

恩替卡韦预防鼻咽癌治疗中乙肝病毒再激活的临床研究[△]

李思维^{1*},白雪¹,何卓凯¹,赵博¹,柳正春¹,刘光华^{2#}(1.桂林医学院附属医院放疗科,广西桂林 541004;2.桂林医学院第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科,广西桂林 541199)

中图分类号 R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)11-1507-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.11.21

摘要 目的:探讨恩替卡韦对鼻咽癌治疗中乙肝病毒(HBV)再激活的预防作用。方法:选择2010年5月—2012年7月于桂林医学院附属医院住院的乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)阳性鼻咽癌患者87例作为研究组,2005年5月—2007年1月于该院住院的HBV-DNA阳性鼻咽癌患者79例作为对照组。对照组患者采用常规放疗综合治疗方式,研究组患者在放疗或化疗前1周开始服用恩替卡韦分散片,每日0.5 mg,根据患者具体病情完成疗程。观察并比较两组患者临床转归情况、治疗前后血清HBV-DNA与丙氨酸转氨酶(ALT)水平变化、肝功能Child-Pugh分级情况。结果:研究组患者因HBV再激活导致的治疗中断率为3.45%,对照组为11.39%,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后4周,研究组患者的HBV-DNA定量结果与ALT水平均较治疗前及对照组显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后的肝功能Child-Pugh分级比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:恩替卡韦预防性用药能够显著降低鼻咽癌治疗中HBV再激活率。

关键词 恩替卡韦;鼻咽癌;乙肝病毒再激活;乙肝病毒脱氧核糖核酸

Clinical Study on Preventive Effects of Entecavir against HBV Reactivation of Nasopharyngeal Carcinoma Therapy

LI Siwei¹, BAI Xue¹, HE Zhuokai¹, ZHAO Bo¹, LIU Zhengchun¹, LIU Guanghua²(1. Dept. of Radiation Oncology, the Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guangxi Guilin 541004, China; 2. Dept. of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, the Second Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guangxi Guilin 541199, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the preventive effect of entecavir against HBV reactivation of nasopharyngeal carcinoma therapy. METHODS: 87 inpatients with HBV-DNA positive nasopharyngeal carcinoma were selected from the Affiliated Hospital of Guilin Medical College during May 2010-Jul. 2012 as research group, and 79 inpatients with HBV-DNA positive nasopharyngeal carcinoma were selected from the hospital during May 2005-Jan. 2007 as control group. Control group was treated by routine radiotherapy and chemotherapy. Research group was given Entecavir dispersible tablet one week before radiotherapy or chemotherapy, 0.5 mg each day, and completed treatment course according to disease condition. Clinical outcome, the levels of serum HBV-DNA and ALT and liver function Child-Pugh grades before and after treatment were observed and compared between 2 groups. RESULTS: 3.45% of patients suspended treatment in research group due to HBV reactivation and 11.39% in control group, with statistical significance ($P<0.05$). After 4 weeks of treatment, HBV-DNA PCR and ALT level of research group decreased significantly compared to before treatment and control group, with statistical significance ($P<0.05$). There were no statistical significance in liver function Child-Pugh grades between 2 groups before and after treatment ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Prophylactic application of entecavir can significantly reduce the rate of HBV reactivation in nasopharyngeal carcinoma therapy.

KEYWORDS Entecavir; Nasopharyngeal carcinoma; HBV reactivation; HBV-DNA

据报道,我国华南地区尤其是广东省为全球鼻咽癌高发地区,也是全国乙型肝炎(以下简称“乙肝”)高发地区^[1-2]。研究证实,鼻咽癌的发生发展与Epstein-Barr(EB)病毒感染关系密切,而受EB病毒与乙肝病毒(HBV)双重感染的几率高达25.6%^[3]。但部分临床医师的注意力仅集中在鼻咽癌的治疗上,而忽视了对HBV的治疗。

1975年,Wands在乙肝表面抗原(HBsAg)及乙肝表面抗体

(HBsAb)滴度变化基础上提出了“HBV再激活”的概念^[4]。随着对HBV的深入研究,Yeo W等^[5]进一步完善了该学说,指出在细胞毒性药物治疗期间,可能导致乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)较基线水平升高10倍或HBV-DNA绝对值达到 10^9 copies/ml以上,这就是HBV再激活;并且在此期间还同时存在导致肝功能损害的其他原因,例如一些可诊断为HBV再激活的病症——移植物抗宿主病(GVHD)、肝静脉闭塞症等。目前,鼻咽癌治疗的标准模式为同期放疗综合治疗,但是对于

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81460430);广西医药卫生适宜技术研究与开发项目(No.S201407-05)

* 副主任医师,博士。研究方向:鼻咽癌的基础与临床研究。电话:0773-2882906。E-mail: lsw530111@sina.com

通信作者:副主任医师。研究方向:头颈疾病的基础与临床研究。电话:0773-5598350。E-mail: lh8101@126.com

本栏目协办

上海交通大学医学院附属新华医院
国药控股凌云生物医药(上海)有限公司

患有慢性乙肝的鼻咽癌患者而言,患者的细胞免疫功能明显降低,可能会出现HBV再激活,使HBV复制加快,导致肝功能损害甚至出现肝功能衰竭,进而导致放疗中断而影响鼻咽癌治疗。2009年欧洲肝病年会和2010年我国慢性乙肝防治指南均指出,恩替卡韦或替比夫定等药物具有高耐药屏障与高效抗病毒的能力,对化疗或免疫抑制治疗前高HBV-DNA水平患者有突出疗效^[6-7]。本研究旨在探讨携带HBV的鼻咽癌患者应用恩替卡韦联合化疗,对其HBV-DNA定量与丙氨酸转氨酶(ALT)水平的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)初治鼻咽低分化鳞癌且无远处转移的患者;(2)HBsAg阳性;(3)卡氏(KPS)评分>80分。

排除标准:(1)肝功能Child-Pugh分级C级,或者B级经护肝治疗后无法纠正至A级者;(2)最近6个月内服用过有抗HBV作用的药物(干扰素、核苷类似物及抗HBV中成药等)者;(3)肾功能不全的患者;(4)妊娠或哺乳期妇女。

1.2 研究对象

选择2010年5月—2012年7月于桂林医学院附属医院住院的HBV-DNA阳性鼻咽癌患者87例作为研究组(恩替卡韦预防治疗组),2005年5月—2007年1月于该院住院的HBV-DNA阳性鼻咽癌患者79例作为对照组(非预防治疗组)。所有病例均经病理确诊为鼻咽低分化鳞癌,皆有鼻咽及颈部磁共振成像(MRI)资料。两组患者性别、年龄、临床分期、肝功能Child-Pugh分级等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经我院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of patient's general information between 2 groups

组别	n	性别 (男/女),例	中位年龄 (年龄),岁	临床分期,例			肝功能Child-Pugh分级,例		
				II期	III期	IVa期	A级	B级	C级
研究组	87	45/42	46(28~65)	35	28	24	77	10	0
对照组	79	41/38	48(29~69)	31	25	23	66	13	0

1.3 治疗方法

根据临床分期,所有患者皆采取最佳的放化综合治疗模式(诱导化疗+同期放化疗+辅助化疗或同期放化疗+辅助化疗)。

1.3.1 放疗方法 两组患者皆采用三维适形调强放疗技术。肿瘤体积(GTV)分为鼻咽大体肿瘤体积(GTVnx)和颈部大体肿瘤体积(GTVnd)。根据CT/MRI显示的肿瘤影像边缘勾画,将鼻咽癌亚临床病灶设置2个临床靶区(CTV)。其中,CTV1包括整个鼻咽部、咽后淋巴结区域、咽旁间隙、颅底、斜坡、蝶窦、翼腭窝、鼻腔和上颌窦后1/3,而且完全包括GTV;CTV2包括没有转移淋巴结的颈部淋巴引流区。对于临床病灶的GTV给予68 Gy剂量的照射,分次剂量为2.27 Gy;同时,对邻近敏感器官逐个给出限定值内的最大照射剂量和最小照射剂量以及照射的百分体积。一般采用9个射野,X射线能量选择6 MV,设计逆向调强放疗计划。

1.3.2 化疗方法 诱导化疗或辅助化疗采用PF(顺铂+5-氟尿嘧啶)、DP(多西紫杉醇+顺铂/卡铂)或TP(紫杉醇+顺铂/卡铂)方案。每次化疗前均常规给予患者水化、碱化尿液及对症支持治疗。对照组患者仅予以常规放化综合治疗。研究组患者在放疗或化疗前1周开始服用恩替卡韦分散片(苏州东瑞制药有限公司,批准文号:国药准字H20100129,规格:0.5 mg),每日0.5 mg,参考文献[6]决定停药时间:HBV-DNA<2 000 IU/ml

者,治疗结束后应继续治疗6个月;HBV-DNA>2 000 IU/ml者,停药标准与免疫功能正常的慢性乙肝患者相同,即HBV-DNA低于检测值下限、ALT复常;乙肝e抗原(HBeAg)血清学转换后,再维持治疗至少1年(至少复查2次,每次间隔6个月)且总疗程至少达2年者,可考虑停药;HBeAg阴性者,用药时间延长半年。

1.4 观察指标

观察两组患者临床转归情况;测定两组患者治疗前及治疗后1、2、4周的血清HBV-DNA与丙氨酸转氨酶(ALT)水平;比较两组患者治疗前及治疗后1、2、4周的肝功能Child-Pugh分级情况。

1.5 检测方法及仪器

血清HBV-DNA定量检测采用实时荧光定量PCR法,ABI7000型荧光定量PCR仪购自美国应用生物系统公司;ALT检测采用2000型全自动生化分析仪(美国雅培制药有限公司)。

1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验、秩和检验;计数资料以%表示,采用 χ^2 检验,若不符合 χ^2 检验条件则采用Fisher确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床转归

治疗期间有12例患者提前终止治疗。其中,研究组有3例出现严重骨髓抑制,治疗中断率为3.45%(3/87);对照组有1例出现骨髓抑制、1例出现肾功能不全,7例因HBV再激活导致严重肝损伤,治疗中断率为11.39%(9/79)。两组患者治疗中断率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后HBV-DNA定量结果比较

两组患者治疗前及治疗后1、2周的HBV-DNA定量结果比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后4周,研究组患者的HBV-DNA定量结果较治疗前及对照组显著下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后HBV-DNA定量结果比较见表2。

表2 两组患者治疗前后HBV-DNA定量结果比较($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

Tab 2 Comparison of HBV-DNA PCR between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

组别	n	治疗前	治疗后1周	治疗后2周	治疗后4周
研究组	87	7.81±3.24	7.25±2.91	6.98±3.05	3.63±2.11**
对照组	79	7.72±2.89	6.99±3.14	7.37±2.74	6.87±3.66

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后ALT水平比较

两组患者治疗前及治疗后1、2周ALT水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后4周,研究组患者的ALT水平较治疗前及对照组显著下降,差异均有统计学意义($P<0.05$);对照组患者的ALT水平较治疗前升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后ALT水平比较见表3。

表3 两组患者治疗前后ALT水平比较($\bar{x} \pm s$, U/L)

Tab 3 Comparison of ALT level between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, U/L)

组别	n	治疗前	治疗后1周	治疗后2周	治疗后4周
研究组	87	96.6±58.9	103.2±68.9	108.8±35.3	66.4±54.6**
对照组	79	92.9±56.8	110.1±71.6	114.1±29.8	141.2±51.2*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后肝功能 Child-Pugh 分级比较

两组患者治疗前及治疗后 1、2、4 周的肝功能 Child-Pugh 分级比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。两组患者治疗前后肝功能 Child-Pugh 分级比较见表 4。

表 4 两组患者治疗前后肝功能 Child-Pugh 分级比较(例)

Tab 4 Comparison of liver function Child-Pugh grades between 2 groups before and after treatment(case)

组别	n	时期	A级	B级	C级
研究组	87	治疗前	77	10	0
		治疗后1周	75	12	0
		治疗后2周	72	15	0
		治疗后4周	63	19	5
对照组	79	治疗前	66	13	0
		治疗后1周	60	19	0
		治疗后2周	61	9	9
		治疗后4周	56	15	8

3 讨论

机体免疫功能的变化, 免疫反应与 HBV 复制之间的平衡被打破, 是导致 HBV 再激活的主要原因^[9]。肿瘤在发生、发展过程中分泌大量的免疫抑制因子, 肿瘤患者存在细胞免疫抑制, 免疫力低下, 而鼻咽癌患者合并 HBV 感染则加重了其免疫抑制^[9]。此外, 放化疗本身也导致患者的细胞免疫功能下降。即使肝功能正常的 HBV 携带者, 因肝脏本身存在潜在损伤, 当细胞毒性药物停止使用后, 肿瘤缩小, 免疫抑制因子分泌减少, 对机体的免疫抑制减轻, 免疫重建, 导致 HBV 进入免疫清除期, 受感染的肝细胞被细胞毒性 T 细胞攻击, 也易造成肝脏的炎性损伤、坏死, 进而导致肝功能衰竭。

本研究发现, 两组患者治疗前和治疗后 1、2 周的 HBV-DNA 定量结果比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 但治疗后 4 周的 HBV-DNA 定量结果比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 说明恩替卡韦在较短时间内可抑制 HBV-DNA 复制, 降低 HBV-DNA 载量。两组患者治疗前和治疗后 1、2 周的肝功能比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后 4 周, 虽然两组患者肝功能 Child-Pugh 分级比较差异无统计学意义, 但 ALT 水平比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 说明恩替卡韦可在短时间内通过抑制 HBV-DNA 复制来减轻肝脏免疫损伤。

目前, 国内外均发现有应用核苷类似物抗病毒药物在放化疗期间治疗合并 HBV 感染的恶性肿瘤的报道。该类药物中, 拉米夫定较早上市, 临床应用时间较长, 在 HBV 再激活方面相关研究也较多。Ahmed A 等^[10]报道 1 例 HBV 携带者, 因淋巴瘤化疗出现 ALT 升高至 1 000 U/L, 使用拉米夫定后 ALT 在短时间内恢复正常, 从而提出了拉米夫定用于化疗后 HBV 再激活治疗的可行性。但拉米夫定长期使用存在耐药问题, 使用后第 1、2、3 年的耐药率分别为 14%、38%、49%; 另还有少数拉米夫定天然耐药患者^[7], 因而存在使用局限性。目前, 国内已经上市的其他 3 种核苷类似物抗病毒药物中, 替比夫定起效迅速, 对 HBV 的抑制起效时间跟恩替卡韦相似, 但其唯一的耐药位点与拉米夫定相同 (rtM204I), 长期使用存在同样的耐药风险; 此外, 该药发生肌酸激酶升高的比例也明显高于其他核苷类似物抗病毒药物^[11]。阿德福韦可作为拉米夫定耐药后的治疗药物, 但其起效缓慢, 无法短时间内抑制 HBV-DNA 复制; 另外, 由于长期使用存在潜在肾功能不全的风险, 是否与化疗药物有叠加肾损伤目前尚不明确。恩替卡韦对 HBV-DNA 复制的起始、DNA 正链的合成与逆转 3 个阶段均起抑制作用, 耐药需要在 rtM204V+rtL180M 变异基础上, 再联合 rtT184、rtS202 或 rtM250 等 3 个位点中至少 1 个位点变异, 5 年耐药率仅为 1.7%, 尤其适合于需长期用药或已发生拉米夫定耐药的

患者^[7]。Watanabe M 等^[12]回顾了 16 例合并 HBV 感染同时接受化疗或免疫抑制治疗的患者预防性使用恩替卡韦的情况, 提示恩替卡韦是预防 HBV 再激活的有效药物。因为在使用恩替卡韦治疗期间 HBV 再激活率为 0, 所以其极有可能替代拉米夫定成为一线用药。

放化疗是鼻咽癌的标准治疗手段, 疗效明确, 但是随着肿瘤的再增殖, 疗程的延长会明显降低肿瘤的局部控制率。研究表明, 头颈部肿瘤的疗程如果延长 14 d, 其局部控制率将下降 13.0%~24.0%; 在鼻咽癌常规连续放疗的过程中, 总疗程每延长 1 d, 其 5 年局部控制率将下降 2.0%^[13-15]。本研究中, 两组患者因 HBV 再激活导致的治疗中断率为 3.45% (3/87) vs. 11.39% (9/79), 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 表明加用恩替卡韦预防性治疗可以降低 HBV 再激活率, 避免因 HBV 再激活导致肝功能损伤而延长甚至中断治疗, 保证患者顺利完成放化疗。

对于恩替卡韦抗病毒治疗对肿瘤患者长期生存率的影响, 尚待进一步的前瞻性随访研究。至于国内即将上市的核苷类似物抗病毒药物替诺福韦, 国内外至今尚未见其对 HBV 再激活的相关报道。此外, 核苷类似物抗病毒药物最大的缺点是治疗期间病毒变异和停药后病毒反跳, 因此如何把握其用药时间和疗程尚待研究。

参考文献

- [1] 王羽, 邓利依, 李坊铭. 诱导化疗联合同期放化疗与同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的疗效比较及 Meta 分析[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(14): 3 149.
- [2] 龚倩, 谌赞, 符一岚, 等. 重组人表皮生长因子联合氨磷汀治疗鼻咽癌患者放射性口腔黏膜炎的临床观察[J]. 中国药房, 2015, 26(14): 1 971.
- [3] 黄光武, 谢成熹, 邝国乾, 等. 鼻咽癌患者 EB 病毒与乙型肝炎病毒双重感染的观察[J]. 实用癌症杂志, 2000, 15(5): 497.
- [4] Kim HY, Kim W. Chemotherapy-related reactivation of hepatitis B infection: updates in 2013[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(40): 14 581.
- [5] Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus re-activation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors[J]. *J Med Virol*, 2000, 62(3): 299.
- [6] European Association for The Study of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2009, 50(2): 227.
- [7] 中华医学会肝病学会与感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南: 2010 年版[J]. 胃肠病学, 2011, 16(6): 351.
- [8] 张天成, 许国铭. 消化系统恶性肿瘤化学治疗与乙型肝炎病毒再激活[J]. 中华消化杂志, 2008, 28(4): 286.
- [9] 刘联斌, 薛灵, 周茂华, 等. 鼻咽癌放疗前后免疫功能改变及其临床意义[J]. 实验与检验医学, 2012, 30(3): 279.
- [10] Ahmed A, Keffe EB. Lamivudine therapy for chemotherapy-induced reactivation of hepatitis B virus infection[J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94(1): 249.
- [11] Chen WC, Cheng JS, Chiang PH, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for the prophylaxis of hepatitis B virus reactivation in solid tumor patients undergoing systemic cytotoxic chemotherapy[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0 131 545.

醒脑静与盐酸纳洛酮治疗昏迷脑出血的临床观察^Δ

王 晟^{1*}, 毛新龙¹, 邹军辉²(1.海口市第三人民医院老年病科,海口 571100;2.慈溪市峙山医院老年病科,浙江慈溪 415000)

中图分类号 R722.15⁺1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)11-1510-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.11.22

摘要 目的:观察醒脑静与盐酸纳洛酮治疗昏迷脑出血的疗效及安全性。方法:将126例昏迷脑出血患者按随机数字表法分为醒脑静组和盐酸纳洛酮组,各63例。两组患者均根据身体情况采用20%甘露醇和/或地塞米松静脉滴注进行脱水治疗,并进行其他基础治疗。醒脑静组患者给予醒脑静注射液20 ml加入5%葡萄糖注射液250 ml,ivgtt,qd;盐酸纳洛酮组患者给予盐酸纳洛酮注射液4 mg加入5%葡萄糖注射液250 ml,ivgtt,qd。观察两组患者的临床疗效、住院时间、出院前后神经功能缺损(NIHSS)评分、治疗前后格拉斯哥昏迷(GCS)评分和脑血肿量,并记录不良反应情况。结果:盐酸纳洛酮组患者临床总有效率为88.89%,显著高于醒脑静组的74.61%,差异有统计学意义($P<0.05$);盐酸纳洛酮组患者的平均住院时间为 (17.5 ± 8.8) d,显著低于醒脑静组的 (28.4 ± 10.3) d,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者出院前、出院后3个月的NIHSS评分显著低于入院前,且出院后3个月盐酸纳洛酮组患者的NIHSS评分显著低于醒脑静组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前比较,治疗后两组患者的GCS评分显著升高,脑血肿量显著降低,且盐酸纳洛酮组明显优于醒脑静组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均未见明显不良反应。结论:盐酸纳洛酮较醒脑静能明显促进昏迷脑出血患者神经功能恢复,提高临床疗效,且安全性较好。

关键词 醒脑静;盐酸纳洛酮;昏迷脑出血;临床疗效

Clinical Observation of Xingnaojing and Naloxone Hydrochloride in the Treatment of Comatose Patients with Cerebral Hemorrhage

WANG Sheng¹, MAO Xinlong¹, ZOU Junhui²(1.Dept. of Geriatrics, Haikou Third People's Hospital, Haikou 571100, China; 2.Dept. of Geriatrics, Cixi Zhishan Hospital, Zhejiang Cixi 415000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and safety of Xingnaojing and naloxone hydrochloride in the treatment of coma patients with cerebral hemorrhage. METHODS: 126 coma patients with cerebral hemorrhage were randomly assigned into Xingnaojing group and naloxone hydrochloride group with 63 cases in each group. Both groups were given 20% mannitol or and dexamethasone intravenously for dehydration therapy and other basic treatment. Xingnaojing group was given Xingnaojing injection 20 ml added into 5% Glucose injection 250 ml, ivgtt, qd; naloxone hydrochloride group was given Naloxone hydrochloride injection 4 mg added into 5% Glucose injection 250 ml, ivgtt, qd. Clinical efficacy, length of stay, NIHSS before and after discharge, GCS and cerebral hematoma volume before and after treatment were observed in 2 groups, and ADR was recorded. RESULTS: The total effective rate of observation group was 88.89%, which was significantly higher than that of control group (74.61%), with statistical significance ($P<0.05$); average length of stay in observation group was (17.5 ± 8.8) d, which was significantly lower than (28.4 ± 10.3) d of control group, with statistical significance ($P<0.05$). NIHSS of patients before discharge and 3 months after discharge were significantly lower than before admission, and the naloxone hydrochloride group was lower than the Xinnaojing group, with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, GCS were increased significantly and cerebral hematoma volume of 2 groups were significantly lower before treatment, and the naloxone hydrochloride group was lower than the Xingnaojing group, with statistical significance ($P<0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: Naloxone hydrochloride is better than Xingnaojing in improving neurological recovery and clinical efficacy, and shows good safety.

KEYWORDS Xingnaojing; Naloxone hydrochloride; Coma cerebral hemorrhage; Clinical efficacy

[12] Watanabe M, Shibuya A, Takada J, et al. Entecavir is an optional agent to prevent hepatitis B virus (HBV) reactivation: a review of 16 patients[J]. *Eur J Intern Med*, 2010, 21(4):333.

[13] Pajal TF, Laramore GE, Marcial VA, et al. Elapsed treatment days: a critical item for radiotherapy quality control

review in head and neck trials: RTOG report[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 20(1):13.

[14] 殷蔚伯, 余子豪. 肿瘤放射治疗学[M]. 4版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2007:7.

[15] 邹雨荷, 谭丽蓉. 中药防治鼻咽癌患者急性放射性口咽炎的临床研究[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2006, 26(1):77.

^Δ 基金项目:浙江省医学会临床科研基金项目(No.2011ZYC-A65)
* 副主任医师。研究方向:急诊医学。电话:0898-65850152。E-mail:chaofengmeiyang@163.com

(收稿日期:2015-07-31 修回日期:2015-11-30)
(编辑:胡晓霖)