

• 综述 •

小儿脑水肿与颅内高压征中西医 结合治疗的进展*

虞佩兰

脑水肿是脑实质的水、钠增加,导致脑容积与重量增加,由于颅内容积增加达到一定程度,容积压力代偿功能失调,而导致颅内高压^(1,2)。严重颅内高压可致脑疝、脑组织缺血、缺氧而致死亡或致残,它的危害有时比原发性疾病更危险。小儿颅内高压征常见于颅内、外感染,脑缺氧缺血或颅脑外伤等。脑瘤或颅内血肿等占位性病变,其周围水肿也是颅内高压的重要原因,由于小儿脑组织解剖生理特点,此年龄期比成人更易发生脑水肿与颅内高压征⁽³⁾。

诊断

1 临床诊断 主要指征:(1)呼吸不规律;(2)瞳孔改变;(3)高血压(年龄 $\times 2+100$) mmHg;(4)眼底有视神经乳头水肿;(5)前囟门隆起。次要指征:(1)昏迷;(2)惊厥;(3)呕吐;(4)头痛;(5)静脉推注甘露醇 1g/kg 后,症状于 4h 内明显好转。具有上述一项主要指征,2~3 项次要指征即可作出临床诊断⁽⁴⁾。

2 早期确定诊断 应用电子计算机 X 射线断层扫描(computed tomography, CT)或核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)在脑炎等疾病早期即可发现脑水肿而确定诊断。

3 B 型超声波诊断 婴儿前囟门 >1 cm 斜径者,可发现侧脑室被脑水肿压缩等。

4 脑脊液(cerebral spinal fluid, CSF)压力测定或监护可确定颅内高压,有侧脑室法或腰椎穿刺法⁽⁴⁾;前者安全,还可进行颅内压监护与引流 CSF 以降低颅内压力(intracranial pressure ICP);腰椎穿刺(腰穿)在已有颅内高压时,放出 CSF 危险性较大,可诱发脑疝而致死。为了了解病因必须做腰穿时,应事先准备好甘露醇 1g/kg (注射后 10min 即可降低 ICP),流出 CSF 必须缓慢,且 1 次不可超过 2ml,术后专人守护,进行抗颅内高压治疗⁽³⁾。

中西医治疗进展

1 西医治疗 是目前主要治疗方法,令患儿保持安静与呼吸道通畅、输氧。便秘者口服或鼻饲大黄,以排泄毒素,并有抑菌、排菌作用,便通则停药,维持血压、血糖、血清电解质与酸碱度在正常范围。积极纠正低氧血症、高碳酸血症与酸中毒。体温维持在 35℃~37℃ 为宜。小儿抗脑水肿与颅内高压第一线药物有:(1)甘露醇:每次每公斤体重 0.5~1g 静脉推注,于 30min 左右注射完毕(婴儿可快滴),10min 后开始降压,30min 达高峰,4h 左右 ICP 恢复到原水平,故单独应用时,每 4h 用药 1 次。副作用有:因注射后突然吸收大量组织液进入血管内,血容量骤然增加,可导致心力衰竭,故心、肾功能差或婴儿应先利尿,减少血容量后再用,甘露醇有较强的利尿作用,可致水、电解质紊乱,如低血钠、钾、钙、镁等,应用甘露醇 5 次后,作用明显衰减,可发生反跳。(2)速尿:是一种髓袢利尿剂,静脉注射后 20min 发生强烈利尿作用,使全身脱水而减轻脑水肿,它还可减少脑脊液生成 40%~70%。对甘露醇脱水有协同作用。剂量每次每公斤体重 1~2mg,每日 2~6 次。若与 20% 白蛋白合用,每次每公斤体重 0.4g,每日 1~2 次,后者可提高血胶体渗透压而致正常血容量脱水,疗效好而安全,鉴于甘露醇连续用 5 次后作用衰减,故可与速尿加白蛋白交替应用。(3)甘油:口服果汁稀释的 25% 甘油,每次每公斤体重 1g,每 4h 1 次,脱水作用类似于甘露醇。笔者曾用此法治疗甘露醇已失效的颅内高压征患儿,均获良好效果,但呕吐者不能应用。(4)地塞米松:有抗炎、抗过敏,抗脂质过氧化、稳定溶酶体膜,减低血管通透性等作用。开始用突击剂量,每次每公斤体重 0.5~1mg,每日 2~3 次后,减少到每次每公斤体重 0.1~0.5mg,每日 2~3 次,持续治疗 2~5 日。其降 ICP 作用开始发生于注射后 12~24h,作用持续数日。与甘露醇合用,作用一慢一快、一持久一短暂,有相辅相成的作用。液体疗法:根据病情、尿量、血压等,使患儿始终保持轻度脱水状态至痊愈为止。即保持眼

* 国家自然科学基金资助部分内容

湖南医科大学附属湘雅医院小儿科(长沙 410078)

眶稍下陷、粘膜稍干燥,但保持正常的皮肤弹性与正常血压⁽³⁾。

2 中医治疗 (1) 辨证论治: 中医无颅内高压征一病名, 鉴于本病有头痛、呕吐、昏迷、惊厥或发热等症, 辨证属闭证, 小儿内科以热闭证多见。脑外伤、颅内血肿或伴发绀者, 属瘀血内闭证, 惊厥者属肝风内动。休克者属脱证, 或内闭外脱, 可分为以下几型: 热闭证: 常因各种颅内、外感染引起, 证见高热、惊厥、昏迷、呕吐、头痛等, 舌质紫绛, 苔黄厚而干, 脉滑数, 指纹紫滞, 属邪入营血、热闭心包, 治以清热解毒, 镇痉熄风, 方用安宫牛黄丸或其注射液, 清瘟败毒饮加减等。笔者曾用上方药治疗流行性乙型脑炎(于大流行年代), 效果好, 挽救了部分患儿的生命⁽⁵⁾。凡便秘者, 多兼阳明燥结腑实之证, 宜用大黄通腑泻实, 意在釜底抽薪, 急下存阴⁽⁶⁾, 并有抑菌、排泻菌毒作用, 胃肠伤津, 粪结难下者, 加芒硝和(或)生地、元参、麦冬增液行舟, 协助通下。寒闭证: 多因溺水、窒息等引起, 证见昏迷、喉内痰鸣、面色晦暗、四肢发凉、或有抽搐, 舌胖有齿痕, 苔白润或灰腻, 脉滑或沉弱无力, 指纹淡紫、滞, 治以涤痰开窍, 健脾利湿, 方用涤痰汤合六君子汤加减, 重证加苏合香丸、猴枣散等, 发绀者加川芎、当归、赤芍等。瘀血内闭证: 多因颅脑外伤, 或颅内出血, 血肿等。证见昏迷、惊厥、四肢强直、面色晦暗、眼下眶发黑, 唇、指、趾发绀、脉弦细弱或涩、指纹紫滞, 治以活血化瘀, 祛风通络, 方用桃红四物汤加减。肝风内动证: 证见惊厥反复不止, 常伴昏迷发热者, 治以平肝熄风, 解毒镇痉, 方用羚羊钩藤汤加减, 或与安宫牛黄丸合用。无热惊厥伴昏迷者, 治以清心豁痰, 开窍镇痉, 方用止痉散, 加至宝丹。脱证: 颅内高压征伴休克者, 辨证根据寒热又分为: 阴脱证, 治以生津救阴, 益气固脱, 方用生脉散(汤)加减。阳脱证, 治以回阳救逆固脱, 方用参附汤加味。

(2) 中医药治疗经验与研究 川芎嗪: 姜桂华等应用川芎嗪治疗百日咳菌液导致兔脑水肿模型, 电镜超微结构川芎嗪组较未治疗组病变明显减轻; 脑水分含量减少, 结果证明, 川芎嗪治疗感染性兔脑水肿疗效明显⁽⁷⁾。陈建良等应用川芎嗪治疗颅脑外伤颅内高压 28 例, 川芎嗪组于治疗 3h 后, CSF 与血浆中血栓素 B₂ (thromboxane B₂, TXB₂) 与前列环素 (prostacyclin, PGI₂) 的代谢产物 6-酮-PGF_{1α} (6-keto-PGF_{1α}) 的比例, 即 T/K 值明显较治疗前降低 ($P < 0.05$), 对照组治疗前后 T/K 值则无明显变化。ICP 在两组治疗前后变化均不明显, 提示川芎嗪能抑制血小板的激活, 纠正

TXB₂ 与 PGI₂ 平衡的失调, 而改善脑微循环与供血, 有利于脑损伤组织的恢复。曹美鸿等应用桃红四物汤或川芎茶调散加减, 治疗 5 例颅脑外伤后经血管造影证实的颅内血肿伴颅内高压征患者(拒绝手术治疗者), 其中 4 例仅加用少量利尿剂, 另 1 例曾加用甘露醇等。5 例均于治疗后 2~5 日症状明显好转, 15 日后下床活动, 12~30 日后症状消失, 复查脑血管造影, 3 例血肿消失, 另 2 例明显缩小, 出院时 4 例视神经乳头水肿消失, 1 例好转。随访 5 例均能生活自理, 情况良好⁽⁸⁾。以上实验研究及临床治疗, 证明川芎嗪等对脑水肿与颅内高压征有明显治疗效果。安宫牛黄丸或清开灵注射液: 笔者应用中药治疗流行性乙型脑炎伴颅内高压征 71 例, 治疗效果较西药治疗的另 3 组为好, 病死率最低⁽⁵⁾, 中医治疗组主要按李聪甫老中医的辨证论治(李老亲临指导), 重证多用安宫牛黄丸、紫金锭等降温与制止惊厥, 因而降低了病死率⁽⁹⁾。岳少杰等应用清开灵注射液治疗百日咳菌液导致兔脑水肿模型, 亦证明可减轻脑水肿并减少脑组织内谷氨酸与细胞内钙的超载。山莨菪碱(654-2): 祝寿河等应用 654-2 治疗暴发性流行性脑脊髓膜炎(流脑)合并脑水肿, 降低病死率至 8.9%。刘一心等应用 654-2 治疗大肠杆菌兔脑膜炎模型, 单用氨苄青霉素治疗 3h 后, 除细菌数目减少, 乳酸脱氢酶升高外, 余值无明显变化, 当同时加用 654-2 治疗 3h 后, CSF 中内毒素从 $3.2 \pm 0.6 \log_{10} \text{IU/ml}$ 降至 $2.1 \pm 0.9 \log_{10} \text{IU/ml}$; 乳酸从 $8.6 \pm 2.0 \text{ mmol/L}$ 降至 $6.5 \pm 1.8 \text{ mmol/L}$; 丙二醛为 $0.31 \pm 0.07 \text{ mmol/L}$, 明显低于菌液组 $0.59 \pm 0.25 \text{ mmol/L}$, 与单用氨苄青霉素组 $0.59 \pm 0.21 \text{ mmol/ml}$ 比较, P 均 < 0.05 , 研究结果提示 654-2 可减轻炎症, 从而减轻脑水肿与颅内高压⁽⁹⁾。岳少杰等应用 654-2 治疗百日咳菌液导致兔脑水肿模型, 结果治疗组脑含水量明显低于未治疗组, 提示 654-2 可减轻感染性脑水肿⁽¹⁰⁾。大蒜: 史载祥等应用大蒜提取物(具有活血化瘀作用)治疗脑梗塞 101 例, 总有效率为 89%, 且疗效优于川芎嗪对照组 ($P < 0.05$), 实验研究证明大蒜素有扩张血管, 改善脑供血与清除自由基等作用, 认为是改善脑缺血性损伤治疗的机制⁽¹¹⁾。此外, 实验研究证实丹参可减轻缺血性脑水肿, 人参皂甙、三七皂甙可改善实验性缺血性脑水肿, 黄芩甙治疗百日咳菌液导致鼠脑水肿模型, 与未治疗组比较减少了脑组织水、钠、铁含量与依文思蓝含量。

活血化瘀中药等治疗实验性脑水肿与临床研究虽已取得上述疗效, 但尚未获得突破性进展。这类药物中绝大多数有扩张血管作用, 是否适用于治疗脑水肿

与颅内高压征,在国际上仍是一个有争议的问题。1986 年笔者参加国际脑微循环会议,报告一组小儿急性脑水肿,其中 11 例有眼底血管痉挛,应用 654-2 治疗,获得较好效果⁽⁴⁾。Langfitt TW 与 Cervos-Navarro J 等国际脑水肿专家提出异议,认为脑水肿已有颅内容积增大,不宜再用扩血管药物。笔者则辩论认为当有血管痉挛者,以脑缺血为主要矛盾,不应单凭颅内容积大小决定治疗原则,而且缺血缺氧可加重脑水肿与损伤,是脑损伤的主要原因,改善脑缺血则可改善脑水肿,当时未取得一致意见。近 3 年来有一些报道支持应用扩血管药物治疗某些脑水肿。有人发现颅脑外伤患者 21 例,测定其脑血流量(CBF),结果 54% CBF 减少,另 46% CBF 增加,该作者提出若应用过度通气治疗(是目前欧美很多医院作为常规治疗用以减少颅内容积的方法)使脑血管收缩,可加重已有脑缺血⁽¹²⁾。1995 年第 10 届欧洲神经外科学大会,又有人提出,过度通气治疗虽可使血管收缩减少颅内容积,但可加重脑缺血缺氧性损伤⁽¹³⁾,这些研究提示脑水肿与颅内高压在某些情况下是扩血管药,或调整血管舒缩药物的适应症。

(3) 中药的钙通道阻滞作用与清除氧自由基作用钙通道阻滞作用的研究⁽¹⁴⁾:近年来,对脑水肿的研究认为细胞内钙超载是神经元死亡的主要原因。中国与日本学者研究发现以下中药有钙通道阻滞作用:川芎、藜本、海金沙、当归、桃仁、红花、丹参、赤芍、丹皮、三棱、紫草、羌活、独活、千年健、白芷、柴胡、前胡、薤白、乌药、五味子、苦参、大枣、灵芝、附子、菟丝子等;另一实验研究报道有粉防己碱、蝙蝠葛碱、丹参酮、前胡素 E、三七总甙及正丁醇提取物、右旋紫堇定、八厘麻毒素、654-2,柯南次碱、钩藤、陈皮甙、小蘖胺等。日本学者发现钙通道作用较强者有 20 种:前胡、黄芩、黄柏、儿茶、茵陈、乌梅、罗芙木、藿香、菊花、大黄、泽泻、肉豆蔻、金钱草、牛蒡子、青皮、补骨脂等。中药抗氧自由基作用⁽¹⁵⁾:一般认为氧自由基损伤是脑水肿发生的重要因素。中药抗氧自由基损伤的药物有:红参、首乌、三七、丹参、黄芪、白术、茯苓、黄精、麦冬、补骨脂、菟丝子、枸杞子、五加皮、女贞子、仙灵脾等,红参、生地有清除氧自由基与羟自由基作用,熟地、丹皮、山萸肉、肉桂有较强的抑制丙二醛生成作用,山药、泽泻有清除氧自由基降低脂质过氧化作用,珍珠具有抑制氧自由基反应,清除氧自由基作用,绞股蓝总甙使心肌丙二醛含量降低,当归在体外实验研究显示对人超氧化物歧化酶有明显激活作用。

脑水肿与颅内高压征目前仍以西医药治疗为主,

除一般疗法外抗脑水肿第一线制剂有甘露醇、速尿、地塞米松、甘油或速尿加白蛋白等,保持患儿在轻度脱水状态下,进行补与脱的液体疗法。中药川芎、654-2、丹参、大蒜素、安宫牛黄丸等在实验室和/或临床研究已证明对脑水肿和/或颅内高压有较好的治疗效果。药理学研究也证明数十种中药有钙通道阻滞作用与清除氧自由基作用,以上中药是今后探索治疗脑水肿与颅内高压征的新途径。

参 考 文 献

1. Ito U, Baethmann A, Hossmann A-K, et al. Brain Edema IX Springer-Verlag Wien. New York 1994: 84, 289, 293, 403, 528.
2. Avezaat C. J. J., Eijndhoven J. H. M. van, Maas A. I. R., et al. Intracranial Pressure VII Springer-Verlag Berlin 1993: 581—588.
3. 韩哲生,曹美鸿,虞佩兰. 颅内压与颅内压增高. 甘肃科学技术出版社, 1993: 50-63, 237—295.
4. Yu PL, YaYJ, Yin J, et al. Bacterial infection complicated with brain edema in children in J. Cervos-Navarro Stroke and Microcirculation. Raven Press, New York 1987: 347—349.
5. 虞佩兰,杨文奎,杨泽源,等. 长沙市流行性乙型脑炎 372 例的分析. 人民保健 1959; 1 (6): 501—504.
6. 湖南医学院第一附属医院儿科教研组编. 小儿感染性休克. 第 1 版. 长沙:湖南人民出版社, 1976: 100—119.
7. 姜桂华,虞佩兰,杨于嘉,等. 川芎嗪对家兔实验性脑水肿的影响. 中西医结合杂志 1988; 8 (基础理论研究特集): 20—21.
8. 曹美鸿,刘运生,唐宜良. 中西医结合非手术治疗颅内血肿. 新医药学杂志 1978; (10): 23—25.
9. 刘一心,虞佩兰,李泳芳,等. 山莨菪碱对大肠杆菌脑膜炎兔脑脊液的影响. 中华儿科杂志 1992; 30 (2): 118—120.
10. 岳少杰,虞佩兰,杨于嘉,等. 654—2 对实验性脑水肿的保护作用. 湖南医科大学学报 1995; 20 (2): 113—115.
11. 史载祥,杜金行整理. 血瘀证综合研究国际会议暨第四届全国活血化瘀研究学术会议纪要. 中国中西医结合杂志 1995; 15 (12): 755—757.
12. Meixensberger J, Brawanski A, Danhauser-Leistner I, et al. Is there a risk to induce ischemia by hyperventilation therapy? in Avezaat C. J. J. et al Intracranial Pressure VII. Springer-Verlag, Berlin 1993: 589—591.
13. 周辅良. 第十届欧洲神经外科大会概要. 临床神经外科学 1995; 3 (4): 242—245.
14. 高贤君. 中草药钙通道阻滞剂的研究与展望. 中西医结合杂志 1990; 10 (7): 447—448.
15. 许沛虎,赵敬华,李世旭. 中医药研究中有关自由基研究近况. 中国中西医结合杂志 1995; 15 (3): 185—188.

(收稿: 1996—03—06 修回: 1996—12—25)