

通窍活血汤对外伤后水瘀互结型脑积水患者血清神经生化标志物及脑脊液 p73, p38 蛋白表达的影响

冯辉*, 藏莉, 张德重

(新乡医学院第一附属医院, 河南新乡 453100)

[摘要] **目的:**探讨通窍活血汤对外伤后水瘀互结型脑积水患者血清神经生化标志物及脑脊液 p73, p38 表达和认知功能的影响。**方法:**选取新乡医学院第一附属医院就诊并诊断为外伤后脑积水患者 74 例, 按照随机数字表法分为两组, 对照组 (37 例) 给予常规对症及支持治疗, 观察组 (37 例) 在对照组基础上予通窍活血汤治疗, 观察并记录两组患者治疗前后人脑髓鞘碱性蛋白 (myelin basic protein, MBP), 中枢神经特异蛋白 (Protein S100 β), 神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 水平, 脑脊液 p73, p38 水平, 术前简易精神状态评价量表 (minimum mental state examination, MMSE), 格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow coma scale, GCS), 同时对临床疗效及不良反应发生情况。**结果:**对照组治疗有效率低于观察组 ($P < 0.05$); 与治疗前比较, 两组治疗后血清 MBP, S100 β , NSE 水平均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 且观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$); 两组治疗后患者的脑脊液 p73, p38 蛋白表达均升高 ($P < 0.05$), 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$); 两组治疗后患者的 MMSE, GCS 评分均升高 ($P < 0.05$), 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:**通窍活血汤能有效改善患者临床症状, 可能与其降低外伤后水瘀互结型脑积水患者血清 MBP, S-100 β , NSE 水平, 提高脑脊液 p73, p38 蛋白表达水平有关。

[关键词] 通窍活血汤; 水瘀互结型; 外伤后脑积水; 碱性蛋白; S100 β ; p73 因子; 认知功能

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)13-0185-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017130185

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170420.1121.056.html>

[网络出版时间] 2017-04-20 11:21

Effect of Tongqiao Huoxuetang on Serum Neuro-biology Markers and Cerebrospinal Fluid p73, p38 Factor Expressions of Patients of Posttraumatic Water-stasis Stagnation Type Hydrocephalus

FENG Hui*, ZANG Li, ZHANG De-zhong

(The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of Tongqiao Huoxuetang on serum neuro-biology markers, cerebrospinal fluid p73, p38 factor expressions and cognitive ability of patients of posttraumatic water-stasis stagnation type hydrocephalus. **Method:** A total of 74 cases of posttraumatic hydrocephalus treated at our hospital were selected and randomly divided into 2 groups. The 37 cases in control group were treated with conventional therapy, while the 37 cases in experiment group were treated with Tongqiao Huoxuetang in addition of the conventional therapy of control group. The levels of serum myelin basic protein (MBP), Protein S100 β , Neuron-Specific enolase (NSE), p73 factor, p38 factors, Mini-mental State Examination (MMSE), and Glasgow coma scale (GCS) were observed and recorded. Meanwhile, clinical efficacy and adverse reactions were compared. **Result:** After 2 weeks of treatment, the total efficiency of experiment group was higher than that of control group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, levels of serum MBP, S-100 β and NSE in both of the 2 groups

[收稿日期] 20170220(017)

[基金项目] 河南省卫生计生科技攻关项目(201303105)

[通讯作者] * 冯辉, 硕士, 主治医师, 从事神经内科疾病研究, Tel:0373-4404709, E-mail:cd_lizuo6@sina.com

decreased. Compared with control group, the levels of serum MBP, S-100 β and NSE in experiment group were lower ($P < 0.05$). Compared with before treatment, levels of p38, p73 factor in cerebrospinal fluid increased. Compared with control group, the levels of p38, p73 factor in cerebrospinal fluid in the experiment group were higher ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the levels of serum MBP and NSE in both of the 2 groups increased. Compared with the control group, the levels of serum MBP and NSE in the experiment group were higher ($P < 0.05$). **Conclusion:** Tongqiao Huoxuetang can effectively alleviate clinical symptoms of the patients, which may be correlated with decrease in serum MBP, S-100 β , NSE of patients of posttraumatic water-stasis stagnation type hydrocephalus, and increase in CSF p73 factor and p38 factor.

[Key words] Tongqiao Huoxuetang; water-stasis stagnation type; posttraumatic hydrocephalus; basic protein; S-100 β ; p73 factor; cognitive ability

颅脑损伤是一种常见的神经外科疾病^[1],主要由外界暴力直接或间接损害头部所致。随着交通及多种社会建设的日益发展,颅脑损伤的发病率逐年上升^[2]。调查显示,影响外伤性颅脑损伤患者预后和恢复的主要原因是其并发症-外伤后脑积水^[3]。外伤后脑积水是颅脑损伤患者常见的并发症,常引起患者死亡或残疾。中医认为,外伤后脑积水由于跌扑损伤、撞击等暴力外伤作用于头部所致,其损伤脑络,引起脑络瘀阻,故治疗上应以通窍活血为治疗原则。头为诸阳之会,头部所受外伤,瘀血易蔽阻清窍,发病初期意识昏迷,伤后则出现头晕、头痛、健忘及呕吐等症,该病属于本虚标实之证,病机以肾虚为本,瘀血、痰浊、水饮为标,病机关键在于颅脑水瘀,脑络壅塞。通窍活血汤源于《医林改错》,由赤芍、川芎、桃仁、红花、麝香等药物组成,具有活血化瘀、通窍活络的功效,目前已广泛应用于颅脑损伤的治疗^[4-7],且近年药理学研究显示,通窍活血汤具有减轻神经元损伤,改善脑缺血损伤,保护脑组织的效果^[8-9]。但通窍活血汤治疗颅脑损伤的作用机制仍鲜见报道。因此,本研究通过采用通窍活血汤对外伤后脑积水患者进行治疗,探讨其对患者外伤后脑积水患者血清神经生化标志物及脑脊液 p73, p38 蛋白表达和认知功能的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料 病例来源于 2015 年 5 月至 2016 年 5 月于新乡医学院第一附属医院神经外科诊断为外伤后脑积水,并收入院的患者 80 例,3 例因不能配合本研究剔除,1 例应患者家属要求主动退出本研究,1 例因基线资料不全剔除,1 例失访,实际纳入 74 例,男性 49 例,女性 25 例,平均年龄(37.12 \pm 5.36)岁。所有患者均为颅脑外伤所致的慢性脑积水患者(颅脑损伤后 3 周~1 月)。将 74 例患者

随机分为观察组和对照组。其中观察组 37 例,男性 25 例,女性 12 例,年龄(36.93 \pm 5.26)岁,体重(71.86 \pm 10.21)kg。交通事故 15 例,撞击伤 11 例,坠落伤 5 例,摔伤 6 例;对照组 37 例,男性 24 例,女性 13 例,年龄(36.85 \pm 5.32)岁,体重(72.38 \pm 10.37)kg。交通事故 17 例,撞击伤 10 例,坠落伤 4 例,摔伤 6 例。两组患者的基本情况无统计学差异,具有可比性。本研究已经新乡医学院第一附属医院伦理委员会批准(批号 2015-05-12),且所有患者均签署知情同意书。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照 2014 年颁布的《颅脑创伤后脑积水诊治中国专家共识》^[10]中关于颅脑创伤后脑积水的诊断标准,①具有明确的颅脑外伤史;②临床表现为典型的步态不稳、大小便失禁及认知障碍,或持续的意识障碍、神经功能无法改善;③影像学检查表现为脑室系统进行性扩大,排除外伤后或其他原因所致的脑萎缩。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[11],主证,头部刺痛,痛处固定不移,夜间痛甚;次证,恶心呕吐,伴有肢体活动障碍,精神萎靡,嗜睡;舌质紫暗,舌有瘀斑瘀点,舌下静脉曲张,瘀血;指纹紫滞,脉沉涩。

1.3 纳入标准 参照外伤后脑积水的中西医诊断标准而拟定以下纳入标准,患者西医诊断为外伤后脑积水,中医诊断为血瘀证;患者年龄 15~65 岁;患者为外伤所致的慢性脑积水(颅脑损伤后 3 周~1 月);患者入院前已通过头 CT 或 MRI 等影像学检查确诊;近半月内未曾使用过中药制剂;患者自愿参与本研究,并签署知情同意书且能配合本研究及能获得随访者。

1.4 排除标准 急性脑积水(颅脑外伤后 3 d~2 周)者;伴有显著的颅内血肿或持续的颅内高压者;

外伤前即存在严重的神经功能障碍者;伴有严重肝肾肾功能不全者;伴有严重的精神疾病,不能配合试验者;对通窍活血汤等药物过敏者。

1.5 脱落标准 ①患者因疗效不佳、不良反应等原因自行退出试验者;②失访者;③研究者劝其退出试验(依从性不好,出现严重的不良事件)者;④虽完成试验,但服用剂量不足或超出应服量的范围者;⑤泄盲或紧急揭盲的患者。

1.6 治疗方法 严格参照2014年颁布的《颅脑创伤后脑积水诊治中国专家共识》^[10]中关于颅脑外伤后脑积水的原则予以治疗,全部患者在入院后尽快完善相关理化检查,予外科I级护理,连接心电图监护仪,实时监测心电、血压及血氧饱和度等,嘱患者注意休息。若患者出现相关并发症,应及时进行处理。对照组予侧脑室-腹腔分流术^[12],手术在全麻状态下实施,术前半小时内予以头抱曲松等适宜抗生素静脉滴注以预防性抗感染。予以静脉营养支持,维持水电离子平衡,共治疗2周,同时予参七脑康胶囊(广东宏兴集团股份有限公司宏兴制药厂,国药准字Z109700701),4粒/次,3次/d。观察组在对照组的的治疗基础上,联合应用通窍活血汤(赤芍3g,川芎3g,桃仁9g,红花9g,大枣7枚,葱白6g,生姜3片),本研究所用药物均来源于新乡医学院第一附属医院门诊药房,由新乡医学院第一附属医院药学部张志亮副主任鉴定为正品。用黄酒250mL将以上7味中药煎至150mL,去渣再煎,最后加入人工麝香冲服。1剂/d,口服,连续治疗2周。

1.7 观察指标 所有患者均在治疗前和治疗结束后空腹抽取静脉血5mL,静置0.5h,以2500r·min⁻¹离心15min,取上层血清,装入离心管中,并标明姓名、性别、年龄、组别及日期等,放于-80℃冰箱中保存备用。

血清人脑髓鞘碱性蛋白(MBP),中枢神经特异蛋白(S100 β),神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平检测,全部患者出组完成后,分别取观察组和对照组患者治疗前后的备用血清2mL,采用酶联免疫吸附法检测血清MBP, S100 β , NSE水平^[13]。MBP, S100 β , NSE试剂盒由南京森贝伽生物科技有限公司提供,批号分别为85063709, 83403012, 17452205, 具体操作按照试剂盒说明书进行。

脑脊液p73, p38蛋白水平检测,收集所有患者治疗前后的脑脊液,严格进行无菌操作,装入无RNA酶的离心管中,做好标记,放入-80℃冰箱中

保存备用。本研究采用免疫印迹分析法,检测脑脊液中p73, p38蛋白水平^[14],即将治疗前后的脑脊液中蛋白提取定量后,用免疫印迹把蛋白转到PVDF膜上,然后采用兔单克隆抗体p73和鼠多克隆抗体p38,按说明书稀释比例后,检测膜上目的蛋白含量。p73, p38试剂盒由北京博奥森生物技术有限公司提供,批号分别为20150512, 20150507, 具体步骤按照说明书进行操作。

简易精神状态评价量表(MMSE),格拉斯哥昏迷评分(GCS)评分判定,所有患者治疗前后均进行MMSE, GCS评分。MMSE量表是一种简易智能精神状态检查量表,包括定向力、记忆力、注意力、计算力、回忆力和语言能力^[15],共计30个小题,每答对1题得1分。正常,>24分;轻度认知功能障碍,21~24分;中度认知功能障碍,11~20分;重度认知功能障碍, ≤ 10 分。GCS量表分为睁眼、语言、运动3个方面^[16]。满分为15分,表示意识清楚;轻度意识障碍,12~14分;中度意识障碍,9~11分;昏迷,8分及以下。MMSE, GCS分数越低表明意识障碍程度越重。

1.8 疗效判定标准 临床疗效判定标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[17]拟定,治愈,主要的临床症状、体征完全缓解或基本完全缓解,头部CT检查显示脑积水减少量>75%;显效,主要的临床症状、体征明显缓解,头部CT检查显示50%<脑积水减少量 $\leq 75\%$;有效,主要的临床症状、体征缓解,头部CT检查显示15%<脑积水减少量 $\leq 50\%$;无效,主要的临床症状、体征几乎无缓解甚至加重,头部CT检查显示脑积水减少量 $\leq 15\%$ 。

1.9 统计学分析 应用统计学软件SPSS 19.0进行数据分析,血清MBP, S100 β , NSE, p73, p38水平以及MMSE, GCS评分等采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,检验方式采用 t 检验,计量资料采用%表示,检验方式采用 χ^2 检验,比较则采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 经2周治疗后,观察组患者的总有效率为94.60%,对照组总有效率为83.78%,观察组优于对照组($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组患者血清MBP, S100 β , NSE水平比较 与治疗前比较,经过2周治疗后,两组患者的血清MBP, S100 β , NSE水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$);治疗后,与对照组比较,观察组患者的血清MBP, S100 β , NSE水平更低($P < 0.05$)。见表2。

表 1 两组患者临床疗效比较 ($n = 37$)

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups ($n = 37$)

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效例 (%)
对照	13 (35.14)	12 (32.43)	6 (16.22)	6 (16.22)	31 (83.78)
观察	17 (45.74)	13 (35.14)	5 (13.51)	2 (5.41)	35 (94.60) ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者血清 MBP, S100 β , NSE 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 37$)

Table 2 Comparison of MBP, S100 β , NSE indexes between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 37$)

组别	时间	MBP/mg·L ⁻¹	S100 β / μ g·L ⁻¹	NSE/ μ g·L ⁻¹
对照	治疗前	15.76 \pm 2.13	0.34 \pm 0.06	39.35 \pm 5.35
	治疗后	9.15 \pm 1.26 ¹⁾	0.27 \pm 0.04 ¹⁾	25.23 \pm 3.34 ¹⁾
观察	治疗前	15.69 \pm 2.25	0.35 \pm 0.05	38.94 \pm 5.46
	治疗后	6.32 \pm 0.85 ^{1,2)}	0.23 \pm 0.04 ^{1,2)}	16.56 \pm 2.53 ^{1,2)}

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与治疗后对照组比较²⁾ $P < 0.05$ (表 3, 4 同)。

2.3 两组患者脑脊液 p73, p38 蛋白表达分析 与治疗前比较,经过 2 周治疗后,两组患者的脑脊液 p73, p38 蛋白均明显上升 ($P < 0.05$);治疗后,与对照组比较,观察组脑脊液 p73, p38 蛋白表达明显上升 ($P < 0.05$)。见图 1, 表 3。

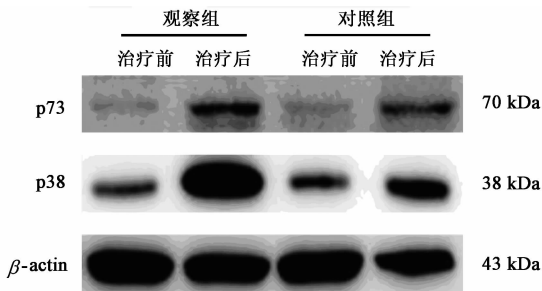


图 1 两组患者脑脊液 p73, p38 蛋白表达电泳

Fig. 1 Expressions of p73 and p38 protein in cerebrospinal fluid in two groups

表 3 两组患者脑脊液 p73, p38 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s, n = 37$)

Table 3 Comparison of expressions of p73, p38 in cerebrospinal fluid of two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 37$)

组别	时间	p73/ β -actin	p38/ β -actin
对照	治疗前	0.23 \pm 0.03	0.17 \pm 0.02
	治疗后	0.41 \pm 0.06 ¹⁾	0.36 \pm 0.05 ¹⁾
观察	治疗前	0.25 \pm 0.04	0.16 \pm 0.02
	治疗后	0.49 \pm 0.07 ^{1,2)}	0.45 \pm 0.06 ^{1,2)}

2.4 两组患者治疗前后 MMSE, GCS 评分比较 与治疗前比较,经治疗后,两组患者 MMSE, GCS 评分均明显升高 ($P < 0.05$);治疗后观察组患者 MMSE,

GCS 评分明显高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 MMSE, GCS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 37$)

Table 4 Comparison of MMSE, GCS score between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 37$)

组别	时间	MMSE	GCS
对照	治疗前	21.35 \pm 3.07	11.35 \pm 1.51
	治疗后	26.27 \pm 3.61 ¹⁾	13.13 \pm 1.86 ¹⁾
观察	治疗前	21.56 \pm 3.12	11.45 \pm 1.56
	治疗后	28.75 \pm 4.11 ^{1,2)}	14.38 \pm 1.23 ^{1,2)}

2.5 不良反应发生情况 所有患者均获得随访,未有脱落现象,随访率为 100%,未见恶性不良反应出现,不良反应轻微,经医务人员发现采取相应措施或数小时后自行消失,可以耐受,对试验研究未产生影响,两组间不良反应率差异无统计学意义。

3 讨论

外伤后脑积水是颅脑损伤的常见并发症,是导致患者死亡和残疾的重要原因。外伤后脑积水按照发病时间可分为急性和慢性两型。急性型外伤后脑积水出现时间较早,一般出现在创伤后 3 d ~ 2 周。慢性型外伤后脑积水多发生在创伤后 2 周 ~ 3 月,甚至数月后出现。慢性外伤后脑积水一般为颅内压正常的脑积水,是目前研究的重点。外伤后脑积水的发病机制主要为外伤引起蛛网膜下腔出血刺激脑膜,产生无菌性炎症,从而导致粘连、阻塞蛛网膜下腔及蛛网膜绒毛,影响脑积液吸收、循环,以脑脊液吸收障碍为主。外伤后脑积水发病相对缓慢,而外伤症状又常常掩盖脑积水的症状,故临床易漏诊。当患者经治疗好转后出现步态不稳、大小便失禁、认知功能障碍时,应考虑脑积水的存在。中医认为外伤后脑积水多为血瘀证,应治以活血通络开窍。通窍活血汤安全有效,因此本研究通过应用通窍活血汤治疗外伤后脑积水患者,以探究其对患者血清碱性蛋白, S100 β , p73, p38 水平及认知功能的影响。

MBP 主要由少突胶质细胞合成,对维持髓鞘的结构稳定起到了重要作用。当颅脑遭受外伤后,少突胶质细胞受损,MBP 通过损伤的血脑屏障释放入血,故血清中 MBP 含量增多^[18]。S-100 β 是一种钙离子结合蛋白,在神经组织中分布广泛。当颅脑受损后, S-100 β 释放入血增多,血清中 S-100 β 的含量水平升高,因此临床中常将血清中 S-100 β 水平变化作为颅脑损伤程度、患者预后的标志物之一。血清中 NSE 是颅脑损伤的标志物之一,与颅脑损伤程度呈正比,神经细胞损伤越多,血清中 NSE 浓度水平

越高。本研究结果显示,治疗前两组患者血清 MBP,S-100 β ,NSE 水平较高,表明两组患者颅脑损伤程度较重。经过 2 周治疗后,两组患者的血清 MBP,S-100 β ,NSE 水平均较治疗前明显降低,且观察组低于同期对照组。由此可见,通窍活血汤对损伤脑组织的修复具有促进作用。

突触素 p38,p73 是突触囊泡的标志蛋白,其在脑脊液的含量水平可反映体内突触的数量和分布状况,与认知过程中的学习记忆紧密相关^[19]。MMSE 量表可通过从定向力、记忆力、注意力、计算力、回忆力和语言能力对患者的智能精神状态进行评定。GCS 量表通过从睁眼能力、语言能力和运动能力 3 个方面对患者认知功能进行测评。MMSE,GCS 量表的得分越高,说明患者的认知程度越高。本研究结果显示,经过 2 周治疗后,两组患者的脑脊液 p73,p38 蛋白表达及 MMSE,GCS 评分均较治疗前升高,且观察组显著高于对照组。由此可见,通窍活血汤能够改善外伤后脑积水患者的认知功能。

脑积水属中医学“卤镇”、“解颅”的范畴,病位在脑,却涉及脾、肺、肾等多个脏器。中医学者认为,“瘀血阻络、水湿停积、脑窍不通”为脑积水的主要病机,这与现代医学认为脑积水形成与炎症水肿、出血、占位性病变的颇为相似^[20]。脑为髓海之清窍,瘀血阻络,气血不通凝滞于清窍,则脑脉瘀阻,水湿外渗,此外与离经之瘀血互结,最终导致脑窍闭塞。活血化瘀药能够改善病理状态下血液黏度、纤维蛋白原,增强血液循环的动力、改善患者微循环,从而促进脑脊液的循环。通窍活血汤主要由赤芍、川芎、桃仁、红花、麝香等药物组成,诸药共奏活血化瘀、通窍活络之功。本研究显示,观察组患者的治愈率、总有效率明显高于对照组,无效率低于对照组,由此可见通窍活血汤治疗外伤后脑积水的临床疗效较佳,且用药后不影响脑组织的钾钠等电解质的平衡,保持了脑细胞内环境的稳定,避免或减少了治疗中的副作用及并发症。通窍活血汤的作用机制可能与其清除了氧自由基,并阻断氧自由基对脑组织的进一步损伤,改善脑部血液动力学,抑制血小板聚集,减轻脑水肿,扩张脑血管等作用有关^[21],此外,有研究也表明通窍活血汤具有良好的促醒脑功能恢复作用^[22]。

本研究对 74 例外伤后脑积水患者血清 MBP,S-100 β ,NSE 水平,脑脊液 p73,p38 蛋白水平,MMSE,GCS 评分及临床疗效进行对比分析,证实了联合应用通窍活血汤能够有效降低外伤后脑积水患者

血清 MBP,S-100 β ,NSE 水平,升高脑脊液 p73,p38 蛋白水平,提高 MMSE,GCS 评分,且具有较好的临床疗效。在下一步研究中,本课题组将对通窍活血汤治疗外伤后脑积水患者的作用机制进行更深层次的探讨,以解释和进一步验证本试验的研究结果。

[参考文献]

- [1] 王燃.97 例特重型颅脑损伤的手术疗效分析[J]. 神经损伤与功能重建,2015,10(2):183-184.
- [2] Sundström N,Malm J,Laurell K,et al. Population based incidence and outcome of surgery for adult patients with hydrocephalus in Sweden [J]. Flu Bar CNS,2015,12 (Suppl 1):32.
- [3] 黄华. 外伤性脑积水的相关危险因素分析[D]. 芜湖: 皖南医学院,2014.
- [4] 范秀云,彭俊,张明伟,等. 针灸配合通窍活血汤治疗脑外伤后头痛疗效观察[J]. 西部医学,2011,23(4): 668-669.
- [5] 高甜甜,陆惠新,钱耀华,等. 通窍活血汤治疗头部外伤后早期头痛应用效果评价及分析[J]. 海峡药学, 2016,28(1):149-150.
- [6] 田卓. 通窍活血汤加味配合针灸治疗颅脑外伤后血瘀所致头痛的临床观察[J]. 陕西中医,2016,37(5): 532-534.
- [7] 孙新亭,迟茜茜,孙晓静. 通窍活血汤对脑外伤大鼠认知功能障碍的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2015,21(12):1379-1384.
- [8] 吴晓华,阎金辉,蔡书景,等. 通窍活血汤加减对缺血性脑卒中患者 NO 及 tNOS,iNOS 含量的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2014,32(22):2402-2404.
- [9] 陈立,周旭文. 通窍活血汤加减治疗脑室出血致交通性脑积水 2 例[J]. 浙江中医杂志,2014,49(7):531.
- [10] 中华神经外科分会神经创伤专业组,中华创伤学会分会神经创伤专业组. 颅脑创伤后脑积水诊治中国专家共识[J]. 中华神经外科杂志,2014,30(8): 840-843.
- [11] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,2012:37.
- [12] HUANG Y H, Lee T C, Lee T H, et al. Thirty-day mortality in traumatically brain-injured patients undergoing decompressive craniectomy [J]. J Neurosurg,2013,118(6):1329-1335.
- [13] 庄晖. 脑外伤合并酒精中毒患者血清 NSE,S100,MBP 含量测定[D]. 福州:福建医科大学,2014.
- [14] 冯丹,姚尚龙,尚游,等. 大鼠机械通气所致肺损伤时 p38 丝裂原活化蛋白激酶通路的激活[J]. 中国危重病急救医学,2007,19(2):77-80.
- [15] 汪步海,顾祥,华秋,等. 海马保护技术对脑部放疗患者认知功能保护作用的临床研究[J]. 南通大学

- 学报:医学版,2016,36(1):43-45.
- [16] 王冲,李菲菲,许冬梅,等. 格拉斯哥和标准吞咽功能联合评定无抽搐电休克治疗后发生呛噎临床研究[J]. 护理管理杂志,2016,16(1):37-39.
- [17] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,1995:39-40.
- [18] Yasemin C, Derya O E, Serap G, et al. Hydrocephalus and vasculitis delay therapeutic responses in tuberculous meningitis: results of haydarpasa-III study[J]. *Neurol India*, 2016, 64(5):896-905.
- [19] Rahme R, Weil A G, Sabbagh M, et al. Decompressive craniectomy is not an independent risk factor for communicating hydrocephalus in patients with increased intracranial pressure[J]. *Neurosurgery*, 2010, 67(3):675-678.
- [20] 曾祥碧,叶光宏,赵双娣,等. 中医通腑泄热法预防出血后脑积水的疗效观察[J]. 检验医学与临床,2010,7(12):1218-1220.
- [21] 熊家锐,王本瀚,段传志,等. 通窍活血汤对蛛网膜下腔出血后迟发性缺血性脑损害患者的临床疗效[J]. 中国脑血管病杂志,2005,2(5):212-214,217.
- [22] 徐泽彪,胡珍渊,李卫斌,等. 通窍活血汤对急性颅脑损伤后蛛网膜下腔出血脑血管痉挛患者的疗效观察[J]. 中西医结合研究,2014,6(1):10-12.
- [责任编辑 张丰丰]

欢迎订阅《中国实验方剂学杂志》

《中国实验方剂学杂志》由国家中医药管理局主管,中华中医药学会、中国中医科学院中药研究所主办的学术刊物。本刊创建于1995年10月,主要设置栏目包括复方配伍专论、方剂学研究、药剂与炮制、资源与鉴定、化学分析、药物代谢、药理、毒理、临床、数据挖掘、中医传承及相关综述等。目前为CSCD来源期刊、中文核心期刊、RCCSE中国学术期刊排行榜核心期刊、美国《化学文摘》统计源期刊;并被评为中国中医药优秀期刊及中国学术期刊优秀期刊。

本刊为半月刊,16开本,234页,标准刊号ISSN1005-9903;CN11-3495/R。每期定价35元,全年840元。国内外公开发行,国内由北京市报刊发行局办理总发行,邮发代号2-417;国外由中国国际图书贸易集团有限公司办理发行,代号SM4655,欢迎订阅。读者还可通过本刊编辑部办理邮购,地址:北京市东城区东直门内南小街16号,收件人:《中国实验方剂学杂志》编辑部,邮编100700,Tel:(010)84076882,E-mail:syfjx_2010@188.com,网址:www.syfjxzz.com。