

醒脑静联合纳洛酮对肝性脑病患者相关指标的影响

邓磊*,李依(四川省医学科学院/四川省人民医院急诊ICU,成都 610072)

中图分类号 R453 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)12-1630-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.12.14

摘要 目的:探讨醒脑静联合纳洛酮对肝性脑病患者相关指标的影响。方法:回顾性分析76例肝性脑病患者资料,按用药的不同分为对照组(40例)和观察组(36例)。在常规治疗基础上,对照组患者给予纳洛酮注射液1 mg,加入10%葡萄糖溶液100 mL中,静脉滴注,每日2次;观察组患者在对照组治疗的基础上给予醒脑静注射液20 mL,加入0.9%氯化钠注射液250 mL中,静脉滴注,每日1次。两组疗程均为2周。观察两组患者治疗前后长谷川痴呆量表(HDS)评分、简易智力状态检查量表(MMSE)评分、血氨、 β -内啡肽、C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素6(IL-6)、IL-10、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平及不良反应发生情况。结果:治疗后,两组患者HDS评分、MMSE评分均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组;两组患者血氨、 β -内啡肽、IL-6、CRP和TNF- α 水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组患者治疗前后IL-10水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:在常规治疗的基础上,醒脑静联合纳洛酮可显著改善肝性脑病患者的认知功能,降低外周血神经毒性物质及炎症因子水平,且未增加不良反应的发生。

关键词 肝性脑病;醒脑静;纳洛酮;认知功能;神经毒性物质;炎症因子

Effects of Xingnaojing Combined with Naloxone on Related Indexes of Patients with Hepatic Encephalopathy

DENG Lei, LI Yi (Emergency ICU, Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the effects of xingnaojing combined with naloxone on related indexes of patients with hepatic encephalopathy. METHODS: In retrospective analysis, 76 patients with hepatic encephalopathy were divided into control group (40 cases) and observation group (36 cases) according to drug use. Based on routine treatment, control group was additionally given Naloxone injection 1 mg added into 10% Glucose solution 100 mL intravenously twice a day. Observation group was additionally given Xingnaojing injection 20 mL added into 0.9% Sodium chloride injection 250 mL intravenously once a day on the basis of control group. Treatment courses of 2 groups lasted for 2 weeks. HDS score, MMSE score, the levels of blood ammonia, β -endorphin, CRP, IL-6 and TNF- α , the occurrence of ADR were observed in 2 groups before and after treatment. RESULTS: After treatment, HDS score and MMSE score of 2 groups were significantly higher than before treatment, and the observation group was significantly higher than the control group; the levels of blood ammonia, β -endorphin, IL-6, CRP and TNF- α in 2 groups were significantly lower than before treatment, and the observation group was significantly lower than the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the level of IL-10 between 2 groups before and after treatment ($P > 0.05$). There was no statistical significantly in the incidence of ADR between 2 groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Based on routine treatment, Xingnaojing combined with naloxone can significantly improve cognitive function for patients with hepatic encephalopathy and reduce peripheral blood neurotoxin and inflammatory factor, moreover, do not increase the incidence of ADR.

KEYWORDS Hepatic encephalopathy; Xingnaojing; Naloxone; Cognitive function; Neurotoxin; Inflammation factor

肝性脑病(Hepatic encephalopathy)又称肝性昏迷,是一种以严重肝功能受损为发病基础的中枢神经系统功能障碍综合征^[1]。我国的乙肝病毒感染发生率较高,由慢性乙肝病毒感染发展而来的肝硬化、肝癌是导致肝性脑病发生的主要病因。肝性脑病不仅可提示患者肝功能严重受损,其本身还可导致中枢神经系统功能严重障碍,患者可表现为一系列中枢神经系统功能缺损或紊

乱的症状^[2]。而认知功能障碍不仅在肝性脑病的发展中较为突出,还是影响患者远期预后的因素之一^[3]。临床上对于肝性脑病的患者除积极治疗原发肝病外,还应保护患者的认知功能,减少中枢神经系统功能损伤^[4]。纳洛酮为临床上常用的改善认知功能障碍的药物,但仍有部分患者疗效较差^[5]。醒脑静具有改善认知功能、保护脑组织等作用。在本研究中,笔者分析了醒脑静联合纳洛酮对肝性脑病患者相关指标的影响。

1 资料与方法

* 主治医师,硕士。研究方向:急诊、重危急症的救治。电话:028-87769262。E-mail: Denglei1980@sina.cn

1.1 资料来源

回顾性分析2013年1月—2016年1月我院急诊ICU接诊的76例肝性脑病患者资料。按用药的不同将所有患者分为观察组(36例)和对照组(40例)。两组患者性别、年龄、体质量指数、临床分期等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

项目	观察组(n=36)	对照组(n=40)
男性/女性,例	22/14	21/19
年龄,岁	66.5±4.6	66.2±4.1
体质量指数,kg/m ²	21.5±1.3	21.7±1.5
临床分期,例		
I	12	15
II	18	16
III	6	9

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)原发疾病为乙肝病毒肝炎所致的肝硬化;(2)符合肝性脑病的诊断标准^[6]。排除标准:(1)有纳洛酮过敏史;(2)合并严重肾功能障碍;(3)合并活动性感染;(4)临床资料缺失。

1.3 治疗方法

所有患者均给予积极治疗原发肝病、控制蛋白摄入量、对症支持、维持水电解质酸碱平衡、预防感染及保护肝功能等常规治疗。在此基础上,对照组患者给予纳洛酮注射液(成都天台山制药有限公司,规格:2 mg:2 mL,批准文号:国药准字H20052730)1 mg,加入10%葡萄糖溶液100 mL中,静脉滴注,每日2次;观察组患者在对照组治疗的基础上给予醒脑静注射液(无锡济民可信山禾药业股份有限公司,规格:10 mL,批准文号:国药准字Z32020563)20 mL,加入0.9%氯化钠注射液250 mL中,静脉滴注,每日1次。两组疗程均为2周。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后长谷川痴呆量表(HDS)评分^[7]及简易智力状态检查量表(MMSE)评分^[8]、血氨、β-内啡肽、C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素6(IL-6)、IL-10、肿瘤坏死因子α(TNF-α)水平及不良反应发生情况。HDS评分最高分为32.5分,MMSE最高分为30分,均为分数越高表示认知水平越高。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后HDS、MMSE评分比较

治疗前,两组患者HDS、MMSE评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者HDS、MMSE评分均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照

组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

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

Tab 2 Comparison of HDS score and MMSE score between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, score)

指标	观察组(n=36)		对照组(n=40)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
HDS评分	15.1±2.2	22.9±3.2**	14.9±2.6	19.3±3.4*
MMSE评分	14.6±3.1	24.6±3.5**	14.3±2.9	21.6±3.7*

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, ** $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后血氨、β-内啡肽水平比较

治疗前,两组患者血氨、β-内啡肽水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血氨、β-内啡肽水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后血氨、β-内啡肽水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of blood ammonia and β-endorphin levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组(n=36)		对照组(n=40)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
血氨,μmol/L	135.6±22.4	96.5±15.6**	132.7±21.9	109.7±13.2*
β-内啡肽,pg/mL	71.5±12.6	45.8±9.7**	72.6±13.5	53.9±11.2*

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, ** $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后CRP、IL-6、IL-10和TNF-α水平比较

治疗前,两组患者CRP、IL-6、IL-10和TNF-α水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者IL-6、CRP和TNF-α水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗前后IL-10水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后CRP、IL-6、IL-10和TNF-α水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of CRP, IL-6, IL-10 and TNF-α levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组(n=36)		对照组(n=40)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IL-6,ng/L	18.3±4.2	13.5±3.6**	18.5±4.6	15.6±4.3*
CRP,mg/L	21.6±5.1	15.7±4.1**	20.9±5.2	17.3±4.6*
IL-10,ng/L	14.5±3.8	13.9±4.5	14.1±4.2	14.6±5.2
TNF-α,ng/L	17.7±4.1	13.1±4.6**	17.2±4.9	15.8±4.1*

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 不良反应

对照组患者出现2例呕吐,不良反应发生率为5.0%;观察组患者出现1例皮疹,2例呕吐,不良反应发

生率为8.3%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗期间均未见严重不良反应发生,未有因不良反应而终止治疗的患者。

3 讨论

肝性脑病是终末期肝病的严重并发症,临床主要表现为认知功能障碍,这显著增加了疾病的治疗难度^[9];肝性脑病也是肝病患者的主要死亡原因之一^[10]。因此,及早发现、及时治疗以改善患者认知功能障碍是提高患者生存质量的关键。

纳洛酮是一种阿片类受体激动药,其与阿片类受体的亲和力大于吗啡,该药可通过与脑干网状系统上的阿片类受体结合,促进觉醒,提高患者意识水平^[11],临床上常被用于救治酒精中毒、麻醉药物过量等所致的昏迷。醒脑静是从天然麝香、冰片等药材中提取的一种中药注射液,对各种原因所致的意识、认知功能障碍均有一定的治疗作用^[12]。醒脑静中含有麝香成分,该成分可通过血脑屏障直接作用于中枢神经系统,从而发挥神经兴奋的作用^[13-14];此外,醒脑静中还含有熊果酸成分,该成分具有较强的镇静、安神的作用。

虽然肝性脑病的发病机制尚未确切,但“氨中毒学说”及“ β -内啡肽诱导学说”是目前解释肝性脑病发病机制的主流假说^[15]。本研究结果显示,治疗后,两组患者血氨、 β -内啡肽水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义。MMSE评分及HDS评分均为临床常用的精神、认知功能评估量表。本研究结果显示,治疗后,两组患者HDS、MMSE评分均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照,差异均有统计学意义。

醒脑静具有降低患者外周血神经毒性物质聚集的作用可能是其改善患者认知功能障碍的机制之一。此外,肝性脑病患者多处于应激及系统性炎症反应状态,过度聚集的促炎因子可进一步加剧神经系统功能障碍,而醒脑静中含有的冰片具有明显的抑制炎症因子产生的作用^[16]。本研究结果显示,治疗后,两组患者IL-6、CRP和TNF- α 水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义;两组患者治疗前后IL-10水平比较,差异无统计学意义。

安全性方面,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。

综上所述,在常规治疗的基础上,醒脑静联合纳洛酮可显著改善肝性脑病患者的认知功能,降低外周血神经毒性物质及炎症因子水平,且未增加不良反应的发生。由于本研究纳入的样本量较小,未对醒脑静的药理机制进行分析,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] Rassameehiran S, Mankongpaisamrungs C, Sutantewagul G, et al. Predictor of 90-day readmission rate for hepatic

encephalopathy[J]. *South Med J*, 2016, 109(6):365-369.

[2] Zhang Y, Feng Y, Cao B, et al. The effect of small intestinal bacterial overgrowth on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis[J]. *Arch Med Sci*, 2016, 12(3):592-596.

[3] Schulz C, Schütte K, Reisener N, et al. Prevalence of helicobacter pylori infection in patients with minimal hepatic encephalopathy[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2016, 25(2):191-195.

[4] Aires FT, Ramos PT, Bernardo WM. Efficacy of lactulose in the prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients presenting gastrointestinal bleeding[J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2016, 62(3):243-247.

[5] Moretti R, Gazzin S, Crocè LS, et al. Rapid identification system of frontal dysfunction in subclinical hepatic encephalopathy[J]. *Ann Hepatol*, 2016, 15(4):559-567.

[6] 石彦斌,僧松娟,郭森,等.肝性脑病的磁共振及CT影像表现分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 24(19):127-128.

[7] Yang G, Wang Y, Tian J, et al. Huperzine A for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e74916.

[8] Kersten H, Molden E, Tolo IK, et al. Cognitive effects of reducing anticholinergic drug burden in a frail elderly population: a randomized controlled trial[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013, 68(3):271-278.

[9] Yang N, Liu H, Jiang Y, et al. Lactulose enhances neuroplasticity to improve cognitive function in early hepatic encephalopathy[J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(9):1457-1462.

[10] 陈乐微,徐胜前,富静.基于生命意义角度的死亡教育干预在晚期肝癌并发肝性脑病患者护理中的应用研究[J]. *中国现代医生*, 2016, 54(19):149-153.

[11] Jiang Q, Jiang G, Welty TE, et al. Naloxone in the management of hepatic encephalopathy[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2010, 35(3):333-341.

[12] 火雷鸣.醒脑静对脑出血患者脑损害的保护作用[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 21(2):514-515.

[13] 赵庭鉴,张培林,周勇,等.冰片和麝香酮对神经生长因子血脑屏障通透性的影响研究[J]. *中国临床新医学*, 2015, 17(8):728-731.

[14] Vierling JM. Legal responsibilities of physicians when they diagnose hepatic encephalopathy[J]. *Clin Liver Dis*, 2015, 19(3):577-589.

[15] Lee Y, Kim C, Suk KT, et al. Differences in cognitive function between patients with viral and alcoholic compensated liver cirrhosis[J]. *Metab Brain Dis*, 2016, 31(2):369-376.

[16] 陈强,陈武.含白芨、冰片的中药牙膏对牙菌斑和牙龈炎的影响[J]. *口腔医学*, 2013, 33(11):761-764.

(收稿日期:2016-07-04 修回日期:2017-02-17)

(编辑:陈宏)