

四君子汤加味联合神经生长因子治疗脑损伤患儿

闫森

(河南省新蔡县人民医院新生儿科 新蔡 463500)

摘要:目的:探讨四君子汤加味联合神经生长因子治疗脑损伤患儿的疗效。方法:选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月收治的脑损伤患儿 68 例,以随机数字表法分为对照组与观察组,各 34 例。对照组应用神经生长因子治疗,观察组应用神经生长因子结合四君子汤加味治疗,比较两组临床疗效、临床症状恢复时间与神经行为功能(Neonatal Behavioral Neurological Assessment, NBNA)评分、神经功能与生活能力评分、血液流变学指标。结果:观察组治疗总有效率更高($P<0.05$);相较于对照组,观察组反射恢复、意识恢复与肌张力恢复时间均更短,差异有统计学意义($P<0.05$);相较于对照组,观察组治疗 7 d、治疗 1 个月与治疗 3 个月后的 NBNA 评分均更高,差异有统计学意义($P<0.05$);相较于对照组,观察组治疗后神经功能评分更低,生活能力评分更高,差异有统计学意义($P<0.05$);相较于对照组,观察组治疗后高切全血黏度、红细胞压积、低切全血黏度与纤维蛋白原水平平均更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:四君子汤加味、神经生长因子结合治疗脑损伤患儿疗效确切,可改善神经功能,加快患儿机体意识与肌张力恢复。

关键词:脑损伤;神经生长因子;四君子汤加味;神经行为功能

中图分类号:R729

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.05.024

儿童脑损伤发病率高,围生期与婴幼儿为高发群体,病情发生主要受脑组织内脑室周围与脑室内出血或脑室周围白质软化的影响。脑损伤后易致神经功能不可逆损伤,使患者的神经功能发生障碍,诱发癫痫、脑瘫、智力低下、行动受阻,具有较高的致残率,使患儿成长受到影响,给患儿家庭与社会均带来较为沉重的负担,同时也会对患儿的心理健康产生危害^[1]。因此改善疾病预后,积极恢复患儿神经功能显得尤为重要。临床保守治疗效果有限,神经生长因子可发挥调节神经细胞的作用,加快周围神经修复^[2]。胞二磷胆碱属于核苷衍生物,可改善头部外伤后或脑手术后意识障碍,促进脑卒中偏瘫患者上肢运动功能的恢复,对促进患者大脑功能恢复、苏醒有一定的作用。中医学中并无脑损伤病名,依据疾病的表现与症状,可纳入“五迟、五硬、五软”范畴,头部损伤使元神受扰,进而损伤脏腑功能,保障脏腑功能稳定尤为重要^[3]。四君子汤可补气、益气、健脾,对于神经功能损伤修复的作用逐渐受到重视^[4]。本研究选取脑损伤患儿,探讨四君子汤加味、神经生长因子结合治疗的疗效。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经医院医学伦理委员会审核批准[伦理批号(2010xcj12)],选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月我院收治的脑损伤患儿 68 例,以随机数字表法分为对照组与观察组,各 34 例。对照组男 20 例,女 14 例;年龄 2~15 岁,平均(6.22 ± 2.68)岁;观察组男 18 例,女 16 例;年龄 2~14 岁,平均(6.35 ± 2.70)岁。两组基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 入组标准 (1)纳入标准:符合脑损伤诊断标准^[5];年龄 <18 岁;家长对本研究内容知情同意,并签署知情同意书。(2)排除标准:存在凝血功能异常;伴有精神疾病;合并明显心、肝、肾功能异常;合并明显心、肝、肾功能异常;对本研究用药过敏。

1.3 治疗方法 全部患儿入院后均接受常规治疗,包括降糖、降颅压、纠正酸中毒、维持水电解质平衡等。在此基础上,对照组应用注射用鼠神经生长因子(国药准字 S20060023)肌肉注射,1 次/d,30 μg /次,3~6 周内一个疗程;观察组在多加找治疗基础上加用四君子汤加味,组方:党参 10 g,茯苓、白术各 9 g,

甘草 6 g,加味治疗:若合并多汗易惊加龙骨、牡蛎各 30 g,麻黄根 10 g;若厌食加谷芽、麦芽、炒山楂各 10 g;若夜寐不安加夜交藤、酸枣仁各 10 g;若便秘、大便干结加莱菔子、火麻仁各 10 g;若舌质红加麦冬、五味子、玉竹各 10 g;若舌质淡且苔腻加薏苡仁、厚朴各 10 g,砂仁 3 g。每日 1 剂,加水煎煮取汁 100~150 ml,分 3 次服用,早中晚各 1 次,持续用药 3 个月。

1.4 观察指标 (1)两组临床疗效,疗效判定:疗程结束后意识、神经反射与肌张力恢复,神经行为功能(Neonatal Behavioral Neurological Assessment, NBNA)评分>15 分,为显效;疗程结束后意识、神经反射与肌张力明显增强,NBNA 评分为 5~14 分,为有效;疗程结束后意识、神经反射与肌张力无明显改善,NBNA 评分为<5 分,为无效。治疗总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%^[6]。(2)两组反射恢复、意识恢复与肌张力恢复时间;(3)两组治疗前、治疗 7 d、治疗 1 个月与治疗 3 个月后的 NBNA 评分,NBNA 共包括 5 个维度,20 个条目,共 40 分,评分越高神经行为功能恢复越好^[7]。(4)两组治疗前后美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分与日常生活能力评分量表(ADL)评分,NIHSS

评分共 42 分,评分越低患者的脑神经功能缺损越轻微;ADL 评分共 0~100 分,评分越低患者的生活自理能力越差。(5)两组治疗前后血液流变学指标水平,包括高切全血黏度、红细胞压积、低切全血黏度与纤维蛋白原水平。

1.5 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计学软件处理数据。计量资料如体征恢复时间、NBNA、NIHSS 及 ADL 评分以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以%表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗后,观察组治疗总有效率较对照组更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[例(%)]					
组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
对照组	34	15(44.12)	15(44.12)	4(11.76)	30(88.24)
观察组	34	22(64.71)	12(35.29)	0(0.00)	34(100.00)
χ^2					4.250
<i>P</i>					0.039

2.2 两组治疗前后血液流变学指标比较 观察组治疗后高切全血黏度、红细胞压积、低切全血黏度与纤维蛋白原水平平均低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后血液流变学指标比较($\bar{x} \pm s$)									
组别	<i>n</i>	高切全血黏度(mPa·s)		红细胞压积		低切全血黏度(mPa·s)		纤维蛋白原(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	34	8.51±1.60	7.88±1.32	0.88±0.16	0.60±0.13	10.28±1.85	9.11±1.70	3.60±0.38	3.19±0.30
观察组	34	8.46±1.52	5.63±1.38	0.90±0.15	0.45±0.11	10.25±1.81	8.03±1.65	3.61±0.33	2.40±0.28
<i>t</i>		0.143	7.452	0.288	4.085	0.073	2.883	0.126	12.175
<i>P</i>		0.886	0.000	0.774	0.000	0.942	0.005	0.900	0.000

2.3 两组体征恢复时间比较 观察组反射恢复、意识恢复与肌张力恢复时间均短于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组体征恢复时间比较(d, $\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	反射恢复时间	意识恢复时间
对照组	34	7.94±2.28	6.57±1.80
观察组	34	5.69±1.53	4.39±1.28
<i>t</i>		4.778	5.755
<i>P</i>		0.000	0.000

对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后 NBNA 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗 7 d	治疗 1 个月	治疗 3 个月
对照组	34	12.63±2.21	14.42±2.69	16.12±3.65	18.74±4.29
观察组	34	12.70±2.28	17.21±3.11	20.50±2.84	25.26±4.37
<i>t</i>		0.129	3.956	5.522	6.208
<i>P</i>		0.898	0.000	0.000	0.000

2.5 两组治疗前后 NIHSS 与 ADL 评分比较 治疗前,两组 NIHSS 与 ADL 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗后 NIHSS 评分低于对照组,ADL 评分高于对照组($P<0.05$)。见表 5。

2.4 两组治疗前后 NBNA 评分比较 观察组治疗 7 d、治疗 1 个月与治疗 3 个月后的 NBNA 评分高于

表 5 两组治疗前后 NIHSS 与 ADL 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	NIHSS 评分		ADL 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	34	12.39± 2.51	5.36± 1.02	37.98± 8.52	44.67± 9.65
观察组	34	12.41± 2.40	3.85± 0.85	37.50± 8.15	60.52± 6.58
t		0.045	8.809	0.315	10.512
P		0.965	0.000	0.753	0.000

3 讨论

脑损伤为儿科常见病与多发病，可使神经功能出现永久性损伤，治疗的关键在于保障机体内环境的稳定，恢复中枢神经系统功能。神经生长因子为常用的保守治疗药物，其属于神经营养因子，可为神经元提供营养，促进神经突起生长，使神经中枢与周围神经元功能得到调节。有研究发现，神经生长因子在神经修复中作用确切，可使脑损伤患儿出现神经水肿的风险降低，还可使变性神经纤维减少，加快神经损伤修复^[8]。从中医角度来看，脑损伤发病因素众多，先天不足与后天失养均可能导致脑损伤。头属诸阳交会之地，影响重要脏腑的功能，如心、肝、肾等。头部损伤致患儿惊恐，使脏腑功能受到损伤，脾胃具有的枢轴功能可调节五脏气机，保障脏腑功能稳定，可使物质精微正常运化敷布，使元神得到滋养，且可加快代谢物排出，避免邪浊残留，加快神志恢复，由此可见，脾胃调理对于脑损伤修复意义重大。脑损伤发生后，患儿脾胃功能受损，不仅可引发神经运动功能障碍，同时可能导致胃肠功能紊乱。

四君子汤药力平和，专门扶正。组成的四味药更是如同四位君子，既能扶助机体的正气，又不至于伤及机体的阴津。由此机体的正气得以补充，邪气得以有效抑制。本研究中观察组治疗总有效率更高，四君子汤加味、神经生长因子结合治疗脑损伤时，疗效优于单用神经生长因子，患儿体征恢复速度更快，且治疗后神经行为功能明显增强。这提示将神经生长因子与四君子汤加味联合应用，可提升小儿脑损伤治疗效果，可加快患儿反射、意识与肌张力恢复，且有利于神经行为功能复原。有资料报道，四君子汤可使机体胃肠功能紊乱得到缓解，促使机体免疫功能提升，并使机体神经功能得以调节^[9]。本研究结果与其报道相符。注射用鼠神经因子主要成分是一种活性蛋白，主要药理作用为促进损伤神经修复，对神经有

营养保护作用。四君子汤方药组成包括人参、白术、茯苓与甘草，以健脾补气为重，可改善脾胃气虚^[10]。本研究中改人参，以党参替之，为君药，其性温味甘，可行补中益气、养胃健脾之功；白术为臣药，性温味苦，可发挥燥湿健脾、助运益气的作用；茯苓为佐药，性平味淡甘，可渗湿健脾；甘草为使药，性温味甘，可和中益气，达到调和诸药的作用^[11]。诸药合用，共奏益气健脾之效。随着脾胃功能的恢复，五脏气机得到调节，同时滋养元神，加快神经功能复旧，辅以神经生长因子，可使神经因子生长速度加快，提升神经组织修复效率，协同作用下加快脑损伤患儿神经功能恢复，提升治疗效果^[12]。综上所述，四君子汤加味、神经生长因子结合治疗脑损伤患儿疗效确切，可改善神经功能，加快患儿机体意识与肌张力恢复。

参考文献

[1]李锐,李多慧,全大萍,等.新型温敏型肝素-泊洛沙姆水凝胶包载神经生长因子对糖尿病外周神经损伤修复的作用[J].中国药学杂志,2019,54(12):992-999.

[2]杜鹏程,张海军,武焕颖,等.神经生长因子及其受体调节胶质瘤细胞 Warburg 效应促进其转移的作用机制研究[J].重庆医科大学学报,2019,44(12):1571-1576.

[3]王燕珍,王维峰,安玉兰,等.补阳还五汤合四君子汤加减治疗中风后疲劳气虚血瘀证和抗氧化及抗炎的作用[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(23):131-136.

[4]Jablochkova A,Bckryd E,Kosek E,et al.Unaltered low nerve growth factor and high brain-derived neurotrophic factor levels in plasma from patients with fibromyalgia after a 15-week progressive resistance exercise [J].Journal of Rehabilitation Medicine,2019,51(10):779-787.

[5]王童,刘阳,朱业洵.外源性神经生长因子和碱性成纤维细胞生长因子联合应用促进重型脑创伤模型大鼠内源性脑细胞的增殖[J].中国组织工程研究,2019,23(25):3998-4003.

[6]Murase S,Kobayashi K,Nasu T,et al.Synergistic interaction of nerve growth factor and glial cell-line derived neurotrophic factor in muscular mechanical hyperalgesia in rats [J].The Journal of Physiology,2021,599(6):1783-1798.

[7]蒋豪明,陈翔,李珍,等.单唾液酸四己糖神经节苷脂联合鼠神经生长因子对新生儿缺氧缺血性脑病的临床研究[J].中国临床药理学与治疗学,2019,24(3):301-306.

[8]李锐,李逸阳,李多慧,等.神经生长因子通过抑制内质网应激促进外周神经损伤后髓鞘碎片的清除[J].中国生物化学与分子生物学报,2018,34(2):170-176.

[9]Linher-Melville K,Li J.The roles of glial cell line-derived neurotrophic factor, brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor during the final stage of folliculogenesis: a focus on oocyte maturation[J].Reproduction,2013,145(2):R43-R54.

[10]张绍鹏,陈文才,李丽亚,等.高压氧联合鼠神经生长因子治疗婴幼儿脑性瘫痪疗效观察[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2018,25(1):59-60,63.

[11]李进安,王永多,王奎,等.四君子汤含药脑脊液对溃疡性结肠炎肠黏膜淋巴细胞功能的影响[J].中国免疫学杂志,2016,32(6):815-819.

[12]郭园园,郑琴,吴玲,等.四君子汤调控 $\text{A}\beta$ 跨血脑屏障转运相关蛋白的作用研究[J].中国中药杂志,2020,45(12):2924-2931.

(收稿日期: 2021-12-23)