

● 临床论著 ●

引用:张启杨,王冠,王雪岩,周之煜,冯宝儿,戴文锋. 温阳益气法治疗重型颅脑损伤亚低温后肺炎 30 例临床观察[J]. 湖南中医杂志,2020,36(9):1-5.

温阳益气法治疗 重型颅脑损伤亚低温后肺炎 30 例临床观察

张启杨^{1,2}, 王冠², 王雪岩², 周之煜¹, 冯宝儿¹, 戴文锋¹

(1. 天津中医药大学, 天津, 300193;

2. 天津中医药大学第二附属医院, 天津, 300250)

[摘要] 目的:观察温阳益气法治疗重型颅脑损伤亚低温后肺炎的临床疗效。方法:将 60 例重型颅脑损伤患者随机分为治疗组和对照组,每组各 30 例。2 组患者均接受亚低温治疗,对照组另予西医综合基础治疗,治疗组在对照组基础上再予温阳益气法之代表方参附汤治疗。观察 2 组患者临床疗效、肺炎指标、肺部感染指数评分(CPIS)、肺炎严重指数分级(PSI)及不良反应发生情况。结果:总有效率治疗组为 83.33% (25/30),对照组为 60.00% (18/30),2 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后第 14 天治疗组的体温、血清 CRP、CPIS 评分及 PSI 评分明显低于对照组,且 2 组患者治疗后第 14 天的各项指标均明显低于第 1 天;2 组治疗前后均未发现明显不良反应。结论:温阳益气法治疗重型颅脑损伤亚低温后肺炎的临床疗效确切,对提高重型颅脑损伤患者生存概率和促进功能恢复具有重要意义。

[关键词] 重型颅脑损伤;亚低温肺炎;中西医结合疗法;温阳益气法;参附汤

[中图分类号] R259.631 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.09.001

Clinical effect of Yang - warming and Qi - tonifying therapy in treatment of pneumonia after mild hypothermia for severe traumatic brain injury: An analysis of 30 cases

ZHANG Qiyang^{1,2}, WANG Guan², WANG Xueyan², ZHOU Zhiyu¹, FENG Baoer¹, DAI Wenfeng¹

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical effect of Yang - warming and Qi - tonifying therapy in the treatment of pneumonia after mild hypothermia for severe traumatic brain injury. Methods: A total of 60 patients with severe traumatic brain injury were randomly divided into treatment group and control group, with 30 patients in each group. The patients in the control group were given mild hypothermia therapy combined with multimodality Western medicine therapy, and those in the treatment group were given Shenfu decoction, a classic prescription of Yang - warming and Qi - tonifying therapy, in addition to the treatment in the control group. The two groups were observed in terms of clinical outcome, pneumonia indices, clinical pulmonary infection score (CPIS), pneumonia severity index (PSI), and adverse reactions. Results: There was a significant difference in overall response rate between the treatment group and the control group [83.33% (25/30) vs 60.00% (18/30), $P < 0.05$]. On day 14 after treatment, the treatment group had significantly lower body temperature, serum C - reactive protein, CPIS, and PSI score than the control group, and both groups had significant reductions in these indices from day 1 to day 14 after treat-

基金项目:天津市卫生健康委员会中医中西医结合科研课题(2017142);天津市高等学校创新团队建设规划(TD13-5050)

第一作者:张启杨,女,2012级本硕连读研究生,研究方向:中西医结合临床

通讯作者:王冠,男,医学博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:神经外科学, E-mail: neurocrown@163.com

ment. No obvious adverse reactions were observed before and after treatment. Conclusion: Yang - warming and Qi - tonifying therapy has a marked clinical effect in the treatment of pneumonia after mild hypothermia for severe traumatic brain injury, with great significance in improving the survival probability of patients with severe traumatic brain injury and promoting functional recovery.

[**Keywords**] severe traumatic brain injury; pneumonia after mild hypothermia; integrated traditional Chinese and Western medicine therapy; Yang - warming and Qi - tonifying therapy; Shenfu decoction

颅脑损伤是指外力作用于头部导致颅脑、脑膜、脑血管和脑组织机械变形而引起的暂时性或永久性神经功能障碍。格拉斯哥昏迷评分(GCS) ≤ 8 分的重型颅脑损伤患者病死率可高达 35% ~ 45%^[1], 其中 50% 的颅脑损伤患者死于继发性感染和多器官衰竭^[2]。除了传统治疗方法外, 近年来亚低温疗法已逐渐得到广泛应用, 但 Andrews PJ 等^[3] 的研究指出, 亚低温治疗会增加患者死亡风险, 尤其会导致并发严重的肺炎等不良反应。中医药治疗肺炎疗效显著, 且近年来诸多研究表明, 中药对于亚低温治疗后的颅脑损伤患者可起到积极的干预作用, 并可提高其临床预后水平^[4-5]。本研究在对亚低温治疗患者分型的研究基础上, 拟进一步辨证应用温阳益气法代表方剂参附汤治疗重型颅脑损伤患者的并发肺炎, 通过监测临床肺部感染指数评分(CPIS)、肺炎严重指数分级(PSI)等指标, 探讨温阳益气法治疗重型颅脑损伤亚低温后肺炎的疗效, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择天津中医药大学第二附属医院自 2017 年 10 月至 2019 年 3 月收入院的重型颅脑损伤患者 60 例, 按照随机数字表法将其分为治疗组和对照组, 每组各 30 例。治疗组中, 男 17 例, 女 13 例; 平均年龄(60.63 $\pm$ 18.54)岁; GCS 评分平均(5.67 $\pm$ 1.75)分。对照组中, 男 18 例, 女 12 例; 平均年龄(60.13 $\pm$ 13.73)岁; GCS 评分平均(5.67 $\pm$ 1.88)分。2 组一般资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《卒中相关性肺炎诊治中国专家共识》^[6] 中的有关标准拟定。患者胸部影像学检测发现新出现或进展性肺部浸润性病变, 并具备以下任意 2 项临床感染症状: 1) 发热 $\geq 38^{\circ}\text{C}$; 2) 新出现的咳嗽、咳痰或原有呼吸道疾病症状加重, 伴或不伴胸痛; 3) 肺实变体征, 和(或)湿啰

音; 4) 外周血白细胞 $\geq 10 \times 10^9/\text{L}$ 或 $\leq 4 \times 10^9/\text{L}$, 伴或不伴核左移。

1.2.2 中医辨证标准 根据《重型颅脑损伤患者亚低温状态中医证候分析》^[7] 拟定寒瘀闭证的辨证标准。主症: 神昏, 形寒肢冷, 咳白痰, 痰稠, 痰鸣漉漉。次症: 面色苍白, 口唇青紫, 气短或促。舌脉: 舌绛紫或淡胖、苔白腻, 脉沉细或弦涩。主症至少满足 1 项, 次症满足 2 项或 2 项以上, 并结合舌脉即可辨证。

1.3 纳入标准 1) 符合上述西医诊断及中医辨证标准; 2) 性别不限, 年龄 > 18 岁; 3) 伤后 GCS 评分 ≤ 8 分, 无多发伤和/或复合伤; 4) 接受亚低温治疗; 5) 无心、肺、肝、肾等脏器衰竭; 6) 家属均已签署知情同意书。

1.4 排除标准 1) 入院时处于脑疝晚期或濒死状态; 2) 合并严重心、肺、肝、肾功能不全; 3) 肺炎由肺部原发病引起; 4) 观察期间应用西医退热类药物; 5) 治疗期间患者家属要求自动出院, 不能完成治疗; 6) 病历资料不完整。

2 治疗方法

2 组患者均已接受亚低温治疗。治疗方法: 持续静脉滴注冬眠合剂(0.9% 氯化钠注射液 500 ml + 氯丙嗪 100 mg + 异丙嗪 100 mg), 使直肠温度在 4 ~ 12 h 内降至 35°C 以下, 并维持在 33°C ~ 34°C 之间, 本组患者接受亚低温治疗时间为 72 h。若患者昏迷程度较深且有呼吸系统并发症, 则早期行气管切开或气管插管, 使用呼吸机维持呼吸, 低温过程中密切监测其生命体征及血氧。复温过程采用自然复温法, 每 4 ~ 6 h 复温 1°C , 经过 12 ~ 20 h 左右将直肠温度复至 36°C ~ 37°C 左右, 复温时适当使用肌松剂和镇静剂, 防止肌颤。

2.1 对照组 根据《卒中相关性肺炎诊治中国专家共识》^[6] 另予西医综合基础治疗。1) 根据患者伤情的不同、年龄大小、病情严重程度等, 予以止血、脱水降颅压、醒脑开窍、营养神经等基础治疗。2) 根据病情变化, 给予补液、止咳化痰平喘、物理退

热等对症治疗。3)给予营养价值高、易于吸收的食物以加强营养,预防电解质紊乱、低蛋白血症的发生。4)予以低流量吸氧保证体内供氧量,必要时给予呼吸机辅助呼吸。5)加强基础口腔、胃管、尿管护理等,加强手卫生等以减少交叉感染。6)予以间断吸痰,翻身拍背,每两小时进行1次,电振动排痰;若痰量多、黏稠、位置深,吸痰器不易吸出者,可予以支气管镜吸痰。7)一旦发生颅脑损伤相关性肺炎应立即使用抗生素,抗生素的选择首先应根据常见致病菌给予抗菌药物的经验性治疗,待痰培养等相关化验结果回报后,再根据其结果进一步调整抗生素。8)有手术指征者行手术治疗,术后或入院后均开始给予亚低温治疗。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加用温阳益气法之代表方参附汤治疗。药物组成:人参15 g,炮附子15 g。应用全成分颗粒剂型。鼻饲,每次100 ml,每天2次。

2组疗程均为14 d。

3 疗效观察

3.1 观察指标 1)肺炎指标。分别记录2组患者亚低温治疗后第1、7、14天的腋下体温及血清C反应蛋白(CRP)指标变化。2)CPIS评分^[8]。由体温、白细胞计数、分泌物、气体交换指数、X线胸片浸润影6个变量组成,分别于亚低温治疗后第1、7、14天评估。由于大部分患者均存在意识障碍,体位无法配合胸片检查,故应用胸部CT检查代替X线胸部投照体位摄片。3)PSI评分^[9]。根据患者相关病史,入组前和亚低温治疗结束后进行肿瘤标记物8项、肝功能、肾功能、脑钠肽(NT-proBNP)的检查,并分别于亚低温治疗后第1、7、14天进行神志、生命体征、血清生化、胸腔积液等相关指标的评估。4)不良反应。

3.2 疗效标准 根据《中药新药临床研究指导原则》^[10]制定。痊愈:主要临床症状和体征完全消失,胸部CT检查示肺部炎性阴影吸收,痰液培养结果为阴性;有效:主要临床症状和体征明显改善,胸部CT检查示肺部炎性阴影部分吸收;无效:临床症状和体征、胸部CT检查均未见改善;病死。

3.3 统计学方法 采用SPSS 17.0统计学软件进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验;计数资料以率(%)表示,组间

比较采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组综合疗效比较 总有效率治疗组为83.33%,对照组为60.00%,2组比较,差异有统计学意义。2组病死率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。(见表1)

表1 2组综合疗效比较[例(%)]						
组别	例数	痊愈	有效	无效	病死	总有效
治疗组	30	8(26.67)	17(56.66)	3(10.00)	2(6.67)	25(83.33) ^a
对照组	30	4(13.33)	14(46.67)	9(30.00)	3(10.00)	18(60.00)

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

3.4.2 2组治疗后肺炎指标比较 2组患者体温均值在治疗后整体逐渐下降,第1、7天体温均值比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗组患者在治疗后第14天体温均值明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见图1)。2组患者CRP治疗后第14天与本组第1天比较,差异均有统计学意义;治疗组患者在治疗后第7、14天CRP明显低于对照组,差异均有统计学意义。(见表2)

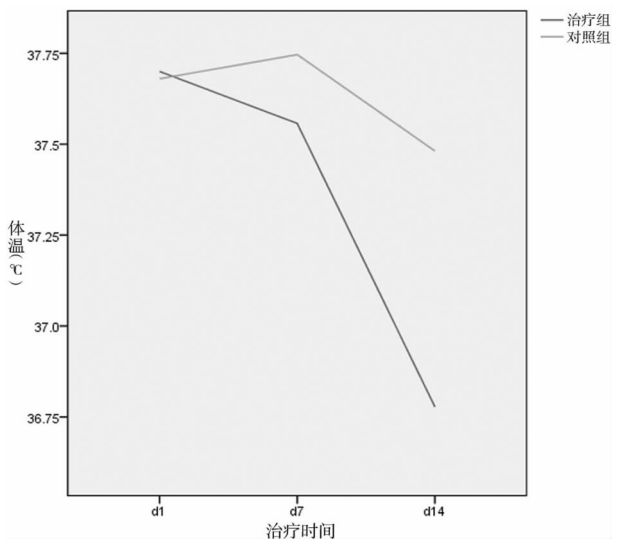


表2 2组治疗后CRP比较($\bar{x} \pm s$, mg/L)				
组别	例数	第1天	第7天	第14天
治疗组	30	95.09 ± 72.83	79.94 ± 60.81 ^b	51.79 ± 58.50 ^{ab}
对照组	30	113.42 ± 66.54	125.86 ± 91.63	93.93 ± 78.13 ^a

注:与本组第1天比较,^a $P < 0.05$;与对照组同时间节点比较,^b $P < 0.05$ 。

3.4.3 2组治疗后CPIS、PSI评分比较 2组患者治疗后第14天CPIS、PSI评分与本组第1天比较,

差异均有统计学意义。治疗后第14天治疗组CPIS、PSI评分均明显低于对照组,差异有统计学意义。(见表3)

表3 2组治疗后CPIS、PSI评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	时间节点	CPIS	PSI
治疗组	30	第1天	2.43 ± 1.41	101.90 ± 29.26
		第7天	2.21 ± 1.01	90.97 ± 28.38
		第14天	1.11 ± 1.03 ^{ab}	69.64 ± 25.74 ^{ab}
对照组	30	第1天	2.53 ± 1.38	106.40 ± 29.78
		第7天	2.28 ± 0.80	89.07 ± 23.29
		第14天	1.74 ± 1.26	85.85 ± 33.03 ^a

注:与本组第1天比较,^a $P < 0.05$;与对照组同时间节点比较,^b $P < 0.05$ 。

3.4.4 不良反应 2组均未出现明显不良反应。

4 讨论

亚低温治疗是颅脑损伤急性期重要的辅助治疗措施之一,其在颅脑损伤患者治疗中的临床疗效已获得肯定,但有关亚低温疗法的安全性在近10年期间存在着争议,一些学者认为患者身体暴露于亚低温环境中可导致呼吸系统免疫力的降低,使口咽部常见的病原体吸入肺部后进行繁殖而造成感染^[11]。随着亚低温治疗时间的推移,肺炎风险也随之增加。使用亚低温疗法的患者肺炎发病率是常规治疗患者的2倍以上(51%:23%)^[12],从而限制了亚低温治疗作用的发挥。

有研究表明,中医药对于各种病原体感染引发的肺炎、坠积性肺炎、神经源性肺炎均可起到明显的治疗作用,但其对重型颅脑损伤患者亚低温治疗后肺炎并发症的作用,在国内外并没有相关的研究报道^[13]。中医理论认为,脑为“奇恒之腑”,主精神、意识、思维、运动及感觉等功能。《素问·生气通天论》曰:“阳气者,大怒则形气绝,血菀于上,使人薄厥”,脑窍贵在清灵通利,一旦闭阻,则脑神失养,神机不运而出现神志不清。颅脑损伤患者亚低温期的寒、瘀、闭证候使其肺失宣肃,脾失健运,因肺为储痰之器,脾为生痰之源,寒痰内生,故而引发肺炎,恰恰论证了亚低温治疗过程对肺炎的产生存在不良因素。亚低温治疗下机体处在低温的物理状态,同时还有药物控制的作用,机体温度受到被动调节,处于体温较低、代谢缓慢的状态。长时间低温环境下可导致阴寒凝滞、阳气受阻、寒湿困脾、脉络阻滞、气血运行受阻、真阳亏虚,故温阳益气法

为治疗颅脑损伤亚低温状态患者的首要治法^[5]。

中医药在很多疾病治疗中均体现出了显著优势,本次研究应用温阳益气法之代表方剂参附汤,由人参、附片组成。人参含有多种不同结构的人参皂苷和人参三醇类物质,主要有效成分是人参皂苷;附片含有双酯类二萜生物碱(新乌头碱、乌头碱、次乌头碱)和单酯类二萜生物碱,主要有效成分是人参皂苷,具有益气固脱、回阳救逆的作用。由于重型颅脑损伤患者大多为昏迷状态,且需限制患者每天液体总入量,故应用全成分颗粒剂型冲泡后鼻饲,一方面确保给药成分的精确性,另一方面可精确控制给药浓度及剂量。参附汤作用包括脑、肺、心肌细胞缺血再灌注保护作用;抗心率失常、抗心衰;舒张支气管平滑肌,改善通气血流比;减轻内毒素性肺损伤;稳定循环系统,抗休克;增强机体非特异性抵抗力等^[14-15]。

CRP是1930年由Tillett和Francis在肺炎患者血清中发现的。其升高幅度与损伤及感染的程度呈正相关,尤其是细菌性感染时升高更为显著^[16-17]。Warusevitane A等^[18]研究提出,CRP > 25 mg/L可提示肺炎的存在,且>65 mg/L应考虑作为诊断卒中后肺炎的阈值,且CRP每增加10 mg/L,肺炎的发生率上升30%。CRP参与了颅脑外伤后损伤修复及炎症反应的一系列过程。CPIS是Pugin J等^[19]最早提出的一项评估肺炎的严重程度、预测疗效和预后的评分系统,可用于协助肺部感染的诊断;PSI是目前国内外广泛应用的肺炎病情评估标准,评估肺炎患者的病情及预后。本研究结果表明,2组治疗后体温、CRP、CPIS、PSI评分均明显降低,说明2组治疗后肺炎情况均有改善,提示2种治疗方法均有效。治疗组患者治疗后第14天体温、CRP、CPIS、PSI评分均明显低于对照组,其肺炎严重程度较对照组明显减轻,提示温阳益气法较西医基础治疗能更明显改善重型颅脑损伤后患者的肺部感染情况。而第7天时2组肺炎情况相差不多,根据相关研究表明,肺部感染均发生于颅脑损伤后2~9 d,以3~6 d最为多见^[9],说明此时处于肺部感染高峰期,2种治疗手段也只能相对控制肺部感染的进一步恶化,并不能有效减轻感染程度。治疗组总有效率明显高于对照组,且2组病死率差异无统计学意义,提示温阳益气法治疗重

型颅脑损伤后肺炎的疗效明显。2组患者治疗过程中均未发现明显不良反应,进一步印证了温阳益气法不但使亚低温治疗发挥了更大的积极作用,且能有效改善其对肺部感染的不良影响。

综上所述,在亚低温治疗颅脑损伤的研究基础上,从中医辨证论治观察,以温阳益气扶正祛邪为法的参附汤治疗重型颅脑损伤亚低温后肺炎的临床疗效确切,参附方通过温阳益气、扶正祛邪的治法对因持续性低温状态导致机体阴寒凝滞、阳气受遏、气机受损、寒湿困脾、寒痰内生、脉络阻塞、气血运行受阻,而处于寒、瘀、闭证候的颅脑损伤肺炎患者可起到积极的治疗作用,能降低亚低温治疗的不良反应,达到既发挥其积极作用又克服其不利因素的双向调节效果,对提高重型颅脑损伤患者生存概率和促进功能恢复具有重要意义。

参考文献

- [1] FEUGUB VL, TGHEDOM A, BARKER - COLLO S, et al. Incidence of traumatic brain injury in New Zealand: a population - based study[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(1): 53 - 64.
- [2] MOSCOTE - SALAZAR LR, RUBIANO AM, ALVIR - MIRANDA HR, et al. Severe cranioencephalic trauma: prehospital care, surgical management and multimodal monitoring[J]. Bull Emerg Trauma, 2016, 4(1): 8 - 23.
- [3] ANDREWS PJ, SINCLARR HL, RODRIGUEZ A, et al. Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury[J]. New England Journal of Medicine, 2015, 373(25): 2403.
- [4] 王冠, 曹德晨, 孙宏声, 等. 参附注射液对重度颅脑损伤亚低温治疗患者脑脊液指标及预后的影响[J]. 新中医, 2015, 47(10): 32 - 34.
- [5] 王冠, 曹德晨, 孙宏声, 等. 温阳益气法对重度颅脑损伤患者亚低温治疗期辅助作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22(5): 449 - 452.
- [6] 卒中相关性肺炎诊治中国专家共识组. 卒中相关性肺炎诊治中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(12): 1075 - 1078.
- [7] 王冠, 郭家奎, 曹德晨, 等. 重型颅脑损伤患者亚低温状态中医证候分析[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 434(7): 1391 - 1392.
- [8] LUNA CM, BLANZACO D, NIEDERMEN MS, et al. Resolution of ventilator - associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome[J]. Crit Care Med, 2003, 31(3): 676 - 682.
- [9] O'PHELAN KH, MERENDA A, DENNY KG, et al. Therapeutic temperature modulation is associated with pulmonary complications in patients with severe traumatic brain injury[J]. World Journal of Critical Care Medicine, 2015, 4(4): 296.
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 157 - 162.
- [11] MUSHER DM, THORNER AR. Community - acquired pneumonia[J]. N Engl J Med, 2014, 371(17): 1619 - 1628.
- [12] LYEN P, ERNHSTROM K, RAMAN R. Determinants of pneumonia risk during endovascular hypothermia[J]. Therapeutic Hypothermia & Temperature Management, 2013, 3(1): 24.
- [13] 魏丽. 中医药治疗卒中后相关性肺炎研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2013, 29(10): 138 - 140.
- [14] 邓秋迎, 陶兰亭, 王大伟. 参附注射液对心肺复苏患者影响的临床研究[J]. 新中医, 2012, 44(4): 15 - 17.
- [15] 庄育刚. 参附注射液对脓毒症患者 TNF - α 、IL - 6、IL - 8 水平的影响[J]. 中国中医急症, 2012, 21(2): 299 - 300.
- [16] 才开·莎热丽. 降钙素原、C - 反应蛋白和白细胞计数检测在老年重症社区获得性肺炎中的临床价值[D]. 新疆: 新疆医科大学, 2012.
- [17] 姚建英, 杨燕, 蔡福良, 等. 早期气管切开对重型颅脑损伤术后肺部感染的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(5): 119 - 124.
- [18] WARUSEVITANE A, KARUNATIALAKE D, SIM J, et al. Early diagnosis of pneumonia in severe stroke: Clinical features and the diagnostic role of c - reactive protein[J]. PloS One, 2016, 11(3): e0150269.
- [19] PUGIN J, AUCKENTHALER R, MILI N, et al. Diagnosis of ventilator - associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid[J]. American Review of Respiratory Disease, 1991, 143(1): 1121 - 1129.

(收稿日期: 2019 - 12 - 09)

生理状态下的筋骨关系

《灵枢·经脉》曰:“骨为干,脉为营,筋为刚,肉为墙。”生理状态下,筋连接、约束着骨,骨为筋提供了支撑和附着处,二者相互依存、相互为用,从而使人体保持着“筋骨合和”的动态平衡状态。筋和骨皆为五体之一,筋之主在肝、五行属木,骨之主在肾、五行属水。运用阴阳的观点来分析筋和骨的属性,筋主动、在外、属阳,骨主静、在内、属阴。《素问·生气通天论》曰:“阳气者,若天与日。”那么,其对应的阴气则似地与月。阴与阳的关系就如同天与地、日与月。二者有主从之分,也就是“阳主阴从”的关系。因此,生理状态下的筋与骨(阴和阳),应是“筋主骨从”的筋骨合和状态,是维系和保障“骨正筋柔,气血以流”(《素问·生气通天论》)的前提和根本。(http://www.cntcm.com.cn/xueshu/2020 - 09/03/content_80213.htm)