注射咪达唑仑2~3 mg,再以0.05~0.10 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>持续静脉泵入,手术治疗患者于术后3 h开始使用。于治疗前和治疗后24、48、72 h测定平均动脉压(MAP)、心率(HR)、Riker镇静躁动评分(SAS)、脑电双频谱指数(BIS);采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)测定脑脊液及血浆白细胞介素-6(IL-6)、可溶性神经趋化蛋白(sFkn)水平;记录患者癫痫发生率及28 d病死率。**结果** 两组患者治疗前后MAP、HR稳定,差异均无统计学意义(均P>0.05)。与治疗前比较,两组治疗后SAS和BIS均逐渐降低,72 h达到最低[SAS评分(分):常规治疗组为3.8±1.0比5.7±2.0,咪达唑仑组为3.6±0.9比5.8±1.7;BIS:常规治疗组为69±12比82±12,咪达唑仑组为72±15比82±12,均P<0.05],但两组间比较差异均无统计学意义(均P>0.05),提示两组均达到了预期的镇静目标。ELISA结果显示:与治疗前比较,常规治疗组治疗24 h后脑脊液IL-6、sFkn和血浆sFkn水平均呈短暂升高随后逐渐下降的趋势,血浆IL-6则持续降低;而咪达唑仑组各指标则从治疗24 h起即表现出下降的趋势,并持续至72 h。治疗后咪达唑仑组各时间点脑脊液及血浆IL-6、sFkn水平均明显低于常规治疗组,以72 h达最低水平[脑脊液:IL-6(ng/L)为251.6±145.7比347.3±146.4,sFkn(ng/L)为289.7±79.3比423.6±132.8;血浆:IL-6为54.4±27.3比85.6±41.8,sFkn为919.9±426.3比1199.4±414.8,均P<0.05]。咪达唑仑组癫痫发生率明显低于常规治疗组[1.61%(1/62)比10.34%(6/58),P<0.05],但两组28 d病死率比较差异无统计学意义[11.29%(7/62)比10.34%(6/58),P>0.05]。**结论** 咪达唑仑可减少中重型颅脑损伤患者癫痫的发生,其脑保护作用可能与降低脑脊液及血浆IL-6、sFkn水平有关。

**【关键词】** 咪达唑仑; 颅脑损伤,中重型; 炎性介质

**基金项目:** 中华医学会临床医学科研基金资助项目(130070392);江苏省扬州市“科教兴卫”工程医学重点学科和重点人才基金资助项目(2013-28)

**Effect of midazolam on inflammatory mediators in patients with moderate and severe brain injury** Xu Ping, Zheng Ruiqiang, Ou Xiaofeng, Zhang Min, Yan Peixia

Department of Critical Care Medicine, Jiangsu Subei Peoples' Hospital, Yangzhou 225000, Jiangsu, China ( Xu P, Zheng RQ, Ou XF, Zhang M, Yan PX); Department of Critical Care Medicine, Yangzhou Friendship Hospital, Yangzhou 225000, Jiangsu, China (Xu P)

Corresponding author: Zheng Ruiqiang, Email: 13952721411@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the effect of midazolam on inflammatory response in patients with moderate and severe craniocerebral injury and its protective effect on the brain and mechanism. **Methods** A prospective study was conducted. One hundred and twenty patients with moderate and severe craniocerebral injury admitted to the Intensive Care Unit (ICU) of Jiangsu Subei Peoples' Hospital from April 2013 to July 2016 were enrolled, and they were divided into a conventional treatment group (58 cases) and a midazolam group (62 cases) according to the random number table method. Both groups were given conventional western medicine treatment, and in cases with surgical indications, operations were performed; in midazolam group, additionally intravenous injection of midazolam 2 - 3 mg was given firstly, and then continuous intravenous infusion of the drug 0.05 - 0.10 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> was applied by a pump, and in operative patients, the above management was given 3 hours after operation. The mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), Riker sedation agitation score (SAS) and electroencephalogram bispectral index (BIS) were measured before and after treatment for 24, 48 and 72 hours, respectively. The levels of interleukin-6 (IL-6) and soluble nerve chemotactic protein (sFkn) in plasma and cerebrospinal fluid (CSF) were measured by double antibody sandwich enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) at each time point; the incidence of epilepsy and 28-day mortality were recorded. **Results** Before and after treatment, the MAP and HR in the two groups of patients were stable, the difference being not statistically significant (both P > 0.05). Compared with those before treatment, after treatment the SAS score and BIS in two groups of patients were gradually decreased, and at 72 hours reached the lowest levels (SAS score: conventional treatment group was 3.8±1.0 vs. 5.7±2.0, midazolam group was 3.6±0.9 vs. 5.8±1.7; BIS: conventional treatment group was 69±12 vs. 82±12, midazolam group was 72±15 vs. 82±12, all P < 0.05), but there were no significant differences between the two groups (all P > 0.05), suggesting that the two groups had achieved

the desired goal of sedation. ELISA results showed: compared with those before treatment, after treatment for 24 hours, the CSF IL-6, sFkn and plasm sFkn levels were temporarily increased in short term, and then showed a tendency of gradually decreasing, and the plasm IL-6 presented persistently descending in the conventional treatment group, while in the midazolam group, since 24 hours after treatment, each index showed a trend of decrease and continued to 72 hours. After treatment at each time point, the CSF and plasm levels of IL-6 and sFkn were significantly lower in midazolam group than those of the conventional treatment group, and reached to the minimal levels at 72 hours [CSF: IL-6 (ng/L) was  $251.6 \pm 145.7$  vs.  $347.3 \pm 146.4$ , sFkn (ng/L):  $289.7 \pm 79.3$  vs.  $423.6 \pm 132.8$ ; plasm: IL-6 (ng/L) was  $54.4 \pm 27.3$  vs.  $85.6 \pm 41.8$ , sFkn (ng/L):  $919.9 \pm 426.3$  vs.  $1199.4 \pm 414.8$ , all  $P < 0.05$ ]. The incidence of epilepsy in the midazolam group was obviously lower than that in the conventional treatment group [1.61% (1/62) vs. 10.34% (6/58),  $P < 0.05$ ], but there was no significant difference between midazolam group and the conventional treatment group in the 28-day mortality [11.29% (7/62) vs. 10.34% (6/58),  $P > 0.05$ ]. **Conclusion** Midazolam can reduce the incidence of epilepsy in patients with moderate and severe traumatic brain injury, and its brain protective effect may be related to the decrease of CSF and plasm IL-6 and sFkn levels.

**【Key words】** Midazolam; Moderate and severe craniocerebral injury; Inflammatory mediators

炎症反应在急性颅脑损伤中起着重要作用,颅脑损伤后所造成的继发性颅脑损伤如血管源性脑水肿<sup>[1]</sup>、脑缺血、高热、能量代谢障碍、氧自由基堆积、 $Ca^{2+}$  超载和血脑屏障破坏等均与炎性细胞因子的相互作用有关<sup>[2]</sup>,其中有代表性的炎性因子是白细胞介素-6(IL-6)和可溶性神经趋化蛋白(sFkn)。咪达唑仑是重症加强治疗病房(ICU)常规镇静镇痛药物之一,既往研究发现,咪达唑仑可抑制 IL-6 的复制、表达和分泌<sup>[3]</sup>,降低大鼠的脑氧代谢,起到脑保护作用<sup>[4]</sup>。本研究通过观察咪达唑仑对中重型颅脑损伤患者 IL-6 和 sFkn 影响,探讨咪达唑仑的脑保护作用及机制。

## 1 资料与方法

**1.1 病例选择:**采用前瞻性研究方法,选择 2013 年 4 月至 2016 年 7 月江苏省苏北人民医院 ICU 收治的中重型颅脑损伤患者作为研究对象。

**1.1.1 纳入标准:**年龄  $> 18$  周岁;原发病包括外伤、高层坠落、暴力、交通事故等;经 CT 或磁共振成像(MRI)检查确诊为严重颅脑损伤,格拉斯哥昏迷评分(GCS)5~12 分<sup>[5]</sup>,符合中重型颅脑损伤的诊断标准;脑电双频谱指数(BIS)  $> 60$ 。

**1.1.2 排除标准:**高血压、糖尿病、高脂血症、脑梗死、吸毒及重要器官(心、肺、肝、肾等)功能不全;有其他部位严重合并伤;既往有神经系统疾病和脑外伤史;预期入院后 72 h 内死亡或合并严重休克及重要器官功能障碍;术前有免疫功能异常;使用激素或免疫调节剂;有长期饮酒史或镇静药物服用史;存在动、静脉穿刺禁忌证;操作未得到患者或家属同意及终末期多器官功能衰竭者。

**1.1.3 剔除标准:**入院后 72 h 内死亡或合并严重休克及重要器官功能障碍者。

**1.1.4 伦理学:**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,所有检测和治疗方法取

得患者或家属知情同意,并签署知情同意书。

**1.2 分组及治疗方法:**研究期间共有 120 例患者入选,按随机数字表法将患者分为常规治疗组(58 例)和咪达唑仑组(62 例)。常规治疗组患者入选后给予甘露醇脱水降颅压、止血、抑酸、抗感染、营养支持以及控制血糖、血压、体温等对症治疗;有手术指征者经家属同意后进行手术治疗。咪达唑仑组在常规治疗基础上给予咪达唑仑,先静脉注射 2~3 mg,再以  $0.05 \sim 0.10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  静脉持续泵入,手术治疗者于术后 3 h 开始使用咪达唑仑,以减少术中麻醉剂等药物对研究结果的干扰;咪达唑仑持续使用至少 72 h,使患者的镇静深度维持在 BIS 为 60~80。两组病例均允许使用吗啡作为镇痛药物。

## 1.3 观察指标及方法

**1.3.1 两组平均动脉压(MAP)、心率(HR)、Riker 镇静躁动评分(SAS)、BIS 水平等一般资料比较:**两组患者均在局麻下行桡动脉穿刺置管监测 MAP,采集动脉血,并行颈内静脉置管<sup>[6]</sup>。记录两组患者性别、年龄、治疗前 GCS 评分、入院 24 h 内急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分;记录治疗前及治疗后 24、48、72 h MAP、HR、SAS<sup>[7]</sup>,并采用美国 VISTA 脑电诊断仪检测 BIS。

**1.3.2 两组血浆和脑脊液炎性介质的测定:**于治疗前和治疗后 24、48、72 h 取颈内静脉球部血 3 mL,加入乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,离心 10 min 取上清液,置于  $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱保存。于相同时间点常规腰椎穿刺或经脑脊液引流管取脑脊液 2 mL,加入 EDTA 抗凝,离心 10 min 取上清液,置于  $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱保存。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血浆及脑脊液 sFkn、IL-6 水平,严格按试剂盒(美国 R&D 公司)说明书操作,试验重复 2 次取平均值。

**1.3.3 预后:**记录两组癫痫发生率及 28 d 病死率。

**1.4 统计学处理:**使用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,采用 Kolmogorov-Smirnov 法对计量资料进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验,各时间点计量资料比较用配对 *t* 检验,癫痫发生率及 28 d 病死率及其他计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 一般资料:**共 120 例患者纳入分析,无剔除病例。两组患者性别、年龄、体质量指数(BMI)、手术例数、GCS 评分、入院 24 h 内 APACHE II 评分差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ; 表 1),说明两组一般资料均衡,有可比性。

**表 1 不同治疗方法两组中重型颅脑损伤患者一般资料比较**

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$ )
		男性	女性		
常规治疗组	58	40	18	49.5 ± 13.8	22.6 ± 4.4
咪达唑仑组	62	42	20	48.7 ± 14.2	23.2 ± 3.6

  

组别	例数 (例)	手术 (例)	GCS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$ )	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$ )
常规治疗组	58	38	8.4 ± 3.3	19.8 ± 2.9
咪达唑仑组	62	42	8.5 ± 3.1	19.5 ± 2.7

**2.2 两组治疗前后 MAP、HR 水平比较(表 2):**两组患者治疗前及治疗后 24、48、72 h MAP、HR 比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),提示本研究中咪达唑仑对循环系统无明显影响。

**表 2 不同治疗方法两组中重型颅脑损伤患者治疗前后不同时间点 MAP、HR、SAS 评分、BIS 比较( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	例数 (例)	MAP(mmHg)				HR(次/min)			
		治疗前	治疗 24 h	治疗 48 h	治疗 72 h	治疗前	治疗 24 h	治疗 48 h	治疗 72 h
常规治疗组	58	84.3 ± 14.5	86.2 ± 11.7	83.8 ± 12.2	79.5 ± 9.1	68.2 ± 8.2	71.2 ± 12.7	69.3 ± 13.5	67.3 ± 9.6
咪达唑仑组	62	85.1 ± 13.7	84.9 ± 13.1	84.1 ± 11.7	80.2 ± 11.3	65.9 ± 6.7	68.5 ± 10.9	67.8 ± 13.2	66.5 ± 12.9

  

组别	例数 (例)	SAS 评分(分)				BIS			
		治疗前	治疗 24 h	治疗 48 h	治疗 72 h	治疗前	治疗 24 h	治疗 48 h	治疗 72 h
常规治疗组	58	5.7 ± 2.0	4.2 ± 1.2 <sup>a</sup>	3.9 ± 0.9 <sup>a</sup>	3.8 ± 1.0 <sup>a</sup>	82 ± 12	72 ± 13 <sup>a</sup>	70 ± 11 <sup>a</sup>	69 ± 12 <sup>a</sup>
咪达唑仑组	62	5.8 ± 1.7	3.9 ± 1.0 <sup>a</sup>	3.7 ± 1.1 <sup>a</sup>	3.6 ± 0.9 <sup>a</sup>	80 ± 13	75 ± 12 <sup>a</sup>	72 ± 13 <sup>a</sup>	72 ± 15 <sup>a</sup>

注:与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 1 mmHg=0.133 kPa

**表 3 不同治疗方法两组中重型颅脑损伤患者治疗前后不同时间点脑脊液及血浆 IL-6、sFkn 的变化比较( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	例数 (例)	脑脊液 IL-6(ng/L)				血浆 IL-6(ng/L)			
		治疗前	治疗 24 h	治疗 48 h	治疗 72 h	治疗前	治疗 24 h	治疗 48 h	治疗 72 h
常规治疗组	58	534.6 ± 133.2	695.6 ± 169.8 <sup>a</sup>	482.8 ± 128.9	347.3 ± 146.4 <sup>a</sup>	137.2 ± 45.3	127.3 ± 38.6	115.9 ± 48.8	85.6 ± 41.8 <sup>a</sup>
咪达唑仑组	62	535.5 ± 124.8	518.9 ± 127.3 <sup>b</sup>	397.6 ± 148.4 <sup>ab</sup>	251.6 ± 145.7 <sup>ab</sup>	125.6 ± 50.2	111.8 ± 54.6	86.6 ± 46.9 <sup>ab</sup>	54.4 ± 27.3 <sup>ab</sup>

  

组别	例数 (例)	脑脊液 sFkn(ng/L)				血浆 sFkn(ng/L)			
		治疗前	治疗 24 h	治疗 48 h	治疗 72 h	治疗前	治疗 24 h	治疗 48 h	治疗 72 h
常规治疗组	58	411.4 ± 127.5	605.9 ± 189.2 <sup>a</sup>	481.6 ± 172.3 <sup>a</sup>	423.6 ± 132.8	1253.6 ± 462.9	1307.8 ± 455.3	1247.8 ± 401.3	1199.4 ± 414.8
咪达唑仑组	62	449.2 ± 11.7	421.3 ± 151.9 <sup>b</sup>	373.3 ± 104.7 <sup>ab</sup>	289.7 ± 79.3 <sup>ab</sup>	1044.7 ± 595.6	1030.9 ± 592.6 <sup>b</sup>	949.5 ± 392.2 <sup>b</sup>	919.9 ± 426.3 <sup>b</sup>

注:与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与常规治疗组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$

**2.3 两组 SAS、BIS 比较(表 2):**随治疗时间延长,两组治疗后 SAS 评分和 BIS 均逐渐降低,72 h 达最低值,但两组间比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),提示两组均达到了预期的镇静目标。

**2.4 两组炎性介质水平变化比较(表 3):**与治疗前比较,常规治疗组患者治疗 24 h 脑脊液 IL-6、sFkn 及血浆 sFkn 水平均呈短暂升高随后逐渐下降趋势,而血浆 IL-6 则呈持续降低趋势;而咪达唑仑组患者各指标从治疗 24 h 起即表现出下降趋势,持续至治疗 72 h,除治疗 24 h 血浆 IL-6 较常规治疗组患者有轻微下降外,其余各时间点脑脊液及血浆 IL-6、sFkn 水平均明显低于常规治疗组(均  $P < 0.05$ )。

**2.5 两组预后指标比较(表 4):**咪达唑仑组癫痫发生率明显低于常规治疗组( $P < 0.05$ );但两组 28 d 病死率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**表 4 不同治疗方法两组中重型颅脑损伤患者预后指标比较**

组别	例数(例)	癫痫发生率[% (例)]	28 d 病死率[% (例)]
常规治疗组	58	10.34(6)	10.34(6)
咪达唑仑组	62	1.61(1) <sup>a</sup>	11.29(7)

注:与常规治疗组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

**3 讨论**

创伤性颅脑损伤是创伤急危重症之一,继发性脑损伤较原发性脑损伤危害更大<sup>[8]</sup>,炎性因子介导的炎症反应是影响颅脑损伤恢复及预后的主要因素之一,临床上的脑保护措施也主要围绕这些因素开展。近年来研究发现,一些麻醉剂也可起到脑保护

及抗炎的作用<sup>[9]</sup>,但关于咪达唑仑对颅脑损伤患者的脑保护作用及抗炎机制的临床研究较少。本研究以脑脊液及血浆 sFkn、IL-6 为主要观察指标,探讨咪达唑仑对脑组织及全身炎性因子的影响。

中重度颅脑损伤患者的镇静镇痛治疗应遵循对危重患者的总原则,即应用镇静剂前应首先控制疼痛、纠正生理学异常(如低氧血症、低血压和低血糖等),镇静时应及时监测镇静深度,宜维持较浅的镇静深度。本研究也遵循了这个原则,BIS 监测能实时反映意识状态,维持在 65~80 可有效起到浅镇静的作用,同时又可避免镇静过深影响对患者意识的评估和瞳孔观察;再加上主观 SAS 评分的辅助,能全面评价患者的镇静深度。

神经趋化蛋白(Fkn)是由体内很多种组织细胞分泌的具有黏附功能的趋化因子,sFkn 在应激状态下即可直接从细胞膜释放,参与白细胞的趋化、迁徙、归巢,加快炎性因子的渗出,促进炎症级联反应的发生,在炎症的发生及其引起组织损伤中起重要作用。国外研究表明,颅脑损伤患者创伤越严重,其脑脊液炎性细胞因子 sFkn 含量就越高,病死率也越高<sup>[10-12]</sup>,提示咪达唑仑能明显降低脑脊液 sFkn 水平,减轻脑部炎症反应,从而改善颅脑损伤后脑水肿和脑缺氧状况,降低中重度颅脑损伤患者的病死率。本研究结果表明,颅脑损伤的早期(治疗 24 h),常规治疗组脑脊液 sFkn 水平即明显升高,而咪达唑仑组不仅没有升高反而出现下降趋势,两组比较差异有统计学意义,提示虽然达到同样的镇静深度,但镇静并不能降低脑脊液 sFkn 水平,而是咪达唑仑药物本身降低了脑脊液 sFkn 水平。Fkn 作为脑损伤后最早出现的前炎性细胞因子,可诱导肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、IL-1、IL-2、IL-6、IL-8 等炎性细胞因子的产生,参与白细胞聚集<sup>[13]</sup>,是调节颅脑创伤后炎症损伤过程的早期关键因素。本研究也显示,咪达唑仑组血浆 sFkn 水平也在颅脑损伤早期明显低于常规治疗组,提示咪达唑仑不仅能降低颅内的炎症反应,对全身炎症反应也有抑制作用。

与 sFkn 一样,作为炎性细胞因子主要成员,血浆 IL-6 水平可反映组织损伤严重程度<sup>[14]</sup>。在颅脑损伤后,脑脊液 IL-6 作为一种促炎细胞因子含量会增加,IL-6 含量增加可能是早期预测重度颅脑损伤患者预后的指标<sup>[15]</sup>;降低脑脊液 IL-6 的表达水平可明显促进神经功能恢复<sup>[16]</sup>。咪达唑仑可通过调节细胞因子的动态平衡影响免疫功能。有研究表明,在相同镇静深度和长期镇静条件下,咪达唑仑降低

促炎因子 IL-6 的作用较丙泊酚更显著<sup>[17]</sup>。本研究表明,在同一镇静深度上,两组血浆 IL-6 水平均随时间延长有所下降,咪达唑仑组治疗 48 h 后降低更显著;而常规治疗组脑脊液 IL-6 水平治疗 24 h 升高,治疗 48 h 后降低,咪达唑仑组持续降低,且各时间点均明显低于常规治疗组。

癫痫是中重度颅脑损伤后常见的并发症之一,癫痫发作使颅脑损伤患者在原发损伤的基础上进一步加重了脑组织的病理损伤及神经生化改变,甚至导致心肌损伤,使病情恶化<sup>[18-19]</sup>。本研究发现,咪达唑仑能有效减少早期癫痫发生率,其机制在于抑制了兴奋性递质 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)水平,增加了抑制性神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)水平<sup>[20]</sup>。对于住院患者来说,静脉注射苯二氮草类仍然是治疗癫痫发作的首要步骤<sup>[21]</sup>。降低癫痫发生率可以有效减少脑耗氧量和脑缺血缺氧程度,起到有效的脑保护作用。本研究提示,咪达唑仑组 28 d 病死率低于常规治疗组,但两组比较差异无统计学意义,这可能与样本量较小有关。

综上所述,咪达唑仑能降低中重度颅脑损伤患者脑脊液和血浆 IL-6、sFkn 水平以及癫痫发生率,其脑保护机制可与降低患者脑局部及全身炎症反应有关。但由于本研究样本量较小,研究时间较短,对研究对象的长期随访预后没有记录,还需要长时间、加大样本量进一步验证。

## 参考文献

- [1] 杨利孙,章翔,易声禹,等. 重型脑损伤患者脑氧代谢变化及意义[J]. 中华危重病急救医学, 2000, 12(5): 267-269.
- [2] 张丽娜,关宏,佟建洲,等. 中重度颅脑损伤患者脑脊液中可溶性神经趋化蛋白含量的变化及临床意义[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(3): 162-164.
- [3] 张萌,郑慧峰,唐晓铃,等. 右美托咪定与咪达唑仑镇静在机械通气患者中的应用[J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(7): 676-678,679.
- [4] 李国辉,石占利,章佳颖,等. 不同镇静药物对机械通气患者血流动力学及氧代谢的影响[J/CJ]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2013, 6(6): 30-34.
- [5] Reith FC, Van den Brande R, Synnot A, et al. The reliability of the Glasgow Coma Scale: a systematic review [J]. Intensive Care Med, 2016, 42(1): 3-15.
- [6] 陈国栋,仲海峰. 颈内静脉穿刺定位方法的临床分析[J]. 江苏医药, 2014, 40(13): 1582-1583.
- [7] Riker RR, Fugate JE. Clinical monitoring scales in acute brain injury: assessment of coma, pain, agitation, and delirium [J]. Neurocrit Care, 2014, 21 Suppl 2: S27-37.
- [8] 马骏,顾志伟,陈得峰,等. 脑组织氧代谢指标在继发性脑损伤中的研究进展[J]. 浙江医学, 2016, 38(13): 1126-1128.
- [9] 徐丽,鲍红光,张勇,等. 右美托咪定对脓毒症大鼠早期和晚期炎症介质表达的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24(9): 562-564.
- [10] Knobloch SM, Faden AI. Interleukin-10 improves outcome and alters proinflammatory cytokine expression after experimental traumatic brain injury [J]. Exp Neurol, 1998, 153(1): 143-151.

(下转第 197 页)

方继续服用 14 剂。

2015 年 12 月 16 日 5 诊:病情稳定,以 4 诊方加甘草 10 g 继续服用 14 剂。

2016 年 2 月 28 日 6 诊:现无明显不适,复查心脏肿瘤及转移灶均明显缩小。守 5 诊方继续服用 30 剂。此后患者停诊数月。

患者 2016 年 4 月前往某省级医院行第 2 次化疗,用药为依托泊苷胶囊。2016 年 9 月出现双锁骨上淋巴结肿大、右胸壁肿块,CT 提示病情进展,2016 年 11 月转某肿瘤医院行第 3 次化疗,采用 AIM 方案,并再次来黄大平教授处就诊。2016 年 12 月第 4 次化疗,采用 AIM 方案。

## 2 诊疗经验

心脏平滑肌肉瘤极为罕见,目前对其诊断、治疗缺乏经验<sup>[1]</sup>。笔者曾在中国知网搜索得到国内有转归情况的个案报道 8 篇<sup>[2-8]</sup>,共 9 例,其中 2 例存活,且生活能自理,随访时间分别为 3 个月<sup>[2]</sup>、6 个月<sup>[3]</sup>,6 例死亡<sup>[3-8]</sup>,1 例自动出院<sup>[9]</sup>。

黄大平教授有着先药后医的特殊经历,对中药的深入了解,导致他处方十分独特。

本例为心脏平滑肌肉瘤,并有多处淋巴结转移、双肾转移,胸腔、心包腔、腹腔等多体腔积液,病理性质为肉瘤,即来源于间叶组织(包括结缔组织和肌肉)的恶性肿瘤,症状有胸痛胸闷,心悸气短,腹痛等,体征有黄疸等。经黄教授自 2015 年 9 月 2 日至 2016 年 2 月 28 日连续半年多的中药治疗(其间仅服药初期进行了 3 d AIM 方案化疗),患者自觉症状显著改善,影像学检查明显好转,因中药服用困难,患者停药约 7 个月,停药期间化疗 2 次,复查 CT 病情进展,再次寻求中药治疗并结合化疗。患者从发病至今,存活已 15 个月有余。

## 3 讨论

总结本例中药的遣方用药,具有如下特点:①本病虽为恶性肿瘤,方中公认的抗肿瘤药却不多,26~42 味药的大处方,仅有菝葜、藤梨根、薏苡仁、山慈菇等数味常见抗肿瘤药。②使用了大量清热解暑、祛风除湿、补肾壮骨、行气化痰、通络止痛之药,从辨证角度分析为治疗素体肾虚、风湿热痹、气血瘀滞之方,而患者并无一般风湿痹证的症状,即肢体关节并无明显症状和体征,而是以心、腹部症状为主,

主要体征为黄疸。黄教授认为,一些难治性疾病从西医学的角度看,多与人体免疫系统异常有关,此即中医认为的人体正气不足。心与肾,在生理上,心属火,肾属水,内经曰:“水火者,阴阳之征兆也。”《千金方》提出:“水火相济”,《慎斋遗书》提出:“心肾相交,全凭升降。”位于下者,以上升为顺,位于上者,以下降为和。心肾相交,是对心肾之间相互滋生、相互制约生理功能的高度概括,包括心肾之间的水火既济、阴阳互补、精血互化、精神互用等。初诊患者心火炽盛,急则治标,以导赤散直折心火;2 诊热证已减,改攻补兼施,补其脾肾,健脾祛湿为补,补肾升腾肾水以济心火为主。方中固冲汤具有固冲摄血、益气健脾之功效,一般用于崩漏,近来发现该方剂除止血外,还对心血管及血液流变学、免疫系统功能、消化系统功能等有一定的促进作用<sup>[10]</sup>。补肾所用药物黄精、续断、骨碎补、补骨脂等多为平和之味。此后仍延续 2 诊治法。③黄疸不用茵陈蒿汤等常用退黄方;多体腔积液,不用葶苈大枣泻肺汤等逐水方,而用穿破石、薏苡仁、水红花子、青风藤等利湿、退黄。④略佐收敛固涩、健脾护胃之品。黄教授认为,恶性肿瘤血运丰富,生长迅速,运用收敛固涩药物,收敛止血,可以在一定程度上减少其血供,进而抑制肿瘤生长。

## 参考文献

- [1] 王维铁,许日昊,刘云,等.心脏肉瘤的诊疗现状[J].中国肿瘤,2015,24(11):934-937.
- [2] 陈若为,刘英娜,游昕,等.心脏原发平滑肌肉瘤 1 例[J].中华胸心血管外科杂志,2005,21(1):34.
- [3] 荆约恩,宁志强.心脏平滑肌肉瘤 2 例[J].山西医药杂志,2000,29(1):4.
- [4] 付蕾,牛李敏,陈静,等.原发性心脏血管肉瘤 1 例报道[J].肿瘤防治研究,2012,39(7):880-881.
- [5] 谢记文,杨晓娟,谢静,等.原发性心脏平滑肌肉瘤 1 例及超声心动图误诊分析[J].中国社区医师(医学专业),2012,14(8):281-282.
- [6] 朱皓峰,耿舰.心脏原发性平滑肌肉瘤 1 例[J].心脏杂志,2006,18(5):601.
- [7] 陈龙.心脏原发性平滑肌肉瘤一例报道[J].现代肿瘤医学,2005,13(6):781.
- [8] 钟文太,徐建新.心脏低分化平滑肌肉瘤 1 例[J].诊断病理学杂志,1996,3(3):181.
- [9] 王云,万荣华,郭德和.心脏多发平滑肌肉瘤 1 例[J].中华胸心血管外科杂志,1996,12(1):41.
- [10] 李炳照.实用中医方剂双解与临床[M].北京:科学技术文献出版社,2008:325.

(收稿日期:2016-12-29)

(上接第 165 页)

- [11] Whalen MJ, Carlos TM, Kochanek PM, et al. Interleukin-8 is increased in cerebrospinal fluid of children with severe head injury [J]. Crit Care Med, 2000, 28(4): 929-934.
- [12] Arand M, Melzner H, Kinzl L, et al. Early inflammatory mediator response following isolated traumatic brain injury and other major trauma in humans [J]. Langenbecks Arch Surg, 2001, 386(4): 241-248.
- [13] Flierl U, Schäfer A. Fractalkine—a local inflammatory marker aggravating platelet activation at the vulnerable plaque [J]. Thromb Haemost, 2012, 108(3): 457-463.
- [14] 顾小姣,齐敦益,张全云.颅脑损伤患者 PaCO<sub>2</sub> 与血清 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  的相关性研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2015,36(22):3284-3285.
- [15] Davidson J, Cusimano MD, Bendena WG. Post-Traumatic Brain Injury: Genetic Susceptibility to Outcome [J]. Neuroscientist, 2015, 21(4): 424-441.
- [16] 杨细平,涂悦,张赛,等.七叶皂苷钠对重型颅脑创伤患者脑脊

- 液肿瘤坏死因子- $\alpha$  及白细胞介素-6 表达的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2011,18(6):329-332.
- [17] 莫伟胜,卜会驹,郭发良.相同镇静深度下右美托咪定与咪唑啉、丙泊酚对危重症患者炎症反应因子水平的影响研究[J].吉林医学,2014,35(13):2854-2855.
- [18] 王福顺.加强对创伤性脑损伤后早期癫痫机理的研究[J].中华神经外科疾病研究杂志,2016,15(4):289-292.
- [19] 杨铭华,阚秀梅,孙喜娟,等.肌钙蛋白 I、CK-MB 对癫痫持续状态患儿合并心肌损伤的诊断价值[J].实用检验医师杂志,2014,6(1):38-40.
- [20] 张义,喻田.几种静脉麻醉药对 GABA 能神经元的 Phasic/Tonic 抑制的影响[J].贵州医药,2014,38(2):180-182.
- [21] Jain P, Sharma S, Dua T, et al. Efficacy and safety of anti-epileptic drugs in patients with active convulsive seizures when no IV access is available: Systematic review and meta-analysis [J]. Epilepsy Res, 2016, 122: 47-55.

(收稿日期:2017-02-20)