

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.08.012
文章编号: 1005-8982 (2018) 08-0057-05

天麻钩藤饮治疗轻型颅脑损伤患者的疗效研究*

张昕

(浙江省中医院 神经外科, 浙江 杭州 310006)

摘要:目的 探讨天麻钩藤饮对轻型颅脑损伤患者临床疗效的影响。**方法** 前瞻性收集 2016 年 1 月—2017 年 1 月该院收治的轻型创伤性脑损伤 (mTBI) 患者 36 例, 分为观察组和对照组。观察组给予天麻钩藤饮治疗和常规治疗, 对照组仅给予常规治疗。观察两组患者第二代脑震荡估量评分表 (SCAT-2) 评分和基于血氧饱和度的功能磁共振成像显像结果。**结果** 两组患者入院时定位能力、瞬时记忆、标准化脑震荡评分量表 (SAC) 总分、SCAT-2 总分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 2 个月时与对照组比较, 观察组定位能力评分、瞬时记忆评分、SAC 总分和 SCAT-2 总分提高 ($P < 0.05$)。2 个月后观察组患者低频振幅 (ALFF) 值升高脑区主要位于双侧中央后回区域; 观察组患者 ALFF 值降低脑区主要位于上颞叶、下颞叶、旁海马区和梭状回面孔区。在解剖自动贴标模版脑区层面, 2 个月后观察组患者 ALFF 值升高脑区主要位于右边额下回盖部、三角部、右边中央沟盖、左脑岛、右边中扣带回、左中央后回、右楔前叶、左侧颞横回、左上颞叶区域; 观察组患者 ALFF 值降低脑区主要位于左右嗅球、左右旁海马区、右杏仁核、左右距状回及右侧豆状核。**结论** 天麻钩藤饮可以提高 SCAT-2 评分, 提升肢体协调和平衡能力, 改善记忆力、头痛、眩晕及一些不稳定的情绪。

关键词: 天麻钩藤饮; 轻型颅脑损伤; 核磁共振成像

中图分类号: R244.1

文献标识码: A

Effect of Tianma Gouteng Decoction on clinical efficacy in patients with mild traumatic brain injury*

Xin Zhang

(Department of Neurosurgery, Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310006, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of Tianma Gouteng Decoction on the clinical efficacy in patients with mild traumatic brain injury (mTBI). **Methods** From January 2016 to January 2017, 36 patients with mTBI were prospectively collected in our hospital. The patients were randomly divided into observation group and control group. The patients in both groups received conventional treatment, and the observation group was given Tianma Gouteng Decoction. The Sport Concussion Assessment Tool 2 (SCAT-2) score and BOLD-fMRI imaging of the two groups were observed. **Results** There was no significant difference in orientation ability, instant memory, SAC total score or SCAT-2 total score on admission between the two groups ($P > 0.05$). Two months after treatment, when compared with the control group, the patients in the observation group got higher scores of orientation ability and instant memory, SAC total score and SCAT-2 total score ($P < 0.05$). Two months after admission, the patients in the observation group got higher ALFF values in bilateral postcentral gyri; and lower ALFF in superior temporal lobe, inferior temporal lobe, parahippocampal gyrus, and fusiform gyrus. In the anatomical automatic labeling

收稿日期: 2016-10-17

* 基金项目: 浙江省中管局科研基金 (No: 2016ZA059)

template brain region level, at two months after admission, the patients in the observation group had significantly higher ALFF in the operculum and pars triangularis of the right inferior frontal gyrus, operculum of the right central sulcus, left insula, right median- and para-cingulate gyrus, left postcentral gyrus, right precuneus, left Heschl's gyrus, and left superior temporal lobe; while the decreased ALFF brain areas were located in olfactory bulbs, bilateral parahippocampal areas, right amygdala, bilateral calcarine gyri and right lenticular nucleus. **Conclusions** Tianma Gouteng Decoction can significantly increase SCAT-2 score, reduce stress, improve coordination and balance ability, and improve memory loss, headache, dizziness, and emotional instability in mTBI patients.

Keywords: Tianma Gouteng Decoction; mild traumatic brain injury; magnetic resonance imaging

40% ~ 53% 轻型创伤性脑损伤 (mild traumatic brain injury, mTBI) 存在不同程度的脑震荡症状, 包括头晕、头痛、心理行为异常等^[1-2]。基于血氧饱和度的功能磁共振成像 (blood oxygenation level dependent functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI) 技术通过低频振幅 (amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF) 数据分析方法, 可以有效、客观地分析脑创伤患者认知等功能变化情况^[3-6]。天麻钩藤饮有治疗头痛眩晕、平肝息风的药效, 本实验拟通过 BOLD-fMRI 技术分析天麻钩藤饮对 mTBI 患者的治疗价值, 研究天麻钩藤饮对 mTBI 患者的治疗机制及作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月 -2017 年 1 月在浙江省中医院诊治的 mTBI 患者 36 例, 平均分为观察组和对照组。观察组男性 11 例, 女性 7 例; 年龄 18 ~ 50 岁, 平均 (35.38 ± 4.27) 岁; 体重指数 (23.82 ± 3.18) kg/m²; 病程 (3.27 ± 1.22) d; 其中, 高血压 2 例, 糖尿病 1 例, 高脂血症 3 例。对照组男性 10 例, 女性 8 例; 年龄 18 ~ 48 岁, 平均 (35.12 ± 3.88) 岁; 体重指数 (23.65 ± 3.36) kg/m²; 病程 (3.41 ± 1.08) d; 其中, 高血压 1 例, 糖尿病 2 例, 高脂血症 1 例。本研究通过本院伦理委员会批准。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 ①创伤至入院时间 <7 d; ②头颅 CT 平扫正常; ③合并脑震荡典型表现, 如意识障碍、逆行性和/或顺行性遗忘等临床症状; ④年龄 18 ~ 50 岁; ⑤同意参与本研究并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 ①有脑梗死、脑卒中等重大颅内病变病史; ② CT 或 MRI 头颅平扫出现异常; ③不能配合完成 MRI 检查; ④药物过敏等导致实验终止; ⑤合并其他脏器外伤; ⑥既往有心肌梗死等重大心血

管疾病; ⑦肝、肾等脏器功能不全; ⑧病情恶化, 如颅内大量出血等, 需要中转手术治疗; ⑨不能配合完成本研究。

1.3 方法

两组患者给予脑神经保护药、预防感染、卧床休息等常规对症支持治疗, 观察组在此基础上给予天麻钩藤饮治疗 (成都九芝堂金鼎药业有限公司, 规格 5 g/袋, 国药准字: Z51021084), 5 g/次, 3 次/d, 持续 2 个月。

1.4 观察指标

1.4.1 第二代脑震荡估量评分表 (the sport concussion assessment tool 2, SCAT-2) SCAT-2 包括症状评分、体征评分、格拉斯哥昏迷评分 (glasgow coma scale, GCS)、平衡能力、协调能力、定位能力、瞬时记忆、注意力、延迟回忆力、标准化脑震荡评分量表 (sport concussion assessment, SAC) 总分、SCAT-2 总分。

1.4.2 BOLD-fMRI 显像 GE Signa Excite 3.0T MRI 扫描系统, 8 通道头部线圈, 梯度场强 40 mT/m, 切换率 150 mT/m.s。患者取仰卧位, 采用梯度回波/平面回波成像 (TR/TE3 000/35 ms, NEX1, FOV 240 mm × 240 mm, 反转角 90°, 层厚 3.0 mm, 层间距 0 mm, 扫描时间 324 s, 采集 108 个时相, 前 24 s 扫描数据去除)。处理步骤包括: 可视化、时间配准、头动校正、生理噪音校正、结构功能配准、标准化和时空间滤波。扫描完成后, 使用 ADW 4.3 版本的 Functional 功能对数据进行处理, 计算相应部位的 ALFF 值。ALFF 值计算方法: ①每个体素去除线性漂移后的时间序列经过 0.01 ~ 0.10 Hz 带通滤波器; ②将滤波结果进行快速傅立叶变化后得到功率谱; ③将功率谱开方; ④计算 0.01 ~ 0.10 Hz 的功率谱, 其平均数即为 ALFF; ⑤将 ALFF 除以全脑所有体素的平均 ALFF, 即得到标准化的 ALFF。

1.4.3 应激反应 C-反应蛋白 (C reactive protein, CRP)、应激激素血管紧张素 (angiotensin II,

Ang II)。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 用 t 检验, 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 SCAT-2 评分比较

两组患者入院时症状评分、体征评分、GCS 评分、平衡能力、协调能力、定位能力、瞬时记忆、注意力、延迟回忆力、SAC 总分、SCAT-2 总分比较, 经 t 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 2 个月, 两组患者定位能力、瞬时记忆、SAC 总分、SCAT-2 总分比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组较高。见表 1。

2.2 两组患者应激反应比较

两组患者入院时 Ang II、CRP 水平比较, 经 t 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 2 个月, 两组患者 Ang II、CRP 水平比较, 经 t 检验, 差异有统

计学意义 ($P < 0.05$), 观察组 Ang II、CRP 水平降低。见表 2。

2.3 两组患者 BOLD-fMRI 显像结果比较

2 个月后观察组患者 ALFF 值升高脑区主要位于双侧中央后回区域, 这可能与天麻钩藤治疗在一定程度上恢复患者肢体协调及平衡能力有关; 观察组患者 ALFF 值降低脑区主要位于上颞叶、下颞叶、旁海马区和梭状回 (fusiform gyrus, FFA) 面孔区, 揭示天麻钩藤可一定程度上缓解 mTBI 患者的记忆力下降、眩晕及不稳定情绪。见图 1。

2.4 两组解剖自动贴标脑区平均 ALFF 值比较

在解剖自动贴标 (anatomical automatic labeling, AAL) 模版脑区层面, 2 个月后观察组患者 ALFF 值升高脑区主要位于右侧额下回盖部 (inferior frontal gyrus opercular, IFGoperc)、右侧三角部 (inferior frontal gyrus triangular, IFGtriang)、右侧中央沟盖 (rolandic operculum, ROL)、左侧脑岛 (Insula, INS)、右侧中扣带回 (median-and para-cingulate gyrus, MCC)、左侧中央后回 (postcentral gyrus, PoCG)、右侧楔前

表 1 两组患者 SCAT-2 评分比较 ($n=18$, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	症状评分		体征评分		GCS 评分		平衡能力	
	入院时	治疗后 2 个月	入院时	治疗后 2 个月	入院时	治疗后 2 个月	入院时	治疗后 2 个月
观察组	12.49 \pm 2.07	17.42 \pm 2.81	0.88 \pm 0.36	1.68 \pm 0.33	14.31 \pm 0.55	14.77 \pm 0.14	19.61 \pm 3.24	25.09 \pm 2.48
对照组	12.63 \pm 2.52	16.69 \pm 2.41	0.92 \pm 0.31	1.63 \pm 0.33	14.72 \pm 1.22	14.72 \pm 1.22	19.48 \pm 2.88	24.23 \pm 3.50
t 值	0.182	0.842	0.357	0.471	1.300	0.601	0.127	0.854
P 值	0.857	0.413	0.723	0.646	0.202	0.553	0.900	0.421

组别	协调能力		定位能力		瞬时记忆		注意力	
	入院时	治疗后 2 个月	入院时	治疗后 2 个月	入院时	治疗后 2 个月	入院时	治疗后 2 个月
观察组	0.54 \pm 0.25	0.71 \pm 0.18	3.66 \pm 0.67	4.65 \pm 0.27	11.43 \pm 1.93	14.67 \pm 0.26	3.43 \pm 0.86	4.52 \pm 0.34
对照组	0.51 \pm 0.23	0.67 \pm 0.20	3.57 \pm 0.61	4.35 \pm 0.53	11.46 \pm 1.88	14.34 \pm 0.31	3.49 \pm 0.78	4.29 \pm 0.54
t 值	0.375	0.603	0.421	2.092	0.047	2.744	0.219	1.516
P 值	0.710	0.550	0.676	0.024	0.963	0.009	0.828	0.148

组别	延迟回忆力		SAC 总分		SCAT-2 总分	
	入院时	治疗后 2 个月	入院时	治疗后 2 个月	入院时	治疗后 2 个月
观察组	3.11 \pm 0.89	4.08 \pm 0.63	21.62 \pm 2.11	27.87 \pm 0.68	69.46 \pm 5.34	87.54 \pm 3.07
对照组	3.18 \pm 0.81	3.90 \pm 0.45	21.48 \pm 2.65	26.88 \pm 0.88	68.38 \pm 7.12	84.85 \pm 2.87
t 值	0.247	0.991	0.175	3.774	0.515	2.723
P 值	0.807	0.337	0.862	0.000	0.610	0.011

叶 (Precuneus, PCUN)、左侧颞横回 (heschl gyrus, HES)、左侧上颞叶 (superior temporal gyrus, STG) 区域, 表明天麻钩藤可提升 mTBI 患者的肢体协调和平衡能力; 观察组患者 ALFF 值降低脑区主要位于左右嗅球 (Olfactory, OLF)、左右旁海马区 (parahippocampal gyrus, PHG)、右杏仁核 (Amygdala, AMYG)、左右距状回 (Calcarine, CAL) 及右侧豆状核 (lenticular nucleus pallidum, PAL), 揭示天麻钩藤可以缓解 mTBI 患者的记忆力下降、头痛、眩晕及不稳定情绪。见图 2。

表 2 两组患者应激反应比较 (n=18, $\bar{x} \pm s$)

组别	Ang II / (pg/ml)		CRP / (mg/L)	
	入院时	治疗后 2 个月	入院时	治疗后 2 个月
观察组	42.61 ± 9.29	17.48 ± 8.32	8.52 ± 2.72	4.01 ± 1.22
对照组	40.65 ± 9.77	23.28 ± 7.12	8.71 ± 2.81	4.81 ± 1.05
t 值	0.617	2.247	0.206	2.109
P 值	0.541	0.031	0.838	0.042

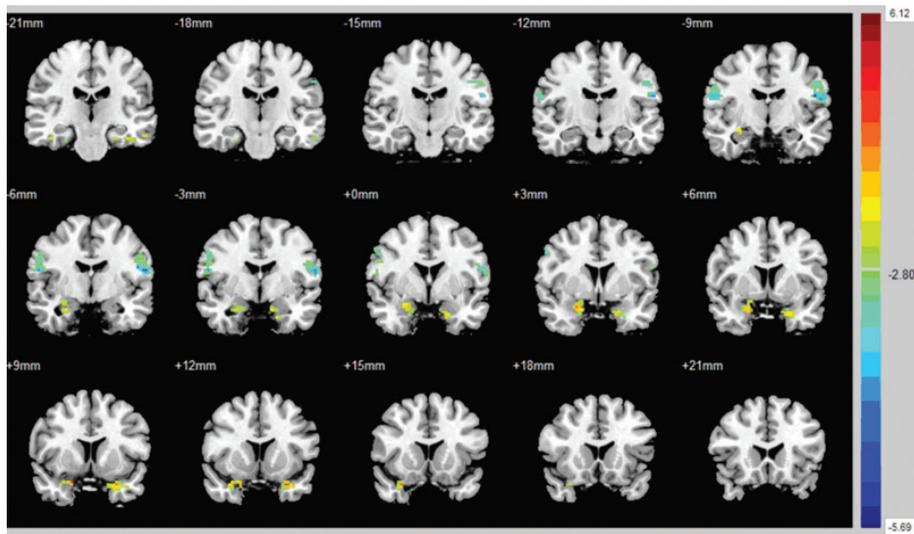


图 1 观察组 ALFF 改变区域

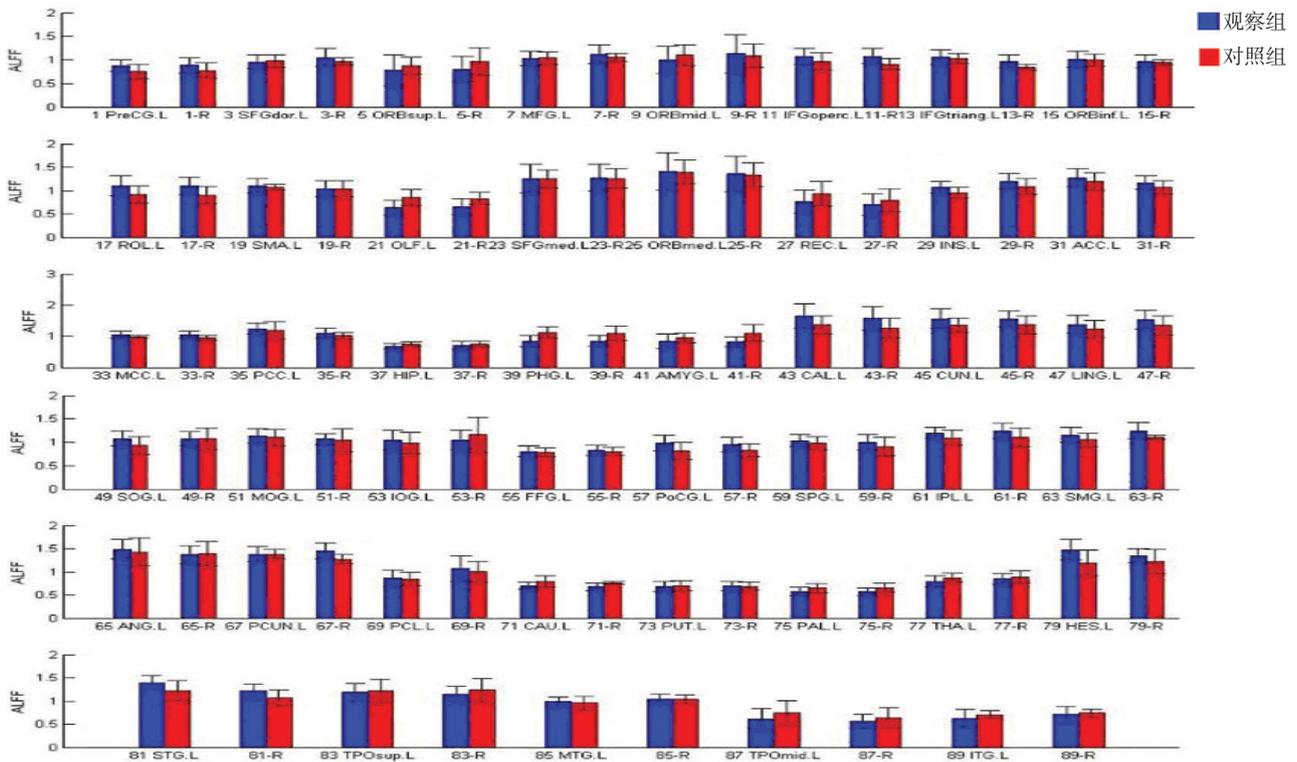


图 2 治疗后 2 个月两组患者不同脑区域 ALFF 值比较

3 讨论

因交通、建筑行业的高速发展,意外事故、自然灾害等层出不穷,mTBI是极为常见的创伤。报道称,脑外伤发生率约为45/10万^[7],预计全世界每年有6000万人次发生颅脑损伤,其中>80%为mTBI。但mTBI一般辅助检查阳性率低,且对患者神经功能可造成一定影响,例如头痛、记忆力减退、性格改变等^[8-10],因此引起广泛关注。天麻钩藤饮颗粒是一种中成药,对头痛、眩晕、失眠多梦、口苦面红、舌红苔黄、脉弦或数具有一定疗效,临床常用于治疗内耳性眩晕等。杨茂伟^[11]研究显示,天麻钩藤饮加减治疗可以促进缺血性脑卒中神经功能的恢复。但天麻钩藤饮对mTBI患者的临床疗效尚不清楚,本研究通过BOLD-fMRI等技术,评估治疗后mTBI患者变化水平,为临床提供较为客观的数据。本研究结果表明,与常规治疗相比,常规治疗联合天麻钩藤饮可以提高治疗后SAC总分、SCAT-2总分、定位能力、瞬时记忆,降低Ang II、CRP应激反应,提高双侧中央后回区域ALFF值,降低上颞叶、下颞叶、旁海马区和FFA面孔区ALFF值;在AAL模版脑区层面,提高右侧额下回盖部、三角部、右侧ROL、左侧脑岛、右侧中扣带回、左侧中央后回、右侧楔前叶、左侧HES、左侧上颞叶区域ALFF值,降低左右嗅球、左右旁海马区、右侧杏仁核、左右距状回及右侧PAL的ALFF值。静息状态下灰质的低频振荡信号振幅ALFF高于白质,ALFF可以反映大脑局部静息状态的活跃度。ALFF来源于局部的自发性神经元活动,越来越多学者开始使用ALFF来反映大脑活跃水平^[12-13]。mTBI的中医证型多为气滞血瘀型,其次为痰瘀交阻、血瘀气虚、瘀阻清窍和肝肾亏虚型。mTBI急性期主要表现为气滞血瘀。天麻钩藤饮为中医方剂名,为治风剂,具有平肝熄风,清热活血,补益肝肾之功效^[14-16]。因此天麻钩藤饮治疗mTBI疗效较好。结合本研究表明,天麻钩藤饮可以提高SCAT-2评分,降低应激反应,提升肢体协调能力,提高记忆力,改善头晕、头痛等症状。

参考文献:

- [1] POPESCU M, HUGHES J D, POPESCU E A, et al. Activation of dominant hemisphere association cortex during naming as a function of cognitive performance in mild traumatic brain injury: Insights into mechanisms of lexical access[J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 15(12): 741-752.
- [2] OEHR L, ANDERSON J. Diffusion-Tensor Imaging Findings and Cognitive Function Following Hospitalized Mixed-Mechanism Mild Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2017, 12(6): 778-783.
- [3] OYA H, HOWARD M A, MAGNOTTA V A, et al. Mapping effective connectivity in the human brain with concurrent intracranial electrical stimulation and BOLD-fMRI[J]. *J Neurosci Methods*, 2017, 277(32): 101-112.
- [4] IP I B, BERRINGTON A, HESS A T, et al. Combined fMRI-MRS acquires simultaneous glutamate and BOLD-fMRI signals in the human brain[J]. *Neuroimage*, 2017, 155(12): 113-119.
- [5] BOUSSIDA S, TRAORE A S, DURIF F. Mapping of the brain hemodynamic responses to sensorimotor stimulation in a rodent model: A BOLD fMRI study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): 6512-6518.
- [6] BELAICH R, BOUJRAF S, BENZAGMOUT M, et al. Implications of oxidative stress in the brain plasticity originated by fasting: a BOLD-fMRI study[J]. *Nutr Neurosci*, 2017, 20(9): 505-512.
- [7] EL-MENYAR A, MEKKODATHIL A, AL-THANI H, et al. Incidence, Demographics and Outcome of Traumatic Brain Injury in The Middle East: A Systematic Review[J]. *World Neurosurg*, 2017, 23(12): 4682-4689.
- [8] BARATZ-GOLDSTEIN R, DESELM S H, HEIM L R, et al. Thioredoxin-Mimetic-Peptides Protect Cognitive Function after Mild Traumatic Brain Injury (mTBI)[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): 7064-7069.
- [9] ZHAO J, HUYNH J, HYLIN M J, et al. Mild Traumatic Brain Injury Reduces Spine Density of Projection Neurons in the Medial Prefrontal Cortex and Impairs Extinction of Contextual Fear Memory[J]. *J Neurotrauma*, 2017, 8(4): 653-659.
- [10] WAMMES J D, GOOD T J, FERNANDES M A. Autobiographical and episodic memory deficits in mild traumatic brain injury[J]. *Brain Cogn*, 2017, 111(12): 112-126.
- [11] 杨茂伟. 中西医结合治疗缺血性脑卒中疗效观察[J]. *实用中医药杂志*, 2017, 33(05): 529-530.
- [12] GOLESTANI A M, WEI L L, CHEN J J. Quantitative mapping of cerebrovascular reactivity using resting-state BOLD fMRI: Validation in healthy adults[J]. *Neuroimage*, 2016, 138(12): 147-163.
- [13] ZOU Q, YUAN B K, GU H, et al. Detecting static and dynamic differences between eyes-closed and eyes-open resting states using ASL and BOLD fMRI[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): 757-763.
- [14] 王军红. 补阳还五汤联合天麻钩藤饮治疗脑梗死的效果观察[J]. *河南医学研究*, 2016, 25(07): 1271-1272.
- [15] 王艳旭,李世举,王芳,等. 天麻钩藤饮对风阳上扰型急性脑梗死患者血脂、CAT水平的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(09): 139-142.
- [16] 王艳旭,李世举,梁晖,等. 天麻钩藤饮治疗风阳上扰型急性脑梗死氧化应激机制临床研究[J]. *山东中医药大学学报*, 2016, 40(02): 140-142.

(童颖丹 编辑)