

冰帽参与治愈显著肝性脑病后患者认知功能的评价

张玉波, 刘振坤, 陈立敏, 袁亚松, 纪志伟, 李佳桂

张玉波, 刘振坤, 纪志伟, 涿州市医院急诊科 河北省涿州市 072750

陈立敏, 涿州市医院消化科 河北省涿州市 072750

袁亚松, 李佳桂, 涿州市医院重症监护室 河北省涿州市 072750

张玉波, 主治医师, 主要从事肝硬化和胰腺炎的研究.

作者贡献分布: 本课题由张玉波设计并撰写论文; 刘振坤与陈立敏进行数据分析; 由张玉波、刘振坤、陈立敏、袁亚松、纪志伟及李佳桂共同收集资料完成.

通讯作者: 张玉波, 主治医师, 072750, 河北省涿州市范阳西路129号, 河北省涿州市医院急诊科. qaz301214@126.com
电话: 0312-5521022

收稿日期: 2013-11-22 修回日期: 2013-12-13

接受日期: 2013-12-19 在线出版日期: 2014-02-18

Assessment of cognitive function of patients after resolution of overt hepatic encephalopathy with ice cap participated treatment

Yu-Bo Zhang, Zhen-Kun Liu, Li-Min Chen,
Ya-Song Yuan, Zhi-Wei Ji, Jia-Gui Li

Yu-Bo Zhang, Zhen-Kun Liu, Zhi-Wei Ji, Department of Emergency Medicine, Zhuozhou City Hospital, Zhuozhou 072750, Hebei Province, China

Li-Min Chen, Department of Gastroenterology, Zhuozhou City Hospital, Zhuozhou 072750, Hebei Province, China

Ya-Song Yuan, Jia-Gui Li, Intensive Care Unit, Zhuozhou City Hospital, Zhuozhou 072750, Hebei Province, China

Correspondence to: Yu-Bo Zhang, Attending Physician, Department of Emergency Medicine, Zhuozhou City Hospital, 129 Fanyang West Road, Zhuozhou 072750, Hebei Province, China. qaz301214@126.com
Received: 2013-11-22 Revised: 2013-12-13
Accepted: 2013-12-19 Published online: 2014-02-18

Abstract

AIM: To assess the cognitive function of patients after resolution of overt hepatic encephalopathy with ice cap participated treatment.

METHODS: Ninety patients diagnosed with grade 4 type C overt hepatic encephalopathy were randomly divided into 3 groups, a control group ($n = 30$) undergoing conventional treatment + lactulose enema, a trial group ($n = 30$) undergoing conventional treatment + ice cap, and another trial group ($n = 30$) undergoing conventional treatment + ice cap + lactulose

enema. After the above treatments, 87 patients were back to consciousness, and one week later, these patients (including 28 patients in the control group, 29 patients in the first trial group, and 30 patients in the another trial group) were evaluated for cognitive function by the number connection test-A (NCT-A), number connection test-B (NCT-B), and inhibitory control test (ICT).

RESULTS: The times needed for both NCT-A and NCT-B were shortened in the two trial groups compared with the control group (NCT-A: $42.00 \text{ s} \pm 7.91 \text{ s}$, $39.20 \text{ s} \pm 9.95 \text{ s}$ vs $46.61 \text{ s} \pm 10.55 \text{ s}$; NCT-B: $114.48 \text{ s} \pm 27.05 \text{ s}$, $100.30 \text{ s} \pm 31.32 \text{ s}$ vs $120.68 \text{ s} \pm 28.68 \text{ s}$), but a significant difference was observed only between the second trial group and control group ($P = 0.004$, 0.009). In the inhibitory control test, after 6 similar 2-min runs, the lures were reduced in both trial groups compared with the control group (9.45 ± 3.95 , 7.43 ± 4.02 vs 11.18 ± 4.39), but a significant difference was observed only between the second trial group and control group ($P = 0.001$). The correct target response rate was higher in both trial groups than in the control group ($92.34\% \pm 4.90\%$, $93.24\% \pm 3.31\%$ vs $95.20\% \pm 3.52\%$), and a significant difference was observed only between the second trial group and control group ($P = 0.007$). The reduction for lure response may serve as a measure of learning improvement. In this study, the lure responses during runs 4-6 in the three groups were all less than those during runs 1-3, although the reduction was not statistically significant ($P \geq 0.05$).

CONCLUSION: Ice cap can help to treat cognitive impairment in patients with overt hepatic encephalopathy whose consciousness had been recovered.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Hepatic encephalopathy; Ice cap; Cognitive testing; Inhibitory control test

Zhang YB, Liu ZK, Chen LM, Yuan YS, Ji ZW, Li JG. Assessment of cognitive function of patients after

■背景资料

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是肝功能严重障碍和/或门体分流术后患者发生的以代谢紊乱为基础,神经、精神症状为主要表现的综合征,表现为认知功能障碍、行为异常、甚至昏迷、死亡,预后差,经积极治疗,患者神志恢复后,仍有心理智能障碍并逐渐进展恶化,严重影响患者的生活质量. HE发病机制尚不明确,普遍认为在高血氨症、炎症反应等因素的共同作用下,导致脑星状胶质细胞肿胀,进而引起脑水肿、颅内高压. 目前以降低血氨、抗炎对症治疗为主,而治疗性低温可直接减轻脑水肿、降低颅内压,改善机体炎症状态,综合保护脑功能,已应用于心肺复苏术后、缺血缺氧性脑病、急性肝衰竭的治疗,并取得了较好疗效,本文发现冰帽参与的综合治疗昏迷HE患者神志恢复后,亦有助于保护患者的认知功能.

■同行评议者

陈积圣, 教授, 中山大学孙逸仙纪念医院肝胆外科

■研究前沿

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)的发病机制、诊断、改善认知功能的治疗方法是目前研究的热点、难点、重点。探索简便的诊断轻微型HE的方法以及有效的改善认知功能的治疗手段是亟待解决的问题。

resolution of overt hepatic encephalopathy with ice cap participated treatment. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(5): 679-684 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/679.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i5.679>

摘要

目的: 评估冰帽参与治愈显著肝性脑病后对患者认知功能的影响。

方法: 90例C型显著肝性脑病(依据West Haven标准分级为4级)患者, 随机分为3组接受如下治疗, 对照组(30例): 常规治疗+乳果糖灌肠; 试验1组(30例): 常规治疗+冰帽; 试验2组(30例): 常规治疗+冰帽+乳果糖灌肠。经治疗, 87例患者神志恢复正常(简易智能量表评分大于25分为诊断标准), 并在神志恢复正常后1 wk, 进入本研究(其中对照组28例; 试验1组29例; 试验2组30例)进行心理智能评估: 数字连接试验A、数字连接试验B、抑制控制试验。

结果: 数字连接试验A评估中, 与对照组($46.61 \text{ s} \pm 10.55 \text{ s}$)比较, 试验1、2组完成数字连接试验A所需时间均有缩短($42.00 \text{ s} \pm 7.91 \text{ s}$ 、 $39.20 \text{ s} \pm 9.95 \text{ s}$), 但仅试验2组与对照组的差异有统计学意义($P = 0.004 < 0.05$)。数字连接试验B评估中, 与对照组($120.68 \text{ s} \pm 28.68 \text{ s}$)比较, 试验1、2组完成数字连接试验B所需时间均有缩短($114.48 \text{ s} \pm 27.05 \text{ s}$ 、 $100.30 \text{ s} \pm 31.32 \text{ s}$), 但仅试验2组与对照的差异有统计学意义($P = 0.009 < 0.05$)。抑制控制试验6轮整体评估中, 与对照组($11.18 \text{ 次} \pm 4.39 \text{ 次}$)比较, 试验1、2组诱饵应答次数均有减少($9.45 \text{ 次} \pm 3.95 \text{ 次}$ 、 $7.43 \text{ 次} \pm 4.02 \text{ 次}$), 但仅试验2组与对照组的差异有统计学意义($P = 0.001 < 0.05$)。而试验1、2组与对照组相比, 靶标应答正确率均有提高($92.34\% \pm 4.90\%$ 、 $93.24\% \pm 3.31\%$ 、 $95.20\% \pm 3.52\%$), 但仅试验2组与对照组的差异有统计学意义($P = 0.007 < 0.05$)。第4-6轮诱饵应答次数较第1-3轮减少提示学习能力的改善, 在本次研究中, 3组患者第4-6轮的诱饵应答次数均较第1-3轮少, 但 $P \geq 0.05$, 差异无统计学意义。

结论: 冰帽可有助于改善显著性肝性脑病患者意识恢复后的认知功能缺损。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝性脑病; 冰帽; 认知功能检测; 抑制控制试验

核心提示: 在综合治疗的基础上, 应用冰帽治疗

显著肝性脑病(overt hepatic encephalopathy, OHE)有利于缩短患者完成数字连接试验A/B所需的时间, 提高患者抑制控制试验中靶标应答率, 减少诱饵应答次数, 提示冰帽可有助于改善OHE患者意识恢复后的认知功能缺损。

张玉波, 刘振坤, 陈立敏, 袁亚松, 纪志伟, 李佳桂. 冰帽参与治愈显著肝性脑病患者认知功能的评价. 世界华人消化杂志 2014; 22(5): 679-684 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/679.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i5.679>

0 引言

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是临床上常见的一种以代谢紊乱为基础的神志异常综合征, 是严重肝病常见的并发症及死亡原因之一。患者可出现不同程度的智力、定向力、情感、行为、精细运动、意识等改变。根据临床症状的轻重分为轻微HE(minimal hepatic encephalopathy, MHE)和显著HE(overt hepatic encephalopathy, OHE)。因发病机制尚不明确, 目前以综合治疗为主, 目的是缓解病情, 及早恢复患者神志, 改善预后, 现有一线治疗为降低血氨药物乳果糖、利福昔明, 当OHE患者意识恢复后, 仍有认知功能缺损, 表现为心理智能障碍, 即MHE, 且认知功能缺损持续存在, 并随着MHE进展为OHE而进行性加重, 反复发作OHE, 最终导致患者明显智力、意识障碍甚至死亡。我们先前的研究证实局部治疗性低温即冰帽可通过减少血氨的产生及颅内转运、减少脑代谢、减轻脑水肿, 保护神经细胞, 缩短HE患者的昏迷时间。冰帽是否有利于改善HE患者的认知功能? 本文通过心理智能测试即传统笔试和计算机心理测试, 评价冰帽治疗OHE患者神志恢复后认知功能状况, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2010-09/2013-09在我院消化内科、感染科、急诊科、重症监护室收治的90例患者, 入选标准: 慢性肝炎肝硬化失代偿期的住院患者, 诊断为HE, 即C型HE^[1]。采用West Haven标准对HE严重程度进行分级, 昏迷的4级患者入选^[2]。排除标准: (1)其他疾病所致昏迷患者如低血糖、高血糖高渗性昏迷、肺性脑病、尿毒症、脑血管疾病等; (2)近4 wk内服用影响神经功能药物(如镇静剂、麻醉剂等)者; (3)酒精依赖尚未戒酒者、药物依赖者; (4)伴随严重心、

肺、肾疾病者及严重糖尿病者; (5) 颅脑外伤及颅脑手术史者; (6) 肝硬化合并原发性肝癌或合并其他恶性肿瘤者; (7) 本次发病前已经使用降氨药物、支链氨基酸等治疗者; (8) 孕妇、哺乳期妇女。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 90例患者随机分为3组, 对照组30例, 试验1组30例, 试验2组30例, 均予常规治疗: 去除诱因、限制经胃肠道蛋白摄入、纠正水电解质紊乱、抗感染、输白蛋白、输血浆、保肝(门冬氨酸鸟氨酸)。对照组加用乳果糖灌肠, 试验1组加用冰帽, 试验2组加用冰帽联合乳果糖灌肠。经治疗, 死亡3例, 神志恢复87例[简易智能量表(the mini-mental status examination, MMSE), 评分>25分为诊断标准]^[3], 87例患者均愿意参加心理智能评估。

1.2.2 评估项目: (1) 数字连接试验A(number connection test-A, NCT-A): 以计时方式测定患者连线1-25个数字点的时间, 评估患者心理运动的速度, 所需时间越长, 成绩越差; (2) 数字连接试验B(number connection test-B, NCT-B): 以计时方式测定患者连线数字与对应字母的时间, 评估患者心理运动速度, 注意力的定势转移与分配能力。同NCT-A, 完成试验时间越长, 成绩越差; (3) 抑制控制试验(inhibitory control test, ICT): 是应用计算机软件(下载自<http://www.hecme.tv>)测试受试对象的注意力及应答抑制能力。该试验包括练习和测试两部分: 电脑屏幕上每隔500 ms出现一个字母(A-Z任意一个), 其中散在X和Y, 在练习的前半段时间内, 要求受试者每看到X或Y后即按下空格键, 以建立起对X或Y的优先应答, 后半段时间里, 要求受试者仅对X和Y交替出现时按空格键即靶标应答, 而对X后跟X或Y后跟Y时不按任何键即抑制诱饵应答。练习完毕后进入测试部分, 分为六轮, 每轮持续约2 min, 共约15 min, 各轮中间允许受试者休息1 min, 全部测试共计40个诱饵, 212个靶标, 以1728个随机字母将诱饵(lures)或靶标(targets)分隔开, 测试完毕后, 软件自动计算诱饵应答出现的次数(以mean±SD表示)及靶标应答正确率(以%表示), 主要测试患者的警觉性、持续注意能力、反应能力及工作记忆。诱饵应答次数越低, 靶标应答率越高, 提示患者心理智能状态越好; (4) ICT前三轮及后三轮诱饵应答次数, 这两部分测试内容是一致的, 而后三轮诱饵应答的次数减少, 即成绩的提高, 提示受试者的学习能力改善, 可有

助于评估HE患者的学习能力。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行统计分析, 上述评估项目均可以计量资料(mean±SD)表示, 3组间数据比较行多样本均数比较的方差分析, 组内数据行独立样本t检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般临床资料 经治疗后, OHE发病诱因均有效消除, 不存在消化系出血、感染、电解质紊乱、便秘、腹泻等。87例患者一般临床资料: 对照组28例, 男22例, 女6例; 年龄47.8岁±8.2岁; 乙型肝炎肝硬化21例, 丙肝肝硬化3例, 酒精性肝硬化4例, 文化程度: 小学12例, 中学16例; 试验1组29例, 男24例, 女5例; 年龄49.3岁±8.2岁; 乙型肝炎肝硬化20例, 丙肝肝硬化5例, 酒精性肝硬化4例, 文化程度: 小学13例, 中学16例; 试验2组30例, 男21例, 女9例; 年龄51.2岁±8.1岁; 乙型肝炎肝硬化23例, 丙肝肝硬化4例, 酒精性肝硬化3例, 文化程度: 小学13例, 中学17例。各组患者肝功能Child-Pugh分级均为C级。

2.2 数字连接试验A评估 与对照组(46.61 s±10.55 s)比较, 试验1、2组NCT-A所需时间均有缩短(分别为42.00 s±7.91 s, 39.20 s±9.95 s), 但仅试验2组与对照组的差异有统计学意义($P=0.004<0.05$)。试验2组优于试验1组, 但差异无统计学意义($P=0.262$)。提示冰帽+乳果糖可缩短HE患者NCT-A完成时间, 改善患者的心理运动速度(表1)。

2.3 数字连接试验B评估 与对照组(120.68 s±28.68 s)比较, 试验1、2组NCT-B所需时间均有缩短(分别为114.48 s±27.05 s, 100.30 s±31.32 s), 但仅试验2组与对照组的差异有统计学意义($P=0.009<0.05$)。试验2组优于试验1组, 但差异无统计学意义($P=0.065$)。提示冰帽+乳果糖可缩短患者NCT-B完成时间, 改善患者心理运动速度, 提高注意力的定势转移与分配能力(表1)。

2.4 抑制控制试验6轮整体评估 与对照组(11.18次±4.39次)比较, 试验1、2组诱饵应答次数均有减少(分别为9.45次±3.95次, 7.43次±4.02次), 但仅试验2组与对照组的差异有统计学意义($P=0.001<0.05$)。而试验1、2组与对照组相比, 靶标应答正确率均有提高(分别为92.34%±4.90%、93.24%±3.31%、95.20%±3.52%), 但仅试验2组与对照组的差异有统计学意义($P=0.007<0.05$)。提示冰帽+乳果糖有利于改善患者

■ 相关报道

以往研究认为当显著肝性脑病(overt hepatic encephalopathy, OHE)患者的临床症状和体征消失后, 即表明患者的神经功能异常已完全纠正, 但Bajaj等经过一系列心理智能测验发现这些患者的认知功能缺损不能完全逆转, Chen等应用结构和功能性磁共振扫描亦证实了这个观点。治疗性低温具有脑保护作用, 已应用于急性肝衰竭、缺血缺氧性脑病的治理。

■创新盘点

本研究针对肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)主要发病病理脑水肿,脑代谢异常,在原有治疗基础上加用冰帽治疗的方法,首次应用随机对照试验研究冰帽应用于慢性肝病所致的HE,并通过心理智能测试评价患者的认知功能,从而得出治疗性低温有助于改善显著肝性脑病(overt hepatic encephalopathy, OHE)患者意识恢复后的认知功能缺损。

表 1 3组OHE患者经治疗神志恢复后心理智能测试结果

项目	对照组	试验1组	试验2组	试验1组与对照组比较 P 值	试验2组与对照组比较 P 值	试验1组与试验2组比较 P 值
n	28	29	30			
NCT-A(s)	46.61 ± 10.55	42.00 ± 7.91	39.20 ± 9.95	0.072	0.004	0.262
NCT-B(s)	120.68 ± 28.68	114.48 ± 27.05	100.30 ± 31.32	0.424	0.009	0.065
ICT诱饵 应答次数	11.18 ± 4.39	9.45 ± 3.95	7.43 ± 4.02	0.117	0.001	0.064
ICT靶标应答率(%)	92.34 ± 4.90	93.24 ± 3.31	95.20 ± 3.52	0.383	0.007	0.061

表 2 分段评估3组患者在ICT中诱饵应答的次数(次)

项目	对照组	试验1组	试验2组
n	28	29	30
前三轮	8.64 ± 0.78	8.24 ± 0.99	7.97 ± 1.16
后三轮	7.39 ± 0.83	6.55 ± 1.35	5.20 ± 1.56
F 值	0.278	3.906	4.02
P 值	0.600	0.053	0.05

反应能力、抑制控制力、注意力及工作记忆力(表1)。

2.5 抑制控制试验分段评估 各组后三轮与前三轮诱饵应答次数均有所减少(表2),但 $P \geq 0.05$,差异无统计学意义。尚不能认为冰帽+乳果糖有助于改善OHE患者神志恢复后的学习能力。

3 讨论

HE是肝功能严重障碍和/或门体分流术后患者发生的以代谢紊乱为基础,神经、精神症状为主要表现的综合征。约30%-80%的肝硬化患者会发生不同程度的HE,除非及早行肝移植治疗,否则随着病程延长,出现HE后患者1年存活率42%,3年存活率仅23%^[4]。

HE发病的确切分子机制还不清楚,普遍认为在高血氨症、炎症反应等因素的共同作用下,导致脑星状胶质细胞肿胀,进而引起脑水肿、颅内高压,神经细胞功能受损。不论HE严重程度如何,均存在一定程度的脑水肿^[5]。目前治疗HE尚无特效治疗方法,综合的治疗方案主要是:(1)护肝,营养支持;(2)发现并消除其他并存的导致脑病的原因;(3)发现并治疗导致HE的诱发因素;(4)经验性药物治疗,主要包括:减少肠道内氨及其他毒素的产生与吸收:如乳果糖、利福昔明;降氨药物:如门冬氨酸鸟氨酸;乳果糖可酸化肠道减少氨的产生和吸收,并有缓泻作用,利于肠道内氨及毒素的排泄,从而改善HE^[6]。但

乳果糖有腹胀、腹部痉挛性疼痛等不良反应,部分患者不耐受。利福昔明为广谱强效的不可吸收性抗生素,对肠道细菌生长具有抑制作用,减轻炎症反应,从而治疗并预防HE的发作^[7],应用前景好,但价格昂贵,国内尚未普及应用。门冬氨酸鸟氨酸可通过鸟氨酸循环,将血氨转化为尿素经肾代谢从体内排出,价格亦较贵,且疗效尚未肯定,不是一线用药。上述疗法均未直接改善HE的脑水肿、颅内高压的病理改变,且经内科合理治疗^[8]、甚至肝移植后^[9],OHE患者神志虽可基本恢复,但患者的心理智能即认知功能缺损不能完全逆转,Chen等^[10]应用结构和功能性磁共振扫描证实尽管在治疗OHE后神志精神明显好转,但脑功能受损确实存在。部分患者可经神经心理测试发现异常,仍可诊断为MHE,23%-30%MHE发展为OHE^[11],且MHE会逐渐加重发展为OHE,即认知功能障碍会有累积效应。导致OHE患者认知功能缺损且持续存在的机制目前尚不明确,可能是氨毒性未完全清除,其他毒性物质锰金属、炎症因子、硫醇蓄积颅内^[12],尸检结果及动物实验发现在海马、额皮质中,神经递质如神经类固醇、单胺、阿片样物质的发生一系列改变,均参与OHE的发病经过^[13]。

治疗性低温(32 °C-35 °C)是一种切实有效的脑保护治疗措施,现已应用于急性肝衰竭^[14]、缺血缺氧性脑病^[15]和严重颅脑外伤^[16]等疾病的治疗中,取得了较好效果。低温起效的机制是多重性的,他能在多个水平抑制导致脑损伤的级联反应,抑制氧化自由基和硝化自由基的产生,减少细胞外谷氨酰胺的生成,减慢蛋白质的代谢和血氨的生成,而起到明确的神经保护作用^[17]。对于急性肝衰竭,治疗性低温可保护血脑屏障,减少血氨的产生及颅内转运、减少颅内乳酸的产生、抑制星状胶质细胞水肿及致炎因子的产生,从而减轻脑水肿,改善神志^[18]。冰帽是最简单的一种选择性脑低温方法,可减缓脑代谢,减轻

脑水肿,降低颅内压,利于颅脑损伤及缺血性脑血管患者神智功能的恢复.研究表明颅内温度降低1℃,可使颅内代谢减少6%,其机制是限制氧耗和糖的消耗,减少能量耗竭的风险,预防钠泵衰竭,阻止钙离子内流,从而降低脑细胞死亡的风险.其亚细胞机制目前认为是减少兴奋性神经递质释放、自由基的生成,减少持续电除极,抑制炎症因子和凋亡路径,从而稳定血脑屏障,减轻脑水肿,恢复颅内压^[19,20].而研究认为延长低温治疗时间,可有助于改善神经功能^[21].

根据HE的发病机制、病理以及冰帽发挥疗效的机制,我们经随机对照研究证实冰帽可用于治疗4级C型HE,应用冰帽后试验组患者颅内温度降至34℃-35℃,躯体温度降至35℃-36℃,并稳定维持在该水平,而对照组温度在36℃-38℃之间,与对照组相比,试验组患者神志恢复时间缩短2-5 h,体温降低1℃-3℃,治疗前后血氨降低幅度增加,且体温降低程度越大,神志恢复越早.

本研究各组患者神志恢复后1 wk,我们对87例患者进行MMSE评分均高于25分,提示HE临床治愈.通过纸笔测试及计算机测试来评价患者的认知功能,与对照组及试验1组相比,试验2组患者完成NCT-A/B的时间均明显缩短,提示冰帽联合乳果糖治疗,有助于提高患者的心理运动速度,改善患者注意力的定势转移与分配能力.试验2组较对照组及试验1组相比,ICT中,诱饵应答次数减少,靶标应答正确率提高,差异有统计学意义,提示冰帽+乳果糖治疗有利于改善患者反应能力、抑制控制力、注意力及工作记忆力.上述结果表明在综合治疗的基础上,冰帽有助于减轻或延缓HE患者的神经认知功能减退.研究表明ICT中后三轮诱饵应答次数较前三轮减少即提示学习能力及工作记忆改善^[22],但我们进一步分析发现三组患者在ICT时,后三轮诱饵应答次数较前三轮相比虽有减少,但差异无统计学意义,提示发生OHE的患者学习能力受损,故从单一神经心理测试即ICT结果来看,可以认为认知能力在患者神志恢复后未完全改善,与Bajaj的研究结果^[22]一致.但本研究发现试验1及2组后三轮诱饵应答低于前三轮,*P*值几乎接近0.05,考虑学习能力是有所提高的,分析原因:(1)样本量小,未能完全体现总体数据,今后可逐渐增加样本量以获得更准确性的结论;(2)评估时间短,本研究为经治疗神志恢复后1 wk所得数据,可通过长期随访,评估患者的心理智能状

况;(3)组合冰帽治疗HE确实有促醒、保护脑功能的作用.既往研究表明乳果糖、利福昔明单用或两者合用未能完全恢复OHE的认知功能^[23],并不能否定还存在其他方法,冰帽+乳果糖/利福昔明或者冰帽+乳果糖+门冬氨酸鸟氨酸可能是一种选择,随着对HE发病机制认识的深入,治疗HE的方法也将逐渐成熟、有效.

4 参考文献

- 1 肝性脑病诊断治疗专家委员会,成军,段芳龄,范建高,范小玲,郭利民,郭明洲,韩涛,刘景院,马雄,沈薇,施光峰,王宪波,乌云,谢雯,谢尧,邢卉春,袁平戈,杨永平,张福奎.肝性脑病诊断治疗专家共识.中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2009; 3: 449-473
- 2 Eugene R. Schiff, Willis C. Maddrey, Michael F. Sorrell. Schiff's diseases of the liver. 11th ed. A John Wiley & Sons: Ltd., 2011: 424
- 3 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198 [PMID: 1202204 DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6]
- 4 Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cierera I, Reggiardo V, Rodés J. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30: 890-895 [PMID: 10365817]
- 5 Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 515-525 [PMID: 20703237 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.116]
- 6 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 [PMID: 22606978 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07186.x]
- 7 Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 1071-1081 [PMID: 20335583 DOI: 10.1056/NEJMoa0907893]
- 8 Mullen KD, Prakash RK. Management of covert hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 91-93 [PMID: 22321467 DOI: 10.1016/j.cld.2011.12.006]
- 9 Sotil EU, Gottstein J, Ayala E, Randolph C, Blei AT. Impact of preoperative overt hepatic encephalopathy on neurocognitive function after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009; 15: 184-192 [PMID: 19177446 DOI: 10.1002/lt.21593]
- 10 Chen HJ, Zhu XQ, Shu H, Yang M, Zhang Y, Ding J, Wang Y, Teng GJ. Structural and functional cerebral impairments in cirrhotic patients with a history of overt hepatic encephalopathy. *Eur J Radiol* 2012; 81: 2463-2469 [PMID: 22056487 DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.10.008]
- 11 Huang E, Esrailian E, Spiegel BM. The cost-effectiveness and budget impact of competing therapies in hepatic encephalopathy - a decision analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1147-1161 [PMID: 17894657]
- 12 Shawcross DL, Wright G, Olde Damink SW, Jalan

■应用要点

本研究以简单易行、便于基层医疗机构或家庭应用的方式即冰帽治疗HE,并通过笔试联合计算机测试评估患者的心理智能,提示对发病患者及早施行低温治疗,有助于缩短病程,减少认知功能的缺损,即减少医疗费用,又有助于提高患者生活质量、延长生存周期.

■同行评价

肝性脑病为严重肝病的常见并发症及死因,即使患者意识恢复,但仍有认知功能障碍。研究者在前期研究局部治疗性低温可治疗肝性脑病基础上进一步研究冰帽能否改善其认知功能,有一定临床治疗指导意义。

- R. Role of ammonia and inflammation in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2007; 22: 125-138 [PMID: 17260161]
- 13 Ahboucha S, Layrargues GP, Mamer O, Butterworth RF. Increased brain concentrations of a neuroinhibitory steroid in human hepatic encephalopathy. *Ann Neurol* 2005; 58: 169-170 [PMID: 15984019]
- 14 Vaquero J. Therapeutic hypothermia in the management of acute liver failure. *Neurochem Int* 2012; 60: 723-735 [PMID: 21963992 DOI: 10.1016/j.neuint.2011.09.006]
- 15 De Georgia MA, Krieger DW, Abou-Chebl A, Devlin TG, Jauss M, Davis SM, Koroshetz WJ, Rordorf G, Warach S. Cooling for Acute Ischemic Brain Damage (COOL AID): a feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology* 2004; 63: 312-317 [PMID: 15277626]
- 16 Clifton GL, Valadka A, Zygun D, Coffey CS, Drever P, Fourwinds S, Janis LS, Wilde E, Taylor P, Harshman K, Conley A, Puccio A, Levin HS, McCauley SR, Bucholz RD, Smith KR, Schmidt JH, Scott JN, Yonas H, Okonkwo DO. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2011; 10: 131-139 [PMID: 21169065 DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70300-8]
- 17 González-Ibarra FP, Varon J, López-Meza EG. Therapeutic hypothermia: critical review of the molecular mechanisms of action. *Front Neurol* 2011; 2: 4 [PMID: 21331282 DOI: 10.3389/fneur.2011.00004]
- 18 Mpabanzi L, Jalan R. Neurological complications of acute liver failure: pathophysiological basis of current management and emerging therapies. *Neurochem Int* 2012; 60: 736-742 [PMID: 22100567 DOI: 10.1016/j.neuint.2011.10.014]
- 19 Feng JF, Zhang KM, Jiang JY, Gao GY, Fu X, Liang YM. Effect of therapeutic mild hypothermia on the genomics of the hippocampus after moderate traumatic brain injury in rats. *Neurosurgery* 2010; 67: 730-742 [PMID: 20651628 DOI: 10.1227/01.NEU.0000378023.81727.6E]
- 20 Truettner JS, Alonso OF, Bramlett HM, Dietrich WD. Therapeutic hypothermia alters microRNA responses to traumatic brain injury in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31: 1897-1907 [PMID: 21505482 DOI: 10.1038/jcbfm.2011.33]
- 21 Wang H, Olivero W, Lanzino G, Elkins W, Rose J, Honings D, Rodde M, Burnham J, Wang D. Rapid and selective cerebral hypothermia achieved using a cooling helmet. *J Neurosurg* 2004; 100: 272-277 [PMID: 15086235]
- 22 Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Topaz A, Saeian K, Hafeezullah M, Bell DE, Sterling RK, Stravitz RT, Luketic V, White MB, Sanyal AJ. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010; 138: 2332-2340 [PMID: 20178797 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.02.015]
- 23 Neff GW, Frederick RT. Assessing treatment patterns in patients with overt hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2012; 56(Suppl S1): 945A

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静

