

Research Progress on Xingnaojing Treatment for Patients with Acute Cerebral Infarction and Consciousness Disorder

Xue Han Chunjie Wei*

The First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi, Heilongjiang, 154000, China

Abstract

Against the backdrop of increasing global aging trends, acute cerebral infarction has become one of the main diseases that pose a serious threat to human health. This disease has a rapid onset, high disability and mortality rates. If not treated in a timely manner, it often leads to serious damage to the central nervous system. Early deterioration of neurological function is a common and serious complication of acute cerebral infarction, with acute cerebral infarction accompanied by consciousness disorders being more severe, which can easily lead to various emergencies, such as cerebral herniation, respiratory and circulatory disorders, and even endanger the patient's life. Patients with acute cerebral infarction accompanied by consciousness disorders often lose their ability to take care of themselves, which not only brings a heavy mental burden to family members, but also increases economic pressure. Xingnaojing injection has the effects of clearing heat and detoxifying, cooling blood and promoting blood circulation, opening the orifices and awakening the brain. It is commonly used in clinical practice for stroke, coma, hemiplegia, and mouth pain, playing a role in improving cerebral blood flow and promoting wakefulness. This paper reviews the research progress of Xingnaojing in the treatment of patients with acute cerebral infarction and consciousness disorders.

Keywords

wake brain static; acute cerebral infarction; consciousness disorder

醒脑静治疗急性脑梗死伴意识障碍患者的研究进展

韩雪 魏春杰*

佳木斯大学附属第一医院, 中国·黑龙江 佳木斯 154000

摘要

在全球老龄化趋势加剧的背景下,急性脑梗死已成为对人类健康构成严重威胁的主要疾病之一。该病起病急、致残率及致死率高,若不及时治疗,往往会导致严重的中枢神经系统损伤。早期神经功能恶化是急性脑梗死的常见严重并发症,伴有意识障碍的急性脑梗死更为严重,易导致各种急症的发生,如脑疝、呼吸循环障碍,甚至危及患者生命。急性脑梗死患者伴有意识障碍的患者往往丧失自理能力,这不仅给家庭成员带来沉重的精神负担,也增加了经济上的压力。醒脑静注射液具有清热解毒、凉血活血、开窍醒脑之功效,临床上常用于中风昏迷、偏瘫口喎等,发挥改善脑血流和促醒等作用。论文就醒脑静治疗急性脑梗死并意识障碍患者的研究进展进行综述。

关键词

醒脑静;急性脑梗死;意识障碍

1 引言

目前醒脑静注射液作为脑血管病的治疗药物已广泛用于临床,但其治疗急性缺血性卒中的最佳起始时间,以及醒脑静注射液是否可以在急性缺血性卒中发作后立即或24h内给药尚无定论。此外,醒脑静注射液不良反应较多,但有关其引起不良反应因素方面的研究还很少,且醒脑静注射液的安全性有一定的风险,为了确保药物的质量和安全性,建立

完备的质控标准显得尤为重要^[1]。因此,对醒脑静治疗急性脑梗死并意识障碍患者的最佳起始时间,不良反应及安全性进行综述,有助于醒脑静注射液在临床中心推广使用,从而更好地改善患者的预后。

2 醒脑静注射液的作用机制

醒脑静注射液是用安宫牛黄丸的提取物制成的,安宫牛黄丸是一种用于治疗急性脑卒中有有效的急救中药,已在临床上应用了200多年。利用现代制药技术,去除朱砂、黄磷等危险成分,保留、精制麝香、栀子、玉金、冰片等四种成分,得到方便有效的水溶性静脉注射液,具有清热解毒、活血化瘀、开窍醒脑等功效。许多研究表明上述成分可以抑制氧化、促进抗炎、清除自由基、减少脑脊液中内源性热原、

【作者简介】韩雪(1998-),女,中国黑龙江嫩江人,在读硕士,从事神经内科研究。

【通讯作者】魏春杰(1980-),女,中国黑龙江佳木斯人,硕士,副主任医师,从事神经内科研究。

调节细胞凋亡和激活自噬、减少脑水肿、改善血液循环等方面。这种多草药制剂在脑梗死中的复杂机制一直在探索中。中医认为,中风是由痰火等致病因素引起的,这些致病因素可以影响血液供应,逆转气血,导致脑血瘀和阻塞。麝香可兴奋中枢神经系统,使缺损神经部位恢复相应的功能,苔藓可以唤醒大脑,激活血液循环,冰片具有抗炎、神经保护特性,也可唤醒大脑并具有清热化痰,即降低血液的黏稠度的功效,而栀子花具有清热解毒、防止颅压进一步升高的作用,姜黄则具有促进气血循环的作用。基础研究表明,醒脑静注射液可直接通过血脑屏障,这表明它除了改善人体的抗氧化功能外,还可有效抑制炎症反应,干预炎症介质的生成及表达,从而降低血清炎症因子水平,保护神经细胞,如降低TNF- α , IL-6和IL-1 β ,达到防止血管内皮细胞受损的作用。在实验研究中,醒脑静注射液在减少toll样受体-4(TLR4)、TNF- α 和白细胞介素-1 β (白细胞介素[IL-1 β])的释放中发挥作用,还可以增加超氧化物歧化酶(SOD)的含量,降低模型驱动结构(MDA)的浓度,上调基质金属蛋白-9(MMP-9)和补体3的水平,并抑制水通道蛋白-4(AQP-4)的表达。醒脑静注射液能降低脑血管的通透性,干预p53/p53诱导的自噬调节蛋白(DRAM)等信号通路,增加缺血半暗带区和中心坏死区的血液灌注,减少神经元细胞的坏死和凋亡;升高抑制性神经递质 γ -氨基丁酸和甘氨酸水平,降低兴奋性神经递质天门冬氨酸水平,防止缺血缺氧受损的神经元进一步损害,从而兴奋呼吸中枢,激活机体觉醒系统,发挥促醒作用^[2]。在大脑中动脉闭塞-再灌注的大鼠模型中,研究人员已经证实了醒脑静注射液可以保护神经细胞和改善脑缺血再灌注损伤的体内功效,并对抗炎机制进行了初步研究^[3],这可能与抑制NLRP3炎症小体和增强SIRT1表达有关^[4]。吴京霓等^[5]得出,醒脑静可能通过调节VEGF信号通路、PI3K-Akt信号通路、神经营养蛋白信号通路、IL-17信号通路参与炎症、血管、凋亡、神经因子等的调节来达到治疗脑缺血目的。

3 急性脑梗死伴意识障碍患者的临床表现及治疗

随着病情发展急性脑梗死患者很容易诱发意识障碍,这是由于患者在患病后颅内压可能会升高,中枢结构受影响,导致脑组织发生位移。临床表现主要有失语、凝视、偏瘫、偏身感觉障碍、面瘫、共济失调等。若意识障碍程度进一步加深,还可能出现腱反射、肌张力降低、锥体束征等。伴有意识障碍的急性脑梗死患者,之所以临床表现千变万化,主要因为其责任血管主要是脑部大血管,大血管一旦梗死,往往影响多个脑叶,缺血坏死区域面积较大,因此患者预后往往不好,常遗留言语障碍、运动功能障碍等。

急性脑梗死患者出现较轻的意识障碍多在发病24h以后,这是因为在脑梗死发生后,患者的脑部血液供应受到严

重影响,脑细胞开始缺氧并死亡。随着时间的推移,脑组织的损害逐渐扩大,颅压逐步升高进而出现意识障碍症状。但大面积脑梗死及梗死部位位于脑干的患者较早发生意识障碍。如果不及时处理必将进一步恶化,严重可危及生命。患者发病阶段意识障碍程度加重及发生继发性损伤,可能与 β -内啡肽有关,它可加速脑组织中氧自由基的释放,并与阿片类受体结合,使前列腺素及儿茶酚胺调节心血管系统的功能受到抑制,导致缺血半暗带周围的血流减少,患者的神经功能受到更大的影响。该病具有较高的病死率,因此针对该疾病给予及时有效的诊治尤为重要。伴有意识障碍的急性脑梗死患者大多数不符合溶栓指征,因此临床上对于该类急性患者通常采用吸氧、降颅压、抗凝、抗板、降脂类药物及其他对症支持治疗等常规治疗方案。研究表明急性脑梗死患者出现意识障碍者应尽早使用营养神经、改善脑循环、脑代谢的药物,防止神经功能进一步恶化,待患者病情平稳,可进行早期康复锻炼治疗,以便患者更快恢复自主活动,降低致残率。

4 醒脑静治疗急性脑梗死伴意识障碍的研究进展

赵婷婷等^[6]选取86例急性脑卒中伴意识障碍病人作为研究对象,采用抽签法分为观察组和对照组,观察组在对照组基础上加用醒脑静注射液治疗,得出醒脑静注射液能改善急性脑卒中伴意识障碍病人的血管内皮功能和意识水平,促进疾病康复,且用药安全性较好。胡瑾瑜^[7]选取急性脑卒中伴意识障碍患者66例,随机分为对照组和观察组各33例。对照组在基础治疗基础上给予纳洛酮静脉滴注,观察组在对照组基础上加用醒脑静注射液静脉滴注,得出对于急性脑卒中伴意识障碍患者,纳洛酮联合醒脑静注射液治疗,可以获得较好的脑功能改善和疗效。Liu^[8]等利用蛋白质组学和体内外实验,探讨醒脑静注射液在铁死亡介导的脑缺血中的潜在机制得出:醒脑静注射液可通过调节铁死亡促进大脑中动脉闭塞大鼠和缺氧SH-SY5Y细胞神经功能的恢复。Wang等^[9]对醒脑静注射液急诊治疗急性缺血性脑卒中的疗效和安全性进行系统评价和Meta分析,得出在急性期开始使用醒脑静注射液可有效治疗急性缺血性卒中。醒脑静注射液治疗急性缺血性卒中的最佳起始时间可能是症状出现后的前72h,尤其是在最初的6h内。然而,由于证据不足,醒脑静注射液是否可以在急性缺血性卒中发作后立即或24h内给药尚无定论,要进一步的高质量随机对照试验来确定适当的起始时间。因此,Chen等^[10]进行了中医急性卒中院前干预试验(TRACE),TRACE研究结果将为发病后24h内使用的醒脑静注射液与卒中发作后第3天存在早期神经功能恶化之间的关系提供初步证据;这将有助于提高目前有关早期使用醒脑静注射液进行中风急救的知识。但该研究预计于2022年12月结束,目前尚无定论。

5 醒脑静注射液的不良反应

醒脑静注射液药物不良反应绝大多数发生在用药第1天内,常见的不适症状包括恶心、呕吐、皮肤瘙痒、头晕、心悸和易激惹。其中过敏反应和循环系统反应占2/3,过敏反应发作最快,多发生在用药30min内,严重的过敏反应可引发休克,主要表现为呼吸不畅、胸闷气促、面苍、心慌、脉搏减弱、血压骤降、烦躁不安甚至昏迷等。通过探索真实世界中醒脑静注射液治疗脑梗死人群发生疑似过敏反应的影响因素,曹竟等^[11]认为合并大脑去皮质状态、脑供血不足、脱位、动脉狭窄,合并使用奥美拉唑、门冬氨酸钾镁、甘油果糖、地西泮可能是醒脑静注射液治疗脑梗死人群发生疑似过敏反应的风险增加。尤其是与血栓通、丹红注射液、前列地尔注射液的联合使用更加容易诱发过敏性休克,同时还可能诱发机体血液系统不良反应等。同时在醒脑静注射液的组成成分中,郁金、冰片、麝香、栀子等中的栀子苷、水提物、醇提物、绿原酸均有致敏作用,另因醒脑静注射液中各原材料药材产地的不同、提取工艺的不同,也会造成药物成分的不均一,诱发不良反应^[12]。研究表明,醒脑静注射液不同组成成分相混合可能产生新的物质,从而增加过敏反应发生的风险。此外,由于很多医生并不了解醒脑静注射液的适用征及应用指南,导致不良反应发生。醒脑静注射液的剂量、用药浓度、输液速度也可能增大过敏反应的风险,因此临床上静脉滴注时应控制输液速度,防止短时间内醒脑静注射液浓度骤升,诱发不良反应。

6 结论与展望

醒脑静注射液通过降低血脑屏障通透性、降低炎症水平、缓解脑积水等作用被广泛应用于急性脑梗死伴意识障碍的临床治疗。尽管其临床应用和基础研究在近几年取得了许多进展,但它安全性有一定的风险,不良反应较多,且引起不良反应的因素不明,需要我们进一步探索。因此,为了确保药物的质量和安全性,运用科学的方法和严格的标准,确保药物的有效成分的提取和制备过程符合规范尤为重要。除了在制定质控标准时注重药物的安全性外,还需要加强临床监测和评估,及时发现和处理患者可能出现的不良反应,并对不良反应的发生机制进行研究,以确保患者的用药安全。且醒脑静注射液虽可有效治疗急性脑梗死,但其最佳起始治疗时间仍存在争议,尚未得出明确结论,需要进一步严格、大规模、高质量的随机对照试验来确定适当的起始时间,并严格跟进,以验证其理想的剂量和疗程应用。以便在更多的临床中心推广醒脑静注射液的使用,从而更好地服务于患者。通过这些试验的结果,医生们将更准确地确定合适的治

疗时间窗口,为脑梗死患者提供更及时、有效的治疗。这将对改善脑梗死的预后和降低患者的病死率起到积极的作用。因此,我们期待未来的研究能够进一步探索醒脑静注射液的最佳起始治疗时间及制定严密的质控标准,以提高脑梗死患者的治疗效果。

参考文献

- [1] 张水昌.醒脑静注射液联合穿刺引流术治疗基底节区中度脑出血的临床疗效[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(4):639-640.
- [2] 吴婉玉,廖峻,黄劫,等.醒脑注射液在脑梗死患者中的应用及安全性研究[J].河北医学,2017,23(8):1304-1307.
- [3] Zhang YM, Qu XY, Zhai JH, et al. Xingnaojing Injection Protects against Cerebral Ischemia Reperfusion Injury via PI3K/Akt-Mediated eNOS Phosphorylation[J]. Evidence-based complementary and alternative medicine,2018:2361046.
- [4] Zhang YM, Qu XY, Tao LN, et al. XingNaoJing injection ameliorates cerebral ischaemia/reperfusion injury via SIRT1-mediated inflammatory response inhibition[J].Pharm Biol, 2020,58(1):16-24.
- [5] 吴京霓,刘瑞敏,许丹妮,等.基于GC-MS技术及网络药理学探讨醒脑静注射液入脑成分抗脑缺血损伤的作用机制[J].中草药, 2021,52(3):808-820.
- [6] 赵婷婷,焦黛妍,吴兆华.醒脑静注射液治疗急性脑卒中伴意识障碍的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(17):3224-3227.
- [7] 胡瑾瑜.醒脑静注射液治疗急性脑卒中伴意识障碍患者效果及对脑功能影响[J].上海医药,2020,41(4):25-26+48.
- [8] Liu H, An N, Wang L, et al. Protective effect of Xingnaojing injection on ferroptosis after cerebral ischemia injury in MCAO rats and SH-SY5Y cells[J].Ethnopharmacol,2023,301:115836.
- [9] Wang L, Fan X, Chen Y, et al. Efficacy and Safety of Xingnaojing Injection for Emergency Treatment of Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis[J].Front Pharmacol, 2022,13:839305.
- [10] Chen Y, Tian Z, Wang S, et al. Trial of a prehospital intervention with traditional Chinese medicine for acute stroke (TRACE): Protocol for a mixed-methods research study[J].Front Pharmacol, 2022(13):879282.
- [11] 曹竟,耿洪娇,黎元元,等.真实世界醒脑静注射液治疗脑梗死人群疑似过敏反应影响因素研究[J].中国中医基础医学杂志,2023, 29(10):1701-1704.
- [12] 陈玉清,张艳娟.醒脑静注射液的作用机制、临床应用和不良反应的研究[J].中国药物滥用防治杂志,2023,29(10):1764-1767.