

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.09.1119

• 专题报道 •

隐匿性肝性脑病诊治目前存在的问题及对策

谭 炜,谢渭芬*

第二军医大学长征医院消化内科,上海 200003

[摘要] 隐匿性肝性脑病定义为有神经心理学和(或)神经生理学异常但无定向力障碍、无扑翼样震颤的肝硬化患者。West-Haven 分级标准将肝性脑病分为 0~4 级,2011 年 SONIC 分级标准将轻微型肝性脑病(0 级)和 1 级肝性脑病合称为隐匿性肝性脑病。隐匿性肝性脑病的临床表现不明显,诊断较为困难,治疗方案尚无统一意见。本文就隐匿性肝性脑病的诊断和治疗进行综述,旨在为临床医师对该病的诊治提供指导。

[关键词] 隐匿性肝性脑病;轻微肝性脑病;诊断;治疗;乳果糖;利福昔明

[中图分类号] R 742 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)09-1119-09

Problems and countermeasures in diagnosis and treatment of covert hepatic encephalopathy

TAN Wei, XIE Wei-fen*

Department of Gastroenterology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] Covert hepatic encephalopathy (CHE) is defined as presence of neuropsychological and/or neurophysiological abnormalities in cirrhotic patients without disorientation or asterixis. The West-Haven criteria are most often used to grade hepatic encephalopathy (HE), with scores ranging from 0 to 4. In 2011, the minimal (grade 0) and grade 1 hepatic encephalopathy were collectively referred to as CHE by SONIC classification. It is difficult for clinicians to diagnose CHE because its clinical manifestation is not obvious. So far, there is no consensus on CHE treatment. Here we have reviewed the articles regarding the diagnoses and treatment of CHE, hoping to provide guidance for the clinicians in clinical practice.

[Key words] covert hepatic encephalopathy; minimal hepatic encephalopathy; diagnoses; treatment; lactulose; rifaximin

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(9): 1119-1127]

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是一种由急、慢性肝功能严重障碍或各种门静脉-体循环分流异常所致的、以代谢紊乱为基础的、轻重程度不同的神经精神异常综合征^[1]。美国肝病研究协会(AASLD)与欧洲肝脏研究学会(EASL)联合发布的“2014 慢性肝病肝性脑病实践指南”^[2]根据基础疾病将 HE 分为 3 型:A 型为急性肝衰竭相关 HE;B 型为门静脉-体循环分流相关 HE,无肝细胞损伤相关肝病;C 型为肝硬化相关 HE,伴门静脉高压或门静脉-体循环分流。该指南采用 West-Haven 分级标准将 HE 分为 0~4 级,其中 0 级为轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE),常无明显临床表现,只有通过神经心理学或神经生理学测试

才能发现。由于 West-Haven 分级标准很难区别 0 级和 1 级 HE,2011 年国际肝性脑病和氨代谢协会(ISHEN)指南认为慢性肝病患者发生 HE 是一个连续的过程,因此又制定了 SONIC 分级标准,将 0 级和 1 级 HE 合称为“隐匿性肝性脑病(covert hepatic encephalopathy, CHE)”,定义为有神经心理学和(或)神经生理学异常但无定向力障碍、无扑翼样震颤的肝硬化患者,而将有明显 HE 临床表现的患者(West-Haven 2~4 级)称为“显性肝性脑病(overt hepatic encephalopathy, OHE)^[1-2]。

CHE 通常被认为是 OHE 的临床前期,肝硬化患者中 CHE 的发病率已上升至 30%~85%^[3-4],美国 MHE 的发病率更高,达 60%~80%^[5]。CHE 有

[收稿日期] 2017-07-01 [接受日期] 2017-08-25
[作者简介] 谭 炜,主治医师. E-mail: tanwei_1987@163.com
* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81875341, E-mail: weifenxie@medmail.com.cn

一定的预后意义,它可增加疾病进展为 OHE 的风险,提示患者健康相关生活质量 (health-related quality of life, HRQOL) 较差,导致患者发生交通违法行为和事故的风险升高,也是患者死亡和住院的独立危险因素^[6]。考虑到 CHE 对患者 HRQOL、驾驶能力、工作能力及医疗费用的影响,临床医师应重视对 CHE 的早期诊断和治疗。因此,本文就 CHE 的诊断方法和治疗策略进行了综述,并分析目前诊治方法存在的问题及相关对策,为临床医师日常诊疗提供参考。

1 CHE 的诊断

由于 CHE 的诊断过程涉及复杂的脑功能和神经心理学评估,存在较大的个体差异,因此 CHE 的检出和量化评价至今仍是诊断学的难题。个体的反应灵敏度、注意力集中程度、工作思维习惯等都可能对现有的诊断和评价手段产生影响^[7-8],因此目前主要的基于神经心理学评估的诊断方法均存在一定的局限性^[9]。2014 年 AASLD 和 EASL 联合发布的“2014 慢性肝病肝性脑病实践指南”^[2]推荐了一系列用来诊断 CHE 的测试方法,包括 HE 心理学评分 (PHES) 等系列心理学测量的评估手段。结合目前已报道的评价手段,可将 CHE 的诊断方法分为以下 3 类:

1.1 纸笔测试

1.1.1 PHES PHES 是一项传统的纸笔测试,它包括数字连接试验 (NCT) A 和 B、数字符号试验 (DST)、轨迹描绘试验 (LTT) 和系列打点试验 (SDT) 5 项内容。研究表明,PHES 的敏感性和特异性分别为 96% 和 100%,得分 < -4 分即可诊断为 CHE,得分 < -6 分则提示患者预后差^[10]。PHES 被认为是诊断 CHE 的“金标准”,其缺点在于部分地区缺乏 PHES 的标准参考值,且测试复杂、耗时,受年龄、教育程度、职业和社会文化背景的影响,学习效应较强,减低了其可靠性^[11]。在没有 PHES 标准参考值的地区,推荐至少应用 NCT-A、NCT-B、DST 或模块设计中的两项神经心理学测试来进行诊断。鉴于 PHES 检测不依赖其他特殊的仪器和软件,敏感性和特异性均较理想,其目前仍是大多数临床研究所采用的诊断方法。

1.1.2 神经心理状态评定量表 (RBANS) RBANS 是一项具有版权的纸笔测试,涉及视觉空间、注意

力、语言、短期和长期记忆 5 个维度。一般耗时 20~25 min 即可完成,但需要 1 位精神科医师来进行评价检测^[6]。此外,该试验并非诊断 CHE 的特异性检测^[12],因此, RBANS 评分在应用上存在一定的限制。

1.2 计算机辅助测试

1.2.1 连续反应时间试验 (CRT) CRT 是一种基于反复记录对听觉刺激的反应时间来评价 CHE 的计算机辅助方法^[13]。测量结果依据 CRT 指数来进行评估,指数 < 1.9 即可明确诊断。CRT 的缺点在于需要受试者听力完全正常,否则将在很大程度上影响测试的准确性。Lauridsen 等^[14]开展了一项应用 CRT 诊断 MHE 有效性的研究,结果证实 CRT 能客观反映脑损伤情况,无显著的学习效应,且不受年龄和性别等干扰因素的影响。另一项对 129 例肝硬化患者进行的队列研究也发现, CRT 结果与患者的 CHE 发生率和生存质量具有相关性^[15],提示 CRT 可作为一种诊断 MHE 的候选方法。

1.2.2 控制抑制试验 (ICT) ICT 是一种通过计算机辅助测试患者反应抑制和工作记忆的心理测试方法,可以从网站 (<http://www.hecme.tv>) 免费下载软件。患者在干扰下对目标字母做出反应,若患者反应时间较长、对目标反应率较低,且受干扰率高时,可诊断为 MHE。研究表明 ICT 诊断 MHE 的敏感性为 87%~88%^[10, 16]。ICT 操作简单、免费、可靠,但其缺点在于受患者年龄、教育程度等因素影响,诊断特异性仅为 77%^[10]。此外,有研究表明 ICT 的诊断结果与其他量表诊断结果的一致性较差,且存在学习效应,不是受试者“喜爱的诊断方式”^[17-18]。

1.2.3 临床痴呆评定量表 (CDR) CDR 侧重评价受试者的认知功能,可作为 CHE 的诊断工具之一,其评价维度与 PHES 具有可比性,且使用更为简便。Mardini 等^[19]以 PHES 为临床标准来检验 CDR 的效能,结果显示 CDR 对 MHE 的敏感性和特异性分别为 86% 和 81%。然而,CDR 试验缺乏多个国家的标准数据,使其应用受到较大限制^[6]。

1.2.4 扫描 (SCAN) 测试 SCAN 测试是一项计算机辅助的神经心理学测试,用来检测患者对逐渐增加复杂性的数字识别记忆任务的速度和精确性,可用来评价受试者的认知、注意力、思维速度、记忆

等。SCAN 测试一般用于评估肝硬化后整体的神经精神病理改变,因此其对单纯 MHE 的诊断有效性还缺乏足够的证据评价^[20-21]。但研究发现,SCAN 测试对于评价疾病的预后和生存期具有应用价值^[21]。

1.3 Stroop 试验 智能手机应用软件 EncephalApp Stroop 是近年来新开发的一种用于筛查 CHE 的简单、有效的测试。该应用通过读词干扰颜色命名,对精神运动速度和认知灵活性进行评估;测试时间>190 s 可诊断 MHE,其诊断准确性较高^[22]。该应用免费、获取容易、操作简便,值得临床推广,尤其是为无法获得其他正规检测的医疗机构提供了一种简便的快速筛查方法。然而,相关研究报道影响 Stroop 试验测试结果的因素较多,包括年龄、教育程度、性别等^[23-25]。

Bajaj 等^[22]研究纳入 167 例肝硬化患者和 114 名正常人,结果显示 Stroop 试验的诊断结果在两组间差异具有统计学意义,其对 MHE 的诊断具有有效性。Allampati 等^[26]开展的一项国际多中心研究纳入了 437 例肝硬化患者,结果表明应用 Stroop 试验诊断 MHE 的敏感性高,与 PHES 的关联性可达 80%,且对于 OHE 的进展具有很好的预测作用。国内一项应用 Stroop 试验诊断 CHE 的研究显示,CHE 的诊断阈值为 233.80 s,敏感度为 83.3%,特异度为 71.7%,AUC 值为 0.803^[27]。Stroop 试验是简单、可靠的诊断和鉴别 MHE 的方法,具有较强的敏感度和特异性,十分适用于临床试验筛选^[28]。然而,目前 Stroop 试验的诊断阈值是基于国外研究数据,尚缺乏适合中国人群的诊断及正常阈值。目前,第二军医大学长征医院消化内科正开展相关流行病学调查,以期获取正常健康中国人群 Stroop 试验的平均值,同时也为进一步诊断 CHE 提供更有力的依据。

1.4 神经生理学测试

1.4.1 临界闪烁频率(CFF) CFF 试验的原理是当光刺激停止后,视觉残留现象观察到系列闪光,当闪光增加到某一频率时,闪光被看成连续固定的光^[29-30]。标化后闪烁频率>39 Hz 为正常范围,<39 Hz 可诊断为 CHE,诊断准确性为 73%~83%,且与 PHES 的关联性较好^[31]。在一项肝硬化和正常人的对照研究中,CFF 试验诊断 MHE 的敏感性

为 55%,特异性为 100%^[30]。然而 Kircheis 等^[32]研究则认为 CFF、CFF 联合 PHES 诊断 MHE 的结果并不完全可靠。虽然研究表明性别和教育程度不影响 CFF 的效能,但年龄等因素仍是 CFF 不可忽视的诊断干扰因素^[33-34]。

1.4.2 脑电图(EEG) EEG 是一项传统的电生理测试,自 1950 年起就被用于检测 HE 患者大脑活动性的改变^[35]。EEG 患者配合度佳,没有学习效应和模仿影响,但该检查特异性较差,可能会受低钠血症、药物等多种因素影响,且仅在较重的 HE 患者中才会出现特征性的三相波,不能作为 HE 早期诊断的方法^[29]。随着 EEG 定量方法的引入,EEG 也可用来诊断 MHE,其检出率为 35%^[36-37]。此外,随着 EEG 光谱分析技术的发展,修正后的阈值已能在很大程度上提高对 MHE 的诊断率^[38]。

令人欣喜的是,最近有一种价格较低、界面友好的无线头戴式 EEG 记录系统问世,可用来诊断 HE。一项研究比较了传统的 EEG 仪器和这种新型系统在 HE 诊断中的作用,研究纳入了 72 例患者,他们均接受了临床评估、PHES 以及两种 EEG 系统的检测。结果显示新型 EEG 记录系统的各项参数与传统 EEG 并无差别,且可以很好区分严重程度不同的 HE,提示其可能成为诊断 HE 的简便、有效的方法^[39]。

“2014 年慢性肝性脑病实践指南”^[2]提出,对于多中心研究,诊断 MHE 或 CHE 应至少应用两种目前认为可靠的检测方法:PHES 为必选,计算机辅助测试(CRT、ICT、SCAN 测试或 Stroop 试验)或神经生理学试验(CFF 或 EEG)中任选 1 项。而在临床常规工作或单中心研究中,研究者可使用他们熟悉的、可提供标准参考数据的检测方式。为了便于筛选和随访患者,临床工作中建议选择操作简便的单项测试来诊断 CHE。如果患者在完成涉及精神运动速度、选择性注意、工作记忆或抑制等要求较高的神经心理学测试时表现出色,就可以排除 CHE;相反,如果在上述测试中发现认知缺陷,则为 MHE 的诊断提供了重要线索。

2 CHE 的治疗

由于目前各临床实验中对于 CHE 的定义及研究的终点事件各不相同,且所用药物不同,治疗周期

短,故2014年EASL/AASLD指南提出目前无需对MHE进行常规治疗。在临床实践中需具体问题具体分析,如需对CHE进行治疗,尤其是West-Haven分级为1级的CHE患者,应使用目前已批准应用于OHE的药物^[2]。迄今为止有关CHE治疗的研究显示,乳果糖、利福昔明等在改善患者的HRQOL、认知能力、驾驶能力及预防OHE的发生等方面均有较好的作用。

2.1 非吸收性双糖 乳果糖和拉克替醇为非吸收性双糖,是目前预防和治疗HE的一线药物。其作用机制为口服后在结肠内被分解为醋酸和乳酸,使肠腔呈酸性,可将 NH_3 转变为 NH_4^+ , NH_4^+ 以盐类形式存在,相对无毒,不能透过血脑屏障,可经粪便排除。乳果糖还有导泻功能,有利于肠内含氮物质的排出。

近年研究显示,乳果糖或拉克替醇可显著改善CHE患者的心理学或神经生理学测试结果。Luo等^[40]的一项meta分析研究比较了乳果糖与安慰剂或无任何干预治疗CHE的疗效,结果显示乳果糖可显著改善患者的神经生理学测试结果及HRQOL,并可预防CHE发展为OHE。Singh等^[41]研究发现,口服乳果糖治疗3个月后,MHE患者的睡眠质量、血氨水平、CFF结果及HRQOL均较治疗前得到显著改善。El-Karakasy等^[42]研究显示,乳果糖治疗3个月可显著改善因肝外门静脉阻塞引起MHE患者的心理测试结果,且乳果糖治疗耐受性较好。另有研究显示,在肝硬化合并MHE患者中,神经认知功能评分较差与细菌DNA易位有关,而乳果糖可显著降低患者的细菌DNA易位率,从而改善患者的神经认知评分^[43]。Bajaj等^[44]开展的MHE治疗成本效益分析研究显示,乳果糖治疗MHE具有较高的性价比。但目前尚缺乏乳果糖治疗CHE的长期随访数据,患者对乳果糖的长期使用依从性问题尚不明确。

腹泻、腹痛、恶心、腹胀是乳果糖最常见的剂量相关不良反应。值得注意的是,过度使用乳果糖可能导致严重脱水和低钠血症,进而导致HE病情恶化。低血钠($<132.5\text{ mmol/L}$)和高血氨($>93.5\text{ mmol/L}$)可导致乳果糖治疗失败^[45]。作为一线治疗用药,乳果糖目前的主要问题在于其消化系统不良反应,因此在用于MHE治疗时应密切关注相关的不良反应

和并发症,提高治疗的安全性。

2.2 利福昔明 利福昔明是口服肠道不吸收抗生素,能有效抑制肠道产尿素酶的细菌,减少氨和其他肠道毒素的生存,起到预防和治疗HE的作用,且其治疗HE时不良反应少、严重不良事件罕见、安全性好,国内外已将利福昔明列为HE的一线治疗药物。目前关于利福昔明治疗CHE的研究较少,使用剂量和疗程各不相同。Sidhu等^[46]研究表明,利福昔明可改善CHE患者的认知功能,改善HRQOL,服药8周后其对MHE的逆转率为75.5%,远高于对照组(20.0%);Bajaj等^[47]研究显示CHE患者在接受利福昔明治疗8周后,其避免发生驾驶错误率(76% vs 31%)、认知功能改善率(91% vs 61%)和HRQOL较对照组均显著提高。2013年Bajaj等^[48]研究提示利福昔明可显著改善CHE患者的认知功能,降低血清内毒素水平,并可导致粪便菌群的轻微改变。目前,各项研究结果均提示利福昔明治疗CHE有效、不良反应少、安全性高;利福昔明的使用剂量一般为1 100 mg/d或1 200 mg/d,疗程为8周或12周。

然而,利福昔明治疗CHE的价格昂贵,限制了其临床广泛应用。Zeng等^[49]研究表明,在中国肝硬化人群中,利福昔明800 mg/d(400 mg, bid)与1 200 mg/d(600 mg, bid)抑制肠源性内毒素血症及改善肠道菌群结构的疗效相当,且较为安全,在2周的用药期及4周的观察期内均未发生严重不良事件。因此,若利福昔明800 mg/d与1 200 mg/d或1 100 mg/d治疗CHE的疗效相仿,可降低利福昔明的治疗费用,增加临床应用率,使更多CHE患者获益。但尚需大规模随机对照试验对低剂量利福昔明治疗CHE的疗效进行验证。

2.3 微生态制剂 益生菌是活的微生物,可以改善肠道菌群失调;益生元是一种不易被消化的食物成分,可促进结肠细菌生长和(或)活动,改善整体健康状况。益生菌和益生元组合成为合生元。益生菌在MHE中的疗效已得到肯定,近期有研究显示,连续3个月口服益生菌治疗可有效预防首次OHE事件的发生并改善认知功能^[50]。另有研究结果显示,乳酸菌可降低CHE患者的血清内毒素、肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平,改善肠道菌群失调^[51]。Shukla等^[52]进行的meta分析共纳入9项随机对照研究,

结果显示益生菌、益生元及合生元均能有效治疗 MHE。然而,并非所有研究都显示益生菌治疗有效,Saji 等^[53]开展的一项随机对照双盲临床试验结果显示,与安慰剂相比,益生菌治疗 4 周后患者的 MHE 并未得到改善。

迄今为止尚无有关益生菌治疗 MHE 不良反应的报道,表明益生菌治疗 MHE 的安全性较高,与乳果糖相比,患者更易接受益生菌或合生元,可作为 MHE 的长期治疗方案之一。但由于益生菌的作用在各个临床研究中存在差异,其治疗有效性尚需更高等级的证据评估。

2.4 天冬氨酸鸟氨酸(LOLA) LOLA 可通过上调谷氨酸盐合成酶及尿素循环活动降低血氨水平。鸟氨酸和天冬氨酸可分别通过代谢形成谷氨酸盐,谷氨酸盐与氨结合形成谷氨酰胺。因此,LOLA 可通过增加氨代谢而降低血氨浓度^[54]。

LOLA 在 CHE 治疗中的作用已得到肯定。一项纳入了 63 例肝硬化合并 CHE 患者的随机对照研究中,分别给予 CHE 患者 LOLA 或安慰剂治疗 60 d,结果发现 LOLA 并没有显著改善心理学测试结果、CFF 或生存治疗;但与安慰剂组相比,LOLA 组患者 6 个月内发生的 CHE 事件显著减少(5.0% vs 37.9%, $P=0.016$)^[55]。Bai 等^[54]的 meta 分析纳入了 8 项随机对照研究(646 例患者中 46% 诊断为 MHE),比较 LOLA 与安慰剂在肝硬化患者中的治疗有效性,结果显示 LOLA 可显著改善 MHE、降低血氨水平,且无不良反应。少数研究显示,LOLA 可减少 MHE 患者的神经生理学测试异常结果,改善 HRQOL。Ndhara 等^[56]研究显示,LOLA 治疗组 MHE 患者的心理测试异常结果显著减少,但与未治疗组相比患者营养状态改善(测量前白蛋白)差异无统计学意义。另一项随机对照研究纳入了 160 例 MHE 患者,其中 40 例予 LOLA 治疗超过 3 个月,结果显示 LOLA 可显著改善 MHE 的逆转及患者 HRQOL^[57]。LOLA 常见的不良反应有恶心、咳嗽、肌肉痉挛及腹泻等,但 LOLA 治疗 CHE 较少出现不良事件,因此治疗上具有相对安全性。

2.5 其他药物 支链氨基酸、乙酰左旋肉碱对 MHE 也有一定的疗效。Les 等^[58]研究显示饮食中补充支链氨基酸对 MHE 患者有改善作用。乙酰左旋肉碱可通过增加代谢产能降低血氨水平,

Malaguamera 等^[59]研究显示,与安慰剂相比,乙酰左旋肉碱可改善 MHE。但上述药物在治疗 CHE 中的确切疗效及安全性尚需深入研究。

近期 Mousa 等^[60]开展了一项随机对照研究,将 58 例诊断为 MHE 的肝硬化患者随机分入用药组与对照组,用药组予以 175 mg 葡萄糖酸锌、50 000 IU 维生素 A、500 mg 维生素 C 和 100 mg 维生素 E 每日 1 次,及乳果糖 30~60 mL/d,用药 3 个月;对照组予乳果糖 30~60 mL/d,共 3 个月,结果显示与对照组相比,抗氧化剂与锌用药组患者的神经心理学测试结果改善,血氨、谷氨酰胺氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶水平降低,Child-Pugh 评分结果改善,表明补充抗氧化剂和锌制剂也可改善 MHE。目前由于缺乏相关平行研究,尚不能具体量化评估本类其他药物对 MHE 的具体治疗效果。

2.6 药物间的相互比较

2.6.1 乳果糖、益生菌与 LOLA 乳果糖、益生菌治疗 MHE 的历史较长,已有不少临床研究比较了两者的治疗效果。Ziada 等^[61]的一项随机对照研究纳入了 90 例 MHE 患者,并将患者随机分为乳果糖组、益生菌组 and 对照组,评价 MHE 患者发生 OHE 的相对风险降低程度,结果显示乳果糖组的风险降低 60%,益生菌组降低 80%,均可作为 MHE 的推荐用药。此外,该研究采用磁共振光谱学(magnetic resonance spectroscopy,MRS)来评价大脑神经代谢物质的改变情况,结果显示益生菌对大脑神经代谢物质的改善作用优于乳果糖。Sharma 等^[62]的研究纳入了 105 例 MHE 患者,比较了乳果糖、益生菌及二者联合用药的疗效,结果显示 3 种治疗方案均能显著改善患者心理学评测结果,并能减低血氨水平,但 3 组间疗效差异并没有统计学意义。Mittal 等^[57]的研究纳入 160 例 MHE 患者,分组比较乳果糖、益生菌和 LOLA 的治疗效果,结果显示 3 个治疗组的疾病影响量表(sickness impact profile,SIP)评分均优于对照组,但其改善与 MHE 的改善并没有显著的相关性^[57]。通过比较研究进一步证实了乳果糖等主要治疗药物的有效性与安全性,并得出部分量化效价结论,然而目前比较研究的数量尚不充足,仍需开展进一步大规模随机对照研究来得出各类药物相互作用具体的量效关系。

2.6.2 利福昔明与乳果糖 Sidhu 等^[63]的研究纳

入了 112 例患者,随机分组比较了利福昔明和乳果糖对 MHE 的疗效,结果发现利福昔明组有效率为 73.7%,乳果糖组为 69.1%,两组患者的 HRQOL 没有显著差异,但乳果糖组腹胀、腹泻等不良反应发生率高于利福昔明组。Bajaj 等^[44]比较了乳果糖和利福昔明的效价比,认为从经济效益考虑乳果糖更适合用于治疗 MHE。利福昔明治疗 CHE 的有效性虽然已得到证实,但该药物费用昂贵,限制了其临床应用。近期本课题组提出了用小剂量利福昔明(800 mg/d)治疗 MHE 的创新性治疗方案,目前已进入临床试验阶段。

3 总结与展望

HE 是急慢性终末期肝病和肝硬化的重要并发症之一,严重影响患者预后及生活质量。CHE 的发病率较高,国外一项研究发现 49.69%(160/322)的肝硬化患者有 MHE^[57]。我国一项对全国 13 个省市共 16 家三甲医院的调查发现,住院患者中 CHE 的发病率高达 39.9%^[1],且越来越多的研究表明 CHE 是导致肝硬化患者认知功能障碍的主要原因,会影响患者的生活质量和工作表现,增加机动车事故风险,并增加患者向 OHE 发展的风险。因此,及早诊断和治疗 CHE 有着重要的临床意义。

由于 CHE 临床表现不明显,其诊断为临床难点之一。CHE 的诊断涉及复杂的脑功能和神经心理学评估,存在较大的个体差异,目前主要的基于神经心理学评估的诊断方法均存在一定的局限性。此外,由于现有的 CHE 诊断研究大多来自国外,许多检测方法缺乏针对中国人的诊断阈值,进一步阻碍了这些诊断方式在国内的应用。因此亟需在我国积极开展 CHE 相关诊断研究,明确各类诊断方法在人群中的敏感性和特异性,并逐步归纳出适用于国人的诊断阈值标准。

大量研究,证实 CHE 患者经治疗后其 HRQOL、认知能力及驾驶能力均得到改善,OHE 发生概率也减少。因此,临床医师可结合患者具体临床表现、对药物的耐受程度、依从性及经济条件,针对性地选择最适合患者的药物,可予单药或多种药物联合治疗。由于目前国内关于不同药物治疗 CHE 的疗效及长期随访的研究仍相对缺乏,有必要在国内积极开展相关临床研究,结合我国国情探讨

适合本国患者的治疗方案,改善 CHE 患者预后。

[参考文献]

[1] 中国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[J]. 中华消化杂志,2013, 33:581-592.

[2] VILSTRUP H, AMODIO P, BAJAJ J, CORDOBA J, FERENCI P, MULLEN K D, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver[J]. Hepatology, 2014, 60: 715-735.

[3] ORTIZ M, JACAS C, CORDOBA J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations[J]. J Hepatol, 2005, 42 (Suppl 1): S45-S53.

[4] DAS A, DHIMAN R K, SARASWAT V A, VERMA M, NAIK S R. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2001, 16: 531-535.

[5] BAJAJ J S. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14: 3609-3615.

[6] PATIDAR K R, BAJAJ J S. Covert and overt hepatic encephalopathy: diagnosis and management[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13: 2048-2061.

[7] AMODIO P, MONTAGNESE S, GATTA A, MORGAN M Y. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy [J]. Metab Brain Dis, 2004, 19: 253-267.

[8] MONTAGNESE S, CONA G, SCHIFF S, MARESIO G, GATTA A, MERKEK C, et al. The hunter and the pianist: two hepatic encephalopathy tales [J]. J Clin Gastroenterol, 2011, 45: 563-566.

[9] DE RUI M, MONTAGNESE S, AMODIO P. Recent developments in the diagnosis and treatment of covert/minimal hepatic encephalopathy [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 10: 443-450.

[10] BAJAJ J S, HAFEEZULLAH M, FRANCO J, VARMA R R, HOFFMANN R G, KNOX J F, et al. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy [J]. Gastroenterology, 2008, 135: 1591-1600.

[11] KIRCHEIS G, FLEIG W E, GORTELMMEYER R, GRAFE S, HAUSSINGER D. Assessment of low-grade hepatic encephalopathy: a critical analysis[J]. J Hepatol, 2007, 47: 642-650.

- [12] SURaweera C, ANANDAKUMAR D, DAHANAYAKE D, SUBENDRAN M, OERERA U T, HANWELLA R, et al. Validation of the Sinhala version of the Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)[J]. *Ceylon Med J*, 2016, 61: 167-170.
- [13] ELASASS P, CHRISTENSEN S E, RANEK L, THEILGAARD A, TYGSTRUP N. Continuous reaction time in patients with hepatic encephalopathy. A quantitative measure of changes in consciousness[J]. *Scand J Gastroenterol*, 1981, 16: 441-447.
- [14] LAURIDSEN M M, THIELE M, KIMER N, VILSTRUP H. The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/covert hepatic encephalopathy[J]. *Metab Brain Dis*, 2013, 28: 231-234.
- [15] LAURIDSEN M M, SCHAFFALITZKY D E, MUCKADELL O B, VILSTRUP H. Minimal hepatic encephalopathy characterized by parallel use of the continuous reaction time and portosystemic encephalopathy tests[J]. *Metab Brain Dis*, 2015, 30: 1187-1192.
- [16] BAJAJ J S, SAEIAN K, VERBER M D, HISCHKE D, HOFFMANN R G, FRANCO J, et al. Inhibitory control test is a simple method to diagnose minimal hepatic encephalopathy and predict development of overt hepatic encephalopathy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102: 754-760.
- [17] AMODIO P, RIDOLA L, SCHIFF S, MONTAGNESE S, PASQUALE C, NARDELLI S, et al. Improving the inhibitory control task to detect minimal hepatic encephalopathy[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139: 510-518.
- [18] SHARMA P, KUMAR A, SINGH S, TYAQI P, KUMAR A. Inhibitory control test, critical flicker frequency, and psychometric tests in the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in cirrhosis[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2013, 19: 40-44.
- [19] MARDINI H, SAXBY B K, RECORD C O. Computerized psychometric testing in minimal encephalopathy and modulation by nitrogen challenge and liver transplant[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135: 1582-1590.
- [20] AMODIO P, DEL PICCOLO F, MARCHETTI P, ANGELI P, LEMMOLO R, CAREGARO L, et al. Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests [J]. *Hepatology*, 1999, 29: 1662-1667.
- [21] MONTAGNESE S, SCHIFF S, TURCO M, BONATO C A, RIDOLA L, GATTA A, et al. Simple tools for complex syndromes: a three-level difficulty test for hepatic encephalopathy[J]. *Dig Liver Dis*, 2012, 44: 957-960.
- [22] BAJAJ J S, HEUMAN D M, STERLING R K, SANYAL A J, SIDDIQUI M, MATHERLY S, et al. Validation of encephalapp, smartphone-based stroop test, for the diagnosis of covert hepatic encephalopathy [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13: 1828-1835.
- [23] LLINÀS-REGLÀ J, VILALTA-FRANCH J, LÓPEZ-POUSA S, CALVÓ-PERXAS L, GARRE-OLMO J. Demographically adjusted norms for Catalan older adults on the Stroop Color and Word Test[J]. *Arch Clin Neuropsychol*, 2013, 28: 282-296.
- [24] MOERING R G, SCHINKA J A, MORTIMER J A, GRAVES A B. Normative data for elderly African Americans for the Stroop Color and Word Test[J]. *Arch Clin Neuropsychol*, 2004, 19: 61-71.
- [25] VAN DER ELST W, VAN BOXTEL M P, VAN BREUKELEN G J, JOLLES J. The Stroop color-word test: influence of age, sex, and education; and normative data for a large sample across the adult age range[J]. *Assessment*, 2006, 13: 62-79.
- [26] ALLAMPTI S, DUARTE-ROJO A, THACKER L R, PATIDAR K R, WHITE M B, KLAIR J S, et al. Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy using stroop encephalapp: a multicenter US-based, norm-based study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111: 78-86.
- [27] 黄海英,李素文,许晓勇,蔡轶,许建明. 隐匿性肝性脑病常用诊断方法的比较研究[J]. *中华消化杂志*, 2016, 36: 692-697.
- [28] BAJAJ J S, THACKER L R, HEUMAN D M, FUCHS M, STERLING R K, SANYAL A J, et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy [J]. *Hepatology*, 2013, 58: 1122-1132.
- [29] 丁凯,胡平方,谢渭芬. 肝性脑病的诊断和治疗[J]. *胃肠病学*, 2015, 20: 65-71.
- [30] KIRCHEIS G, WETTSTEIN M, TIMMERMAN L, SCHNITZLER A, HAUSSINGER D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic

- encephalopathy[J]. *Hepatology*, 2002, 35: 357-366.
- [31] SHARMA P, SHARMA B C, SARIN S K. Critical flicker frequency for diagnosis and assessment of recovery from minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2010, 9: 27-32.
- [32] KIRCHEIS G, HILGER N, HÄUSSINGER D. Value of critical flicker frequency and psychometric hepatic encephalopathy score in diagnosis of low-grade hepatic encephalopathy [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146: 961-969.
- [33] DHIMAN R K, KURMI R, THUMBURU K K, VENKATARAMARAO S H, AGARWAL R, DUSEJA A, et al. Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver[J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55: 2381-2390.
- [34] GOLDBECKER A, WEISSENBORN K, HAMIDI SHAHREZAEI G, AFSHAR K, RUMKE S, BARG-HOCK H, et al. Comparison of the most favoured methods for the diagnosis of hepatic encephalopathy in liver transplantation candidates[J]. *Gut*, 2013, 62: 1497-1504.
- [35] FOLEY J M, WATSON C W, ADAMS R D. Significance of the electroencephalographic changes in hepatic coma[J]. *Trans Am Neurol Assoc*, 1950, 51: 161-165.
- [36] AMODIO P, QUERO J C, DEL PICCOLO F, GATTA A, SCHALM S W. Diagnostic tools for the detection of subclinical hepatic encephalopathy; comparison of standard and computerized psychometric tests with spectral-EEG[J]. *Metab Brain Dis*, 1996, 11: 315-327.
- [37] QUERO J C, HARTMANN I J, MEULSTEE J, HOP W C, SCHALM S W. The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis[J]. *Hepatology*, 1996, 24: 556-560.
- [38] JACKSON C, SHERRATT M. A novel spatio-temporal decomposition of the EEG: derivation, validation and clinical application [J]. *Clin Neurophysiol*, 2004, 115: 227-237.
- [39] SCHIFF S, CASA M, DI CARO V, APRILE D, SPINELLI G, DE RUI M. A low-cost, user-friendly electroencephalographic recording system for the assessment of hepatic encephalopathy[J]. *Hepatology*, 2016, 63: 1651-1659.
- [40] LUO M, LI L, LU CZ, CAO W K. Clinical efficacy and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 23: 1250-1257.
- [41] SINGH J, SHARMA B C, PURI V, SACHDEVA S, SRIVASTAVA S. Sleep disturbances in patients of liver cirrhosis with minimal hepatic encephalopathy before and after lactulose therapy[J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32: 595-605.
- [42] EI-KARAKSY H M, AFIFI O, BAKRY A, KADER A A, SABER N. A pilot study using lactulose in management of minimal hepatic encephalopathy in children with extrahepatic portal vein obstruction[J]. *World J Pediatr*, 2017, 13: 70-75.
- [43] MORATALLA A, AMPUERO J, BELLOT P, GALLEGO-DURAN R, ZAPATER P, ROGER M. Lactulose reduces bacterial DNA translocation, which worsens neurocognitive shape in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy[J]. *Liver Int*, 2017, 37: 212-223.
- [44] BAJAJ J S, PINKERTON S D, SANYAL A J, HEUMAN D M. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis [J]. *Hepatology*, 2012, 55: 1164-1171.
- [45] SHARMA P, SHARMA B C. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362: 2423-2424.
- [46] SIDHU S S, GOYAL O, MISHRA B P, SOOD A, CHHINA R S, SONI R K, et al. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial) [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106: 307-316.
- [47] BAJAJ J S, HEUMAN D M, WADE J B, GIBSON D P, SAEIAN K, WEGELIN J A, et al. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140: 478-487. e1.
- [48] BAJAJ J S, HEUMAN D M, SANYAL A J, HYLEMON P B, STERLING R K, STRAVIZ R T. Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy[J/

- OL]. PLoS One, 2013, 8; e60042. doi: 10. 1371/ journal. pone. 0060042.
- [49] ZENG X, TANG X J, SHENG X, NI W, XIN H G, CHEN W Z, et al. Does low-dose rifaximin ameliorate endotoxemia in patients with liver cirrhosis: a prospective study[J]. J Dig Dis, 2015, 16; 665-674.
- [50] LUNIA M K, SHARMA B C, SHARMA P, SACHDEVA S, SRIVASTAVA S. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014, 12; 1003-1008. e1.
- [51] BAJAJ J S, HEUMAN D M, HYLEMON P B, SANYAL A J, PURI P, STERLING R K, et al. Randomised clinical trial: lactobacillus GG modulates gut microbiome, metabolome and endotoxemia in patients with cirrhosis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 39; 1113-1125.
- [52] SHUKLA S, SHUKLA A, MEHBOOB S, GUHA S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 33; 662-671.
- [53] SAJI S, KUMAR S, THOMAS V. A randomized double blind placebo controlled trial of probiotics in minimal hepatic encephalopathy [J]. Trop Gastroenterol, 2011, 32; 128-132.
- [54] BAI M, YANG Z, QI X, FAN D, HAN G. *L*-ornithine-*L*-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28; 783-792.
- [55] ALVARES-DA-SILVA M R, DE ARAUJO A, VICENZI J R, DA SILVA G V , OLIVEIRA F B, SCHACHER F, et al. Oral *L*-ornithine-*L*-aspartate in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Hepatol Res, 2014, 44; 956-963.
- [56] NDRAHA S, HASAN I, SIMADIBRATA M. The effect of *L*-ornithine *L*-aspartate and branch chain amino acids on encephalopathy and nutritional status in liver cirrhosis with malnutrition [J]. Acta Med Indones, 2011, 43; 18-22.
- [57] MITTAL V V, SHARMA B C, SHARMA P, SARIN S K. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and *L*-ornithine *L*-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011, 23; 725-732.
- [58] LES I, DOVAL E, GARCIA-MARTINEZ R, PLANAS M, CARDENAS G, GOMEZ P, et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study[J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106; 1081-1088.
- [59] MALAGUARNERA M, BELLA R, VACANTE M, GIORDANO M, MALAGUARNERA G, GARGANTE MP, et al. Acetyl-*L*-carnitine reduces depression and improves quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy [J]. Scand J Gastroenterol, 2011, 46; 750-759.
- [60] MOUSA N, ABDEL-RAZIK A, ZAHER A, HAMED M, SHIHA G, EFFAT N, et al. The role of antioxidants and zinc in minimal hepatic encephalopathy: a randomized trial[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2016, 9; 684-691.
- [61] ZIADA D H, SOLIMAN H H, EI YAMANY S A, HAMISA M F, HASAN A M. Can *Lactobacillus acidophilus* improve minimal hepatic encephalopathy? A neurometabolite study using magnetic resonance spectroscopy[J]. Arab J Gastroenterol, 2013, 14; 116-122.
- [62] SHARMA P, SHARMA B C, PURI V, SARIN S K. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2008, 20; 506-511.
- [63] SIDHU S S, GOYAL O, PARKER R A, KISHORE H, SOOD A. Rifaximin vs. lactulose in treatment of minimal hepatic encephalopathy[J]. Liver Int, 2016, 36; 378-385.

[本文编辑] 曾奇峰