



• 药物与临床 •

盐酸纳美芬联合电针刺激治疗急性脑损伤患者的临床效果及其对血清 D- 二聚体、内源性阿片肽水平的影响

查海锋，路楷

【摘要】 目的 分析盐酸纳美芬联合电针刺激治疗急性脑损伤患者的临床效果及其对血清 D- 二聚体、内源性阿片肽水平的影响。**方法** 选取 2013—2018 年江阴市中医院治疗的急性脑损伤患者 91 例，采用随机数字表法分为对照组 ($n=45$) 和观察组 ($n=46$)。两组患者均给予常规治疗，对照组患者给予盐酸纳美芬治疗，观察组患者给予盐酸纳美芬 + 电针刺激治疗；两组患者均连续治疗 2 周。比较两组患者临床效果，治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、血肿体积、水肿体积及血清 β -内啡肽、强啡肽、D- 二聚体、炎性因子 [包括白介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 4 (IL-4)、白介素 10 (IL-10)] 水平，并比较两组患者治疗期间不良反应发生率。**结果** (1) 观察组患者临床效果优于对照组 ($P<0.05$)。(2) 与对照组患者比较，观察组患者治疗前 NIHSS 评分及血肿体积、水肿体积相似，差异无统计学意义 ($P>0.05$)，而治疗后 NIHSS 评分降低，血肿体积、水肿体积减小 ($P<0.05$)。(3) 与对照组患者比较，观察组患者治疗前血清 β -内啡肽、强啡肽、D- 二聚体水平相似，差异无统计学意义 ($P>0.05$)，而治疗后血清 β -内啡肽、强啡肽、D- 二聚体水平降低 ($P<0.05$)。(4) 与对照组患者比较，观察组患者治疗前血清 IL-6、TNF- α 、IL-4 和 IL-10 水平相似，差异无统计学意义 ($P>0.05$)，而治疗后血清 IL-6、TNF- α 水平降低，血清 IL-4、IL-10 水平升高 ($P<0.05$)。(5) 两组患者治疗期间不良反应发生率比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 盐酸纳美芬联合电针刺激可有效提高急性脑损伤患者的临床效果，改善患者神经功能，减小患者血肿、水肿体积，降低血清 D- 二聚体、内源性阿片肽水平，减轻炎性反应，且安全性较高。

【关键词】 脑损伤；纳美芬；电针；D- 二聚体；阿片样肽类；治疗结果

【中图分类号】 R 651.15 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.09.020

查海锋，路楷. 盐酸纳美芬联合电针刺激治疗急性脑损伤患者的临床效果及其对血清 D- 二聚体、内源性阿片肽水平的影响 [J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2019, 27 (9): 91-94. [www.syxnf.net]

ZHA H F, LU K.Clinical effect of nalmefene combined with electroacupuncture stimulation on acute brain injury and the impact on serum levels of D-dimer and endogenous opioid peptide [J].Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (9): 91-94.

Clinical Effect of Nalmefene Combined with Electroacupuncture Stimulation on Acute Brain Injury and the Impact on Serum Levels of D-dimer and Endogenous Opioid Peptide ZHA Haifeng, LU Kai

Department of Neurosurgery, Jiangyin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangyin 214400, China

Corresponding author: LU Kai, E-mail: xfyub23@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the clinical effect of nalmefene combined with electroacupuncture stimulation on acute brain injury and the impact on serum levels of D-dimer and endogenous opioid peptide. **Methods** A total 91 patients with acute brain injury were selected in Jiangyin Hospital of Traditional Chinese Medicine from 2013 to 2018, and they were divided into control group ($n=45$) and observation group ($n=46$) according to random number table. Patients in control group received hydrochloride nalmefene based on the routine treatment, while patients in observation group were given electroacupuncture stimulation based on that of control group; both groups were continuously treated for 2 weeks. Clinical effect, pre- and post-treatment NIHSS score, hematomas volume, edema volume and serum levels of β -endorphin, dynorphin, D-dimer and inflammatory cytokines (including IL-6, TNF- α , IL-4 and IL-10) were compared between the two groups, as well as incidence of adverse reactions during treatment. **Results** (1) Compared with that in control group, clinical effect in observation group was better ($P<0.05$). (2) Compared with those in control group, NIHSS score, hematoma volume and edema volume in observation group were similar before treatment ($P>0.05$), while NIHSS score, hematoma volume and

基金项目：江阴市科技计划项目 (Z201506)

214400 江苏省江阴市中医院神经外科

通信作者：路楷，E-mail: xfyub23@163.com

edema volume in observation group were lower after treatment ($P<0.05$)。⑶ Compared with those in control group, serum levels of β -endorpeptide, dynorphin and D-dimer in observation group were similar before treatment ($P>0.05$), while serum levels of β -endorpeptide, dynorphin and D-dimer in observation group were lower after treatment ($P<0.05$)。⑷ Compared with those in control group, observation group showed similar serum levels of IL-6, TNF- α , IL-4 and IL-10 before treatment ($P>0.05$), but lower serum levels of IL-6 and TNF- α , higher serum levels of IL-4 and IL-10 after treatment ($P<0.05$)。⑸ Compared with that in control group, incidence of adverse reactions in observation group was similar during treatment ($P>0.05$)。结论 Nalmefene combined with electroacupuncture stimulation can effectively improve the clinical effect and neurological function in treating patients with acute brain injury, reduce the hematomas volume, edema volume, serum levels of D-dimer and endogenous opioid peptides, relieve the inflammatory reaction, with relatively high safety。

【Key words】 Brain injuries; Nalmefene; Electroacupuncture; D-dimer; Opioid peptides; Treatment outcome

急性脑损伤是神经外科较为常见的一种急性疾病，指脑出血后因多种因素导致的急性局灶性脑组织功能障碍，具有较高的发病率、病死率、致残率^[1-2]。急性脑损伤除引发神经功能障碍外，还可导致应激反应，进而对脑组织造成二次损伤，而内源性阿片肽是引起脑组织二次损伤的主要因素^[3-5]。近年来，电针刺激在神经系统疾病治疗中的应用逐渐增多，并取得较好的临床疗效^[6-7]。盐酸纳美芬是一种阿片类受体拮抗剂，可抑制内源性阿片肽释放^[8-9]。本研究旨在分析纳美芬联合电针刺激治疗急性脑损伤患者的临床效果及其对血清D-二聚体、内源性阿片肽水平的影响，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013—2018年江阴市中医院治疗的急性脑损伤患者91例，均有明确的颅脑创伤史。排除标准：(1)伴有开放性颅脑损伤、脑脊液漏者；(2)伴有心、肺、肾、肝功能异常者；(3)伴有脊髓或严重周围神经损伤者。采用随机数字表法将所有患者分为对照组($n=45$)和观察组($n=46$)。两组患者性别、年龄、发病至入院时间、致伤原因比较，差异无统计学意义($P>0.05$ ，见表1)，具有可比性。本研究经江阴市中医院医学伦理委员会审核批准，所有患者签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	发病至入院时 间($\bar{x} \pm s$, h)	致伤原因(例)		
					车祸	高处坠落	其他
对照组	45	26/19	39.7±3.7	4.7±0.5	18	16	7
观察组	46	27/19	38.8±3.6	4.6±0.7	20	17	9
t (χ^2)值		0.008 ^a	1.176	0.785	0.151 ^a		
P值		0.929	0.299	0.343	0.952		

注：^a为 χ^2 值

1.2 方法 两组患者均进行止血、脱水、营养神经等常规治疗。对照组患者给予盐酸纳美芬(成都天台山制药有限公司生产，生产批号：150721)0.3 mg+2倍无菌注射用水稀释并于0.9%氯化钠溶液入茂非氏滴壶，1次/d。观察组患者在对照组治疗基础上给予电针刺激，仪器为SDZ-IV电刺激仪(苏州医疗器械有限公司生产)，取穴分别为人中穴、百会穴、内关穴、足三里穴

等，针刺入穴后再与电刺激仪连接，脉冲宽度为0.2 ms，输出电流强度<50 mA，刺激频率为2~30 Hz，波形为疏密波，刺激强度以能够引起患者局部肌肉轻度抽动为宜，30 min/次，1次/d。两组患者均连续治疗2周。

1.3 观察指标

1.3.1 临床效果 治疗后患者头痛、言语不利等症状完全消失，生活能够自理为治愈；治疗后患者头痛、言语不利等症状明显改善，生活基本能够自理为显效；治疗后患者意识清楚、言语改善，生活部分自理为有效；未达到上述标准可视为无效。

1.3.2 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 分别于治疗前后采用NIHSS评价两组患神经功能缺损程度，包含意识、语言、运动、感觉、共济运动、眼球运动、视野等方面评判，总分42分，分数越高表明患者神经功能缺损程度越严重。

1.3.3 血肿、水肿体积 分别于治疗前后经颅脑CT评估两组患者血肿及水肿体积，血肿体积=血肿最大长径×最大长径垂直的直径×血肿层面数× $\pi/6$ ；水肿体积=血肿最大层面水肿区域长径×最大长径垂直的直径×水肿层面数× $\pi/6$ 。

1.3.4 血清 β -内啡肽、强啡肽及D-二聚体水平 分别于治疗前后采集两组患者空腹静脉血4 ml，3 500 r/min离心5 min(离心半径13.5 cm)，留取血清加入定量抑肽酶，采用放射免疫法检测血清 β -内啡肽、强啡肽、D-二聚体水平， β -内啡肽、强啡肽试剂盒购自美国Phoentidtep公司，D-二聚体试剂盒购自北京万泰德瑞诊断技术有限公司，具体操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.5 炎性因子 分别于治疗前后采集两组患者静脉血并采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清白介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素4(IL-4)、白介素10(IL-10)水平。

1.3.6 不良反应 观察两组患者治疗期间不良反应，包括呼吸异常、心率异常、药物不良反应(包括过敏、呕吐、腹泻等)。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件对数据进行分析，年龄、发病至入院时间、NIHSS评分、血肿体积、水肿体积、 β -内啡肽、强啡肽、D-二聚体、炎性因子为计量资料，以($\bar{x} \pm s$)表示，采用两独立样本t检验；性别、致伤原因、不良反应为计数资料，采用 χ^2 检验；临床效果为等级资料，采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床效果比较 观察组患者临床效果优于对照组, 差异有统计学意义 ($Z=2.161$, $P=0.031$, 见表 2)。

表 2 两组患者临床效果比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of clinical effect between the two groups

组别	例数	治愈	显效	有效	无效
对照组	45	20 (44.4)	9 (20.0)	7 (15.6)	9 (20.0)
观察组	46	29 (63.0)	8 (17.4)	8 (17.4)	1 (2.2)

2.2 两组患者治疗前后 NIHSS 评分及血肿体积、水肿体积比较 与对照组患者比较, 观察组患者治疗前 NIHSS 评分及血肿体积、水肿体积相似, 差异无统计学意义 ($P>0.05$) ; 而治疗后 NIHSS 评分降低, 血肿体积、水肿体积减小, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 3)。

表 3 两组患者治疗前后 NIHSS 评分及血肿体积、水肿体积比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of NIHSS score, hematoma volume and edema volume between the two groups before and after treatment

组别	例数	NIHSS 评分(分)		血肿体积(ml)		水肿体积(ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	30.12 ± 3.11	17.15 ± 1.32	19.15 ± 2.71	5.18 ± 0.27	39.13 ± 4.17	13.65 ± 3.12
观察组	46	29.87 ± 2.84	12.68 ± 1.47	19.43 ± 2.84	2.14 ± 0.18	40.08 ± 3.98	8.32 ± 2.84
<i>t</i> 值		0.401	15.251	0.481	18.013	1.112	8.526
<i>P</i> 值		0.691	<0.01	0.632	<0.01	0.269	<0.01

注: NIHSS= 美国国立卫生研究院卒中量表

2.3 两组患者治疗前后血清 β -内啡肽、强啡肽、D-二聚体水平比较 与对照组患者比较, 观察组患者治疗前血清 β -内啡肽、强啡肽、D-二聚体水平相似, 差异无统计学意义

($P>0.05$) ; 而治疗后血清 β -内啡肽、强啡肽、D-二聚体水平降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 4)。

2.4 两组患者治疗前后血清炎性因子水平比较 与对照组患者比较, 观察组患者治疗前血清 IL-6、TNF- α 、IL-4 和 IL-10 水平相似, 差异无统计学意义 ($P>0.05$) ; 而治疗后观察组患者血清 IL-6、TNF- α 水平降低, 血清 IL-4、IL-10 水平升高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 5)。

2.5 两组患者治疗期间不良反应发生率比较 治疗期间, 对照组患者不良反应发生率为 13.3%, 观察组患者为 10.9%。两组患者治疗期间不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.131$, $P>0.05$, 见表 6)。

表 6 两组患者治疗期间不良反应发生情况(例)

Table 6 Incidence of adverse reactions in the two groups during treatment

组别	例数	呼吸异常	心率异常	药物不良反应
对照组	45	2	1	3
观察组	46	1	2	2

3 讨论

近年来, 因病理及机械因素造成的急性脑损伤发病率呈逐年升高趋势。尽管临床开展了大量研究, 但关于急性脑损伤的发病机制仍不明确, 多数脑损伤患者因血-脑脊液屏障受损而导致氧自由基释放、神经递质代谢紊乱, 并发生不同程度脑水肿, 进而使颅内压升高, 脑组织血流灌注减少, 引发继发性脑损伤, 最终出现不可逆损伤。盐酸纳美芬作为新型阿片受体拮抗剂, 能够特异性地阻断 β -内啡肽与阿片受体结合, 同时还可阻止内源性阿片导致的继发性病理反应^[10-11]。近年有研究报道, 电针刺激治疗急性脑损伤患者效果较好^[6]。

本研究结果显示, 观察组患者临床效果优于对照组, 提

表 4 两组患者治疗前后血清 β -内啡肽、强啡肽、D-二聚体水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of serum levels of β -endorphin, dynorphin and D-dimer between the two groups before and after treatment

组别	例数	β -内啡肽(ng/L)		强啡肽(ng/L)		D-二聚体(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	217.45 ± 12.35	175.43 ± 9.32	191.45 ± 11.41	156.28 ± 14.32	3.41 ± 0.23	0.92 ± 0.13
观察组	46	218.37 ± 11.09	149.27 ± 8.32	189.27 ± 13.32	135.43 ± 12.19	3.48 ± 0.19	0.64 ± 0.17
<i>t</i> 值		0.374	14.132	0.838	7.485	1.584	8.812
<i>P</i> 值		0.709	<0.01	0.404	<0.01	0.117	<0.01

表 5 两组患者治疗前后血清炎性因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Table 5 Comparison of serum levels of inflammatory cytokines between the two groups before and after treatment

组别	例数	IL-6		TNF- α		IL-4		IL-10	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	17.91 ± 2.11	10.45 ± 1.32	5.92 ± 0.48	3.93 ± 0.34	10.12 ± 1.45	14.23 ± 2.19	18.17 ± 2.95	24.34 ± 3.09
观察组	46	18.23 ± 2.47	8.75 ± 1.21	6.04 ± 0.51	2.92 ± 0.28	10.38 ± 1.63	16.93 ± 2.83	18.29 ± 3.11	28.83 ± 3.15
<i>t</i> 值		0.651	6.407	1.155	15.483	0.803	5.082	0.189	6.863
<i>P</i> 值		0.518	<0.01	0.251	<0.01	0.424	<0.01	0.851	<0.01

注: IL-6= 白介素 6, TNF- α = 肿瘤坏死因子 α , IL-4= 白介素 4, IL-10= 白介素 10

示盐酸纳美芬联合电针刺激可明显提高急性脑损伤患者的临床效果, 分析其作用机制可能如下: (1) 盐酸纳美芬能够阻断内源性阿片肽与其受体结合, 进而改善脑细胞能量代谢及脑血液循环, 减轻炎性反应, 降低继发性脑损伤发生风险; (2) 低频电针刺激能够促进 β -内啡肽、脑啡肽大量释放, 但不会促进强啡肽释放。内源性阿片肽具有镇痛作用, 颅脑损伤时机体可应激性分泌大量内源性阿片肽, 且内源性阿片肽水平随颅脑损伤严重程度加重而升高, 病情缓解后内源性阿片肽也随之降低^[12]。本研究结果显示, 与对照组患者比较, 观察组患者治疗后血清 β -内啡肽、强啡肽水平降低。D-二聚体是交联蛋白的一种特异性、单体降解产物, 血清 D-二聚体水平升高提示机体处于高凝状态, 因此血清 D-二聚体是观察脑梗死或深静脉血栓形成的重要指标。本研究结果显示, 与对照组患者比较, 观察组患者治疗后血清 D-二聚体水平降低, 提示盐酸纳美芬联合电针刺激有助于降低急性脑损伤患者血液高凝状态, 可预防脑梗死等继发性脑损伤发生, 进而改善患者预后。本研究结果显示, 与对照组患者比较, 观察组患者治疗后 NIHSS 评分降低, 血肿体积、水肿体积减小, 提示盐酸纳美芬联合电针刺激有助于改善急性脑损伤患者神经功能, 减小血肿体积及水肿体积, 进而改善患者脑组织血液循环。

本研究结果显示, 与对照组患者比较, 观察组患者治疗后 IL-6、TNF- α 水平降低, IL-4、IL-1 升高, 提示盐酸纳美芬联合电针刺激可有效降低急性脑损伤患者的促炎因子 (IL-6、TNF- α) 水平, 升高抗炎因子 (IL-4、IL-10) 水平, 减轻炎性反应, 进而抑制内源性阿片肽过度释放, 降低继发性脑损伤发生风险^[13-14]。本研究结果还显示, 两组患者治疗期间不良反应发生率间无统计学差异, 提示盐酸纳美芬联合电针刺激未增加急性脑损伤患者的不良反应, 且安全性较高。

综上所述, 盐酸纳美芬联合电针刺激可有效提高急性脑损伤患者的临床效果, 改善患者神经功能, 减小患者血肿、水肿体积, 降低血清 D-二聚体、内源性阿片肽水平, 减轻炎性反应, 且安全性较高, 值得临床推广应用; 但本研究样本量较小且未进行随访、对长期预后缺乏准确评估, 因此仍需扩大样本量、延长随访时间以进一步验证本研究结果、结论。

参考文献

- [1] 孙永, 姚凯华, 李志锋, 等. 急性脑出血患者血浆、脑脊液 β -内啡肽、GnRH 水平变化对脑损伤程度及预后的影响 [J]. 山东医药, 2017, 57 (29) : 26-29.
- [2] 肖昆, 乐爱平. 创伤性脑损伤患者限制性输血治疗临床转归的预后研究 [J]. 中国输血杂志, 2015, 28 (8) : 933-935.
- [3] 李锦忠, 韦文林, 农善华, 等. 创伤性脑损伤患者血浆 β -内啡肽、亮氨酸脑啡肽和甲硫氨酸脑啡肽的水平 [J]. 广东医学, 2011, 32 (7) : 865-866. DOI: 10.13820/j.cnki.gdys.2011.07.032.
- [4] 孙永, 姚凯华, 李志锋, 等. 急性脑出血患者血浆、脑脊液 β -内啡肽、GnRH 水平变化对脑损伤程度及预后的影响 [J]. 山东医药, 2017, 57 (29) : 26-29.
- [5] FAZEN A I. Role of thyrotropin-releasing hormone and opiate receptor antagonists in limiting central nervous system injury [J]. Adv Neurol, 1988, 47: 531-546.
- [6] 袁军, 吴昱, 李继勇, 等. 经皮穴位电刺激对介入治疗脑损伤的保护作用观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35 (8) : 971-974.
- [7] 贾天明, 甘斌, 刘玉峰. 电刺激小脑顶核对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠的脑保护作用 [J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 28 (12) : 949-951.
- [8] 张运周, 刘群, 赵明媚, 等. 盐酸纳美芬治疗急性脑梗死有效性和安全性的 meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19 (2) : 173-179.
- [9] 孙晶, 李小平, 王婷婷, 等. 纳美芬改善大面积脑梗死预后: 随机对照前瞻性临床试验方案 [J]. 中国组织工程研究, 2017, 21 (36) : 5835-5840. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2017.36.017.
- [10] 朱海兵, 温预关, 黄河清. 盐酸纳美芬的药理作用及临床应用 [J]. 广州医药, 2008, 39 (4) : 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8535.2008.04.001.
- [11] 廖日房, 曾转萍, 温预关. 阿片类拮抗药纳美芬注射剂的单剂量和多剂量 I 期临床药代动力学研究 [J]. 南方医科大学学报, 2008, 28 (10) : 1816-1819.
- [12] SHERWOOD T W, ASKWITH C C. Dynorphin opioid peptides enhance acid-sensing ion channel 1a activity and acidosis-induced neuronal death [J]. J Neurosci, 2009, 29 (45) : 14371-14380. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2186-09.2009.
- [13] MERIC E, GUNDUZ A, TUREDI S, et al. The prognostic value of neuron-specific enolase in head trauma patients [J]. J Emerg Med, 2010, 38 (3) : 297-301. DOI: 10.1016/j.jemermed.2007.11.032.
- [14] 胡枢坤, 黄峰平, 郑康. 纳美芬对脑肿瘤术后的脑保护作用 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2011, 38 (4) : 319-322. DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2011.04.013.

(收稿日期: 2019-06-05; 修回日期: 2019-08-30)

(本文编辑: 刘新蒙)