

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.03.021

文章编号: 1005-8982 (2018) 01-00102-05

## 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

陈冰

(吉林农业科技学院制药工程学院 药物化学教研室, 吉林 吉林 132101)

**摘要: 目的** 探究纳洛酮联合依达拉奉对急性脑出血患者的疗效及对血浆纤维蛋白原 (FIB)、D-二聚体 (D-D) 水平的影响。**方法** 采用前瞻性研究法, 选取 2015 年 3 月-2017 年 3 月该院收治的 150 例急性脑出血患者, 随机平均分为研究组及对照组, 每组各 75 例。对照组患者使用手术治疗, 在此基础上研究组加用纳洛酮联合依达拉奉, 治疗 14 d 后, 比较两组患者治疗总有效率及不良反应发生率, 比较两组治疗前后血清炎症因子、血清氧化应激产物、血浆 FIB 及 D-D 水平, 同时对比两组治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 及 Fugl-Meyer 评分。**结果** 研究组治疗总有效率 90.67%, 高于对照组 76.00% ( $P < 0.05$ ), 研究组 Fugl-Meyer 评分、血浆 FIB 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 研究组 NIHSS 评分、血清炎症因子、血清氧化应激产物及 D-D 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 纳洛酮联合依达拉奉能有效治疗急性脑出血, 可降低血清炎症因子及氧化应激产物水平, 同时能够改善凝血功能, 对患者神经功能缺损情况呈正性作用。

**关键词:** 纳洛酮; 依达拉奉; 急性脑出血; 纤维蛋白原; D-二聚体

**中图分类号:** R972.9

**文献标识码:** A

## Effect of Naloxone combined with Edaravone on acute cerebral hemorrhage and plasma FIB and D-D levels of patients

Bing Chen

(Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmaceutical Engineering, Jilin Agricultural Science and Technology Institute, Jilin, Jilin 132101, China)

**Abstract: Objective** To study the effect of Naloxone combined with Edaravone on the treatment of acute cerebral hemorrhage and the level of plasma fibrinogen (FIB) and D-Dimer (D-D). **Methods** Totally 150 patients with acute cerebral hemorrhage in our hospital from March 2015 to March 2017 were randomly divided into study group and control group with prospective study (75 cases in each group). The control group was treated with surgery. The study group was treated with extra Naloxone combined with Edaravone apart from surgery. Fourteen days after treatment, total effective rate, incidence of adverse reactions, serum inflammatory factors, serum oxidative stress products, plasma FIB and D-D levels were compared between the two groups, as well as NIHSS and Fugl-Meyer scores pre- and post-treatment. **Results** Total effective rate of the treatment group was 90.67%, which was higher than the control group ( $P < 0.05$ ); levels of plasma FIB, Fugl-Meyer scores of the study group were higher than the control group ( $P < 0.05$ ); the NIHSS score, serum inflammatory factors, serum oxidative stress and the level of D-D in the study group were lower than the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Naloxone combined with Edaravone can be effective in the treatment of acute cerebral hemorrhage, reduce the serum inflammatory cytokines and levels of oxidative stress products and improve the coagulation function, which shows a positive effect on patients with neurological function.

**Keywords:** Naloxone; Edaravone; acute cerebral hemorrhage; fibrinogen; D-Dimer

收稿日期: 2017-04-24

伴随目前环境污染加剧及人们生活习惯的改变,脑血管疾病发病人数呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。急性脑出血(acute cerebral hemorrhage, ACH)为突发性脑血管出血,一般出血点位于豆状核和尾状核之间的内囊,其病情危重且具有极高的致残率和致死率,如未及时干预常会导致严重后果<sup>[2]</sup>。多项研究证实,ACH发病与全身性血管病变联系密切,常规降颅内压、利尿等治疗可取得不错效果,但远期疗效欠佳<sup>[3-5]</sup>。有相关研究表明,脑出血患者的纤溶系统异常活跃,体现在纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)和D-D二聚体(D-Dimer, D-D)的水平升高<sup>[6]</sup>。FIB是一种凝血因子,D-D是纤溶酶溶解纤维蛋白凝集块后的一种产物,二者含量增高提示机体继发性纤溶亢进,体内有出血点。伴随询证医学的发展,FIB和D-D的水平成为评价控制出血效果的关键。依达拉奉是自由基清除剂,降低缺血再灌注过程中产生具有对血管结果破坏作用的自由基水平,也可抑制ACH患者的血管炎症反应,保护出血损伤的脑组织和血管,纳洛酮是阿片受体拮抗剂,可以促进神经功能和血流恢复。依达拉奉和纳洛酮联用可降低脑出血患者FIB和D-D水平,减少脑出血促进神经功能的恢复<sup>[7]</sup>。本次研究旨在探讨纳洛酮联合依达拉奉对急性脑出血患者的疗效及FIB、D-D水平的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2015年3月-2017年3月本院收治的150例急性脑出血患者。随机平均分为研究组及对照组。其中,对照组75例。男性50例,女性25例;平均(69.2±2.3)岁;出血部位:豆状核及壳30例,丘脑18例,脑叶27例;美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale, NIHSS)评分病情程度分级:轻度23例、中度36例、重度16例。研究组75例。男性55例,女性20例,平均(70.3±1.9)岁;出血部位:豆状核及壳28例,丘脑19例,脑叶28例;NIHSS评分病情程度分级:轻度21例、中度41例、重度13例。两组一般资料差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

纳入标准<sup>[8]</sup>:①临床症状和检查均符合中华医学会第4次脑血管会议制定的脑出血诊断标准;②影像学检查显示出血部位在基底节区或脑叶;③出血量>15 ml;④首发脑出血,之前未进行任何治疗;⑤患者

及其家属均了解该研究并同意配合。排除标准:①脑肿瘤、脑外伤出血及蛛网膜下腔出血;②以往有脑神经疾病或重度昏迷;③严重的心肺及肾功能不全;④对本研究过程中所用药物过敏者。

### 1.2 治疗方法

对照组患者行微创血肿清除术,术后给予脑保护剂、降压药及吸氧等常规治疗。在该基础上研究组加用依达拉奉注射液(南京先声东元制药有限公司;国药准字H20050280;30 mg/支)静滴,每次用250 ml生理盐水将30 mg依达拉奉注射液稀释后注射,2次/d,纳洛酮(成都苑东药业药业有限公司;国药准字H20053316;0.4 mg/1 ml),首次剂量0.3 mg/(kg·d),用药3 d剂量减少至3 mg/d。两组患者均接受治疗14 d。

### 1.3 观察指标及疗效判定

比较两组治疗前后血清炎症因子、超氧歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、FIG及D-D水平,比较两组患者治疗总有效率,同时对比两组治疗前后NIHSS及Fugl-Meyer评分。参考相关文献以治疗前后NIHSS评分下降率和临床症状体征改善程度为疗效标准<sup>[9]</sup>:①治愈:治疗后的NIHSS评分较治疗前下降率达 $\geq 90.0\%$ ,患者症状体征基本消失;②显著:NIHSS评分下降率在45.0%~90.0%,患者症状及体征有所减轻;③有效:治疗后的NIHSS评分下降率在18.0%~45.0%,患者症状及体征稍有改善;④无效:治疗后NIHSS评分下降率 $<18.0\%$ 或增加,患者症状体征无改善或加重。治疗总有效率=(治愈率+显效率+有效率) $\times 100.0\%$ 。神经功能采用NIHSS进行评定,总分为42分,主要对意识状态、脑神经功能及肢体运动能力进行评价,分数与神经缺损越严重程度呈正相关。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 21.0统计软件,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用配对 $t$ 检验或独立样本 $t$ 检验,计数资料以率(%)表示,行 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者的治疗总有效率比较

研究组高于对照组( $\chi^2=5.808, P=0.016$ )。见表1。

## 2.2 两组患者治疗前后的 NIHSS 和 Fugl-Meyer 评分比较

两组患者治疗前的 NIHSS 和 Fugl-Meyer 评分比较差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ); 治疗后, 研究组患者的 NIHSS 评分低于对照组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), Fugl-Meyer 评分高于对照组。见表 2。

## 2.3 两组患者血浆 FIB 及 D-D 水平的比较

两组患者治疗前 FIB、D-D 治疗前水平比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后研究组 FIB 水平高于对照组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), D-D 水平

则低于对照组患者差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

## 2.4 两组治疗后氧化应激产物及炎症因子的比较

治疗后研究组 C-反应蛋白 (C-Reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 (Interleukin-6, IL-6) 及白细胞介素 (Interleukin-6, IL-8) 水平低于对照组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 同时研究组 SOD、MDA 水平均低于对照组, 组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 1 两组患者的治疗总有效率比较 [n=75, 例 (%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效率 (%)
对照组	18 (24.00)	23 (30.67)	16 (21.33)	18 (24.00)	76.00
研究组	26 (34.67)	19 (25.33)	23 (30.67)	7 (9.33)	90.67

表 2 两组患者治疗前后的 NIHSS 和 Fugl-Meyer 评分比较 (n=75,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	NIHSS 评分		Fugl-Meyer 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	23.01 $\pm$ 8.43	16.18 $\pm$ 5.44 <sup>†</sup>	23.71 $\pm$ 6.45	58.10 $\pm$ 5.93 <sup>†</sup>
研究组	22.89 $\pm$ 8.27	11.92 $\pm$ 4.60 <sup>†</sup>	24.12 $\pm$ 6.51	67.32 $\pm$ 5.26 <sup>†</sup>
t 值	0.938	5.179	0.758	7.932
P 值	0.068	0.000	0.308	0.000

注: † 与治疗前比较,  $P < 0.05$

表 3 两组患者血浆 FIB 及 D-D 水平的对比 (n=75, g/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	FIB		D-D	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	3.09 $\pm$ 2.23	4.67 $\pm$ 1.58 <sup>†</sup>	3.20 $\pm$ 2.23	2.01 $\pm$ 1.50 <sup>†</sup>
研究组	3.13 $\pm$ 2.08	5.28 $\pm$ 0.13 <sup>†</sup>	3.26 $\pm$ 2.26	0.39 $\pm$ 0.07 <sup>†</sup>
t 值	0.114	3.332	0.164	9.343
P 值	0.910	0.001	0.870	0.000

注: † 与治疗前比较,  $P < 0.05$

表 4 两组治疗后氧化应激产物及炎症因子的比较 (n=75,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	IL-8/ (ng/L)		IL-6/ ( $\mu$ g/L)		TNF- $\alpha$ / ( $\mu$ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	61.96 $\pm$ 5.97	39.57 $\pm$ 4.32	111.76 $\pm$ 9.04	65.29 $\pm$ 6.36	89.38 $\pm$ 7.93	44.25 $\pm$ 4.59
研究组	59.39 $\pm$ 6.39	28.34 $\pm$ 4.22	109.69 $\pm$ 8.95	45.73 $\pm$ 5.73	88.54 $\pm$ 8.11	31.43 $\pm$ 4.73
t 值	0.111	16.101	0.352	5.378	0.122	28.053
P 值	0.912	0.000	0.453	0.002	0.971	0.003

续表 4

组别	CRP/ (mg/L)		MDA/ (mol/L)		SOD/ (u/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56.91 ± 6.34	38.56 ± 6.23	5.67 ± 0.93	3.85 ± 0.59	87.34 ± 7.54	74.56 ± 6.54
研究组	57.36 ± 5.79	31.89 ± 5.83	5.83 ± 0.89	2.76 ± 0.57	86.23 ± 7.45	69.29 ± 6.74
t 值	0.451	9.563	0.447	11.941	0.341	4.878
P 值	0.432	0.000	0.117	0.002	0.414	0.002

### 3 讨论

脑出血占脑卒中发病总数的 30%，为非外伤因素如高血压或血管内皮硬化导致的脑血管破裂出血。其临床发病率高，患者主要表现为视力模糊、精神萎靡等，随着疾病进展出现颅内压升高，病死率及致残率极高，严重危害患者生命及健康。发生 ACH 的患者易出现脑组织的结构性损伤，导致血流速度下降。脑部血管结构破坏产生出血灶引发颅内血肿可直接破坏、压迫脑组织，导致局部脑组织出现缺血坏死<sup>[10]</sup>。多项研究证实<sup>[11-13]</sup>，脑出血所致的脑损伤机制可分两个方面：①脑组织由于血肿块的压迫缺血导致胞外 Ca<sup>2+</sup> 内流增加，从而提高膜磷脂酶活性，促进花生四烯酸生成和释放，使体内白三烯、前列腺素浓度上升，加强脂质过氧化，自由基生成增加，诱发脑组织水肿及细胞凋亡，并可刺激炎症因子释放，增加脑部微循环血管的通透性，导致大量炎症物质透过血脑屏障进入脑组织，引发炎症反应；②压迫所致的缺血缺氧所致自由基大量生成，而机体清除自由基能力减弱，造成自由基平衡被打破，导致氧自由基、醇自由基等呈瀑布式增加，加重脑组织损伤。常规手术治疗虽能够缓解患者近期病情，但是远期效果欠佳。

D-D 是纤维蛋白水解后的一种小分子产物，其水平升高通常告知机体的纤溶功能亢进和凝血功能异常。D-D 不仅能够阻止红细胞聚集形成血栓，还参与多种炎症反应的信号传导，其水平升高造成脑组织自由基损伤和纤溶、凝血功能异常的重要原因。有研究指出，血浆 FIB、D-D 水平是评价急性脑出血患者最优指标<sup>[14]</sup>。但以往的控制脑血压、清除颅内血肿及抗感染等一般治疗并不能够有效控制 FIB、D-D 的水平。依达拉奉是脑梗死治疗中常用的脑保护剂，具有较强的清除羟自由基和抗氧化作用，其含有亲脂基团，经静脉滴注给药后，血脑屏障透过率高达 60.0%<sup>[15-17]</sup>，可有效清除脑缺血组织和再通组织周边的大量羟自由

基，减轻脑神经细胞损伤，同时能够抑制黄嘌呤氧化酶及次黄嘌呤氧化酶活性，降低自由基生成，促进前列腺素产生，抑制白细胞三烯产生，使羟自由基生成减少，降低 MDA 及一氧化氮合酶活性，阻断脂质过氧化过程，进而减轻脑细胞、脑神经细胞以及血管内皮细胞损伤，改善脑组织水肿，促进神经功能恢复。纳洛酮是阿片受体拮抗剂，可穿透血脑屏障，与脑组织中阿片受体结合后使内源性脑啡肽失去作用，能够加快患者的呼吸，改善患者脑组织血流灌注，加快心率，能够发挥降低颅内压等作用<sup>[18-19]</sup>。此外 NAKAJIMA 等发现，改善脑组织血液循环后能够有效降低血清氧化应激产物水平，能够进一步降低自由基的生成<sup>[20]</sup>。本研究结果显示，治疗后研究组血清炎症物质、氧化应激产物低于对照组，表明纳洛酮联合依达拉奉能够通过抑制脂质氧化改善局部病灶的血流量。本研究中观察组治疗后血浆 D-D 水平低于对照组，FIB 水平高于对照组，说明纳洛酮联合依达拉奉能够通过清除自由基及抑制炎症因子释放缓解纤溶功能亢进，改善凝血功能对出血灶具有稳定作用。治疗后研究组总有效率及 Fugl-Meyer 评分高于对照组，NIHSS 评分低于对照组，表明二者联合用药能改善患者神经功能缺损程度及生活质量，同时提高治疗有效率。

综上所述，纳洛酮联合依达拉奉治疗急性脑出血疗效显著，可有效降低患者血浆 FIB、D-D 水平，改善患者神经功能缺损，提高生活治疗，值得临床推广使用。

#### 参 考 文 献：

- [1] 王定良, 袁荣刚. 依达拉奉与硫酸镁、大剂量纳洛酮联合治疗急性脑卒中的疗效观察 [J]. 临床神经病学杂志, 2015, 24(5): 387-389.
- [2] 焦娇, 蒋逸秋, 张雪萌, 等. 依达拉奉联合托拉塞米治疗急性脑出血老年患者的机制研究 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(24): 3070-3073.

- [3] SUN Y Y, LI Y, WALI B, et al. Prophylactic edaravone prevents transient hypoxic-ischemic brain injury: implications for perioperative neuroprotection[J]. *Stroke*, 2015, 46(7): 1947.
- [4] 闵思特, 许东伟, 沈侃. 银杏叶提取物注射液联合依达拉奉治疗急性脑出血的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(2): 166-169.
- [5] 3RD D R, WARNER C, YEH C C, et al. Carotid interventions (CEA and CAS) in acute stroke patients: which procedure on which patient[J]. *Journal of Cardiovascular Surgery*, 2016, 57(1): 29.
- [6] 蒋玲, 张光伟, 帅杰. 依达拉奉联合局部亚低温治疗急性脑出血患者改善神经功能缺损的近期疗效 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 127(3): 339-343.
- [7] NGUYEN P L, CHANG J J. Stroke mimics and acute stroke evaluation: clinical differentiation and complications after intravenous tissue plasminogen activator[J]. *Journal of Emergency Medicine*, 2015, 49(2): 244-252.
- [8] 姚洁梅, 丁雪芹, 叶吉云. 纳洛酮联合依达拉奉对急性酒精中毒的临床疗效分析 [J]. *昆明医科大学学报*, 2015, 127(3): 339-343.
- [9] HORIE N, TATEISHI Y, MORIKAWA M, et al. Acute stroke with major intracranial vessel occlusion: characteristics of cardioembolism and atherosclerosis-related in situ stenosis/occlusion[J]. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2016, 32: 24-29.
- [10] 赵峻波, 薛俊峰, 姬馨彤, 等. 二丁酰环磷腺苷钙联合依达拉奉治疗急性脑出血的疗效观察 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 14(12): 1296-1297.
- [11] HUA K, SHENG X, LI T T, et al. The edaravone and 3-n-butylphthalide ring-opening derivative 10b effectively attenuates cerebral ischemia injury in rats[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2015, 36(8): 917-927.
- [12] SRIRAM C S, JANGRA A, GURJAR S S, et al. Edaravone abrogates LPS-induced behavioral anomalies, neuroinflammation and PARP-1[J]. *Physiology&Behavior*, 2016, 154: 135-144.
- [13] CAO B, CHAI C, ZHAO S. Protective effect of edaravone against hypoxia-induced cytotoxicity in osteoblasts MC3T3-E1 cells[J]. *Iubmb Life*, 2015, 67(12): 928.
- [14] 吴燕生, 李昌. 纳洛酮联合依达拉奉治疗急性重型颅脑损伤的疗效观察 [J]. *临床军医杂志*, 2015, 39(5): 892-893.
- [15] WANG D L. Observation of curative effects of edaravone treatment combined with magnesium sulfate and a large dose of Naloxone on acute stroke[J]. *Journal of Clinical Neurology*, 2011,(5): 35-39.
- [16] DUAN X, LI C Y, QIU B, et al. Naloxone treatment for poststroke atrics society, 2016, 64(3): 663-665.
- [17] 孔庆钻, 陈光丑, 林久座, 等. 醒脑静注射液联合依达拉奉治疗急性脑出血疗效观察 [J]. *中国药师*, 2014, (11): 1896-1897.
- [18] 郑兴旺, 杨伟凤. 纳洛酮与依达拉奉联合治疗急性脑梗死的临床疗效观察 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2016, 20(4): 624-625.
- [19] 程鹏玲, 于春丽, 宋闰宇, 等. 依达拉奉联合醒脑静治疗急性脑出血的临床疗效观察 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(4): 751-754.
- [20] NAKAJIMA N, WATANABE S, KIYOI T, et al. Evaluation of edaravone against radiation-induced oral mucositis in mice[J]. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2015, 127(3): 339-343.

(唐勇 编辑)