

## 盐酸纳美芬治疗急性酒精中毒的临床效果及对神经递质水平的影响

涂霖韬<sup>1</sup>, 薛思军<sup>2\*</sup>

1. 鄂东医疗集团黄石市中心医院普爱院区 急诊科, 2. 普通外科, 湖北 黄石 435000

**【摘要】目的** 探讨盐酸纳美芬对急性酒精中毒的临床效果及对神经递质水平的影响。**方法** 选择2018年1月至2019年6月于黄石市中心医院普爱院区急诊科收治的急性酒精中毒患者134例为研究对象, 采用随机数字表法将患者分为观察组和对照组, 各67例。对照组采用盐酸纳洛酮治疗, 观察组采用盐酸纳美芬治疗。比较2组患者治疗总有效率、症状消失时间、苏醒时间、住院时间、神经递质和药物不良反应的差异。**结果** 观察组患者的治疗总有效率为94.03%, 明显高于对照组(77.61%); 且观察组的症状消失时间、苏醒时间和住院时间均明显少于对照组( $P<0.05$ )。2组患者接受治疗后, 观察组患者血清5-羟色胺、去甲肾上腺素、多巴胺、一氧化氮、血管加压素、 $\beta$ -内啡肽水平较对照组降低幅度更明显( $P<0.05$ )。同时, 观察组患者药物不良反应的发生率为5.97%, 明显低于对照组(22.39%), 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 盐酸纳美芬治疗急性酒精中毒的临床疗效更满意, 可有效减轻对神经递质水平的影响, 且药物安全性较高, 值得临床推广应用。

**【关键词】** 急性酒精中毒; 盐酸纳美芬; 盐酸纳洛酮; 神经递质

**【中图分类号】** R595.6

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2020)06-0054-04

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.06.010

## Clinical effects of nalmefene hydrochloride and its effects on neurotransmitters levels in patients with acute alcoholism

TU Ji-tao<sup>1</sup>, XUE Si-jun<sup>2\*</sup>

1. Department of Emergency, 2. Department of General Surgery, Huangshi Central Hospital Puai Branch Hospital, Edong Health Care, Hubei Huangshi 435000, China

**【Abstract】 Objective** This study was designed to investigate the clinical effect of nalmefene hydrochloride on acute alcoholism and its effect on neurotransmitter levels. **Methods** 134 patients with acute alcoholism admitted to emergency department of Huangshi Central Hospital Puai Branch Hospital from January 2018 to June 2019 were selected as the study subjects. Patients were randomly divided into the research group and the control group were 67 cases in each. The patients in the control group were treated with naloxone hydrochloride. The patients in the study group were treated with nalmefene hydrochloride. Total effective rate, symptom disappearance time, recovery time, hospital stay length, neurotransmitters and adverse drug reactions were compared between the two groups. **Results** The clinical efficacy of the study group was significantly better than that of the control group, and the total effective rate (94.03%) was significantly higher than that of the control group (77.61%). After treatment of the two groups, serum 5-hydroxytryptamine, norepinephrine, dopamine, nitric oxide, vasopressin and  $\beta$ -endorphin levels in the research groups were significantly better than the control group ( $P<0.05$ ). The adverse reactions rate in the study group (5.97%) was significantly lower than that control group (22.39%,  $P<0.05$ ). **Conclusion** The clinical efficacy of nalmefene hydrochloride in patients with acute alcoholism is satisfying, it can effectively reduce neurotransmitter levels, and has good safety, which is worthy of clinical application.

**【Key words】** acute alcoholism; nalmefene hydrochloride; naloxone hydrochloride; neurotransmitter

\*通信作者: 薛思军, E-mail: 327969742@qq.com

急性酒精中毒是常见的急诊科疾病,且患病率呈逐渐上升的趋势<sup>[1]</sup>。当机体摄入大量乙醇后,过量乙醇蓄积于大脑,并通过抑制中枢神经,损害心肺功能,严重者可因呼吸循环衰竭而猝死。目前,临床上可通过催吐、利尿和洗胃等途径达到治疗的目的,但大部分苏醒患者主诉有明显的胸闷、心悸、头痛、头晕、恶心和呕吐等不适<sup>[2]</sup>。相关文献<sup>[3]</sup>显示,多种神经递质参与急性酒精中毒的病情发生发展,如5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、多巴胺(dopamine, DA)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、血管加压素(vasopressin, AVP)及β-内啡肽(β-endorphin, β-EP)等,故采用有效的治疗方法改善以上神经递质有助于控制病情状况。另有文献<sup>[4]</sup>显示,急性酒精中毒患者神经递质水平与临床效果紧密相关。鉴于此,本研究将盐酸纳美芬或盐酸纳洛酮应用于急性酒精中毒患者的治疗期间,探讨两者对神经递质(5-HT、NE、DA、NO、AVP、β-EP)水平的影响差异,以期有关临床工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2018年1月至2019年6月于黄石市中心医院普爱院区急诊科收治的急性酒精中毒患者134例作为研究对象,根据随机数字表法分为观察组和对照组,各67例。2组患者性别、年龄、酒精中毒时间、饮酒量、酒精中毒程度、呼吸频率和收缩压等基线资料之间的比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。见表1。

纳入标准<sup>[5]</sup>:①全部患者存在大量饮酒史;②入院时昏睡或昏迷,呼气闻及酒精气味,血液乙醇水平 $>11\text{ mmol/L}$ ;③年龄18~60岁;④酒精中毒时间 $\leq 6\text{ h}$ 。

排除标准<sup>[6]</sup>:①酒精中毒并发脑病、急性心血管病变、急性肝肾功能障碍;②酒精中毒跌倒导致颅脑外伤;③具有药物过敏史;④不可遵医嘱治疗;⑤妊娠哺乳期妇女;⑥既往具有心脑血管病史或器质性基础病变;⑦由于神经系统疾病、化学气体、食物和药物引起昏迷;⑧患有严重感染性疾病;⑨患有上消化道出血、急性胰腺炎和精神性疾病等。本研究经黄石市中心医院普爱院区伦理委员会批准,患者及家属均同意参加本研究试验并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 全部患者入院时监测血压、呼吸和心率等生命体征,并结合心电监护进行吸氧、洗胃、维生素C、维生素B<sub>6</sub>、高渗性糖液、补液、奥美拉唑、利尿和纠正酸碱水电解质失衡等常规治疗。对于合并呼吸困难者留置口咽导管、气管插管下机械通气。对照组采用盐酸纳洛酮(生产厂家:北京凯因科技股份有限公司;批准文号:国药准字H20053602;规格:1 mL:0.4 mg)0.4~0.8 mg加5%葡萄糖注射液20 mL静脉推注;再采用盐酸纳洛酮0.4 mg加5%葡萄糖溶液200 mL静脉滴注;观察组采用盐酸纳美芬(生产厂家:辽宁海思科制药有限公司;批准文号:国药准字H20080652;规格:1 mL:0.1 mg)0.1 mg加5%葡萄糖溶液20 mL静脉推注;再采用盐酸纳美芬0.1~0.2 mg加5%葡萄糖溶液250 mL静脉滴注。

1.2.2 观察指标 ①临床疗效<sup>[7]</sup>。2组患者治疗3 h后评定临床疗效,对于意识恢复时间 $<1\text{ h}$ 、1~4 h分别评定为显效和有效,反之为无效,治疗总有效率=显效率+有效率;②症状消失时间、苏醒时间和住院时间。苏醒时间是指意识完全恢复,唤之能醒,并可准确回答问题;③神经递质水平。治疗前和治疗后3 d采用ELISA测定血清5-HT、NE、DA、NO、AVP、β-EP

表1 2组患者一般资料比较

组别	例数	酒精中毒程度[n(%)]		意识状态[n(%)]		酒精中毒时间 (h, $\bar{x}\pm s$ )	饮酒量 (mL, $\bar{x}\pm s$ )	呼吸频率 (次, $\bar{x}\pm s$ )	收缩压 (mmHg, $\bar{x}\pm s$ )
		轻度	重度	昏睡	浅昏迷				
观察组	67	37(55.22)	30(44.78)	38(56.72)	29(43.28)	2.13±0.95	426.95±58.48	13.52±4.16	86.25±14.28
对照组	67	35(52.24)	32(47.76)	34(50.75)	33(49.25)	2.09±1.03	428.08±60.11	13.71±5.02	85.97±15.08
$t/\chi^2$ 值		0.120		0.480		0.234	0.110	0.239	0.110
$P$ 值		0.729		0.488		0.816	0.912	0.812	0.912

注:1 mmHg=0.133 kPa

的水平;④药物不良反应情况。比较2组患者用药后食欲减退、恶心呕吐、反酸暖气、头痛头晕和心悸胸闷等药物不良反应发生率的差异。

### 1.3 统计学方法

应用SPSS 22.0软件进行数据统计,使用平均数 $\pm$ 标准差描述计量资料,计量资料经检验符合正态分布且方差齐,2组间比较采用 $t$ 检验,使用百分比描述计数资料或等级资料,2组间计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,2组间等级资料比较采用秩和检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2组患者临床疗效比较

观察组临床疗效显效率为14.93%,高于对照组的5.97%。观察组的治疗总有效率为94.03%,明显高于对照组的77.61%,2组比较差异具有统计学意义( $\chi^2=7.421, P=0.006$ )。

### 2.2 2组患者症状消失时间、苏醒时间及住院时间比较

观察组患者的症状消失时间、苏醒时间及住院时间均比对照组短,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 2组患者症状消失时间、苏醒时间及住院时间比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	症状消失时间(h)	苏醒时间(h)	住院时间(d)
观察组	67	4.15 $\pm$ 0.52	1.43 $\pm$ 0.87	3.18 $\pm$ 1.15
对照组	67	6.28 $\pm$ 1.24	1.86 $\pm$ 1.14	4.92 $\pm$ 1.74
$t$ 值		12.966	2.454	6.829
$P$ 值		<0.001	0.015	<0.001

表3 治疗前后各神经递质水平在2组间的比较( $\bar{x}\pm s$ )

指标	观察组				对照组			
	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值
5-HT( $\times 10^{-3}$ $\mu$ mol/L)	1.15 $\pm$ 0.03	0.76 $\pm$ 0.01*	100.949	<0.001	1.15 $\pm$ 0.03	0.96 $\pm$ 0.02	43.134	<0.001
NE( $\times 10^3$ nmol/L)	2.12 $\pm$ 0.16	1.29 $\pm$ 0.12*	33.969	<0.001	2.12 $\pm$ 0.16	1.79 $\pm$ 0.11	13.912	<0.001
DA( $\times 10^3$ pmol/L)	1.29 $\pm$ 0.12	0.79 $\pm$ 0.07*	29.460	<0.001	1.29 $\pm$ 0.12	1.06 $\pm$ 0.09	12.551	<0.001
NO( $\mu$ mol/L)	22.25 $\pm$ 4.02	10.85 $\pm$ 2.01*	20.762	<0.001	22.31 $\pm$ 3.98	16.51 $\pm$ 1.68	10.990	<0.001
AVP(pmol/L)	25.22 $\pm$ 3.01	8.86 $\pm$ 1.01*	42.178	<0.001	25.23 $\pm$ 2.86	14.27 $\pm$ 1.92	26.043	<0.001
$\beta$ -EP(pmol/L)	62.05 $\pm$ 8.78	18.87 $\pm$ 2.97*	38.133	<0.001	62.09 $\pm$ 8.57	30.54 $\pm$ 4.69	26.434	<0.001

注:\*表示与对照组比较差异有统计学意义, $P<0.05$ ;5-HT表示5-羟色胺;NE表示去甲肾上腺素;DA表示多巴胺;NO表示一氧化氮;AVP表示血管加压素; $\beta$ -EP表示 $\beta$ -内啡肽

### 2.3 2组患者神经递质水平比较

治疗前,2组患者血清5-HT、NE、DA、NO、AVP、 $\beta$ -EP水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,2组患者以上指标均较治疗前明显降低,以观察组患者的降低幅度更明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

### 2.4 2组患者药物不良反应情况比较

治疗期间出现的不良反应主要包括食欲减退、恶心呕吐、反酸暖气、头痛头晕和心悸胸闷等。观察组出现食欲减退、恶心呕吐、反酸暖气、头痛头晕各1例,药物不良反应发生率为5.97%;对照组出现食欲减退4例、恶心呕吐3例、反酸暖气2例、头痛头晕4例、心悸胸闷2例,药物不良反应发生率为22.39%,2组比较差异具有统计学意义( $\chi^2=7.421, P=0.006$ )。

## 3 讨论

急性酒精中毒是指短期内大量饮酒所致的酒精水平明显增加,并超过肝脏代谢水平,导致酒精蓄积甚至出现重度昏迷症状,严重者甚至发生呼吸循环衰竭或死亡。酒精属于中枢神经抑制剂,当出现急性中毒症状时,可经血脑屏障进入脑组织,进而抑制大脑皮层功能,并导致脑血管平滑肌收缩,甚至引起血管痉挛<sup>[8]</sup>。对于急性酒精中毒应采用积极的治疗方案,以最大程度促进酒精代谢,减轻神经毒性症状。盐酸纳美芬是常见的纯阿片受体阻滞药物,其具有高度的特异性和选择性,药效作用时间较盐酸纳洛酮明显延长<sup>[9]</sup>。盐酸纳美芬的静脉输注起效时间仅为2 min,而静脉输注5 min后则可有效阻断阿片受体,减轻神经递质的损伤程度<sup>[10]</sup>。大量文献<sup>[11-15]</sup>显示,急性酒精



中毒所致的大脑神经抑制与5-HT、NE、DA、NO、AVP及 $\beta$ -EP等神经递质具有紧密的关系,但目前关于盐酸纳美芬对急性酒精中毒患者神经递质的影响作用尚未明确。

本试验中盐酸纳美芬较盐酸纳洛酮在改善急性酒精中毒患者的临床疗效、缓解临床不适、缩短苏醒时间和住院时间中更明显获益,这与既往研究结果相一致<sup>[16]</sup>。究其原因:盐酸纳美芬通过高选择性阻断大脑、中脑及脑干内阿片受体,其血浆清除半衰期高达11 h,约为盐酸纳洛酮的10倍<sup>[17]</sup>。故盐酸纳美芬的药理作用时间明显长于盐酸纳洛酮,且前者对呼吸抑制效应具有明显的逆转作用<sup>[18]</sup>。同时,盐酸纳美芬可有效阻滞急性酒精中毒期间所分泌的大量 $\beta$ -EP对中枢神经的抑制效应而促进患者苏醒<sup>[19]</sup>。进一步研究显示,观察组治疗期间出现食欲减退、恶心呕吐、反酸嗝气、头痛头晕和心悸胸闷等不良反应发生率明显低于对照组,可见盐酸纳美芬的用药是安全的。经顾巍峰等<sup>[20]</sup>文献证实,盐酸纳美芬在酒精与安眠药混合中毒患者的治疗期间具有起效快、疗程短和药物安全等优势。因此,本研究认为盐酸纳美芬可有效安全应用于急性酒精中毒患者的治疗。本研究结果还显示,盐酸纳美芬可通过明显降低5-HT、NE、DA、NO、AVP、 $\beta$ -EP等多种神经递质水平以更有效减轻神经递质的损伤程度,降低神经毒性作用,以促进神经功能的恢复。

综上所述,盐酸纳美芬通过明显降低5-HT、NE、DA、NO、AVP、 $\beta$ -EP等多种神经递质水平,从而有效应用于急性酒精中毒患者的治疗,且药物安全性较高,值得临床借鉴使用。但由于本研究样本量较少,故关于急性酒精中毒患者神经递质水平与临床疗效及其神经功能的关系尚有待进一步多中心大样本的临床试验以证实。

## 【参考文献】

- [1] Hu Y, Cui Z Y, Fan M X, et al. Effects of acute alcohol intoxication on empathic neural responses for pain [J]. *Front Hum Neurosci*, 2018, 11(4):640-645.
- [2] Wilkinson A N, Afshar M, Netzer G, et al. Effects of acute alcohol intoxication on sleep and inflammation in healthy volunteers [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(9):3938-3947.
- [3] 刘阳,赵珊珊,樊硕,等.葛花枳椇子配伍使用对急性酒精中毒小鼠醉酒症状行为学及脑纹状体和海马神经递质的影响[J]. *世界中医药*, 2018,13(5):189-193.
- [4] Yang X W, Huang J G, Li L C, et al. Clinical effect and safety of emergency treatment of acute alcoholism with nalmefene hydrochloride injection [J]. *Systems Medicine*, 2019, 4 (9): 36-38.
- [5] 杨玮.自拟二花醒酒汤灌胃联合盐酸纳美芬治疗急性酒精中毒患者76例[J]. *中国中医药科技*, 2018,25(5):766-767.
- [6] 李建武,曹静.纳美芬治疗急性重度酒精中毒疗效分析[J]. *山西医药杂志*, 2019,48(18):2251-2253.
- [7] 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3-EP, SOD, MDA水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(20):3905-3908.
- [8] 马民, 卞会利, 杨昆, 等.银杏叶提取物注射液辅助抢救急性酒精中毒患者的效果及对血清 $\beta$ -内啡肽水平和抗氧化能力的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(19):2100-2103.
- [9] 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.
- [10] 周伟.急性酒精中毒患者采用盐酸纳美芬注射液治疗的临床效果和安全性分析[J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(6):838-839.
- [11] Krantzler H R, Anton R F. Implications of recent neuropsychopharmacologic research for understanding the etiology and development of alcoholism [J]. *J Consult Clin Psychol*, 1994, 62 (6):1116-1126.
- [12] Nielsen D A, Virkkunen M, Lappalainen J, et al. A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1998, 55(7):593-602.
- [13] Gearhardt, Ashley N, Corbin, et al. Body mass index and alcohol consumption: family history of alcoholism as a moderator [J]. *Psychol Addict Behav*, 2009, 23(2):216-225.
- [14] Manzardo A M, McGuire A, Butler M G. Clinically relevant genetic biomarkers from the brain in alcoholism with representation on high resolution chromosome ideograms [J]. *Gene*, 2015, 560(2):184-194.
- [15] 黄珊.醒脑静联合西药治疗急性酒精中毒的效果分析及对外周神经递质水平的影响[J]. *现代诊断与治疗*, 2019, 30(10): 1604-1606.
- [16] 李建武,曹静.纳美芬治疗急性重度酒精中毒疗效分析[J]. *山西医药杂志*, 2019,48(18):2251-2253.
- [17] 龚如燕.盐酸纳美芬和盐酸纳洛酮在急性酒精中毒中的疗效差异分析[J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(18):141-142.
- [18] 曾志明.醒脑静与盐酸纳美芬联合应用治疗急性酒精中毒昏迷期的实践与评价[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2016, 37(35): 4414-4415.
- [19] 王映林,熊斌.醒脑静联合盐酸纳美芬治疗急性酒精中毒昏迷期的临床观察[J]. *湖北中医药大学学报*, 2016, 18(2):69-71.
- [20] 顾巍峰,项志兵.不同剂量纳美芬治疗酒精与安眠药混合中毒临床疗效对比[J]. *中国药业*, 2019, 28(1):60-62.

收稿日期:2019-12-20

本文编辑:蒋少薇