

隐匿性肝性脑病的诊疗进展

杨慧艳, 陈东晖, 宫洪涛, 郑鹏远

■背景资料

肝性脑病(HE)是慢性肝病基础上发生的以神经功能障碍为主的代谢紊乱性疾病,其发病机制尚未明确,防治也无特效疗法。隐匿性肝性脑病(MHE)为HE疾病进展的一个阶段。因此对于探知其发病机制、寻求诊断和治疗的方案,加强MHE的诊断、治疗和药物信息的系统性更新尤为重要。

杨慧艳, 宫洪涛, 河南中医学院第一附属医院 河南省郑州市 450008

陈东晖, 郑鹏远, 郑州大学第二附属医院 河南省郑州市 450001

杨慧艳, 中医师, 主要从事中医药治疗神经内科老年病(痴呆)方向的研究。

作者贡献分布: 本课题由陈东晖设计; 杨慧艳完成综述; 宫洪涛与郑鹏远共同审校。

通讯作者: 宫洪涛, 教授, 硕士生导师, 450008, 河南省郑州市人民路19号, 河南中医学院第一附属医院. ght5143@tom.com
电话: 0371-66221813

收稿日期: 2012-03-15 修回日期: 2012-06-12

接受日期: 2012-07-20 在线出版日期: 2012-08-08

Advances in diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy

Hui-Yan Yang, Dong-Hui Chen, Hong-Tao Gong, Peng-Yuan Zheng

Hui-Yan Yang, Hong-Tao Gong, the First Affiliated Hospital of Henan University of TCM, Zhengzhou 450008, Henan Province, China

Dong-Hui Chen, Peng-Yuan Zheng, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, Henan Province, China

Correspondence to: Hong-Tao Gong, Professor, the First Affiliated Hospital of Henan University of TCM, 19 Renmin Road, Zhengzhou 450008, Henan Province, China. ght5143@tom.com

Received: 2012-03-15 Revised: 2012-06-12

Accepted: 2012-07-20 Published online: 2012-08-08

Abstract

Minimal hepatic encephalopathy (MHE), also known as subclinical hepatic encephalopathy (SHE), is a common complex and potentially reversible neuropsychiatric syndrome secondary to chronic liver disease or cirrhosis. Although a clear pathogenesis is yet to be determined, elevated ammonia in serum and the central nervous system is the mainstay for pathogenesis and treatment of MHE. Patients with MHE, regardless of its cause, show a number of quantifiable neuropsychological defects, yet have a normal mental and neurological status on global clinical examination. Although ammonia is the main toxic substance involved in the pathogenesis of hepatic encephalopathy, other mechanisms, such as modifications of the blood-brain barrier, disruptions in neuro-

transmission and abnormalities in GABAergic and benzodiazepine pathways, may also play a role. Current treatments are based on reducing intestinal ammonia load by agents such as antibiotics, disaccharides and probiotics whose efficacy is yet to be clearly established. This paper summarizes the latest advances in the diagnosis and treatment of MHE.

Key Words: Minimal hepatic encephalopathy; Cognitive performance; Advances

Yang HY, Chen DH, Gong HT, Zheng PY. Advances in diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(22): 2058-2062

摘要

隐匿性肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)又称亚临床肝性脑病(subclinical hepatic encephalopathy, SHE),是慢性肝病和肝硬化最常见的严重并发症,是一种具有渐进性、可逆性的神经精神病学异常和运动功能失调特点的疾病。尽管其发病机制仍未明确,血清和中枢神经系统(central nervous system, CNS)血氨升高仍被认为是肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)的致病机制和治疗核心,并受血脑屏障改变、神经递质紊乱、氨基丁酸和苯二氮异常等因素影响。因此明确其诱发因素是HE治疗的关键。治疗药物包括抗生素、二糖类、益生菌、门冬氨酸鸟氨酸(L-ornithine-L-aspartate, LOLA)、苯甲/苯乙酸盐等。因此,对MHE的发病机制、临床诊断和治疗研究进展进行归纳,为临床诊疗提供前沿性、系统性信息,具有重要意义。

关键词: 隐匿性/亚临床型肝性脑病; 认知功能评价; 诊疗进展

杨慧艳, 陈东晖, 宫洪涛, 郑鹏远. 隐匿性肝性脑病的诊疗进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20(22): 2058-2062
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2058.asp>

0 引言

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是临床常见的一种以代谢紊乱为基础的神经精神异常综

■同行评议者

林志辉, 教授, 福建省立医院消化内科

合征, 是慢性肝病、肝硬化最常见并发症及死亡原因之一. 其特点是渐进性、可逆性, 从轻度认知和运动功能障碍到昏迷死亡范围内的神经精神病学异常和运动功能失调的疾病. 尽管其发病机制仍未明确, 血清和中枢神经系统(central nervous system, CNS)血氨升高仍被认为是HE致病机制和治疗的主要方向^[1-3].

隐匿性肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE), 作为HE疾病进展的一个阶段, 像肝硬化其他并发症(黄疸、肝癌、肝肾综合征)一样, HE的诊断中, 肝功能和神经病学症状改变并不典型, 归因于多数患者代偿良好. 临床发现与脑功能的损害是一致的行为和神经心理检测异常, 典型表现如认知障碍、行为异常; 以及锥体外系受损的帕金森综合征(如扑翼样震颤、僵硬、智力损伤等), 然而神经学的表现经常影响临床诊断^[4-6]. 目前系统性神经心理检测和神经生理检测是评价神经认知功能的较为有效的方法, 在MHE诊断和评价严重程度上具有重要意义^[7]. 目前主要治疗手段包括临床早期诊断和及时准确消除致病因素; MHE治疗过程中已经建立起多种有效的临床检查和实验, 主要的药物有门冬氨酸鸟氨酸(L-ornithine-L-aspartate, LOLA)、苯甲酸盐等, 而肝移植是HE治疗的最有效方案^[8]. 因此, 加强MHE的诊断、治疗药物信息的系统性更新, 成为相关医疗研究的重心. 本综述主要介绍MHE的研究进展, 包括HE分级、诊断方法和治疗药物等^[9].

1 隐匿性肝性脑病分级

传统HE分为: 无认知功能障碍、MHE、I II-HE、III IV-HE. 现阶段的共识是神经认知功能损害是持续将认知障碍分级而不是绝对定量^[10,11]. 肝性脑病分级方法(hepatic encephalopathy classification method, HESA): 局限是分级标准未进行多中心大样本的研究, 优点是明确区分低度HE(I 和 II). 临床肝性脑病分级标准(clinical hepatic encephalopathy grading standards, CHES): 不是像先前一样人为地定义HE严重程度, 而是将HE分为线性分级(0-9, 无损伤到深昏迷), 其内部构成具有明确标准、重复性、诊断标准的有效性、外部反映的良好性, 尽管如此仍需要大样本、多中心的评估. CHES具有良好而简单的操作性, 但是CHES和HESA之间对诊断HE的敏感性并未进行比较. 并且从临床角度来看并不需要建立许多分级^[12].

2 隐匿性肝性脑病发病机制

血氨是参与HE致病机制中最主要的毒性物质, 致病机制还有血脑屏障改变、神经递质紊乱、氨基丁酸和苯二氮异常也起重要作用. 高血氨作用机制: 氨毒性主要干扰脑能量代谢, 影响中枢兴奋性递质与抑制性递质的平衡(谷氨酸-谷氨酰胺, GABA); 肠源性毒性物质升高; 支链氨基酸-芳香族氨基酸比例失衡; 脑细胞水肿、星状胶质细胞功能失调^[13]. 虽然高血氨是一个普遍接受的MHE致病因素, 由于代谢是复杂的过程, 其并不能够明确解释MHE的发病机制^[14-19].

“肠-肝-脑轴”在血氨作用机制中的意义: 慢性肝病患者肠道微生态系统紊乱可导致肠道产氨、肠源性毒物升高, 与HE的发生、发展密切相关. 包括: (1)氨、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、硫醇、苯二氮卓类药物等均由肠道菌群产生, 肝功异常导致菌群失调, 肠源性毒物生成增多; (2)肠道细菌易位和过度生长导致肠道渗透性增加, 通过肠道时间延长, 促进氨、LPS等其他肠源性毒物的吸收; (3)肝功能受损不能有效代谢毒物, 而蓄积的毒物进一步加重肝脏损害, 促进MHE的发生^[20].

门脉血流盗血可能是导致HE的另一核心机制, 动脉内有高度优先通过机制(氨), 主要依赖门脉血流, 这也是分流术可行性探索的理论依据. 口服谷氨酰胺测试是检测摄入谷氨酰胺后血浆氨水平的快速检测方法, 有助于临床评价MHE^[12].

3 隐匿性肝性脑病诊断

MHE缺乏典型的临床表现和异常生化指标, 而明确和治疗诱发因素是早期HE治疗的关键. 因此多数学者提出, 应将脑电图扫描(electroencephalogram, EEG)与数字连接试验(digital connection test, NCT)、数字符号试验(digital sign test, DST)等两种以上的心理智能测试联合, 结果更为客观评价^[21-24].

神经心理测试是一个低水平的注意力检测, 因此应该在进行神经生理检测前通过干扰评价方法(interference evaluation method, CAM)将其干扰排除. 通常使用肝性脑病临床系统评价(hepatic encephalopathy clinical evaluation system, CGA-HE)和患者患有痴呆表现的使用认知功能下降问卷(cognitive function decline questionnaire, IQCODE)^[25].

延伸的神经心理学测试评价(一系列短的神

■研发前沿

研究发现, 肝硬化患者出现MHE时, IL-6和氨之间具有明显相关性和相互增强作用, 表明IL-6与氨在导致MHE过程中可能有潜在的协同关系.

■相关报道

有学者通过对慢性重症肝炎并发肝肾综合征(HRS)患者的血氨水平生化指标、脑病发生率及分级进行研究, 发现慢性重型肝炎患者并发HRS加重血氨水平升高, 可促进HE的发生和发展.

■创新盘点

本文首次较为全面地对隐匿性肝性脑病的研究进展进行综述,并从发病机制、诊断方法、治疗药物等方面进行阐述。

经心理测试,相当于一个延长的心理评价,需要人数少、时间短),是明确认知功能缺陷的最好方法,患者经过一系列的测试后将结果同正常标准比较,并由经过神经心理系统学习后的相关医生进行分析^[26]。

目前较为完整的诊断标准: (1)各种病因导致的肝硬化患者病史; (2)无临床精神及神经系统体征的异常; (3)智力测验。

MHE评价主要包括: (1)心理智能测试类: NCT、DST、连续反应时间(continuous reaction time, CRT)测验、闪烁频率临界值测定(CFF)。NCT简单易操作,无年龄、教育因素干扰;广域信息查询系统(wide area information system, WAIS)虽耗时长,但更能准确地反应MHE。研究发现MHE患者CRT明显延长,国外已出现改良版——“抑制对照试验(ICT)”^[27-29]; (2)神经电生理和神经心理检测类: 诱发电位(evoked potential, EP)包括视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP)和躯体感觉诱发电位(sensory evoked potentials, SEP)。鉴于VEP高度敏感性,其对肝硬化的诊断价值也得到了广泛认可。与NCT相似,SEP不受教育程度和年龄影响。失匹配负波(mismatch negativity, MMN)是反映听觉诱发电位的高灵敏实验, NCT和定向注意力实验(Stroop tasks)检测中阴性的患者, MMN检测则表现出明显的认知功能、注意力受损症状^[30-33]; (3)成像检测类: 最有效的成像技术包括螺旋CT、MRI、内窥镜超声。CT主要通过肝硬化分级,进而对MHE进行预测,并能够准确反应MHE病变的部位、范围和程度^[34]。

MRI与¹H-MRS表明不同程度肝硬化患者脑内有锰的沉积与肌醇(mi)及胆碱复合物(Cho)的改变,表现为苍白球高信号。有症状患者脑内代谢产物明显降低,而无症状患者变化不明显。对于早期肝性脑病锥体外系受损的临床诊断具有重要意义,用其评价肝硬化患者脑实质内锰的沉积程度、MHE的发展过程、高危人群的筛选及治疗效果的判断很有价值。虽然T1信号密度与HE无显著相关性,但酒精性肝硬化患者时大脑萎缩尤其明显,具有一定的提示作用^[35,36]。

4 隐匿性肝性脑病治疗

临床防治MHE的理论基础是氨中毒学说: 清除胃肠道产氨的前体物质、减少肠道内氨生成和促进氨吸收。临床治疗包括: 口服不吸收双糖、植物蛋白饮食、补充支链氨基酸等。二糖类乳果糖和乳梨醇仍是目前治疗指南中推

荐治疗HE/MHE的首选药物; 其次为益生菌、LOLA、抗生素等。这些药物可以改善MHE患者智力水平和/或提高生活质量。主要应用的药物包括抗生素、二糖类、LOLA、苯甲/乙酸盐、AST-120、分子吸附再循环系统,然而肝移植是HE治疗的最终有效方案^[8,26,37]。

(1)二糖类: 乳果糖在小肠内被双歧杆菌及乳酸杆菌等分解为乳酸及醋酸。小肠液pH值降至6以下时可明显削弱尿素肠肝循环而降低血氨浓度,改善大脑的生理功能。其具有不被吸收及胶体特性,增加了小肠的渗透压,具有缓泻作用。将食物中未被消化吸收的多肽成分及时排出体外,减少大肠内有毒物质的吸收,提高了患者对蛋白饮食的耐受程度^[38-40]; (2)LOLA: 二肽类治疗HE的新药,通过促进体内氨的代谢而降低血氨。鸟氨酸是尿素循环的重要基质,直接参与尿素循环,还能增加氨基甲酰磷酸合成酶和鸟氨酸氨基甲酰转换酶的活性,促进尿素合成。门冬氨酸是谷氨酰胺合成的底物,在体内转化为谷氨酸和谷氨酰胺的过程中消耗血氨,还可增强谷氨酰胺合成酶的活性,参与肝细胞内核酸合成,促进三羧酸循环的代谢。LOLA还促进肝细胞能量的生成,增强肝细胞对胆红素的摄取、结合和排泄,具有降低转氨酶、恢复肝功能、促进胆红素代谢的作用^[41]; (3)抗生素: 能有效抑制肠道产尿素酶细菌,减少氨生成和其他肠道毒素。包括新霉素、甲硝唑、万古霉素、利福昔明等。尽管有效性确定,但其不良反应和安全性限制了应用,多作为对口服不吸收双糖不能耐受或有抵抗患者的替代治疗^[46]; (4)益生菌类药物: 主要作用为纠正肠道菌群失调,抑制细菌尿素酶活性、降低肠腔pH值、减少肠源性氨生成、改善肠道黏膜吸收营养的状态,从而降低门静脉血氨浓度; 抑制肝细胞炎症反应和氧化应激; 提高肝细胞解毒功能; 抑制其他肠源性毒物吸收,以减少肠道氨及其他毒性物质的产生及吸收,降低血氨、改善脑功能的作用^[47-50]。益生菌作为改善消化系统的药物,虽然其治疗效果有待进一步证实,但是在治疗MHE方面已受到医疗界的重视,整体作用潜力巨大,可能成为治疗为肠道功能异常、MHE等疾病的新型治疗药物^[51-53]。

5 结论

MHE作为HE疾病进展的一个阶段,其表现无精神或意识障碍等临床典型症状表现,常规检查正常,仅神经心理/生理学测验评价才可发现异

■应用要点

慢性肝病患者肠道微生态系统紊乱可导致肠道产氨、肠源性毒物升高,与HE的发生、发展密切相关。益生菌作为改善消化系统的药物,可能成为治疗MHE疾病的新型治疗药物。

常. 然而, 像肝硬化其他并发症一样, HE的诊断中肝功能、神经病学症状并不是唯一和精确的. 临床中需要能够量化和归纳成简单的评分, 使其有效地提高临床检查和评价疗效的效率. 目前已有许多有效的神经学症状检查手段. 系统性神经心理检测和神经生理检测是评价神经认知功能有效而客观的方法, 并不断有新的评价方法出现, 在MHE诊断和评价严重程度上具有重要意义. 主要治疗手段包括: 临床早期诊断和及时准确消除致病因素治疗的主要方向; 主要药物有LOLA、苯甲/乙酸盐、益生菌以及肝移植等. 由于MHE疾病临床表现的复杂性、特殊性, 使得临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究面临一定困难, 缺乏多中心大宗流行病学调查. MHE是否需要治疗以及治疗后患者能否真正受益仍无法确定. 早期治疗是否可减慢MHE的发展, 何种治疗方法才有效, 需进一步深入研究.

总之, MHE可合并多种因素导致机体代谢功能紊乱, 而炎症、感染、肠功能紊乱、门脉循环异常和高血氨是肝硬化、肝性脑病的重要的发病机制. 临床治疗中在积极清除诱因的基础上, 纠正低蛋白血症、高胆红素血症、低钠血症和氨基酸失衡, 改善肾功能和凝血功能, 降低和减缓HE进展. 此外, 益生菌和炎症因子拮抗剂有可能是MHE未来治疗的研究方向.

6 参考文献

- Moriwaki H, Shiraki M, Iwasa J, Terakura Y. Hepatic encephalopathy as a complication of liver cirrhosis: an Asian perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 858-863
- Khungar V, Poordad F. Hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 301-320
- Patel D, McPhail MJ, Cobbold JF, Taylor-Robinson SD. Hepatic encephalopathy. *Br J Hosp Med (Lond)* 2012; 73: 79-85
- Stewart CA, Smith GE. Minimal hepatic encephalopathy. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 677-685
- 石虹. 肝性脑病的临床表现与诊断. *肝脏* 2008; 13: 421-423
- 曹召伦, 汪凯, 叶珺, 李家斌, 李旭. 亚临床肝性脑病的神经心理特征. *国际流行病学传染病学杂志* 2006; 33: 181-183
- 保志军, 马雄, 邱德凯. 轻微肝性脑病的诊断方法及其评价. *中华肝脏病杂志* 2005; 13: 878-880
- Toris GT, Bikis CN, Tsourouflis GS, Theocharis SE. Hepatic encephalopathy: an updated approach from pathogenesis to treatment. *Med Sci Monit* 2011; 17: RA53-RA63
- Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, Kamath PS. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2007; 13: 1366-1371
- 中华医学会肝病学分会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. *中华肝脏病杂志* 2005; 13: 881-891
- 王宇明. 肝性脑病的定义、命名和诊断. *中华肝脏病杂志* 2004; 12: 305-306
- Córdoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011; 54: 1030-1040
- Montoliu C, Gonzalez-Escamilla G, Atienza M, Urios A, Gonzalez O, Wassel A, Aliaga R, Giner-Duran R, Serra MA, Rodrigo JM, Belloch V, Felipe V, Cantero JL. Focal cortical damage parallels cognitive impairment in minimal hepatic encephalopathy. *Neuroimage* 2012; 61: 1165-1175
- Wilkinson DJ, Smeeton NJ, Castle PC, Watt PW. Absence of neuropsychological impairment in hyperammonaemia in healthy young adults; possible synergism in development of hepatic encephalopathy (HE) symptoms? *Metab Brain Dis* 2011; 26: 203-212
- Al Sibae MR, McGuire BM. Current trends in the treatment of hepatic encephalopathy. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5: 617-626
- Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25 Suppl 1: 3-9
- 汪照涵, 刘沛. 氨假说和细胞因子在肝性脑病发病中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1638-1642
- Luo M, Li L, Yang EN, Cao WK. Relationship between interleukin-6 and ammonia in patients with minimal hepatic encephalopathy due to liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2012 May 3. [Epub ahead of print]
- Yanovsky Y, Zigman JM, Kernder A, Bein A, Sakata I, Osborne-Lawrence S, Haas HL, Sergeeva OA. Proton- and ammonium-sensing by histaminergic neurons controlling wakefulness. *Front Syst Neurosci* 2012; 6: 23
- Tarasów E, Panasiuk A, Siergiejczyk L, Orzechowska-Bobkiewicz A, Lewszuk A, Walecki J, Prokopo-wicz D. MR and 1H MR spectroscopy of the brain in patients with liver cirrhosis and early stages of hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 2149-2153
- Velissaris D, Karanikolas M, Kalogeropoulos A, Solomou E, Polychronopoulos P, Thomopoulos K, Labropoulou-Karatza C. Pituitary hormone circadian rhythm alterations in cirrhosis patients with subclinical hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4190-4195
- 戴晓蓉, 陈杰, 郭亚萍, 古波, 徐燕萍, 李林辉. 亚临床肝性脑病早期诊断方法的探讨. *临床神经病学杂志* 2007; 20: 227-229
- Zhan T, Stremmel W. The diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 180-187
- Marić D, Klasnja B, Filipović D, Brkić S, Ruzić M, Bugarski V. Minimal hepatic encephalopathy in patients with decompensated liver cirrhosis. *Acta Clin Croat* 2011; 50: 375-380
- 周莹群, 陈世耀, 姜林娣, 刘天舒, 王吉耀. 亚临床肝性脑病患者生命质量测定量表的制定及其评价. *中华医学杂志* 2004; 84: 1011-1013
- Bismuth M, Funakoshi N, Cadranet JF, Blanc P. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to therapeutic management. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 8-22
- Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Häussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopa-

■名词解释

肝肾综合征(HRS): 是终末期肝脏疾病的常见严重的并发症之一, 表现为功能性的肾功能障碍.

■同行评价

该文综述了隐匿性肝性脑病的一些诊疗进展,基本体现了当前对MHE诊治的认识,有助于加强隐匿性肝性脑病的认识,提高其诊治水平。

- 28 thy. *Hepatology* 2002; 35: 357-366
- 28 Lauridsen MM, Grønbaek H, Næser EB, Leth ST, Vilstrup H. Gender and age effects on the continuous reaction times method in volunteers and patients with cirrhosis. *Metab Brain Dis* 2012 May 22. [Epub ahead of print]
- 29 Sharma P, Sharma BC, Agrawal A, Sarin SK. Primary prophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: An open labeled randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1329-1335
- 30 Felipo V, Ordoño JF, Urios A, El Mili N, Giménez-Garzó C, Aguado C, González-Lopez O, Giner-Duran R, Serra MA, Wassel A, Rodrigo JM, Salazar J, Montoliu C. Patients with minimal hepatic encephalopathy show impaired mismatch negativity correlating with reduced performance in attention tests. *Hepatology* 2012; 55: 530-539
- 31 Duarte-Rojo A, Estradas J, Hernández-Ramos R, Ponce-de-León S, Córdoba J, Torre A. Validation of the psychometric hepatic encephalopathy score (PHES) for identifying patients with minimal hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 3014-3023
- 32 陈秀英, 张爱萍, 张磊. 亚临床肝性脑病患者多种形式诱发电位联合检测的临床意义. *现代电生理学杂志* 2007; 14: 12-13
- 33 Lindros KO, Järveläinen HA. Chronic systemic endotoxin exposure: an animal model in experimental hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2005; 20: 393-398
- 34 邬海博, 马林, 蔡幼铨, 李涛. 亚临床肝性脑病患者脑MRI与¹H-MRS研究. *中国医学影像技术* 2007; 23: 1282-1284
- 35 Sarma MK, Huda A, Nagarajan R, Hinkin CH, Wilson N, Gupta RK, Frias-Martinez E, Sayre J, Guze B, Han SH, Thomas MA. Multi-dimensional MR spectroscopy: towards a better understanding of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2011; 26: 173-184
- 36 Qi R, Zhang L, Wu S, Zhong J, Zhang Z, Zhong Y, Ni L, Zhang Z, Li K, Jiao Q, Wu X, Fan X, Liu Y, Lu G. Altered Resting-State Brain Activity at Functional MR Imaging during the Progression of Hepatic Encephalopathy. *Radiology* 2012; 264: 187-195
- 37 Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 725-732
- 38 Luo M, Li L, Lu CZ, Cao WK. Clinical efficacy and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 1250-1257
- 39 邢全合, 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
- 40 刘业丰, 王莹莹, 曹志国. 乳果糖临床应用体会. *中国现代药物应用* 2010; 4: 106-107
- 41 李瑜元. 门冬氨酸鸟氨酸治疗显性和轻微型肝性脑病. *临床肝胆病杂志* 2011; 27: 100-102
- 42 刘龙民, 陈建杰. 心理智能测试在亚临床肝性脑病中的应用. *肝脏* 2001; 6: 264-265
- 43 刘冠军, 王合群, 王良超. 门冬氨酸鸟氨酸治疗肝性脑病55例疗效观察. *临床医学* 2010; 30: 60-61
- 44 周莹群, 陈世耀, 郭传勇, 申振宇, 黄培新, 王吉耀. 左旋门冬氨酸鸟氨酸治疗亚临床肝性脑病生命质量研究. *胃肠病学和肝病学杂志* 2009; 18: 48-51
- 45 Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, Chen YP. L-Ornithine-l-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 9-14
- 46 涂传涛, 王吉耀. 肝性脑病治疗的现代观点. *中国肝脏杂志* 2009; 14: 155-157
- 47 Portincasa P, Di Ciaula A, Wang HH, Palasciano G, van Erpecum KJ, Moschetta A, Wang DQ. Coordinate regulation of gallbladder motor function in the gut-liver axis. *Hepatology* 2008; 47: 2112-2126
- 48 舒敏, 车宇光. 地衣芽孢杆菌对肝硬化亚临床肝性脑病患者的影响. *中华全科医学* 2008; 6: 1119-1120
- 49 杨军, 全可国, 牛晓棠. 轻微型肝性脑病的诊治研究进展. *实用医药杂志* 2007; 24: 364-366
- 50 乔秀玲. 双歧三联活菌治疗亚临床肝性脑病的临床研究. *临床消化杂志* 2010; 4: 105-106
- 51 赵海英, 王惠吉, 吕治, 许淑珍. 肝硬化患者肠道菌群的研究. *中华消化杂志* 2003; 23: 407-409
- 52 华静, 李继强, 曾民德, 张达荣, 董晓旭, 陈成伟, 陈燕熙. 双歧三联活菌对肝硬化患者肠道菌群的调节作用及其对内毒素血症的影响. *中华消化杂志* 2000; 20: 136-138
- 53 Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001; 292: 1115-1118

编辑 张姗姗 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

● 消息 ●

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (编辑部主任: 李军亮 2011-01-01)