醒脑静注射液联合盐酸纳美芬对急性重度酒精中毒患者氧化应激反应及神经递质水平的影响

周 菁[1]，田丽晓[2]，张丽娜[3*]
（1. 河南省人民医院健康管理科，河南郑州 463599；2. 河南省人民医院急诊医学科，河南郑州 463599；
3. 河南省人民医院肾内科，河南省肾脏病免疫重点实验室，河南省肾病临床医学研究中心，河南郑州 463599）

摘要：目的 分析醒脑静注射液联合盐酸纳美芬对急性重度酒精中毒患者的氧化应激反应及神经递质水平的影响。**方法** 选择2020年2月至2021年3月河南省人民医院急诊科急性重度酒精中毒患者73例，按照抽签法分为观察组（n = 38）和对照组（n = 35）。对照组接受盐酸纳美芬治疗，观察组接受醒脑静注射液联合盐酸纳美芬治疗。对比两组临床治疗有效率、症状缓解时间及清醒时间、氧化应激反应［血清β-内啡肽（β-endorphin，β-EP）、丙二醛（malondialdehyde，MDA）、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）］变化、神经递质水平［多巴胺（dopamine，DA）、去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）、5-羟色胺（5-hydroxytryptamin，5-HT）］变化。**结果** 治疗后，观察组总有效率为92.11%，显著高于对照组68.57%（P < 0.05）。观察组症状缓解时间、清醒时间均短于对照组［（6.38±0.62）*vs*（8.35±0.81）h，（1.01±0.23）*vs*（1.37±0.52）h］（P < 0.05）。观察组β-EP、MDA水平低于对照组［（208.96±16.87）*vs*（237.98±15.86）ng/L，（6.08±1.32）*vs*（8.73±1.50）nmol/L］（P < 0.05），SOD水平高于对照组［（85.37±11.32）*vs*（67.58±10.02）kU/L］（P < 0.05）。观察组DA、NE、5-HT水平均低于对照组，分别为［（125.30±12.98）*vs*（146.23±15.36）ng/L，（232.56±19.02）*vs*（290.38±12.85）ng/ml，（130.75±12.60）*vs*（161.28±11.07）ng/L］（P < 0.05）。**结论** 醒脑静注射液联合盐酸纳美芬可有效改善急性重度酒精中毒患者的临床症状，调节氧化应激反应及神经递质水平，帮助患者恢复苏醒，临床可进一步推广。

关键词：醒脑静注射液；盐酸纳美芬；急性重度酒精中毒；氧化应激反应；神经递质
中图分类号：R979.3；R595.6 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）11-1470-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.11.014

Effects of Xingnaojing injection combined with nalmefene hydrochloride on oxidative stress and neurotransmitter levels in patients with acute severe alcoholism

ZHOU Jing[1], TIAN Lixiao[2], ZHANG Lina[3*]
(*1. Department of Health Management, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 463599, Henan Province, China;
2. Department of Emergency Medicine, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 463599, Henan Province, China;
3. Department of Nephrology, Henan Provincial People's Hospital, Henan Key Laboratory of Renal Immunology, Henan Clinical Research Center of Nephropathy, Zhengzhou 463599, Henan Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To analyze the effects of Xingnaojing injection combined with nalmefene hydrochloride on oxidative stress response and neurotransmitter levels in patients with acute severe alcoholism. ***Methods*** A total of 73 patients with acute severe alcoholism in the department of emergency of Henan provincial people's hospital from February 2020 to March 2021 were selected and divided into observation group（n=38） and control group（n=35） according to the lottery method. The control group was treated with nalmefene hydrochloride, and the observation group was treated with Xingnaojing injection combined with nalmefene hydrochloride. The clinical efficacy, symptom relief time, waking time, and oxidative stress response［serum β-endorphin（β-EP）, malondialdehyde（MDA）, superoxide dismutase（SOD）］ and

收稿日期：2021-08-02；**修回日期：**2022-03-12
作者简介：周菁，助理研究员，研究方向：脑-肠-菌轴在慢病中的临床研究。
通讯作者：张丽娜，副主任医师，研究方向：慢性肾脏病及腹膜透析相关疾病的机制研究。

neurotransmitter levels［dopamine（DA），norepinephrine（NE），and 5-hydroxytryptamin（5-HT）］were compared between the two groups. ***Results*** After treatment, the total effective rate of observation group was 92.11%, which was significantly higher than 68.57% of control group（$P<0.05$）. The symptom relief time and waking time of the observation group were shorter than those of the control group［（6.38±0.62）*vs*（8.35±0.81）h,（1.01±0.23）*vs*（1.37±0.52）h］（$P<0.05$）. The levels of β-EP and MDA in the observation group were lower than those in the control group［（208.96±16.87）*vs*（237.98±15.86）ng/L,（6.08±1.32）*vs*（8.73±1.50）nmol/L］（$P<0.05$）. The SOD was higher than that in the control group［（85.37±11.32）*vs*（67.58±10.02）kU/L］（$P<0.05$）. The levels of DA, NE and 5-HT in the observation group were lower than those in the control group［（125.30±12.98）*vs*（146.23±15.36）ng/L,（232.56±19.02）*vs*（290.38±12.85）ng/ml,（130.75±12.60）*vs*（161.28±11.07）ng/L］（$P<0.05$）. ***Conclusion*** Xingnaojing injection combined with nalmefene hydrochloride can effectively improve the clinical symptoms of patients with acute severe alcoholism, regulate oxidative stress reaction and neurotransmitter level, and help patients recover, which can be further promoted in clinical practice.

Key words: Xingnaojing injection; nalmefene hydrochloride; acute severe alcoholism; oxidative stress response; neurotransmitter

近年来随着人们生活水平的提高，娱乐、应酬等饮酒情况增多，过度饮酒导致酒精中毒发生率增加。酒精中毒，是一次性饮入大量酒精后造成机体机能异常，使血液中乙醇浓度过高而引起中枢神经系统兴奋，造成患者语言、思维及行为异常，多表现为意识模糊、呕吐，严重甚至陷入昏迷，诱发呼吸麻痹[1]。急性酒精中毒可在短时间内危害患者生命健康，甚至导致死亡[2]。因此，必须及时进行有效治疗，解除中枢系统功能抑制和对机体造成的代谢干扰，保护机体重要器官[3]。

饮酒后 2 h 以内，临床上酒精中毒常规疗法为洗胃、催吐等，但多数患者苏醒后会出现恶心呕吐、头晕等不适症状。盐酸纳美芬属于纯吗啡受体拮抗剂，具有起效迅速、疗程短、无明显不良反应等优点，可促进乙醇的代谢，有效解除中毒反应。醒脑静注射液为安宫牛黄丸改制而成的中药制剂，具有醒神开窍、清热解毒的作用，主要用于治疗气血逆乱、脑络瘀阻所致的相关症状。研究显示，醒脑静注射液联合盐酸纳美芬可缩短酒精中毒患者酒醒时间并缓解不适症状[4]。为进一步探究中西结合治疗急性重度酒精中毒的效果，现观察单用盐酸纳美芬和与醒脑静注射液联用的疗效，及对氧化应激反应及神经递质水平的影响，报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择 2020 年 2 月至 2021 年 3 月河南省人民医院急诊科急性重度酒精中毒患者为研究对象。根据总有效率、采用均数计算公式[5]：$n=2(\mu_\alpha+\mu_\beta)2\sigma^2/\delta^2$，取 $\alpha=0.05$，$\beta=0.15$，$\sigma=0.63$，$\delta=0.50$，则 $\mu_\alpha=-1.87$，$\mu_\beta=-1.36$，计算得 $n=35$，即每组至少为 35 例，共 70 例，实际入组 73 例，按照抽签法分为观察组（$n=38$）和对照组（$n=35$）。

纳入标准：①确诊急性重度酒精中毒，即明确过量饮酒史、酒精中毒 6 h 内、伴感觉迟钝、运动不协调、易激或昏睡等症状[6]。②无其他严重基础疾病、无重要器官功能障碍者。③患者家属签署知情同意书。④配合研究者。排除标准：①其他因素或药物导致的中毒。②对本研究药物过敏者。③处于哺乳期或妊娠期。本研究经本院伦理委员会批准通过［（2018）伦审第（16）］。

1.2 方法

所有患者入院后均给予常规对症治疗，包含保暖、吸氧、补液、心电监护等。对照组给予盐酸纳美芬注射液（1 ml ： 0.1 mg，20191208，成都苑东生物制药股份有限公司）治疗，盐酸纳美芬 0.1 mg ＋ 0.9% 氯化钠注射液 20 ml 静脉推注，同时盐酸纳美

芬 0.2 mg ＋ 0.9% 氯化钠注射液 100 ml 静脉滴注。观察组在对照组治疗基础上，加用醒脑静注射液（10 ml/ 瓶，20191123，无锡济民可信山禾药业股份有限公司）治疗，醒脑静注射液 30 ml ＋ 5% 葡萄糖溶液 250 ml 静脉滴注。所有患者疗程均为 3 d。

1.3 疗效观察

1.3.1 主要观察指标

临床疗效。显效：1 h 内患者意识恢复，临床症状缓解且生命体征稳定[7]；有效：1 ～ 4 h 内患者意识恢复，临床症状好转且生命体征稳定；无效：以上指标无变化或加重。总有效率＝（显效例数＋有效例数）/ 总例数 ×100%。

1.3.2 次要观察指标

症状缓解时间、清醒时间、氧化应激反应［血清 β- 内啡肽（β-endorphin，β-EP）、丙二醛（malondialdehyde，MDA）、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）］、神经递质水平［多巴胺（dopamine，DA）、去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）、5- 羟色胺（5-hydroxytryptamin，5-HT）］。分别于治疗前、后采集静脉血，离心分离血清后等待检测，采用酶联免疫吸附法（试剂盒购自北京晶美生物工程有限公司）检测氧化应激指标 β-EP、SOD 和 MDA 水平；采用高效液相色谱法（试剂盒购自上海煦达生物科技有限公司）测定 DA、NE、5-HT 水平。

1.4 统计学分析

以 SPSS18.0 软件包处理，计量资料符合正态分布用（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较使用独立样本 t 检验，不符合正态分布采用中位数（四分位数间距）表示，采用非参数检验比较。计数资料以 n(%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

观察组男性患者 20 例，女性患者 18 例，年龄为 20 ～ 60 岁，平均（27.63±3.79）岁，发病至就诊时间为（1.21±0.26）h；对照组男性患者 19 例，女性患者 16 例，年龄为 21 ～ 60 岁，平均（28.01±3.82）岁，发病至就诊时间为（1.23±0.24）h。两组性别、年龄和发病至就诊时间差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。

表 1 两组基线资料比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	性别/男/女	年龄/岁	发病至就诊时间/h
观察组（n=38）	20/18	27.63±3.79	1.21±0.26
对照组（n=35）	19/16	28.01±3.82	1.23±0.24
t/χ^2值	0.020	0.426	0.341
P值	0.887	0.671	0.734

2.2 两组疗效比较

观察组显效 16 例（42.11%），有效 19 例（50.00%），无效 3 例（7.89%），总有效 35 例（92.11%）；对照组显效 10 例（28.57%），有效 14 例（40.00%），无效 11 例（31.43%），总有效 24 例（68.57%）。观察组总有效率高于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。

2.3 两组症状缓解时间、清醒时间比较

观察组症状缓解时间、清醒时间均短于对照组［（6.38±0.62）*vs*（8.35±0.81）h，（1.01±0.23）*vs*（1.37±0.52）h］，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。

2.4 两组氧化应激反应比较

治疗前，两组 β-EP、SOD 和 MDA 水平差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗后，两组 β-EP、MDA 水平均较治疗前降低，SOD 水平均较治疗前升高，且观察组 β-EP、MDA 水平低于对照组，SOD 水平高于对照组，差异均有统计学意义（$P < 0.05$），见表 2。

2.5 两组神经递质水平比较

治疗前，两组 DA、NE、5-HT 水平差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗后，两组 DA、NE、5-HT 水平均较治疗前降低，且观察组 DA、NE、5-HT 水平低于对照组，差异均有统计学意义（$P < 0.05$），见表 3。

3 讨论

急性酒精中毒是医院急诊内科常见的严重病症，大量饮酒可造成血液中酒精浓度过高。酒精代谢主要在肝脏中进行，极少部分从肾脏和呼吸排出。在急性酒精中毒时，乙醇摄入量远超自身代谢能力，使血液中乙醇或其代谢产物蓄积，而乙醇会对中枢神经系统传递信号，促使乙醇通过血脑屏障进入脑内，从而产生急性酒精中毒的中枢神经系统症状[8-10]。盐酸纳美芬为一种纯粹的阿片受体拮抗剂，可预防或逆转阿片效应，包括呼吸抑制、镇静及低血压，不产生耐受性、躯体依赖性与滥用潜力[11]。盐酸纳美芬能够竞争性阻断内源性阿片肽对神经功能的损害作用，减少自由基产生，改善神经细胞能量代谢，增加内源性脑保护因子活性，达到更强、更持久的神经保护作用[12]。研究表明，盐酸纳美芬具有特异性和高选择性，同纳洛酮、纳曲酮类化合物，可透过血脑屏障，阻断超过 80% 的脑内阿片受体，拮抗酒精中毒后升高的 β-EP，与脑内阿片受体及外周阿片受体相结合后，阻断部分中枢神经系统症状，还可抑制脂质过氧化反应，促使乙醇代谢[13]，故采用盐酸纳美芬治疗急性酒精中毒，可有效解除中毒并有一定催眠作用。本研究给予对照组盐酸纳美芬后，应激指标 β-EP、SOD 和 MDA 水平和神经递质指标 DA、NE、5-HT 水平均较治疗前显著改善，说明盐酸纳美芬能够透过血脑屏障，直接作用于中枢神经系统，有效阻断中枢神经系统应激反应，调节神经递质，清除氧自由基，保护肝肾功能和神经器官，充分发挥乙醇代谢作用。但有学者认为，仅采用盐酸纳美芬的作用有限，若需进一步提高疗效，需联合其他药物[14]。

醒脑静注射液由麝香、郁金、栀子、冰片等组成，其中麝香可开窍醒神、活血通经、消肿止痛；郁金可活血止痛、行气解郁；冰片可开窍醒神、清热散毒[15]。醒脑静注射液对中枢神经系统具有一定的调节作用，可促进昏迷患者苏醒，能够增强大脑对各种脑损伤因子的耐受性，改善脑部微循环，且无严重不良反应[16]。研究表明，当患者发生急性重度酒精中毒后，神经递质水平会出现异常变化[17]。本研究结果显示，观察组总有效率高于对照组，观察组症状缓解时间、清醒时间均短于对照组，观察组 β-EP、MDA 水平低于对照组，SOD 水平高于对照组，观察组 DA、NE、5-HT 水平低于对照组，表示盐酸纳美芬联合醒脑静注射液治疗的患者，上述指标均优于单用盐酸纳美芬的患者，说明醒脑静注射液可提高

表 2 两组氧化应激反应比较 $(\bar{x}\pm s)$

Table 2 Comparison of oxidative stress response between the two groups $(\bar{x}\pm s)$

组别	β-EP/ng·L^{-1}		SOD/kU·L^{-1}		MDA/nmol·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=38）	290.38±21.89	208.96±16.87*#	45.29±9.34	85.37±11.32*#	11.80±1.90	6.08±1.32*#
对照组（n=35）	289.73±20.36	237.98±15.86*	46.31±9.30	67.58±10.02*	10.05±1.73	8.73±1.50*

注：较治疗前，*P < 0.05；较对照组，#P < 0.05

Note: *vs* before treatment, *P < 0.05; *vs* the control group, #P < 0.05

表 3 两组神经递质水平比较 $(\bar{x}\pm s)$

Table 3 Comparison of neurotransmitter levels between the two groups $(\bar{x}\pm s)$

组别	DA/ng·L^{-1}		NE/ng·ml^{-1}		5-HT/ng·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=38）	186.90±17.60	125.30±12.98*#	348.90±30.85	232.56±19.02*#	196.20±15.27	130.75±12.60*#
对照组（n=35）	185.79±17.32	146.23±15.36*	349.02±31.01	290.38±12.85*	197.03±16.24	161.28±11.07*

注：较治疗前，*P < 0.05；较对照组，#P < 0.05

Note: *vs* before treatment, *P<0.05; *vs* the control group, #P<0.05

一定疗效，更快解除患者病症，改善神经递质，促进意识恢复。

4 结论

醒脑静注射液联合盐酸纳美芬可有效改善急性重度酒精中毒患者的临床症状，调节氧化应激反应及神经递质，帮助患者恢复苏醒。但因本研究纳入样本量较少，观察指标尚不充分，未来还需开展多中心大样本量的深入。

参考文献：

[1] 张文武. 急诊内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 89-90.

[2] Wood E, Albarqouni L, Tkachuk S, *et al*. Will this hospitalized patient develop severe alcohol withdrawal syndrome? The rational clinical examination systematic review[J]. JAMA, 2018, 320(8): 825-833.

[3] Caputo F, Testino G. Orthotopic liver transplantation for patients with end-stage alcohol-related liver disease and severe acute alcohol-related hepatitis[J]. Minerva Surg, 2021, 76(5): 444-449.

[4] 江国荣, 陈卫民, 蒙凤贞, 等. 醒脑静在重度酒精中毒患者中的疗效及对神经递质的影响观察[J]. 吉林医学, 2019, 40(2): 265-268.

[5] 时景璞. 临床研究中样本量的估计方法[J]. 中国临床康复, 2003, 10: 1569-1571.

[6] Obed A, Bashir A, Stern S, *et al*. Severe acute alcoholic hepatitis and liver transplant: a never-ending mournful story[J]. Clin Mol Hepatol, 2018, 24(4): 358-366.

[7] 李爱莲, 梁茂锦, 张森, 等. 醒脑静联合盐酸纳美芬治疗急性酒精中毒昏迷期患者的效果[J]. 中国当代医药, 2019, 26(3): 35-37.

[8] Sinenchenko AG, Lodyagin AN, Savello VE, *et al*. Acute severe oral poisoning with 1,4-butandiol and ethanol with the development of coma[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova, 2020, 120(3): 77-81.

[9] 邹旭东. 纳洛酮对急性重度酒精中毒患者的疗效[J]. 中国继续医学教育, 2020, 12(29): 141-144.

[10] Piccioni A, Tarli C, Cardone S, *et al*. Role of first aid in the management of acute alcohol intoxication: a narrative review[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(17): 9121-9128.

[11] 梁松, 杨溶海. 急性酒精中毒急诊应用盐酸纳美芬注射液治疗的临床效果和安全性[J]. 中国实用医药, 2017, 12(6): 114-116.

[12] 金丽清. 盐酸纳洛酮与盐酸纳美芬用于急性酒精中毒催醒的效果观察[J]. 白求恩医学杂志, 2019, 17(4): 347-349.

[13] 黄洋辉, 梁隆斌, 徐尚刚, 等. 盐酸纳美芬联合醒脑静对急性酒精中毒昏迷患者的疗效及血清β-EP, SOD, MDA水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(20): 3905-3908.

[14] 俞小芳. 丹参多酚酸盐联合盐酸纳美芬对急性重度酒精中毒患者的临床疗效[J]. 中成药, 2019, 41(10): 2380-2382.

[15] 陈仪桢, 李发连. 纳洛酮联合醒脑静治疗急性重度酒精中毒患者的疗效及对苏醒时间、症状消失时间的影响[J]. 吉林医学, 2021, 42(1): 137-138.

[16] 朱沈辉. 盐酸纳洛酮联合醒脑静注射液治疗急性酒精中毒的临床疗效及其对血清β-内啡肽、丙二醛水平的影响[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2017, 25(10): 92-94.

[17] 王彦霞, 张瑛琪, 苏冠丽, 等. 醒脑静对急性重度酒精中毒患者氧化应激的影响研究[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(3): 305-307.

（编辑：虞 瑛）