·临床·

牛黄承气汤治疗重型颅脑损伤患者急性胃肠损伤的疗效及对血清MTL、DAO、NSE水平影响

何金波，毛峥嵘*，艾莘
（河南中医药大学 第一附属医院，郑州 450000）

［摘要］ **目的：**评价牛黄承气汤治疗重型颅脑损伤（sTBI）患者急性胃肠损伤（AGI）的临床疗效，并观察对血清胃动素（MTL）、二胺氧化酶（DAO）、神经元特异性烯醇化酶（NSE）的影响。**方法：**采用前瞻性随机对照研究，将86例重型颅脑损伤合并急性胃肠损伤住院患者随机分成对照组和观察组（每组各43例），对照组给予西医常规治疗，包括积极治疗原发病和合并疾病、尽早给予肠内营养、胃肠动力药等，观察组在对照组基础上联用牛黄承气汤鼻饲给药，疗程均为7 d。治疗前及治疗7 d后对比评估2组患者临床疗效；治疗前、治疗3 d及治疗7 d，记录患者胃肠功能衰竭（GIF）评分、腹腔压力（IAP），检测血清MTL、DAO及NSE水平；记录患者28 d格拉斯哥昏迷量表（GCS）评分、机械通气时间、ICU住院时间及28 d病死率。**结果：**86例患者在治疗观察过程中有4例脱落，最终入组82例，观察组和对照组各41例。治疗后，观察组总有效率80.49%（33/41），对照组的总有效率56.10%（23/41），观察组优于对照组，差异有统计学意义（χ^2=9.137，P<0.05）；与本组治疗前比较，观察组患者治疗3 d、治疗7 d GIF、IAP均显著改善（P<0.01），与对照组治疗后比较，观察组患者治疗7 d GIF、IAP改善优于对照组（P<0.05）。与本组治疗前比较，2组患者治疗3 d、治疗7 d血清MTL、DAO及NSE水平均明显改善（P<0.05，P<0.01），与对照组治疗后比较，观察组患者治疗3 d MTL、NSE水平明显优于对照组（P<0.05，P<0.01），观察组患者治疗7 d MTL、DAO及NSE水平明显优于对照组（P<0.05，P<0.01）。与对照组比较，观察组28 d GCS评分高于对照组（P<0.01），机械通气时间、ICU住院天数均明显少于对照组（P<0.05）；2组患者28 d病死率比较差异无统计学意义。观察组患者无牛黄承气汤相关不良反应发生。**结论：**牛黄承气汤能有效改善重型颅脑损伤患者急性胃肠损伤的胃肠功能，调节血清MTL、DAO、NSE水平，缩短ICU住院时间，促进患者康复。

［关键词］ 重型颅脑损伤；急性胃肠损伤；牛黄承气汤；胃动素；二胺氧化酶
［中图分类号］ R22；R242；R2-031；R287；R651.1+5；R57 ［文献标识码］ A ［文章编号］ 1005-9903（2022）24-0131-07
［doi］ 10.13422/j.cnki.syfjx.20222492
［网络出版地址］ https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220812.1441.018.html
［网络出版日期］ 2022-08-12 17:05

Clinical Efficacy of Niuhuang Chengqitang in Treatment of Acute Gastrointestinal Injury in Patients with Severe Traumatic Brain Injury and Its Effect on MTL, DAO, and NSE

HE Jinbo, MAO Zhengrong*, AI Shen
（*First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine*, *Zhengzhou* 450000, *China*）

［**Abstract**］ **Objective:** To evaluate the clinical efficacy of Niuhuang Chengqitang in the treatment of acute gastrointestinal injury (AGI) in patients with severe traumatic brain injury (sTBI) and observe the effect on serum motilin (MTL), diamine oxidase (DAO), and neuron-specific enolase (NSE). **Method:** By the prospective randomized controlled trial (RCT) method, 86 sTBI inpatients with AGI were randomly divided into an observation group (43 cases) and a control group (43 cases). All patients were given conventional western

［收稿日期］ 2022-03-10
［基金项目］ 河南省中医药科学研究专项（2018ZY1002）
［第一作者］ 何金波，博士，主治医师，从事中西医结合治疗急危重症的研究，E-mail：hejinbo2009@126.com
［通信作者］ * 毛峥嵘，博士，主任医师，从事中西医结合治疗急危重症的研究，E-mail：maozhengrong@126.com

medicine treatment, including actively targeting the primary diseases and combined diseases, supply of enteral nutrition as soon as possible, and gastrointestinal agents, while those in the observation group received additional Niuhuang Chengqitang by nasal administration. The treatment course of both groups was 7 days. The clinical efficacy of the two groups was compared before treatment and 7 days after treatment. Gastrointestinal failure (GIF) score and intra-abdominal pressure (IAP) of the two groups were recorded, and serum MTL, DAO and NSE levels were detected before treatment, 3 days and 7 days after treatment. The Glasgow Coma Scale (GCS) score, duration of mechanical ventilation, length of ICU stay, and 28-day mortality were recorded. **Result:** During the treatment and observation, 4 cases fell off and 82 cases were finally enrolled, including 41 in the observation group and 41 in the control group. After treatment, the total effective rate in the observation group was 80.49%(33/41), higher than 56.10%(23/41) in the control group (χ^2=9.137, P<0.05). GIF and IAP scores in the observation group were significantly improved after 3 and 7 days of treatment (P<0.01), and the observation group was superior to the control group after 7 days of treatment (P<0.05). The serum levels of MTL, DAO, and NSE in the two groups were improved after 3 and 7 days of treatment (P<0.05, P<0.01). The levels of MTL and NSE in the observation group were better than those in the control group after 3 days of treatment (P<0.05, P<0.01), and the levels of MTL, DAO, and NSE in the observation group were superior to those in the control group after 7 days of treatment (P<0.05, P<0.01). The 28-day GCS score in the observation group was higher than that in the control group (P<0.01), and the duration of mechanical ventilation and ICU stay in the observation group were significantly shorter than those in the control group (P<0.05). There was no significant difference in 28-day mortality between the two groups. No adverse reactions related to Niuhuang Chengqitang occurred in the observation group. **Conclusion:** Niuhuang Chengqitang can effectively improve the gastrointestinal function, regulate MTL, DAO, and NSE levels, shorten the ICU stay, and promote the recovery of sTBI patients with AGI.

[**Keywords**] severe traumatic brain injury; acute gastrointestinal injury; Niuhuang Chengqitang; motilin; diamine oxidase

重型颅脑损伤(sTBI)是因外伤导致的颅脑损伤或自发脑血管意外,患者伤后昏迷6 h以上或清醒后再次出现昏迷状况,其病情严重且复杂,病死率高[1]。急性胃肠损伤(AGI)是指危重症患者由于急性疾病引起的胃肠功能障碍,临床上常表现为腹胀便秘、反流呕吐、胃残留量增多、喂养不耐受以及肠黏膜功能损害等[2]。急性胃肠损伤是sTBI患者常见的临床并发症,发生率96.65%~100%[3-4]。AGI造成机体出现营养不良,高腹腔压力传递胸腔导致的通气异常,肠黏膜屏障受损、内毒素移位诱发脓毒症,甚至多器官功能障碍综合征(MODS),加重病情,增加病死率,严重影响患者的预后[5-6]。目前临床上多采用促胃动力药、通便药、肠外营养支持等对症治疗,但疗效不佳。近年来,中医在AGI患者中得到越来越广泛的应用[7-8],而针对重型颅脑损伤患者AGI的研究甚少,且治疗立法仅仅针对胃肠损伤,而未兼顾颅脑损伤[9-10]。本研究从脑肠同治立论,采用牛黄承气汤鼻饲治疗重型颅脑损伤患者的AGI,取得了较好的疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 样本量计算 本试验总样本量86例,其中观察组43例,对照组43例。样本量估算依据为根据前期临床研究及相关文献[10],对照组(单纯西医治疗)的有效率约为54%,观察组(中西医结合治疗)有效率约为81%。采用无序分类资料的两样本率比较样本含量估计公式[11]:$n=(u_\alpha+u_\beta)^2(1+1/k)p_{合}(1-p_{合})/(p_1-p_2)^2$,设定Ⅰ型错误概率$\alpha$=0.05,Ⅱ型错误概率$\beta$=0.2,查表$u_\alpha$=1.64,$u_\beta$=0.84,$p_1$=0.54,$p_2$=0.81,$k$=1,$p_{合}=(p_1+kp_2)/(1+k)$,代入公式$n_1=n_2$=37,最小样本量74例,考虑到受试者在试验过程中可能有不合作、中途退出、意外死亡等情况减少有效观察对象,故将增加15%的病例数以保证最终可用的例数达到统计预期,因此,试验总样本量为86例,试验组、对照组各43例。

1.2 一般资料 采用前瞻性随机对照研究方法,选择2019年7月至2021年12月河南中医药大学第一附属医院重症医学科86例重型颅脑损伤合并AGI住院患者,在治疗期间4例(1例急性消化道出血、

3例自动出院)脱落中止试验,最终实际入组82例,观察组和对照组各41例。观察组男性26例,女性15例;年龄25~85岁,平均(65.46±2.26)岁;急性生理与慢性健康评分Ⅱ(APACHE-Ⅱ)[12](27.73±4.99)分;格拉斯哥昏迷量表(GCS)[12](5.73±0.25)分;其中合并脑血管病(既往患过)15例、高血压病19例、糖尿病7例、冠心病10例、肺部疾患8例;AGI分级[2]Ⅰ级3例、Ⅱ级25例、Ⅲ级13例。对照组男性27例,女性14例;年龄33~85岁,平均(66.07±2.24)岁;APACHE-Ⅱ(27.63±4.87)分;GCS(5.88±0.25)分;其中合并脑血管病16例、高血压病17例、糖尿病8例、冠心病8例、肺部疾患9例;AGI分级Ⅰ级4例、Ⅱ级26例、Ⅲ级11例。2组患者性别、年龄、APACHE-Ⅱ、GCS、基础疾病及AGI分级比较差异均无统计学意义,具有可比性。本研究经河南中医药大学第一附属医院伦理委员会审批通过(伦理批号2019HL-011),所有患者家属均签署知情同意书。

1.3 诊断标准

1.3.1 重型颅脑损伤诊断标准 参考美国《重型颅脑损伤诊疗指南》[13]诊断标准,头颅计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)检查确诊为颅脑损伤(脑内血肿、脑挫伤、脑卒中),GCS:3~8分,昏迷持续6 h以上。

1.3.2 AGI诊断标准 参考2012年欧洲危重病医学会制定的AGI诊断标准[2],①AGI Ⅰ级,存在胃肠道功能障碍和衰竭的风险。界定为有明确病因,胃肠道功能部分轻度受损,表现为间断或少量胃潴留,肠鸣音减弱或消失,腹胀,无大便,肠内营养最低达标(每日20 kcal·kg^{-1},1 cal≈4.18 J)。②AGI Ⅱ级,胃肠功能障碍,定义为肠道不具备完整的消化和吸收功能,无法满足机体对营养物质和水的需求。表现为胃轻瘫伴大量胃潴留或返流,下消化道麻痹,腹泻,胃内容物或粪便潜血阳性,存在喂养不耐受[肠内营养72 h未达到每日20 kcal·kg^{-1},腹腔压力(IAP)为12~15 mmHg,1 mmHg≈0.133 kPa]。③AGI Ⅲ级,胃肠功能衰竭,定义为给予干预处理(使用红霉素或放置幽门后管等)后,胃肠功能仍不能恢复,整体状况未改善,对肠内营养持续不耐受,导致MODS持续存在或恶化。表现为治疗后肠内营养不耐受,持续大量胃潴留,麻痹性肠梗阻、肠管扩张出现或加重,IAP为15~20 mmHg、腹腔灌注压(APP)下降[APP<60 mmHg,APP=平均动脉压(MAP)-IAP];④AGI Ⅳ级,胃肠功能衰竭伴有远隔器官功能障碍,定义为AGI逐步进展,MODS和休克进行性恶化,随时有生命危险。患者一般状况急剧恶化,伴远隔器官功能障碍,表现为肠道缺血坏死、导致失血性休克的胃肠道出血、Ogilvies综合征、需要积极减压的腹腔间隔室综合征(ACS),保守治疗无效,需急诊剖腹手术或其他急救处理(如结肠镜减压)。

1.4 纳入标准 ①符合重型颅脑损伤诊断且符合AGI Ⅰ~Ⅲ级;②能鼻饲中药者;③年龄在18~85岁者;④同意并能接受治疗、观察和各项检查者,患者家属签署知情同意书者。

1.5 排除标准 ①妊娠、哺乳期妇女;②合并有消化系统严重疾病,如消化道出血、消化道溃疡、消化道穿孔、炎症性肠病、消化道肿瘤、腹部严重外伤等;③存在腹泻症状者;④试验前2周内接受同类药品治疗者;⑤对本试验药物有过敏史者。

1.6 剔除标准 ①纳入后发现不符合纳入标准而被误纳入者;②纳入病例因各种原因未按方案用药者;③非规定范围内联合用药,特别是合用对本临床试验影响较大的药物,如醒脑静、其他泻下药等,影响安全性和有效性判断者。

1.7 脱落标准 ①试验过程中自行退出者;②因与本病基本无关的其他各种原因疗程未结束(<3 d)退出试验、失访或死亡的病例;③资料不全,影响安全性和有效性判断者。

1.8 治疗方法 对照组,采用西医常规治疗,重型颅脑损伤治疗参照2016年美国《重型颅脑损伤诊疗指南(第四版)》,包括外科血肿清除或去骨瓣减压、脱水降颅压、通气治疗、镇痛镇静、营养支持、抗感染、维持水电解质平衡等对症处理[14]。AGI治疗参考2012年欧洲危重病医学会制定的AGI治疗建议[2],AGI Ⅰ级治疗建议为通常情况下,患者全身状况会逐渐改善,除静脉给予足够的液体外,不需给予针对胃肠道症状的特殊干预措施;推荐损伤后24~48 h尽早给予肠内营养;尽可能减少使用损伤胃肠动力药物,如儿茶酚胺类药物、阿片类药物。AGI Ⅱ级治疗建议为监测和处理腹腔内高压(IAH);使用胃肠动力药(枸橼酸莫沙必利口服溶液)恢复胃肠道功能;开始或维持肠内营养时,如果发生大量胃潴留或反流,或出现喂养不耐受时,可尝试给予少量肠内营养;胃轻瘫患者,当促动力药无效时,考虑给予幽门后营养。AGI Ⅲ级治疗建议为监测和处理IAH,治疗上应尽早停用导致胃肠道麻痹的药物,需常规尝试性给予少量的肠内营养。

观察组，在对照组基础上加用牛黄承气汤。牛黄承气汤处方及用法为每次安宫牛黄丸1丸（每丸3 g）温水化开，加生大黄粉10 g搅匀，共50 mL，鼻饲，每日2次，早晚服用。安宫牛黄丸成分为牛黄、水牛角浓缩粉、麝香、珍珠、朱砂、雄黄、黄连、黄芩、栀子、郁金、冰片，由北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂生产（国药准字Z11020076）；生大黄粉由河南中医药大学第一附属医院中药房提供（货号XZcr6rcN）。

2组疗程均为7 d。

1.9 观察指标

1.9.1 一般项目观察 包括性别、年龄、APACHE-Ⅱ、基础疾病（既往患过脑血管病、高血压病、糖尿病、冠心病、肺部疾患）。

1.9.2 疗效观察 AGI分级。于治疗前和治疗7 d评估胃肠功能障碍变化情况，具体参照2012欧洲危重病医学会关于AGI的分级标准[2]判定。

胃肠功能衰竭（GIF）评分。治疗前、治疗3、7 d按照REINTAM等[15]制定的评分方法进行GIF评分。

IAP。治疗前、治疗3 d和7 d采用间接测量法[16]测量膀胱压代替IAP，每6 h监测1次，取其平均值为当日IAP。

临床预后指标。记录患者28 d时GCS评分、机械通气时间、ICU住院时间及28 d病死率。

1.9.3 实验室指标 治疗前、治疗3 d、治疗7 d清晨抽取肘静脉血5 mL于肝素钠管中，3 000 r·min^{-1}离心10 min（4 ℃，离心半径13.5 cm），取上清液置于EP管，放置-80 ℃冰箱保存。采用酶联免疫吸附测定法（ELISA）检测患者胃肠激素指标胃动素（MTL），胃肠黏膜屏障功能指标二胺氧化酶（DAO），颅脑损伤指标神经元特异性烯醇化酶（NSE）水平。MTL试剂盒由上海钰博生物科技有限公司提供（批号20190709A），DAO试剂盒由德国罗氏公司提供（批号CN-20190811/190623），NSE试剂盒由上海梵态生物科技有限公司提供（批号FT-P26279R），检测仪器为汇松-M580型酶标仪，具体步骤严格按试剂盒说明书操作。

1.10 疗效标准 临床疗效评价。AGI分级标准参照2012欧洲危重病医学会关于AGI的定分级判定[2]，具体为显效，为AGI评级下调2个或以上级别；有效，为AGI评级下调1个级别；无效，AGI评级保持在原级或升级。总有效率=[显效+有效（胃肠功能正常定位0级）]/总例数×100%

临床预后评价。28 dGCS评分、机械通气时间、ICU住院时间及28 d病死率。

1.11 统计学处理 应用SPSS 17.0统计软件进行分析，对于考虑时间效应定量资料采用重复测量方差分析处理，重复测量设计资料满足*Huynh-Feldt*条件（球形检验$P>0.05$），用一元方差分析结果，若不满足（球形检验$P\leq0.05$）用多元方差分析结果；其余定量资料采用t检验，以$\bar{x}\pm s$表示，不服从正态分布作非参数检验；计数资料以频数（%）表示，采用χ^2检验；等级资料采用秩和检验。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者临床疗效比较 观察组显效17例，有效16例，无效8例，总有效率80.49%（33/41）；对照组显效6例，有效17例，无效18例，总有效率56.10%（23/41）。观察组疗效高于对照组，差异有统计学意义（$\chi^2=9.137$，$P<0.05$）。见表1。

表1 2组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
观察组	41	17	16	8	80.49[1)]
对照组	41	6	17	18	56.10

注：与对照组比较[1)]$P<0.05$

2.2 2组患者治疗前后胃肠功能指标比较 行重复测量方差分析，两组患者GIF、IAP治疗前、3 d、7 d时间点、交互作用及组间比较，差异均具有统计学意义［重复测量方差分析，F_{GIF}（组间）=4.325，$P<0.05$；F_{GIF}（时间）=24.470，$P<0.01$；F_{GIF}（交互）=5.234，$P<0.01$。F_{IAP}（组间）=4.049，$P<0.05$；F_{IAP}（时间）=28.858，$P<0.01$；F_{IAP}（交互）=3.710，$P<0.05$］。组内比较，与本组治疗前比较，观察组3 d与治疗前、7 d与治疗前、7 d与3 d比较，GIF、IAP均显著降低，差异均具有统计学意义（$P<0.01$）；对照组7 d与治疗前、7 d与3 d比较，GIF均明显降低（$P<0.05$）；对照组3 d与治疗前、7 d与治疗前、7 d与3 d比较，IAP均显著降低，差异均具有统计学意义（$P<0.01$）。与对照组治疗后比较，观察组治疗7 d GIF、IAP均明显降低，差异均具有统计学意义（$P<0.05$）。见表2。

2.3 2组患者治疗前后血清MTL、DAO、NSE水平比较 行重复测量方差分析，两组患者MTL、DAO、NSE治疗前、3 d、7 d时间点、交互作用及组间比较，差异均具有统计学意义（F_{MTL}（组间）=10.864，$P<0.01$；F_{MTL}（时间）=75.064，$P<0.01$；F_{MTL}（交互）=

表2　2组患者治疗前后胃肠功能指标比较（$\bar{x}\pm s$，n=41）

Table 2　Comparison of gastrointestinal function indexes between two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$，n=41）

组别	时间	GIF/分	IAP/kPa
观察组	治疗前	2.46±0.64	1.77±0.48
	治疗3 d	2.00±0.95[2)]	1.30±0.58[2)]
	治疗7 d	0.90±1.22[2,4,5)]	0.92±0.59[2,4,5)]
对照组	治疗前	2.44±0.67	1.78±0.52
	治疗3 d	2.24±1.07	1.57±0.64[2)]
	治疗7 d	1.85±1.65[1,3)]	1.37±0.93[2,4)]

注：与本组治疗前比较[1)]P<0.05，[2)]P<0.01；与本组治疗3 d比较[3)]P<0.05，[4)]P<0.01；与对照组治疗后同时间点比较[5)]P<0.05，[6)]P<0.01（表3同）

6.930，P<0.01。F_{DAO}（组间）=4.110，P<0.05；F_{DAO}（时间）=117.504，P<0.01；F_{DAO}（交互）=5.312，P<0.01。F_{NSE}（组间）=7.197，P<0.01；F_{NSE}（时间）=871.909，P<0.01；F_{NSE}（交互）=23.299，P<0.01）。与本组治疗前比较，2组患者MTL、DAO、NSE 3 d与治疗前、7 d与治疗前、7 d与3 d比较，MTL水平均明显升高，DAO、NSE水平均明显降低，差异均具有统计学意义（P<0.05，P<0.01）。与对照组治疗后比较，观察组患者治疗3 d，MTL水平显著升高（P<0.01），NSE水平明显降低（P<0.05）；观察组患者治疗7 d，MTL水平显著升高（P<0.01），DAO、NSE水平明显降低（P<0.05，P<0.01）。见表3。

表3　2组患者治疗前后血清MTL、DAO、NSE水平比较（$\bar{x}\pm s$，n=41）

Table 3　Comparison of changes in MTL, DAO and NSE between two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$，n=41）

组别	时间	MTL/ng·L^{-1}	DAO/U·L^{-1}	NSE/μg·L^{-1}
观察组	治疗前	210.23±13.12	146.10±17.82	38.33±6.49
	治疗3 d	249.83±32.18[2,6)]	117.94±29.16[2)]	54.67±7.13[2,5)]
	治疗7 d	307.70±46.84[2,4,6)]	60.86±40.73[2,4,5)]	27.68±6.68[2,4,6)]
对照组	治疗前	210.71±13.87	145.46±19.25	38.11±6.47
	治疗3d	228.74±32.26[2)]	128.17±28.76[2)]	58.71±7.82[2)]
	治疗7d	263.37±65.86[2,4)]	89.61±54.97[2,4)]	35.91±9.90[1,4)]

2.4　2组患者28 d GCS评分、机械通气时间、ICU住院时间及28 d病死率比较　与对照组比较，观察组28 d GCS评分显著高于对照组（P<0.01）；观察组机械通气时间、ICU住院时间均明显少于对照组（P<0.05）；观察组28 d病死率24.39%（10/41），低于对照组的36.59%（15/41），但组间比较无统计学差异（$\chi^2_{28\,d病死率}$=1.439，P=0.230）。见表4。

2.5　不良反应发生情况　观察组患者在服用牛黄承气汤期间未出现体温过低、过敏反应等不良反应。

表4　2组患者GCS、机械通气时间、ICU住院时间及28d病死率比较（n=41）

Table 4　Comparison of GCS, mechanical ventilation time, ICU stay time and 28d mortality between the two groups（n=41）

组别	GCS评分（$\bar{x}\pm s$）/分	机械通气时间（$\bar{x}\pm s$）/d	ICU住院天数（$\bar{x}\pm s$）/d	28 d病死率/%
观察组	11.07±3.33[2)]	13.17±5.91[1)]	15.05±7.82[1)]	24.39
对照组	9.05±2.69	16.68±7.80	19.10±8.79	36.59

注：与对照组比较[1)]P<0.05，[2)]P<0.01

3　讨论

胃肠动力是在中枢神经系统的调节和控制下，由自主神经系统、肠神经系统和平滑肌细胞等相互调控来完成胃肠道的正常节律性运动，当颅脑严重受损时，机体发生强烈的应激反应，交感神经兴奋，副交感被抑制，导致胃肠道蠕动减慢，出现急性胃肠功能障碍；同时脑干的迷走神经背核，通过迷走神经传出通路（骶神经）调节胃肠道的运动和分泌功能，当脑干损伤或高颅压压迫迷走神经背核，导致AGI的发生；动物实验也证实颅内压增高抑制迷走神经活性，当颅内压>20 mmHg，可引起胃排空延迟、喂养不耐受[17]；基于此治疗重型颅脑损伤患者AGI必须兼顾颅脑损伤这一始发因素。而AGI发生后可出现肠黏膜屏障破坏、细菌内毒素移位，诱发脓毒症，甚至多器官功能障碍，加重患者的病情。因此，运用脑肠同治法尽早恢复患者的胃肠功能对重型颅脑损伤合并AGI患者的治疗至关重要。

AGI属中医学“痞满”“呕吐”“腹胀”“便秘”等范畴。重型颅脑损伤患者的AGI，以胃肠不通为主要症状，病位在胃肠，实证为主，六腑以通为用，因由颅脑损伤引起，故当豁痰开窍、泻下通腑，脑肠同治。《温病条辨》中焦篇第17条：“阳明温病，下之不通，其证有五……邪闭心包，神昏舌短，内窍不通，饮不解渴者，牛黄承气汤主之”。温热病邪深入营分，邪热煎熬津液为痰，痰热上闭清窍，则神昏舌蹇，邪热下灼津液窍闭腑实，则大便不通，吴氏以牛黄承气汤治之疗效显著，这与重型颅脑损伤患者AGI的病机和表现极为相似。因此，本课题组方选牛黄承气汤治疗重型颅脑损伤患者的AGI。牛黄承气汤由安宫牛黄丸和生大黄粉组成，其中安宫牛黄丸由牛黄、水牛角浓缩粉、麝香、珍珠、朱砂、雄黄、黄连、黄芩、栀子、郁金、冰片药物炼制成丸，方中牛黄清心解毒、豁痰开窍，麝香开窍醒神，共为君药；

水牛角粉清心凉血解毒，黄芩、黄连、栀子清热泻火解毒，助牛黄以清心包之火，冰片、郁金芳香辟秽、通窍开闭，以加强麝香开窍醒神，共为臣药；佐以朱砂、珍珠镇心安神，雄黄助牛黄豁痰解毒；诸药合用，共奏清热解毒、豁痰开窍。生大黄粉泻下攻积、清热泻火、凉血解毒，除泻下通腑外，尚可助安宫牛黄丸泻热熄风。全方脑肠同治，共奏豁痰开窍、攻下腑实之效。

胃肠激素在胃肠道动力学和消化系统功能的调节中起到关键作用，与胃肠道功能紊乱发生密切相关[18]；MTL为兴奋性胃肠激素，通过调控消化间期肌电复合波周期性活动，保持胃和小肠正常蠕动[19]。肠黏膜屏障维持着肠道内环境的稳定，对阻止细菌及毒素移位，维持人体免疫功能正常起到积极作用；DAO是肠黏膜上层绒毛细胞胞质中高度活性的细胞内酶，小肠黏膜损伤时，DAO进入肠细胞间隙淋巴管及血管，血清DAO明显升高，DAO是反映肠黏膜屏障完整性的敏感指标[20]。NSE存在于神经细胞内，当颅脑受到严重创伤时，神经细胞完整性遭受破坏，NSE流入细胞间隙，透过受损血脑屏障进入血液循环，血清NSE水平异常升高[21]。血清NSE水平反映颅脑损伤严重程度，NSE越高，脑损伤越重，预后越差[22-23]。

本研究结果显示牛黄承气汤能显著降低患者的AGI分级、GIF评分、降低患者的腹腔压力，提示牛黄承气汤能有效改善重型颅脑损伤患者AGI的胃肠功能。其机制可能为①牛黄承气汤中的大黄通过泻下通腑促进胃肠蠕动，减轻肠道负荷，加速肠道排空，减轻腹腔压力，减少炎症介质分泌，提高其免疫屏障和化学屏障功能，减少细菌内毒素移位，增强肠黏膜的保护作用[24-25]，改善胃肠功能，其可能是通过MTL、DAO作用的；②牛黄承气汤中的安宫牛黄丸豁痰开窍，减轻脑损伤，提高GCS评分[26-27]，脑损伤减轻促进迷走神经活性恢复，进而改善胃肠动力，其可能与NSE水平有关。本研究显示治疗后观察组MTL水平显著高于对照组，提示牛黄承气汤可升高MTL，促进胃肠蠕动，改善胃肠功能；其具体机制之一可能是大黄增加患者胃肠激素水平，促进胃肠动力恢复，从而保护患者胃肠黏膜屏障功能[28]；动物实验也显示大黄水提物能促进食积症模型小鼠胃排空及肠推进，并能升高血清MTL[29]。本研究显示治疗后观察组DAO水平显著低于对照组，提示牛黄承气汤具有修复肠黏膜屏障的作用，这可能与大黄具有胃肠道保护作用，降低DAO有关[30]。本研究显示治疗后观察组NSE水平显著低于对照组，提示牛黄承气汤可以降低NSE，达到减轻颅脑损伤的作用，进而改善重型颅脑损伤患者的急性胃肠损伤，这可能与安宫牛黄丸可以有效降低sTBI病人血清NSE含量有关[31]。28 d的临床预后显示牛黄承气汤能显著改善重型颅脑损伤合并AGI患者的28 d GCS评分、机械通气时间、ICU住院天数，其可能机制为①牛黄承气汤中的安宫牛黄丸可减轻脑损伤，促进患者苏醒，提高GCS评分；②牛黄承气汤泻下通腑降低腹腔压力，进而减低高胸腔压力所致的通气异常，改善呼吸，使患者尽早撤机；③牛黄承气汤改善患者胃肠功能，使患者能早期肠内营养，改善机体营养状况；④牛黄承气汤泻下通腑改善患者的胃肠功能，修复肠黏膜屏障，减少细菌内毒素移位，阻断病情向MODS方向发展，减少患者并发症，减少ICU住院天数。其28 d病死率比较差异无统计学意义，这可能与7 d后的治疗强度出现差异、重症患者死亡原因复杂、样本量少等有关，但观察组的病死率24.39%远低于对照组的36.59%。

综上所述，牛黄承气汤能有效改善重型颅脑损伤合并AGI患者血清MTL、DAO及NSE水平，修复胃肠功能，提高GCS评分，缩短ICU住院时间，促进患者康复。然而，由于本研究观察周期较短，单中心，老年患者居多，可能使临床研究结果出现偏倚，今后将进行多中心更大样本量的研究，同时进行更进一步的作用机制研究。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] GEURTS M, MACLEOD M R, VAN THIEL G J, et al. End-of-life decisions in patients with severe acute brain injury[J]. Lancet Neurol, 2014, 13(5): 515-524.

[2] REINTAM BLASER A, MALBRAIN M L, STARKOPF J, et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: Terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on abdominal problems[J]. Intensive Care Med, 2012, 38(3): 384-394.

[3] 张牧城，汪正光，郑绍鹏，等. 颅脑损伤患者急性胃肠损伤的危险因素分析[J]. 安徽医学，2015，36(9)：1097-1099.

[4] 吴春涛，王凤安. 早期肠内营养在重型颅脑损伤患者急性胃肠损伤中的应用[J]. 中华临床营养杂志，2016，24(5)：274-277.

[5] LI H, SUN J, DU J, et al. Clostridium butyricum exerts a neuroprotective effect in a mouse model of traumatic brain injury via the gut-brain axis [J]. Neurogastroenterol Motil, 2018, 30(5): e13260.

[6] MENEGHINI F, STELLIN L. Multiple system organ failure[J]. Ann Surg, 1993, 218(5): 698-699.

[7] 高志凌,金魁,赵越,等. 益气通腑方干预老年严重脓毒症患者急性胃肠损伤的临床研究[J]. 时珍国医国药,2018,29(4):902-904.

[8] 孙芳园,许开亮,袁林,等. 电针结合穴位敷贴治疗脓毒症急性胃肠损伤的临床研究[J]. 中国中医急症,2020,29(7):1165-1167,1195.

[9] 邢茜,江荣林,雷澍,等. 电针刺激治疗重型颅脑损伤患者急性胃肠损伤——一项前瞻性随机对照研究[J]. 中华危重病急救医学,2021,33(1):95-99.

[10] 赵欣,廉民学. 鼻饲醒脾和胃通降方联合穴位外敷治疗重症颅脑损伤术后急性胃肠功能损伤的疗效及机制[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(34):3782-3785.

[11] 王家良. 临床流行病学-临床科研设计、测量与评价[M]. 3版. 上海:上海科学技术出版社,2009:165.

[12] 于凯江,管向东,严静. 中国重症医学专科资质培训教材[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,2016:4-6.

[13] TEASDALE G, JENNETT B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale[J]. Lancet, 1974, 2(7872): 81-84.

[14] 徐珑,刘伟明,刘佰运. 2016年美国《重型颅脑损伤诊疗指南(第四版)》解读[J]. 中华神经外科杂志. 2017,33(1):8-11.

[15] REINTAM A, PARM P, KITUS R, et al. Gastrointestinal failure score in critically ill patients: A prospective observational study[J]. Crit Care, 2008, 12(4): R90.

[16] KRON I L, HARMAN P K, NOLAN S P. The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration[J]. Ann Surg, 1984, 199(1): 28-30.

[17] 包龙,徐峰,凌伟华,等. 创伤性颅脑损伤患者:急性胃肠损伤与营养支持-基于欧洲危重病医学会关于急性胃肠损伤定义及处理指南的思考[J]. 中国急救医学,2013,33(9):793-796.

[18] 王欢. 胃肠激素与胃肠道功能及疾病的关系[J]. 医学综述,2013,19(15):2735-2738.

[19] SANGER G J. Motilin receptor neuropharmacology: revised understanding[J]. Curr Opin Pharmacol, 2012, 12(6): 641-646.

[20] MENG Y, ZHANG Y, LIU M, et al. Evaluating intestinal permeability by measuring plasma endotoxin and diamine oxidase in children with acute lymphoblastic leukemia treated with high-dose methotrexate[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2016, 16(3): 387-392.

[21] OLIVECRONA Z, BOBINSKI L, KOSKINEN L O. Association of ICP, CPP, CT findings and S-100B and NSE in severe traumatic head injury. Prognostic value of the biomarkers[J]. Brain Inj, 2015, 29(4): 446-454.

[22] 王莉,张国军. 血清神经元特异性烯醇化酶与外伤性脑损伤患者及临床特征的关系[J]. 首都医科大学学报,2021,42(5):715-720.

[23] RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ A, EGEA-GUERRERO J J, GORDILLO-ESCOBAR E, et al. S100B and Neuron-specific enolase as mortality predictors in patients with severe traumatic brain injury[J]. Neurol Res, 2016, 38(2): 130-137.

[24] 焦东海,沈学敏,景炳文. 单味大黄治疗急性胰腺炎17年研究[J]. 中医杂志,1994,35(3):172-173.

[25] 陈德昌,景炳文,杨兴易,等. 大黄对肠粘膜屏障保护作用的机制探讨[J]. 中国危重病急救医学,1996(8):3-5.

[26] 袁淮涛,黄良文,项晓伟,等. 安宫牛黄丸对重型颅脑损伤急性期血清镁离子的影响[J]. 中国中医急症,2013,22(10):1650-1651.

[27] 管诚,沈剑虹,管义祥,等. 安宫牛黄丸联合马来酸桂哌齐特治疗重型急性颅脑损伤的疗效及对血清IL-6、NSE和S100B水平影响[J]. 中华中医药学刊,2021,39(9):228-232.

[28] 孟艳斌,雷晋,郝振明,等. 大黄对严重烧伤患者胃肠动力及肠黏膜屏障的影响[J]. 中华烧伤杂志,2011,27(5):337-340.

[29] 卞理,窦志华. 大黄水提物对食积症模型小鼠胃肠运动及血清胃动素、胃泌素水平的影响[J]. 甘肃中医药大学学报,2018,35(5):20-23.

[30] 王莹莹,朱烈烈,李永领,等. 大黄对创伤性休克大鼠二胺氧化酶和内毒素的影响[J]. 中华中医药学刊,2014,32(1):159-161.

[31] 王伟,陈海锋. 安宫牛黄丸治疗重型颅脑损伤的神经保护作用及对肠黏膜通透性的影响[J]. 蚌埠医学院学报,2018,43(2):201-205.

[责任编辑 王鑫]