

美他多辛联合纳美芬治疗急性酒精中毒的临床研究

包小韶¹, 陈厚良²

1. 合肥市第三人民医院 急诊科, 安徽 合肥 230000

2. 合肥市第三人民医院 心内科, 安徽 合肥 230000

摘要: **目的** 探讨美他多辛联合纳美芬治疗急性酒精中毒的临床疗效及安全性。**方法** 回顾性选取 2020 年 1 月—2022 年 8 月合肥市第三人民医院收治的 140 例急性酒精中毒患者为研究对象, 采用 SPSS 22.0 进行倾向性评分匹配成功 80 例, 分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组静脉滴注盐酸纳美芬注射液, 0.2~0.4 mg 加入生理盐水 250~500 mL。治疗组在对照组基础上静脉滴注美他多辛注射液, 600~900 mg 加入生理盐水 250~500 mL。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状消失时间、苏醒时间和住院时间, 及氧化应激指标谷胱甘肽 (GSH)、丙二醛 (MDA) 和超氧化物歧化酶 (SOD) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组患者临床有效率显著高于对照组患者 (97.50% vs 80.00%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者症状消失时间、苏醒时间和住院时间均明显短于对照组患者 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 GSH、SOD 水平均明显高于治疗前, MDA 水平明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组患者氧化应激指标水平显著优于对照组患者 ($P < 0.05$)。**结论** 对于急性酒精中毒患者, 在盐酸纳美芬治疗的基础上给予美他多辛注射液的临床疗效更为满意, 能够有效减轻酒精中毒对机体氧化应激反应的影响, 且药物安全性好。

关键词: 美他多辛注射液; 盐酸纳美芬注射液; 急性酒精中毒; 氧化应激; 倾向性评分匹配法; 谷胱甘肽; 丙二醛

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)06-1467-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.06.030

Clinical study on metadoxine combined with nalmeferine in treatment of acute alcoholism

BAO Xiao-shao¹, CHEN Hou-liang²

1. Department of Emergency, the Third People's Hospital of Hefei, Hefei 230000, China

2. Department of Cardiology, the Third People's Hospital of Hefei, Hefei 230000, China

Abstract: Objective To study the clinical efficacy and safety of metadoxine combined with nalmeferine in treatment of acute alcoholism. **Methods** 140 patients with acute alcoholism in the Third People's Hospital of Hefei from January 2020 to August 2022 were selected retrospectively. 80 patients of successful matching of propensity score with SPSS 22.0, and they were divided into control and treatment group, and each group had 40 cases. Patients in the control group was iv administered with Nalmeferine Hydrochloride Injection, 0.2 — 0.4 mg added into normal saline 250 — 500 mL. Patients in the treatment group were iv administered with Metadoxine Injection on the basis of the control group, 600 — 900 mg added into normal saline 250 — 500 mL. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the time of symptoms disappearance, awakening and hospitalization, and the oxidative stress indicators of GSH, MDA and SOD in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of patients in the treatment group was significantly higher than that in the control group (97.50% vs 80.00%, $P < 0.05$). After treatment, the disappearance time of symptoms, awakening time and hospital stay in the treatment group was significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of GSH and SOD in two groups were significantly higher than those before treatment, while the level of MDA was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$), and the level of oxidative stress index in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** For patients with acute alcoholism, the clinical effect of metadoxin injection on the basis of nalmeferine hydrochloride is more satisfactory, which can effectively reduce the effect of alcoholism on oxidative stress, and the drug safety is good.

收稿日期: 2022-10-21

基金项目: 安徽医科大学校科学研究基金资助项目 (2021xkj125)

作者简介: 包小韶, 女, 主治医师, 主要研究方向为急诊医学。E-mail: 1339129708@qq.com

Key words: Nalmefene Hydrochloride Injection; Metadoxine Injection; acute alcoholism; oxidative stress; propensity score matching; GSH; MDA

急性酒精中毒又称急性乙醇中毒,属急诊科常见疾病,其发病原因为人在短时间内大量饮酒后,过量的乙醇会蓄积于大脑,中枢神经系统将逐渐从兴奋转为抑制状态,损害机体的呼吸系统、循环系统,导致患者出现昏睡、昏迷,机体共济失调,严重时因呼吸循环衰竭而致死,因此给予急性酒精中毒患者及时有效的治疗以改善患者预后就显得十分重要^[1]。既往临床上治疗急性酒精中毒的方式主要为催吐、洗胃、利尿促进酒精排泄、输注葡萄糖、维生素 C 等。近年来,临床常使用盐酸纳洛酮、盐酸纳美芬等药物治疗急性酒精中毒,并取得了较为满意的疗效^[2-3]。美他多辛是一种新型促乙醇代谢药物,其主要的药理学作用为加速体内乙醇的代谢,有效降低血液中乙醇浓度及改善患者相关症状,其注射剂型已被逐渐应用于急性酒精中毒的治疗,但目前临床相关报道很少,且仅有的几篇均是其联合用药用于治疗急性重度酒精中毒^[4-5],而急性酒精中毒包括了轻度和重度中毒,因此全面评价美他多辛的临床疗效十分重要。传统的随机对照试验是最常见研究方法,但该方法易受到多种混杂及不可控因素制约,且作为前瞻性试验需要受试者参与,因此试验条件要求高,投入大,往往难以应用于实际的临床研究中。倾向性评分匹配(PSM)法是指使用特定的统计学方法将对照组和治疗组中的研究对象进行有条件的筛选,使得两组的一般资料(潜在的混杂及不可控因素)具有可比性,因此能够有效解决传统随机对照试验所具有的局限性^[6-7]。因此,本研究采用了 PSM 法评价美他多辛联合纳美芬治疗急性酒精中毒的有效性及其安全性,旨在为急性酒精中毒的临床治疗提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2020 年 1 月—2022 年 8 月合肥市第三人民医院急诊科收治且符合本研究纳入标准的 140 例急性酒精中毒患者作为研究对象。其中男 118 例、女 22 例,平均年龄(36.45±6.98)岁,平均饮酒量(425.43±38.97) mL,平均酒精中毒时间(2.44±0.94) h,轻度酒精中毒 74 例、重度酒精中毒 66 例,平均动脉压(66.12±6.01) mm Hg(1 mm Hg=133 Pa),平均呼吸频率(13.98±4.46)次/min。

纳入标准:(1)患者存在过量饮酒史;(2)入院时处于昏睡或昏迷状态,呼吸可闻及明显酒精气味,血液乙醇水平>11 mmol/L;(3)18 岁<年龄≤60 岁;(4)急性酒精中毒时间在 6 h 内。

排除标准:(1)因食物、化学气体、药物等其他原因导致的中毒;(2)因酒精中毒跌倒或碰撞所造成的颅脑外伤;(3)酒精中毒并发急性心脑血管病变、肝肾功能障碍;(4)患有较严重的感染性疾病;(5)患有上消化道出血、急性胰腺炎等疾病。

1.2 药物

盐酸纳美芬注射液由成都天台山制药有限公司生产,规格 1 mL:0.1 mg,产品批号 11191007、11200911、11210503;美他多辛注射液由浙江震元制药有限公司生产,规格 5 mL:0.3 g;产品批号 190301、200401、211201。

1.3 分组及治疗方法

将 140 例患者按主要治疗用药的不同分别为对照组和治疗组。采用 SPSS 22.00 软件中的倾向性评分(PSM)法对纳入患者性别、年龄、饮酒量、酒精中毒时间、酒精中毒程度、平均动脉压,呼吸频率进行匹配,按照 1:1 最邻近匹配算法,卡钳值设为 0.02,以治疗组作为基准组来匹配,最终共 80 例匹配成功,两组患者各 40 例。其中对照组男 34 例、女 6 例,平均年龄(33.25±8.18)岁,平均饮酒量(427.13±46.63) mL,平均酒精中毒时间(2.30±1.04) h,轻度酒精中毒 29 例、重度酒精中毒 11 例,平均动脉压(67.28±7.03) mm Hg,平均呼吸频率(14.14±5.14)次/min;治疗组男 35 例、女 5 例,平均年龄(33.63±9.78)岁,平均饮酒量(431.16±42.78) mL,平均酒精中毒时间(2.38±0.96) h,轻度酒精中毒 25 例、重度酒精中毒 15 例,平均动脉压(66.33±7.12) mm Hg,平均呼吸频率(14.06±4.97)次/min,两组患者一般临床资料经比较差异无统计学意义,因此具有可比性。

患者入院后均行心电监护,监测血压、心率和呼吸等生命体征,并进行吸氧、建立静脉通道,给予补液治疗,保护胃黏膜,利尿及纠正酸碱水电解质失衡等常规治疗。对于合并呼吸困难者气管插管下行机械通气。对照组静脉滴注盐酸纳美芬注射液,0.2~0.4 mg 加入生理盐水 250~500 mL。治疗组在

对照组基础上静脉滴注美他多辛注射液, 600~900 mg 加入生理盐水 250~500 mL。

1.4 疗效评价标准^[8]

显效: 患者意识恢复正常, 血压及心率均恢复至正常范围内, 言语以及肢体功能均完全恢复; 有效: 患者意识恢复正常, 心率及血压均恢复至正常范围内, 但肢体功能未能完全恢复, 且神情淡漠; 无效: 患者仍处于昏睡、昏迷状态, 心率及血压均低于正常范围, 言语及肢体功能均未能恢复。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状消失时间、苏醒时间及住院时间 记录两组患者的症状消失(患者所有异常症状均消失, 身体无任何不适感)时间、苏醒(患者意识完全恢复, 可随时唤醒, 且能够准确回答问题)时间及住院时间。

1.5.2 氧化应激反应指标 分别于治疗前后抽取患者的空腹静脉血, 采用酶联免疫吸附法测定血清谷胱甘肽(GSH)、丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)水平, 检测仪器为美国 Thermo Fisher Scientific 公司 Multiskan Sky 酶标仪, 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司, 实验操作均严格按照试剂盒说明书进行。

1.6 不良反应观察

记录两组患者用药后头晕头痛、食欲减退、恶心呕吐、反酸暖气和心悸胸闷等药物不良反应。

1.7 统计学方法

对所获取的数据采用 SPSS 22.0 统计学软件进行处理与分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采

用采用 t 检验, 计数资料以百分比表示, 采用 χ^2 检验。采用 SPSS 22.00 软件中的 PSM 扩展程序, 按照 1:1 最邻近匹配算法进行倾向性评分匹配。

2 结果

2.1 两组患者总有效率比较

治疗后, 治疗组患者的总有效率为 97.50%, 明显高于对照组的 80.00%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者症状消失时间、苏醒时间及住院时间比较

治疗后, 治疗组患者的症状消失时间、苏醒时间及住院时间均明显短于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者氧化应激反应指标比较

治疗后, 两组患者 GSH、SOD 水平均明显高于治疗前, MDA 水平明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 GSH、MDA, SOD 水平改善程度均显著优于对照组患者 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者不良反应比较

治疗期间, 对照组患者出现头晕头痛、反酸暖气各 2 例, 心悸胸闷、食欲减退、恶心呕吐各 1 例; 而治疗组患者治疗期间出现头晕头痛、反酸暖气、食欲减退、恶心呕吐各 1 例, 两组患者治疗期间药物不良反应发生率相比差异无统计学意义, 见表 4。

3 讨论

我国酒文化历史源远流长, 近年来随着生活水平的提高及社交活动的频繁, 因饮酒过量而导致的急性酒精中毒时有发生。研究表明, 人在短时间内大量饮酒后, 体内乙醇含量往往会超过自身的肝脏

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	22	10	8	80.00
治疗	40	32	7	1	97.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者症状消失时间、苏醒时间及住院时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on time of symptoms disappearance, awakening and hospitalization between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	症状消失时间/h	苏醒时间/h	住院时间/d
对照	40	4.85 ± 0.27	1.43 ± 0.32	3.68 ± 1.31
治疗	40	3.74 ± 0.19*	1.22 ± 0.24*	3.02 ± 1.17*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组患者氧化应激指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on oxidative stress indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	GSH(mg·L ⁻¹)		MDA(nmol·L ⁻¹)		SOD(kU·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	167.54 ± 32.17	237.06 ± 40.34*	12.26 ± 2.04	8.23 ± 1.25*	46.13 ± 9.24	67.53 ± 12.39*
治疗	40	172.13 ± 28.45	296.75 ± 60.76*▲	11.94 ± 1.82	5.74 ± 1.49*▲	44.98 ± 10.04	86.57 ± 12.98*▲

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05

*P < 0.05 vs same group before treatment; ▲P < 0.05 vs control group after treatment

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	头晕头痛/例	心悸胸闷/例	食欲减退/例	恶心呕吐/例	反酸暖气/例	发生率/%
对照	40	2	1	1	1	2	17.50
治疗	40	1	0	1	1	1	10.00

代谢能力,乙醇无法及时代谢而在体内大量积聚,积聚的乙醇会经血脑屏障渗透进入脑组织中,作用于腺垂体促使大量内源性阿片样物质释放。同时,乙醇在体内的代谢物乙醛能够与多巴胺结合形成阿片样物质,当阿片样物质积累至一定数量后能够间接或直接作用于大脑中的阿片类受体,从而使大脑逐渐从兴奋状态转变为抑制状态,导致急性酒精中毒的发生^[9]。轻度酒精中毒患者可出现神情兴奋、言语不清、肢体动作不协调、易激惹、冲动,自制力变差等;重度酒精中毒患者可出现昏迷、呼吸及循环抑制,若未得到及时救治,甚至可导致患者死亡^[10]。

盐酸纳美芬是一种具有高度特异性及选择性的阿片受体拮抗剂,可短时间内阻断阿片类物质与阿片受体的相互作用,有效调控机体处于失衡状态下的呼吸、循环以及神经系统生理功能^[11]。临床研究发现,盐酸纳美芬经静脉给药后,在 2 min 内即可对阿片受体产生拮抗作用,5 min 后脑部约 80% 的阿片受体已被阻断,从而发挥对酒精中毒的治疗作用,且该药物无内在活性,与阿片受体结合不产生激活作用,因此对患者的呼吸功能无抑制,相比经典的阿片受体拮抗剂-纳洛酮治疗安全性更好^[12]。此外,盐酸纳美芬药理作用时间较盐酸纳洛酮显著延长,且该药物还能够抑制脂质过氧化反应,从而减轻氧自由基对组织器官所造成的损害^[13]。相关临床研究也表明其能够在短时间内促进急性酒精中毒患者清醒以及临床症状恢复,临床疗效及安全性均优于盐酸纳洛酮^[14]。美他多辛是焦谷氨酸和维生素 B6 的一种复合物,作为一种新型的促乙醇代谢药物,

其注射剂型已逐渐应用于急性酒精中毒的治疗中。临床研究表明,人饮酒后,乙醇在体内主要经乙醇脱氢酶(ADH)转化为乙醛,少量乙醇经微粒体氧化酶转化成乙醛,转化生成的乙醛再经乙醛脱氢酶(ALDH)转化成乙酸,最后再通过三羧酸循环、氧化等生化反应转化成 CO₂、H₂O 等物质。因此乙醇在体内的代谢速率主要受肝脏 ADH 活性的影响,维持良好的 ADH 活性有利于乙醇在体内的代谢及相关代谢物质的排泄^[15]。美他多辛就具备显著的拮抗作用,能够缓解因酒精中毒所导致的 ADH 活性减弱,有效恢复 ADH 活性,并使 ALDH 活性明显增加,促使机体乙醇代谢及乙醇代谢产物经尿液等排出体外,从而加快酒精中毒患者的恢复^[4]。

由于美他多辛及盐酸纳美芬具有不同的药理学作用机制,因此从理论上来说这两种药物联合应用于治疗急性酒精中毒可能会具有更好的临床疗效。在此,本研究通过回顾性分析并配合倾向性评分匹配法对美他多辛联合纳美芬用于治疗急性酒精中毒的临床疗效及安全性进行了探讨。研究结果表明治疗组患者的总体治疗有效率显著高于对照组患者,治疗组患者的症状消失时间、苏醒时间及住院时间均显著短于对照组患者。表明美他多辛联合盐酸纳美芬治疗可有效提高急性酒精中毒的临床疗效,加速患者的康复。这是由于纳美芬能够通过阻断阿片样物质与阿片受体的结合而解除中枢抑制作用;美他多辛通过加速乙醇在体内的代谢,从而促进乙醇中毒机体的恢复,两者联合产生协同增效作用。

相关研究表明,短时间内摄入大量乙醇时易超

过机体氧化代谢能力,从而导致大量氧自由基的产生,引发脂质过氧化反应损伤^[6]。GSH和SOD均为机体内存在的重要抗氧化酶,能够有效清除超氧阴离子自由基,维持机体氧化-抗氧化平衡,因此SOD和GSH的活性能够在一定程度上反应机体的抗氧化能力,MDA为机体脂质过氧化反应的终产物,其会引起蛋白质、核酸等生物活性大分子的交联聚合,具有细胞毒性,能够反映机体脂质过氧化反应的速率和强度^[17-18]。本研究发现,经联合治疗后治疗组的血清GSH、SOD水平显著高于对照组患者,MDA水平显著低于对照组患者。美他多辛注射液的说明书指出其能够拮抗急慢性酒精中毒引起的氧化应激反应,帮助维持机体抗氧化系统的平衡,因此与盐酸纳美芬联合使用就具有协同增效作用。此外,本研究在治疗期间两组患者的药物不良反应总体发生率相比无显著差异,且治疗组的发生率还呈降低的趋势,这表明美他多辛与纳美芬联合应用安全性好,并不会导致不良反应的增加。

综上所述,对于急性酒精中毒的治疗,采用美他多辛注射液联合盐酸纳美芬进行治疗疗效更佳,有利于患者临床症状的恢复,缩短住院时间,且能够减轻因酒精中毒引发的机体氧化应激反应,是一种安全、有效的治疗方案,值得广大临床急诊工作者参考推广。然而由于现阶段条件所限,本研究所纳入的病例数量较少,因此所获得的研究结论尚存在一定的局限性,可能仍需要多中心、大样本的临床试验加以验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 觉阿泽仁. 急性酒精中毒风险防范的现状与思考 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(87): 15-16.
- [2] 程亚光. 急性酒精中毒内科急诊治疗效果分析 [J]. 当代医学, 2013, 19(30): 109.
- [3] 唐慧明, 李雄辉. 探讨比较盐酸纳美芬和盐酸纳洛酮在急性酒精中毒中的救治效果 [J]. 临床检验杂志: 电子版, 2018, 7(2): 194-195.
- [4] 聂义林. 美他多辛联合纳洛酮治疗急性重度乙醇中毒的效果 [J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(16): 100-102.
- [5] 戴和春, 袁浩钧. 美他多辛联合咪塞米治疗重度急性酒精中毒的临床疗效 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(27): 87-89.
- [6] 任家辉, 乔宇超, 任浩, 等. 基于倾向性评分匹配的慢性阻塞性肺疾病影响因素研究 [J]. 中华疾病控制杂志, 2022, 26(7): 857-861.
- [7] Giulini L, Dubecz A. Minimally invasive versus open oesophagectomy for cancer: Propensity score analysis improves results' reliability but matching criteria need to be selected accurately [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2022, 62(2): ezac192.
- [8] Fein G, Cardenas V A. Neuroplasticity in human alcoholism: Studies of extended abstinence with potential treatment implications [J]. *Alcohol Res*, 2015, 37(1): 125-141.
- [9] 颜建辉, 何鹤彬, 王敏. 纳洛酮联合舒血宁对急性乙醇中毒患者SOD GSH iNOS的影响 [J]. 河北医学, 2020, 26(6): 936-940.
- [10] Boels D, Victorri-Vigneau C, Grall-Bronnec M, et al. Baclofen and alcohol-dependent patients: A real risk of severe self-poisoning [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2017, 121(4): 353-359.
- [11] 许忠波, 朱素有, 廖为民, 等. 纳美芬治疗急性酒精中毒有效性及安全性的 meta 分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(3): 62-67.
- [12] 郑燕清, 陈建霞, 庄海阳, 等. 纳洛酮与纳美芬治疗急性酒精中毒的效果对比 [J]. 西南国防医药, 2018, 28(7): 653-655.
- [13] 刘俊杰, 杜鹃, 刘少鹏, 等. 盐酸纳美芬联合依达拉奉对原发性脑干损伤患者神经功能重建、氧化应激及炎症因子的影响 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2022, 25(2): 207-211.
- [14] 涂霁韬, 薛思军. 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 [J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(6): 54-57.
- [15] 张幼芳. 乙醇脱氢酶在酒精代谢中的作用 [J]. 中国法医学杂志, 2013, 28(5): 391-393.
- [16] 卿笃信, 林礼茂, 凌奇荷. 急性酒精中毒患者血浆氧化型低密度脂蛋白的变化 [J]. 湖南医学, 1999(5): 345.
- [17] 马建华, 毛晓明. 糖耐量异常与新诊断的2型糖尿病患者红细胞谷胱甘肽水平及相关因素分析 [J]. 医学研究生学报, 2005, 18(6): 536-538.
- [18] 肖兴军, 苏文娜, 李利, 等. NGB、SOD及MDA对TIA预后意义 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2020, 38(3): 181-184.

[责任编辑 金玉洁]