

· 临床 ·

安宫牛黄丸治疗急性脑梗死昏迷患者促醒作用的观察

冯跃明*, 杨辉

(琼海市人民医院, 海南 琼海 571400)

[摘要] **目的:**探讨安宫牛黄丸对急性脑梗死昏迷患者的促醒作用及作用机制。**方法:**将80例急性脑梗死昏迷患者随机按数字表法分为实验组和西药组各40例。西药组患者采取常规西药综合治疗措施,实验组在西药组治疗的基础上服用安宫牛黄丸,3g/次,1次/d。两组疗程均为7d。于治疗前、治疗后第3、7天进行格拉斯哥昏迷指数(GCS)和美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分;评价治疗前后脑水肿情况;检测治疗前后超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-10(IL-10)和肿瘤坏死因子(TNF- α)水平。**结果:**经Ridit分析,实验组NIHSS疗效优于西药组($P < 0.05$);治疗后第3天实验组睁眼反应、语言反应、肢体运动和GCS总分高于西药组($P < 0.01$),治疗后第7天,实验组睁眼反应、语言反应和GCS总分高于西药组($P < 0.01$);实验组第3、7天NIHSS评分均低于西药组($P < 0.01$);治疗后实验组hs-CRP和TNF- α 水平低于西药组($P < 0.01$),IL-10水平高于西药组($P < 0.01$);治疗后实验组脑水肿体积下降更为显著,中线移位改善情况优于西药组($P < 0.01$)。**结论:**在西药常规治疗的基础上,安宫牛黄丸用于急性脑梗死昏迷患者能促使患者觉醒,改善神经功能,这可能与其减轻炎症反应,减轻脑水肿,促进神经功能恢复有关。

[关键词] 安宫牛黄丸;急性脑梗死;格拉斯哥昏迷指数;脑水肿

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)06-0179-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015060179

Study on Revival Effect of Angong Niu Huang Pills in Treating Coma Caused by Acute Cerebral Infarction

FENG Yue-ming*, YANG Hui (Department of Neurology of Qionghai City People's Hospital, Qionghai 571400, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the revival effect and the mechanism of Angong Niu Huang pills in treating coma caused by acute cerebral infarction. **Method:** Eighty patients with coma caused by acute cerebral infarction were randomly divided into the Western medicine group (40 cases) and the experimental group (40 cases) by a random number table. Patients in the Western medicine group received routine Western medical therapy. Based on the treatment of Western medicine group, patients in the experimental group added 3 g Angong Niu Huang pills once daily. All patients in both two groups received 7 days of treatment. Before and 3, 7 days after treatment, scores of Glasgow coma scale (GCS) and the national institutes of health stroke scale (NIHSS) were graded. Brain oedema was evaluated. Levels of high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-10 (IL-10) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected. **Result:** The curative efficacy of NIHSS in the experimental group was superior to that in the Western medicine group ($P < 0.05$). At the third and seventh day after treatment, the total scores of eye opening response, verbal response, movement of limbs and GCS in the experimental group were lower ($P < 0.05$), score of NIHSS was lower than those in the Western medicine group ($P < 0.01$). After treatment, levels of hs-CRP and TNF- α were lower ($P < 0.01$), and the level of IL-10 was higher than those in the Western medicine group ($P < 0.01$). Volume of edema decreased more obviously and the amelioration of midline shift was better in the experimental group than that in the Western medicine group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Based on the treatment of routine Western medical therapy, Angong Niu Huang pills could make altered consciousness and ameliorate neurological function of patients. The effect may be related to relieving

[收稿日期] 20141113(229)

[基金项目] 海南省卫生厅基金项目琼卫[2012PT-103]

[通讯作者] *冯跃明,主治医师,从事神经内科临床工作, Tel: 13698915533, E-mail: fengyue ming21@126.com

inflammatory response and edema, and promoting the recovery of neurological function.

[Key words] Angong Niuhuang pills; acute cerebral infarction; Glasgow coma scale; edema

急性脑梗死伴昏迷患者,一般梗死面积大,进展快,脑组织缺血缺氧严重,加上脑组织水肿、中线结构移位,脑干网状结构上行激活系统受累,极易出现昏迷^[1],具有并发症多,病情危重,死亡率和致残率均高的特点。研究显示其存活率与意识障碍程度呈正相关,因此促醒治疗是救治的一个重要目的,若能尽快恢复意识清醒,其肺部感染、尿路感染等并发症将明显减少,发展为迁延性植物状态的几率也显著下降^[2]。现代医学采用多巴胺受体激动剂、胆碱能激动剂、阿片受体拮抗剂等进行促醒治疗。

急性脑梗死昏迷属于中医“仆击”、“煎厥”、“薄厥”、“大厥”等范畴,急性期多以风、痰、瘀、热等实证表现为主,痰瘀热结、痰浊蒙闭清窍则出现意识障碍^[3],临床治疗以清热化痰、活血通腑、醒脑开窍之法。安宫牛黄丸具有清热解毒、镇惊开窍之功,是我国中药中最负盛名的急症用药之一。药理研究显示具有镇静、复苏及脑保护、降热、抗惊厥等作用,临床用于颅脑损伤、病毒性脑炎、脑缺血、脑出血损伤、中风及其所导致的高热,昏厥等具有较好的治疗作用^[4]。本研究观察了安宫牛黄丸对急性脑梗死伴昏迷患者格拉斯哥昏迷指数评分(GCS)的影响,以探讨其促醒作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年6月—2014年2月来琼海市人民医院神经内科诊治的80例急性脑梗死患者,按随机按数字表法发分为实验组和西药组各40例。西药组男22例,女18例,年龄52~70岁,平均(61.4±10.2)岁;昏迷程度:轻23例、中9例、重8例;GCS评分(7.5±2.4)分;美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分(28.1±4.2)分。实验组男24例,女16例,年龄55~72岁,平均(62.3±10.9)岁;昏迷程度:轻21例、中10例、重9例;GCS评分(7.6±2.3)分;NIHSS评分(27.6±4.4)分。两组患者在性别、年龄、GCS评分和NIHSS评分等一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照中华医学会全国第四次脑血管病学术会议修订的《各类脑血管疾病诊断要点》制定,所有患者均经CT和核磁共振成像(MRI)诊断证实。中医诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》。

1.3 纳入标准 符合急性脑梗死诊断标准;年龄不

超过75岁者;GCS评分为5~14分;发病时间≤48h;患者生命体征基本平稳;取得患者家属知情同意。

1.4 排除标准 因血液病或外伤、脑瘤等原因引起的急性脑卒中患者;蛛网膜下腔出血者;合并严重肝、肾、造血系统、内分泌系统等原发性疾病者。

1.5 治疗方法 两组均给予吸痰、吸氧、降颅压;控制血压血糖;维持水、电解质、酸碱平衡;有感染征象者及时使用抗生素;预防应激性溃疡;止血或脑保护、降纤等综合治疗措施。西药组采用甘露醇250 mL配合呋塞米20 mg,每12 h交替使用以减轻脑水肿;依达拉奉注射液(华润双鹤药业股份有限公司,国药准字H20130051),30 mg/次,加入0.9%氯化钠注射液100 mL,静脉滴注,2次/d;胞二磷胆碱注射液(长春大政药业科技有限公司,国药准字H22026208)500 mg加入0.9%氯化钠注射液250 mL,静脉滴注,1次/d。实验组在西药组治疗的基础上给予安宫牛黄丸(北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂,国药准字Z11020193),3 g/次,1次/d。两组疗程均为7 d。

1.6 观察指标 ①神经功能缺损评分采用美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS),分别于治疗前、治疗后3,7 d进行评价;②昏迷程度采用格拉斯哥昏迷指数(GCS)评分,包括睁眼反应、语言反应和肢体运动,共15分,得分值越高,表示意识状态越好,14分以上属于正常状态,7分以下为昏迷,GCS评分越低表示昏迷程度越重,分别于治疗前、治疗后3,7 d进行评价。③脑水肿采用CT或MRI检查,记录中线移位情况和脑水肿体积,脑水肿体积=总占位效应体积-血肿体积为脑水肿体积。于治疗前后各进行1次评价。④超敏C-反应蛋白(hs-CRP),白细胞介素-10(IL-10)和肿瘤坏死因子(TNF-α)采用酶联免疫吸附法免疫检测,试剂盒由深圳晶美生物科技有限公司提供,批号201406329。治疗前、治疗后各进行1次检测。

1.7 疗效标准评判 采用NIHSS评判标准^[5],基本痊愈:NIHSS减少>91%,病残程度为0级;显著进步:NIHSS减少46%~90%,病残程度为1~3级;进步:NIHSS减少18%~45%;无变化:NIHSS减少<17%。

1.8 统计学处理 采用SPSS 16.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用t检

验,等级资料用 Ridit 分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床 NIHSS 疗效比较 经 Ridit 分析,实验组 NIHSS 疗效优于西药组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组临床 NIHSS 疗效比较
Table 1 Comparison of NIHSS curative efficacy between two groups

组别	显著进步	进步	无变化
西药	11	24	5
实验	20	18	2

表 2 两组不同时点 GCS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 2 Comparison of scores of GCS at different time point between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	睁眼反应	语言反应	肢体运动	GCS 总分
西药	治疗前	1.67 ± 0.45	2.42 ± 0.63	3.02 ± 0.43	7.52 ± 2.46
	疗后 3 d	2.05 ± 0.47 ¹⁾	2.91 ± 0.58 ¹⁾	3.26 ± 0.65 ¹⁾	8.93 ± 2.77 ¹⁾
	疗后 7 d	3.25 ± 0.75 ¹⁾	3.62 ± 0.82 ¹⁾	3.95 ± 0.71 ¹⁾	11.14 ± 2.15 ¹⁾
实验	治疗前	1.71 ± 0.43	2.37 ± 0.58	3.11 ± 0.55	7.61 ± 2.35
	疗后 3 d	2.58 ± 0.69 ^{1,2)}	3.41 ± 0.72 ^{1,2)}	3.87 ± 0.81 ^{1,2)}	9.82 ± 2.85 ^{1,2)}
	疗后 7 d	3.92 ± 0.74 ^{1,2)}	4.15 ± 0.79 ^{1,2)}	4.18 ± 0.65	12.57 ± 2.24 ^{1,2)}

注:与本组前一时点比较¹⁾ $P < 0.01$;与同期对照组比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3 同)。

表 3 两组不同时点 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)
Table 3 Comparison of scores of NIHSS at different time point between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	治疗前	治疗后	
		3 d	7 d
西药	28.1 ± 4.2	23.7 ± 4.5 ¹⁾	17.4 ± 3.4 ¹⁾
实验	27.6 ± 4.4	22.5 ± 3.8 ^{1,2)}	14.3 ± 3.7 ^{1,2)}

2.4 两组治疗前后血清 hs-CRP, IL-10, TNF- α 水平比较 治疗后两组血清 hs-CRP 和 TNF- α 水平均比治疗前显著下降,实验组下降更加明显 ($P < 0.01$);治疗后两组血清 IL-10 比治疗前升高,实验组高于西药组 ($P < 0.01$),见表 4。

2.5 两组脑水肿和中线移位情况比较 治疗后两组脑水肿体积明显下降,实验组下降更为显著 ($P < 0.01$);治疗后两组中线移位情况比治疗前有改善,观察组改善更为明显 ($P < 0.01$),见表 5。

3 讨论

急性脑梗死属于中医“中风”范畴,轻者为中经络,无昏仆表现,中腑者神志障碍但无昏迷,重者中脏则肢体不用,昏不知人。在中风昏迷期间者称为仆击、大厥、薄厥等^[6]。现代医学认为其基本病机为阴阳失调,气血逆乱,上犯于脑。病位在心脑,与

2.2 两组治疗后不同时点 GCS 评分比较 治疗后 3 d 两组睁眼反应、语言反应、肢体运动和 GCS 总分均比治疗前上升,实验组各昏迷程度评分及 GCS 总分均高于西药组 ($P < 0.01$);治疗后 7 d,西药组各昏迷程度评分及 GCS 总分继续升高,实验组各维度评分及 GCS 总分也明显上升,除肢体运动评分,其他指标差异均有统计学意义 ($P < 0.01$),实验组睁眼反应、语言反应和 GCS 总分高于西药组 ($P < 0.01$),见表 2。

2.3 两组不同时点 NIHSS 评分比较 治疗后第 3, 7 天两组 NIHSS 评分均持续下降,实验组第 3, 7 天 NIHSS 评分均低于西药组 ($P < 0.01$),见表 3。

表 4 两组治疗后血清 hs-CRP, IL-10, TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)
Table 4 Comparison of levels of hs-CRP, IL-10 and TNF- α between two groups after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	hs-CRP/mg·L ⁻¹	IL-10/ng·L ⁻¹	TNF- α / μ g·L ⁻¹
西药	治疗前	23.5 ± 5.8	34.7 ± 10.8	4.61 ± 0.75
	治疗后	14.3 ± 4.7 ¹⁾	65.4 ± 22.7 ¹⁾	3.28 ± 0.64 ¹⁾
实验	治疗前	24.1 ± 6.7	33.2 ± 12.4	4.65 ± 0.72
	治疗后	9.8 ± 4.2 ^{1,2)}	103.1 ± 32.9 ^{1,2)}	2.05 ± 0.63 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与西药组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

表 5 两组脑水肿和中线移位情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)
Table 5 Comparison of edema and midline shift between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	脑水肿/mL	中线移位/mm
西药	治疗前	31.5 ± 6.7	6.7 ± 1.8
	治疗后	23.4 ± 5.2 ¹⁾	4.5 ± 1.5 ¹⁾
实验	治疗前	30.8 ± 6.5	6.8 ± 1.7
	治疗后	19.2 ± 4.9 ^{1,2)}	3.6 ± 1.1 ^{1,2)}

肝肾密切相关,为本虚标实之证。随着研究的深入,认为痰热、痰浊、肝风、腑实是急性期重要的病理因素,对疾病的发展起着重要作用。如痰热瘀滞,腑气不通,风痰上扰神明,则神识昏蒙;或痰火壅盛,气血

随风上逆,或因痰浊壅盛,脑络阻滞,蒙蔽清窍;随着病情的发展风、火、痰、瘀胶结,可变生热毒、痰毒、水毒、粪毒等,导致毒损脑络,加重病情^[7-8]。可见急性脑梗死所致昏仆与痰、火、瘀、毒是急性脑梗死昏迷的病理因素。

安宫牛黄丸由牛黄、郁金、麝香、黄连、黄芩、栀子、朱砂、珍珠、冰片、明雄黄等药物组成。方中以牛黄清热解毒,豁痰开窍,熄风止痉;麝香芳香,通达经络,开窍醒神;黄芩、黄连、栀子苦寒泄降,泻火解毒以助牛黄清泄心包之热;雄黄解毒豁痰;冰片、郁金通窍醒神,化痰开郁;朱砂、珍珠镇静安神,熄风止痉定惊。全方共奏清心、凉血、解毒、镇惊、通腑、醒神^[4]。药理研究显示本品可保护血-脑屏障,降低毛细血管通透性,提高脑组织缺血、缺氧的耐受性,改善氧化应激损伤,从而保护脑组织^[9]。安宫牛黄丸能够有效减轻实验大鼠脑出血后脑组织含水量、减少脑系数并改善神经功能缺损症状,能调节中枢神经介质乙酰胆碱和儿茶酚胺的活性,恢复脑干网状结构上行激活功能,起到开窍复苏的作用^[10-11]。

本研究结果显示治疗后安宫牛黄丸能升高GCS评分,减轻患者昏迷程度。研究还显示治疗后实验组NIHSS评分低于对照组,提示了安宫牛黄丸能改善神经功能缺损,促进神经功能恢复。

脑水肿是急性脑血管病的共同病理过程,它可加重循环障碍及缺血损伤,扩大缺血范围,引起神经功能的缺失,也是导致临床脑出血病情恶化的关键因素。这与中医“瘀则成水”“瘀则液外渗,则成水也”的认识相通^[12]。本研究显示安宫牛黄丸能缩小脑水肿体积,改善中线移位,减轻了急性脑梗死患者脑水肿情况,这于阻断病情恶化,改善神经功能缺损,促进患者苏醒是有利的。

炎症反应在急性脑梗死的发病及进展中起着重要作用。hs-CRP是一种由炎症介质诱导的急性期反应蛋白,是临床最重要的炎症标志物。TNF- α 是重要炎症介质,导致或者加重脑水肿或坏死,与中风病情、预后呈正相关性,可作为中风预后的独立预测因子^[13]。IL-10是重要的炎症抑制因子,在体内存在多种活性,它具有保护脑神经和营养神经细胞的双重作用^[14]。本研究显示安宫牛黄丸能升高IL-10水平,降低hs-CRP和TNF- α ,对急性脑梗死炎症反应有抑制作用。

综上,在西医常规治疗的基础上,安宫牛黄丸用

于急性脑梗死昏迷患者能促进患者觉醒,改善神经功能,这可能与其减轻炎症反应,减轻脑水肿,促进神经功能恢复有关。

[参考文献]

- [1] 李梅,冯华.大面积脑梗死的临床表现及治疗方法[J].第三军医大学学报,2006,28(3):272-274.
- [2] James W, Bales A E, Kline A K, et al. Targeting dopamine in acute traumatic brain injury[J]. Open Drug Discov J,2010,45(2):119-128.
- [3] 沈长青,刘仲富,奚耀,等.醒脑静注射液治疗急性脑梗死伴意识障碍患者的临床研究[J].云南中医中药杂志,2014,35(8):18-20.
- [4] 崔爱瑛.安宫牛黄丸的药理及临床研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(20):341-344.
- [5] Furie K L, Kasner S E, Adams R J, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association[J]. Stroke,2011,42(1):227-231.
- [6] 林沛.通腑醒脑汤保留灌肠对中风昏迷患者促醒作用的观察[J].陕西中医,2011,32(3):296-297.
- [7] 沈长青,刘仲富,奚耀,等.醒脑静注射液治疗急性脑梗死伴意识障碍患者的临床研究[J].云南中医中药杂志,2014,35(8):18-20.
- [8] 杨利,张志强.毒瘀学说在中风病中的应用探讨[J].新中医,2010,42(5):125-126.
- [9] 董世芬,楼黎明,张硕峰,等.安宫牛黄丸(含天然麝香或人工麝香)对实验性脑缺血的保护作用[J].世界科学技术——中医药现代化,2013,15(1):85-90.
- [10] 刘远新,张云桥,刘佳,等.实验性脑出血后 Bcl-2 mRNA 的变化及安宫牛黄丸的干预作用[J].中华中医药杂志,2011,26(2):256-259.
- [11] 卓杰,闫华.静脉注射纳美芬联合鼻饲安宫牛黄丸治疗脑干出血导致的意识障碍[J].中药材,2014,37(4):717-719.
- [12] 李正光,康冰.符为民教授从痰瘀水论治中风脑水肿[J].中国中医急症,2000,9(3):117-118.
- [13] 陈秀,李作孝,余秋琼.肿瘤坏死因子- α 在大鼠实验性脑出血脑损伤中的作用[J].临床神经病学杂志,2005,18(5):31-33.
- [14] 蒋国红,黄良国,施迎兵. IL-10 对脑出血大鼠 HSP70, caspase-3 表达的影响[J].重庆医学,2012,41(19):1948-1950.

[责任编辑 何希荣]