

镇肝熄风汤加減在蛛网膜下腔出血围术期的应用

苏昊

(河南省驻马店市泌阳县中医院 泌阳 463700)

摘要:目的:探讨镇肝熄风汤加減在蛛网膜下腔出血(SAH)患者围术期中应用的效果。方法:回顾性分析 2019 年 1 月至 2020 年 6 月收治的 76 例 SAH 患者的临床资料。将采用常规治疗的 38 例患者作为对照组,常规治疗联合镇肝熄风汤加減治疗的 38 例患者作为研究组。两组均治疗 14 d。比较两组治疗前后中医证候评分、S-100 钙结合蛋白 B(S-100B)水平、脑水肿情况,治疗期间不良事件发生情况。结果:治疗后,研究组中医证候评分、S-100B 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组出血水肿带体积均低于治疗前,且研究组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗期间不良事件发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:SAH 患者围术期采用镇肝熄风汤加減治疗可降低 S-100B 水平,减轻临床症状,促进脑水肿吸收,且不会增加药物副作用。

关键词:蛛网膜下腔出血;镇肝熄风汤;中医证候评分;S-100 钙结合蛋白 B

中图分类号:R743.3 文献标识码:B doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.03.020

蛛网膜下腔出血(Subarachnoid Hemorrhage, SAH)患者由于血脑管屏障被破坏、神经细胞凋亡等原因,病死率、致残率较高。目前,手术夹闭治疗和介入栓塞术是治疗 SAH 较为有效的方式,可改善脑部微循环,促进神经功能恢复。围术期为了减少再出血、改善脑血管痉挛等,可给予钙离子拮抗剂抑制血管平滑肌细胞和神经元收缩,改善神经元;内皮素拮抗剂降低围术期出血率等。但临床研究发现,常规治疗后再出血、脑血管痉挛发生率仍较高^[1-2]。因此,需寻求更为有效的临床治疗方案。SAH 归属于中医学“头痛、中风”等疾病范畴。头痛这一病名源于《素问·风论》,心、肝、肾诸脏之阴阳失调是发病内因,饮酒饱食、房室劳倦、七情所伤是发病诱因,风、痰、热、瘀是标证之实邪,气血亏虚是本虚之证。本病辨证要点是本虚标实、上盛下虚,而肝热血瘀是病机关键,络破血溢是病理特点。因而中医认为 SAH 以肝肾阴虚为本,治疗时应以平肝潜阳、熄风止痉等为原则。镇肝熄风汤可镇肝熄风、滋阴潜阳,与 SAH 治疗原则相契合^[3]。本研究观察镇肝熄风汤加減在 SAH 患者围术期中应用的效果。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析我院 2019 年 1 月至 2020 年 6 月收治的 76 例 SAH 患者临床资料。将采用常规治疗的 38 例患者作为对照组,常规治疗联合镇肝熄风汤加減治疗的 38 例患者作为研究组。对照

组男 16 例,女 22 例;年龄 42~65 岁,平均(52.33±1.63)岁;Hunt-Hess 分级^[4]: I 级 20 例,II 级 14 例,III 级 4 例。研究组男 14 例,女 24 例;年龄 41~66 岁,平均(52.35±1.65)岁;Hunt-Hess 分级: I 级 21 例,II 级 12 例,III 级 5 例。两组一般资料比较,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 (1)纳入标准:西医诊断符合《中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2015》^[5]中蛛网膜下腔出血诊断标准;中医诊断参考《中药新药临床研究指导原则》^[6]中阴虚风动证辨证标准,主症半身不遂、口舌歪斜,言语蹇涩或不语,感觉消退或消失;次症眩晕耳鸣、手足心热、咽干口渴;舌质红瘦、苔少,脉细;经头颅 CT、脑脊液、脑血管造影检查确诊;临床资料完整。(2)排除标准:外伤性颅内出血患者;血常规、凝血功能异常患者;严重过敏体质患者;院内病死患者。

1.3 治疗方法 对照组给予常规治疗。在发病 72 h 内行颅内动脉瘤血管内栓塞介入治疗或行开颅显微夹闭术预防再次出血。栓塞介入治疗后 24 h 内,参照《中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2015》^[5]开始实施以下治疗方案。(1)呼吸管理:需绝对卧床休息,直到病因解除,保持呼吸道通畅,可给予吸氧治疗,维持氧饱和度>94%。(2)血压、血糖管理:进行严格的血压、血糖管理,收缩压需<160 mm Hg,空腹血糖<10 mmol/L。(3)预防脑积水:伴第三、四脑室积血的

急性脑积水患者可考虑行脑室引流；伴有症状的慢性脑积水患者可行临时或永久的脑脊液分流术。(4)降低颅压：静滴 20% 250 ml 甘露醇注射液(国药准字 H23020608)，每 6~8 小时静滴 1 次，若颅内压仍>20 mm Hg，可给予止痛、镇静治疗(如异丙酚、依托咪酯)。(5)镇静治疗：根据患者情况给予吗啡、强痛定等止痛剂治疗，烦躁不安者可适当使用镇静剂，如肌肉注射 5 mg 氟哌啶醇注射液(国药准字 H43020555)，2 次/d，用药 2~7 d。(6)止血处理：静滴氨甲苯酸注射液(国药准字 H20163056)，0.1~0.3 g/次，根据情况调整用药次数，剂量需<0.6 g/d，用药 2~3 周。(7)预防脑血管痉挛：给予 10 mg 尼莫地平注射液(批准文号 H20181107)，1~2 mg/h 静脉持续泵入，1 次/d，连续治疗 14 d。(8)抗感染：可根据痰培养、药敏结果使用抗生素预防感染。研究组栓塞介入治疗后 24 h 内，给予患者常规治疗(方法与对照组一致)，同时给予镇肝熄风汤加减治疗。方剂组成：怀牛膝 30 g、生赭石 30 g、生龙骨 15 g、生牡蛎 15 g、生龟板 15 g、生杭白芍 15 g、玄参 15 g、天冬 15 g、川楝子 6 g、生麦芽 6 g、茵陈 6 g、甘草 4.5 g。心中热甚者，加生石膏 30 g；痰多者，加胆南星 6 g；尺脉重按虚者，加熟地黄 24 g、净萸肉 1.5 g；大便不实者，去龟板、赭石，加赤石脂 30 g。制备成汤剂 200 ml，早晚餐后 30 min 各服用 100 ml，连续用药 14 d。

1.4 观察指标 中医证候评分：治疗前、治疗 14 d 后参照《临床疾病诊断与疗效判断标准》^[7] 将主症(半身不遂、口舌歪斜，言语蹇涩或不语，感觉消退或消失)按无、轻、中、重度分别计为 0、2、4、6 分，次症(眩晕耳鸣、手足心热、咽干口燥)按无、轻、中、重度分别计为 0、1、2、3 分，总分 0~33 分，分值越高表示病情越严重。S-100 钙结合蛋白 B(S-100 Calciumbinding Protein B, S-100B)水平：治疗前、治疗 14 d 后，采集患者空腹肘静脉血 3 ml，3 500 r/min 离心 10 min，取上层清液，酶联免疫法检测 S-100B 水平，试剂盒选择上海恒远生物科技有限公司。脑水肿情况：治疗前、治疗 14 d 后采用头颅 CT 评定并计算治疗前后出血水肿带体积。计算公式= $\pi/6 \times$ 长轴 $\times$ 宽轴 $\times$ 水肿层面高度(ml)。不良事件：治疗期间，记录患者再出血、脑血管痉挛等发生情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS23.0 软件进行数据处

理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，组间用独立样本 *t* 检验，组内用配对样本 *t* 检验；计数资料用%表示，采用 χ^2 检验。以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组中医证候评分对比 治疗前，两组中医证候评分比较，差异无统计学意义(*P*>0.05)；治疗 14 d 后，两组中医证候评分均降低，且研究组低于对照组，差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组中医证候评分对比(分, $\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
研究组	38	24.88± 2.38	9.88± 1.37	129.632	0.000
对照组	38	24.93± 2.41	13.02± 1.49	87.524	0.000
<i>t</i>		0.091	9.563		
<i>P</i>		0.928	0.000		

2.2 两组 S-100B 水平对比 治疗前，两组 S-100B 水平比较，差异无统计学意义(*P*>0.05)；治疗 14 d 后，两组 S-100B 水平均低于治疗前，且研究组低于对照组，差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组 S-100B 水平对比(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
研究组	38	2.51± 0.32	0.97± 0.19	45.778	0.000
对照组	38	2.49± 0.32	1.31± 0.22	31.490	0.000
<i>t</i>		0.272	7.210		
<i>P</i>		0.786	0.000		

2.3 两组脑水肿情况对比 治疗前，两组出血水肿带体积比较，差异无统计学意义(*P*>0.05)；治疗 14 d 后，两组出血水肿带体积均低于治疗前，且研究组低于对照组，差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 两组出血水肿带体积对比(ml, $\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
研究组	38	18.10± 2.64	3.08± 0.48	34.506	0.000
对照组	38	17.92± 2.58	3.87± 0.52	32.908	0.000
<i>t</i>		0.301	6.882		
<i>P</i>		0.765	0.000		

2.4 两组不良事件发生情况对比 研究组不良事件发生率 5.26%(再出血 2 例)，与对照组的 10.53%(再出血 2 例、脑血管痉挛 1 例、脑水肿 1 例)比较，差异无统计学意义($\chi^2=0.001$, *P*=0.971)。

3 讨论

SAH 是危及生命的急性脑血管疾病，临床治疗

时多采用综合疗法,通过手术可挽救患者的生命,但可能造成二次神经损伤,具有一定的局限性;内科保守治疗可改善脑部侧肢循环,缓解脑神经功能受损,但具有一定的副作用^[8]。因此寻找更为安全有效的治疗方法十分必要。

SAH 归属于中医学“真头痛”范畴,多因肝肾阴亏、肝阳暴涨、阳化风动所致,可见该病本在肝肾阴亏,标在肝阳暴张,治疗时应以镇肝熄风为主,辅以滋阴潜阳^[9]。本研究结果显示,治疗 14 d 后,研究组中医证候评分低于对照组,提示 SAH 患者采用镇肝熄风汤加减治疗可减轻临床症状。分析其原因可能是,镇肝熄风汤中怀牛膝活血化瘀、滋补肝肾,生赭石平肝潜阳、降逆止血,共为君药^[10];生龙骨、生牡蛎、生龟板滋阴潜阳、平肝安神,共为臣药,可助君药平肝潜阳;生杭白芍、玄参、天冬、川楝子、茵陈为佐药,可滋养肾阴、疏达肝气;甘草调和诸药,与麦芽合用可养胃和中,共为使药^[11]。诸药合用可镇肝熄风、滋阴潜阳。随症加减,如心中热甚者,加生石膏清热泻火;痰多者加胆星清火化痰等,辨证施治,以此缓解临床症状。且现代药理研究发现,怀牛膝可消炎镇痛消肿,扩张血管,改善机体循环;生赭石具有止血、凝血作用;牡蛎可抗氧化、抗血脂聚集;茵陈可降低血脂、促纤溶、降压等。诸药联合使用,具有止血、改善机体微循环的作用,进而改善临床症状。

中枢神经损伤后会引发神经组织异常变化,表现为中枢神经系统中的星形胶质细胞出现增生。而临床研究发现,各种原因造成脑组织损伤时,S-100B 蛋白可以在细胞内外发挥作用,并在血液和脑脊液中可以测出^[12]。因而血清 S-100B 蛋白水平可直接反映脑组织损伤程度,有助于脑血管病的诊断、疗效评估及预后。SAH 患者脑出血后血液淤积导致血肿,血管受到血肿的刺激可引发血管痉挛、再出血等,神经功能受损,因而观察 S-100B 水平可评估 SAH 患者的治疗效果。本研究结果显示,治疗 14 d 后,研究组 S-100B 水平低于对照组,提示 SAH 患者采用镇肝熄风汤加减治疗可降低 S-100B 水平。分析原因可能是镇肝熄风汤扩张血管,改善脑缺血再灌注损伤;通过止血、凝血机制,改善脑部血流量,提高脑组织耐缺氧能力,减轻脑神经损伤,降低 S-100B 水平。

SAH 患者脑血管屏障被破坏,神经细胞凋亡导致脑内出血,因而观察患者出血水肿带的变化情况可体现临床治疗效果。本研究观察患者出血水肿带的体积发现,较常规治疗方案,SAH 患者围术期采用镇肝熄风汤加减治疗可有效促进脑水肿吸收。分析其原因可能是,镇肝熄风汤可暂时性扩张血管,降低血脂水平,并通过保护血管壁内皮细胞及延缓脂质在血管壁的沉积而改善脑部微循环;同时可提高机体免疫力,促进致炎因子吸收,与常规改善再出血、脑血管痉挛等药物联合运用后,可进一步改善脑循环,加速水肿的吸收。此外,本研究还发现,两组治疗期间不良事件发生率无显著性差异,可见 SAH 患者采用镇肝熄风汤加减治疗安全性较高。

综上所述,SAH 患者围术期采用镇肝熄风汤加减治疗可降低 S-100B 水平,减轻临床症状,促进脑水肿吸收,且不会增加药物副作用。但中药治疗暂无具体的规范,一般药方的调整多根据临床经验、患者情况。本研究不同次症患者用药不一,未比较不同次症患者的用药情况,具有一定的局限性,未来可进一步探讨。

参考文献

[1]胡文寿.蛛网膜下腔出血并发症与预后观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(23):3075-3077.
[2]Long B,Koyfman A,Runyon MS.Subarachnoid hemorrhage: updates in diagnosis and management[J].Emerg Med Clin North Am,2017,35(4):803-824.
[3]胡亚军,辛自芳.镇肝熄风汤加减治疗中风先兆 31 例[J].西部中医药,2016,29(6):61-62.
[4]Ghosh S,Dey S,Maltenfort M,et al.Impact of Hunt-Hess grade on the glycemic status of aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients[J].Neurol India,2012,60(3):283-287.
[5]中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2015[J].中华神经科杂志,2016,49(3):182-191.
[6]国家食品药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则[S].中国医药科技出版社,2002.99-104.
[7]湖南省医院协会.临床疾病诊断与疗效判断标准[S].北京:科学技术文献出版社,2010.392.
[8]张伟平,屈洪党.蛛网膜下腔出血的诊断与治疗[J].中华全科医学,2019,17(3):345-346.
[9]张晨曦,庞浩龙,贡联兵.蛛网膜下腔出血中成药的合理应用[J].人民军医,2016,59(2):201-202.
[10]王卓,徐世杰.孔伯华辨治中风病思路与用药特色初探[J].北京中医药大学,2020,39(3):265-269.
[11]王保芹,朱洁,李泽庚.甘草在方剂中的作用及配伍规律[J].长春中医药大学学报,2017,33(1):52-54.
[12]Tomás-Velázquez A,López-Gutiérrez JC,Ceballos C,et al.S-100B serum protein is elevated in children with medium-to-giant congenital melanocytic nevi: An exploratory case-control study[J].J Am Acad Dermatol,2020,83(1):222-224.

(收稿日期: 2021-12-09)