

- [4] 单娟萍, 龚淑文, 王时敏, 等. 血镁正常的 Gitelman 综合征 1 例 [J]. 浙江医学, 2019, 41(12): 1329-1330,1336. DOI:10.12056/j.isn.1006-2785.2019.41.12.2018-2294.
- [5] Luzardo L, Silvariño R, Boggia J, et al. Severe hypokalemic rhabdomyolysis. Report of six cases[J]. Rev Med Chil, 2014, 142(5): 651-655. DOI:10.4067/S0034-98872014000500015.
- [6] Kumagai H, Matsumoto S, Nozu K. Hypokalemic rhabdomyolysis in a child with Gitelman's syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25(5): 953-955. DOI:10.1007/s00467-009-1412-6.
- [7] Yang LY, Yin JH, Yang J, et al. Liquorice-induced severe hypokalemic rhabdomyolysis with Gitelman syndrome and diabetes: a case report[J]. World J Clin Cases, 2019, 7(10): 1200-1205. DOI:10.12998/wjcc.v7.i10.1200.
- [8] 彭稚媚, 莫南风, 马明明, 等. Gitelman 综合征纯合变异合并重度低钾血症一例 [J]. 海南医学, 2019, 30(18): 2437-2439. DOI:10.3969/j.issn.1003-6350.2019.18.035.
- [9] 石凯丽, 杜东海, 韩虹, 等. 儿童 Gitelman 综合征合并横纹肌溶解症一例并文献复习 [J]. 中国药物与临床, 2019, 19(11): 1886-1887. DOI:10.11655/zgywylc2019.11.064.
- [10] Guo PC, Zhao GF, Zhong HM. A case of rhabdomyolysis with compartment syndrome in the right upper extremity[J]. World J Emerg Med, 2020, 11(3): 185-187. DOI:10.5847/wjem.j.1920-8642.2020.03.010.
- [11] Gardecki J, Schuitema H, Espinosa J, et al. A case of exercise induced rhabdomyolysis from calf raises[J]. World J Emerg Med, 2017, 8(3): 228-230. DOI:10.5847/wjem.j.1920-8642.2017.03.011.
- [12] Knochel JP, Schlein EM. On the mechanism of rhabdomyolysis in potassium depletion[J]. J Clin Invest, 1972, 51(7): 1750-1758. DOI:10.1172/jci106976.
- [13] Zimmerman JL, Shen MC. Rhabdomyolysis[J]. Chest, 2013, 144(3): 1058-1065. DOI:10.1378/chest.12-2016.
- [14] Kim GH, Han JS. Therapeutic approach to hypokalemia[J]. Nephron, 2002, 92(1): 28-32. DOI:10.1159/000065374.
- [15] Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(10): 2649-2652. DOI:10.1681/asn.2007070792.

(收稿日期: 2020-09-10)

(本文编辑: 何小军)

## 安宫牛黄丸在重症颅脑损伤患者炎症控制的作用

叶恭杰<sup>1</sup> 杨磊<sup>1</sup> 周建庆<sup>2</sup> 陈士勇<sup>3</sup> 袁园<sup>1</sup> 陈佳洪<sup>1</sup> 翁一如<sup>1</sup> 董绉绉<sup>1</sup><sup>1</sup>宁波市医疗中心李惠利医院重症医学科, 315040;<sup>2</sup>宁波市医疗中心李惠利医院心内科, 315040;<sup>3</sup>宁波市医疗中心李惠利医院院感科, 315040

通信作者: 董绉绉, Email: NBICUDONG@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.04.024

重症颅脑损伤 (heavy craniocerebral injury, HCI) 是重症医学科 (ICU) 常见病种之一, HCI 患者的病死率高达 30% ~ 80%<sup>[1]</sup>, 致残率 90%<sup>[2-3]</sup>。HCI 极易并发肺部感染、肠道感染和尿路感染等炎症感染, 其发生率高达 37%<sup>[4-5]</sup>, 而各种并发的炎症感染, 也是 HCI 患者致残、致死率居高不下的的重要原因之一。安宫牛黄丸来源于《温病条辨》<sup>[6]</sup>, 主要功效为清热解毒、镇惊开窍, 是用于治疗温热病、中风昏迷的方剂, 也可以用于各种急危重症及疑难杂症的治疗<sup>[7-8]</sup>。安宫牛黄丸在 HCI 患者急性期起到镇静解痉、开窍醒脑的作用<sup>[9]</sup>, 可降低 HCI 高热患者的体温峰值并使其体温逐渐恢复正常, 提示其具有一定的抗炎效果<sup>[10]</sup>。本研究以 HCI 发生后炎症变化方面为切入点, 旨在分析安宫牛黄丸对 HCI 患者炎症控制的影响, 为有效预防和控制 HCI 并发炎症提供一定的依据。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

纳入标准: (1) 符合 HCI 诊断, 诊断标准参考《重型

颅脑损伤的治疗进展 (2006)》<sup>[11]</sup>; (2) 创伤后 24 h 内入院。排除标准: (1) 入院 48 h 内死亡或自动出院; (2) 病历资料不完整, 数据缺失者; (3) 因各种原因无法鼻饲的患者, 如合并消化道出血、严重的颅底骨折、严重胃肠道反流等; (4) 对安宫牛黄丸过敏者; (5) 供体; (6) 其他各种原因不适合入组的颅脑损伤患者。

本研究符合医学伦理标准, 并已通过医院伦理委员会审核 (审批号: KY2020PJ180), 且取得患者及家属的知情同意。

#### 1.2 方法

回顾性分析 2015 年 11 月至 2019 年 6 月期间入住本院 ICU 的 HCI 患者, 根据所选择治疗措施的不同分为安宫组 and 对照组。

对照组: (1) 头部抬高 30°; (2) 血压维持在 100 ~ 160/70 ~ 100 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa); (3) 保持动脉血氧分压 (PaO<sub>2</sub>) > 80 mmHg, 动脉血二氧化碳分压 (PaCO<sub>2</sub>) 35 ~ 50 mmHg; (4) 予以阿片类镇痛药物 (舒

芬太尼)镇痛,丙泊酚或咪唑安定镇静;(5)其他对症支持治疗(如抗感染、抗癫痫、抑酸护胃、降颅压等)。

安宫组:除对照组常规治疗外,于入住 ICU 后即开始留置胃管或空肠营养管(颅底骨折患者经口留置),鼻饲安宫牛黄丸(杭州胡庆余堂药业有限公司),每次 1 丸(规格 3 g/丸),每日 1 次,连续服用 10 d。

### 1.3 观察指标

(1)基本资料:包括两组患者的年龄、性别、入住 ICU 时格拉斯哥昏迷评分(glasgow coma scale, GCS)、颅内压(intracranial pressure, ICP)、急性生理与慢性健康(APACHE II)评分等;(2)临床指标:两组治疗前及治疗后(安宫组为服用安宫牛黄丸后第 1 天,对照组为入 ICU 后 24 ~ 48 h)第 1 天、第 5 天、第 7 天、第 10 天体温、镁离子、血白细胞(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、前降钙素(PCT)等指标;(3)预后及康复指标:疾病相关并发症(包括肝肾功能不全、电解质紊乱、肺部感染、颅内感染、癫痫等,具体记录并发症发生的个数,如无并发症,则记录为“0”),两组患者存活率、机械通气时间、ICU 平均住院时间、格拉斯哥预后评分<sup>[11]</sup>(glasgow outcome scale, GOS)等指标。

### 1.4 统计学方法

两组样本数据采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差(Mean ± SD)表示,采用两独立样本 *t* 检验及重复测量资料的方差分析进行比较;计数资料比较采用列联表  $\chi^2$  检验;不满足两独立样本 *t* 检验和方

差分析使用条件的计量资料及等级资料,采用非参数秩和检验;以  $\alpha=0.05$  为检验水准,以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本资料

共纳入 276 例患者,其中安宫组 114 例;对照组 162 例。患者性别、年龄、入 ICU 时 GCS 评分、ICP 值和 APACHE II 评分差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

### 2.2 两组临床指标对比

两组患者治疗前及治疗后第 1 天、第 5 天、第 7 天、第 10 天体温、镁离子、WBC、CRP 和 PCT 对比,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );且在不同组间与测量时间点存在交互作用( $P<0.05$ ),提示安宫组临床指标的改善优于对照组,且随着时间的推移改善作用越明显,见表 2。

### 2.3 两组预后及康复指标比较

两组患者存活率、疾病相关并发症、机械通气时间、ICU 平均住院时间这四个预后指标,安宫组优于对照组( $P<0.05$ ),见表 3。而康复指标:GOS 评分,安宫组和对照组相比,差异无统计学意义( $P=0.40$ )。见表 4。

## 3 讨论

HCI 是 ICU 常见病种之一,其病死率及致残率居高不下<sup>[12]</sup>,而这与其后期并发的炎症密不可分<sup>[4]</sup>。炎症指的是

表 1 两组基本资料比较

组别	例数(例)	性别(例)		年龄 (岁, Mean ± SD)	GCS 评分 (分, Mean ± SD)	APACHE II 评分 (分, Mean ± SD)	ICP (mmHg, Mean ± SD)
		男	女				
安宫组	114	77	37	56.2 ± 14.0	5.3 ± 1.3	18.2 ± 5.4	19.6 ± 5.9
对照组	162	106	56	56.4 ± 15.4	5.2 ± 1.4	19.2 ± 5.4	20.4 ± 6.0
$\chi^2$ 值		0.13		0.10	0.48	1.40	1.10
<i>P</i> 值		0.72		0.92	0.63	0.16	0.27

表 2 两组间体温、镁离子浓度、白细胞计数、CRP、PCT 对比 (Mean ± SD)

组别	时间	体温(℃)	镁离子(mmol/L)	白细胞( $\times 10^9$ )	CRP(mg/L)	PCT(ug/L)
安宫组	治疗前	38.1 ± 0.7	0.72 ± 0.17	13.1 ± 2.2	27.4 ± 1.5	0.29 ± 0.03
	第 1 天	38.0 ± 0.7	0.82 ± 0.18	13.4 ± 2.7	33.7 ± 2.4	1.00 ± 0.38
	第 5 天	37.9 ± 0.7	0.93 ± 0.19	12.9 ± 3.2	36.4 ± 3.1	2.93 ± 0.82
	第 7 天	37.7 ± 0.8	1.01 ± 0.18	12.1 ± 3.8	31.9 ± 3.3	2.71 ± 0.86
	第 10 天	37.2 ± 0.7	1.07 ± 0.19	10.8 ± 2.9	21.6 ± 2.2	0.97 ± 0.32
对照组	治疗前	37.9 ± 0.8	0.69 ± 0.16	12.9 ± 2.4	27.3 ± 1.2	0.84 ± 0.07
	第 1 天	38.1 ± 0.7	0.71 ± 0.16	13.3 ± 3.1	39.1 ± 2.6	2.71 ± 0.38
	第 5 天	38.1 ± 0.7	0.73 ± 0.16	13.8 ± 3.7	45.5 ± 3.7	5.72 ± 1.10
	第 7 天	37.9 ± 0.8	0.76 ± 0.17	13.5 ± 3.6	44.2 ± 3.7	6.86 ± 1.40
	第 10 天	37.6 ± 0.8	0.78 ± 0.17	12.4 ± 3.2	33.6 ± 2.7	3.16 ± 0.69
<i>F</i> 值	组间①	3.86	113.66	5.73	8.32	13.35
	时间 * 组间②	9.65	52.43	10.22	5.09	3.23
<i>P</i> 值	组间①	0.048	<0.001	0.017	0.004	<0.001
	时间 * 组间②	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	0.049

注:①安宫组与对照组两组之间的临床指标对比;②安宫牛黄丸使用后,不同组间与检测时间点对各指标是否存在交互作用。

表 3 两组患者存活率、疾病相关并发症个数、机械通气时间、ICU 平均住院时间对比

组别	例数 (n)	两组患者存活率 (n,%)	相关并发症 (个数, Mean ± SD)	机械通气时间 (d, Mean ± SD)	ICU 平均住院时间 (d, Mean ± SD)
安宫组	114	98 (86.0)	2.5 ± 0.1	10.0 ± 0.4	11.1 ± 0.3
对照组	162	98 (71.6)	3.1 ± 0.1	11.0 ± 0.3	12.8 ± 0.3
t/χ <sup>2</sup> 值		7.92	4.39	2.13	3.98
P 值		0.005	< 0.001	0.030	< 0.001

表 4 两组间 GOS 评分对比

组别	例数 (n)	GOS 评分 (分, 例)				
		1 分	2 分	3 分	4 分	5 分
安宫组	114	16	32	59	6	1
对照组	162	43	36	59	22	2
Z 值				-0.84		
P 值				0.40		

具有血管系统的活体组织对于损伤因子所引起的防御反应, 主要分为感染性和非感染性, 其过程的中心环节是血管反应<sup>[20]</sup>。而炎症指标是反映机体炎症反应的标志物, 其中包括 PCT、白细胞介素-6(IL-6)、CRP、体温、白细胞等常见的感染指标, 也包括炎症在全身反应中会出现的镁离子、血沉、风湿因子、淋巴细胞亚群等非感染指标。在临床工作中, 广大医护人员通过合理应用抗生素、糖皮质激素, 支气管镜吸痰、加强护理、拍背吸痰等方法防治各种炎症及感染, 但往往效果不佳, HCI 并发炎症的风险仍很大。

研究者一直在寻求其他方法以降低颅脑损伤的炎症风险。安宫牛黄组方以牛黄、水牛角、麝香、为主药, 辅以黄芩、黄连、栀子、雄黄、冰片、朱砂等, 可以发挥清热解毒、镇惊开窍的作用, 对于热邪内陷引起的高热不退、烦躁不安等病症均具有明显的治疗效果<sup>[13]</sup>。

在本研究发现应用安宫牛黄丸能够改善 HCI 患者的炎症指标, 且越早应用患者获益越多。而应用安宫牛黄丸可以明显提高 HCI 患者存活率, 减少疾病相关并发症、机械通气时间和 ICU 平均住院时间。但令人遗憾的是, 安宫牛黄丸不能改善 HCI 患者的伤残率, 对 HCI 患者远期生活质量的改善建议联合其他成熟的康复疗法以期达到理想效果。本研究为单中心的回顾性研究, 其结果可能存在一定的偏倚, 尚需多中心、一定规模的前瞻性研究来进一步加以证实。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Llopart-Pou JA, Pérez-Bárcena J, Abadal JM, et al. Comment on “the Lund Concept for the treatment of severe head trauma-physiological principles and clinical application” [J]. Intensive Care Med, 2006, 32(12): 2078;authorreply2079. DOI:10.1007/s00134-006-0395-z.  
 [2] 吴宏波. 重型颅脑损伤并发多器官功能障碍的预后研究

[J]. 实用中西医结合临床, 2015, 15(9): 40-41. DOI:10.13638/j.issn.1671-4040.2015.09.022.  
 [3] 谢世华, 郭昌文, 黄治明, 等. 安宫牛黄丸加减治疗重型颅脑损伤的效果观察 [J]. 中国当代医药, 2016, 23(20): 152-154.  
 [4] 谢扬, 张志宏, 李颖. 重症颅脑损伤医院感染因素的研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2004, 14(3): 269-271. DOI:10.3321/j.issn: 1005-4529.2004.03.009.  
 [5] 王耿焕, 沈和平, 褚正民, 等. 神经外科重症监护室重型颅脑损伤患者医院感染的影响因素分析 [J]. 中华神经外科杂志, 2016, 32(4): 405-408. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2016.04.020.  
 [6] Guo Y, Yan SH, Xu LP, et al. Use of anong niuhuang in treating central nervous system diseases and related research[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 346918. DOI:10.1155/2014/346918.  
 [7] 袁淮涛, 黄良文, 项晓伟, 等. 安宫牛黄丸对重型颅脑损伤急性期血清镁离子的影响 [J]. 中国中医急症, 2013, 22(10): 1650-1651. DOI:10.3969/j.issn.1004-745X.2013.10.002.  
 [9] 潘华新, 王培训, 王宁生. 安宫牛黄丸及其类方临床应用概况 [J]. 新中医, 2001, 33(12): 64-66 DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2001.12.048.  
 [10] 王冲, 刘新年, 王彦夫. 安宫牛黄丸治疗重度颅脑损伤体会 [J]. 中国中医急症, 1998, 7(1): 22.  
 [11] 陈振, 陈先震, 秦家骏, 等. 神经重症患者早期联合营养临床疗效研究 [J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(3): 311-318. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.03.008.  
 [12] 方理超, 安堃, 华燕琴, 等. 依达拉奉辅助脑苷肌肽对重症颅脑损伤患者的保护作用 [J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(3): 319-323. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.03.009.  
 [13] 何民, 章国军, 杜杭根, 等. 安宫牛黄丸对大鼠重型颅脑损伤后神经细胞凋亡及相关基因 Bcl-2 表达的影响 [J]. 中华急诊医学杂志, 2014, 23(2): 178-180. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2014.02.014.

(收稿日期: 2020-08-10)

(本文编辑: 何小军)