

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.06.012

芳香开窍药嗅吸剂联合尼莫地平对创伤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的影响

姜涛^{*}, 周杰², 周水晶¹, 黄李法¹, 崔建军¹, 叶强¹

(1. 浙江省中医院, 浙江省杭州市下沙开发区 9 号路, 310018; 2. 中国中医科学院望京医院)

摘要 目的 观察芳香开窍药嗅吸剂联合尼莫地平治疗创伤性蛛网膜下腔出血 (tSAH) 后脑血管痉挛 (CVS) 的临床疗效。方法 60 例 tSAH 患者随机分为对照组、嗅吸剂组、尼莫地平组、联合治疗组, 每组 15 例。对照组给予止血、脱水、支持及对症处理等常规治疗。在对照组常规治疗基础上, 嗅吸剂组加用芳香开窍药嗅吸剂嗅吸每次 5~10 min, 每日 3~5 次; 尼莫地平组加用尼莫地平每日 10 mg 持续静脉微量泵入; 联合治疗组联合应用芳香开窍药嗅吸剂和尼莫地平。各组均治疗 10 天。入院时及入院后第 3、5、7、9、11 天行经颅多普勒检查, 观察患者大脑中动脉平均流速, 并于 3 个月后评价患者脑外伤综合征阳性体征情况。结果 5 天后嗅吸剂组、尼莫地平组及联合治疗组脑血流速度均较对照组明显改善 ($P < 0.05$), 且联合治疗组优于嗅吸剂组及尼莫地平组 ($P < 0.05$), 尼莫地平组与嗅吸剂组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与对照组比较, 嗅吸剂组及联合治疗组脑外伤综合征阳性体征患者显著减少 ($P < 0.05$), 且联合治疗组优于嗅吸剂组 ($P < 0.05$)。结论 芳香开窍药嗅吸剂联合尼莫地平不仅能减轻 tSAH 后 CVS 的严重程度, 且能明显改善患者的预后。

关键词 创伤性蛛网膜下腔出血; 脑血管痉挛; 芳香开窍药; 经鼻腔给药; 尼莫地平

创伤所致蛛网膜下腔出血 (traumatic subarachnoid hemorrhage, tSAH) 引起的脑血管痉挛 (cerebral vasospasm, CVS) 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、引起续发性出血等并发症的重要因素之一。tSAH 引起的 CVS 的治疗药物品种较少, 目前应用较多的是 Ca^{2+} 拮抗剂如尼莫地平。尼莫地平治疗因动脉瘤破裂引起的 SAH 疗效肯定, 但在颅脑外伤后 tSAH 治疗中的疗效存在争议^[1]。前期研究证实, 由芳香开窍药组成的传统中药嗅吸剂用于治疗血管性头痛有较好的疗效^[2-3]。本研究是探索由芳香开窍药组成的嗅吸剂联合尼莫地平应用在 tSAH 中对 CVS 的影响及预后。

1 临床资料

1.1 一般资料

全部病例来自浙江省中医院下沙院区神经外科

2011 年 6 月至 2014 年 6 月的创伤所致 tSAH 患者。采用随机数字表法将患者分为对照组、嗅吸剂组、尼莫地平组、联合治疗组, 每组 15 例。嗅吸剂组中男 13 例, 女 2 例, 年龄 40~55 岁, 平均 (47.50 ± 7.25) 岁; 尼莫地平组中男 12 例, 女 3 例, 年龄 34~55 岁, 平均 (45.50 ± 8.16) 岁; 联合治疗组中男 11 例, 女 4 例, 年龄 39~53 岁, 平均 (46.50 ± 6.48) 岁; 对照组中男 11 例, 女 4 例, 年龄 41~55 岁, 平均 (48.21 ± 6.95) 岁。各组患者年龄、性别比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准

头部外伤且由头颅 CT 证实有蛛网膜下腔出血者; 48 h 后经颅多普勒 (TCD) 检查显示大脑中动脉流速 ≥ 120 cm/s^[4] 诊断为脑血管痉挛。

1.3 纳入标准

符合上述诊断标准者; 患者生命体征平稳, 格拉斯哥昏迷评分 (GCS)^[5] ≥ 8 分; 发病 24 h 内住院。

1.4 排除标准

有明显脑挫伤及颅内血肿, 需手术干预; 急性

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目 (2010ZA030)

* 通讯作者: Jtao516@126.com, 13205719798

表 1 各组创伤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛患者大脑中动脉平均流速比较 (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
对照组	15	95.4 ± 14.5	121.2 ± 15.6	130.2 ± 16.5	125.1 ± 18.3	118.4 ± 14.3	101.2 ± 13.5
嗅吸剂组	15	95.8 ± 13.8	120.3 ± 14.7	122.5 ± 15.6 ^{*△}	114.1 ± 17.2 ^{*△}	103.4 ± 13.4 ^{*△}	92.2 ± 11.6 ^{*△}
尼莫地平组	15	96.1 ± 16.2	120.8 ± 18.2	121.2 ± 17.2 ^{*△}	112.8 ± 15.4 ^{*△}	100.1 ± 12.2 ^{*△}	90.7 ± 15.3 ^{*△}
联合治疗组	15	97.6 ± 14.6	119.8 ± 15.3	118.2 ± 11.5 [*]	110.8 ± 13.1 [*]	96.7 ± 11.2 [*]	88.7 ± 14.1 [*]

注: 与对照组同时间比较, * $P < 0.05$, 与联合治疗组同时间比较, $\Delta P < 0.05$

肺损伤或有呼吸窘迫综合征; 既往有脑外伤或血管意外者; 合并脑部肿瘤或肿瘤脑转移者。

2 方法

2.1 治疗方法

全部患者入院后均给予常规治疗, 包括 24 h 后复查头颅 CT, 静卧 1~2 周, 保持情绪稳定及大便通畅, 给予止血、脱水、支持及对症处理等常规治疗, 维持水电解质平衡, 预防并发症等。

嗅吸剂组于入院第 2 天起加用芳香开窍嗅吸剂, 组成: 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。将上药前 8 味经 CW1-80A 型细胞级超微粉碎机共研为细末, 与冰片、薄荷脑配研均匀, 分装于嗅吸器内。发作时用喷粉端喷鼻, 每侧 3 次, 不宜深吸气, 再用嗅气端嗅闻, 调匀呼吸, 每次 5~10 min, 每日 3~5 次, 缓解后单用嗅气, 共 10 天。

尼莫地平组加用尼莫地平 拜耳 (中国) 有限公司, 批号: BXGKJ81] 每日 10 mg 持续静脉微量泵入, 共 10 天。

联合治疗组联合应用芳香开窍嗅吸剂与尼莫地平, 用法与用量同上。

2.2 观察指标及方法

采用深圳德力凯公司生产的 EMS-9 数字化经颅多普勒超声诊断仪, 2 MHz 脉冲式探头, 多普勒探头在双侧颞窗, 取样深 50~60 mm 进行检测。各组分别于入院后第 2、3、5、7、9、11 天行 TCD 检查脑血流变化, 探测大脑中动脉血流速度。

3 个月后进行脑外伤后综合征阳性体征评估, 包括症状如头痛、忧郁、失眠、头晕、记忆力减退、注意力不集中、情绪不稳定等为脑外伤后综合征阳性体征, 无上述症状为脑外伤后综合征阴性^[4]。

2.3 统计学方法

应用 SPSS 13.0 软件, 符合正态分布且方差齐

的计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 各组患者大脑中动脉平均流速比较

表 1 示, 对照组第 2 天开始大脑中动脉平均血流速度明显升高, 第 3~5 天到达高峰, 后逐渐下降。嗅吸剂组、尼莫地平组及联合治疗组第 5 天开始大脑中动脉平均血流速度明显改善, 与对照组同时间点比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且联合治疗组优于嗅吸剂组及尼莫地平组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3.2 各组患者脑外伤综合征体征情况比较

纳入研究的 60 例患者无手术及死亡病例, 3 个月后行脑外伤后综合征阳性体征评估。表 2 示, 嗅吸剂组与联合治疗组脑外伤综合征阳性患者显著少于对照组 ($P < 0.05$), 且联合治疗组少于嗅吸剂组 ($P < 0.05$)。尼莫地平组与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 各组创伤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛患者脑外伤综合征体征情况比较 (例)

组别	例数	阳性	阴性
对照组	15	10	5
嗅吸剂组	15	6	9
尼莫地平组	15	8	7
联合治疗组	15	2	13

4 讨论

芳香开窍药具有开窍醒神功效, 在中医治疗急重症中应用广泛。该类物质具有穿透血脑屏障、兴奋中枢、抗缺氧、脑保护等作用, 其“辛香之气”开通闭阻心窍、醒神回苏的主要药效学基础^[5]。研究表明石菖蒲配冰片使脑组织内皮素含量明显下降, 降钙素基因肽含量明显升高, 有舒张脑血管、改善脑供血作用^[6]。人工麝香、天然麝香对脑缺血、缺氧有保护作用, 并呈量效关系, 同时两者具

有一定的抗脑水肿、脑梗死作用^[9]。本研究的芳香开窍药嗅吸剂中白芷、细辛、辛夷祛风散寒,开窍止痛;川芎行气开郁,活血止痛并可引药上行头目巅顶;苍术、石菖蒲化湿辟秽,可胜四时不正之气,且能总解诸郁;薄荷脑、冰片芳香清凉,可醒神开窍、清火止痛;麝香芳香开窍,可行血分之滞;没药活血通络、散瘀化湿、解郁清火。由于该药剂气香烈,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^[10]。

鼻腔给药作为非侵入性脑内递药途径,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^[11]。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^[12]。

tSAH 后除外力直接作用于脑产生的脑组织局部损伤外,还导致机体一系列病理生理的变化,tSAH 可致 Ca^{2+} 通道开放,大量 Ca^{2+} 内流入神经元细胞,导致钙超载、细胞凋亡,而细胞凋亡又可导致血脑屏障通透性增加,加重血管源性脑水肿^[13]。因此,tSAH 对脑组织造成的继发性脑损害(如脑血管痉挛、脑梗死、脑水肿、脑灌注不足等)的严重程度直接影响颅脑损伤的预后。尼莫地平是一种二氢吡啶类钙通道阻滞剂,对脑血管有较强的选择性作用,能够阻止钙内流,抑制细胞内贮存的 Ca^{2+} 释放,降低细胞内钙浓度,且脂溶性和透过血脑屏障的作用均较强,从而可选择性持久扩张脑血管。同时,尼莫地平可通过其具有的抗氧化应激作用保护脑血管,从而促进脑组织对缺血、缺氧的耐受性^[14],能有效解除 tSAH 后 CVS,增加血流量,可以逆转脑血管痉挛。但尼莫地平也存在一定局限性,如常规剂量下对正常血管无明显扩张作用,加大剂量则易引起血压下降^[15-16]。

本研究结果表明,尼莫地平在改善 tSAH 后 CVS 患者大脑中动脉血流速度方面效果显著,但对远期脑外伤综合征阳性体征改善效果不明显。芳香开窍药组成的嗅吸剂减轻 CVS 的作用与尼莫地平比较差异无统计学意义,但对远期脑外伤综合征阳性体征改善效果优于尼莫地平。芳香开窍药组成的嗅吸剂与尼莫地平联合使用不仅能减轻 tSAH 后 CVS,且对远期脑外伤综合征阳性体征改善效果更显著,优于各药物单独应用,这可能与尼莫地平减

少 Ca^{2+} 内流及芳香开窍药组成的嗅吸剂通过鼻黏膜-脑脊液途径进入脑脊液,突破或绕过血脑屏障,将药物靶向脑部达到缓解脑血管痉挛脑灌注不足的协同作用有关。详细的机制还有待于更深入研究。

参考文献

- [1] Servadei F, Murray GD, Teasdale GM, et al. Traumatic subarachnoid hemorrhage: demographic and clinical study of 750 patients from the European brain injury consortium survey of head injuries [J]. Neurosurgery, 2002, 50(2): 261-267.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 江基尧,朱诚,罗其中. 现代颅脑损伤学 [M]. 上海: 第二军医大学出版社,2004: 26.
- [6] 王忠诚. 王忠诚神经外科学 [M]. 武汉: 湖北科学技术出版社,2005: 489-490.
- [7] 沈映君. 中药药理学专论 [M]. 北京: 人民卫生出版社,2009: 228-236.
- [8] 方永奇,邹衍衍,李羚,等. 芳香开窍药和祛痰药对中枢神经系统兴奋的影响 [J]. 中医药研究,2002,18(3): 40-42.
- [9] 沈强,刘亚敏. 麝香在神经系统疾病中的临床运用及其药理作用 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2003,1(4): 217-219.
- [10] 张正芳,傅凤霞,韩萍. 辛香止痛吸入剂治疗血管性头痛 30 例 [J]. 北京中医药大学学报,1997,20(6): 62-63.
- [11] 张兆旺. 中药药剂学专论 [M]. 北京: 人民卫生出版社,2009: 304-314.
- [12] 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.
- [13] 马明,杨亚军. 外伤性蛛网膜下腔出血研究进展 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2007, 10(5): 134-135.
- [14] 蔡志春,黎敏,李健哲. 尼莫地平对过氧化氢诱导猪脑基底动脉氧化应激损伤的保护作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学,2007,12(8): 906-910.

Effect of Sniffing Agents of Resuscitative Aromatic Herbs with Nimodipine on Cerebral Vasospasm in Patients with Traumatic Subarachnoid Hemorrhage

JIANG Tao¹, ZHOU Jie², ZHOU Shuijing¹, HUANG Lifa¹, CUI Jianjun¹, YE Qiang¹

(1. Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang Province, 310018; 2. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences)

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy of sniffing agents of resuscitative aromatic herbs combined with nimodipine in treating cerebral vasospasm (CVS) in patients with traumatic subarachnoid hemorrhage (tSAH).

Methods Totally 60 tSAH patients were randomly divided into control group, sniffing agent group, nimodipine group, and combined treatment group, with 15 cases in each. Each group was given hemostasis, dehydration, and symptomatic and supportive treatments. Meanwhile, the sniffing agent group was added with sniffing agents of resuscitative aromatic herbs for 3–5 min each time, 3–5 times per day; the nimodipine group was added with 10 mg of nimodipine through continuous intravenous pump daily; and the combined treatment group was added with both the sniffing agents and nimodipine together. The course lasted for 10 days. At the time of admission and on day 3, 5, 7, 9 and 11 after admission, the examination of transcranial Doppler ultrasound was conducted to observe the average flow velocity of the middle cerebral artery, and in month 3, the positive signs of postcerebrotraumatic syndrome were detected.

Results Compared with the control group, the cerebral blood flow velocity in the sniffing agent group, nimodipine group and combined treatment group on day 5 was significantly improved ($P < 0.05$). The combined treatment group had the best results in blood flow velocity improvement among the groups ($P < 0.05$), while there was no significant difference in the improvements between the sniffing agent group and nimodipine group had ($P > 0.05$). Compared with the control group, there were much less patients with positive signs in the sniffing agent group and combined treatment group ($P < 0.05$), especially in the combined treatment group ($P < 0.05$).

Conclusion The sniffing agents of resuscitative aromatic herbs combined with nimodipine could not only reduce the severity of CVS in tSAH patients, but improve their prognosis.

Keywords traumatic subarachnoid hemorrhage; cerebral vasospasm; resuscitative aromatic herbs; intranasal administration; nimodipine

(收稿日期: 2014-10-30; 修回日期: 2014-12-28)

编辑: 焦爽

第二届国际中医药临床研究新进展暨养生保健学术大会

由世界中医药学会联合会国际合作部、《世界中医药》杂志社联合主办的“第二届国际中医药临床研究新进展暨养生保健学术大会”拟于 2015 年 8 月 16 至 19 日在贵州省贵阳市举行。

1. 会议目的: 增进中医中药学术交流与合作, 促进学术水平, 提高中医现代化、国际化、标准化的进程, 促进人民身心健康, 为继承和发展中医药做贡献。2. 会议形式: 专家演讲、大会交流、分组交流等。3. 会议征文与研讨内容: (1) 发挥中医特色、继承老中医学术经验的总结; (2) 中医药现代研究的新思路、新方法; (3) 中医、中西医结合临床研究和治疗的新经验、新成果; (4) 中医基础理论研究及探讨; (5) 临床应用成方及验方的治疗体会; (6) 中医食疗及药膳方法介绍及理论研究; (7) 中医养生方法及理论研究; (8) 临床应用推拿、按摩及其它理疗方法的经验; (9) 非药物康复疗法经验总结; (10) 中药新药的临床研究; (11) 中成药的合理应用; (12) 中西药合并应用的合理性和安全性; (13) 中药临床用药不良反应的分析与防范; (14) 创新药物研发规律与中药制剂创新战略; (15) 中药新药防治疑难病症; (16) 中药复方研究的思路、经验与模式; (17) 中药制剂工艺设计和质量标准化研究; (18) 中药制剂药物动力学与生物等效性的研究。4. 征文要求: (1) 论文要求论点明确、论据充分、结构严密、层次分明、文字精炼, 具有科学性、创新性、实用性; (2) 征文经专家评审后, 录用文章将刊登在《世界中医药》杂志 2015 年增刊上 (第 1、第 2 作者分别授予国家继续教育学分), 并邀请参加会议, 参加会议者颁发证书并授予国家 II 类继续教育 10 学分。5. 注册费用: 国内代表每位 1680 元 (含餐费、场地租用费、专家讲课费、会议资料、礼品、会议合影留念、参观交通费); 提前 2 个月交费者优惠 10%。6. 投稿地址: 北京市朝阳区小营路 19 号财富嘉园 A 座 301 室世界中医药学会联合会国际合作部, 邮政编码: 100101。http://www.wfcm.org, E-mail: 13901318403@139.com。电话: (010) 58239055; 传真: (010) 58239066, 手机: 13901318403。联系人: 王炳岐。7. 会议日程: 2015 年 8 月 16 日报到, 2015 年 8 月 17 日至 18 日专题演讲、大会交流、参观考察, 2015 年 8 月 19 日中午 12 点前代表离会。