

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.05.011

醒脑静注射液联合亚甲基蓝治疗 DECAMP 的疗效及对患者脑脊液髓鞘碱性蛋白水平的影响

卜 曦¹, 张 莎^{2△}

陕西省安康市中医医院:1. 制剂科;2. 药剂科, 陕西安康 725000

摘 要:目的 探讨醒脑静注射液联合亚甲基蓝(MB)对急性一氧化碳中毒迟发性脑病(DECAMP)的疗效及对患者脑脊液髓鞘碱性蛋白(MBP)水平的影响。**方法** 选取该院收治的 120 例 DECAMP 患者为研究对象,将其按随机数字表法分为对照组和观察组,每组 60 例。对照组患者在常规治疗的基础上采用高压氧治疗,观察组患者在对照组的基础上加用醒脑静注射液联合 MB 治疗。采用简易智力状态检查量表(MMSE)评估两组患者治疗前、治疗后 2 周、治疗后 1 个月的认知功能。采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估两组患者治疗前、治疗后 2 周、治疗后 1 个月的神经功能。采用酶联免疫吸附试验检测两组患者治疗前、治疗后 1 个月脑脊液 MBP 水平。治疗后 1 个月,统计两组患者不良反应发生率。**结果** 治疗后 2 周、治疗后 1 个月两组患者 MMSE 评分均高于治疗前,NIHSS 评分均低于治疗前,且观察组 MMSE 评分均高于对照组,NIHSS 评分均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后 1 个月两组患者脑脊液 MBP 水平均较治疗前降低,且观察组脑脊液 MBP 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后 1 个月,对照组患者中发生不良反应的有 7 例,占 11.7%,观察组患者中发生不良反应的有 4 例,占 6.7%,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 醒脑静注射液联合 MB 治疗可明显改善 DECAMP 患者的认知功能和神经功能,安全性高,具有较高的临床应用和推广价值。

关键词:醒脑静注射液; 亚甲基蓝; 急性一氧化碳中毒迟发性脑病; 髓鞘碱性蛋白

中图分类号:R595.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)05-0622-04

Therapeutic effect of Xingnaojing injection combined with methylene blue on DECAMP and the effect on the level of myelin basic protein in cerebrospinal fluid of patients

BU Xi¹, ZHANG Sha^{2△}

1. Department of Preparation; 2. Department of Pharmacy, Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ankang, Shaanxi 725000, China

Abstract: **Objective** To explore the effect of Xingnaojing injection combined with methylene blue (MB) on delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning (DECAMP) and the effect on the level of myelin basic protein (MBP) in cerebrospinal fluid of patients. **Methods** A total of 120 DECAMP patients admitted to the hospital were selected as the study subjects and divided into control group and observation group according to random number table method, with 60 cases in each group. The patients in the control group were treated with hyperbaric oxygen on the basis of conventional treatment, while the patients in the observation group were treated with Xingnaojing injection combined with MB on the basis of the control group. The cognitive function of patients in the two groups was evaluated by the Mini-mental State Examination (MMSE) before treatment, two weeks after treatment and one month after treatment. The neurological function of the two groups of patients was evaluated by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) before treatment, two weeks after treatment and one month after treatment. The level of MBP in cerebrospinal fluid of patients in both groups before treatment and one month after treatment was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. One month after treatment, the incidence of adverse reactions in the two groups was counted. **Results** Two weeks and one month after treatment, the MMSE scores of patients in both groups were higher than those before treatment, and the NIHSS scores of patients in both groups were lower than those before treatment, the MMSE score of patients in the observation group was higher than that in the control group, and the NIHSS score was lower than that in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). One month after treatment, the level of cerebrospinal fluid MBP in both groups was lower than that be-

fore treatment, and the level of cerebrospinal fluid MBP in the observation group was significantly lower than that in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). One month after treatment, there were 7 cases with adverse reactions in the control group, accounting for 11.7%, and 4 cases with adverse reactions in the observation group, accounting for 6.7%, there was no significant difference on the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Xingnaojing injection combined with MB could significantly improve cognitive and neurological function in patients with DECAMP, with high safety, and has high clinical application and promotion value.

Key words: Xingnaojing injection; methylene blue; delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning; myelin basic protein

急性一氧化碳中毒迟发性脑病(DECAMP)是指急性一氧化碳(CO)中毒患者意识障碍恢复,经过“假愈期”(一般为2~60 d)后出现的以椎体外系和大脑皮层局灶性神经损伤为主的脑功能障碍^[1]。DECAMP患者临床上常表现为痴呆或精神障碍、神经功能障碍等,其发病率和致残率高,占急性CO中毒的12%~30%^[2]。DECAMP发病机制复杂且目前仍缺乏确切的诊断标准,患者潜伏期表现和临床特征缺乏系统性的研究,因此,探究治疗DECAMP的新方法及预防DECAMP的发生具有重要的现实意义。醒脑静注射液在治疗中枢神经系统疾病方面可发挥促进血管新生、抑制神经细胞凋亡和减轻炎症损伤的作用,将其单独或者联合应用于DECAMP治疗的文献报道较多^[3-5]。近年来,有报道指出亚甲基蓝(MB)是DECAMP的保护剂^[6],但研究尚不深入。本研究探讨了在高压氧治疗的基础上,使用醒脑静注射液联合MB治疗DECAMP对患者认知功能、神经系统功能、脑脊液中髓鞘碱性蛋白(MBP)水平的影响,以期对DE-

CAMP的临床治疗提供新的合理化方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2018年2月至2020年5月收治的120例DECAMP患者为研究对象,将其按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组60例。对照组中男37例,女23例;平均年龄(53.5 ± 11.4)岁。观察组中男38例,女22例;平均年龄(54.1 ± 11.0)岁。纳入标准:DECAMP患者的头颅磁共振成像(MRI)检查结果符合《急性一氧化碳中毒迟发性脑病的MRI诊断》^[7]中的相关标准。排除标准:(1)有意识障碍者;(2)妊娠期、哺乳期女性;(3)对本研究所用药物过敏者;(4)不适合高压氧治疗者。两组性别、年龄、体质量指数(BMI)、CO暴露时间、碳氧血红蛋白(COHb)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)水平,以及高血压、糖尿病、冠心病患者所占比例比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。本研究经本院医学伦理委员会批准,患者自愿参与本研究并均签署知情同意书。

表1 两组一般资料比较(n/n 或 $\bar{x} \pm s$ 或 n)

组别	n	男/女	年龄 (岁)	BMI (kg/m^2)	CO暴露时间 (h)	COHb (%)	LDH (U/L)	CK (IU/L)	高血压	糖尿病	冠心病
对照组	60	37/23	53.5 ± 11.4	21.9 ± 2.8	5.22 ± 0.72	20.7 ± 13.4	398.3 ± 205.1	$4\ 512.3 \pm 3\ 857.2$	6	7	2
观察组	60	38/22	54.1 ± 11.0	22.4 ± 3.3	5.41 ± 0.67	21.3 ± 12.7	388.2 ± 221.7	$4\ 504.3 \pm 4\ 007.0$	8	4	4
χ^2/t		2.770	0.942	0.504	0.667	0.374	0.208	0.674	0.323	0.901	0.704
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 仪器与试剂 高压氧舱购自青岛泽友容器氧舱设备有限公司,人MBP抗体酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自美国USCNLife公司,酶标仪购自美国BIO-RAD公司,移液器购自德国Eppendorf公司,洗板机购自芬兰Thermo Labsystems公司。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 在常规治疗的基础上,对照组患者采用高压氧治疗,高压氧舱绝对压力为0.25 MPa,治疗时间为80 min/d。观察组患者在对照组基础上加用醒脑静注射液(大理药业股份有限公司)联合MB(北京中生瑞泰科技有限公司)治疗,其中醒脑静注射

液15 mL与5%~10%葡萄糖或生理盐水250 mL混合后静脉滴注,1次/天;静脉注射MB 1~2 mg/kg,1次/天,共治疗4周。

1.3.2 观察指标 (1)采用简易智力状态检查量表(MMSE)评估两组患者治疗前、治疗后2周、治疗后1个月的认知功能。MMSE总分为30分,27~30分为认知功能正常, <27 分为认知功能障碍^[8]。(2)采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估两组患者治疗前、治疗后2周、治疗后1个月的神经功能。NIHSS总分42分,评分越高,神经功能损伤越严重^[9]。(3)采用ELISA检测两组患者治疗前、治疗后

1 个月脑脊液 MBP 水平。(4)治疗后 1 个月,统计两组患者不良反应发生率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 MMSE 评分比较 治疗前两组患者 MMSE 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 2 周、治疗后 1 个月两组患者 MMSE 评分均高于治疗前,且观察组 MMSE 评分均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 MMSE 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 1 个月
对照组	60	6.8±2.1	9.5±2.2 ^a	12.3±2.7 ^a
观察组	60	7.3±1.9	13.5±2.1 ^a	20.5±2.2 ^a
<i>t</i>		0.223	12.808	10.833
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后 NIHSS 评分比较 治疗前两组患者 NIHSS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 2 周、治疗后 1 个月两组患者 NIHSS 评分均低于治疗前,且观察组 NIHSS 评分均低于对照组,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 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 1 个月
对照组	60	23.4±7.6	19.1±4.6 ^a	15.4±3.2 ^a
观察组	60	22.9±8.1	12.5±3.8 ^a	10.1±2.6 ^a
<i>t</i>		0.304	7.353	10.163
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后脑脊液 MBP 水平比较 治疗前两组患者脑脊液 MBP 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 1 个月两组患者脑脊液 MBP 水平均较治疗前降低,且观察组脑脊液 MBP 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后脑脊液 MBP 水平比较($\bar{x} \pm s$,μg/L)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 1 个月
对照组	60	13.8±2.5	8.7±3.2 ^a
观察组	60	14.4±2.0	5.9±2.1 ^a
<i>t</i>		0.223	6.380
<i>P</i>		>0.05	<0.05

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.4 治疗后两组患者不良反应发生率比较 治疗后 1 个月,对照组患者中发生不良反应的有 7 例,占 11.7%,观察组患者中发生不良反应的有 4 例,占 6.7%,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

CO 中毒作为急诊科较为常见的一类中毒,对患者的健康及生命造成严重威胁。CO 中毒可导致组织缺氧,使 COHb 携氧能力下降,患者会出现嗜睡、头疼、失语和共济失调等神经系统症状。在临床上,高压氧治疗常被用于改善 CO 中毒患者的组织缺氧,修复患者的脑组织损伤,使昏迷患者苏醒。然而仍有部分患者在 CO 中毒症状有所好转后进入“假愈期”,再度出现神经系统症状。醒脑静注射液是含有郁金香、麝香、冰片和栀子等成分的中药制剂,其通过血脑屏障直接作用于中枢神经系统,发挥清热解毒、开窍醒脑的作用。但单用醒脑静注射液的治疗效果有限,目前临床多采用联合治疗方案。MB 既往多用于高铁血红蛋白血症和氰化物中毒的治疗,研究证实,MB 可通过血脑屏障,并在脑组织中维持较高的药物有效浓度,进而保护神经功能^[10]。吴敏等^[11]研究发现,MB 可通过介导 p53/Bcl-2/Bax、PI3K/Akt 信号通路抑制神经细胞凋亡,保护神经功能。另外,还有研究显示,MB 可通过抗炎、抗氧化等多种机制减轻神经功能损伤^[12]。因而本研究将 MB 联合醒脑静注射液用于治疗 DECAMP,并观察其治疗效果。

本研究发现,治疗后 2 周及治疗后 1 个月观察组 MMSE 评分和 NIHSS 评分明显优于对照组,提示在高压氧治疗的基础上采用醒脑静注射液联合 MB 治疗方案可明显改善 DECAMP 患者的认知功能和神经功能。MBP 位于髓鞘浆膜面,其和髓鞘脂质结合可维持中枢神经系统的功能稳定和髓鞘结构。继发性颅脑损伤导致神经组织、细胞广泛破坏时,MBP 会大量进入脑脊液,使脑脊液中 MBP 水平明显升高。已有文献报道,DECAMP 大鼠血清 MBP 水平升高,其可作为 DECAMP 的预测指标^[13]。本研究中,治疗后 1 个月两组脑脊液 MBP 水平均较治疗前明显降低,并且观察组脑脊液 MBP 水平明显低于对照组,提示采用醒脑静注射液联合 MB 治疗可降低脑脊液 MBP 水平,使患者神经组织、细胞破坏得以改善。两组治疗后不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),提示醒脑静注射液联合 MB 治疗不会增加患者的不良反应,安全性高。

综上所述,醒脑静注射液联合 MB 治疗可明显改善 DECAMP 患者的认知功能和神经功能,安全性高,具有较高的临床应用和推广价值。

参考文献

[1] 师佩佩,李伟荣.一氧化碳中毒后迟发性(下转第 629 页)

物,有助于临床对 NOA 进行及时、准确的诊断,并为男性不育的发病机制研究提供了新的方向,为研究疾病新型治疗策略提供了理论依据。

参考文献

- [1] SENGUPTA P, DUTTA S, KRAJEWSKA-KULAK E. The disappearing sperms; analysis of reports published between 1980 and 2015[J]. *Am J Mens Health*, 2017, 11(4):1279-1304.
- [2] TOURNAYE H, KRAUSZ C, OATES R D. Concepts in diagnosis and therapy for male reproductive impairment [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(7):554-564.
- [3] COURANT F, ANTIGNAC J P, MONTEAU F, et al. Metabolomics as a potential new approach for investigating human reproductive disorders[J]. *J Proteome Res*, 2013, 12(6):2914-2920.
- [4] SHACKLETON C. Clinical steroid mass spectrometry: a 45-year history culminating in HPLC-MS/MS becoming an essential tool for patient diagnosis[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010, 121(3/5):481-490.
- [5] ZHANG J, HUANG Z, CHEN M, et al. Urinary metabolome identifies signatures of oligozoospermic infertile men [J]. *Fertil Steril*, 2014, 102(1):44-53.
- [6] UCHIYAMA K, YAGI N, MIZUSHIMA K, et al. Serum metabolomics analysis for early detection of colorectal cancer[J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(6):677-694.
- [7] LI Y, NYATI M K, AHSAN A, et al. Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression[J]. *Nature*, 2009, 457(7231):910-914.
- [8] GUIJAS C, MONTENEGRO-BURKE J R, WARTH B, et al. Metabolomics activity screening for identifying metabolites that modulate phenotype [J]. *Nat Biotechnol*, 2018, 36(4):316-320.
- [9] 杜梦繁, 张光远, 王志玮, 等. 基于 L-NAME 诱导的高血压小鼠血清代谢组学研究[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(12):1775-1776.
- [10] KWON H, OH S, JIN X, et al. Cancer metabolomics in basic science perspective [J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38(3):372-380.
- [11] RAUSCHERT S, UHL O, KOLETZKO B, et al. Metabolomic biomarkers for obesity in humans; a short review [J]. *Ann Nutr Metab*, 2014, 64(3/4):314-324.
- [12] TANG B, SHANG X, QI H, et al. Metabonomic analysis of fatty acids in seminal plasma between healthy and asthenozoospermic men based on gas chromatography mass spectrometry [J]. *Andrologia*, 2017, 49(9):e12744.
- [13] YU L, YANG X, MA B, et al. Abnormal arachidonic acid metabolic network may reduce sperm motility via P38MAPK [J]. *Open Biol*, 2019, 9(4):180091.
- [14] 管斯琪, 王景尚, 祝雨田. 生精细胞增殖、凋亡相关蛋白及通路的研究进展 [J]. *中国性科学*, 2021, 30(8):4-7.
- [15] 赵娜, 甄林青, 胡启蒙, 等. 哺乳动物精子获能过程中信号通路研究进展 [J]. *生命科学*, 2014, 26(4):369-376.

(收稿日期:2022-08-25 修回日期:2022-11-22)

(上接第 624 页)

- 脑病发病机制及危险因素的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(11):1529-1532.
- [2] 吕信鹏, 邓颖. 一氧化碳中毒迟发性脑病的相关研究进展 [J]. *医学综述*, 2017, 23(1):100-103.
- [3] 庞国忠, 孙爱芹, 刘文帅, 等. 醒脑静注射液联合低分子肝素治疗急性一氧化碳中毒迟发性脑病的临床研究 [J]. *世界复合医学*, 2019, 5(7):177-179.
- [4] 高建强, 史兴卫, 王光磊, 等. 醒脑静注射液治疗急性一氧化碳中毒后迟发性脑病研究 [J]. *中国预防医学杂志*, 2018, 19(6):466-468.
- [5] 赵燕, 郝玉贵, 易凡凡, 等. 醒脑静对急性一氧化碳中毒后迟发性脑病患者 hs-CRP 和 IL-6 的影响及临床意义 [J]. *社区医学杂志*, 2017, 15(5):49-51.
- [6] ZHAO N J, LIANG P C, ZHUO X Y, et al. After treatment with methylene blue is effective against delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 122(5):470-480.
- [7] 蔡国荣, 陈雪琴, 赵龙, 等. 急性一氧化碳中毒迟发性脑病的 MRI 诊断 [J]. *中国社区医师*, 2015, 31(8):91-92.
- [8] MYRBERG K, LARS-CHRISTER H N, SAMUELSON C. The mini-mental state examination (MMSE) from a language perspective; an analysis of test interaction [J]. *Clin Linguist Phon*, 2020, 34(7):652-670.
- [9] 张磊, 刘建民. 美国国立卫生研究院卒中量表 [J]. *中华神经外科杂志*, 2014, 30(1):79.
- [10] 杨卫军, 张静余, 严敏鸣. 亚甲基蓝检测方法及其代谢动力学研究进展 [J]. *食品安全质量检测学报*, 2018, 9(10):2419-2425.
- [11] 吴敏, 方庆, 师忠芳, 等. 亚甲基蓝对大鼠局灶性脑缺血再灌注后血脑屏障的保护作用 [J]. *中国康复理论与实践*, 2016, 22(2):125-131.
- [12] 程方圆, 路凯, 刘捷, 等. 亚甲基蓝对脑缺血再灌注大鼠血脑屏障的保护作用 [J]. *实用药物与临床*, 2021, 24(4):289-294.
- [13] 项文平, 王宝军, 薛慧, 等. 白细胞介素-6 和髓鞘碱性蛋白在急性一氧化碳中毒迟发性脑病中的作用 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2020, 28(11):697-702.

(收稿日期:2022-09-12 修回日期:2022-11-22)