

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2014.15.012

经鼻中药雾化吸入治疗创伤性蛛网膜下腔出血 脑血管痉挛患者 12 例临床观察

葛琴灵, 姜涛*, 周红燕, 张渊, 马赞, 倪小娟

(浙江中医药大学附属第一医院下沙院区, 浙江省杭州市经济技术开发区 9 号大街 9 号, 310018)

基金项目: 浙江省中医药科技计划资助项目 (2010ZA030)

摘要 目的 观察芳香开窍嗅吸剂雾化吸入对创伤性蛛网膜下腔出血所致脑血管痉挛的影响。方法 22 例创伤性蛛网膜下腔出血脑血管痉挛患者随机分成治疗组 12 例和对照组 10 例。两组均给予 20% 甘露醇 125 ml 静脉滴注, 每日两次; 尼莫地平片口服, 每次 30 mg, 每日 3 次; 氨甲苯酸注射液 0.3 g 静脉滴注, 每日 1 次; 头痛评分 > 3 分时予洛芬待因缓释片, 每次 2 片, 每日 2 次, 共治疗 10 天。治疗组入院 48 h 后, 加用芳香开窍嗅吸剂经鼻雾化吸入, 每次 10 ~ 15 min, 每日 2 次, 共治疗 10 天。两组在入院后第 2、3、5、7、9、11 天行经颅多普勒 (TCD) 检查脑血流流速, 采用疼痛视觉模拟评分法进行头痛评分。结果 两组入院第 3 天起脑血流流速与第 2 天比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组入院第 5 天起脑血流流速较对照组慢 ($P < 0.05$)。两组患者入院第 2 天起头痛评分与治疗前比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组的头痛评分在入院第 5 天起较对照组明显降低 ($P < 0.01$)。结论 芳香开窍嗅吸剂雾化吸入能缓解创伤性蛛网膜下腔出血所致脑血管痉挛, 降低脑血流流速, 减轻头痛。

关键词 嗅吸剂; 雾化吸入; 芳香开窍药; 蛛网膜下腔出血; 脑血管痉挛

由创伤所引起的蛛网膜下腔出血发病率逐年增高, 而蛛网膜下腔出血引起的脑血管痉挛为蛛网膜下腔出血后脑动脉的迟发性收缩和狭窄, 同时会引起相应部位脑组织血流量减少, 导致局部脑血流量下降, 从而出现神经功能缺损, 是加重脑损伤的重要因素之一。由芳香开窍中药组成的嗅吸剂用于治疗血管性头痛等内科病有较好的疗效^[1]。本研究观察了芳香开窍中药组成的嗅吸剂通过雾化吸入治疗创伤性蛛网膜下腔出血, 特别是观察缓解脑血管痉挛、改善脑血流、减轻头痛的作用, 报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

选择 2010 年 6 月至 2012 年 8 月浙江中医药大学附属第一医院下沙院区综合七区神经外科颅脑外伤致蛛网膜下腔出血患者 22 例, 采用随机数字表法分为治疗组 12 例, 对照组 10 例。治疗组中男 9 例, 女 3 例; 年龄 22 ~ 59 岁, 平均年龄 (43.3 ± 11.3) 岁; 病程 2.5 ~ 6 h, 平均病程 (3.42 ±

1.06) h。对照组中男 8 例, 女 2 例; 年龄 28 ~ 61 岁, 平均年龄 (44.6 ± 10.5) 岁; 病程 2 ~ 5 h, 平均病程 (3.65 ± 1.08) h。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准

蛛网膜下腔出血诊断标准参照《中国脑血管病防治指南》^[2], 经头颅 CT 或腰穿证实为蛛网膜下腔出血。

脑血管痉挛判定标准参照《各类脑血管疾病诊断要点》^[3], 以国际惯例选大脑中动脉 (MCA) 为最佳测试点, 1 次或 1 次以上 MCA 流速 (V_{m-MCA}) ≥ 120 cm/s 为痉挛, 121 ~ 140 cm/s 为轻度痉挛, 141 ~ 200 cm/s 为中度痉挛, > 200 cm/s 为重度痉挛。

1.3 纳入标准

①符合蛛网膜下腔出血诊断标准并伴有头颅外伤史者; ②48 h 后经颅多普勒 (TCD) 检查显示 $V_{mMCA} \geq 120$ cm/s; ③患者生命体征平稳, 格拉斯哥昏迷评分 (GCS)^[4] ≥ 8 分; ④发病当天住院; ⑤自愿参加试验, 并签署知情同意书。

* 通讯作者: Jtao516@126.com, 13205719798

1.4 排除标准

①有硬膜外血肿、硬膜下血肿及颅内血肿，需手术者；②有明显脑挫伤者；③急性肺损伤或有呼吸窘迫综合征者；④既往有脑外伤或血管意外者；⑤合并脑部肿瘤或肿瘤脑转移者。

2 方法

2.1 治疗方法

两组均给予 20% 甘露醇（上海百特医疗用品有限公司，国药准字 H20003300）125 ml 静脉滴注，每日 2 次；尼莫地平片（拜耳医药保健公司，国药准字 H20003010），每次 30 mg 口服，每日 3 次；氨甲苯酸注射液（常州兰陵制药有限公司，国药准字 H32024947）每次 0.3 g 静脉滴注，每日 1 次；头痛评分^[9] >3 分口服洛芬待因缓释片（每片含布洛芬 0.2 g、磷酸可待因 13 mg，太极西南药业股份有限公司，国药准字 H20010516）2 片，每日 2 次；纠正水、电解质平衡紊乱；卧床休息，保持情绪稳定和大便通畅；共治疗 10 天。

治疗组入院 48 h 后（即 TCD 检查有脑血管痉挛）加用芳香开窍嗅吸剂经鼻雾化吸入，处方：白芷 30 g，细辛 18 g，辛夷 15 g，川芎 24 g，苍术 12 g，石菖蒲 10 g，醋没药 6 g，麝香 0.5 g，薄荷脑 6 g，冰片 6 g。上药前 8 味经细胞级超微粉碎机（CW3-15 型，烟台慧宝设备制造有限公司）共研为细末，与冰片、薄荷脑配研均匀，装于 2 号空心胶囊内（0.25 g/粒）。使用时药粉溶于生理盐水 7 ml 医用雾化器（YZ.WO210 ml，杭州京冷医疗器械有限公司）氧气雾化吸入，调节氧气流量为 5 ~ 7 L/min，产生雾粒，每次 1 粒，每次 10 ~ 15 min，每日 2 次，共治疗 10 天。

2.2 观察指标与方法

两组分别于入院当天（治疗前）和入院后第 2、3、5、7、9、11 天测定头痛评分，脑血流流速

于入院后第 2、3、5、7、9、11 天测定，采用 TCD 检测（EMS-9，2 MHz 脉冲式探头，深圳得力凯公司），多普勒探头在双侧颞窗，取样深 50 ~ 60 mm，探测 MCA 血流速度，血流速度以 cm/s 为单位。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理，计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用 *t* 检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗后不同时间 VmMCA 比较

表 1 示，两组入院第 3 天起 VmMCA 与本组第 2 天比较，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗组入院第 5 天起 VmMCA 较对照组减慢，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后不同时间头痛评分比较

表 2 示，两组患者入院第 2 天起头痛评分与治疗前比较，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗组的头痛评分在入院第 5 天起较对照组明显降低，差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

4 讨论

脑血管痉挛是创伤性蛛网膜下腔出血后的重要病理生理改变，脑血管痉挛导致局部脑血流量下降，从而出现神经功能缺损，加重脑损伤，是继发性脑梗塞的主要因素，导致颅脑外伤患者致死、致残^[9]。Hanlon 等^[10]研究证实，创伤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛时间多为 48 h，5 ~ 7 天达高峰。本研究中亦发现两组患者第 2 天时 VmMCA < 100 cm/s，第 3 天开始 > 120 cm/s，与 Hanlon 等研究结果一致，原因可能是由于血管活性物质不是立即产生的，脑血管痉挛发生的首要前提条件是血管长时间浸泡在蛛网膜下腔出血的积血中，导致其收缩与舒张的自我调节机制紊乱，管壁顺应性及舒张功能下降，收缩功能增强，以致发生脑血管痉挛^[9]。

表 1 两组创伤性蛛网膜下腔出血脑血管痉挛患者治疗后不同时间 VmMCA 比较 (cm/s, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	第 2 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 9 天	第 11 天
治疗组	12	96.6 ± 16.21	20.8 ± 18.2*	122.5 ± 15.6* [#]	112.8 ± 15.4* [#]	100.1 ± 12.2* [#]	90.7 ± 15.3* [#]
对照组	10	95.4 ± 14.51	21.2 ± 15.6*	130.2 ± 16.5*	125.1 ± 18.3*	118.4 ± 14.3*	101.2 ± 13.5*

注：与本组第 2 天比较，* $P < 0.05$ ；与对照组同时间比较，[#] $P < 0.05$

表 2 两组创伤性蛛网膜下腔出血脑血管痉挛患者治疗前后不同时间头痛评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	第 2 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 9 天	第 11 天
治疗组	12	6.33 ± 0.98	4.33 ± 0.98*	3.00 ± 0.85*	1.91 ± 0.79* [#]	1.08 ± 0.51* [#]	0.75 ± 0.45* [#]	0.33 ± 0.49* [#]
对照组	10	6.50 ± 0.97	4.30 ± 1.05*	3.40 ± 0.69*	2.90 ± 0.56*	2.00 ± 0.48*	3.20 ± 0.42*	2.30 ± 0.48*

注：与本组治疗前比较，* $P < 0.05$ ；与对照组同时间比较，[#] $P < 0.01$

鼻腔给药是中医的一种古老给药方式,张仲景采用“薤捣汁,灌鼻中”的方法,发挥开窍回苏的急救作用。《医林改错》云:“鼻通于脑,所闻香臭归于脑。”鼻腔给药作为非侵入性脑内递药途径取得了迅速发展,因其安全、有效、患者易于自主用药等优点而成为脑内靶向递药系统研究的热点之一^[9]。因嗅细胞是一种双极神经元,一端与外部环境相通,另一端形成嗅神经穿过筛骨筛板进入中枢神经系统(CNS)的嗅球;另外,围绕嗅神经束的间质液与蛛网膜下隙的脑脊液(CSF)相通,药物通过此间质液经CSF进入CNS。故鼻黏膜与脑存在直接转运通路,才赋予了鼻腔给药途径独具的脑内递药特性。有研究认为,鼻腔给药后,药物除可以通过鼻黏膜及肺部丰富的毛细血管吸收外,还可以直接通过鼻黏膜—脑脊液途径进入脑脊液,从而使药物快速入脑^[10]。

芳香开窍药物具有穿透血脑屏障,兴奋中枢,抗缺氧,脑保护等作用,可能是其“辛香之气”开通闭阻心窍、醒神回苏的主要药效学基础^[11],该药剂气香烈,善升浮而通至脑,故从鼻窍给药,可使药中气味由鼻至脑,直达病所而获速效^[1,12]。细胞级超微粉碎机将芳香开窍药组成的嗅吸剂制成微粉,通过雾化使其更易经鼻腔吸收。本研究结果显示,经鼻芳香开窍嗅吸剂雾化吸入治疗创伤性蛛网膜下腔出血,在入院第5天后VmMCA较对照组慢($P < 0.05$),说明芳香开窍嗅吸剂雾化吸入能缓解创伤性蛛网膜下腔出血所致脑血管痉挛;头痛评分结果亦显示随着脑血流流速的减慢,患者的头痛程度亦较对照组减轻($P < 0.01$)。综上所述,芳香开窍药嗅吸剂经鼻中药雾化吸入在治疗创伤性蛛网膜下腔出血脑血管痉挛中有较好的疗效,但因样本量较小,应进一步研究,为临床推广使用提供更可靠依据。

Clinical Observation on TCM Herbal Nasal Inhalation for 12 Cases of Traumatic Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage

GE Qinling, JIANG Tao, ZHOU Hongyan, ZHANG Yuan, MA Yun, NI Xiaojuan

(Xiasha Hospital District, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Zhejiang Province 310018)

ABSTRACT Objective To observe the therapeutic effect of TCM herbal nasal inhalation for traumatic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. **Methods** Totally 22 cases of traumatic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage were randomized into treatment group of 12 cases and control group of 10 cases. Both groups were given intravenous infusion of 20% mannitol 125 ml each time, twice daily, oral administration of nimodipine tablets 30 mg each time, 3 times daily, intravenous infusion of 0.3 g aminomethylbenzoic acid injection once daily and ibuprofen codeine release tablets two tablets/each time, twice daily when headache score was above 3. The treatment

参考文献

- [1] 张正芳,傅凤霞,韩萍. 辛香止痛吸入剂治疗血管神经性头痛 30 例 [J]. 北京中医药大学学报,1997,20(6): 62-63.
- [2] 中华医学会神经病学分会中国脑血管病防治指南编写委员会. 中国脑血管病防治指南 [S]. 北京:人民卫生出版社,2007:42-46.
- [3] 中华神经科学会,中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志,1996,29(6):379-380.
- [4] Ren HJ, Wang WP. glasgow coma Scale, brain electric mapping and glasgow outcome Scale after hyperbaric oxygen treatment of severe brain injury [J]. Chinese Journal of traumatology, 2011, 4(4): 239-241.
- [5] Bird SB, Dickson EW. Clinically significant changes in pain along the visual analog scale [J]. Ann Emerg Med, 2001, 38(6): 639-643.
- [6] Mocco J, Ransom ER, Komotar RJ, et al. Preoperative prediction of long-term outcome in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Neurosurgery, 2006, 59(3): 529-538.
- [7] Hanlon RE, Demery JA, Kuczen C, et al. Effect of traumatic subarachnoid haemorrhage neuropsychological profiles and vocation outcome following moderate or severe traumatic brain injury [J]. Brain Inj, 2005, 19(4): 257-262.
- [8] Mayberg MR. Cerebral vasospasm [J]. Neurosurg Clin N Am, 1998, 9(3): 615-627.
- [9] 王峰,蒋新国. 鼻粘膜作为脑内递药途径的研究进展 [J]. 药学学报, 2001, 36(8): 636-640.
- [10] Jogani V, Jinturkar K, Vyas T, et al. Recent patents review on intranasal administration for CNS drug delivery [J]. Recent Pat Drug Deliv Formul, 2008, 2(1): 25-40.
- [11] 沈映君. 中药药理学专论 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2009, 7(1): 228-236.
- [12] 朱新勇,张月娥,张龙雨,等. 头痛嗅吸剂治疗血管性头痛 78 例 [J]. 陕西中医, 1998, 19(9): 404.

group was added with TCM herbal nasal inhalation 48 hours after admission, 10 to 15 minutes each time, twice daily for 10 days. The velocity of cerebral blood flow was observed with Transcranial Doppler (TCD) on the 2nd, 3rd, 5th, 7th, 9th and 11th day after hospitalization and the headache was scored with visual analogue scale (VAS) in both groups. **Results** Comparing with the 2nd day, the velocity of cerebral blood flow in both groups was significantly decreased on the 3rd day after hospitalization ($P < 0.05$). The velocity of cerebral blood flow in the treatment group was significantly slower than that in the control group from the 5th day after hospitalization ($P < 0.05$). The headache scores were significantly decreased in both groups from the 2nd day after hospitalization ($P < 0.05$). The headache scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group from the 5th day after hospitalization ($P < 0.01$). **Conclusion** TCM herbal nasal inhalation can relieve cerebral vasospasm caused by traumatic subarachnoid hemorrhage, reduce the velocity of cerebral blood flow and relieve headache. **Keywords** TCM herbal nasal inhalation; aromatic orifice-opening medicinal; subarachnoid hemorrhage; cerebral vasospasm

(收稿日期: 2014-01-14; 修回日期: 2014-03-20)

编辑: 侯建春

欢迎订阅 2014 年《中医杂志》

《中医杂志》是由中华中医药学会和中国中医科学院主办的全国性中医药综合性学术期刊。1955 年创刊以来始终坚持“以提高为主, 兼顾普及”的办刊方针, 是我国中医药界创刊早、发行量大、具有较高权威性和学术影响力的国家级中医药期刊之一, 是中国中文核心期刊和科技核心期刊、中国精品科技期刊、首届国家期刊奖获得者和中国期刊方阵双奖期刊。2009 年被中国期刊协会评为“新中国 60 年有影响力的期刊”。2011 年和 2013 年获国家新闻出版政府奖期刊奖提名奖, 并且是唯一获此荣誉的中医类期刊。2013 年被国家新闻出版总署评为“中国百强科技期刊”。

本刊主要栏目中当代名医和临证心得分别介绍名老中医和临床医生辨证用药治疗疑难病的经验; 临床研究介绍中医临床科研的新方法、新成果。学术探讨、思路与方法、专家论坛、病例讨论、综述、百家园等栏目, 提供最新信息与治疗方法, 成为学习中医药、研究中医药, 不断提高临床及研究水平的良师益友。

《中医杂志》为半月刊, 2014 年改为国际标准大 16 开本, 每月 2 日和 17 日出版, 每期 15.00 元。读者可以到全国各地邮局办理订阅手续(邮发代号: 2-698), 也可以与本刊读者服务部联系邮购, 邮购免邮费。电话: 010-64035632。国外发行: 中国国际图书贸易总公司(北京 399 信箱, 邮编: 100044, 代号: M140)。本社地址: 北京市东直门内南小街 16 号, 邮编: 100700, 网址: <http://www.jtcm.net.cn>。

欢迎邮购《一选方治验实录》

在浩瀚的中医典籍中, 有方名的古方数以十万计。为了汰芜存菁, 借鉴古今医家的经验, 为现代临床服务, 作者在长期从事中医方药文献研究和临床诊疗工作的基础上, 在完成“中医古方筛选方案和利用研究”课题研究的基础上, 经过深入发掘, 编纂完成《一选方治验实录》(上下册)。本书以有验案资证作为筛选古方的重要条件, 结合古方其他价值特征, 从近 10 万首方剂中, 筛选出 583 首古方及其相关验案 5500 余则。这些优选出的古方, 既不乏传世名方, 也有相当一部分以往未被方剂学教材或方剂选本收录过的“新面孔”。从 10 万首方中最终优选出 500 余首方, 其比例约为 200 选 1; 又鉴于治验记录是本书的主要内容, 故名为《一选方治验实录》。

全书分上、下两册, 上册收录汉唐方(张仲景方、晋唐方), 下册收录宋元明清方(宋元方、明清方), 编次以方为纲, 医案为目, 每一方剂又分方源记载和治验实录(分为中医病证医案、西医病症医案)两部分。书末附有方名索引、中医病证索引、西医病症索引和引用书目, 方便读者检索。本书汇集古今文献, 资料丰富, 拥有本书, 就如同跟随古今名医侍诊, 通过品读古方所附的具体病例, 领悟出该方的适应证和用法秘诀, 可大大提高中医治疗的疗效。本书是中医各科临床医生提高临床疗效必备的案头书, 又可为各中药生产厂家研发新药提供借鉴。

《一选方治验实录》(上下册), 为 16 开精装本, 1584 页, 已由人民卫生出版社于 2011 年 1 月出版。上册定价 99 元, 下册定价 108 元, 全套 207 元。邮购汇款地址: 北京市东直门南小街 16 号中医杂志社北京医海林音像书店; 邮政编码: 100700; 联系电话: (010) 64013162, (010) 64014411 转 3053。请在汇款附言中注明所购书名、上下册或全套及数量, 邮购单册需加邮费 10 元, 全套及 2 册以上免邮费。欢迎邮购。