

【编者按】肝性脑病是急慢性严重肝脏疾病较为常见的并发症之一，是肝脏疾病死亡的主要原因之一。早期在相当长的时间内，对于肝性脑病没有一个很好的定义，对于肝性脑病的诊断和治疗也缺乏特异有效的方法。直至1998年，维也纳第11届世界胃肠病大会(WCOG)成立工作小组对肝性脑病进行了讨论和总结，并于2002年在美国肝病学会的学会杂志上发表了《肝性脑病的定义、命名、诊断及定量分析》，至此，肝性脑病的定义才逐步标准化并被应用。实际上，有关诊断和治疗的一些循证医学依据的积累，促进了对肝性脑病诊断和治疗的共识的诞生。近年来，我国学者对肝性脑病和轻微型肝性脑病的流行病学进行了多中心的研究，结果显示，我国肝性脑病的发生率较高，在住院的肝硬化患者中，约40%存在轻微型肝性脑病。因此，中华医学会消化病学分会和中华医学会肝病学会的部分专家，根据国际上有关肝性脑病诊断和治疗的指南联合制订了《中国肝性脑病诊治共识意见》。本共识的发布是为了进一步规范我国肝性脑病的预防、诊断和治疗，帮助临床医师在肝性脑病诊疗和预防工作中做出合理决策，充分了解肝性脑病的最佳临床证据和国际前沿的观点，利用合理的医疗资源，结合患者的具体病情，以制订全面合理的诊疗方案。当然，在肝性脑病的诊断和治疗方面，还有一些需要进一步研究的问题，在本共识中也加以陈述。中华医学会消化病学分会、中华医学会肝病学会和中华医学会内镜学会曾联合制订了《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识(2008,杭州)》，这次是中华医学会消化病学分会和中华医学会肝病学会的第2次合作，对肝性脑病的规范诊断和治疗制订共识，由于两个学会的工作范围和内容紧密相关，因此今后还将有更多的合作，以推动行业的规范化。

## 中国肝性脑病诊治共识意见(2013年,重庆)

中华医学会消化病学分会, 中华医学会肝病学会

### 1 肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)的概念及其发展过程史

肝性脑病是一种由于急、慢性肝功能严重障碍或各种门静脉-体循环分流(以下简称门-体分流)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。轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)常无明显临床症状,只有通过神经心理测试才能发现。绝大多数肝硬化患者在病程中的某些阶段会出现不同程度的轻微型肝性脑病和(或)肝性脑病,是严重肝病常见的并发症及死亡原因之一。过去所称的肝昏迷(hepatic coma),只是肝性脑病中程度严重的一级,并不能代表肝性脑病的全部。

肝性脑病的命名和分类曾比较混乱,阻碍了肝性脑病的临床诊疗和科学研究的进展。直至

1998年,维也纳第11届世界胃肠病大会(World Congress of Gastroenterology, WCOG)成立工作小组对肝性脑病进行了讨论总结,并于2002年在美国肝病学会的学会杂志上发表了《肝性脑病的定义、命名、诊断及定量分析》<sup>[1]</sup>。同时,美国胃肠病学学会实践标准委员会(The Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology)于2001年发布了《肝性脑病的实践指南》<sup>[2]</sup>。这两份指南的发布对于肝性脑病的命名和分类规范化起到了重要的推动作用。

2009年至2011年国际肝性脑病和氮代谢学会(International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism, ISHEN),从肝性脑病的实验模型、神经生理研究、神经生理检测、影像学检测和临床试验设计等方面颁布了一系列的实践指导

通讯作者:魏来 E-mail: weilai@pkuph.edu.cn; 刘玉兰 E-mail: liuyulan@pkuph.edu.cn

续表1

证据等级水平	描述
2a	证据来自至少一项高质量的非随机性队列研究(有或者没有接受新疗法)
2b	证据至少来自一项高质量的病例对照研究
2c	证据来自至少一项高质量的病例系列报告
3	来自专家的意见,没有参考文献或上面所提到的证据

注: RCT为随机对照试验

## 2 病因及诱发因素

**2.1 导致肝功能严重障碍的肝脏疾病** 各种原因引起急性肝功能衰竭及肝硬化是肝性脑病的主要原因,占90%以上。目前,我国引起肝功能衰竭及硬化的主要病因仍然是肝炎病毒,其中HBV约占80%~85%,其次是药物或肝毒性物质,如乙醇、化学制剂等。妊娠急性脂肪肝、自身免疫性肝病和严重感染等也可导致肝功能衰竭的发生。对临床反复发作的肝性脑病及治疗依赖性肝性脑病,要重视筛查肝硬化基础上是否存在明显的门-体分流异常<sup>[10]</sup>。

**2.2 门-体分流异常** 患者存在明显的门-体分流异常,可伴或不伴有肝功能障碍。

**2.3 其他代谢异常** 尿素循环的关键酶异常或其他任何原因导致血氨升高,如先天性尿素循环障碍,均可诱发肝性脑病,而肝活组织检查证实肝组织学正常<sup>[3]</sup>。

**2.4 肝性脑病的诱发因素** 常见肝性脑病的诱发因素包括消化道出血、感染(特别是自发性腹膜炎、尿路感染和肺部感染)、电解质及酸碱平衡紊乱(如脱水、低血钾、低血钠)、大量放腹水、过度利尿、进食蛋白质过多、便秘、经颈静脉肝内门体静脉分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)和使用安眠药等镇静类药物<sup>[11]</sup>。

## 3 发病机制与病理生理

肝性脑病(包括轻微型肝性脑病)的发病机制与病理生理较复杂,迄今未完全阐明。

**3.1 氨中毒学说** 约100年前提出的氨中毒学说目前仍然是肝性脑病的主要发病机制。①氨使星形胶质细胞合成谷氨酰胺增加,细胞变性。而脑水肿及颅内高压主要见于急性肝功能衰竭所致的肝性脑病。②氨促进谷氨酸盐及活性氧释放,启动氧化及氮化应激反应,导致线粒体功能及脑细胞能量代谢

和共识,进一步规范了肝性脑病的诊治<sup>[3-7]</sup>。印度国家肝病研究学会(The Indian National Association for Study of the Liver, INASL)于2010年发布了轻微型肝性脑病的诊疗共识<sup>[8]</sup>,对于轻微型肝性脑病的流行病学、诊断评价、发病机制、自然史和治疗给出了推荐意见,进一步提高了对轻微型肝性脑病的认识。

为进一步规范我国肝性脑病的预防、诊断和治疗,中华医学会消化病学分会和肝病学会组织国内有关专家制订了《中国肝性脑病诊治共识意见(2013年,重庆)》。本共识旨在帮助医师在肝性脑病诊疗和预防工作中做出合理的决策,临床医师应充分了解本病的最佳临床证据和可利用的医疗资源,认真分析患者具体病情,以制订全面合理的诊疗方案。

本共识推荐意见的循证医学证据等级描述见表1<sup>[9]</sup>。证据等级分为3级。高质量(1级):进一步研究也不可能改变该疗效评估结果的可信度。中等质量(2级):进一步研究很可能改变该疗效评估结果的可信度,且可能改变评估结果。低质量(3级):进一步研究极有可能改变该疗效评估结果的可信度,且有可能改变评估结果,评估结果改变是不确定的。推荐强度分为2级。强烈推荐(A):高质量证据明确显示干预措施利大于弊,或者弊大于利时。微弱推荐(B):利弊关系不确定(因为证据质量低或利弊相当)时,不能确定为合理利用资源的干预措施。

表1 《中国肝性脑病诊治共识意见(2013年,重庆)》的推荐意见所依据的循证医学证据分级

证据等级水平	描述
1a	证据来自大样本临床RCT,或来自多个随机试验的系统性评价(包括Meta分析),至少应相当于一项设计良好的临床RCT中获得的证据
1b	证据来自至少一项“全或无”的高质量队列研究;研究采用常规治疗方法,“全”部患者死亡或治疗失败,而采用新的治疗方法则一些患者存活或治疗有效;或者在这一研究中用常规方法,许多患者死亡或治疗失败,而采用新的治疗方法,“无”一例死亡或治疗失败
1c	证据来自至少一项中等样本量的RCT;或者来自对一些样本本试验(汇集的病例数应达到中等数量)所做的Meta分析
1d	证据来自至少一项RCT

障碍, 损害细胞内信号通路, 促进神经元中凋亡级联反应的发生。③氨直接导致抑制性与兴奋性神经递质比例失调, 最终使抑制性神经递质含量增加; 改变重要基因 [如细胞内信号转导蛋白、水通道蛋白 4 (aquaporin protein 4)] 的表达, 损害颅内血流的自动调节功能<sup>[12-15]</sup>。

**3.2 细菌感染与炎症反应** 肠道细菌氨基酸代谢产物——硫醇与苯酚产生的内源性苯二氮卓类物质, 细菌色氨酸的副产物吲哚及羟吲哚等, 损伤星形胶质细胞功能并影响  $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) 神经递质的传递<sup>[16]</sup>。肝性脑病患者的炎症标志物水平明显增加, TNF 刺激星形胶质细胞释放 IL-1、IL-6 等细胞因子, 而 TNF、IL-1 和 IL-6 都能影响血-脑屏障的完整性<sup>[17,18]</sup>。

**3.3  $\gamma$ -氨基丁酸神经递质与假性神经递质学说**  $\gamma$ -氨基丁酸为抑制性神经递质, 增强神经元突触后膜的抑制功能, 产生中枢抑制效应, 表现为神志改变和昏迷等<sup>[19]</sup>。另一方面, 血液中蓄积的苯乙胺及对羟苯乙醇胺随体循环进入脑组织, 经  $\beta$ -羟化酶的作用, 形成苯乙醇胺和对羟苯乙醇胺假性神经递质, 与正常递质去甲肾上腺素和多巴胺竞争, 使其不能产生正常的生理效应<sup>[20,21]</sup>。

#### 3.4 其他

**3.4.1 低钠血症** 可导致星形胶质细胞发生氧化应激与氯化应激反应, 神经细胞损伤及功能障碍, 血-脑屏障通透性增加, 出现脑水肿<sup>[22]</sup>。

**3.4.2 锰中毒** 80% 的锰沉积于大脑基底节星形胶质细胞的线粒体内, 损伤线粒体功能, 出现帕金森样症状。锰可兴奋星形胶质细胞膜上的转位蛋白, 促进神经类固醇的合成, 增强  $\gamma$ -氨基丁酸的作用<sup>[23]</sup>; 并且锰能产生活性氧和毒性儿茶酚胺 (6-羟多巴胺), 诱导神经细胞的凋亡和星形胶质细胞转变成 II 型阿尔茨海默细胞<sup>[24]</sup>。

**3.4.3 乙酰胆碱减少** 在肝硬化患者和肝硬化相关肝性脑病动物模型中发现乙酰胆碱酯酶 (acetylcholine esterase, AchE) 活性增强, 导致乙酰胆碱减少, 与肝性脑病的发生有关<sup>[25]</sup>。

#### 共识意见:

- 各种原因引起的急、慢性肝功能衰竭, 尤其是

肝硬化等终末期肝脏疾病是我国肝性脑病/轻微型肝性脑病的主要原因 [2b, A]。

- 大多数肝性脑病/轻微型肝性脑病的发生均有诱因 [2b, A]。出血、感染和电解质紊乱是常见诱因。
- 氨中毒学说仍然是肝性脑病/轻微型肝性脑病的主要机制, 多种因素相互协同, 相互依赖, 互为因果, 共同促进了肝性脑病/轻微型肝性脑病的发生和发展 [2b, B]。

#### 4 临床流行病学

肝性脑病确切的发生率尚难评估, 主要原因可能是导致肝性脑病的病因和疾病严重程度差异较大, 以及报道时是否包括了轻微型肝性脑病。急性肝功能衰竭中肝性脑病的流行病学尚缺乏系统报道。

绝大多数肝硬化患者在病程中的某些阶段会出现不同程度的肝性脑病。据国外资料报道, 肝硬化患者伴肝性脑病的发生率至少为 30% ~ 45%<sup>[26-28]</sup>, 在疾病进展期其发生率可能更高<sup>[23]</sup>。

我国报道的肝性脑病发生率从 10% 至 50% 不等。TIPS 术后肝性脑病的总体发生率为 25% ~ 45%<sup>[29]</sup>, 我国报道较低<sup>[30]</sup>。慢性肝病患者一旦发生肝性脑病, 则预后不良, 其 1 年生存率低于 50%, 3 年生存率低于 25%<sup>[31]</sup>。

国外报道的轻微型肝性脑病发生率为 30% ~ 84%<sup>[32-34]</sup>。国内报道肝硬化患者中轻微型肝性脑病的发生率为 29.2% ~ 57.1%<sup>[35-38]</sup>, 但是国内报道的诊断方法大多采用数字连接试验 (number connection test, NCT) 单项异常作为标准, 也未对肝硬化患者的严重程度进行区分。最近, 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组对全国 13 个省市、自治区 16 家三级医院住院的 519 例肝硬化患者 (63% 由慢性乙型肝炎引起) 进行调查, 以 NCT-A 及数字符号试验 (digit-symbol test, DST) 两者均异常诊断为轻微型肝性脑病, 结果显示轻微型肝性脑病的发生率为 39.9%, 其中 Child-Pugh A 级者轻微型肝性脑病发生率为 24.8%, B 级者为 39.4%, C 级者为 56.1%<sup>[39]</sup>。轻微型肝性脑病的发生与病因无明显相关性, 但是随着肝硬化失代偿程度的加重, 其发生率增加, 并且有轻微型肝性脑病史的患者

发展为肝性脑病的可能性大。轻微型肝性脑病严重影响患者的生活质量,表现为驾驶能力降低、高空作业受限等;并且有研究发现患者的抑郁及焦虑状态发生率也增加<sup>[40]</sup>。

#### 共识意见:

- 失代偿期肝硬化患者常发生肝性脑病,发生率至少为30%;而且随着肝功能损害的加重,其发生率也增加,并提示预后不良[2a, A]。
- 我国住院肝硬化患者中,轻微型肝性脑病的发生率约为39.9%。随着肝功能损害的加重其发生率增加,且与病因无明显相关性[2a, A]。
- 不同研究报道的轻微型肝性脑病发生率不尽一致,主要是由于受所调查患者的肝病严重程度及所采用的诊断标准(心理智力试验的选择、异常值的确定)的影响而不同[2b, B]。

## 5 临床表现和诊断

5.1 临床表现与分类分级 肝性脑病的临床表现因基础肝病、肝细胞损害的轻重缓急和诱因不同而很不一致。主要包括脑病和肝病两大方面,可出现多种临床表现。早期常无明显临床症状,只有通过神经心理测试才能发现,即轻微型肝性脑病;进一步可发展为肝性脑病。

5.1.1 肝性脑病的分类 1998年维也纳第11届WCOG将肝性脑病重新分类<sup>[1]</sup>,包含了肝病的类型、神经异常表现特征及其持续时间等内容。按肝病类型可将肝性脑病分为A、B和C型3种类型,见表2。A型肝性脑病发生在急性肝功能衰竭基础上,多无明显诱因和前驱症状,常在起病数日内由轻度的意识错乱迅速陷入深昏迷,甚至死亡,并伴有急性肝功能衰竭的表现,如黄疸、出血、凝血酶原活动度降低等,其病理生理特征之一是脑水肿和颅内高压。B型肝性脑病由门-体分流所致,无明显功能障碍,肝活组织检查证实肝组织学结构正常。C型肝性脑病患者除脑病表现外,还常伴有慢性肝损伤及肝硬化等肝脏基础疾病的表现。C型肝性脑病以慢性反复发作的性格、行为改变、言语不清、甚至木僵、昏迷为特征,常伴有扑翼样震颤、肌张力增高、腱反射亢进、踝阵挛或巴宾斯基征(Babinski)阳性等神经系统异常表现。

表2 第11届世界胃肠病大会推荐的肝性脑病分类(1998年,维也纳)

肝性脑病类型	定义	亚类	亚型
A型	急性肝功能衰竭相关肝性脑病	无	无
B型	门静脉-体循环分流相关肝性脑病,无肝细胞损伤相关肝病	无	无
C型	肝硬化相关肝性脑病,伴门静脉高压或门静脉-体循环分流	发作型肝性脑病	伴诱因 自发性 复发性
		持续型肝性脑病	轻型 重型 治疗依赖型
		轻微型肝性脑病	无

5.1.2 肝性脑病的分级 目前West-Haven分级标准应用最广泛,将肝性脑病分为0至4级<sup>[2]</sup>,见表3。

表3 肝性脑病West-Haven分级标准

肝性脑病分级	临床要点
0级	没有能觉察的人格或行为变化
1级	无扑翼样震颤
	轻度认知障碍
	欣快或抑郁 注意时间缩短 加法计算能力降低 可引出扑翼样震颤
2级	倦怠或淡漠
	轻度定向异常(时间和空间定向)
	轻微人格改变 行为错乱,语言不清 减法计算能力异常 容易引出扑翼样震颤
3级	嗜睡到半昏迷,但是对语言刺激有反应
	意识模糊 明显的定向障碍 扑翼样震颤可能无法引出
4级	昏迷(对语言和强刺激无反应)

由于West-Haven分级标准很难区别0级和1级,特别是1级肝性脑病中,欣快或抑郁或注意时间缩短等征象难以识别。因此,近年ISHEN指南认为,慢性肝病患者发生肝性脑病是一个连续的过程,因此又制定了称为SONIC的分级标准,即将轻微型肝性脑病和West-Haven分级1级的肝性脑病归为“隐匿性肝性脑病(cover hepatic encephalopathy, CHE)”,其定义为有神经心理学和(或)神经生理学异常但无定向障碍、无扑翼样震颤的肝硬化患者。将有明显肝性脑病临床表

现的患者（West-Haven 分级标准中的 2、3 和 4 级肝性脑病）定义为“显性肝性脑病（overt hepatic encephalopathy, OHE）”<sup>[7]</sup>，但是在中国缺乏应用经验，因此本共识仍按轻微型肝性脑病和肝性脑病分类。（编者注：在符合 West-Haven 分级标准 1 级的患者中，大部分无扑翼样震颤，按 SONIC 分级标准属于 CHE；少部分有扑翼样震颤，按 SONIC 分级标准属于 OHE。两种分级方式的大致对应关系见图 1 和表 4。）

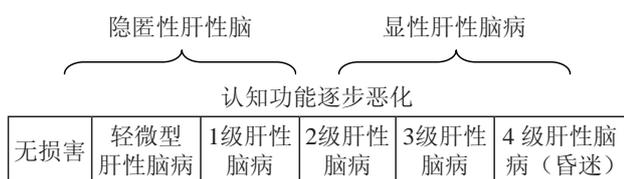


图 1 West-Haven 分级与 SONIC 分级的对应关系

5.2 辅助检查

5.2.1 肝功能试验 如胆红素升高和白蛋白、凝血酶原活动度明显降低等，提示有肝功能严重障碍。

表 4 肝性脑病的神经认知功能变化谱（SONIC）

肝性脑病分级	精神状态	特殊诊断	扑翼样震颤
无	无损害	无损害	无
隐微型肝性脑病	无损害	损害	无
显性肝性脑病	从定向障碍到昏迷	不是必须但会出现异常	有（除昏迷状态外）

5.2.2 血氨 空腹静脉血氨酶法测定正常值为 18 ~ 72 mol/L，动脉血氨含量为静脉血氨的 0.5 ~ 2.0 倍，空腹动脉血氨比较稳定可靠。有研究表明，动脉氨分压可能比血氨浓度能更好地反映肝性脑病病情的严重程度<sup>[41]</sup>。肝性脑病尤其是门-体分流性脑病患者多有血氨增高，但是血氨水平与病情严重程度之间无确切关系。标本采集、转运方法和能否及时检测都可能影响血氨结果。因此，采集血氨标本应该注意：止血带压迫时间不可过长，采血时不能紧握拳头，标本需要低温转运并在 2 小时内检测。

5.2.3 神经生理学检测 包括脑电图和脑诱发电位。脑电图反映大脑皮质功能，只有在严重肝性脑病患者中才能检测出特征性三相波，故不能作为肝性脑病早期诊断的指标。诱发电位分为视觉诱发电位、听觉诱发电位和躯体诱发电位。以听觉诱发电位 P300 诊断肝性脑病的效能较高，而视觉诱发电位 P300 检测结果的可重复性差。神经生理学检测

的优点是没有学习效应，结果相对特异，但缺点是需要专用设备且敏感性差，与神经心理学测试结果一致性差。不推荐用于早期肝性脑病诊断。

5.2.4 影像学检查 ①头颅 CT 及 MRI 主要用于排除脑血管意外、颅内肿瘤等疾病，同时在 A 型肝性脑病患者可发现脑水肿<sup>[10]</sup>。②磁共振质谱分析（magnetic resonance spectroscopy, MRS）和功能 MRI 可获得脑内分子和功能变化的证据，诊断肝性脑病的效能尚处于研究阶段。此外，腹部 CT 或 MRI 有助于肝硬化及门-体分流的诊断<sup>[10]</sup>。

5.2.5 神经心理学测试 对于轻微型肝性脑病的患者，神经心理学测试能发现一系列异常，主要反映注意和处理速度功能的异常。主要的测试方法如下。

(1) 传统的纸-笔测试：维也纳第 11 届 WCOG 推荐使用肝性脑病心理学评分（psychometric hepatic encephalopathy score, PHES）诊断轻微型肝性脑病。PHES 包括 NCT-A、NCT-B、DST、轨迹描绘试验（line-tracing, LTT）和系列打点试验（serial dotting test, SDT）5 个子测试项目。目前国际上常用 NCT-A 及 DST 两项测试方法阳性即可诊断轻微型肝性脑病。由于 NCT-A 及 DST 受年龄和教育程度的影响，因此测试结果要参考相应年龄和教育程度的健康对照者的结果进行判断。

NCT-A 为将随机排列的 1 至 25 数字按顺序连接起来，见图 2。如果连接过程中出现错误，要立即纠正并从纠正处继续下去。记录所需的时间，包括纠正错误所需的时间。异常值（均值 + 2 倍标准差）；年龄 < 35 岁，用时 > 34.3 秒；35 ~ 44 岁，用时 > 45.7 秒；45 ~ 54 岁，用时 > 52.8 秒；55 ~ 64 岁，用时 > 61.9 秒<sup>[39]</sup>。

DST 是由数字 1 ~ 9 以及每个数字相对应的符号所组成，受试者按照这种对应关系，尽快在



图 2 数字连接试验 -A（NCT-A）

表格中分别填上数字相应符号,每填对1格计1分,见图3,计算90秒内的总得分。异常值(均值-2倍标准差);年龄<35岁,得分<40.5分;35~44岁,得分<35.0分;45~54岁,得分<28.5分;55~64岁,得分<26.0分<sup>[39]</sup>。

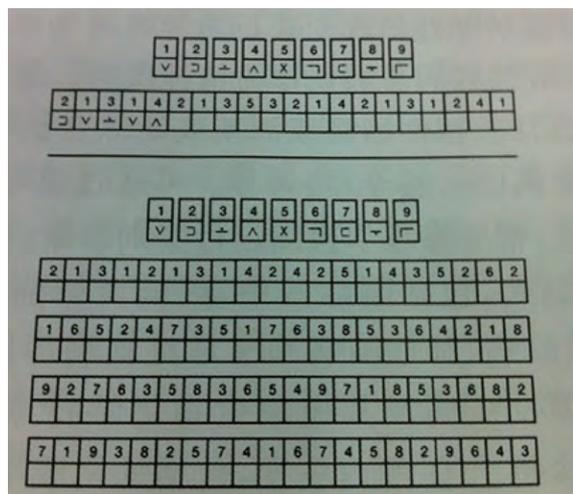


图3 数字符号试验(DST)

(2) 可重复性成套神经心理状态测验(repeatable battery for the assessment of neuropsychological status, RBANS):是ISHEN指南推荐的两个神经心理调查工具之一(另一为PHES)<sup>[6]</sup>,测查内容包括即时记忆、延迟记忆、注意、视觉空间能力和语言能力,已用于阿尔茨海默病、精神分裂症和创伤性脑损伤,并有部分研究用于等待肝移植患者,但不是专门用于肝性脑病的检测工具。ISHEN指南指出, RBANS与PHES均可用于轻微型肝性脑病的临床检测。

上述神经心理学检测及解释均需要一定的训练。

(3) 控制抑制试验(inhibitory control test, ICT)和临界闪烁频率(critical flicker frequency, CFF)的检测:虽然ICT和CFF的检测及解释易于掌握,但是在我国应用经验尚少。ICT检测受患者的病情、教育水平和文化背景的影响。此外,中枢神经系统功能检测(central nervous system vital signs, CNSVS)已经在多种神经系统疾病中应用,被认为是诊断轻微型肝性脑病的可靠、方便、敏感的方法,但是国内尚无应用经验,仍需要进一步研究<sup>[42,43]</sup>。

### 5.3 诊断、鉴别诊断与病情评估

5.3.1 诊断要点 ①肝性脑病的诊断主要是依据急性肝功能衰竭、肝硬化和(或)广泛门-体分流病史、神经精神异常的表现与血氨测定等辅助检查,并排除其他神经精神异常。②可以采用Wese-Haven分级法对肝性脑病分级,对3级以上者可进一步采用Glasgow昏迷量表评估昏迷程度<sup>[2]</sup>。③轻微型肝性脑病的诊断则依据PHES,其中NCT-A及DST两项均阳性即可诊断轻微型肝性脑病。

5.3.2 需要鉴别诊断的主要疾病 ①精神疾病,以精神症状如性格改变或行为异常等为惟一突出表现的肝性脑病易被误诊为精神疾病。②中毒性脑病,包括酒精性脑病或酒精戒断综合征、急性中毒、重金属(汞、锰等)脑病等。可通过追寻相应病史和(或)相应毒理学检测进行鉴别诊断。③其他代谢性脑病,包括酮症酸中毒、低血糖症、低钠血症、肾性脑病、肺性脑病和韦尼克脑病等。可通过相应的原发疾病及其血液生物化学特点分析,做出鉴别诊断。④颅内病变,包括蛛网膜下腔、硬膜外或脑内出血,脑梗死,脑肿瘤,颅内感染,癫痫等。通过检查神经系统定位体征,结合影像学、脑电图等检查做出相应诊断。

5.3.3 病情监测与评估 由于肝性脑病是程度较深和范围较广的神经精神异常,尤其是C型肝性脑病,具有可逆性或进展性,因此需特别重视肝性脑病的病情动态评估。

在肝性脑病病情监测和评估中,除了采用传统的West-Haven分级标准外,ISHEN指南还推荐使用SONIC分级标准动态观察评估病情变化。肝性脑病的诊断及评估流程见图4。

#### 共识意见:

- 严重肝病和(或)广泛门-体分流患者出现可识别的神经精神症状时,如能排除精神疾病、代谢性脑病、颅内病变和中毒性脑病等,提示肝性脑病[1b, A]。
- 根据基础疾病,可将肝性脑病分为A、B和C型[1d, A]。
- West-Haven分级标准是目前应用最广泛的肝性脑病严重程度分级方法[1b, A]。
- 肝性脑病多有血氨增高,应严格标本采集、转

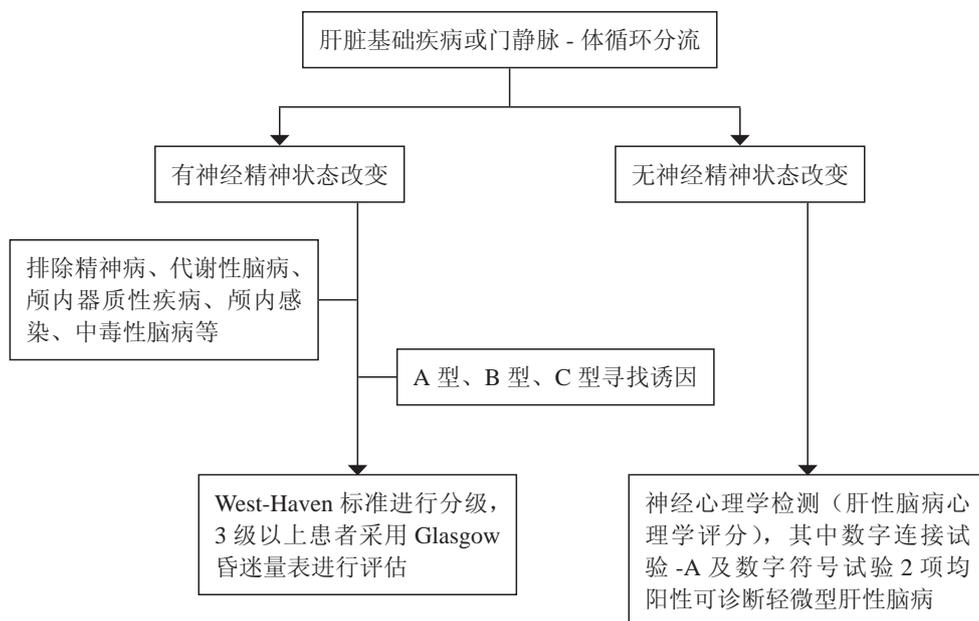


图4 肝性脑病诊断与病情评估流程

运和检测程序以确保结果的准确性 [1b, A]。

- 脑电图和诱发电位等可反映肝性脑病的大脑皮质电位，以诱发电位诊断效能较好。但受仪器设备、专业人员的限制，多用于临床研究 [1b, A]。
- 头颅 CT 和 MRI 等影像学检查主要用于排除脑血管意外、脑肿瘤等其他导致神经精神状态改变的疾病；腹部 CT 或 MRI 有助于肝硬化及门-体分流的诊断 [1b, A]。
- MRS 和功能 MRI 可获得脑内分子和功能变化的证据，但其诊断效能尚待进一步研究 [2c, B]。
- 轻微型肝性脑病的诊断目前主要依靠神经心理学测试，其中 NCT-A 及 DST 两项均阳性可诊断轻微型肝性脑病 [1b, A]。

## 6 治疗

**6.1 治疗原则** 肝性脑病是肝病患者主要死亡原因之一，早期识别、及时治疗是改善其预后的关键。轻微型肝性脑病患者常有生活质量和工作效率下降，因此应积极筛查和防治轻微型肝性脑病。由于肝性脑病/轻微型肝性脑病的发病是多种因素综合作用的结果，故应从多个环节采取综合性治疗措施，二者治疗原则基本相同。主要有以下原则：①寻找和去除诱因；②减少来自肠道有害物质如氨等的产生和吸收；③适当的营养支持及维持水电解质平衡；

④根据临床类型、不同诱因和疾病的严重程度制订个体化的治疗方案 [44]。A 型肝性脑病往往需要颅内压监测及降低颅内压等特殊治疗措施，以下治疗措施主要是针对发生于肝硬化基础上的 C 型肝性脑病（包括轻微型肝性脑病）。

**6.2 去除诱因** 大部分肝性脑病/轻微型肝性脑病有一定的诱发因素，而在诱发因素去除后，肝性脑病/轻微型肝性脑病常能自行缓解 [1]。因此，寻找及去除诱因对于肝性脑病/轻微型肝性脑病的治疗非常重要。

对于有肝性脑病的肝硬化患者，应积极寻找感染源，尽早开始经验性抗生素治疗 [45]。对于消化道出血，应使用药物、内镜或血管介入等方法止血，并清除胃肠道内积血。过度利尿引起的容量不足性碱中毒和电解质紊乱也会诱发肝性脑病，故此时应暂停利尿剂，并适当补充液体及白蛋白，纠正电解质紊乱 [46]。

由于便秘可增加氨从胃肠道吸收的时间，故应保持患者排便通畅，首选能降低肠道 pH 值的通便药物。

对于正在使用镇静剂的慢性肝病患者，根据其具体情况考虑暂停或减少药物剂量。对于肝性脑病患者出现严重精神异常表现，如躁狂、危及自身或他人安全和不能配合治疗者，适当应用镇静剂有利

于控制症状,但药物选择和剂量需个体化,应向患者家属充分告知利弊和潜在风险,并获得知情同意。

**6.3 营养支持** 对于肝硬化等严重肝病患者,应制订个体化的蛋白营养支持方案<sup>[47]</sup>。近年对于蛋白饮食的限制明显放宽,不宜长时间过度限制蛋白饮食,否则会造成肌肉群减少,更易出现肝性脑病。

目前关于肝性脑病患者蛋白摄入量尚无一致意见。1997年欧洲肠内与肠外营养学会(European Society of Parenteral and Enteral Nutrition, ESPEN)指南推荐肝性脑病1级和2级患者非蛋白质能量摄入量为104.6~146.4 kJ/(kg·d);蛋白质起始摄入量为0.5 g/(kg·d),之后逐渐增加至1.0~1.5 g/(kg·d)。若患者对动物蛋白不耐受,可适当补充支链氨基酸及植物蛋白;对于肝性脑病3级和4级患者推荐非蛋白质能量摄入量为104.6~146.4 kJ/(kg·d),蛋白质摄入量为0.5~1.2 g/(kg·d),肝性脑病患者首选肠内营养,若必须进行肠外营养时,建议脂肪供能占非蛋白能量的35%~50%,其余由碳水化合物提供<sup>[48-52]</sup>。

最近一项前瞻开放性试验研究了对轻微型肝性脑病患者进行营养学指导的效果。该研究参照ESPEN指南对肝性脑病1级和2级的推荐标准,为轻微型肝性脑病患者提供热量及蛋白质,结果显示合理的营养补充有助于改善轻微型肝性脑病<sup>[53]</sup>。另外进食早餐可提高轻微型肝性脑病患者的注意力及操作能力<sup>[54]</sup>。

#### 6.4 肝性脑病/轻微型肝性脑病常用治疗药物

**6.4.1 乳果糖(lactulose)和拉克替醇(lactitol, 又称乳梨醇)** 是肠道不吸收双糖,能酸化肠道,减少氨的吸收。

乳果糖是治疗肝性脑病的一线药物,是被美国FDA批准长期治疗肝性脑病的药物,并被推荐作为治疗肝性脑病的新型药物随机对照临床试验的标准对照药物<sup>[44]</sup>。其不良反应少,不吸收双糖的杂糖含量低(2%),对于有糖尿病或乳糖不耐受者亦可应用,但有肠梗阻时禁用。Sharma等<sup>[55]</sup>通过随机、双盲试验证明了乳果糖预防肝性脑病复发有效,将140例从肝性脑病中恢复过来的肝硬化患者随机分组接受乳果糖或安慰剂治疗,所有患者纳入

时进行心理测试、临界闪烁频率和血氨水平评价,结果显示乳果糖组中19.7%(12/61例),安慰剂组中46.9%(30/64例)的患者在14个月内发生了肝性脑病( $P=0.001$ )。新近报道乳果糖对肝硬化上消化道出血患者肝性脑病的发生具有很好的预防作用<sup>[56]</sup>。

多项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究也显示,口服乳果糖可显著改善肝硬化轻微型肝性脑病患者的智力测验结果(认知能力),并且提高患者的生活质量<sup>[57-59]</sup>。

乳果糖治疗肝性脑病的常用剂量是每次口服15~30 ml,2~3次/天,以每天产生2~3次pH<6的软便为宜。当患者反应过于迟钝而无法口服时,可保留灌肠给药。

有专家经验表明在没有乳果糖的情况下可用食醋保留灌肠。

拉克替醇治疗肝性脑病的疗效与乳果糖相当,其特点是甜度较低<sup>[60-64]</sup>。推荐的初始剂量为0.6 g/kg,分3次于就餐时服用,以每日排软便2次为标准来增减拉克替醇的服用剂量。常见的不良反应有胃肠胀气、腹部胀痛和痉挛,易发生于服药初期。

**6.4.2 肠道非吸收抗生素** 肠道微生物在肝性脑病/轻微型肝性脑病发病中有重要作用。口服抗生素可减少肠道中产氨细菌的数量,有效治疗肝性脑病<sup>[44,65]</sup>。过去曾用新霉素、甲硝唑、巴龙霉素和万古霉素,但对其长期使用的风险和细菌的耐药性存在很大质疑。非氨基糖苷类抗生素利福昔明(rifaximin)- $\alpha$ 晶型是利福霉素的衍生物,肠道几乎不吸收,可广谱、强效地抑制肠道内细菌生长,已被美国FDA批准用于治疗肝性脑病,口服剂量为550 mg,每日2次<sup>[44]</sup>。我国批准剂量为400 mg/次,每8小时口服1次。

有研究表明,轻微型肝性脑病患者组与安慰剂对照组相比,服用利福昔明- $\alpha$ 晶型(1200 mg/d,疗程8周)可显著提高肝硬化患者智力测验结果,逆转轻微型肝性脑病,改善患者的健康相关生活质量<sup>[66]</sup>。

**6.4.3 门冬氨酸-鸟氨酸(L-ornithine-L-aspartate, LOLA)** LOLA可增加氨基甲酰磷酸合成酶及鸟

氨酸氨基甲酰转移酶的活性,促进脑、肝、肾利用氨合成尿素和谷氨酰胺,从而降低血氨。本药可口服或静脉注射。临床研究显示,与安慰剂对照组相比,静脉注射 LOLA 可明显降低肝性脑病患者空腹血氨、餐后血氨水平,并改善其精神状态分级<sup>[67,68]</sup>。

LOLA 也可以改善轻微型肝性脑病,在降低轻微型肝性脑病患者血氨、改善智力测验成绩及健康相关生活质量等方面,与乳果糖及益生菌同样有效<sup>[59]</sup>。最近的 Meta 分析结果显示,LOLA 能降低血氨从而对肝性脑病及轻微型肝性脑病患者有益<sup>[69]</sup>。

**6.4.4 支链氨基酸** 口服或静脉输注以支链氨基酸(branched-chain amino acids, BCAA)为主的氨基酸混合液,可纠正氨基酸代谢不平衡,并曾认为 BCAA 可抑制大脑中假性神经递质的形成。但 Als-Nielsen 等<sup>[70]</sup>通过 Meta 分析发现,BCAA 对肝性脑病患者并无明显获益。近年来的一个随机对照研究也显示,在肝性脑病患者饮食中补充 BCAA 并不能降低肝性脑病的复发率,但对轻微型肝性脑病患者有改善作用<sup>[71]</sup>。目前有关 BCAA 在治疗肝性脑病方面的确切疗效尚需深入研究,但其可以安全地用于肝性脑病患者营养的补充。

**6.4.5 调节神经递质的药物** 肝性脑病与  $\gamma$ -氨基丁酸神经抑制受体和 N-甲基-D-天门冬氨酸-谷氨酸兴奋性受体的信号失衡有关。理论上应用氟马西尼、纳洛酮、溴隐亭、左旋多巴与乙酰胆碱酶抑制剂均是可行的。国内对纳洛酮单用或与乳果糖等药物联合应用进行研究发现,其具有促进患者清醒的作用,但这些研究样本量均较小,且设计上多存在一定的缺陷。国内一项研究显示,氟马西尼并不能有效改善肝性脑病患者的临床级别<sup>[72]</sup>。由于这些药物的临床试验未见显著的临床益处,所以不推荐常规使用。

对于有苯二氮草类或阿片类药物诱因的肝性脑病昏迷患者,可试用氟马西尼或纳洛酮。溴隐亭、左旋多巴可用于治疗伴有共济失调的肝性脑病患者,但其有效证据较少,对这些药物的应用还需进行仔细评估。

**6.4.6 微生态调剂** 包括益生菌、益生元和合生元,它们可以促进宿主肠道内有益细菌群如乳酸杆菌的

生长,并抑制有害菌群如产脲酶菌的生长;可以改善肠上皮细胞的营养状态、降低肠道通透性,从而减少细菌移位和内毒素血症的发生,并可改善高动力循环状态;还可减轻肝细胞的炎性反应和氧化应激,从而增加肝脏的氨清除。

一项新的研究发现益生菌可显著降低难治性肝性脑病的发生率。该研究分析了 160 例肝硬化患者在约 9 个月的时间内肝性脑病的发生情况,结果发现给予益生菌治疗后 3 个月患者动脉血氨水平显著下降,而安慰剂组发生明显肝性脑病的患者例数为益生菌治疗组的 2 倍<sup>[73]</sup>。

益生菌对于治疗轻微型肝性脑病有效,在一项轻微型肝性脑病患者的开放随机对照试验中,益生菌和乳果糖在改善轻微型肝性脑病方面疗效相似<sup>[59]</sup>。多项研究证实,益生菌及合生元可以显著改善轻微型肝性脑病,且由于安全性及耐受性良好,可用于长期治疗<sup>[74]</sup>。

**6.4.7 其他药物** 近年来认为,谷氨酸盐只能暂时降低血氨,不能透过血-脑屏障,不能降低脑组织中的氨水平,且可诱发代谢性碱中毒,可能反而增加肝性脑病;另外,脑内过多的谷氨酰胺产生高渗效应,参与脑水肿的形成,不利于肝性脑病的恢复。因此,国际主流指南目前均不推荐本药用于治疗肝性脑病。

精氨酸是肝脏合成尿素的鸟氨酸循环中的中间代谢产物,可促进尿素的合成以降低血氨水平。临床所用制剂为其盐酸盐,呈酸性,可酸化血液,减少氨对中枢系统的毒性作用。临床上主要用于伴有代谢性碱中毒的肝性脑病患者。

乙酰左旋肉碱通过增加代谢产能以降低血氨水平。但来自临床研究的结果并不完全一致, Malaguarnera 等<sup>[75]</sup>的随机安慰剂对照研究显示其对轻微型肝性脑病患者有改善作用。一项对使用乙酰左旋肉碱治疗肝性脑病的研究系统总结了 3 个较高质量的临床试验,显示乙酰左旋肉碱是安全有效且有希望的药物,但尚需进一步对该药进行试验,以获得更多证据<sup>[76]</sup>。

阿卡波糖最初用于治疗糖尿病。一项研究显示,阿卡波糖 300 mg/d 治疗 8 周可降低伴有 2 型糖尿

病的肝硬化1级和2级肝性脑病患者的血氨水平,并改善NCT的速度<sup>[77]</sup>。但其对肝性脑病的确切作用机制不明,可能与抑制小肠刷状缘的 $\alpha$ -葡萄糖苷酶有关。不良反应包括腹痛、胀气和腹泻。该药在肝性脑病中的应用还需要进一步研究。

**6.5 其他辅助治疗方法** 目前临床用于辅助治疗肝性脑病的非生物型人工肝方法主要包括:血浆置换、血液灌流、血液滤过、血液滤过透析(hemodiafiltration, HDF)、血浆滤过透析(plasmadiafiltration, PDF)、分子吸附再循环系统(molecular absorbent recycling system, MARS)、部分血浆分离和吸附系统(prometheus)等,这些治疗模式在不同程度上有效清除血氨、炎症反应因子、内毒素和胆红素等,改善肝功能衰竭患者肝性脑病症状<sup>[78-81]</sup>。一项RCT研究表明,MARS可改善进展期肝硬化患者的肝性脑病。当终末期肝病模型(model for endstage liver disease, MELD)评分 $\geq 30$ 分时,MARS治疗后68%的患者肝性脑病明显改善,而内科治疗组仅为15%<sup>[82]</sup>。这些治疗方法需要有经验的专科医师操作指导,并且需获得患者及家属知情同意;对患者远期生存的影响尚需进一步临床研究。

#### 共识意见:

- 寻找及去除诱因是治疗肝性脑病/轻微型肝性脑病的基础[2c, A]。
- 肝性脑病1级和2级患者推荐非蛋白质能量摄入量为104.6~146.4 kJ/(kg·d),蛋白质起始摄入量为0.5 g/(kg·d),之后逐渐增加至1.0~1.5 g/(kg·d)。肝性脑病3级和4级患者,推荐非蛋白质能量摄入量为104.6~146.4 kJ/(kg·d),蛋白质摄入量为0.5~1.2 g/(kg·d)[1a, B]。
- 乳果糖是美国FDA批准用于治疗肝性脑病的一线药物,可有效改善肝硬化患者的肝性脑病/轻微型肝性脑病,提高患者的生活质量及改善肝性脑病患者的存活率。其常用剂量是每次口服15~30 ml,2~3次/天,以每天产生2~3次pH<6的软便为宜。当无法口服时,可保留灌肠给药[1a, A]。
- 拉克替醇可改善肝硬化患者的肝性脑病,提高

患者的生活质量,疗效与乳果糖相当。推荐的初始剂量为0.6 g/kg,分3次于就餐时服用。以每日排软便2次为标准来增减本药的服用剂量[1a, A]。

- 利福昔明- $\alpha$ 晶型被美国FDA批准用于治疗肝性脑病,可有效维持肝性脑病的长期缓解并可预防复发。提高肝硬化患者智力测验结果,改善轻微型肝性脑病。我国批准剂量为400 mg/次,每8小时口服1次[1a, B]。
- 门冬氨酸-鸟氨酸可降低肝性脑病患者的血氨水平,对肝性脑病/轻微型肝性脑病具有治疗作用[1a, B]。
- 益生菌治疗可降低肝性脑病患者血氨水平,减少肝性脑病的复发,并对轻微型肝性脑病患者有改善作用[1c, A]。
- 对于肝性脑病患者出现严重精神异常表现,如躁狂、危及自身或他人安全及不能配合治疗者,适当应用镇静剂有利于控制症状,但药物选择和剂量需个体化,应向患者家属充分告知利弊和潜在风险,并获得知情同意[3, B]。
- 人工肝支持系统可降低血氨、炎症反应因子、胆红素等毒素,有助于改善肝功能衰竭患者肝性脑病的临床症状,但应注意防治相关并发症[2b, B]。这些治疗方法需要有经验的专科医师操作指导,并且需获得患者及家属知情同意。对患者远期生存的影响尚需进一步临床研究。

#### 7 预防

(1) 加强对患者及家属有关肝性脑病/轻微型肝性脑病的知识教育,了解轻微型肝性脑病的潜在危害,熟悉肝性脑病/轻微型肝性脑病的诱发因素,尽可能避免包括高蛋白饮食在内的各种诱因。对于有肝硬化和门-体分流、曾发生过肝性脑病的患者,应在医师指导下调整蛋白质饮食及使用利尿剂。指导家属注意观察患者性格及行为变化,以便早发现、早治疗。

(2) 积极预防和治疗消化道出血、电解质紊乱、感染等肝性脑病的诱发因素,避免不合理地大量放腹水或利尿,避免不合理地大量应用麻醉剂和镇静剂。

(3) 对于肝硬化等高危人群, 尽早进行轻微型肝性脑病筛查, 发现轻微型肝性脑病患者并及时治疗, 防止其发展为肝性脑病。

## 8 问题与展望

(1) 命名的规范和统一是诊断和治疗肝性脑病/轻微型肝性脑病的基础, 故应积极推广国际上广泛采用的肝性脑病/轻微型肝性脑病分类和诊断标准。

(2) 系统评价现有的轻微型肝性脑病和肝性脑病诊断方法, 明确其不同病因、不同文化背景和教育程度、不同阶段肝性脑病患者中的适用性, 从而建立在我国广大地区具有普遍适应性的轻微型肝性脑病/肝性脑病诊断及预测方法。

(3) 在我国积极验证 SONIC 分级标准和 CNSVS 的临床意义和实用价值。评价其对于肝性脑病诊断及分级, 以及对患者进行动态观察与评估中的应用价值。

(4) 通过长期随访研究, 明确轻微型肝性脑病的常见诱因和发展过程, 发现更确切的预测因素, 确定治疗适应证和最佳时机。

(5) 在我国积极验证国际上提出的新型血液生物化学指标和影像学技术对于诊断轻微型肝性脑病的价值。

(6) 应积极探寻肝性脑病发生发展的新机制, 并为今后探索新的治疗靶标提供基础。

(7) 应通过更多设计良好的临床试验, 以准确评价治疗肝性脑病/轻微型肝性脑病药物的有效性。临床试验设计应参考 ISHEN 的推荐原则<sup>[7]</sup>。

**参与起草专家(按姓氏汉语拼音排序):** 丁惠国, 樊代明, 韩涛, 贾继东, 刘迎娣, 刘玉兰, 陆伦根, 邱德凯, 饶慧瑛, 王吉耀, 魏来, 谢渭芬, 许建明, 周新民

**参与修改专家(按姓氏汉语拼音排序):** 白文元, 陈东风, 程留芳, 迟宝荣, 姜海行, 李瑜元, 厉有名, 刘杰, 陆伟, 马雄, 尚佳, 徐有青, 杨云生, 袁耀宗, 朱莹

## 参考文献

[1] Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification:

final report of the working party at the 11 th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998[J]. *Hepatology*, 2002, 35(3):716-721.

[2] Blei AT, Córdoba J, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic Encephalopathy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(7):1968-1976.

[3] Butterworth RF, Norenberg MD, Felipe V, et al. Experimental models of hepatic encephalopathy: ISHEN guidelines[J]. *Liver Int*, 2009, 29(6):783-788.

[4] Guerit JM, Amantini A, Fischer C, et al. Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines[J]. *Liver Int*, 2009, 29(6):789-796.

[5] Berding G, Banati RB, Buchert R, et al. Radiotracer imaging studies in hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines[J]. *Liver Int*, 2009, 29(5):621-628.

[6] Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, et al. Neurophysiological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines[J]. *Liver Int*, 2009, 29(5):629-635.

[7] Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy-an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(7):739-747.

[8] Dhiman RK, Saraswat VA, Sharma BK, et al. Minimal hepatic encephalopathy: consensus statement of a working party of the Indian National Association for Study of the Liver[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(6):1029-1041.

[9] McDonald J, Burroughs A, Feagan B, et al. Evidence-based gastroenterology and hepatology[M]. 3rd ed. Chichester: Wiley Blackwell, 2010:3.

[10] Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy[J]. *J Hepatol*, 2011, 54(5):1030-1040.

[11] Munoz SJ. Hepatic encephalopathy[J]. *Med Clin Noxth Am*, 2008, 92(4):795-812

[12] Brusilow SW, Koehler RC, Traystman RJ, et al. Astrocyte glutamine synthetase: importance in hyperammonemic syndromes and potential target for therapy[J]. *Neurotherapeutics*, 2010, 7(4):452-470.

[13] Rose CF. Ammonia-lowering strategies for the treatment of hepatic encephalopathy[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92(3):321-331.

[14] González-Usano A, Cauli O, Agustí A, et al. Hyperammonemia alters the modulation by different neurosteroids of the glutamate-nitric oxide-cyclic GMP pathway through NMDA-GABAA- or sigma receptors in cerebellum in vivo[J]. *J Neurochem*, 2013, 125(1):133-143.

[15] Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia[J]. *Metab Brain Dis*, 2002, 17(4):221-227.

[16] Bajaj JS, Ridlon JM, Hylemon PB, et al. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 302(1):G168-G175.

[17] Seyan AS, Hughes RD, Shawcross DL. Changing face of hepatic encephalopathy: role of inflammation and oxidative stress[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(27):3347-3357.

- [18] Shawcross D, Jalan R. The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2005, 62(19-20):2295-2304.
- [19] Ahboucha S, Butterworth RF. The neurosteroid system: implication in the pathophysiology of hepatic encephalopathy[J]. *Neurochem Int*, 2008, 52(4-5):575-587.
- [20] Palomero-Gallagher N, Zilles K. Neurotransmitter receptor alterations in hepatic encephalopathy: a review[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2013, 536(2):109-121.
- [21] Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: The concept of synergism[J]. *Hepato Res*, 2008, 38(Suppl 1):S116-S121.
- [22] Cichoz-Lach H, Michalak A. Current pathogenetic aspects of hepatic encephalopathy and noncirrhotic hyperammonemic encephalopathy[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(1):26-34.
- [23] Wakim-Fleming J. Hepatic encephalopathy: suspect it early in patients with cirrhosis[J]. *Cleve Clin J Med*, 2011, 78(9):597-605.
- [24] Perazzo JC, Tallis S, Delfante A, et al. Hepatic encephalopathy: An approach to its multiple pathophysiological features[J]. *World J Hepatol*, 2012, 27(4):50-65.
- [25] Méndez M, Méndez-López M, López L, et al. Acetylcholinesterase activity in an experimental rat model of Type C hepatic encephalopathy[J]. *Acta Histochem*, 2011, 113(3):358-362.
- [26] Romero-Gómez M, Boza F, García-Valdecasas MS, et al. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(9):2718-2723.
- [27] Bismuth M, Funakoshi N, Cadranel JF, et al. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to therapeutic management[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 23(1):8-22.
- [28] Khungar V, Poordad F. Management of overt hepatic encephalopathy[J]. *Clin Liver Dis*, 2012, 16(1):73-89.
- [29] Riggio O, Nardelli S, Moscucci F, et al. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt[J]. *Clin Liver Dis*, 2012, 16(1):133-146.
- [30] 褚建国, 孙晓丽, 朴龙松, 等. 门静脉左支分流降低术后肝性脑病的临床研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2002, 10(6):437-440.
- [31] Fichet J, Mercier E, Genée O, et al. Prognosis and 1-year mortality of intensive care unit patients with severe hepatic encephalopathy[J]. *J Crit Care*, 2009, 24(3):364-370.
- [32] Hartmann IJ, Groeneweg M, Quero JC, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(8):2029-2034.
- [33] Das A, Dhiman RK, Saraswat VA, et al. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 16(5):531-535.
- [34] Gupta A, Dhiman RK, Kumari S, et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy[J]. *J Hepatol*, 2010, 53(5):849-855.
- [35] Li YY, Nie YQ, Sha WH, et al. Prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients in China[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(16):2397-2401.
- [36] 保志军, 邱德凯, 马雄, 等. 简易智能测试在诊断轻微肝性脑病中的初步应用[J]. *中华消化杂志*, 2006, 26(9):606-609.
- [37] 李素文, 许建明, 胡凯风, 等. 轻微肝性脑病患者情况调查及相关危险因素分析[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2012, 21(2):176-179.
- [38] 林言, 范燕萍. 肝硬化患者的神经心理测验及轻微型肝性脑病调查[J]. *中华肝脏病杂志*, 2011, 19(1):65-66.
- [39] Wang JY, Zhang NP, Chi BR, et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(30):4984-4991.
- [40] 刘长云, 周建光, 吕礁, 等. 轻微型肝性脑病患者主观睡眠质量与心理因素的关系[J]. *中华消化杂志*, 2013, 33(4):277-279.
- [41] Kramer L, Tribl B, Gendo A, et al. Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy[J]. *Hepatology*, 2000, 31(1):30-34.
- [42] Prakash R, Chikkanna R, Anna K, et al. Sal039 USA validated computerized psychometric testing system for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy-at last[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142:S-952.
- [43] Bajaj JS, Thacker LR, Heuman DM, et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy[J/OL]. *Hepatology*, 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23389962>. [published online ahead of print February 6, 2013].
- [44] Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7(19):515-525.
- [45] Frederick RT. Current concepts in the pathophysiology and management of hepatic encephalopathy[J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2011, 7(4):222-233.
- [46] Jalan R, Kapoor D. Enhanced renal ammonia excretion following volume expansion in patients with well compensated cirrhosis of the liver[J]. *Gut*, 2003, 52(7):1041-1045.
- [47] Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study[J]. *J Hepatol*, 2004, 41(1):38-43.
- [48] Plauth M, Merli M, Kondrup J, et al. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation[J]. *Clin Nutr*, 1997, 16(2):43-55.
- [49] Kearns PJ, Young H, Garcia G, et al. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition[J]. *Gastroenterology*, 1992, 102(1):200-205.
- [50] Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, et al. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 1989, 97(4):1033-1042.
- [51] Simon D, Galambos JT. A randomized controlled study of peripheral parenteral nutrition in moderate and severe alcoholic hepatitis[J]. *J Hepatol*, 1988, 7(2):200-207.
- [52] Nasrallah SM, Galambos JT. Amino acid therapy of alcoholic hepatitis[J]. *Lancet*, 1980, 2(8207):1276-1277.
- [53] Kato A, Tanaka H, Kawaguchi T, et al. Nutritional management

- contributes to improvement in minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with liver cirrhosis: A preliminary, prospective, open-label study[J]. *Hepatol Res*, 2013, 43(5):452-458.
- [54] Vaisman N, Katzman H, Carmiel-Haggai M, et al. Breakfast improves cognitive function in cirrhotic patients with cognitive impairment[J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 92(1):137-140.
- [55] Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(3):885-891
- [56] Wen J, Liu Q, Song J, et al. Lactulose is highly potential in prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: results of a controlled randomized trial[J]. *Digestion*, 2013, 87(2):132-138.
- [57] Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, et al. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy[J]. *Hepatology*, 2007, 45(3):549-559.
- [58] Sharma P, Sharma BC, Puri V, et al. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 20(6):506-511.
- [59] Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, et al. 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(8):725-732.
- [60] Cammà C, Fiorello F, Tinè F, et al. Lactitol in treatment of chronic hepatic encephalopathy. A meta-analysis[J]. *Dig Dis Sci*, 1993, 38(5):916-922.
- [61] Blanc P, Daures JP, Rouillon JM, et al. Lactitol or lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: results of a meta-analysis[J]. *Hepatology*, 1992, 15(2):222-228.
- [62] Morgan MY, Alonso M, Stanger LC. Lactitol and lactulose for the treatment of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. A randomized, cross-over study[J]. *J Hepatol*, 1989, 8(2):208-217.
- [63] Morgan MY, Hawley KE. Lactitol vs. Lactulose in the treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: a double-blind, randomized trial[J]. *Hepatology*, 1987, 7(6):1278-1284.
- [64] Morgan MY, Hawley KE, Stambuk D. Lactitol versus lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. A double-blind, randomised, cross-over study[J]. *J Hepatol*, 1987, 4(2):236-244.
- [65] Festi D, Vestito A, Mazzella G, et al. Management of hepatic encephalopathy: focus on antibiotic therapy[J]. *Digestion*, 2006, 73 (Suppl 1):S94-S101.
- [66] Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, 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(2):307-316.
- [67] Kircheis G, Nilius R, Held C, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study[J]. *Hepatology*, 1997, 25(6):1351-1360.
- [68] Stauch S, Kircheis G, Adler G, et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study[J]. *J Hepatol*, 1998, 28(5):856-864.
- [69] Bai M, Yang Z, Qi X, et al. L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(5):783-792.
- [70] Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, et al. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (2):CD001939.
- [71] Les I, Doval E, García-Martínez R, 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(6):1081-1088.
- [72] 朱畴文, 王吉耀, 刘天舒. 氟马西尼治疗肝硬化并发肝性脑病的随机双盲研究 [J]. *中华消化杂志*, 1998, 18 (6) : 355-358.
- [73] Lunia MK, Sharma BC, Sachdeva S, et al. An open label randomized controlled trial of probiotics for primary prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2013, 3:S88-S89.
- [74] Shukla S, Shukla A, Mehboob S, et al. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(6):662-671.
- [75] Malaguarnera M, Bella R, Vacante M, et al. Acetyl-L-carnitine reduces depression and improves quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2011, 46(6):750-759.
- [76] Shores NJ, Keeffe EB. Is oral L-acyl-carnitine an effective therapy for hepatic encephalopathy? Review of the literature[J]. *Dig Dis Sci*, 2008, 53(9):2330-2333.
- [77] Gentile S, Guarino G, Romano M, et al. A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2005, 3(2):184-191.
- [78] Nevens F, Laleman W. Artificial liver support devices as treatment option for liver failure[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2012, 26(1):17-26.
- [79] Du WB, Li LJ, Huang JR, et al. Effects of artificial liver support system on patients with acute or chronic liver failure[J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(10):4359-4364.
- [80] 边春香, 张祺, 吴君, 等. 综合治疗加血浆置换治疗肝性脑病的疗效探讨 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2009, 25 (3) : 219-220.
- [81] Arata S, Tanaka K, Takayama K, et al. Treatment of hepatic encephalopathy by on-line hemodiafiltration: a case series study[J]. *BMC Emerg Med*, 2010, 10:10.
- [82] Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2007, 46(6):1853-1862.

收稿日期: 2014-02-05