

醒脑静注射液急危重病(症)救治中临床应用专家共识



扫码阅读

中国研究型医院学会卫生应急学专业委员会, 中国中西医结合学会灾害医学专业委员会

[关键词] 醒脑静注射液; 急危重病(症); 临床应用; 专家共识

doi:10.3969/j.issn.1002-1949.2018.11.002

急危重病(症)是指发病急骤、病情危重、进展迅速、预后往往不佳的某些严重疾病。急危重病(症)的诊治涵盖院前急救、院内救治、手术治疗以及重症监护治疗等一系列过程,涉及内科、外科及妇产科等多个专业领域。因此,早期识别、正确诊断以及迅速合理的治疗,提高患者抢救成功率,改善预后显得尤为重要。近年来越来越多的研究显示,中西医结合治疗对于急危重病(症)患者具有良好的治疗效果。

醒脑静注射液(以下简称醒脑静)是源于清代著名医学家吴鞠通的《温病条辨》,由经典急救方剂安宫牛黄丸拆方而来,并经现代制药技术精制而成的水溶性静脉注射液。注射剂型给药方便,起效迅速,解决了传统丸剂对危重、昏迷患者给药难的问题。自1978年生产上市以来,已有逾千万人次从醒脑静的治疗中获益。醒脑静获得了国家科技重大专项“重大新药创制”、国家“十二五”科技支撑计划和国家中药标准化专项等国家重大科技专项的支持,并列入了中国中医医院急诊必备中成药目录、优质优价层次品种和国家中药保护品种目录及《国家临床路径释义·神经内科分册》,被《中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)》、《中国严重脓毒症/脓毒症休克治疗指南(2014)》、《急性酒精中毒诊治共识》及《高血压性脑出血急性期中西医结合诊疗专家共识》等多个指南共识所推荐。

为了进一步规范急危重病(症)诊疗,提高临床医务工作者,尤其是广大基层医务工作者的诊治水平,做好急危重病(症)治疗中醒脑静的临床应用,中国研究型医院学会卫生应急学专业委员会、中国中西医结合学会灾害医学专业委员会从临床实践出发,结合临床循证学证据,综合治疗经验,制定了本专家共识。

1 醒脑静的组方特点和作用机制

1.1 组方特点

醒脑静是上世纪七十年代在安宫牛黄丸的基础上进行处方精简,剔除了安全性风险较大的朱砂、雄黄等药材,精选麝香、栀子、郁金和冰片四味药而制成的静脉注射剂。通过静脉给药,可以快速起效,发挥对颅脑外伤、脑血管疾病、中枢神经系统感染、各种中毒及高热的临床疗效。方中麝香为君药,芳香走窜,开窍醒脑;栀子为臣药,泻火除烦,清热利尿,凉血解毒;郁金为佐药,活血行气,清心解郁,凉血解毒,协同二药开窍通络;冰片为使药,辛香走窜,引药上行,助麝香以通诸窍。诸药合用,共奏“开窍醒神、镇静止痉、清热解毒、解郁行气”之功^[1]。

1.2 作用机制

1.2.1 退高热 醒脑静具有显著的降低体温、退高热的作用。谢景峰等^[2]研究发现,醒脑静组在注射醒脑静后,随着热度下降,脑脊液中前列腺素 E2 (PEG2) 和环磷酸腺苷(cAMP)含量显著下降,提示醒脑静可能通过抗病毒、减少内源性致热原及脑内 PGE2、cAMP 的合成与释放,从而达到退热效果。另一项研究^[3]显示,醒脑静对病毒性发热的治疗作用与其杀死、抑制病毒有关,且能在病毒感染的情况下有效地促进高效价干扰素产生,抵御病毒。

1.2.2 催醒、纠正昏迷 醒脑静中含有芳香开窍药物麝香和冰片,具有显著的快速催醒复苏的作用。刘亚敏等^[4]用 Pulsinelli 的 4vo 法建立大鼠全脑缺血-再灌注模型,采用高效液相色谱法检测脑组织谷氨酸、天门冬氨酸、甘氨酸及 γ -氨基丁酸,发现麝香可降低脑缺血时的兴奋性神经递质天门冬氨酸,升高抑制性神经递质 γ -氨基丁酸、甘氨酸,以对抗兴奋性氨基酸的毒性,从而达到催醒复苏的作用。魏晶晶^[5]研究表明,醒脑静对酒精性昏迷动物

模型具有促醒作用,其机制是调控兴奋性氨基酸类神经递质谷氨酸和抑制性神经递质 γ -氨基丁酸及其相关受体 NR2A、NR2B 及 GABA_A2 受体 mRNA 的表达,拮抗阿片受体样作用,降低 β -内啡肽水平,具有纳洛酮样作用,增加小鼠的自由活动次数,拮抗吗啡诱导的家兔呼吸抑制,拮抗戊巴比妥诱导的小鼠睡眠作用。

1.2.3 抗炎与神经保护

1.2.3.1 拮抗兴奋性氨基酸毒性 中枢神经系统兴奋性氨基酸特别是谷氨酸爆发性释放以及兴奋性氨基酸受体的表达上升,会启动细胞死亡的信号传导。沈思钰等^[6]采用线栓法制备大鼠左侧脑中动脉阻断模型,探讨醒脑静对局灶性脑缺血大鼠海马 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)的影响,结果表明,醒脑静组 NMDA 受体表达显著低于模型组,说明醒脑静在局灶性脑缺血中的神经保护作用可能是拮抗 NMDA 受体表达的上调。

1.2.3.2 清除自由基 脑缺血-再灌注过程中产生大量的氧自由基,造成脂质、蛋白质和核酸过氧化,细胞膜破坏,最终导致神经细胞损伤。氧自由基尤其是超氧阴离子,是局灶性脑缺血-再灌注后细胞凋亡的主要因素。赵映敏等^[7]采用结扎新生大鼠的左侧颈总动脉建立脑缺血缺氧模型,结果发现,与缺氧缺血组相比,醒脑静干预组大鼠脑组织含水量、脑组织丙二醛(MDA)水平显著降低,超氧化物歧化酶(SOD)水平显著增高。陆晓微^[8]采用 longa 线栓法制备大鼠大脑中动脉缺血-再灌注模型,探讨醒脑静对大鼠脑缺血-再灌注损伤后脑组织匀浆中 SOD、MDA 水平的变化以及神经细胞凋亡率,结果发现,与假手术组相比,缺血-再灌注后醒脑静治疗组和对照组的脑组织匀浆 SOD 水平显著下降,MDA 水平显著升高,而醒脑静组上述两项指标的变化较对照组显著减弱($P < 0.05$),凋亡细胞显著减少($P < 0.05$),说明醒脑静可以通过拮抗上述自由基达到保护神经细胞的作用。另有较多研究^[9-10]显示,醒脑静可通过提高脑缺血-再灌注后 SOD 水平、降低 MDA 水平达到抗脑缺血-再灌注损伤作用。

1.2.3.3 抑制炎症因子释放 脑损伤时释放大量的炎性细胞因子,如 IL-1、IL-6、TNF- α 等,这些细胞因子在脑缺血-再灌注神经细胞损伤中起重要的作用。李芳君等^[11]采用改良线栓法制备大鼠局灶性脑缺血 2 h 再灌注 24 h 损伤模型,结果发现,缺血前 30 min 和缺血后 2 h 腹腔注射醒脑静组血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平较模型组显著降低

($P < 0.05$)。吴玉生等^[12]采用结扎大鼠双侧颈总动脉法建立急性脑缺血模型,结果显示,模型组大鼠血清 TNF- α 、ICAM-1 水平和脑含水量显著高于醒脑静组和对照组($P < 0.05$),且光镜下观察大鼠脑组织病理形态可见模型组损伤最显著,醒脑静组次之。说明醒脑静可抑制炎症反应,减轻脑水肿程度,减轻病理损伤,对脑缺血神经细胞损伤具有一定的保护作用。

1.2.3.4 调控神经凋亡基因的表达 醒脑静可调控神经凋亡基因表达,发挥脑神经保护作用。戴永建等^[13]采用改进的 Feeney 法制作大鼠创伤后脑损伤(TBI)模型,结果发现,醒脑静治疗组细胞凋亡率及 Caspase-3 表达较损伤对照组显著降低($P < 0.05$)。郭晋辉^[14]通过动物模型试验发现,蛛网膜下腔出血(SAH)后海马神经元中 Caspase-3 显著上升,醒脑静治疗组 Caspase-3 较 SAH 组下降,抑制了细胞凋亡的发生。余厚友等^[15]通过动物试验发现,CO 中毒组大鼠海马发生迟发性神经元凋亡,Bcl-2 表达无显著变化,醒脑静注射组凋亡神经元显著减少,Bcl-2 蛋白表达增多,尤以中毒后 3 d 和 5 d 显著。程记伟等^[16]分析醒脑静对戊四氮点燃癫痫大鼠脑组织中 c-fos 和 c-jun 蛋白表达的影响,发现醒脑静抗癫痫的机制可能是通过抑制 c-fos、c-jun 的表达从而减少神经细胞的凋亡。

2 醒脑静的临床治疗应用

2.1 高热

2.1.1 中暑 有研究表明^[17],在西医常规治疗的基础上,配合醒脑静治疗重症中暑疗效确切,能够缩短高热持续时间、发热持续时间及症状体征恢复时间,显著降低患者多脏器功能障碍综合征的发生率。

2.1.2 感染性发热

醒脑静无论是针对病毒感染性发热还是细菌感染性发热,在临床上都体现出非常优异的疗效。一项醒脑静治疗病毒性脑炎的系统评价显示^[18],醒脑静能显著提高病毒性脑炎治愈率,缩短退热时间。另有研究^[19]显示,与病毒唑相比,醒脑静可以显著缩短上呼吸道感染所致高热的退热时间。

邹晓军等^[20]研究发现,与常规治疗相比,在常规抗感染治疗的基础上加用醒脑静,可减少感染性发热患者发热持续时间,缩短病程。应用醒脑静退热,患者均未出现惊厥发作与大汗虚脱现象。相对于临床上广泛应用的非甾体类解热止痛药因用药不当易引起患者大汗虚脱,醒脑静具有一定的优越性。

2.1.3 登革热 有研究^[21]分析了醒脑静在登革热

治疗中的临床疗效,结果显示,与常规对症支持治疗相比,在常规对症支持治疗的基础上加用醒脑静,可显著缓解登革热患者临床症状,缩短退热时间,改善白细胞计数及血小板计数平均值。

2.2 昏迷

2.2.1 脑卒中 在一项关于醒脑静治疗高热、中风、中毒所致昏迷效果的 Meta 分析中^[22],与对照组相比,醒脑静对高热($OR = 2.24$; $95\% CI 1.38, 3.64$; $P = 0.001$)、中毒($MD = -4.62$; $95\% CI -7.14, -2.10$; $P = 0.0003$)以及卒中($OR = 2.17$; $95\% CI 1.54, 3.06$; $P < 0.00001$)所致昏迷患者的意识障碍改善具有显著优势。一项关于醒脑静治疗脑梗死临床疗效及安全性的 Meta 分析^[23],共纳入了 13 个随机对照研究(1203 例患者),结果显示,与丹参等药物相比,醒脑静可降低脑梗死患者的病死率,提高总有效率,不良反应极少且表现轻微。另一项醒脑静治疗脑出血的 Meta 分析^[24],共纳入了 13 个随机对照研究(1035 例患者),系统评价了醒脑静改善脑出血患者的功能性结局及导致的不良反应,结果显示,与对照组相比,醒脑静能有效减少脑出血患者的死亡/依赖的趋势,改善患者的神经功能缺损,且未观察到严重不良反应。《中医临床治疗指南释义(脑病分册 2015 版)》^[25]中推荐在脑梗死和脑出血意识障碍患者中使用醒脑静。

2.2.2 颅脑外伤 有研究者^[26]进行了一项小样本的随机对照试验,以评估醒脑静对轻中型颅脑外伤的临床疗效,结果显示,与甘露醇单药治疗的对照组相比,醒脑静联合甘露醇治疗组的临床治疗总体有效率显著增加($\chi^2 = 11.520$, $P < 0.05$),水肿消退时间显著减少($t = 3.990$, $P < 0.05$)。另有研究^[27]显示,与单用高压氧治疗重型颅脑外伤相比,醒脑静联合高压氧治疗可显著缩短意识恢复时间,有显著促醒作用。因此,醒脑静可有效治疗颅脑外伤,改善临床症状,促进患者苏醒。

2.3 急性中毒

临床上醒脑静已广泛用于急性酒精中毒、一氧化碳中毒和农药中毒等治疗。一项关于醒脑静治疗急性酒精中毒的系统评价^[28],共纳入 27 个研究,结果显示,在治疗急性酒精中毒时,常规治疗联合醒脑静治疗显效时间(加权均数差 -90.62 min $95\% CI -121.12, -60.11$)和有效时间(加权均数差 -124.97 min $95\% CI -183.54, -66.40$)显著优于单纯常规治疗。有研究者^[29]对重度酒精中毒的药物临床效果进行研究,与单用纳洛酮的对

照组相比,醒脑静联合纳洛酮治疗可缩短患者苏醒时间及住院时间,提高整体临床疗效(73.33% vs. 96.67%),临床不良反应发生率更低(60% vs. 20%)。2014 年中华医学会急性酒精中毒诊治共识专家组发布的《急性酒精中毒诊治共识》^[30]推荐,醒脑静可用于急性酒精中毒的对症与支持治疗。

醒脑静在急性一氧化碳中毒治疗中发挥了重要作用。有研究显示^[31-32],醒脑静可缩短急性一氧化碳中毒所致昏迷的苏醒时间及住院时间,降低迟发性脑病的发生率,提升临床治疗有效率,有显著的脑保护作用。醒脑静在农药中毒或镇静催眠药物中毒治疗中也具有显著的促醒与脑保护作用^[33-34]。

2.4 心肺脑复苏

醒脑静可改善呼吸心跳骤停所致的机体炎症反应,促进苏醒,保护脑神经细胞。黄芳等^[35]研究发现,醒脑静可降低心肺复苏患者的 TNF- α 、S100 β 水平,具有脑保护作用。刘海波等^[36]研究表明,早期应用醒脑静可以降低呼吸心跳骤停患者血清炎症因子水平,减轻心肺复苏术后机体的全身炎症反应。刘长等^[37]研究显示,对于呼吸心跳骤停的患者,及时有效的院前心肺复苏能提高患者的有效生存率,院内继续心肺复苏时联合醒脑静治疗,能再次提高患者的有效生存率。

2.5 多脏器衰竭

有研究^[38]显示,在抗感染、对症支持等常规治疗基础上联合醒脑静静脉滴注(20 mL/d),应用 7~10 d,退热时间缩短,C-反应蛋白水平下降,格拉斯哥评分及脑电图疗效均较常规治疗显著改善。中华医学会重症医学分会发布的《中国严重脓毒症/脓毒症休克治疗指南(2014)》推荐^[39],醒脑静可用于脓毒症所致的高热持续不退、烦躁、神昏、恶心呕吐、舌质绛红等。

3 醒脑静在急危重病(症)救治中的合理应用

3.1 配伍禁忌

醒脑静与阿托品、去甲肾上腺素、间羟胺、肾上腺素、山莨菪碱等存在配伍禁忌,应避免与此类药理作用相似、抗休克血管活性药物及抗胆碱药物联用^[40]。醒脑静不宜与其他药物在同一容器中混合使用^[41],联合用药时,两组药品输液间用 20 mL 左右的生理盐水注射液冲管。

3.2 用法用量及滴速

临床治疗中,建议醒脑静一次 20 mL 加入 250 mL 溶剂中,每日 1~2 次静脉滴注给药。治疗过程中,滴注速度不宜过快。建议滴注前 30 min 不超过

20 滴/min, 如无不适, 而后保持在 50 ~ 60 滴/min 内^[42-43]。有研究显示, 醒脑静配伍 5% 葡萄糖注射液较配伍生理盐水发生的不良反应多, 可能原因是葡萄糖的 pH 值低于生理盐水。醒脑静配伍葡萄糖注射液后形成的微粒直径显著高于生理盐水, 而后者则在合格范围内。因此, 建议临床上应用醒脑静如不需要控制盐的摄入量, 尽量选择生理盐水。如必须选择葡萄糖调配, 则使用带有过滤器的输液管, 可以减少微粒所产生的不良反应风险^[44]。

3.3 个体特异质

孕妇禁用醒脑静。老年人及儿童在用药时应按体表面积或体重等折算确定用量。对于过敏体质者, 应充分了解患者体质, 详细询问药物过敏史, 慎重使用醒脑静。有过敏史者慎用中药注射液, 并加强 1 h 内用药监控。尽量使用同一批号的产品, 可减少不良反应的发生率。

4 醒脑静不良反应的发生与应急处理

4.1 不良反应

目前在临床应用中极少发现醒脑静的不良反应。有学者^[42]对 1994 年 1 月 1 日至 2014 年 8 月 31 日文献报道的醒脑静不良反应进行统计发现, 醒脑静不良反应主要累及呼吸系统(胸闷、呼吸困难、憋气、发绀, 占 28.36%)、皮肤及其附件(皮疹、荨麻疹、面部潮红、局部肿胀, 占 25.37%)、全身性损害(寒战、过敏样反应、发热、四肢麻木, 占 25.37%)、神经系统(头疼、头晕、烦躁、意识不清, 占 8.96%)、心脑血管系统(心跳加快、心悸, 占 5.97%)和消化系统(恶心、呕吐、腹痛, 占 5.97%)。据国家药物不良反应监测中心数据显示, 2017 年共接收了醒脑静不良反应报告约 2000 例, 不良反应发生率约为 0.26%。醒脑静临床治疗的不良反应见表 1。

表 1 醒脑静的不良反应

类别	表现
过敏反应	潮红、皮疹、瘙痒、呼吸困难、憋气、心悸、发绀、血压下降、过敏性休克等
全身性损害	畏寒、寒战、发热、乏力、疼痛、面色苍白、多汗等
呼吸系统	咳嗽、呼吸急促等
心血管系统	心悸、胸闷、血压升高等
神经精神系统	头晕、头痛、抽搐、昏迷、肢体麻木、烦躁等
皮肤及其附件	风团样皮疹、丘疹、红斑等
胃肠道系统	恶心、呕吐、腹痛、腹泻等
用药部位	注射部位处疼痛、红肿、麻木、皮疹、静脉炎等

4.2 不良反应的发生原因

不良反应的发生与用药过敏史、超适应证或超说明书推荐剂量用药、超疗程用药以及联合用药等

因素相关^[41]。临床医护人员应对有药物过敏史或过敏体质的患者加强严密观察。超适应证用药、超说明推荐剂量用药以及超疗程用药会增加不良反应的发生风险, 在未取得更多高质量随机对照研究证据支持前, 应参照说明书使用。醒脑静与其他药物联合使用, 易因相互作用而导致不良反应的发生, 且联合用药数越多, 发生风险越大。

4.3 常见不良反应的应急处理

4.3.1 过敏性休克 立即停药给予吸氧; 对于一般患者, 如收缩压 40 ~ 70 mm Hg, 0.3 ~ 0.5 mg 肾上腺素肌注; 对于危急重患者, 如收缩压 0 ~ 40 mm Hg 或严重喉头水肿, 0.1 mg 肾上腺素稀释在 0.9% 氯化钠溶液 10 mL 中 5 ~ 10 min 缓慢静脉推注, 或肾上腺素 1 mg 加入 0.9% 氯化钠溶液 250 mL 中静脉滴注, 1 ~ 4 μg/min, 可逐渐加量; 对于心率极快者, 如心率 150 次/min 以上, 可用上述静脉注射方法缓慢推注, 如心率减慢, 可继续推注, 否则改用血管加压素升压。

4.3.2 皮疹瘙痒 皮疹一经发现立即停药; 如皮疹伴有腹痛、腹泻或显著瘙痒时, 停药后给予异丙嗪或地塞米松静注。

4.3.3 胃肠道反应 一般减慢滴速或停药即可缓解; 可予 5-羟色胺受体拮抗剂对症处理, 必要时可予激素治疗。

4.3.4 胸闷气短 一般减慢滴速或停药即可缓解; 可予地塞米松、异丙嗪等抗过敏治疗。

4.3.5 静脉炎 将患肢抬高并制动, 用 50% 硫酸镁进行湿热敷。

5 结语

急危重病(症)具有病情复杂、进展迅速、个体间差异显著的特点。如不能在尽可能短的时间内给予有效合理的诊治, 临床预后往往不佳。因此, 对于急危重病(症)患者应尽早做出准确识别及诊断, 在已有抢救治疗措施的基础上, 选择有研究证据支持且已积累丰富临床经验的治疗方法或药物, 积极开展综合治疗。从目前的临床研究证据来看, 在急危重病(症)的救治中, 醒脑静具有重要且确切的治疗效果。将来我们还需要进一步开展并完善相应临床循证依据, 丰富治疗方案, 使广大急危重病(症)患者获益。

共识指导顾问: 陈玉国

共识撰写专家: 岳茂兴, 李奇林, 吕传柱, 蒋龙元

参加编写专家(按姓名拼音顺序):

白俊清, 卞晓星, 崔彦, 曹佳, 曹广文, 陈东, 陈建荣, 陈彦, 陈晓辉, 陈浩波, 楚鹰, 都定元, 董谢平, 付研, 付守芝, 顾

建文,关永东,何春来,何明丰,何梅,何忠杰,黄亮,黄毅,黄立锋,花海明,胡培阳,胡辉强,姜成华,贾群林,菅向东,刘明华,刘宁,刘保池,刘国栋,刘斌,刘志礼,刘志国,李静,李璇,李国民,李双明,李小兵,林绍彬,路小光,梁华平,梁子敬,黎清成,卢建华,蓝光明,米玉红,梅冰,秦国良,芮庆林,申捷,沈洪,孙修路,孙志辉,司少艳,石忠琪,谭杜勋,唐维骏,武巧元,武钢,王成,王彬,王大明,王祉武,王醒,许铁,徐燕杰,徐春生,夏锡仪,肖烈辉,阴赓宏,尹志勇,尹进南,杨晓峰,姚元章,岳健,余涛,周培根,周飞虎,张海涛,张谦,张成岗,张劲松,张文武,张红,张泓,张思森,张在其,张海森,赵枫,周宁,周强,邹小明,郑道新

参考文献

- [1] 贡联兵. 醒脑静注射液临床应用评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2013, 13(1):4-6.
- [2] 谢景峰,俞军,赵剑华,等. 醒脑静注射液治疗病毒性发热的实验研究[J]. 中国中医急症, 2000, 9(2):78-79,3.
- [3] 胡红暱,徐东飞,谢景峰,等. 醒脑静注射液抗病毒及诱生干扰素的实验研究[J]. 中国中医急症, 2000, 9(1):34-36.
- [4] 刘亚敏,张赐安,徐秋英,等. 麝香、冰片对全脑缺血再灌注大鼠脑组织氨基酸类神经递质的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13(4):231-233,270.
- [5] 魏晶晶. 醒脑静注射液对酒精性昏迷动物模型的促醒作用及机制研究[D]. 广州中医药大学, 2015.
- [6] 沈思钰,傅晓东,陈伟华,等. 醒脑静对脑缺血大鼠神经保护作用与氨基酸受体表达的关系[J]. 中国临床康复, 2004, 8(4):686-687.
- [7] 赵映敏,郑大同,李述庭. 醒脑静注射液对新生大鼠缺血性脑损伤的保护作用[J]. 内蒙古中医药, 2010, 29(20):52-53.
- [8] 陆晓微. 醒脑静注射液对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[D]. 浙江大学, 2006.
- [9] 张红波,代建峰,张宾辉. 醒脑静注射液对脑缺血再灌注氧化损伤的实验研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2006, 30(3):233-234,237.
- [10] 王万铁,陈寿权,王卫,等. 醒脑静注射液对实验性脑缺血及再灌注损伤中氧自由基水平的影响[J]. 中医学药, 2004, 22(3):434-435.
- [11] 李芳君,谢少玲. 醒脑静注射液对大鼠脑缺血-再灌注损伤的保护作用[J]. 中药材, 2011, 34(7):1111-1113.
- [12] 吴玉生,张文高,郑国玲,等. 醒脑静注射液对急性脑缺血大鼠炎症反应及病理的影响[J]. 山东大学学报(医学版), 2007, 45(7):746-748.
- [13] 戴永建,耿翰升. 醒脑静注射液对大鼠脑损伤后细胞凋亡及相关蛋白表达的影响[J]. 中国临床神经外科杂志, 2006, 11(9):551-553.
- [14] 郭晋辉. 醒脑静注射液对蛛网膜下腔出血后海马神经元凋亡的影响[D]. 山东大学, 2011.
- [15] 余厚友,何向辉,王彦军,等. 醒脑静对急性重度 CO 中毒大鼠神经元 Bcl-2 基因表达的影响[J]. 江西医学院学报, 2009, 49(1):51-54.
- [16] 程记伟,白宇,张晓菁,等. 醒脑静对戊四氮慢性点燃大鼠癫痫模型脑内 c-fos、c-jun 蛋白表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15(6):439-441.
- [17] 章英雄. 中西医结合治疗重症中暑的临床观察[J]. 中国中医急症, 2014, 23(4):743-744.
- [18] 何忠芳,武新安,王燕萍,等. 醒脑静注射液辅助治疗病毒性脑炎疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2013, 24(16):1473-1477.
- [19] 何雄. 醒脑静注射液治疗上呼吸道感染发热的临床观察[J]. 实用医技杂志, 2008, 15(16):2070-2071.
- [20] 邹晓军,李振英,李绍民. 醒脑静注射液对感染性发热退热作用的临床观察[J]. 黑龙江医药科学, 2001, 24(1):41-42.
- [21] 刘美. 醒脑静注射液治疗登革热的临床观察[D]. 广州中医药大学, 2016.
- [22] Wu L, Zhang H, Xing Y, et al. Meta-Analysis of the Effects of Xingnaojing Injection on Consciousness Disturbance[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(7):e2875.
- [23] 许风雷,高丽霞,吴泰相,等. 醒脑静注射液治疗脑梗塞临床疗效及安全性随机对照试验的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2005, 5(7):549-554,565.
- [24] 林森,吴波,刘鸣. 醒脑静注射液治疗脑出血的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2008, 8(2):93-96.
- [25] 高颖. 中医临床诊疗指南释义(脑病分册 2015 版)[M]. 北京:中国中医药出版社, 2015:61-73.
- [26] 茹金星,陈祥,刘登河. 醒脑静治疗轻-中度颅脑外伤临床疗效评价[J]. 中国医药科学, 2016, 6(16):144-146.
- [27] 王智兰,孙建. 高压氧联合醒脑静注射液治疗重型颅脑外伤 50 例疗效观察[J]. 中国中医急症, 2007, 16(6):682,697.
- [28] 杨毅恒,丁然,刘芳,等. 醒脑静注射液治疗急性酒精中毒的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(9):957-963.
- [29] 喻明华. 醒脑静联合盐酸纳洛酮治疗重度酒精中毒临床观察[J]. 药品评价, 2016, 13(9):58-64.
- [30] 急性酒精中毒诊治共识专家组. 急性酒精中毒诊治共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2014, 23(2):135-138.
- [31] 苑振云,姜相明,王彩坤,等. 醒脑静治疗急性中重度一氧化碳中毒的临床分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(9):993-995.
- [32] 田应海,陈秋霞,邓小莹,等. 醒脑静注射液联合高压氧对急性 CO 中毒患者治疗效果分析[J]. 中成药, 2017, 39(11):2269-2272.
- [33] 梁黔生,杨光田,郑智. 醒脑静治疗镇静催眠药中毒的临床观察[J]. 中国急救医学, 1999, 19(12):742.
- [34] 龙天赐. 急性有机磷农药中毒昏迷患者行醒脑静临床价值分析与评价[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(16):163-164.
- [35] 黄芳,彭惠华,樊友凌,等. 醒脑静对心肺复苏后脑保护的临床研究[J]. 现代医院, 2011, 11(4):34-35.
- [36] 刘海波,尹永杰,姜兴权,等. 醒脑静注射液对心肺复苏后患者血清细胞因子影响的研究[J]. 中国中医急症, 2009, 18(10):1617-1618.
- [37] 刘长,侯新垓,陈荣涛,等. 院前心肺复苏联合醒脑静对呼吸心跳骤停的疗效分析[J]. 中医药导报, 2014, 20(11):65-66.
- [38] 吕苏,李佳,曹宝平,等. 醒脑静注射液治疗脓毒症相关脑病的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(7):792-795.
- [39] 中华医学会重症学分会. 中国严重脓毒症/脓毒症休克治疗指南(2014)[J]. 中华内科杂志, 2015, 5(6):557-581.
- [40] 田月洁,李泮海,李彩利. 中药注射剂在临床应用中的配伍禁忌概况[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(2):105-108.
- [41] 邹箴蕾,杨乐,郭晓昕. 30 例醒脑静注射液不良反应/事件文献分析[J]. 中国药物警戒, 2014, 11(11):683-686.
- [42] 刘宏明,许莉莉,崔冉,等. 66 例醒脑静注射液不良反应的文献分析[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(2):107-110.
- [43] 李雪妍,刘媛媛,李斌. 2012 年 5 月~2015 年 5 月天津海滨人民医院醒脑静注射液的上市后安全性再评价[J]. 现代药物与临床, 2015, 30(8):1018-1022.
- [44] 陈园,裴光明. 醒脑静注射液配伍不同稀释液后不溶性微粒的对比观察[J]. 湖北中医杂志, 2016, 38(3):72-74.

[收稿日期:2018-09-07][本文编辑:裴俏]