

纳洛酮联合依达拉奉对急性酒精中毒的临床疗效分析

姚洁梅¹⁾, 丁雪芹¹⁾, 叶吉云²⁾

(1) 宝鸡市第二人民医院急诊科, 陕西 宝鸡 721000; 2) 昆明医科大学, 云南 昆明 650500)

[摘要] **目的** 研究纳洛酮联合依达拉奉对急性酒精中毒的临床疗效分析. **方法** 选择急性酒精中毒患者125例, 随机分为对照组和治疗组. 对照组采取常规治疗及纳洛酮治疗, 治疗组在此基础上采用依达拉奉治疗. 治疗前及经治疗后分别记录两组清醒时间、呼吸频率恢复时间及症状消失时间、检测两组患者的丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽 (GSH)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、S-100 β 及血管细胞黏附分-1 (VCAM-1). **结果** 治疗后治疗组清醒时间及、呼吸频率恢复时间、呼吸频率恢复时间较对照组显著缩短 ($P < 0.05$). 对照组治疗后 S-100 β 对治疗前有显著性改善 ($P < 0.05$), 治疗组治疗后 NSE、S-100 β 、VCAM-1 较治疗前均出现显著性下降 ($P < 0.05$), S-100 β 、VCAM-1 较对照组均出现显著性差异 ($P < 0.05$). 治疗组治疗后 MDA 较治疗前有显著下降且较对照组有显著性差异 ($P < 0.05$), SOD、GSH 较治疗前有显著性升高且较对照组有显著性差异 ($P < 0.05$). **结论** 纳洛酮及依达拉奉联合用药可以改善急性酒精中毒患者体内氧化应激状态及神经损伤, 有助于该类患者早期康复.

[关键词] 急性酒精中毒; 依达拉奉; 纳洛酮

[中图分类号] R459.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2013) 11 - 0068 - 04

Clinical Efficacy Analysis of Naloxone Combined with Edaravone on Acute Alcoholism

YAO Jie - mei¹⁾, DING Xue - qin¹⁾, YE Ji - yun²⁾

(1) Dept. of Emergency, The Second People's Hospital of Boji City, Baoji Shanxi 721000; 2) Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] **Objective** To study the clinical efficacy of naloxone combined with edaravone on acute alcoholism. **Methods** One hundred and twenty-five patients with acute alcoholism were randomly divided into the control and treatment groups. The control group accepted conventional treatment and taking naloxone, while the treatment group accepted edaravone on the basis. Before and after treatment, the treatment recovery time, recovery respiratory rate time and symptom disappearance time were recorded. The malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione (GSH), neuron-specific enolase (NSE), S-100 β and vascular cell adhesion points-1 (VCAM-1) were detected. **Results** After treatment, the recovery time and recovery respiratory rate time of the treatment group were significantly shorter than of the control group ($P < 0.05$). In the control group, S-100 β were significantly improved after treatment ($P < 0.05$). NSE, S-100 β , VCAM-1 and MDA have significantly decreased ($P < 0.05$) after treatment in the treatment group. Compared with the control group, there are significant differences of S-100 β , VCAM-1 and MDA in the treatment group before and after treatment ($P < 0.05$). While SOD and GSH have significantly increased ($P < 0.05$) after treatment and showed significant differences compared with the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Naloxone and edaravone combination

[基金项目] 云南省应用基础研究计划基金资助项目 (2011FB150)

[作者简介] 姚洁梅 (1974~), 女, 陕西岐山县人, 医学本科, 主治医师, 主要从事急诊内科临床工作.

[通讯作者] 叶吉云. E-mail:enjunye@126.com

therapy can improve oxidative stress and nerve damage, which help early rehabilitation in patients with acute alcoholism.

[Key words] Acute alcoholism; Edaravone; Naloxone

急性酒精中毒是急诊科常见病之一, 饮酒过量引起的中枢神经系统可由过度兴奋转入抑制, 表现为神经、精神障碍, 严重中毒可出现呼吸中枢、心血管中枢抑制^[1], 可导致呼吸衰竭, 危及生命. 酒精中毒整个病理生理过程中, 自由基增多导致的氧化损伤是导致脑功能受损的一个重要机制^[2]. 该疾病治疗过程中, 进行早期的促醒可有效地逆转酒精中毒所致呼吸、循环中枢抑制作用, 而对自由基的清除有助于缓解活性氧对脑细胞损伤^[3]. 笔者对自 2011 年 6 月至 2013 年 6 月就诊的急性酒精中毒的患者在对症支持治疗基础上采用纳洛酮与依达拉奉联合治疗, 有效降低了神经系统氧化应激损伤并改善了患者神经功能, 临床疗效较好, 结果报告如下.

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择自 2011 年 6 月至 2013 年 6 月到宝鸡市第二人民医院就诊的急性酒精中毒患者 125 例, 年龄 23 ~ 58 岁, 入院时间 1 ~ 3.5 h, 其中男性 104 例, 女性 11 例. 所有入选患者均有不同程度的神经精神症状, 其中 97 例出现昏睡, 28 例浅昏迷, 伴有四肢湿冷、瞳孔缩小, 面色苍白等. 患者入院后均行颅脑 CT 及 MRI 检查排除脑出血及脑栓塞等器质性病变. 所有患者入选后随机分为对照组和治疗组. 对照组患者共 62 例, 男性 56 例, 女性 6 例, 平均年龄为 (39.5 ± 14.8) 岁, 治疗组患者共 63 例, 其中男性 58 例, 女性 5 例, 平均年龄 (40.7 ± 13.1) 岁. 两组患者在年龄、发病时间以及性别比例等方面差异无统计学意义, 具有可比性 ($P > 0.05$).

1.2 治疗方案

对照组患者入院后给予包括吸氧、抗感染、维持水电解质平衡及洗胃等对症支持治疗, 同时给予纳洛酮 0.8 mg (山东鲁抗辰欣药业有限公司, 国药准字 H20080548) 静脉注射后采用 0.8 mg 纳洛酮加入 250 mL 生理盐水中静脉滴注. 治疗组在此基础上加用依达拉奉 (南京先声东元制药有限公司, 批准文号 H20031341) 30 mg 静脉滴注, 每日两次, 30 min 内滴完, 并在发病后 2 h 内开始给

药, 连续治疗 5 d. 2 组患者均不服用其他抗氧化药物等可能会对实验结果造成影响的药物.

1.3 观察指标

1.3.1 清醒时间、呼吸频率恢复时间及症状消失时间 治疗过程中密切观察患者病情变化, 以治疗开始后记录时间, 记录由昏睡、昏迷状态转为清醒所需时间, 并记录完全清醒及症状消失所需要时间. 同时密切进行呼吸频率计数, 明确呼吸频率恢复正常所需时间.

1.3.2 血清 NSE、S-100 β 及 VCAM-1 检测

治疗前及治疗后 5 d 2 组患者分别取静脉血 2 mL, 取血清 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存待检. 神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、S-100 β 及血管细胞黏附分 -1 (VCAM-1) 均采用 ELISA 法进行监测, 试剂购自陕西博达科技有限公司.

1.3.3 血清氧化应激状态评估 治疗前及治疗后 5 d 两组患者分别取静脉血 2 mL, 静置 30 min 后离心, 取血清 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存待检. 两组对象血液备存, 检测丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶 (superoxidedismutase, SOD)、谷胱甘肽 (glutathione, GSH).

1.4 统计学方法

应用 SPSS 软件进行统计分析, 计量资料均采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 清醒时间、呼吸频率恢复时间及症状消失时间比较

治疗后治疗组清醒时间及、呼吸频率恢复时间较对照组显著缩短 ($P < 0.05$), 呼吸频率恢复时间较对照组显著性缩短 ($P < 0.01$), 见表 1.

2.2 两组患者 NSE、S-100 β 、VCAM-1 水平比较

对照组与治疗组治疗前 NSE、S-100 β 、VCAM-1 无统计学差异 ($P > 0.05$). 对照组治疗后 S-100 β 较治疗前有显著性改善 ($P < 0.05$), NSE 及 VCAM-1 未见显著性差异 ($P > 0.05$). 治疗组治疗后 NSE、S-100 β 、VCAM-1 较治疗前均出现显著性下降 ($P < 0.05$). 比较两组治疗后效

果, 治疗组 S-100 β 、VCAM-1 较对照组均出现显著性差异 ($P < 0.05$), 见表 2.

2.3 两组血清氧化应激状态评估

对照组与观察组治疗前 MDA、SOD、GSH 无统计学差异 ($P > 0.05$). 对照组治疗后 MDA、

SOD、GSH 虽有改善, 但无统计学差异 ($P > 0.05$). 治疗组治疗后 MDA 较治疗前有显著下降且较对照组有显著性差异 ($P < 0.05$), SOD、GSH 较治疗前有显著性升高且较对照组有显著性差异 ($P < 0.05$), 见表 3.

表 1 清醒时间、呼吸频率恢复时间及症状消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of the treatment recovery time, recovery respiratory rate time and symptom disappearance time between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	清醒时间(h)	症状消失时间(h)	呼吸频率恢复时间 (h)
对照组	62	4.62 \pm 0.73	14.48 \pm 4.83	1.47 \pm 0.64
治疗组	63	2.82 \pm 0.54*	9.31 \pm 1.24*	0.92 \pm 0.23*

与对照组比较, * $P < 0.05$.

表 2 2 组患者 NSE、S-100 β 、VCAM-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of the levels of NSE, S-100 β and VCAM-1 between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NSE ($\mu\text{g/L}$)	S-100 β ($\mu\text{g/L}$)	VCAM-1 ($\mu\text{g/L}$)
对照组				
治疗前	62	27.04 \pm 5.16	4.83 \pm 0.84	747.65 \pm 63.88
治疗后	62	20.37 \pm 4.28	3.75 \pm 0.62*	680.37 \pm 40.73
治疗组				
治疗前	63	26.87 \pm 5.02	4.91 \pm 0.73	771.82 \pm 50.82
治疗后	63	18.92 \pm 4.63*	1.57 \pm 0.42**	513.94 \pm 40.94**

与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ** $P < 0.05$.

表 3 2 组氧化应激状态评估 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of the levels of MDA, SOD and GSH between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MDA (nmol/mL)	SOD (U/L)	GSH (mg/mL)
对照组				
治疗前	62	29.35 \pm 4.47	20.86 \pm 4.37	45.47 \pm 6.84
治疗后	62	23.48 \pm 1.85	27.12 \pm 7.29	58.92 \pm 6.81
治疗组				
治疗前	62	29.41 \pm 3.82	20.17 \pm 4.35	46.32 \pm 7.61
治疗后	62	15.57 \pm 2.31**	38.68 \pm 3.46**	79.31 \pm 8.17**

与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ** $P < 0.05$.

3 讨论

急性酒精中毒是由于过量的酒精在短时间内进入人体, 超过肝脏的氧化代谢能力, 内啡肽系统活性增加, 导致大脑皮质功能受抑制的一类疾病^[4]. 随着血中浓度的增加, 酒精对神经系统的抑制作用增加, 逐渐由大脑皮质向下影响边缘系统、小脑、网状结构至延髓. 目前处采用常规的对症支持治疗方式外, 如何减少自由基对神经系统损伤及促进早期清醒对于患者恢复有着积极作用

^[5] 依达拉奉等抗氧化剂在神经保护治疗方面的作用为减少大脑组织损伤和脑缺血疾病的治疗开创了新思路, 纳洛酮静注能迅速通过血脑屏障, 有效地逆转酒精中毒时内啡肽所介导的呼吸、循环中枢抑制作用^[6], 并通过减少再灌注损伤来增强治疗的有效性, 尤其对脑神经受到损伤而导致语言和肢体障碍的患者具有较好的疗效^[7], 既往多用于脑梗死及脑出血患者, 在急性酒精中毒患者中较少使用. 但目前针对两者联合用药治疗急性酒精中毒尚无相关研究.

由本研究可以看出, 治疗后治疗组清醒时间及、呼吸频率恢复时间、呼吸频率恢复时间较对照组显著缩短. 对照组治疗后 S-100 β 对治疗前有显著性改善, 治疗组治疗后 NSE、S-100 β 、VCAM-1 较治疗前均出现显著性下降, S-100 β 、VCAM-1 较对照组均出现显著性差异. 治疗组治疗后 MDA 较治疗前有显著下降且较对照组有显著性差异, SOD、GSH 较治疗前有显著性升高且较对照组有显著性差异. NSE 及细胞中葡萄糖分解代谢过程中的一种酶, 神经和神经内分泌组织细胞中含量最高, S-100 β 是一种酸性钙结合蛋白, 与脑损伤过程密切相关, 与 VCAM-1 可较全面的预测脑神经损伤, 当出现脑组织损伤时, 三种蛋白可释放入脑脊液及血液等, 成为预测脑损伤的敏感指标. 体内乙醇由乙醇脱氢酶乙醇氧化体系及肝线粒体乙醇氧化体系氧化分解为二氧化碳和水. 乙醇中毒时, 体内两大氧化体系不能及时氧化分解, 使肝细胞膜脂质过氧化明显增加. 超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性明显下降, 造成血中自由基增多. 依达拉奉在线粒体能量代谢途径中发挥着重要作用^[8], 可以有效的降低体内氧化应激水平, 中和过多的活性氧, 氧化应激也是急性酒精中毒神经系统损伤的发生、发展中的重要致病因素. 而纳洛酮静注能迅速通过血脑屏障, 竞争性地阻断或取代吗啡样物质与受体的结合, 并减少脑垂体内啡肽的进一步释放^[9], 降低内啡肽水平, 从而有效地逆转酒精中毒时呼吸、循环中枢抑制作用, 使中枢性呼吸衰竭得到改善, 增加脑部血氧供应, 使神志较迅速地转为清醒. 两者联合治疗, 对于促进早期清醒, 减轻脑损伤意义重大.

综上所述, 采用依达拉奉联合纳洛酮治疗急性酒精中毒患者, 可以改善患者体内氧化应激状态, 促进患者呼吸功能的恢复及改善神经功能作用显著, 具有良好的社会效益, 但其远期效应仍有必要通过进一步的临床试验来明确.

[参考文献]

- [1] BSLLO P, DSYOLO P, MSMHOS, et al. Acute inflammatory bowel disease complicating chronic alcoholism and mimicking carcinoid syndrome [J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2012, 6(2):545 - 549.
- [2] SABINO K R, PETROIANU A, ALBERTI L R. Influence of the acute alcoholism on the phagocytic function of the mononuclear phagocytic system [J]. *J Med Life*, 2011, 4(4):421 - 423.
- [3] HADJIGEORGIOU G, CHAMILOS C, PETSANAS A, et al. Rapid spontaneous resolution of acute subdural haematoma in a patient with chronic alcoholism [J]. *Br J Neurosurg*, 2012, 26(3):415 - 416.
- [4] KIMURA R, YANAGIDA M, KUGO A, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in chronic alcoholism with acute psychiatric symptoms [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2010, 32(4):443 - 447.
- [5] ZHANG G, MASTER Y S, WANG Y, et al. Local administration of lactic acid and a low-dose of the free radical scavenger, edaravone, alleviates myocardial reperfusion injury in rats [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 24(1): 141 - 153.
- [6] ERGENOGLU M, ERBAS O, AKDEMIR A, et al. Attenuation of Ischemia/reperfusion-induced ovarian damage in rats: does edaravone offer protection [J]. *Eur Surg Res*, 2013, 51(1-2):21 - 32.
- [7] ZHOU S, YU G, CHI L, et al. Neuroprotective effects of edaravone on cognitive deficit, oxidative stress and tau hyperphosphorylation induced by intracerebroventricular streptozotocin in rats [J]. *Neurotoxicology*, 2013, 37(5): 1 056 - 1 068.
- [8] ONODERA H, ARITO M, SATO T, et al. Novel effects of edaravone on human brain microvascular endothelial cells revealed by a proteomic approach [J]. *Brain Res*, 2013, 153(2):937 - 948.
- [9] BANGHART M R, WILLAMS J T, SHAH R C, et al. Caged naloxone reveals opioid signaling deactivation kinetics [J]. *Mol Pharmacol*, 2013, 74(12):1 538 - 1 547.

(2013 - 10 - 03 收稿)