

改变的研究[J]. 中华内科杂志 2007 46(3): 241-242.

[16] Otsuka Y, Niwa Y, Ohmiya N et al. Usefulness of magnifying endoscopy in the diagnosis of early gastric cancer[J]. Endosc, 2004, 36(2): 165-169.

[17] 付金栋, 卢雪峰, 李永昌等. 放大内镜下胃良性溃疡微细结构改变的研究[J]. 中华内科杂志 2007 46(3): 241-244.

(收稿日期: 2011-04-12 修回日期: 2011-05-20)

颅脑外伤昏迷催醒治疗的研究进展

贺启荣 周庆

(广西中医学院第一附属医院神经外科, 南宁市 530023)

【关键词】 颅脑外伤; 昏迷; 催醒

【中图分类号】 R 651.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1673-6575(2011)04-0343-03

颅脑外伤往往具有“急、危、重”的特点,许多患者因此离开人世或长期昏迷不醒。特别是长期昏迷不醒的患者,给家庭和社会带来了沉重的经济负担和压力,如何有效地针对昏迷不醒患者进行催醒治疗,提高其生存质量显得尤为重要。随着对颅脑损伤昏迷催醒治疗研究的深入,已取得一定的进展。本文就将近年来国内外相关内容综述如下。

1 催醒治疗时间

早期的有效催醒治疗,能够阻断继发损伤对可以再生的神经元的伤害,起到保护神经元的作用,为轴突的再生创造条件。颅脑创伤昏迷患者一旦生命体征平稳,应尽快进行康复催醒治疗。余秀梅^[1]通过对严重脑外伤的病人分组对比研究,认为早期介入康复治疗可使病人康复时间缩短,神经功能改善,并发症减少。王锐等^[2]认为创伤昏迷催醒时间在6个月之内常是治疗的关键时期,在此期间内恰当有效的治疗可以使部分昏迷患者早日清醒,如不采取积极正确的治疗措施,患者病情将会加重,持续昏迷而进入到难以清醒的植物生存状态。谢瑛^[3]在对27例颅脑损伤后持续性植物状态患者采用药物、声光电刺激及运动训练等综合康复治疗2~5个月的研究认为,在发病3个月内的康复治疗效果最显著,可明显提高催醒率。

2 催醒药物

目前发现对颅脑损伤后昏迷催醒治疗有作用的药物主要有儿茶酚胺激动剂、阿片受体拮抗剂及其他一些药物。

2.1 儿茶酚胺激动剂-多巴胺类 颅脑创伤后可引起中枢多巴胺神经元及通路破坏,导致多巴胺合成减少。左旋多巴类药物美多巴能通过血脑屏障进入脑中,增加脑纹状体中多巴胺含量,改善上行网状激活系统冲动的传导,促进神志清醒^[4]。杨长虹等^[5]在迁延性昏迷患者脑脊液中多巴胺含量变化的临床研究证实,其多巴胺的产生减少,作用降低,多巴胺及其受体与脑损害有密切关系,并认为多巴胺及

其受体激动剂可能是治疗迁延性昏迷态患者的有效方法。溴隐停为麦角衍生物,大剂量作用与多巴胺类药物相同,且溴隐亭可选择性作用于多巴胺受体的突触后膜,使其增强对多巴胺的敏感性,增强多巴胺的疗效,二种药物联合运用,大大增强了多巴胺旁路作用。张宏等报道^[6]从昏迷2个月左右开始使用溴隐亭2.5 mg和美多巴0.25 g,3次/d,10 d为一个疗程,每个疗程结束后每次增加2.5 mg溴隐亭和0.25 g美多巴,最大剂量为溴隐亭20 mg和美多巴2 g,3次/d,最大剂量治疗后两个疗程逐渐减量至维持量(开始量)。伤后半年采用GOS评分评价治疗效果,结果催醒治疗组与常规治疗对照组有显著差异($P < 0.05$),溴隐亭和美多巴对重型颅脑损伤迁延性昏迷有良好的催醒作用。

2.2 阿片受体拮抗剂 盐酸纳洛酮是人工合成的非特异性阿片受体拮抗剂,目前国内外认为其有助于改善脑组织的氧输送,保护神经元细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性,能有效地阻断颅脑创伤后内源性阿片肽含量异常升高所造成的继发性损害,有效维持颅脑创伤后血压和脑灌注压,控制颅内压减轻脑水肿,改善脑代谢,并能减轻脑创伤后神经元钙超载,抑制兴奋性氨基酸毒性,脑干诱发电位。2001年盐酸纳洛酮(金尔伦)全国多中心双盲临床研究组在康复期疗效分析中得出金尔伦组患者的GOS评分、言语功能和生活质量评分明显优于安慰组($P < 0.05$)^[7]。2004年,顾应江等^[8]认为早期、大剂量应用盐酸纳洛酮能有效阻断原发性脑损伤后的继发性脑损害,促进神经功能恢复,缩短昏迷时间,具有明显的催醒作用。葛岭等^[9]对38例重型颅脑损伤患者加用纳洛酮治疗,其意识改善及远期恢复良好率明显优于对照组,呼吸机使用时间,住院时间缩短,重残及死亡率明显减少。

2.3 其他药物 虽然目前文献中尚未见单独使用神经节苷脂、脑活素、脑苷肌肽、脑蛋白水解物等神经营养药物在对颅脑损伤昏迷催醒的预后转归的积极疗效,但在综合治疗中又常常使用此类药。

3 高压氧治疗

高压氧是目前用于长期昏迷患者催醒的行之有效的方
法之一。耿少梅等^[10]认为高压氧治疗可使血氧分压和血
氧含量明显增加,促进缺血缺氧性脑损伤后的神经胶质细
胞反应及脑组织损伤部位新生毛细血管形成,还可以降低
颅内压,减轻脑水肿,有效的控制脑缺氧、脑水肿的恶性循
环,并能刺激增加网状上行系统的兴奋性,加快醒觉和意识
恢复。陈丹等^[11]在对 50 例持续性植物生存状态患者的催
醒治疗研究中,高压氧综合治疗组较对照组有明显的催醒
作用($P < 0.05$),有效率达 81%。张淑香^[12]通过高压氧催
醒治疗 42 例重型颅脑损伤昏迷的临床观察中,在 0.2 mPa
压力下间歇吸纯氧 60 min,每日一次,10 次为一疗程,同时
配合常规药物治疗,结果痊愈 8 例,显效 25 例,有效 7 例,
无效 2 例,总有效率为 95.2%,昏迷状态在治疗 5~20 次左
右苏醒者 26 例(61.9%),21~30 次苏醒者 10 例
(23.8%),治疗在 31 次以上苏醒者 4 例(9.5%)。因此颅
脑创伤昏迷患者一旦病情平稳应早期接受高压氧治疗,但
对于高热、高血压、心脏病和活动性出血的昏迷患者应慎
用,以免发生意外。

4 音乐疗法

研究表明,颅脑损伤昏迷病人进行音乐治疗后,运动能
力改善,情绪的稳定性增加,并能促进患者早期苏醒。国外
学者^[13]采用功能性核磁共振成像技术对音乐的脑部效应
进行研究,初步证实本方法的有效性,推测其在音乐疗法的
效果评价研究中有重要价值。国内龚远红等^[14]充分通过
脑性昏迷患者伤前的不同个体的不同的爱好差异,利用其
自身的声响、语言条件作为听觉诱导,定期检测脑干诱发电
位波形及脑电图,结果证实呼唤刺激昏迷病人的听觉神经,
可使脑内多数区域血流量增加,从而改善临床症状。葛海
娇等^[15]对重型创伤性脑损伤昏迷患者采用语言呼唤联合
音乐进行促醒治疗,结果观察组治疗后 GCS 评分和清醒率
方面高于对照组,清醒时间则短于对照组,差异有统计学意
义(均 $P < 0.05$)。

5 电刺激治疗

电刺激治疗可分为脑深部电刺激(DNS)、脊髓电刺激
(SCS)和经皮电刺激,后者包括正中神经电刺激(MNS)及
迷走神经电刺激(VNS)等。DNS 是通过立体定向技术将针
状电极置入非特异丘脑和(或)中脑网状系统核;SCS 则是
将电极置入高位颈髓位置并施加持续电流刺激,但两者均
为有创性刺激,并发症和操作费用相对较大。MNS 是将盘
状电极置入腕关节掌面给予电流刺激,且近年来右正中神
经电刺激(RMNS)备受关注。Cooper 等^[16]在利用右正中神
经电刺激对急性、亚急性和慢性昏迷有不同程度的治疗中
证实,其对创伤后昏迷有不同的效果;徐平等^[17]认为刺激

后局部脑血流量增高可能是正中神经电刺激催醒的作用之
一;续继军等^[18]在对颅脑创伤后昏迷状态基础治疗上进行
RMNS 催醒,治疗前后分别检测脑电图、体感诱发电位、脑
干听觉诱发电位并同时行经颅多普勒检查患者大脑中动脉
及基底动脉的平均血流速度,治疗后 6 个月时应用 GOS 结
果评分进行疗效评定,证实正中神经电刺激治疗创伤性持
续植物状态的机制主要是加快脑血流速度,在无高压氧治
疗条件的医院正中神经电刺激可以替代高压氧治疗 PVS,
而更利于 PVS 的康复治疗。封苏平等^[19]对 60 例重型脑外
伤患者康复研究认为,右正中神经电刺激能明显促进患者
的脑神经功能康复并改善生活质量。VNS 则是需手术自颈
部分离出迷走神经,环状电极包绕后外接电刺激,但目前该
技术仍处于临床研究阶段。

6 针灸治疗

颅脑创伤昏迷属中医学“神昏”等证范畴,属心脑血管志
性病变,其病机为气机逆乱,淤血、痰湿阻滞经络。针灸有
醒脑开窍、改善大脑的血液循环、促进脑神经细胞的恢复与
再生、刺激处于“休眠”状态的神经细胞、解除大脑皮层抑制
的作用。采用活血化淤、通经活络、醒脑开窍为基本治则进
行治疗,穴位的强刺激,可激活脑干网状觉醒系统的功能,
促进脑外伤后持续性植物状态患者的意识恢复,起到醒神
开窍之效。何竟等^[20]报道通过应用单光子发射 CT
(SPECT)观察,针刺治疗确实可以改善病灶区的脑血流灌
注和脑细胞的功能,激活脑细胞活性。莫芳萍等^[21]通过使
用自制弹簧式小型生物打击器制造大鼠闭合性弥漫性颅脑
损伤模型观察大鼠重度颅脑损伤后脑干听觉诱发电位
(BAEP)的变化,通过针刺促醒治疗可缩短颅脑损伤后
BAEP 各波的 PL 及 IPL;BAEP 作为较为客观的电生理指标,
可用于颅脑损伤后观察及治疗的评判指标之一。刘水生
等^[22]在对 100 例颅脑损伤患者($GCS \leq 8$)治疗研究中,其在
常规治疗基础上加用醒脑开窍针疗法有明显的催醒作用。

7 中药催醒

祖国医学将脑外伤归于“头部内伤”、“巅顶骨折”的范
围。《素问·脉要精微论》说“头者,精明之府。”《灵枢·
赋风》云“若有所堕坠,恶血在内而不出。”王清任《医林改
错》亦指出“灵机记性在脑”,跌扑损伤,必有淤血流注,瘀
血在脑,阻塞脉络,压迫灵机,而使患者出现头眩晕、失忆、
痴呆、偏瘫、长期昏迷不醒等症状。因压迫灵机为淤血所
致,故治疗上应以醒脑开窍结合祛瘀为主,以达治疗必求其
本的原则。宋建立等^[23]通过辨证使用活血消瘀汤、冰香散
及安宫牛黄丸等活血芳香开窍醒脑法治疗重型颅脑损伤昏
迷患者,其总有效率达 80.77%。陈永斌等^[24]则在西医治
疗基础上联合用醒脑静注射液、补阳还五汤加味中药及醒
神开窍针刺促醒治疗,认为其对重型颅脑损伤昏迷的促醒
疗效明显高于单纯西医治疗。目前研究较多的醒脑静注射

液是由中药安宫牛黄丸改制而成的水溶性注射液,由麝香、郁金、冰片、黄芩、黄连、栀子等组成,具有醒神开窍、活血化痰、清热解毒之功。刘伟盛等^[25]认为醒脑静可透过血脑屏障,减轻脑水肿降低颅内压,改善脑微循环,并对中枢神经系统起双向调节作用,其对重型颅脑损伤术后患者的促醒作用疗效确切。

8 结 语

综上所述,目前国内外对颅脑创伤后长期昏迷或植物生存状态患者的治疗非常重视,已经建立许多专门催醒和康复治疗机构,并且制定了一系列催醒治疗的综合措施,包括催醒药物的应用、高压氧治疗、音乐疗法、电刺激治疗、中医中药及针灸治疗等,使得一部分患者从昏迷中苏醒过来。但直到目前对于严重颅脑创伤造成患者长期昏迷或植物生存状态患者后续治疗和康复方面仍存在许多问题,尽管目前催醒治疗方法很多,但还没有发现一种方法或药物具有特异性疗效,许多家庭对颅脑创伤昏迷患者投入大量人力财力却得不到满意的效果,即使有一部分患者取得催醒效果但长期卧床、偏瘫失语、二便失禁等使得患者生存质量较差,许多家庭因此背上沉重的经济和精神上的负担。如何有效地针对颅脑创伤后长期昏迷或植物生存状态患者的治疗仍是今后相当长一段时间需要解决的医学难题。去除昏迷原因,预防各种继发性并发症是长期昏迷患者苏醒的基础条件,而现阶段应在患者生命体征平稳后充分运用中西医结合疗法,尽早地对其进行系统综合的催醒及康复治疗,对提高患者的生存质量有着积极的意义。

参 考 文 献

[1] 余秀梅. 重型脑外伤患者康复介入时间的临床研究[J]. 中医临床研究 2010 2(14):32-33.
[2] 王 锐, 杜亚楠, 李志超 等. 伤后半年是长期外伤性昏迷患者促醒治疗的关键时期[J]. 海军总医院学报, 2005, 18(2): 103-105.
[3] 谢 瑛. 颅脑损伤后持续植物状态的催醒康复治疗[J]. 临床和实验医学杂志 2007 6(1): 25-26.
[4] Matsuda W, Komatsu Y, Yanaka K et al. Levodopa treatment for patients in persistent vegetative or minimally conscious states[J]. Neuropsychol Rehabil 2005, 15(3-4): 414-427.
[5] 杨长虹, 薄巍巍, 郎明渝. 迁延性昏迷患者脑脊液中多巴胺含量变化的临床研究[J]. 武警医学 2004, 11(15): 845-846.
[6] 张 宏, 王清华, 徐如祥 等. 溴隐亭和美多巴对重型颅脑损伤迁延性昏迷的催醒治疗 30 例临床分析[J]. 第一军医大学学报, 2001 21(7): 548.

[7] 金尔伦全国多中心双盲临床研究课题组. 金尔伦治疗急性颅脑损伤患者随机双盲多中心前瞻性临床研究[J]. 中华神经外科杂志 2001, 17(3): 135.
[8] 顾应江, 官 明, 宋 霞 等. 盐酸纳洛酮对急性脑损伤患者催醒作用的临床研究[J]. 医学临床研究 2004 21(1): 43-45.
[9] 葛 岭, 黄晓伟, 陈清波 等. 重型颅脑外伤应用纳洛酮的临床观察[J]. 南昌大学学报(医学版) 2010, 5(9): 65-66.
[10] 耿少梅, 焦保华, 卢圣奎 等. 高压氧综合治疗脑外伤后持续性植物状态的疗效及影响因素探讨[J]. 脑与神经疾病杂志 2005, 13(1): 37-39.
[11] 陈 丹, 杨大鉴, 胥方元 等. 高压氧综合治疗对持续性植物状态的促醒作用评价[J]. 中国临床康复 2005 9(1): 170.
[12] 张淑香. 高压氧治疗重型颅脑损伤促醒的临床疗效分析[J]. 临床和实验医学杂志 2008 7(5): 30-31.
[13] Bodner M, Muftuler LT, Nalcioglu O, et al. fMRI study relevant to the Mozart effect, brain areas involved in spatial-temporal reasoning [J]. Neurol Res 2001 23(7): 683-690.
[14] 龚远红, 龚文妍. 应用听觉诱导对颅脑外伤昏迷病人唤醒疗法的监测[J]. 现代医院 2005 5(11): 12-13.
[15] 葛海娇, 蓝醒琼, 周振苇 等. 语言呼唤联合音乐促醒法在重型颅脑损伤昏迷患者中的应用[J]. 现代临床护理 2009 8(3): 4-6.
[16] Cooper EB, Scherder EJ, Cooper JB. Electrical treatment of reduced consciousness: experience with coma and Alzheimers disease [J]. Neuropsychol Rehabil 2005, 15(3-4): 389-405.
[17] 徐 平, 王 中, 吴翼伟 等. 正中神经电刺激对颅脑损伤后昏迷患者促苏醒作用的初步研究[J]. 苏州大学学报(医学版), 2004 24(2): 199-202.
[18] 续继军, 魏增华, 杨列美 等. 正中神经电刺激对颅脑损伤后植物状态患者的促醒作用[J]. 中国临床康复 2004 8(28): 6040-6043.
[19] 封苏平, 黎 萍, 黄 强 等. 右正中神经电刺激对重型脑外伤患者康复的影响[J]. 中国康复理论与实践 2008, 15(5): 464-465.
[20] 何 竟, 吴 滨, 刘 屹. 针灸促醒重型颅脑损伤患者的循证治疗[J]. 中国临床康复 2005 9(13): 110-113.
[21] 莫芳萍, 吴 滨, 吴敬杰 等. 针刺对大鼠闭合性重度颅脑损伤促醒作用的实验研究[J]. 针灸临床杂志 2008 24(9): 40-42.
[22] 刘水生, 唐尤佳, 郭秋霞 等. 醒脑开窍针法在颅脑损伤昏迷患者促苏醒治疗中的应用[J]. 实用临床医学 2006 7(10): 93-95.
[23] 宋建立, 张 波, 李贞杰 等. 活血芳香开窍醒脑法治疗重型颅脑损伤昏迷 52 例疗效观察[J]. 河北中医 2010 32(6): 816-817.
[24] 陈永斌, 黄李平, 陈业强. 活血开窍醒神法治疗重型颅脑损伤昏迷的临床研究[J]. 广西医科大学学报 2006 23(6): 942-944.
[25] 刘伟盛, 伍方红, 余苏琼. 醒脑静注射液对重型颅脑损伤术后患者促醒作用的疗效观察[J]. 中医药导报 2009, 15(8): 20-22.

(收稿日期: 2011-05-11 修回日期: 2011-06-30)