

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2019.03.002

# 纳洛酮联合利水开窍汤治疗脑出血术后昏迷的临床研究<sup>\*</sup>

王付启 赵平丽 王媛

驻马店市中医院急诊科,河南驻马店 463000

**摘要** 目的 研究纳洛酮联合利水开窍汤治疗脑出血术后昏迷的临床疗效。方法 选取本院收治的重症脑出血开颅术后昏迷患者 80 例,按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组 40 例。对照组给予盐酸纳洛酮注射液,观察组在对照组基础上给予利水开窍汤。观察 2 组格拉斯哥昏迷评分(GCS)、格拉斯哥预后评分(GOS)、颈内动脉(ICA)和大脑中动脉(MCA)血流速度以及脑脊液中神经递质 5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)、乙酰胆碱(Ach)水平的变化。结果 治疗后,观察组 GCS 评分明显高于对照组及治疗前( $P<0.05$ ),观察组 GOS 评分较对照组明显升高( $P<0.05$ );2 组 ICA、MCA 血流速度均降低( $P<0.05$ ),且观察组降低程度大于对照组( $P<0.05$ );2 组脑脊液神经递质 DA、NE 和 Ach 水平明显升高( $P<0.05$ ),5-HT 水平明显降低( $P<0.05$ ),且观察组改善程度优于对照组( $P<0.05$ )。结论 纳洛酮联合利水开窍汤对重症脑出血开颅术后昏迷患者具有明显的促醒作用,能改善脑血流速度,调节觉醒相关神经递质的释放。

**关键词** 脑出血昏迷;促醒;利水开窍汤;临床疗效

## Clinical Study of Naloxone Combined with Lishui Kaiqiao Decoction in the Treatment of Coma after Intracerebral Hemorrhage

WANG Fuqi, ZHAO Pingli, WANG Yuan

Department of Emergency, Zhumadian Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhumadian 463000, China

**Abstract** **Objective** To study the clinical efficacy of naloxone combined with Lishui Kaiqiao decoction in the treatment of coma after cerebral hemorrhage. **Methods** Eighty patients with coma after craniotomy for severe intracerebral hemorrhage were randomly divided into observation group and control group, with 40 cases in each group. The control group was given naloxone hydrochloride injection, the observation group was given Lishui Kaiqiao decoction on the basis of the control group. Glasgow coma score(GCS), Glasgow outcome scale(GOS), the blood flow velocity of internal carotid artery (ICA) and middle cerebral artery (MCA) and the levels of 5-hydroxytryptamine(5-HT), dopamine (DA), norepinephrine (NE) and acetylcholine (Ach) in cerebrospinal fluid (CSF) were compared in both groups. **Results** After treatment, the GCS scores in the observation group were significantly higher than those in the control group and before treatment( $P<0.05$ ). The GOS scores in the observation group were significantly higher than those in the control group( $P<0.05$ ). The blood flow velocity of ICA and MCA in both groups was decreased( $P<0.05$ ), and the decrease in observation group was greater than that in control group( $P<0.05$ ). The levels of DA, NE and Ach in CSF of the two groups were significantly increased( $P<0.05$ ), the level of 5-HT was significantly decreased( $P<0.05$ ), and the improvement of the observation group was better than that of the control group( $P<0.05$ ). **Conclusion** Naloxone combined with Lishui Kaiqiao decoction can improve cerebral blood flow velocity and regulate the release of arousal-related neurotransmitters in patients with

<sup>\*</sup> 河南省中医药科学研究专项课题(Na 2016ZY2053)

coma after craniotomy for severe intracerebral hemorrhage, which has a good awakening effect.

**Key words** cerebral hemorrhage coma; awakening; Lishui Kaiqiao decoction; clinical efficacy

高血压脑出血(hypertensive intracerebral hemorrhage, HICH)是临床脑出血疾病的主要类型,外科手术是其重要的治疗手段;然而,昏迷是重症脑出血开颅术后常见的并发症,需及时采取有效治疗手段,以降低病死率;此外,昏迷时间的长短及昏迷程度直接影响疾病预后,对患者生命健康及安全构成较大威胁。盐酸纳洛酮注射液是治疗脑出血术后昏迷的常用药物,临床研究<sup>[1]</sup>表明,在脑出血常规治疗的基础上加用盐酸纳洛酮治疗脑出血昏迷疗效不十分理想。本研究采用纳洛酮联合利水开窍汤治疗重症脑出血开颅术后昏迷患者,取得了较好的临床效果,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 6 月—2018 年 6 月本院收治的脑出血术后昏迷患者 80 例,按照随机数字表法将其分为对照组和观察组,每组 40 例。观察组,其中男 24 例,女 16 例;年龄 49~70 岁,平均年龄(55.78±6.33)岁;出血部位:基底核外侧区 19 例,基底核内侧区 14 例,脑叶 7 例。对照组,其中男 25 例,女 15 例;年龄 50~69 岁,平均年龄(56.10±6.09)岁;出血部位:基底核外侧区 20 例,基底核内侧区 13 例,脑叶 7 例。2 组患者在性别、年龄、出血部位等方面比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:符合中华神经科学会和中华神经外科学会制定的《各类脑血管疾病诊断要点》<sup>[2]</sup>中脑出血诊断标准,幕上脑出血量 $>50$  mL,血肿位于脑实质内,未破入脑室,未形成急性脑疝,无脑干受压表现;手术 1 周后仍处于昏迷状态,GCS 评分 5~8 分;年龄 $>45$  岁,男女不限;患者家属签署知情同意书,并经医学伦理委员会审核通过。

排除标准:GCS 评分 $<5$  分或 $>8$  分;外伤致昏迷者;癫痫或癫痫持续状态;颅内感染;听觉诱发电位 I~III 波严重异常者;伴有其他脏器严重损伤或功能障碍者。

### 1.3 治疗方法

2 组患者均采用微创颅内血肿碎吸术:采用 CT 扫描定位,选择最大层面的血肿中心,穿刺点远离大脑主要功能区 and 脑血管侧裂区,采用 YL-1 型的穿刺针穿进血肿中心后,将针芯拔出,对颅内血肿进行抽

吸,血肿抽取量在 30%~50% 时,停止抽吸;用生理盐水联合肝素进行清洗,注射 1 万 U 尿激酶后,加固停留 4 h;开放引流,循环进行至 CT 影像下血肿面积缩小停止,拔除引流管,手术完成。

对照组给予盐酸纳洛酮注射液(北京四环制药有限公司,国药准字 H20055758)治疗,盐酸纳洛酮注射液 4 mg 加入 5% 葡萄糖溶液 250 mL,静脉滴注,1 次/d。

观察组在对照组基础上联合利水开窍汤治疗。利水开窍汤组成:三七 15 g,水蛭 9 g,赤芍 12 g,地龙 10 g,丹参 12 g,川芎 12 g,大黄 12 g,泽泻 12 g,石菖蒲 12 g,麝香 0.2 g,白茅根 15 g。上药由本院煎药房制备,每付煎成 2 包,100 mL/包,1 包/次,2 次/日,鼻饲,4 周为 1 个疗程。2 组均治疗 4 周后进行疗效评定。

### 1.4 观察指标与疗效判定标准

采用格拉斯哥昏迷评分(GCS)评价 2 组昏迷情况,分数越低表示意识障碍越重。治疗后,采用格拉斯哥预后评分(GOS)评价 2 组预后情况,分数越高表示预后效果越好。

采用经颅多普勒超声(TCD)检测 2 组大脑中动脉(MCA)及颈内动脉(ICA)的血流速度。

采用放射免疫法检测 2 组脑脊液中 5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)、乙酰胆碱(Ach)等觉醒相关神经递质水平。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验,以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组 GCS 及 GOS 评分比较

治疗前,2 组患者 GCS 评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,观察组患者 GCS 评分显著高于对照组及治疗前( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 2 组患者 GCS 评分比较( $n=40$ ,分, $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 时间  | GCS 评分                 |
|-----|-----|------------------------|
| 对照组 | 治疗前 | 7.37±2.55              |
|     | 治疗后 | 8.55±1.89              |
| 观察组 | 治疗前 | 7.44±2.29              |
|     | 治疗后 | 9.89±2.78 <sup>△</sup> |

与治疗前比较<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与对照组比较<sup>△</sup> $P<0.05$

治疗后,对照组 GOS 评分为(3.04±0.47)分,观察组为(4.88±0.63)分,组间比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.2 2 组脑动脉血流速度比较

治疗前,2 组患者脑动脉血流速度比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,2 组患者脑动脉(ICA、MCA)血流速度均明显低于治疗前( $P<0.05$ ),且观察组显著低于对照组( $P<0.05$ )。见表 2。

2.3 2 组脑脊液神经递质比较

治疗前,2 组患者脑脊液神经递质(5-TH、DA、NE、Ach)水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,2 组患者 DA、NE、Ach 水平较治疗前显著升

高( $P<0.05$ ),5-TH 水平显著降低( $P<0.05$ ),且观察组上述指标变化显著优于对照组( $P<0.05$ )。见表 3。

表 2 2 组患者脑动脉血流速度比较

( $n=40$ , cm/s,  $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | 时间  | MCA 流速       | ICA 流速       |
|-----|-----|--------------|--------------|
| 对照组 | 治疗前 | 85.08±11.09  | 55.07±8.69   |
|     | 治疗后 | 73.58±11.58* | 48.99±11.02* |
| 观察组 | 治疗前 | 84.99±9.78   | 54.97±9.19   |
|     | 治疗后 | 61.18±9.11*△ | 41.78±8.19*△ |

与治疗前比较\* $P<0.05$ ;与对照组比较△ $P<0.05$

表 3 2 组患者脑脊液神经递质比较( $n=40$ , ng/mL,  $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | 时间  | 5-TH           | DA          | NE             | Ach            |
|-----|-----|----------------|-------------|----------------|----------------|
| 对照组 | 治疗前 | 279.96±55.19   | 1.50±0.51   | 259.99±51.09   | 96.01±30.13    |
|     | 治疗后 | 161.22±77.18*  | 2.49±0.35*  | 501.22±77.19*  | 151.22±41.12*  |
| 观察组 | 治疗前 | 281.02±45.73   | 1.49±0.35   | 260.78±41.09   | 96.88±29.23    |
|     | 治疗后 | 191.67±88.09*△ | 3.61±0.67*△ | 634.11±82.11*△ | 197.66±22.13*△ |

与治疗前比较\* $P<0.05$ ;与对照组比较△ $P<0.05$

3 讨论

昏迷是重症脑出血开颅术后的常见并发症,其自主恢复进程常表现为自发性睁眼—昏睡—觉醒的全周期过程,严重影响患者的康复及预后。盐酸纳洛酮作为临床常用的阿片类受体拮抗剂,静脉给药可顺利通过血脑屏障,与脑组织中的吗啡样物质发生竞争性抑制,起到取代和阻断吗啡样物质的作用。它能抑制β-内啡肽的释放,降低局部脑组织损伤,增加缺血区血流量,影响前列腺环素及血栓素的平衡,缓解脑水肿,改善脑代谢。周海武<sup>[3]</sup>研究发现,醒脑静注射液联合盐酸纳洛酮注射液治疗脑出血伴昏迷患者临床疗效显著,可促进患者意识恢复,缩短昏迷时间。此外,有研究<sup>[4]</sup>表明,脑血管的血流速度与血管痉挛和颅内压力密切相关,其能间接反应脑组织的供血情况。因此,采用 TCD 监测血流速度可间接反映颅内压的变化,对于判断颅脑损伤患者的治疗反应和预后具有重要的参考意义<sup>[5]</sup>。

神经细胞兴奋的直接结果是引起各种神经递质的释放,检测神经递质含量的变化在一定程度上能间接反映相关神经核团的结构及功能完整性<sup>[6]</sup>。Ach 和 DA 是脑内重要的兴奋性神经递质,二者的平衡除了影响肌张力的变化外,对机体的睡眠与醒觉,乃至意

识的维持具有重要作用。5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)是 5-HT 的代谢产物,研究发现重型颅脑损伤昏迷患者脑脊液内 5-HIAA 含量升高,脑损伤恢复后 5-HIAA 含量降低,病情恶化者 5-HIAA 则明显升高,这表明 5-TH 水平与觉醒状态密切相关。

脑出血术后昏迷属于中医学中“神昏”范畴,中医认为本病病因病机主要为脑部血瘀,化生痰水,痰瘀互结,进而脑窍失养而发病,本病本虚标实,因实致虚,以虚为主,治疗时应以活血化瘀、利水开窍为主。本研究所用利水开窍汤中三七化瘀止血;水蛭破血消癥;赤芍和丹参清热凉血、活血祛瘀;川芎行气活血;泽泻、地龙利水渗湿、通络消肿;大黄苦寒降泄,既走气分,又行血分,止血而不留瘀;白茅根可清血分之热而不伤于燥,凉血而不虑其积瘀;石菖蒲、麝香醒神开窍。诸药合用,共奏活血化瘀、利水开窍之效。

本研究采用纳洛酮联合利水开窍汤治疗重症脑出血开颅术后昏迷患者,结果显示,治疗后观察组患者 GCS 评分明显升高,脑动脉(ICA、MCA)血流速度明显降低,脑脊液中神经递质 DA、NE 和 Ach 水平明显升高,5-TH 水平明显降低,提示纳洛酮联合利水开窍汤对重症脑出血开颅术后昏迷患者具有明显的促醒作用,能改善脑血流速度和觉醒相关神经递质的释放,值得临床进一步研究应用。

## 参 考 文 献

- [1] 傅国萍,鲁国建,董芬. 醒脑静与盐酸纳洛酮治疗处于昏迷状态的脑出血患者的临床效果对比[J]. 中华中医药学刊,2015,33(6):1387-1389.
- [2] 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]. 中华神经外科杂志,1996,29(6):379-380.
- [3] 周海武. 醒脑静注射液联合盐酸纳洛酮注射液治疗脑出血伴昏迷患者的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志,2015,8(27):1-2.
- [4] 黄国栋,李维平,付友增,等. 中、重型颅脑损伤患者脑血流动力学变化与颅内压、脑灌注压的相关性研究[J]. 中华神经医学杂志,2005,4(9):878-882.
- [5] 姜亚平,殷小平,张新江,等. 脑出血患者治疗中动态经颅多普勒超声监测的临床意义[J]. 中华神经科杂志,2002,35(5):264-267.
- [6] Berridge CW, Schmeichel BE, España RA. Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal[J]. Sleep Med Rev. 2012, 16(2):187-197.

(收稿日期:2019-01-22)

## 《中西医结合研究》编辑部关于处理一稿两投的声明

为维护《中西医结合研究》的声誉和读者的权益,本刊特对一稿两投问题的处理声明如下。

1. 作者向本刊投寄的文稿,经审稿专家、本刊编辑委员会和编辑部审阅,发现已在他刊(其他文种期刊除外)发表,或审稿专家已为他刊审过此稿,尽管两篇文稿在文题、文字的表达和讨论的叙述方面略有不同,但其主要数据和图表相同,本刊则认定此文稿为一稿两投。

2. 作者向本刊投稿,在收到回执满 3 个月后仍未收到退稿或退修通知,系此稿仍在处理中。作者如欲改投他刊,应事先与本编辑部联系并说明理由。如作者未与本刊联系而改投他刊并发表,本刊也视为该作者一稿两投。

3. 一稿两投一经证实,本刊将择期在杂志上刊登其作者单位和姓名以及撤销该论文的通告,并就此事件向作者所在单位进行通报。对该论文第一作者所撰写的一切文稿,2 年内将拒绝在本刊发表。

(本刊编辑部)