

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.18.030

醒脑静联合纳洛酮对急性脑出血伴意识障碍患者神经功能、炎症因子和氧化应激的影响 *

吴振旺¹ 崔红宙² 朱冠能¹ 孙刚¹ 吴文辉¹

(1 皖南医学院附属黄山医院急诊科 安徽 黄山 245000; 2 山西医科大学第一医院急诊科 山西 太原 030001)

摘要 目的:探讨纳洛酮联合醒脑静对急性脑出血(ACH)伴意识障碍患者神经功能、炎症因子和氧化应激的影响。**方法:**选取 2017 年 2 月~2019 年 12 月期间我院收治的 95 例 ACH 伴意识障碍患者,按照随机数字表法将上述患者分为对照组(n=47)和研究组(n=48),对照组患者予以纳洛酮治疗,研究组则在对照组的基础上联合醒脑静治疗,比较两组患者疗效、神经功能、炎症因子和氧化应激指标,记录两组不良反应发生情况。**结果:**研究组治疗 10 d 后的临床总有效率为 91.67%(44/48),高于对照组的 74.47%(35/47)($P<0.05$)。两组治疗 10 d 后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,白介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)以及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、丙二醛(MDA)水平均较治疗前下降,且研究组低于对照组($P<0.05$)。两组治疗 10 d 后超氧化物歧化酶(SOD)水平均较治疗前升高,且研究组高于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率对比未见统计学差异($P>0.05$)。**结论:**醒脑静联合纳洛酮治疗 ACH 伴意识障碍患者,疗效显著,可有效改善患者神经功能、炎症因子和氧化应激,且安全性较好。

关键词:醒脑静;纳洛酮;急性脑出血;意识障碍;神经功能;炎症因子;氧化应激

中图分类号:R743.34 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)18-3538-04

Effects of Xingnaojing Combined with Naloxone on Nervous Function, Inflammatory Factors and Oxidative Stress in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage and Disturbance of Consciousness*

WU Zhen-wang¹, CUI Hong-zhou², ZHU Guan-neng¹, SUN Gang¹, WU Wen-hui¹

(1 Department of Emergency, Huangshan Hospital Affiliated to Wannan Medical College, Huangshan, Anhui, 245000, China;

2 Department of Emergency, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi, 030001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of Xingnaojing combined with naloxone on inflammatory factors, nervous function and oxidative stress in patients with acute cerebral hemorrhage (ACH) and disturbance of consciousness. **Methods:** 95 cases of patients with ACH and disturbance of consciousness who were admitted to our hospital from February 2017 to December 2019 were selected, patients were divided into control group (n=47) and study group (n=48) according to the method of random number table. The control group was treated with naloxone, while the study group was treated with Xingnaojing on the basis of the control group. The curative effect, neurological function, inflammatory factors and oxidative stress of the two groups were compared, and the adverse reaction of the two groups were recorded. **Results:** The total clinical effective rate of the study group at 10 d after treatment was 91.67% (44 / 48), which was higher than 74.47% (35/47) of the control group ($P<0.05$). 10 d after treatment, the national institutes of health stroke scale (NIHSS) score, levels of interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and malondialdehyde (MDA) in the two groups were lower than those before treatment, and the study group was lower than the control group ($P<0.05$). The level of superoxide dismutase (SOD) in the two groups increased at 10d after treatment, and the study group was higher than the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups($P>0.05$). **Conclusion:** Xingnaojing combined with naloxone is effective in the treatment of ACH patients and disturbance of consciousness. It can effectively improve the neurological function, inflammatory factors and oxidative stress, and which has a good safety.

Key words: Xingnaojing; Naloxone; Acute cerebral hemorrhage; Disturbance of consciousness; Neurological function; Inflammatory factors; Oxidative stress

Chinese Library Classification(CLC):R743.34 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)18-3538-04

前言

急性脑出血(ACH)是发生于脑实质内的一种急性出血现象^[1]。该病的发病群体多集中于中老年人,且男性比例高于女性

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81172544)

作者简介:吴振旺(1985-),男,硕士,主治医师,研究方向:急诊危重病的救治, E-mail: wzw19851128@163.com

(收稿日期:2021-02-27 接受日期:2021-03-22)

比例,若未能予以及时治疗,可引发猝死,给患者生命安全带来严重影响^[2-3]。ACH 多伴有意识障碍,此时病情危重,应积极采取急救措施以降低病死率^[4,5]。现临床有关 ACH 伴意识障碍的治疗方案尚未完全统一,多以阻止疾病进展、降低颅内压等对症治疗为主^[6,7]。纳洛酮为吗啡受体拮抗剂,常用于抢救休克、脑卒中及心肺停止等急症^[8]。但近年来不少研究证实单一的纳洛酮治疗,起效较慢、神经功能恢复缓慢,治疗效果难以达到理想预期^[9]。醒脑静是安宫牛黄丸的水提物制剂,对各种病因引起的意识障碍以及高热等具有显著疗效^[10]。本研究通过对我院收治的部分 ACH 伴意识障碍患者给予醒脑静联合纳洛酮治疗,疗效明显,整理如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 2 月~2019 年 12 月期间我院收治的 95 例 ACH 伴意识障碍患者,纳入标准:(1)诊断标准参考《中国脑血管病指南制定方法及应用》^[11];(2)脑出血量 <30 mL,发病时间 <15 h;(3)患者家属知情本研究且签署同意书;(4)格拉斯哥昏迷评分(GCS)为 4~10 分^[12]。排除标准:(1)对本次研究用药过敏者;(2)合并严重心血管疾病者;(3)依从性差,无法配合本次研究者;(4)妊娠或哺乳期妇女;(5)外伤性脑出血者;(6)合并急慢性感染、免疫缺陷者;(7)发病前存在神经功能障碍者。根据随机数字表法随机分为对照组(n=47)和研究组(n=48),其中研究组男 29 例,女 19 例,年龄 37~69 岁,平均(51.16±5.28)岁;基底节出血 26 例,丘脑出血 22 例;平均 GCS(7.51±0.69)分;平均发病时间(8.74±0.73)h;平均脑出血量(22.64±3.97)mL。对照组男 26 例,女 21 例,年龄 40~68 岁,平均(51.92±4.36)岁;基底节出血 25 例,丘脑出血 22 例;平均 GCS(7.26±0.74)分;平均发病时间(8.91±0.82)h;平均脑出血量(21.92±4.58)mL。两组一般资料对比无差异($P>0.05$),具有可比性。本研究已获取我院伦理学委员会批准进行。

1.2 方法

两组均给予纠正水、电解质及酸碱紊乱,降颅压,监测生命体征,营养神经等常规基础处理。同时保持患者呼吸顺畅、安静

休息。在此基础上,对照组患者予以纳洛酮(国药准字 H20059406,北京市永康药业有限公司,规格:1 mL:1 mg)治疗,将 2.4 mg 纳洛酮溶于 100 mL 的生理盐水中,静脉滴注,2 次/d。研究组在对照组的基础上联合醒脑静(国药准字 Z53021638,大理药业股份有限公司,规格:5 mL)治疗,将 20 mL 醒脑静溶于 100 mL 的生理盐水中,静脉滴注,2 次/d。两组均治疗 10 d。

1.3 观察指标

(1)记录两组治疗 10 d 后的临床疗效。疗效判定标准如下:治愈:GCS 较治疗前增加超过 6 分,意识恢复清醒,头颅 CT 复查未见血肿灶,肌力正常。显效:意识、肌力基本恢复,GCS 较治疗前增加 4~6 分,头颅 CT 复查显示血肿灶基本吸收。有效:GCS 较治疗前增加 2~3 分,意识、肌力有所改善,头颅 CT 复查显示血肿部分吸收。无效:GCS 较治疗前增加 <2 分,意识、肌力无变化甚至病势加重,头颅 CT 复查显示血肿未吸收。总有效率=治愈率+显效率+有效率^[13]。(2)记录两组不良反应发生情况。(3)于治疗前、治疗 10 d 后采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[14]评分评价患者神经功能。其中 NIHSS 评分包括语言障碍、四肢运动、视野、感觉、意识水平指令、意识水平提问、肢体障碍等项目,总分 42 分,分数越高,神经损伤越严重。(4)于治疗前、治疗 10 d 后抽取患者清晨空腹静脉血 5 mL,经常规离心处理分离上清液待测。参考试剂盒(北京普天同创生物科技有限公司)说明书步骤,采用硫代巴比妥酸法检测丙二醛(MDA),采用酶联免疫吸附法检测 C 反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)以及肿瘤坏死因子- α (TNF- α),采用黄嘌呤氧化酶法检测超氧歧化酶(SOD)。

1.4 统计学方法

数据分析软件为 SPSS 23.0,计数资料以例数(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以均数±标准差表示,采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较

研究组治疗 10 d 后的临床总有效率高于对照组($P<0.05$);详见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 [例(%)]

Table 1 Comparison of clinical effects between the two groups [n(%)]

Groups	Cure	Effective	Valid	Invalid	Total effective rate
Control group(n=47)	8(17.02)	16(34.04)	11(23.40)	12(25.53)	35(74.47)
Study group(n=48)	12(25.00)	22(45.83)	10(20.83)	4(8.33)	44(91.67)
χ^2					5.015
P					0.025

2.2 两组神经功能比较

对照组治疗前 NIHSS 评分为(29.61±4.52)分,治疗 10 d 后评分为(16.49±3.85)分;研究组治疗前 NIHSS 评分为(29.13±3.86)分,治疗 10 d 后评分为(10.47±2.68)分;两组治疗 10 d 后 NIHSS 评分均较治疗前下降($t=15.149, 27.511, P=0.000, 0.000$),且研究组低于对照组($t=8.861, P=0.000$)。

2.3 炎症因子比较

两组治疗前 IL-6、CRP、TNF- α 比较无差异($P>0.05$);两组治疗 10 d 后 IL-6、CRP、TNF- α 均较治疗前下降,且研究组低于对照组($P<0.05$);详见表 2。

2.4 两组氧化应激指标比较

两组治疗前血清 MDA、SOD 水平比较无差异($P>0.05$);

两组治疗 10 d 后 MDA 较治疗前降低, 且研究组低于对照组 ($P<0.05$); 详见表 3。
($P<0.05$); SOD 水平较治疗前升高, 且研究组高于对照组

表 2 两组炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of inflammatory factors between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	IL-6(ng/L)		CRP(ng/L)		TNF- α (μ g/L)	
	Before treatment	10 d after treatment	Before treatment	10 d after treatment	Before treatment	10 d after treatment
Control group(n=47)	36.58 $\pm$ 4.19	25.27 $\pm$ 3.43 ^a	38.95 $\pm$ 4.96	30.36 $\pm$ 4.83 ^a	29.31 $\pm$ 3.72	22.72 $\pm$ 2.69 ^a
Study group(n=48)	36.13 $\pm$ 5.25	14.26 $\pm$ 3.52 ^a	38.79 $\pm$ 5.03	21.16 $\pm$ 4.97 ^a	28.84 $\pm$ 3.60	15.63 $\pm$ 3.21 ^a
t	0.461	15.436	0.156	12.891	0.626	10.736
P	0.646	0.000	0.876	0.000	0.533	0.000

Note: compared with before treatment, ^a $P<0.05$.

表 3 两组氧化应激指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of oxidative stress indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	MDA(mmol/L)		SOD(U/mL)	
	Before treatment	10 d after treatment	Before treatment	10 d after treatment
Control group(n=47)	6.38 $\pm$ 1.17	3.93 $\pm$ 1.46 ^a	75.26 $\pm$ 6.22	81.42 $\pm$ 7.95 ^a
Study group(n=48)	6.26 $\pm$ 1.25	2.08 $\pm$ 0.84 ^a	75.41 $\pm$ 7.06	104.27 $\pm$ 10.87 ^a
t	0.483	7.590	0.110	9.852
P	0.630	0.000	0.913	0.000

Note: compared with before treatment, ^a $P<0.05$.

2.5 两组不良反应情况比较

对照组出现皮疹 1 例, 恶心 2 例, 转氨酶异常 1 例, 不良反应发生率为 8.51%(4/47); 研究组出现恶心 3 例, 皮疹 2 例, 肌痛 1 例, 转氨酶异常 1 例, 不良反应发生率为 14.58%(7/48); 两组不良反应发生率对比无差异($\chi^2=0.855$, $P=0.355$)。

3 讨论

ACH 作为脑卒中最严重的类型之一, 患病 30 d 内的死亡率高达 35%~52%, 其中颅内压升高、脑水肿以及脑疝形成是患者致死的主要原因^[15]。ACH 的发病因素众多, 主要为高血压或原有脑血管疾病病变发展所致, 部分患者则为白血病、动脉瘤、再生性障碍性贫血所致^[16,17]。ACH 患者多伴有意识障碍, 且病情变化迅速, 一旦发病若不及时处理则会危及患者生命。现临床针对 ACH 伴意识障碍患者的治疗一直未能有统一方案, 多以降颅压、营养神经等常规基础处理为主, 并辅助纳洛酮进行治疗^[18,19]。但近年来不少临床实践表明^[20,21], 纳洛酮对 ACH 伴意识障碍患者神经功能恢复的效果并不理想, 且不良反应较多。现代医学研究显示^[22], ACH 发病 8~10 min 后即可产生局部缺血中心部位脑组织不可逆坏死, 若早期给予脑保护治疗, 有助于延长受损神经元的活性, 从而起到减轻或逆转脑损伤的作用。醒脑静注射液为中成药, 其主要成分为麝香、栀子、郁金、冰片, 可经血脑屏障直接作用于中枢神经系统, 发挥改善脑供血、清除自由基、修复脑细胞的功效^[23]。

本次研究结果显示, 醒脑静联合纳洛酮治疗 ACH 伴意识障碍患者, 疗效显著, 可有效改善患者神经功能。究其原因, 纳

洛酮是一种阿片类受体拮抗剂, 可通过拮抗各阿片类受体, 解除中枢神经抑制, 进而缓解脑出血后的局部水肿^[24]。联合醒脑静注射液成分中的麝香化痰行气止痛, 且具有较强的开窍作用; 栀子具有清热利湿, 清泻肝火之效; 郁金具有凉血化瘀, 行气解郁的功效; 冰片清热开窍; 诸药配合共奏解毒清热开窍之效^[25]。既往研究证实^[26], 冰片、郁金合用可兴奋呼吸中枢, 有效改善阻止摄养能力, 对于脑供血、脑细胞的修复均有积极的促进作用。有研究指出^[27]: ACH 伴意识障碍的病情进展情况与血肿周围脑组织出现的继发性损害关系紧密。当机体脑组织出现继发性损害时, 会刺激人体产生大量的细胞因子, 加重出血病灶周围脑组织的缺血缺氧程度; IL-6、CRP、TNF- α 是重要的炎症因子, 其血清水平升高程度预示着机体炎症反应严重程度^[28]。此外, 氧化应激也是 ACH 伴意识障碍患者发病时病灶周围脑组织氧化损伤的重要病理机制; 脑出血急性期, 缺血缺氧状态下可生成大量的氧自由基, 此时血清 MDA 水平可明显升高, SOD 水平下降^[29]。本研究两组患者氧化应激、炎症因子指标水平均明显改善, 且醒脑静联合纳洛酮治疗者的改善效果更佳。现代药理学研究结果显示^[30], 麝香可有效降低血管通透性, 抑制机体炎症介质渗出; 栀子可有效抑制血压降低, 且具有较强的抗炎作用; 冰片可提高神经细胞耐缺氧能力, 有效改善脑部供氧平衡, 并减少细胞凋亡; 郁金可增强机体免疫, 调节氧化应激状态, 发挥脏器保护效果。另两组不良反应发生率对比无差异, 可见该联合治疗方案安全性较好。本研究尚存在样本量偏少、未能设置随访以观察患者远期预后等不足, 后续报道将增加随访时间、扩大样本量以获取更为准确的数据。

综上所述,醒脑静联合纳洛酮治疗 ACH 伴意识障碍患者,疗效显著,可有效改善患者神经功能、炎性因子和氧化应激,且安全性较好。

参考文献(References)

- [1] Ma Y, Zhang D, Lv Z, et al. Optimal intervention time and risk of the activating blood and removing stasis method in acute cerebral hemorrhage patients: A randomized placebo-controlled trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(2): e24214
- [2] Zhou ZR, Zhao YH, Sun R, et al. Effects of Xingnaojing on serum high-sensitivity C-reactive protein and neuron-specific enolase in patients with acute cerebral hemorrhage: A protocol of systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(45): e21379
- [3] Tai R, Kuroko Y, Mohri M, et al. Subdural Hematoma after Open Heart Surgery for Infective Endocarditis Presenting with Pre-operative Intracranial Hemorrhage Infarction; Report of a Case [J]. *Kyobu Geka*, 2018, 71(5): 343-346
- [4] Fu S, Han H, Fan C, et al. Clinical nursing pathway improves the nursing satisfaction in patients with acute cerebral hemorrhage: A randomized controlled trial protocol[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(44): e22989
- [5] Petersen NH. Editorial Commentary to Article "The Magnitude of Blood Pressure Reduction Predicts Poor In-hospital Outcome in Acute Intracerebral Hemorrhage" by Divani et al [J]. *Neurocrit Care*, 2020, 33(2): 362-363
- [6] Shen B, Liu Q, Gu Y, et al. Efficacy and Safety Evaluation on Arterial Thrombolysis in Treating Acute Cerebral Infarction[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 73(2): 297-304
- [7] Li XX, Liu SH, Zhuang SJ, et al. Effects of oxiracetam combined with ginkgo biloba extract in the treatment of acute intracerebral hemorrhage: A clinical study[J]. *Brain Behav*, 2020, 10(8): e01661
- [8] 韩冲锋. 纳洛酮对脑出血患者血清降钙素原及临床疗效的影响[J]. *贵州医药*, 2019, 43(7): 1088-1089
- [9] Watson A, Guay K, Ribis D. Assessing the impact of clinical pharmacists on naloxone coprescribing in the primary care setting [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2020, 77(7): 568-573
- [10] Ma X, Wang T, Wen J, et al. Role of Xingnaojing Injection in treating acute cerebral hemorrhage: A systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(15): e19648
- [11] 刘鸣, 刘峻峰. 中国脑血管病指南制定方法及应用[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 241-245
- [12] 赵颖超, 邓珍华, 戴军有, 等. 格拉斯哥昏迷量表与 APACHE II 两种评分方法对心肺骤停后综合征患者神经功能预后预测的对比研究[J]. *中国医药*, 2020, 15(4): 485-489
- [13] 潘家兴, 吴勇, 陈旭, 等. 醒脑静注射液联合纳洛酮对急性脑出血伴意识障碍患者神经功能的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(25): 2829-2831
- [14] 李楠, 杨光辉, 石斌. 美国国立卫生研究院卒中量表评分与颅内自发性脑出血影像不匹配患者神经内镜锁孔手术治疗的疗效评估[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(11): 1859-1861
- [15] Sonoo T, Wada T, Inokuchi R, et al. Putamen hemorrhage occurred simultaneously with Stanford type A acute aortic dissection: a case report[J]. *Am J Emerg Med*, 2013, 31(6): 995.e3-995.e4
- [16] Schrag M, Kirshner H. Management of Intracerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(15): 1819-1831
- [17] Diener HC, Hankey GJ. Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(15): 1804-1818
- [18] Xue LY, Gaowa S, Wang W, et al. Ventilator-associated pneumonia in patients with cerebral hemorrhage: Impact on mortality and microbiological characterization [J]. *Med Clin (Barc)*, 2020, 154(10): 400-405
- [19] 侯晓峰. 醒脑静联合纳洛酮治疗急性脑出血 40 例[J]. *西部中医药*, 2015, 28(8): 99-100, 101
- [20] 陈冰. 纳洛酮联合依达拉奉对急性脑出血患者的疗效及对血浆 FIB、D-D 水平的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(3): 102-106
- [21] 杨雪亚, 石建丽, 王媚媚, 等. 纳洛酮联合依达拉奉对急性脑出血患者血浆纤维蛋白原、D-二聚体水平的作用探讨 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(11): 1360-1362
- [22] Lun R, Yogendrakumar V, Demchuk AM, et al. Calculation of Prognostic Scores, Using Delayed Imaging, Outperforms Baseline Assessments in Acute Intracerebral Hemorrhage [J]. *Stroke*, 2020, 51(4): 1107-1110
- [23] Zhang YM, Qu XY, Tao LN, et al. XingNaoJing injection ameliorates cerebral ischaemia/reperfusion injury via SIRT1-mediated inflammatory response inhibition[J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 16-24
- [24] Kwon M, Moody AE, Thigpen J, et al. Implementation of an Opioid Overdose and Naloxone Distribution Training in a Pharmacist Laboratory Course[J]. *Am J Pharm Educ*, 2020, 84(2): 7179
- [25] 沈军, 杨君慧. 醒脑静注射液联合西医对症干预治疗急性脑出血疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(25): 2826-2828, 2838
- [26] Cao HJ, Cheng N, Wang RT, et al. Comparison between Xingnaojing Injection and Naloxone in Treatment of Acute Alcohol Intoxication: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(12): 926-935
- [27] 李春阳, 张国华, 王晓磊. 醒脑静对脑出血伴意识障碍微创颅内血肿碎吸术后 54 例的疗效观察[J]. *国际中医中药杂志*, 2012, 34(12): 1115-1116
- [28] 石立科, 王玉海, 董吉荣, 等. 超早期立体定向手术治疗高血压脑出血的疗效及对患者炎性因子和生活质量的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(10): 1962-1965
- [29] 张莉, 王露, 肖涵, 等. 抑制 Fyn 可激活 Nrf2 信号通路减轻大鼠脑出血后氧化应激损伤 [J]. *第三军医大学学报*, 2019, 41(21): 2035-2042
- [30] Xu YM, Wang XC, Zhang SJ, et al. Role of Xingnaojing combined with naloxone in treating intracerebral haemorrhage: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(43): e12967