

- 治疗急性放射性直肠炎 17 例[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(6):966.
- [11] 邱圣红, 孔怡琳, 梁志娴, 等. 艾灸防治宫颈癌患者急性放射性直肠炎的效果[J]. 广东医学, 2015, 36(6):958-959.
- [12] 朱俊东, 粟永萍. 白介素-11 对肠黏膜损伤的防治作用[J]. 生命的化学, 2010, 20(1):43.
- [13] 胡正清, 俞根, 文兆明. 白介素-11 联合小牛血去蛋白提取物防治急性放射性皮肤黏膜损伤的疗效观察[J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(1):147-150.

小剂量阿司匹林辅助治疗轻微型肝性脑病 36 例

苏红慧¹, 苏会玲², 任小沧²

(华北石油管理局总医院 1.临床药学科;2.肿瘤科, 沧州 062552)

摘要 目的 观察小剂量阿司匹林对轻微型肝性脑病患者神经心理学测试、肝功能及血氨水平的影响, 探讨其治疗轻微型肝性脑病的可能机制。方法 将 70 例确诊的轻微型肝性脑病患者, 随机分为对照组 34 例和治疗组 36 例, 对照组给予乳果糖 30~60 mL, po, bid, 根据软便进行调整, 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊 3 粒, tid, 治疗组在对照组基础上加用肠溶阿司匹林 75 mg, qd, 治疗 2 周后, 采用神经心理测验评价治疗效果, 采用全自动生化分析仪检测患者血肝功能、血氨, 并进行比较, 评价治疗效果。结果 治疗 2 周后, 治疗组较对照组的智力心理测验结果显著改善, 差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。治疗组肝功能、血氨下降程度, 与对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 小剂量阿司匹林可改善神经心理学测验结果, 提高智力水平。

关键词 阿司匹林; 肝性脑病, 轻微型; 神经心理学测试

中图分类号 R971.1; R742

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)10-1167-03

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.10.019

轻微型肝性脑病, 也称亚临床肝性脑病, 是由严重肝病引起, 临床缺乏肝性脑病的表现, 精神和神经功能常规检查正常, 按 4 级分类法不属于肝性脑病范围, 而用严格的智力心理学测验和(或)脑诱发电位检查则表现异常^[1]。因缺乏临床症状, 往往不被他人发现, 甚至自我亦不能觉察。由于其在学习、操作、理解、应变等能力及睡眠、生活质量各方面都存在缺陷, 若患者从事驾驶、高空作业、建筑、潜水等及一些精细的工作, 极有可能带来无法估计的后果, 如若不进行有效的治疗, 发展为临床型肝性脑病, 预后恶劣。因此, 探讨行之有效的治疗方法, 在疾病早期阶段进行治疗, 抑制病情的发展, 改善预后非常重要。肠溶阿司匹林作为一个经典的抗凝药物在心脑血管疾病中发挥不可替代的作用, 其抗凝作用的机制为肠溶阿司匹林能通过抑制内皮细胞环化氧酶活性影响脑血管舒缩功能, 减少脑血流量, 降低颅内压, 减轻脑水肿。轻微型肝性脑病

的异常表现与脑水肿的发生密切相关。应用这一机制是否可以治疗轻微型肝性脑病, 临床报道较少, 且未深入探讨可能的作用机制。本研究发现加用小剂量阿司匹林治疗轻微型肝性脑病效果显著, 并进一步探讨其可能的作用机制, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 所有患者均为我院 2014 年 1 月—2016 年 1 月住院及门诊患者。本研究经本院伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。入组标准: 经数字连接实验(numbers connection test A, NCT-A)及数字符号实验(digit symbol test, DST)确诊的轻微型肝性脑病患者, 肝硬化诊断标准参照 2014 年《乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理》^[2]。排除标准: 近 2 个月出现过肝性脑病的症状, 经治疗后改善, 近 2 周出现严重的感染性疾病, 有肾功能损伤、电解质异常, 有呼吸衰竭或者心力衰竭患者, 有影响生活质量的神经或者精神疾病, 文化水平低、不能进行 NCT-A 及 DST 的患者。所选患者年龄 39~63 岁, 共入组 76 例, 失访 6 例, 同时符合入组、排除标准并完成试验 70 例, 将 70 例采用随机数字表法分为治疗组 36 例和对照组 34 例。治疗组男 20 例, 女 16 例; 年龄(52.78 ± 10.62)岁。对照组男 18 例, 女 16 例; 年龄(51.12 ± 11.23)岁。两组患者年龄、性别、神经

收稿日期 2016-08-15 修回日期 2016-10-17

作者简介 苏红慧(1977-), 女, 河北任丘人, 副主任药师, 硕士, 主要从事于消化科及心内科的临床药学工作。电话: 0317-2720517, E-mail: 16263266@qq.com。

通信作者 苏会玲(1979-), 女, 河北任丘人, 副主任医师, 硕士, 主要从事于肿瘤的综合治疗。电话: 0317-2727274, E-mail: cutesusuzzy@126.com。

心理学测试、肝功能、血氨比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法 两组患者均给予消除诱因、均衡混合蛋白饮食、乳果糖及益生菌口服治疗。对照组:乳果糖口服液(北京韩美药品有限公司,批准文号:国药准字H20065730,规格:每瓶100 mL) 30~60 mL,po,bid,根据软硬进行调整,双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(晋城海斯制药有限公司,批准文号:国药准字S19993065,规格:每粒210 mg),3粒,tid。治疗组在对照组治疗基础上加用肠溶阿司匹林(北京太洋药业有限公司,批准文号:国药准字H11022080,规格:每片25 mg) 75 mg,qd。疗程为14 d。

1.3 观察指标

1.3.1 神经心理学测试 本研究采用NCT-A和DST,二者均异常可确诊为轻微型肝性脑病^[3]。①NCT-A:在试纸上分布有1~25共25个数字,要求用笔将1~25按从小到大的顺序尽快且正确的用线连接起来。一旦有错误,要从错误处纠正,并继续下去。记录所需时间。正常值是正常对照组均数±2倍标准差,超出此范围为异常。年龄<35岁,用时>34.3 s;35~<45岁,用时>45.7 s;45~<55岁,用时>52.8 s;55~64岁,用时>61.9 s。②DST:参照韦氏成人智力量表中国版(WAIS-RC),在纸上有1~9共9个数字,每个数字下面都有相应简单符号与之对应,在90 s内写出每个数字对应的简单符号,写对一个得1分,总分100分。年龄<35岁,得分<40.5分;35~<45岁,得分<35.0分;45~<55岁,得分<28.5分;55~64岁,得分<26分。

1.3.2 肝功能检测 两组患者均于入院后治疗前及治疗1个疗程后,测定天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清总胆红素(T-Bil)水平。

1.3.3 血氨水平检测 两组患者均于入院后,治疗前及治疗1个疗程后测定患者血氨水平,清晨采集患者空腹肘静脉血5 mL,加入肝素钠抗凝,离心10 min,获得血清后采用全自动生化分析仪检测。

1.4 统计学方法 采用SPSS 13.0版统计学软件进行统计分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用方差分析,计数资料用百分比表示,两组间频数采用 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NCT-A及DST评分比较 见表1,两组患者治疗前NCT-A、DST评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗后NCT-A较治疗前均下降,治疗前后差异均有统计学意义($P<0.01$);治疗后

治疗组患者NCT-A较对照组下降更明显,差异有统计学意义($P<0.01$)。两组患者治疗后DST评分较治疗前均升高,治疗前后差异均有统计学意义($P<0.01$);治疗后治疗组患者DST评分较对照组升高更明显,差异有统计学意义($P<0.01$)。

表1 两组NCT-A、DST评分比较					$\bar{x}\pm s$
组别	例数	NCT-A/s		DST评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	34	101.9±25.3	75.1±19.4 ^{*1}	18.2±9.4	22.8±10.0 ^{*1}
治疗组	36	98.5±23.9	53.2±17.8 ^{*1}	19.9±9.5	30.5±10.6 ^{*1}
F		1.174	57.268	2.446	64.873
P		0.282	<0.01	0.122	<0.01

与本组治疗前比较, $t=12.993,9.743,18.833,26.568$,^{*1} $P<0.01$

2.2 两组患者血清肝功能指标比较 两组患者治疗前肝功能、血清总胆红素水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗后肝功能较治疗前均下降,治疗前后均差异有统计学意义(均 $P<0.01$)。两组患者治疗后血清总胆红素水平较治疗前均下降,治疗前后均差异有统计学意义(均 $P<0.01$)。治疗后治疗组患者肝功能、血清总胆红素水平与对照组比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$),见表2。

2.3 两组患者血氨水平比较 两组患者治疗后血氨较治疗前均有所下降,治疗前后均差异有统计学意义(均 $P<0.01$);治疗后两组患者血氨值下降差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

3 讨论

肝性脑病的发展历程分为3个阶段^[4],肝硬化-轻微型肝性脑病-症状性肝性脑病,可见轻微型肝性脑病的诊断和治疗,对于缓解肝硬化患者的死亡和预防肝性脑病的发生至关重要。有研究报道^[5],约有80%肝硬化患者最终并发轻微型肝性脑病,其隐匿性强,难以发现,如不尽快治疗,部分患者会在1年内发展为肝性脑病,病死率高,预后差。所以早期治疗轻微型肝性脑病,尽早逆转疾病进展,对提高患者生活质量,减少家庭和社会的经济负担具有重要的作用。

轻微型肝性脑病和肝性脑病机制相同,仅是轻重程度不同。肝性脑病发生的学说有多种,包括经典的氨中毒学说^[6]、假性神经递质、芳香族氨基酸与支链氨基酸失衡学说、锰中毒学说,其中公认仍为氨中毒学说,氨的毒性除干扰能量代谢、神经递质等,还可引起脑水肿,诱导线粒体通透性改变等^[7]。此外,有研究表明:肝性脑病的病理特征主要为脑水肿及星形胶质

表 2 两组患者肝功能指标和血氨水平比较

$\bar{x}\pm s$

组别	例数	ALT/(U·L ⁻¹)		AST/(U·L ⁻¹)		T-BiL/(μmol·L ⁻¹)		血氨/(μmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	34	58.4±7.5	38.9±7.2 ^{*1}	59.8±6.26	38.7±3.89 ^{*1}	58.1±19.4	29.6±19.2 ^{*1}	102.2±12.8	45.1±15.9 ^{*1}
治疗组	36	60.4±5.7	39.5±5.7 ^{*1}	60.6±6.28	40.3±4.40 ^{*1}	61.3±19.4	24.5±16.4 ^{*1}	100.8±12.1	41.4±11.2 ^{*1}
<i>F</i>		2.002	0.333	0.296	2.676	0.906	2.635	0.245	1.779
<i>P</i>		0.162	0.566	0.588	0.107	0.345	0.109	0.622	0.187

与本组治疗前比较, $t=16.117,21.814,12.237,25.621,15.939,15.604,16.572,22.015,^{*1}P<0.01$

细胞改变,轻者引起轻微的智力及心理功能障碍,重者导致意识障碍、行为异常、甚至昏迷^[8]。可见轻微型肝性脑病的异常表现与脑水肿的发生密切相关。虽然肠溶阿司匹林是一个经典的抗血栓药物,但近年来,有研究发现肠溶阿司匹林能通过抑制内皮细胞环氧酶活性影响脑血管舒缩功能,减少脑血流量,降低颅内压,减轻脑水肿,改善轻微型肝性脑病的智力心理测验结果,与本研究相符合^[9]。其作用机制主要为:肠溶阿司匹林能够通过抑制环氧酶^[10],阻止血小板内的花生四烯酸转化为血栓素 A₂(TXA₂),TXA₂是一种强烈的缩血管物质,同时肠溶阿司匹林能够抑制前列环素 G₂(PGI₂)的生成,PGI₂是一种扩血管物质,肠溶阿司匹林通过调节 PGI₂/TXA₂的平衡,使其比值升高,改善脑血流,减轻脑水肿,改善智力心理测验结果,提高智力水平。

目前对于轻微型肝性脑病的治疗缺乏统一的标准方案,治疗方法主要为乳果糖、门冬氨酸鸟氨酸、纳洛酮、益生菌制剂等^[11]。本研究在乳果糖及益生菌治疗基础上,给予小剂量阿司匹林肠溶片 1 个疗程后,重新进行神经心理学测试及肝功能、血氨水平检测,发现神经心理学测试结果明显改善,肝功能、血氨水平无明显变化,说明小剂量阿司匹林能够逆转患者轻微型肝性脑病的结果,改善预后,但是本研究难免有一些局限性,样本量小,治疗时间短,可能会影响结果的准确性,有待于扩大样本,获取更加充足的临床资料证实。

参考文献

[1] 贾林.建议将亚临床型肝性脑病更名为轻微型肝性脑病

[J].世界华人消化杂志,2004,12(2):432-433.

[2] 科技部十二五重大专项联合课题组.乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理(2014年版)[J].临床肝胆杂志,2014,30(2):99-108.

[3] 中华医学会消化病学分会,中华医学会肝病学分会.中国肝性脑病诊治共识意见(2013,重庆)[J].中华肝脏病杂志,2013,21(9):641-651.

[4] 左赞,范红.轻微型肝性脑病肠道微生态失衡的研究进展[J].重庆医学,2016,45(4):551-553.

[5] MINA A,MORAN S,ORTIZ-OLVERA N,et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with decompensated cirrhosis [J]. Hepatol Res, 2014,44(10):92-99.

[6] 肖政,尹雄章,黄泽中.门冬氨酸鸟氨酸联合乳果糖治疗肝性脑病 30 例[J].医药导报,2013,32(5):623-625.

[7] 李瑜元.门冬氨酸鸟氨酸治疗显性和轻微型肝性脑病[J].临床肝胆病杂志,2011,27(1):100-102.

[8] 丁冷文,陈明锴,郝虎.乳果糖预防肝硬化消化道出血后诱发肝性脑病的 meta 分析[J].中国老年性杂志,2015,35(4):926-929.

[9] 王丽红,杜晓林.小剂量阿司匹林与乳果糖联合治疗轻微型肝性脑病的临床研究[J].中国现代药物应用,2015,8(9):3-5.

[10] 张旭光,刘进普.阿司匹林在缺血性脑血管病防治中的合理应用[J].医药导报,2010,29(1):117-118.

[11] 牛登锋,姚春,张玉娥.轻微型肝性脑病中西医临床治疗概况[J].辽宁中医杂志,2014,41(3):589-591.