

我国轻微型肝性脑病的研究现状

贾林

贾林, 广州市第一人民医院消化内科 广东省广州市 510180
贾林, 男, 1964-11-05 生, 河南省方城县人, 汉族. 广州市第一人民医院消化内科主任医师, 硕士生导师, 先后承担广东省和广州市科研基金 5 项, 获广东省和广州市科技成果奖逾 10 项.
项目负责人: 贾林, 510180, 广东省广州市盘福路 1 号, 广州市第一人民医院消化内科. gjialin@hotmail.com
电话: 020-81628877 传真: 020-81628809
收稿日期: 2004-03-16 接受日期: 2004-04-20

摘要

我国轻微型肝性脑病(MHE)在流行病学、诊断学、治疗学、预后学和中西医结合研究等方面获得重要进展. 我国学者把 MHE 病因从肝硬化拓展至各种类型的急、慢性肝病, 1991/2003 年国内资料显示, 肝硬化 MHE 发生率为 38.8-85.0%, 肝功能衰竭(未合并肝硬化)和慢性重症肝炎分别为 75% 和 55%, 晚期血吸虫病为 32.0%, MHE 发病率差异较大的原因可能与病例选择(病因和病情程度)、样本数、诊断手段、正常值及其是否年龄校正等因素有关. 数字连接试验、智力检测和脑诱发电位为常用诊断方法, 各有优缺点, 多种指标联用可提高诊断率, 因缺乏 MHE “诊断金标准”的精细定义, 导致诊断方法的特异性和敏感性难以确定, MHE 公认的诊断标准也未达成共识, 目前仍多把智力检测及脑诱发电位二项之一异常或二项均异常定为 MHE 诊断标准, 确立统一和标准化的、且行年龄校正的诊断指标及诊断标准至关重要. 乳果糖和乳梨醇仍为公认的 MHE 经典药物. 随访研究发现 MHE 患者如未行干预治疗, 约 40% 智能进一步衰退, 在半年内恶化为 HE; 乳果糖短程疗法只能暂时改善患者智能和生活质量, 却不能改善自然病程, 半年内有 30% 发展为 HE; 长程维持治疗则能显著减慢这种转化趋势, 半年 HE 发生率减至 5%, 乳果糖长程疗法为较理想的 MHE 治疗方案, 但胃肠道副反应限制了临床推广. 微生态制剂高效低毒, 有望成为乳果糖的替代方法. 中西医结合治疗也具有良好前景.

贾林. 我国轻微型肝性脑病的研究现状. 世界华人消化杂志 2004;12(6): 1261-1263

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1261.asp>

0 引言

轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)主要意指某些肝病患者缺乏临床常规手段可检测的大脑功能失调, 但具有可计量的智力检测和脑诱发电位异常, 过去多被称为亚临床型肝性脑病(SHE)^[1-2]. HE 最新共识认为 SHE 和 MHE 为概念不同的两个术语, 前者重在区别 “临床肝性脑病” 概念, 后者则侧重于

描述临床症状的轻重, 国内外学者建议将 SHE 更名为 MHE(本文把 SHE 统称为 MHE)^[1-5]. 1991 年许其增 et al^[6]报道 MHE 以来, 我国 MHE 研究在流行病学、诊断学、治疗学、预后学和中西医结合研究等方面获得重要进展. 既往把 MHE 病因多局限于肝硬化, 近年来被我国学者拓展至各类急、慢性肝病, 尤其是肝硬化^[6-38]. 综述 1991-2003 年国内 MHE 发病学资料, 肝硬化 MHE 发生率为 38.8-85.0%^[6-21]; 肝硬化合并肝癌为 40.7%, 其中肝功能 Child A 级和 B 级分别为 25.5% 和 73.1%^[22]; 肝癌肝动脉化疗栓塞术后患者的发生率为 68.8%^[23]; 肝功能衰竭(未合并肝硬化)和慢性重症肝炎分别为 75% 和 55%^[24-26]; 湖北医科大学二院报道晚期血吸虫病的 MHE 发生率为 32.0%, 与肝硬化组(38.8%)无显著性差异^[27]; TIPS 相关性 MHE 只见个案报道^[28-29]. 各地 MHE 发病率差异较大, 可能与病例选择(病因和病情程度)、样本数、诊断手段、正常值及其是否年龄校正等因素有关, 如 NCT 和 DST 等不经年龄校正会导致 MHE “滥诊” 和发病率高估, 给患者带来不必要的心理负担和医治费用^[30]. 我院 1998/2002 年开展了一项以年龄校正 NCT 和 DST 为指标的多中心大样本调查, 发现肝硬化患者的 NCT, DST 和总异常率分别为 37.9%, 42.1% 和 51.3%, 其中 Child A, B 和 C 级异常率分别为 39.9%, 55.2% 和 71.8%, Logistic 回归分析提示肝功能评分为 MHE 发病的重要影响因素^[31], 与国内许多同行的结果一致.

1 MHE 的诊断

MHE 诊断方法包括智力检测、神经电生理和神经心理学、脑形态学检查 3 类, 他们的神经学基础不同, 不可相互代替, 依赖一种方法易造成临床漏诊^[18, 22].

1.1 智力检测 NCT 和 IQ 检测(韦氏成人智力量表)作为常用的智力检测方法, 肝硬化 MHE 检出率分别为 19.4-30.0% 和 58%^[13], 智力操作试验较言语检测更具诊断价值, 约 23.2% MHE 患者的操作 IQ 和/或总 IQ 值低于 85 分^[11]. 中山大学一院发现, NCT 单用的 MHE 检出率远低于全套 IQ, 联用 IQ 三项(木块图、图片排列和图形拼凑)则与全套 IQ 无异, 敏感性和特异性高达 87% 和 94%, 可代替全套 IQ 用于 MHE 诊断^[13]. NCT 方法简便易行、价廉和易复诊, 但特异性稍差, 具有学习效应和易受年龄、教育程度影响, 设计多套难度相同的 NCT、行年龄校正和联合其他智力检测可有效纠正上述不足^[15, 33]. 我院首次确定了年龄校正 NCT 和 DST 正常值, 并应用于流行病学调查和治疗学研究^[30-31].

1.2 神经电生理和神经心理检测 包括脑诱发电位(EP)、脑电图(EEG)和脑地形图(BEAM)等,其中肝硬化患者的EEG和BEAM的联合异常率为75%^[34],但EEG在敏感性和定量化方面低于BAEP^[9].EP包括脑干听觉诱发电位(BAEP)、视觉诱发电位(VEP)和体感诱发电位(SEP)3种,BAEP,VEP,SEP和3项联合的肝硬化MHE检出率分别为25.0-48.3%,25.0-51.2%,41.3-43.0%和65.0-75.2%^[16,21,35],高于NCT检出率,而且BAEP和SEP异常率随着肝病加重而逐渐增高,有助于MHE的预后判断^[21].EP检测具有简便、无创伤、客观、可重复等优点,为MHE诊断敏感指标,但设备和价格因素严重影响患者复查和基层普及.浙江王波 et al^[36]报道事件相关电位P₃₀₀的MHE检出率为71.4%,显著高于BAEP(41.0%)和NCT(41.0%),为迄今最敏感的诱发电位指标.

1.3 脑影像学检查 基于生化改变的神经影像技术(MRI,CT和PET)有助于MHE早期诊断和鉴别诊断,但国内仅见MRI弛豫时间及磁化转移计算方法的文献^[37]介绍.

总之,由于缺乏MHE“诊断金标准”的精细定义,导致诊断方法的特异性和敏感性难以确定,MHE公认的诊断标准也未达成共识,目前仍多把智力检测及脑诱发电位二项之一异常或二项均异常定为MHE诊断标准^[1,5],确立统一和标准化的、且行年龄校正的诊断指标及诊断标准至关重要.哈尔滨医科大学一院提出了MHE三级分级标准:智力检测、SEP和BEAM(广泛轻度异常)中任一项异常定为MHE一级;上述3项中任2项异常或BEAM呈广泛中度异常定为MHE二级;若3项均异常则为MHE三级^[32,38],该方案对患者预后判断和疗法选择的临床指导价值尚待进一步论证.

2 MHE的治疗学

2.1 疗效学指标 国外MHE治疗学常用门体性肝性脑病指数(PSE index)和诱发电位等指标,国内研究则多采用智力检测(NCT最常用)、诱发电位,脑电图和血氨等诸多指标的一种或多种组合,疗效指标的不统一导致结果难以比较^[39].由于PSE index的5项指标相当繁琐,我院于1999年把脑诱发电位和NCT定为MHE简化疗效指标^[40],并证实乳果糖可使简化疗效指标明显改善,总有效率达66.7%,MHE简化疗效指标具有良好的实用价值^[41],但尚待进一步完善.

2.2 临床治疗 涉及不同疗法、临床疗效和副反应探讨等方面,治疗药物包括西药(乳果糖,乳梨醇,古拉定,纳洛酮,胞二磷胆碱)^[41-56]和中药(生白术颗粒、中药提取物水苏糖)^[57-58],乳果糖治疗占大多数;除一篇随机双盲试验外^[42],多为前瞻对照研究,尚无循证医学报道.研究一致表明,乳果糖和乳梨醇能显著改善MHE患者智能和脑诱发电位,改变自然病程,防止进一步发展为临床HE,为公认的MHE经典药物^[41-47].我院进一步发现乳果糖短程治疗(8 wk)的疗效维持较短,停药后指标逐渐恶化,长程疗法(24 wk)可使血氨和智力指标持续

改善,防止SEP恶化和降低临床HE发生率,是迄今最有效的MHE疗法^[54-56].恶心,腹部胀气和腹泻等副反应较为常见,乳果糖和乳梨醇的发生率分别为7.1-33.3%和31.3%,与乳果糖的剂量相关^[46-47,53,56].长程疗法尽管采用小剂量乳果糖,仍有9.1%患者不能耐受腹泻而难以坚持治疗^[56].微生态制剂高效低毒,国内仅见HE的临床和实验研究,尚未见MHE的临床报道.

2.3 实验研究 北京天坛医院李瑞军 et al^[52]首次把脑诱发电位应用于乳果糖对硫代乙酰胺(TAA)致免HE/MHE模型的防治研究,发现乳果糖可显著降低血氨和改善兔体感诱发电位,惜未建立MHE模型和确立MHE的诊断标准.2004年,我院以BAEP为鼠MHE诊断指标,以正常组BAEP I波潜伏期均值 ± 1.96 标准差为MHE诊断标准,率先建立了小剂量TAA(200 mg/kg 隔日腹腔内注射2次)致大鼠MHE模型^[59],并证实微生态制剂金双歧(双歧杆菌,乳酸杆菌和嗜热链球菌三联活菌)能有效降低血氨和内毒素水平,改善肝脏病理,使MHE发生率由83.3%降至33.3%(降低了1.5倍),有望成为乳果糖的理想替代物.

2.4 中西医结合治疗 MHE属中医郁症、失眠和便秘等范畴,为疫毒外邪侵袭,或情志饮食内伤,日久损及脾胃,精微失运而致心脾两虚,故应以补益心脾为主.河南杨守峰 et al^[57]发现单味生白术颗粒起效迅速,改善MHE患者智能和症状与乳果糖类似,在改善心烦、失眠方面则优于乳果糖.王灵台 et al^[60]报道清开冲剂同样具有降低MHE患者血氨,明显缩短NCT的作用.中药提取物水苏糖与乳果糖同属低聚糖分子,不被人消化酶分解和肠道吸收,通过酸化肠道、促进肠蠕动和双歧杆菌增长等机制,降低血氨和内毒素水平,与乳果糖一样对HE/MHE具有显著的防治价值^[58].我院潘锦瑶 et al发挥我国中医清肝开窍之优势,配制清肝醒脑汤,把清氨导泻的乳果糖与作用肝脏、大脑具有清肝解毒、开窍醒脑的中药相结合,旨在探索MHE的中西医结合治疗方案.

3 MHE的预后学

国内少见MHE自然病程和预后学研究报道.我院曾峥 et al^[54-55]对60例MHE患者的分组治疗和随访研究发现,20例MHE患者如未行干预治疗,有8例(40%)患者智能进一步衰退,在半年内恶化为HE;乳果糖的8 wk短程疗法只能暂时改善患者智能和生活质量,却不能改善自然病程,半年内有30%患者发展为HE;乳果糖的24 wk长程维持治疗则能显著减慢这种转化趋势,半年HE发生率减至5%,显著优于空白对照和短程治疗,因此推荐长期维持治疗方案.昆明医学院一院周曾芬 et al^[10]认为检测指标异常越多提示MHE的程度越重,若IQ,EP,BEAM等多项检测全部异常则提示重度MHE,常预示患者近期可能发生HE.哈尔滨医科大学一院(1995)把MHE粗分为I和II级,21例II级患者未经治疗,约76.2%患者于1 a内进展为HE^[38];1997年

进一步细化 MHE 分级方案和应用于疗法选择, 认为一级无需治疗, 二级需严密观察或选择性治疗, 三级需按临床型 HE 治疗, 避免恶化为 HE^[32].

总之, 经过国内学者的 10 a 不懈努力, 中国 MHE 研究已从初始的诊断学、流行病学研究, 向临床治疗学、预后学等方面发展, MHE 已从一个单纯的医学概念上升为一个具有重要现实意义的社会问题, 其社会学意义已引起全社会的高度重视^[5]. 由于缺乏统一和标准化的 MHE 诊断指标和诊断标准、多数研究未考虑到 NCT 指标的学习效应、大多数智力指标未行年龄校正等因素, 直接导致了研究结果经不起同行论证而影响了成果推广. 因此, 参考国外 HE 最新共识^[1-4], 开展多中心大样本研究, 制订一套既符合我国国情, 又能与国际接轨的简便 MHE 诊断标准已成为当务之急, 有助于诊断学和治疗学的规范化研究及其研究结果的相互比较.

4 参考文献

- 1 贾林, 张美华. 肝性脑病的定义、命名、诊断和定量标准修订方案的新进展. 世界华人消化杂志 2003;11:2008-2010
- 2 贾林. 建议将亚临床型肝性脑病更名为轻微型肝性脑病. 世界华人消化杂志 2004;12:432-433
- 3 王宇明. 肝性脑病的最新共识. 中华肝病杂志 2003;11:261-364
- 4 肖扬, 陈成伟. 肝性脑病的新认识. 肝脏 2002;6:201-202
- 5 贾林, 李瑜元. 亚临床型肝性脑病. 中华内科杂志 1996;35:495-497
- 6 许其增, 洪一飞, 杨文英, 何利平, 周新民, 杨渤生, 雷旗. 肝硬化患者脑诱发电位检查的临床意义. 中华消化杂志 1991;11:80-83
- 7 朱权, 王明俊, 刘冰熔, 杨幼林. 亚临床肝性脑病的初步探讨. 中华消化杂志 1992;12:267-269
- 8 沈清燕, 易淑倩, 赵英恒, 熊希民, 陈敏. 亚临床型肝性脑病诊断的初探. 广州医学院学报 1994;22:41-44
- 9 杨文英, 许其增, 安榕榕, 谢雨觉. 脑诱发电位与脑电图对亚临床肝性脑病的诊断意义. 中华医学杂志 1994;74:699-700
- 10 周曾芬, 李桂萍, 刘文斌, 颜琳, 王云华, 贺英群. 亚临床肝性脑病的诊断探讨. 昆明医学院学报 1995;16:23-25
- 11 刘冰熔, 陈立杰, 邹颖秀, 赵艳红, 朱权, 王明俊. 亚临床肝性脑病患者智力功能的对照研究. 中国临床心理学杂志 1996;4:83-84
- 12 聂玉强, 李瑜元, 沙卫红, 曾峥, 胡中伟, 杨富英, 平丽, 贾林. 智力测验调查亚临床肝性脑病的发病. 中华消化杂志 2001;21:677-679
- 13 钟碧慧, 陈晏湖, 王锦辉, 袁育红, 胡品津. 数字连接试验对诊断亚临床肝性脑病的价值. 中华内科杂志 2001;40:13-15
- 14 钟碧慧, 王锦辉, 陈晏湖, 刘思纯, 袁育红, 胡品津. 脑诱发电位在诊断亚临床型肝性脑病的价值. 新医学 1999;30:564-565
- 15 叶瑞繁, 龚耀先. 神经心理学测验与亚临床肝性脑病的检测. 中国心理卫生杂志 2001;15:254-259
- 16 孙自勤, 王要军, 权启镇, 刘晓峰, 张志坚. 神经诱发电位对肝硬变患者亚临床肝性脑病的诊断意义. 新消化病学杂志 1994;2:217-218
- 17 王-林, 沈翠茹, 沈香春, 宋荣蓉, 段淑荣. 视觉诱发电位对亚临床肝性脑病的诊断价值. 哈尔滨医科大学学报 2000;34:65-66
- 18 石虹, 刘厚钰, 傅志君, 朱一皓, 刘天舒. 亚临床性肝性脑病智能测试与体表感觉诱发电位相关性的研究. 肝脏 1999;4:144-145
- 19 张干, 武爱云, 唐桂华. 亚临床肝性脑病的脑干听觉诱发电位研究. 安徽医科大学学报 1999;34:346-347
- 20 曹锐, 曾孝平, 李梦东. 肝硬变病人亚临床肝性脑病的发生及诊断. 解放军医学杂志 1997;22:202-203
- 21 李建生, 高雯, 段红阳, 李书鑫. 肝硬化患者亚临床肝性脑病的诱发电位检测. 胃肠病学和肝病杂志 2000;9:221-222
- 22 李薇, 吴积炯, 李惠芳, 顾海蔚. 心理智能测验检测肝动脉化疗栓塞对肝癌合并肝硬化患者亚临床肝性脑病的影响. 胃肠病学 2000;5:46-48
- 23 马淑霞, 黄绥仁. 亚临床肝性脑病患者躯体感觉事件相关电位研究. 临床神经电生理学杂志 2002;11:155-157
- 24 张丽华, 崇雨田, 庄鹏, 张伟东, 梅咏予, 舒欣. 数字连接试验对亚临床肝性脑病诊断的意义. 中华肝脏病杂志 2003;11:198
- 25 张丽华, 崇雨田, 庄鹏, 张伟东, 梅咏予, 舒欣. 肝功能衰竭患者亚临床肝性脑病发生情况的探讨. 中国现代医学杂志 2003;13:141-142
- 26 何念海, 李梦东, 官树君, 曾孝平. 连续反应时间测定诊断亚临床肝性脑病的初步评价. 重庆医学 1998;27:155-158
- 27 王兮, 李长春, 虞涤霞. 晚期血吸虫病与肝炎肝硬化患者亚临床肝性脑病初步研究. 中国寄生虫病防治杂志 2000;13:79-80
- 28 贾林, 李瑜元. TIPSS 相关性亚临床型肝性脑病 1 例. 中华消化杂志 1999;19:18
- 29 贾林, 李瑜元, 吴惠生, 余庆珠. TIPS 相关性肝性脑病新概念以及国人发病率. 广州医药 1998;29:7-8
- 30 贾林, 李瑜元. 年龄校正数字连接试验及其临床应用. 广州医药 1999;30:11-12.
- 31 贾林, 李瑜元, 曾峥, 聂玉强, 吴惠生, 易世林. 门体分流性肝性脑病的临床发病学特征及其治疗 10 年研究总结. 广州医药 2002;33:7-9
- 32 王明俊, 李跃平, 朱权, 杨幼林, 刘冰熔, 王德生, 侯晓华, 李国霖, 沈翠茹. 亚临床肝性脑病分级诊断标准的探讨. 黑龙江医学 1997;157:1-2
- 33 朱权. 亚临床肝性脑病的诊断手段及评价. 实用医学杂志 2002;18:1018-1019
- 34 许俊, 顾翔, 袁成林, 张衍忠, 朱艳, 曹珍兰. 亚临床肝性脑病 32 例脑电图地形图观察. 齐齐哈尔医学院学报 2001;22:1348-1349
- 35 李瑞军, 杨昭徐. 诱发电位对亚临床型肝性脑病的诊断价值. 首都医科大学学报 2003;24:296-297
- 36 王波, 胡乐明. 事件相关电位 P₃₀₀ 对亚临床肝性脑病诊断价值探讨. 中华消化杂志 2002;22:375
- 37 付建新, 李坤成. 弛豫时间及磁化转移的计算及其在亚临床肝性脑病诊断中的应用. 中国医学影像技术 2002;18:288-290
- 38 杨幼林, 朱权, 王明俊, 刘冰熔, 李跃平, 史立君, 陈淑香, 刘铁夫. 亚临床肝性脑病的诊断研究. 哈尔滨医科大学学报 1995;29:463
- 39 贾林, 李瑜元. 门体性肝性脑病指数及其临床应用. 中华消化杂志 1997;17:362-363
- 40 贾林, 李瑜元, 吴惠生, 余庆珠. 简化门体性肝性脑病指数的临床应用. 世界华人消化杂志 1999;7:635-636
- 41 贾林, 李瑜元. 杜秘克治疗亚临床型肝性脑病的多中心疗效报告. 广东药学 1999;9:47-48
- 42 石虹, 刘厚钰, 傅志君, 朱梁, 陈伟忠. 乳果醇对亚临床性肝性脑病的疗效观察 - 随机双盲临床试验. 中华消化杂志 1997;17:221-223
- 43 刘厚钰, 石虹. 亚临床性肝性脑病检测方法的评价. 肝脏 2002;7(增):38-41
- 44 邢全台, 刘连水. 乳果糖对亚临床肝性脑病的作用研究. 世界华人消化杂志 2003;11:108-109
- 45 汪佩文, 姜海琼, 王兴鹏. 乳果糖治疗亚临床肝性脑病的疗效观察. 胃肠病学 2003;8:118-124
- 46 陈范嵘, 杨蒲芳, 陆国义. 乳果糖治疗亚临床肝性脑病疗效观察. 华中医杂志 1999;23:183-184
- 47 相龙云, 王素珍. 乳果糖治疗亚临床肝性脑病. 中国新药与临床杂志 2000;19:523-524
- 48 张学武, 胡国启, 周敏. 古拉定在肝硬化亚临床肝性脑病治疗中的临床意义. 安徽医药 2003;7:106-107
- 49 刘建生, 鲍念慈, 费正权, 傅极. 纳络酮治疗肝硬化亚临床型肝性脑病疗效观察. 新医学 2000;31:589-590
- 50 刘建生, 左京昱, 费正权, 鲍念慈, 李继强. 胞二磷胆碱对亚临床型肝性脑病疗效观察. 医师进修杂志 1998;21:411-412
- 51 高月求, 陈建杰, 王灵台. 乳果糖治疗亚临床肝性脑病的临床及实验研究. 河北医学 2001;7:113-115
- 52 李瑞军, 杨昭徐. 乳果糖对临床及亚临床肝性脑病预防作用的实验研究. 胃肠病学 2000;5:214-215
- 53 乳果糖临床试验协作组. 乳果糖治疗肝性脑病和亚临床肝性脑病 149 例临床观察. 肝脏 1999;4:66-69
- 54 曾峥, 李瑜元. 乳果糖干预防治对亚临床肝性脑病病程的影响. 中华医学杂志 2003;83:1126-1129
- 55 曾峥, 李瑜元. 乳果糖长疗程治疗对亚临床肝性脑病智力测验影响的研究. 广州医学院学报 2003;31:14-17
- 56 聂玉强, 曾峥, 李瑜元, 沙卫红, 平丽, 戴寿军. 乳果糖治疗亚临床肝性脑病的临床研究. 中华内科杂志 2003;42:261-263
- 57 杨守峰, 陈华. 生白术颗粒剂治疗亚临床肝性脑病 33 例疗效观察. 新中医 2002;34:16-18
- 58 李瑞军, 唐晓山, 杨昭徐. 中药提取物水苏糖对临床 / 亚临床肝性脑病的预防作用. 中国新药杂志 2001;10:428-430
- 59 贾林, 张美华, 苏常青, 李泽. 硫代乙酰胺致大鼠轻微型肝性脑病模型的建立. 世界华人消化杂志 2004;12:1207-1208
- 60 王灵台, 高月求, 唐靖一, 陈建杰. 清开冲剂治疗亚临床肝性脑病 20 例对比观察. 中西医结合肝病杂志 1999;9:14-15