

· 共识与指南 ·

中国隐匿性肝性脑病临床诊治专家共识意见^{*#&}

中华医学会消化病学分会肝胆疾病学组

摘要 隐匿性肝性脑病(CHE)是肝性脑病的重要类型。有别于显性肝性脑病(OHE),CHE患者无定向力障碍、扑翼样震颤等明显临床表现,但存在神经心理学和(或)神经生理学异常,部分患者可出现轻微认知障碍、欣快或焦虑,注意力和计算能力下降。CHE不仅易进展为OHE,还严重影响患者的驾驶能力、精细操作能力和健康相关生活质量,增加意外伤害风险,加重家庭和社会负担,缩短肝硬化患者的生存期。为进一步提高对CHE的认识,规范CHE的诊治,中华医学会消化病学分会组织国内相关领域专家,参考近期国内外相关指南和共识,总结近年来相关领域的研究成果,结合我国实际情况,制定本共识意见。本共识意见就CHE的定义、流行病学、病因、诱因和发病机制、临床表现、诊断和治疗,以及预后和慢病管理形成19项陈述条款,以期规范国内CHE的诊治提供指导。

关键词 隐匿性肝性脑病; 诊断; 治疗; 共识

Chinese Consensus on Clinical Diagnosis and Management of Covert Hepatic Encephalopathy Hepatobiliary Disease Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association

Correspondence to: XIE Weifen, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Shanghai Changzheng Hospital), Shanghai (200003), Email: weifenxie@medmail.com.cn; TANG Chengwei, Department of Gastroenterology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu (610041), Email: sheqcdmed@163.com; LIU Yulan, Department of Gastroenterology, Peking University People's Hospital, Beijing (100044), Email: liuyulan@pkuph.edu.cn; WANG Jiyao, Department of Gastroenterology and Hepatology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai (200032), Email: wang.jiyao@zs-hospital.sh.cn

Abstract Covert hepatic encephalopathy (CHE) is one of the important entities of hepatic encephalopathy. In contrast to patients with overt hepatic encephalopathy (OHE), patients with CHE have no readily identifiable clinical symptoms and signs such as disorientation and asterixis, but have neurocognitive abnormalities detected by neuro-psychological and/or neurophysiological tests. Some patients may experience mild cognitive impairment, euphoria or anxiety, decreased attention and calculation abilities. CHE is not only prone to develop into OHE, but also has harmful impacts on driving fitness and fine operation ability, impairs the health-related quality of life, and increases the risk of accidents, resulting in worse financial status and a heavy burden to the family and society and the reduction of the survival of cirrhotic patients. To further deepen the understanding of CHE and standardize its clinical diagnosis and treatment, the Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association organized experts to formulate a consensus based on the updated relevant guidelines, experts' consensus, research advance, and clinical practice in China. This consensus contains 19 statements on the definition, epidemiology, etiology, precipitating factors, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment, prognosis, and chronic disease management of CHE. It may provide the best available evidence to guide clinical practice in the diagnosis and management of patients with CHE.

Key words Covert Hepatic Encephalopathy; Diagnosis; Therapy; Consensus

肝性脑病(hepatic encephalopathy)是急慢性肝

病,尤其是肝硬化患者常见的并发症。人类很早就开始认识并描述肝病患者的脑功能障碍,但直至20世纪50年代,Fazekas等^[1]才首次采用肝性脑病一词描述这种疾病状态。进入21世纪后,全球各相关学会先后发布了多部肝性脑病相关诊疗指南和共识,以规范肝性脑病的研究和临床诊治^[2-10]。1978年,Rikkers等^[11]首次提出亚临床肝性脑病(subclinical hepatic encephalopathy, SHE)的概念;此后,轻微肝

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2023.12.004

*原文刊载于《中华消化杂志》,经中华医学会和《中华消化杂志》编辑部授权转载

#基金项目:国家重点研发计划(2023YFC2507500)

&本文通信作者:谢渭芬,海军军医大学第二附属医院(上海长征医院)消化内科(200003),Email: weifenxie@medmail.com.cn;唐承薇,四川大学华西医院消化内科(610041),Email: sheqcdmed@163.com;刘玉兰,北京大学人民医院消化内科(100044),Email: liuyulan@pkuph.edu.cn;王吉耀,复旦大学附属中山医院消化内科(200032),Email: wang.jiyao@zs-hospital.sh.cn

性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)、早期肝性脑病(early hepatic encephalopathy, EHE)、潜在肝性脑病(latent hepatic encephalopathy, LHE)等概念都曾被用于描述肝病患者无明显精神、神经异常表现,但存在神经心理学和(或)神经生理学测试异常的状态^[12-13]。2001年美国胃肠病学院(American College of Gastroenterology)实践标准委员会发布的《肝性脑病指南》^[2]和2002年世界胃肠病学大会肝性脑病工作小组发布的《肝性脑病的定义、命名、诊断和定量分析》^[3]定义了MHE的概念并被临床采用。临床实践中精确诊断MHE可操作性差,因此迄今仅印度国家肝病研究学会(Indian National Association for Study of the Liver)发布过针对MHE的诊治共识意见^[14]。2011年,国际肝性脑病和氮代谢学会(International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism, ISHEN)发布肝硬化神经认知功能损害谱(spectrum of neuro-cognitive impairment in cirrhosis, SONIC)分级标准,提出了更宽泛的隐匿性肝性脑病(covert hepatic encephalopathy, CHE)概念^[4],提高了肝性脑病临床分级的可操作性。近年来,欧洲肝病学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)、ISHEN以及意大利、法国发布的指南均推荐采用CHE命名^[5-6,8-10]。

2013年中华医学会消化病学分会和中华医学会肝病学会共同制定了《中国肝性脑病诊治共识意见(2013年,重庆)》^[15],2018年中华医学会肝病学会制定了《肝硬化肝性脑病诊疗指南》^[16],对规范我国肝性脑病的预防、诊断和治疗发挥了重要作用。近年来,国内外CHE相关研究取得较多进展,

但我国尚无针对CHE的指南和共识意见,尚未常规开展CHE筛查;多数医务人员对CHE认识不足,诊治不够规范。为进一步提高我国的CHE诊治水平,本次在上述指南和共识的基础上,结合我国实际情况,总结、补充近年国内外相关研究成果,制定《中国隐匿性肝性脑病临床诊治专家共识意见》,就CHE的定义、流行病学、病因、诱因和发病机制,临床表现(危害)、诊断和治疗,以及预后和慢病管理进行较为系统的阐述。由于近20年来的相关研究多基于MHE概念,故本共识列举的CHE相关循证医学证据包含基于MHE、SHE、EHE和LHE的研究结果。

本共识意见包含19项陈述,由中华医学会消化病学分会组织国内相关领域专家撰写草案。研讨会前由来自全国的消化病学专家对共识意见草案进行反复讨论和修改。会议期间首先听取撰写小组专家针对每项陈述的说明,在充分讨论后以无记名投票的形式通过本共识意见,根据牛津循证医学中心系统对陈述意见的证据水平进行分级(表1),并将推荐意见等级分为强推荐和弱推荐(表2)。在此基础上采用改良德尔菲法以无记名投票形式表决本共识意见,陈述的表决等级标准分为5级。A级:完全接受;B级:有某些保留意见的接受;C级:有较多保留意见的接受;D级:有一定保留意见的反对或拒绝;E级:完全反对或拒绝。每项陈述的投票意见为A或B级者占比>80%认为该项陈述达成共识并通过;如未达到通过要求,则全体成员再次讨论,如第2次投票仍未达到前述通过所要求,则当场修改后进行第3次投票,确定接受或放弃该陈述。

表1 基于牛津循证医学中心系统的证据水平分级

证据等级	标准	证据的简单模型
1级	治疗类问题:基于随机对照试验的系统综述(具有同质性);诊断类问题:进一步的研究不太可能改变该疗效评估结果的可信度 基于横断面研究的系统综述(具有同质性)	
2级	治疗类问题:单项随机对照试验或干预效应显著观察性研究;诊断类问题:进一步的研究不太可能改变该疗效评估结果的可信度 问题:单项横断面研究,队列研究	
3级	治疗类问题:非随机对照试验或队列研究;诊断类问题:对金标准检查应用不一致的非连续性研究(系统综述通常优于单项研究)	进一步的研究很可能改变该疗效评估结果的可信度,且可能改变疗效评估结果
4级	病例系列研究、病例对照研究或历史对照研究(系统综述通常优于单项研究)	进一步的研究很可能改变该疗效评估结果的可信度,且可能改变疗效评估结果
5级	专家意见(基于机制的推理)	任何疗效评估都是不确定的

表2 共识推荐等级定义

推荐等级	措辞	判断标准
强推荐	必须,应该,推荐;不应该,不推荐	证据质量,研究的一致性;风险-获益比,患者偏好;伦理义务,可行性
弱推荐(包括有条件推荐)	可以,可,建议;可能不会,不建议	

一、定义

【陈述1】肝性脑病是由急慢性肝衰竭、肝硬化和(或)各种门静脉-体循环分流(以下简称门体分流)引起的以代谢紊乱为基础、程度轻重不一的神经精神异常,建议根据患者基础肝脏疾病,以及肝性脑病的严重程度、持续时间和诱因对肝性脑病进行分类、分级。

证据等级:1级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:100%

依据基础肝脏疾病的类型,肝性脑病分为A、B、C三种类型。A型肝性脑病发生在急性肝衰竭的基础上;B型肝性脑病由门体分流所致,无明显基础肝脏疾病;C型肝性脑病发生在肝硬化的基础上,伴或不伴门体分流。根据症状持续时间,肝性脑病分为发作型、复发型(间隔时间≤6个月复发的肝性脑病)和持续型[行为改变持续存在,并伴有显性肝性脑病(overt hepatic encephalopathy, OHE)的间断发作]三类。根据有无诱因,肝性脑病分为诱发性(有诱因)和自发性(无明确诱因)^[2-3]。

肝性脑病临床表现多样,可出现从认知功能正常、意识清楚到认知行为异常、意识障碍直至昏迷的连续性症状谱^[2-10,15-16]。20世纪70年代,Conn等^[17]和Atterbury等^[18]通过改良Parsons-Smith等^[19]的肝性脑病分类方法,提出West-Haven分级标准,根据意识、智能和行为变化将肝病患者的神经精神异常分为0~4级(表3)。此后,West-Haven分级标准几经修改,并提出了操作定义,被多部国内外指南推荐,在临床实践中被广泛采用^[2-5]。

【陈述2】按照疾病严重程度,肝性脑病分为OHE和CHE。CHE包括MHE和West-Haven分级1级肝性脑病,患者存在神经心理学和(或)神经生理学异常,可无任何异常临床表现,或仅出现轻微认知障碍、欣快或焦虑、注意力和计算能力下降,但无定向力障碍和扑翼样震颤。

证据等级:1级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:100%

新修订的West-Haven肝性脑病分级标准将0级肝性脑病进一步划分为无肝性脑病和MHE。MHE指肝病患者没有可察觉的人格或行为异常变化,神经系统体征未见异常,但通过神经心理学和(或)神经生理学检测可发现异常的状态^[3,20-21]。MHE与1级肝性脑病的区分要点在于是否具有可察觉的轻微神经精神异常。然而,在临床实践中,1级肝性脑病患者的欣快、焦虑、注意力持续时间缩短、计算能力下降、轻微认知障碍等征象难以识别,故MHE与1级肝性脑病的界定具有较大的主观性,在实际操作中,两者区分非常困难^[4]。有鉴于此,2011年ISHEN发布的SONIC分级标准将肝性脑病分为CHE和OHE两大类。其中,MHE和West-Haven 1级肝性脑病统称为CHE,West-Haven 2~4级肝性脑病统称为OHE(表4)。

精神状态异常和扑翼样震颤是肝性脑病较为突出的特征性症状和体征,在精神状态异常方面,定向力障碍易于识别和定义,故SONIC分级标准对CHE进行了明确定义,即无定向力障碍、扑翼样震颤等肝性脑病典型临床表现,但存在神经心理学和(或)神经生理学异常。CHE患者可无症状或出现轻微认知障碍以及情绪改变、欣快或焦虑,注意力和计算能力下降等;部分患者可有轻度睡眠障碍,如失眠、睡眠倒错、深度睡眠时间异常等^[22]。需要注意的是,1级肝性脑病患者存在轻微认知功能障碍,其中大部分无扑翼样震颤,按SONIC分级标准属于CHE,但少数扑翼样震颤阳性的1级肝性脑病患者按SONIC分级标准属于OHE^[4]。

二、流行病学

【陈述3】肝硬化患者CHE患病率较高,与肝功能损害程度密切相关。

证据等级:2级;陈述同意率:96%

表3 新修订的肝性脑病West-Haven分级标准和操作定义

分级	分级标准	操作定义
0级	无可察觉的异常	无可察觉的异常
1级	轻微认知障碍、欣快或焦虑、注意力持续时间缩短、时间和空间定向力正常;相较于患者平时状态,出现一定程度的认知或行为加减法能力下降、睡眠节律改变	迟钝
2级	嗜睡或淡漠、时间定向力障碍、明显性格变化、行为失常、动作协调能力缺乏、扑翼样震颤	时间定向力异常:年、月、日、周中哪一天四项中,描述错误≥3项;出现其他明显的症状或体征
3级	昏睡到半昏迷、对刺激有反应、严重定向障碍、意识模糊、行为怪异	空间定向力异常:国家、省、市、地址四项中,描述错误≥3项;时间定向力异常:年、月、日、周中哪一天四项中,描述错误≥3项;出现其他明显的症状或体征
4级	昏迷	对疼痛刺激无反应

表4 肝性脑病肝硬化神经认知功能损害谱分级标准

West-Haven分级	神经系统症状、体征和神经心理学测试	肝硬化神经认知功能损害谱分级标准
0级		
无肝性脑病	无神经系统症状和体征,神经心理学测试未见异常	无
轻微肝性脑病	无神经精神症状,神经系统体征未见异常,但神经心理学测试异常	隐匿性肝性脑病
1级	轻度轻微认知障碍、欣快或焦虑、注意力和计算能力下降;扑翼样震颤未引出,神经心理学测试异常	隐匿性肝性脑病
	轻度轻微认知障碍、欣快或焦虑、注意力和计算能力下降;扑翼样震颤可引出,神经心理学测试异常	显性肝性脑病
2级	明显神经精神异常;扑翼样震颤易引出,无需进行神经心理学测试	显性肝性脑病
3级	明显神经精神异常;扑翼样震颤常无法引出,踝阵挛、肌张力增高、腱反射亢进,无需进行神经心理学测试	显性肝性脑病
4级	昏迷;肌张力增高或中枢神经系统阳性体征,无需进行神经心理学测试	显性肝性脑病

肝硬化患者CHE十分常见。国外报道肝硬化患者MHE和(或)CHE患病率为23%~85%,差异较大,可能与各研究纳入人群不同、诊断标准不一有关^[2-10,14,23-24]。2013年国内13个省市16家三级甲等医院对MHE患病率的调查显示,以数字连接试验(number connection test, NCT)-A和数字符号试验(digit-symbol test, DST)结果均异常为诊断标准,中国肝硬化住院患者的MHE患病率为39.9%,并与肝功能Child-Pugh分级密切相关,Child-Pugh A、B、C级肝硬化患者MHE患病率分别为24.8%、39.4%和56.1%^[25]。新近在全国16个中心开展的CHE患病率调查发现,以肝性脑病心理学评分(psychometric hepatic encephalopathy score, PHES)和斯特鲁普(Stroop)测试结果均异常为诊断标准,中国肝硬化患者的CHE患病率高达50.4%,Child-Pugh A、B、C级肝硬化患者CHE患病率分别为42.9%、55.3%和64.7%^[26]。

三、病因、诱因和发病机制

【陈述4】导致CHE发生的基础疾病与OHE类似,常见诱因包括消化道出血、感染、电解质紊乱、手术、便秘、使用镇静剂、阿片类镇痛药等。

证据等级:1级;陈述同意率:96%

CHE可发生于各种原因引起的急慢性肝衰竭、肝硬化或门体分流的基础之上。尽管不同病因导致的急慢性肝衰竭和(或)肝硬化患者出现神经精神异常的概率存在差异,即代谢相关脂肪性肝病、酒精性肝病和丙型肝炎患者更易出现认知、行为异常,但无法明确引起上述差异的原因是否与疾病本身直接导致神经系统炎症和中枢神经系统退行性变有关。因此,目前尚无证据表明肝病病因与CHE的发生相关^[12-14]。CHE的常见诱因也与OHE相似,

包括消化道出血、感染、过度脱水以及利尿、低钠血症、高钾血症、手术、麻醉、便秘、使用苯二氮草类镇静剂、阿片类镇痛药等^[13-14]。

CHE与肝功能受损程度显著相关,Child-Pugh评分是MHE和(或)CHE发生的独立危险因素^[27],而终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分>20分是既往无OHE病史的肝硬化患者发生MHE和(或)CHE的预测因子^[28]。在既往有OHE、腹水和胃食管静脉曲张的肝硬化患者中,MHE、CHE、SHE的患病率增高,其中既往OHE发作史是MHE和(或)CHE发生的独立危险因素^[25, 28-30]。多数研究表明,高龄患者发生MHE和(或)CHE的风险升高,但应特别注意排除其他合并疾病的干扰^[25,31]。经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)可诱发OHE,理论上亦可导致CHE患病风险升高,但目前尚无研究表明TIPS与CHE具有相关性,在未来临床工作中值得进一步探讨。近期研究关注了质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)对肝性脑病的影响,认为PPI可改变肠道微生态,导致氨和内毒素生成增加,诱发菌群移位和全身炎症反应,抑制微量元素吸收,增加低钠血症风险,从而诱发MHE、CHE、OHE^[14]。多项回顾性调查和病例对照研究发现PPI会增加肝性脑病发生风险^[32-34];一项对310例肝硬化患者平均随访14.1个月的前瞻性队列研究发现,PPI是肝硬化患者发生MHE的独立危险因素($OR=3.96, 95\% CI: 2.27\sim6.92, P<0.001$),与未使用PPI者相比,PPI还会增加OHE发生风险(25%对64%, $P<0.001$),并降低生存率(81%对41%, $P<0.001$)^[35]。我国PPI与CHE相关性的研究数据有限,鉴于PPI应用广泛,需进一步明确PPI长期使用对肝硬化患

者发生CHE的影响。

【陈述5】CHE是多因素共同作用的结果,发病机制复杂,其中以氨中毒最为重要。

证据等级:2级;陈述同意率:100%

与OHE相同,CHE的发病机制亦十分复杂,迄今为止形成了多种学说,目前仍以氨中毒最为重要。慢性肝病,特别是肝硬化患者氨的生成、吸收和代谢均出现异常。肠道菌群失调导致产氨量增加,肠道通透性升高以及并存的碱性环境导致经门静脉吸收的氨增加。肝功能不全时,肝脏对毒性物质的清除能力降低,血氨不能经鸟氨酸循环有效解毒;门体分流致使大量经肠道吸收入血的氨不经肝脏代谢,而是直接进入体循环和脑组织。同时,肝硬化患者体内炎症介质增加,血脑屏障的通透性和完整性受损,更多氨进入血脑屏障,且中枢神经系统对氨的敏感性增加,继发一系列神经精神损害^[36]。除氨中毒外,炎症损伤、氨基酸代谢失衡、假性和抑制性神经递质增加、肠道微生态紊乱,以及铊、锰等重金属中毒等也不同程度的参与了CHE的发生、发展^[37-40]。

四、CHE的危害

【陈述6】CHE影响患者的驾驶、高空作业和精细操作能力,会增加意外伤害风险,降低健康相关生活质量(health-related quality of life, HRQL),加重家庭和社会负担。

证据等级:1级;陈述同意率:100%

CHE患者视觉感知、判断决策和神经肌肉反应迟钝,精神和注意力不集中,导致学习能力、驾驶技能、高空作业、精细操作能力等下降^[2-10]。研究发现,在驾驶测试中,MHE和(或)CHE患者在超车、及时刹车、方向盘操控等方面表现更差,违规转弯等不安全驾驶行为明显增多,且往往高估自身驾驶能力^[41-42]。现实生活中,MHE和(或)CHE患者交通违章和交通事故的发生率明显高于无MHE和(或)CHE者。Bajaj等^[43]的研究表明,MHE患者自我报告1、5年交通违法和交通事故的比例分别为21%、36%和17%、33%,显著高于无MHE的肝硬化患者(分别为4%、12%和0、12%)和健康人群(分别为2%、4%和1%、4%)。MHE患者发生交通事故后的住院病死率和住院费用也高于无MHE患者^[44]。此外,由于平衡能力差、反应慢,MHE和(或)CHE患者更易发生跌倒和骨折^[45]。据统计,MHE患者1年内发生意外跌倒的概率高达52%,显著高于无MHE患

者(6.5%)^[45-46]。我国尚无CHE患者驾驶安全、跌倒损伤和意外事故的相关研究报告。

CHE可严重影响肝硬化患者的HRQL^[47-48]。通过慢性肝病问卷(chronic liver disease questionnaire, CLDQ)评估肝硬化患者的HRQL,发现在CLDQ的6个维度和总体表现中,MHE和(或)CHE主要影响患者的活动、情绪功能和整体评分^[49-51]。同时,MHE和(或)CHE患者的失业风险增高,住院和护理需求增大,明显增加家庭和社会负担^[2-10]。

【陈述7】CHE易进展为OHE,且与肝硬化其他并发症的发生和病情进展密切相关,是肝硬化患者死亡的独立危险因素。

证据等级:1级;陈述同意率:100%

CHE与肝硬化其他并发症的发生密切相关。对MHE患者的1年随访结果显示,OHE发生率为33.8%,高于非MHE患者的18.1%,MHE和(或)CHE是肝硬化患者发生OHE的独立危险因素^[52-53]。CHE不仅增加肝硬化患者的OHE相关住院率,还增加其他肝病相关并发症如腹水、胃食管静脉曲张破裂出血等的住院风险^[52]。MHE和(或)CHE与肝硬化病情进展密切相关,无论患者处于代偿期还是失代偿期,一旦合并MHE和(或)CHE,肝硬化进展的年发生率和累积发生率均高于无MHE和(或)CHE者^[54]。更为重要的是,MHE和(或)CHE发生后,肝硬化患者的累积病死率增高,5年生存率降低;MHE和(或)CHE联合MELD评分能更好地预测肝硬化患者的生存时间^[53]。我国学者近期对肝硬化患者进行了中位时间约45个月的随访,发现CHE不仅是OHE的独立危险因素,还与腹水进展和门静脉血栓形成密切相关;CHE和非CHE患者的5年累积病死率分别为50.5%和18.7%,CHE是肝硬化患者死亡的独立危险因素。

五、筛查、诊断和鉴别诊断

【陈述8】肝硬化一旦确诊,推荐常规开展CHE筛查,尤其需重点关注从事高危职业肝硬化患者的CHE筛查。

证据等级:1级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:100%

慢性肝病和肝硬化患者一旦确诊,均应常规进行CHE定期筛查^[9-10],尤其应重视如下高危患者的筛查:①从事驾驶、高空作业等高危职业岗位或高风险工作;②自觉出现反应迟钝、工作困难、健忘和睡眠障碍;③被同事和家属认为工作能力下降和情

绪不稳定^[55]。研究^[56]表明,在预防MHE患者发生驾驶事故方面,执行筛查-针对性治疗的策略较不进行筛查具有更佳性价比。

【陈述9】CHE的筛查和诊断主要依靠神经心理学和(或)神经生理学测试。推荐PHES作为CHE诊断的首选方法,Stroop测试则用于CHE的筛查。

证据等级:1级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:91%

CHE患者无症状或症状隐匿,临床医师通过详细问诊、观察患者行为可能发现部分潜在症状,但CHE筛查和诊断主要依赖神经心理学和(或)神经生理学测试(表5)。常用神经心理学测试方法主要包括PHES、Stroop测试、控制抑制试验(inhibitory

control test, ICT)、临界闪烁频率(critical flicker frequency, CFF)测试、可重复性成套神经心理状态测验(repeatable battery for the assessment of neuropsychological status, RBANS)、连续反应时间(continuous reaction time, CRT)、动物命名试验(animal naming test, ANT)等。常用神经生理学测试方法包括脑电图和诱发电位。

认知功能受年龄、地域、教育程度、种族等诸多因素影响,有较大的个体差异,确定CHE诊断时应考虑这些影响因素,对检测结果进行校正。CHE患者的神经精神异常存在多样性,不同神经心理学和(或)神经生理学测试可反映不同维度和脑功能区域的神经功能异常,因此,各种神经心理学和神经生理学测试均存在一定的局限性,且结果一致性欠

表5 CHE的神经心理学和神经生理学检测方法

测试方法	测试内容	测试目的	优点	缺点
神经心理学测试				
PHES	包括NCT-A、NCT-B、DST、认知功能LTT和SDT共5个项目		敏感性和特异性高,纸笔测试,应用广泛,经验多	依赖受过训练的专业人员,耗时较长
Stroop测试	记录识别彩色字段与书写颜色名称之间的反应时间	精神运动速度、注意力和认知灵活性,用于评估认知功能和执行功能	敏感性高,通过手机、计算机等智能设备进行,不依赖专业人员,操作界面友好,操作简便,较节约时间	特异性低,受年龄和教育程度影响,不适用于红绿色盲患者
ANT	语义流畅性测试	记忆、语言检索组织和执行能力	目前唯一不依赖任何仪器设备和专业人员的方法,简单方便,耗时短,便于家庭成员或同事友人进行筛查	受年龄和教育程度影响,开展时间不长,我国临床应用经验不足
ICT	通过计算机技术在500 ms周期内显示一些字母,识别X、Y交替出现的状态	警觉性、持续注意能力、反应能力和工作记忆	敏感性高,重复性好	特异性欠佳,受年龄和教育程度影响,依赖特殊软件,要求受试者熟悉计算机操作,无汉化版
CFF	测定引起闪光融合感觉的最小刺激频率	视觉分辨能力、注意力	客观、简易,结果易于分析,不受年龄和教育程度影响,无学习效应	报告的敏感性和特异性差异较大,我国临床应用经验不足
CRT	测试依赖于对反复听觉刺激(通过耳机)的运动反应时间	反应能力稳定性	不受年龄或性别影响,无学习效应	依赖特殊设备和软件,我国临床应用经验不足
RBANS	即时记忆、延迟记忆、视觉空间能力和语言能力	顺应性和工作记忆,视觉空间、语言和认知处理速度	神经心理状态筛查量表,简单、方便	受年龄和教育程度影响,在CHE诊断中的应用经验很少
神经生理学测试				
脑电图	记录脑电活动的节律和波幅	脑电活动	结果客观,无学习效应	敏感性和特异性低,依赖特殊设备,不能用于CHE的诊断
诱发电位检测	记录到的由各种外部刺激经感受器传入大脑神经网络后产生的同步放电反应,包括视觉诱发电位、脑干听觉诱发电位、躯体诱发电位和内源性事件相关电位	电刺激与反应之间的时间差	结果客观,无学习效应	敏感性和特异性低,依赖特殊设备,不能用于CHE的诊断

注:CHE为隐匿性肝性脑病;PHES为肝性脑病心理学评分;NCT-A为数字连接试验-A;NCT-B为数字连接试验-B;DST为数字符号试验;LTT为轨迹描绘试验;SDT为系列打点试验;ANT为动物命名试验;ICT为控制抑制试验;CFF为临界闪烁频率;CRT为连续反应时间;RBANS为可重复性成套神经心理状态测验

佳,目前仍缺乏诊断CHE的金标准。现阶段,在临床实践中可根据医务人员的应用经验、有无当地人群正常参考值以及易获取性,选择一种或多种方法进行CHE的筛查和诊断。我国CHE的筛查和诊断方法中以PHES和Stroop测试应用较为广泛。

PHES是Weissenborn等^[57]通过优化前期使用的潜在门体分流性脑病测试(test for latent portosystemic encephalopathy)建立的一项由5个子测试组成的传统纸笔测试方法,包括NCT-A、NCT-B、DST、轨迹描绘试验(line-tracing test, LTT)和系列打点试验(serial dotting test, SDT)。患者完成所有5个子测试后,计算5个子项目的检测结果和预测结果(通过年龄和受教育年限标准化处理)的差值,将该差值与相应检测项目预测值的标准差进行比较后得到各子项目的Z值,Z值<-4分可诊断为CHE^[58]。PHES测试诊断MHE和(或)CHE的敏感性和特异性分别高达96%和100%^[57],是目前应用最为广泛的诊断CHE的神经心理学测试方法^[58-59]。我国学者于2013年基于146名健康人建立了PHES诊断MHE的标准,并在肝硬化患者中进行了验证^[60]。然而,该诊断标准未按照不同年龄、性别和教育程度进行分层,其在我国人群中进行诊断标准优化的必要性仍需进一步探讨。PHES诊断CHE的敏感性和特异性均较高,应用经验较多,故推荐其作为我国CHE诊断的首选方法。PHES的缺点在于需由受过训练的专业人员实施,且耗时较长(20~30 min)。在临床CHE诊断过程中应强调重视PHES检测过程的规范性,以避免高估或低估CHE风险。为方便临床医师熟悉和规范应用PHES,本共识制作了相应视频演示教程(见文末二维码演示视频)。

Stroop测试系基于Stroop效应研发,通过记录识别彩色字段与书写颜色名称之间的干扰反应时间评估患者的精神运动速度、注意力和认知灵活性。Encephal App是基于Stroop测试的移动应用软件工具,可免费下载(www.encephalapp.com),安装在手机、平板、计算机等不同智能终端设备上。该软件包含off和on状态,其中off部分为仅识别颜色的一致性刺激;on部分为字段颜色与名称不一致的差异性刺激。其主要评价指标为Stroop测试完成时间,即正确完成5轮off和on状态下测试所用的总时间(on time+off time)。国外研究显示Stroop测试诊断MHE和CHE的敏感性和特异性均较高^[61-62]。我国学者以PHES为参照建立的Stroop测试诊断CHE的

标准为on time+off time \geq 187 s^[63]。Stroop测试的优点在于不依赖专业人员,具有汉化版,操作界面友好,操作简便,耗时较PHES节约50%。Stroop测试在中国人群中诊断CHE的敏感性较高(86%),但特异性较低(59%),故建议该方法用于CHE的筛查^[64]。此外,Stroop测试也受年龄和教育程度的影响,且不适用于红绿色盲患者。近期研究^[64]建立了我国健康人群中基于年龄、性别、教育程度等因素的Stroop测试参考值范围,并提出联合应用Stroop和PHES子测试诊断CHE,以Stroop测试阳性、NCT-B或SDT异常诊断CHE可提高诊断敏感性、特异性和准确性,耗时较PHES缩短约1/3,值得在临床实践中进一步验证。Stroop测试的具体过程和操作方法见视频演示教程(见文末二维码演示视频)。

由于PHES和Stroop测试耗时均较长,技术人员先后研发了简化版PHES和简化版Stroop测试(QuickStroop),但其临床应用价值仍有待验证^[65-67]。此外,国外研究人员还将ANT、ICT、CFF、RBANS、CRT、姿势控制和稳定性测试、多感官组合(multi-sensory integration)测试、扫描测试等方法用于MHE和(或)CHE的诊断^[2-10,68-69]。相关方法的特点、优点和缺点见表5。上述方法或需依赖特殊仪器设备,或敏感性或特异性不佳,具有一定的局限性,我国仅有少数机构在开展科学研究时应用^[70-73],缺乏可靠的诊断标准和大规模临床实践经验,其在中国肝硬化患者中诊断CHE的价值仍需进一步研究。

脑电图反映大脑皮质功能,其波形变化与肝性脑病的严重程度存在一定相关性,可用于评估肝病患者的神经精神状态^[2-5,74]。诱发电位是体外可记录到的由各种外在或在内在刺激经感受器传入大脑神经网络后产生的同步放电反应,包括视觉诱发电位(visual evoked potential)、脑干听觉诱发电位(brainstem auditory evoked potential)、躯体感觉诱发电位(somatosensory evoked potential)和内源性事件相关电位(event-related potential, ERP),其中以ERP的P300电位敏感性较高,使用也较多。尽管早期指南曾推荐脑电图、诱发电位等神经生理学测试用于MHE和(或)CHE的诊断^[5],但这2种方法在CHE筛查和诊断中的实际应用价值均不高,主要用于CHE相关研究和鉴别诊断。

【陈述 10】常规CT、MRI等影像学检查对CHE筛查、诊断的价值不大,但可用于排除中枢神经系统器质性病变。

证据等级:2级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:100%

CHE缺乏明显的影像学征象,常规CT、MRI等影像学检查手段不能用于CHE的诊断,但CT和MRI可发现脑血管疾病、颅内占位、脑水肿等病变,尤其是肝硬化患者颅内出血风险较健康人显著升高,因此,当无法排除中枢神经系统器质性疾病时,CT、MRI等检查具有重要的鉴别诊断价值。颅内出血的CT表现主要为颅内高密度影。MRI对颅内出血的诊断更具价值,MRI弥散加权成像最早可在出血后2h内发现出血征象。近年研究发现功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)不仅可显示大脑结构形态学变化,还可检测中枢代谢变化以及大脑的认知、感觉等功能状态。研究发现CHE患者多种fMRI序列出现特征性改变,对CHE的诊断具有潜在价值^[75-76]。目前fMRI诊断CHE的相关技术尚未成熟,且具有耗时长等缺点,其在CHE诊断中的效能和可行性仍需进一步研究。

【陈述11】血氨升高与CHE有一定相关性,但不能作为CHE的确诊依据。血氨检测时需注意采样、储存、转运和检测过程的规范性。

证据等级:2级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:100%

氨中毒是肝性脑病的重要发病机制之一,肝性脑病患者常出现血氨和动脉血pH值升高,但血氨水平与其严重程度是否相关一直存在争议。无肝性脑病的肝病患者甚至健康人也可出现血氨升高,血氨下降水平与肝性脑病的疗效并不平行,部分肝性脑病患者临床症状缓解后血氨仍位于较高水平,因此,血氨水平不能用于肝性脑病的诊断和抗肝性脑病药物治疗的疗效评估^[9,77]。然而,亦有研究认为血氨水平与肝性脑病的严重程度相关,血氨升高能预测肝硬化患者的肝性脑病发作、脏器功能衰竭和死亡^[78-80]。有研究^[78]发现,治疗5d后血氨水平无改善的肝性脑病患者28d病死率高达70.6%。

血氨与CHE是否相关同样存在争议。国内学者曾对85例无OHE表现和无OHE病史的肝硬化患者进行静脉血氨检测,发现NCT-A和DST结果均异常的32例MHE患者血氨水平高于无MHE患者,且血氨水平与NCT-A和DST结果显著相关,认为血氨升高是MHE发生的独立危险因素^[81]。欧洲一项研究^[82]纳入72例West-Haven 0~1级肝硬化患者,发现静脉血氨水平与脑电图异常相关,但与PHES异常

无关。2021年丹麦开展的一项纳入54例无OHE表现稳定失代偿期肝硬化患者(包括34例经PHES诊断的MHE患者)的研究^[83]显示,PHES评分与动脉血氨水平无关。近期一项大样本研究^[84]报告了来自欧美10个中心1868例无OHE肝硬化患者的MHE患病情况,以PHES结果异常为诊断标准,MHE患者标准化血氨水平高于无MHE患者($P=0.015$),标准化血氨水平虽与PHES结果相关,但相关性弱($r=-0.16, P<0.001$)。值得注意的是,由于各医疗机构血氨正常参考值范围不同,该研究系采用标准化血氨(血氨浓度/各医疗机构血氨正常值上限)反映血氨异常。该研究未给出MHE患者出现血氨异常的比例,但MHE患者的中位标准化血氨为0.71,推测大部分MHE患者的血氨处于正常参考值范围内。因此,尽管各指南均指出血氨正常者应审慎诊断肝性脑病,但就目前研究结果而言,血氨升高不能作为CHE的确诊依据,血氨在正常参考值范围内也不能排除CHE,血氨与CHE之间的相关性仍需进一步明确。

血氨检测方法包括动脉血氨、静脉血氨、毛细血管血氨等,也有学者主张采用根据血氨和血液pH值计算的pH值依赖性气态氨分压(pNH_3)评价血氨与肝性脑病之间的关系^[85]。然而,近年研究发现动脉血氨、静脉血氨和 pNH_3 诊断肝性脑病的敏感性和特异性相近,且均不能很好地反映肝性脑病的缓解程度^[86],故血氨检测不应再强调采血途径。需要注意的是,血氨测定受标本采集、转运、储存等因素影响较大,应重视检测的规范化^[8-9]。血氨检测时,应尽可能空腹抽血,血液样本放入装有稳定剂的试管后立即置于冰上冷藏并送至实验室,在30~60min内进行分析,并使用基于所在实验室检测方法的参考值确定血氨正常参考值范围。

血浆氨基酸谱变化被认为与CHE具有一定相关性,CHE患者可出现血浆支链氨基酸(branched-chain amino acid, BCAA)水平下降,芳香族氨基酸(aromatic amino acid, AAA)水平升高,BCAA/AAA比值降低^[87]。但氨基酸谱检测困难,用于CHE的临床诊断价值不高。

【陈述12】诊断CHE时需排除其他可能引起认知功能障碍的疾病,乳果糖或利福昔明治疗效果不佳时更需重视对其他疾病的排查。

证据等级:2级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:96%

当出现 CHE 相关症状以及神经心理学和(或)神经心理学表现时,需排查引起上述表现的其他原因,如感染、低钠血症、维生素(维生素 B₁、维生素 B₁₂、叶酸)缺乏、创伤后痴呆、酒精性脑病、脑微血管病(血管性脑白质病)、胰性脑病、神经退行性变性疾病、毒物或药物导致的神经系统损伤和戒断综合征、精神疾病(包括焦虑障碍、抑郁症、精神病等)、代谢或内分泌紊乱(尿毒症脑病、高血糖或低血糖、甲状腺功能亢进或减退、尿素循环障碍等代谢紊乱相关脑病)、慢性感染性和自身免疫性神经病变、睡眠呼吸暂停综合征和睡眠障碍、颅内出血等^[5,8-10]。对于高龄、合并代谢性疾病、心脑血管疾病、有较多合并用药和代谢相关脂肪性肝病患者,诊断 CHE 应更审慎,需排除引起认知功能障碍的其他病因^[5,8-10]。

临床实践中,乳果糖或利福昔明治疗有效对于诊断 CHE 具有提示作用^[10],疗效不佳时更需重视对其他疾病的排查。详细、全面的病史询问可能为鉴别诊断提供必要的线索。可根据病情选择血常规、炎症标志物(如 C 反应蛋白)、血糖、电解质、促甲状腺激素、血液酒精浓度、精神类药物筛查等,排除感染、代谢因素,以及药物导致的脑病。对于怀疑中枢神经系统器质性病变或颅内出血的患者,建议行头颅 CT、MRI 等影像学检查,必要时行脑脊液穿刺以排除脑膜炎和脑炎;行脑电图检查排除癫痫^[8-9]。

六、治疗

【陈述 13】CHE 一经诊断,应予积极干预;治疗原发疾病和祛除诱因是 CHE 治疗的基础。

证据等级:1 级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:100%

CHE 治疗的主要目标是提高患者的 HRQL,预防 OHE 发生,降低 OHE 相关住院频次。治疗原发疾病、寻找和祛除诱因是治疗 CHE 的基础。经过有效的病因控制和基础疾病管理,尤其是针对乙型肝炎和丙型肝炎患者的抗病毒治疗、酒精性肝病患者戒酒、失代偿期肝硬化患者并发症的规范防治和管理,可显著改善患者的基础疾病,降低 CHE 发生风险^[9]。此外,控制 CHE 发作的诱因,包括对疑似感染者积极查找感染源并进行有效的抗感染治疗,控制消化道出血并清除胃肠道积血,便秘患者及时通便,规范使用利尿剂和镇静安眠药物,纠正电解质紊乱,以及避免输注库存血等,可降低 CHE 发生率^[8-9]。苯二氮草类镇静剂和阿片类镇痛药可诱发肝性脑病,肝病患者应慎用^[9-10]。长期使用 PPI 可能

增加 CHE 发生风险,肝病患者使用 PPI 时需仔细权衡利弊,并注意控制剂量和疗程^[10]。

【陈述 14】充分的能量和蛋白质补充可改善 CHE 患者的 HRQL,不增加 OHE 发生风险。

证据等级:1 级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:96%

严格的能量和蛋白质限制会导致肝性脑病住院患者预后恶化,充分的能量和蛋白质营养支持可改善患者的认知功能,减少 OHE 发生^[8-9,88-90]。一些随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)发现,予 MHE 患者 30~35 kcal·kg⁻¹·d⁻¹(1 kcal=4.184 kJ)营养支持治疗,其中植物蛋白为 1.0~1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹,不仅不增高 OHE 发生率,还可提高 MHE 逆转率,改善患者的 HRQL^[91-92]。故 CHE 患者无需额外限制蛋白质摄入,提倡给予充分的能量(25~35 kcal·kg⁻¹·d⁻¹)和蛋白质(1.0~1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹),避免长时间禁食,增加进餐频率,将每日应摄入的能量、蛋白质等营养素分至 4~6 次小餐;提倡夜间加餐,同时适当补充膳食纤维、维生素和微量元素^[8-9]。提倡建立由消化内科、肝病、营养和护理学科专家组成的多学科团队,对 CHE 患者进行营养咨询和个体化营养指导,制订相应营养处方并定期随访^[93-94]。

CHE 患者可选择膳食补充剂、蛋白粉、肉类、乳制品、植物蛋白(如豆类和豆腐)等进行蛋白质补充^[93]。早年有研究认为乳制品或植物蛋白对于改善认知功能和控制氨平衡略优于动物蛋白^[95],但证据并不充分,且患者长期素食的依从性和耐受性欠佳,可能导致总体蛋白质和热量摄入减少^[93-94]。近期美国开展的一项随机、双盲、安慰剂对照研究^[96]纳入 48 例曾发生 OHE、血清白蛋白<40 g/L 的 MHE(诊断标准为 PHES、Stroop 测试或 CFF 测试中任意一项结果阳性)患者,随机分为白蛋白治疗组和 0.9% NaCl 溶液对照组,白蛋白治疗组每周注射 1 次白蛋白(1.5 g/kg,单次最高剂量≤100 g),连续 5 周,每次治疗前检测血清白蛋白水平,如血清白蛋白浓度>40 g/L,则输注 0.9% NaCl 溶液;0.9% NaCl 溶液对照组输注等体积 0.9% NaCl 溶液。结果显示输注白蛋白可明显改善患者的 PHES、Stroop 测试、CFF 检测结果和 HRQL,认为补充白蛋白有助于降低 MHE 发生风险。近期《白蛋白在肝硬化患者中应用的国际立场声明》支持在包括肝性脑病患者在内的肝硬化患者中使用白蛋白,国内研究也发现输注白蛋白不仅不增加 OHE 发生风险,还可显著降低肝硬化患者

的OHE发生率,减轻OHE的严重程度,改善肝硬化患者的预后^[97-98]。国内缺乏以CHE为适应证大量输注白蛋白的临床经验和研究,其性价比有待斟酌。

BCAA可促进大脑和肌肉合成谷氨酰胺,改善氨代谢,同时竞争性抑制AAA进入脑内,可用于肝性脑病患者的营养支持。2项RCT分别证实,与安慰剂或麦芽糊精比较,BCAA可改善LHE和既往有OHE病史肝硬化患者的神经心理学测试结果和驾驶能力^[99-100]。BCAA预防肝性脑病复发的作用较明确,但对其是否能改善肝性脑病患者的最终预后尚存争议,目前主要用于复发型和持续型肝性脑病的辅助治疗,其在CHE患者中长期用药的疗效和性价比尚需进一步研究。

【陈述 15】乳果糖可改善患者的认知功能和HRQL,推荐作为CHE的一线治疗药物。

证据等级:1级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:100%

肠道不吸收双糖包括乳果糖和拉克替醇,可用于治疗CHE,我国主要使用乳果糖。乳果糖是各指南推荐的CHE一线治疗药物^[2-10]。乳果糖治疗CHE的机制如下:①口服后在结肠内分解产生乳酸,降低肠腔内pH值,将氨转变为铵离子(NH_4^+),促进肠道内的氨经粪便排泄;②酸化肠道后,促进乳杆菌、乳酸菌等有益菌生长,抑制产氨细菌,减少氨生成;③具有导泻作用,有利于肠内含氮物质排出。乳果糖常用剂量为每次口服15~30 mL、2~3次/d,根据排便频率和粪便性状调整,以每天排2~3次软便为宜。除口服外,乳果糖也可通过保留灌肠给药,主要用于无法口服的患者。乳果糖是目前CHE治疗领域循证医学证据最充分的药物^[101]。多项RCT和meta分析证实,乳果糖可有效逆转MHE和(或)CHE,预防OHE,减少肠内氨产生,改善患者的HRQL,但对其是否能改善患者生存尚有争议^[102-104]。乳果糖治疗CHE具有较高的性价比和安全性,但胃肠道反应多见,常见不良反应包括腹胀、腹痛、恶心等,多数可以耐受,不能耐受者应换用利福昔明等其他药物^[9-10,56,103-104]。拉克替醇的疗效与乳果糖相当,甜度较低,耐受性更好。建议初始使用剂量为0.6 g/kg,分3次于就餐时服用;根据排便情况调整用量至每天排2次软便为宜。拉克替醇使用初期易出现胃肠胀气、痉挛等不良反应,在我国应用经验很少。

【陈述 16】利福昔明可明显改善CHE患者的认知功能和HRQL,也推荐作为CHE的一线治疗

药物。

证据等级:1级;推荐等级:弱推荐;陈述同意率:100%

抗菌药物可抑制肠道产氨菌生长,减少氨和其他肠源性毒素生成,减轻内毒素血症,降低体内炎症水平,可用于CHE和OHE的治疗。既往曾使用过的抗菌药物包括新霉素、甲硝唑、万古霉素等,由于存在明显全身不良反应,且可能诱导耐药,目前已不推荐用于CHE的治疗。利福昔明 α 晶型是利福霉素衍生物,肠道吸收率 $<0.4\%$,可广谱强效抑制肠道内细菌生长,过去主要作为乳果糖的替代或补充治疗。近年来,多项RCT和meta分析发现,利福昔明可改善MHE患者的认知功能和HRQL,提高驾驶能力,有效治疗MHE^[104-107]。研究表明利福昔明缓解MHE和(或)CHE以及改善患者HRQL的疗效与乳果糖相当,腹胀、腹痛等胃肠道不良反应少于乳果糖,故近期指南也推荐利福昔明作为CHE的一线治疗药物^[9-11]。我国一项研究^[108]发现,低剂量(800 mg/d)利福昔明逆转CHE、改善患者HRQL的效果与高剂量(1 200 mg/d)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),显示出良好的经济性和安全性。因此,国内推荐利福昔明使用剂量为800~1 200 mg/d,分2~3次口服。未来尚需进一步探索利福昔明在CHE长期维持治疗中的疗效、剂量、疗程、安全性和性价比。

乳果糖和利福昔明均是治疗CHE的一线药物。临床实践中可根据患者的耐受性、经济状况、既往用药情况进行个体化选择。单药治疗效果不佳时,可考虑联合用药^[56,98]。关于乳果糖和利福昔明治疗CHE的疗程并无一致意见。2017年发表的一项研究^[109]发现乳果糖或利福昔明治疗MHE患者3个月后,MHE逆转率约为70%,但停药后6个月内MHE复发率均 $>40\%$,Child-Pugh分级和MELD评分均较高的患者更易复发。因此,未来需制订针对不同严重程度肝病患者的CHE治疗方案。

【陈述 17】鸟氨酸天冬氨酸(L-ornithine L-aspartate, LOLA)可降低CHE患者的血氨水平,改善神经心理学测试结果,提高患者的HRQL,也可用于CHE的治疗。

证据等级:1级;推荐等级:弱推荐;陈述同意率:100%

有3项RCT分别探讨了LOLA治疗MHE的疗效^[110-112]。Mittal等^[110]开展的研究发现,口服LOLA

(6 g/次、3次/d)3个月能显著降低MHE患者的血氨水平,改善神经心理学测试结果。Ndraha等^[111]在印度尼西亚开展的RCT发现,对于合并营养不良的MHE患者,在营养干预和补充BCAA的基础上联合口服LOLA(6 g/次、3次/d)治疗2周可有效改善患者的CFF测试结果,且并不加重肾损伤。Sharma等^[112]纳入心理测试(NCT-A、DST和图形连接试验A三项测试中2项异常)和(或)CFF测试异常的MHE患者124例,分别给予利福昔明、益生菌、LOLA和安慰剂治疗,发现LOLA口服治疗2个月后CFF测试结果较治疗前明显改善,MHE的改善率高于安慰剂组(67.7%对30.0%)。相关meta分析同样证实LOLA可降低肝硬化患者的血氨水平,改善肝硬化患者的精神状态和MHE($RR=2.15$, 95% $CI: 1.48\sim 3.14$, $P<0.0001$),且具有良好的安全性^[113-114]。

【陈述18】益生菌可降低CHE患者的血氨和内毒素水平,改善患者认知功能,可作为CHE的辅助治疗手段。

证据等级:2级;推荐等级:弱推荐;陈述同意率:87%

微生态制剂可促进有益菌群生长,抑制有害菌群繁殖;改善肠上皮细胞的营养状态,降低肠黏膜通透性,减少细菌移位,减轻内毒素血症并改善高动力循环状态;减轻肝细胞炎症和氧化应激反应,从而有效治疗CHE和OHE。相关RCT和meta分析发现益生菌可降低肝硬化患者的血氨和内毒素水平,改善MHE患者的神经心理学表现,预防OHE发生,且无明显不良反应,安全性高,患者耐受性好,但不改变MHE患者的最终预后^[100,115-116]。微生态制剂种类繁多,同质性较差,尚无研究比较不同微生态制剂治疗CHE的疗效。我国微生态制剂的临床应用较广泛,有必要进一步研究各种微生态制剂在我国CHE患者中的疗效、安全性和性价比。

锌制剂、维生素、微量元素、乙酰左旋肉碱等均在小样本研究中被证明可改善MHE患者的神经心理学和(或)神经生理学测试结果以及HRQL,补充硫胺素(即维生素B₁)、吡哆醇(即维生素B₆)、钴胺素(即维生素B₁₂)、叶酸和微量元素也能改善部分肝病患者的认知功能^[117-120]。由于目前对肝病患者维生素、微量元素的正常参考值以及补充的目标水平缺乏标准,且大部分研究并未清晰界定认知功能障碍是否由CHE所致,缺乏高质量的研究报告,故认为对于重症肝病和失代偿期肝硬化患者,可适当补

充锌制剂、多元维生素和微量元素,但尚不常规推荐上述药物用于CHE患者的治疗^[8-9]。

七、预后和慢病管理

【陈述19】建议将CHE纳入慢病管理,加强健康宣传教育,提倡规范的筛查、治疗和良好的生活照顾,以提高患者的HRQL并改善预后。

证据等级:2级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:100%

家庭成员和基层医师对慢性肝病患者细致的观察、良好的生活照顾以及规范的CHE筛查对于改善预后至关重要。目前,临床医师和肝病患者、家属普遍对CHE及其危害认知不足。应加强对基层医务人员和慢性肝病患者,特别是肝硬化患者及其家属的健康宣传教育,使其熟悉并尽可能避免和及时处理CHE的各种诱发因素。CHE患者交通违章和交通事故风险增加,目前欧美指南虽未明确禁止CHE患者驾驶机动车,但建议定期随访时应增加对交通事故、跌倒等损伤信息的采集,结合病史和神经心理学、神经生理学测试评判是否适宜驾驶^[8-9]。建议加强对我国CHE患者的评估和宣传教育,尽可能避免患者从事驾驶机动车、操作机床、高空作业和精细操作工作。CHE的预防可借鉴OHE的预防建议。对于失代偿期肝硬化、TIPS术后,以及有OHE发作史的高危患者,应注意日常饮食和生活习惯,定期进行肝功能检查,在临床医师的指导下合理使用利尿剂、脱水剂、抗菌药物、PPI、镇静安眠止痛类药物,以预防CHE和OHE。

八、尚未解决的问题和未来研究方向

尽管CHE的诊断和治疗研究近年来取得了很大进展,但仍有诸多问题尚未解决,未来仍应开展针对性的大规模、多中心研究,为CHE的临床诊治提供高质量的循证医学证据。

1. CHE的诊断应采用一种方法还是联合多种方法存在争议^[6,9-10]。当不同检测方法结果不一致时,如何进行结果解读也无明确推荐意见。对于国外应用较广泛的ANT、CFF、ICT、CRT等CHE诊断方法,我国的应用经验较少。总体而言,CHE的诊断方法呈现向简便、客观的方向发展的趋势;今后仍需不断探索不同神经心理学测试方法在中国人群中筛查和诊断CHE的价值,加强CHE诊断新方法和新技术的研发,最终建立适合中国人群的CHE筛查诊断策略。

2. 尽管对肝硬化患者进行CHE筛查和治疗已

成为共识,但尚无证据表明对从未发生过CHE的患者进行一级预防可使患者获益,CHE是否应进行一级预防仍需明确。

3. 关于CHE治疗药物的研究多来自国外,仍需开展大规模、多中心RCT明确各种药物在中国CHE患者长期维持治疗中的适应证、疗效、剂量、疗程、安全性和性价比,需进一步优化适合中国人群的CHE治疗方案。此外,粪菌移植被初步证实对肝性脑病的防治具有一定疗效,其在CHE治疗中的价值和安全性值得进一步探讨。

4. 我国肝硬化患者和医务人员对CHE的认知普遍不足。加强对患者、家属和基层医务人员的宣传教育,加深对CHE的认知,建立“医院-社区-家庭”融合的慢病管理模式,有助于预防、及早发现和诊断CHE,进行规范治疗和随访,改善患者预后和生活质量。

利益冲突:专家组所有成员声明不存在利益冲突

执笔者:曾欣[上海市东方医院(同济大学附属东方医院)消化内科],王剑[海军军医大学第二附属医院(上海长征医院)消化内科],林勇[海军军医大学第二附属医院(上海长征医院)消化内科],尹川[海军军医大学第二附属医院(上海长征医院)消化内科]

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):白飞虎(海南医学院第二附属医院消化内科),陈东风[解放军陆军特色医学中心(重庆大坪医院)消化内科],陈立刚(厦门大学附属中山医院消化内科),陈岳祥[海军军医大学第二附属医院(上海长征医院)消化内科],丁惠国(首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心),范建高(上海交通大学医学院附属新华医院消化内科),傅青春(上海市公共卫生临床中心),高艳景(山东大学齐鲁医院消化内科),韩国宏(西安国际医学中心医院消化病医院),李良平(四川省医学科学院四川省人民医院消化内科),林勇[海军军医大学第二附属医院(上海长征医院)消化内科],刘梅(华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科),刘玉兰(北京大学人民医院消化内科),陆翠华(南通大学附属医院消化内科),陆伦根(上海交通大学医学院附属第一人民医院消化内科),陆伟(天津医科大学肿瘤医院消化内科),马雄(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科 感染科),祁兴顺(解放军北部战区总医院消化内科),沈锡中(复旦大学附属中山医院消化内科),唐承薇(四川大学华西医院消化内科),田德安(华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科),王凤梅(天津市第三中心医院肝内科),王吉耀(复旦大学附属中山医院消化内科),王江滨(吉林大学中日联谊医院消化内科),王小众(福建医科大学附属协和医院消化内科),吴浩(四川大学华西医院消化内科),谢渭芬[海军军医大学第二附属医院(上海长征医院)消

化内科],许建明(安徽医科大学第一附属医院消化内科),杨长青(同济大学附属同济医院消化内科),杨玲(华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科),杨妙芳(解放军东部战区总医院消化内科),虞朝辉(浙江大学医学院附属第一医院消化内科),曾维政(解放军西部战区总医院消化内科),曾欣[上海市东方医院(同济大学附属东方医院)消化内科],张春清(山东省立医院消化内科),周璐(天津医科大学总医院消化内科),周新民(空军军医大学第一附属医院消化内科),诸葛宇征(南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科)

参考文献

- [1] FAZEKAS J F, TICKTIN H E, SHEA J G. Effect of L-glutamic acid on metabolism of patients with hepatic encephalopathy[J]. *Am J Med Sci*, 1957, 234 (2): 145-149.
- [2] BLEI A T, CORDOBA J, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic encephalopathy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96 (7): 1968-1976.
- [3] FERENCI P, LOCKWOOD A, MULLEN K, et al. Hepatic encephalopathy: definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998[J]. *Hepatology*, 2002, 35 (3): 716-721.
- [4] BAJAJ J S, CORDOBA J, MULLEN K D, et al; International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN). 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.
- [5] American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *J Hepatol*, 2014, 61 (3): 642-659.
- [6] MONTAGNESE S, RUSSO F P, AMODIO P, et al. Hepatic encephalopathy 2018: a clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF)[J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51 (2): 190-205.
- [7] Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: varices, hepatic encephalopathy, and related complications[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2020, 26 (2): 83-127.
- [8] BAJAJ J S, LAURIDSEN M, TAPPER E B, et al.

- Important unresolved questions in the management of hepatic encephalopathy: an ISHEN consensus[J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115 (7): 989-1002.
- [9] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of hepatic encephalopathy[J]. *J Hepatol*, 2022, 77 (3): 807-824.
- [10] THABUT D, BOUZBIB C, MEUNIER L, et al; Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) group of experts of HE recommendations. Diagnosis and management of hepatic encephalopathy: the French recommendations[J]. *Liver Int*, 2023, 43 (4): 750-762.
- [11] RIKKERS L, JENKO P, RUDMAN D, et al. Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism[J]. *Gastroenterology*, 1978, 75 (3): 462-469.
- [12] LOCKWOOD A H, YAP E W, WONG W H. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1991, 11 (2): 337-341.
- [13] CONN H O. Further comments on the importance of serum potassium concentrations on early hepatic encephalopathy[J]. *Hepatology*, 1996, 23 (1): 190.
- [14] DHIMAN R K, SARASWAT V A, SHARMA B K, et al; Indian National Association for Study of the Liver. 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.
- [15] 中华医学会消化病学分会, 中华医学会肝病学会. 中国肝性脑病诊治共识意见(2013年, 重庆)[J]. *中华消化杂志*, 2013, 33 (9): 581-592.
- [16] 中华医学会肝病学会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26 (10): 721-736.
- [17] CONN H O, LEEVY C M, VLAHCEVIC Z R, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial[J]. *Gastroenterology*, 1977, 72 (4 Pt 1): 573-583.
- [18] ATTERBURY C E, MADDREY W C, CONN H O. Neomycin-sorbitol and lactulose in the treatment of acute portal-systemic encephalopathy. A controlled, double-blind clinical trial[J]. *Am J Dig Dis*, 1978, 23 (5): 398-406.
- [19] PARSONS - SMITH B G, SUMMERSKILL W H, DAWSON A M, et al. The electroencephalograph in liver disease[J]. *Lancet*, 1957, 273 (7001): 867-871.
- [20] AMODIO P, MONTAGNESE S, GATTA A, et al. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy[J]. *Metab Brain Dis*, 2004, 19 (3/4): 253-267.
- [21] BAJAJ J S, WADE J B, SANYAL A J. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of hepatic encephalopathy[J]. *Hepatology*, 2009, 50 (6): 2014-2021.
- [22] 廖威, 唐艳, 王春燕, 等. 乙型肝炎肝硬化合并隐匿性肝性脑病患者睡眠和认知情况及危险因素研究[J]. *临床军医杂志*, 2020, 48 (4): 420-421.
- [23] QUERO J C, HARTMANN I J, MEULSTEE J, et al. The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis[J]. *Hepatology*, 1996, 24 (3): 556-560.
- [24] RUDLER M, WEISS N, BOUZBIB C, et al. Diagnosis and management of hepatic encephalopathy[J]. *Clin Liver Dis*, 2021, 25 (2): 393-417.
- [25] WANG J Y, ZHANG N P, CHI B R, 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.
- [26] ZENG X, YIN C, SUN C Y, et al. Prevalence and risk factors of covert hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: a multicenter study in China[J]. *J Dig Dis*, 2023, 24 (2): 122-132.
- [27] BALE A, PAI C G, SHETTY S, et al. Prevalence of and factors associated with minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2018, 8 (2): 156-161.
- [28] YOSHIMURA E, ICHIKAWA T, MIYAAKI H, et al. Screening for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis by cirrhosis-related symptoms and a history of overt hepatic encephalopathy[J]. *Biomed Rep*, 2016, 5 (2): 193-198.
- [29] WANG A J, PENG A P, LI B M, et al. Natural history of covert hepatic encephalopathy: an observational study of 366 cirrhotic patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23 (34): 6321-6329.
- [30] HARTMANN I J, GROENEWEG M, QUERO J C, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95 (8): 2029-2034.
- [31] BERLIOUX P, ROBIC M A, POIRSON H, et al. Pre-transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) prediction of post-TIPS overt hepatic encephalopathy: the critical flicker frequency is more accurate than psychometric tests[J]. *Hepatology*, 2014, 59 (2): 622-629.
- [32] DAM G, VILSTRUP H, WATSON H, et al. Proton pump

- inhibitors as a risk factor for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis with ascites[J]. *Hepatology*, 2016, 64 (4): 1265-1272.
- [33] TSAI C F, CHEN M H, WANG Y P, et al. Proton pump inhibitors increase risk for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis in a population study[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152 (1): 134-141.
- [34] ZHU J, QI X, YU H, et al. Association of proton pump inhibitors with the risk of hepatic encephalopathy during hospitalization for liver cirrhosis[J]. *United European Gastroenterol J*, 2018, 6 (8): 1179-1187.
- [35] NARDELLI S, GIOIA S, RIDOLA L, et al. Proton pump inhibitors are associated with minimal and overt hepatic encephalopathy and increased mortality in patients with cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2019, 70 (2): 640-649.
- [36] OTT P, VILSTRUP H. Cerebral effects of ammonia in liver disease: current hypotheses[J]. *Metab Brain Dis*, 2014, 29 (4): 901-911.
- [37] SHAWCROSS D L, WRIGHT G, OLDE DAMINK S W, et al. Role of ammonia and inflammation in minimal hepatic encephalopathy[J]. *Metab Brain Dis*, 2007, 22 (1): 125-138.
- [38] MONTGOMERY J Y, BAJAJ J S. Advances in the evaluation and management of minimal hepatic encephalopathy[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2011, 13 (1): 26-33.
- [39] ZHANG Z, ZHAI H, GENG J, et al. Large-scale survey of gut microbiota associated with MHE via 16S rRNA-based pyrosequencing[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108 (10): 1601-1611.
- [40] RIORDAN S M, WILLIAMS R. Gut flora and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362 (12): 1140-1142.
- [41] WEIN C, KOCH H, POPP B, et al. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive[J]. *Hepatology*, 2004, 39 (3): 739-745.
- [42] LAURIDSEN M M, THACKER L R, WHITE M B, et al. In patients with cirrhosis, driving simulator performance is associated with real-life driving[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14 (5): 747-752.
- [43] BAJAJ J S, HAFEEZULLAH M, HOFFMANN R G, et al. Minimal hepatic encephalopathy: a vehicle for accidents and traffic violations[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102 (9): 1903-1909.
- [44] BAJAJ J S, ANANTHAKRISHNAN A N, MCGINLEY E L, et al. Deleterious effect of cirrhosis on outcomes after motor vehicle crashes using the nationwide inpatient sample[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103 (7): 1674-1681.
- [45] COLLIER J. Bone disorders in chronic liver disease[J]. *Hepatology*, 2007, 46 (4): 1271-1278.
- [46] ROMÁN E, CÓRDOBA J, TORRENS M, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with falls[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106 (3): 476-482.
- [47] AMODIO P. Health related quality of life and minimal hepatic encephalopathy. It is time to insert quality in health care[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24 (3): 329-330.
- [48] FACCIOLI J, NARDELLI S, GIOIA S, et al. Minimal hepatic encephalopathy affects daily life of cirrhotic patients: a viewpoint on clinical consequences and therapeutic opportunities[J]. *J Clin Med*, 2022, 11 (23): 7246.
- [49] AGRAWAL S, UMAPATHY S, DHIMAN R K. Minimal hepatic encephalopathy impairs quality of life[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2015, 5 Suppl 1: S42-S48.
- [50] MINA A, MORAN S, ORTIZ-OLVERA N, et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with decompensated cirrhosis[J]. *Hepatol Res*, 2014, 44 (10): E92-E99.
- [51] SORIANO G, ROMÁN E, CÓRDOBA J, et al. Cognitive dysfunction in cirrhosis is associated with falls: a prospective study[J]. *Hepatology*, 2012, 55 (6): 1922-1930.
- [52] PATIDAR K R, THACKER L R, WADE J B, et al. Covert hepatic encephalopathy is independently associated with poor survival and increased risk of hospitalization[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109 (11): 1757-1763.
- [53] AMPUERO J, SIMÓN M, MONTOLIÚ C, et al. Minimal hepatic encephalopathy and critical flicker frequency are associated with survival of patients with cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149 (6): 1483-1489.
- [54] AMPUERO J, MONTOLIÚ C, SIMÓN-TALERO M, et al. Minimal hepatic encephalopathy identifies patients at risk of faster cirrhosis progression[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33 (3): 718-725.
- [55] ORTIZ M, JACAS C, CÓRDOBA J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations[J]. *J Hepatol*, 2005, 42 Suppl 1: S45-S53.
- [56] BAJAJ J S, PINKERTON S D, SANYAL A J, et al. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis[J]. *Hepatology*, 2012, 55 (4): 1164-1171.
- [57] WEISSENBORN K, ENNEN J C, SCHOMERUS H, et al. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy

- lopathy[J]. *J Hepatol*, 2001, 34 (5): 768-773.
- [58] WUENSCH T, RUETHER D F, ZÖLLNER C, et al. Performance characterization of a novel electronic number connection test to detect minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 29 (4): 456-463.
- [59] LUO M, HU F R, WANG P D, et al. EncephalApp stroop test versus electronic number connection test - A for screening minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: a comparative study[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2022, 57 (9): 1066-1069.
- [60] LI S W, WANG K, YU Y Q, et al. Psychometric hepatic encephalopathy score for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in China[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19 (46): 8745-8751.
- [61] BAJAJ J S, THACKER L R, HEUMAN D M, et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy[J]. *Hepatology*, 2013, 58 (3): 1122-1132.
- [62] BAJAJ J S, HEUMAN D M, STERLING R K, et al. Validation of encephalApp, smartphone-based Stroop test, for the diagnosis of covert hepatic encephalopathy[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13 (10): 1828-1835. e1.
- [63] ZENG X, LI X X, SHI P M, et al. Utility of the encephalApp Stroop test for covert hepatic encephalopathy screening in Chinese cirrhotic patients[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34 (10): 1843-1850.
- [64] ZENG X, ZHANG L Y, LIU Q, et al. Combined scores from the encephalApp Stroop test, number connection test B, and serial dotting test accurately identify patients with covert hepatic encephalopathy[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18 (7): 1618-1625. e7.
- [65] RIGGIO O, RIDOLA L, PASQUALE C, et al. A simplified psychometric evaluation for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9 (7): 613-616. e1.
- [66] MOSCUCCI F, NARDELLI S, PENTASSUGLIO I, et al. Previous overt hepatic encephalopathy rather than minimal hepatic encephalopathy impairs health-related quality of life in cirrhotic patients[J]. *Liver Int*, 2011, 31 (10): 1505-1510.
- [67] ACHARYA C, SHAW J, DUONG N, et al. QuickStroop, a shortened version of encephalApp, detects covert hepatic encephalopathy with similar accuracy within one minute [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21 (1): 136-142.
- [68] RANDOLPH C, HILSABECK R, KATO A, et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines[J]. *Liver Int*, 2009, 29 (5): 629-635.
- [69] CAMPAGNA F, MONTAGNESE S, RIDOLA L, et al. The animal naming test: an easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy[J]. *Hepatology*, 2017, 66 (1): 198-208.
- [70] 王娜,戴夫,郑吉顺,等. 简化版动物命名实验对轻微肝性脑病的诊断作用[J]. *肝脏*, 2021, 26 (5): 494-496, 513.
- [71] QU Y, LI T, LIN C, et al. Animal naming test for the assessment of minimal hepatic encephalopathy in Asian cirrhotic populations[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021, 45 (5): 101729.
- [72] 黄海英,李素文,许晓勇,等. 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 (10): 692-697.
- [73] 王月,石绣江,希尔娜依·阿不都黑力力,等. 临界闪烁频率诊断轻微肝性脑病的价值[J]. *中华肝脏病杂志*, 2013, 21 (7): 546-547.
- [74] MONTAGNESE S, AMODIO P, MORGAN M Y. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach[J]. *Metab Brain Dis*, 2004, 19 (3/4): 281-312.
- [75] WEISSENBORN K, AHL B, FISCHER-WASELS D, et al. Correlations between magnetic resonance spectroscopy alterations and cerebral ammonia and glucose metabolism in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy[J]. *Gut*, 2007, 56 (12): 1736-1742.
- [76] NAEGELE T, GRODD W, VIEBAHN R, et al. MR imaging and ¹H spectroscopy of brain metabolites in hepatic encephalopathy: time-course of renormalization after liver transplantation[J]. *Radiology*, 2000, 216 (3): 683-691.
- [77] HAJ M, ROCKEY D C. Ammonia levels do not guide clinical management of patients with hepatic encephalopathy caused by cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115 (5): 723-728.
- [78] VIERLING J M, MOKHTARANI M, BROWN R S Jr, et al. Fasting blood ammonia predicts risk and frequency of hepatic encephalopathy episodes in patients with cirrhosis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14 (6): 903-906. e1.
- [79] SHALIMAR, SHEIKH M F, MOOKERJEE R P, et al. Prognostic role of ammonia in patients with cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2019, 70 (3): 982-994.
- [80] BALCAR L, KRAWANJA J, SCHEINER B, et al. Impact of ammonia levels on outcome in clinically stable outpatients with advanced chronic liver disease[J]. *JHEP Rep*, 2023, 5 (4): 100682.
- [81] LUO M, LI L, YANG E N, et al. Relationship between

- interleukin - 6 and ammonia in patients with minimal hepatic encephalopathy due to liver cirrhosis[J]. *Hepatol Res*, 2012, 42 (12): 1202-1210.
- [82] MONTAGNESE S, BIANCARDI A, SCHIFF S, et al. Different biochemical correlates for different neuropsychiatric abnormalities in patients with cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2011, 53 (2): 558-566.
- [83] KIMER N, GLUUD LL, PEDERSEN J S, et al. The psychometric hepatic encephalopathy syndrome score does not correlate with blood ammonia, endotoxins or markers of inflammation in patients with cirrhosis[J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6: 8.
- [84] GAIRING S J, MANGINI C, ZARANTONELLO L, et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: a multicenter study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2023, 118 (12): 2191-2200.
- [85] KRAMER L, TRIBL B, GENDO A, et al. Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy[J]. *Hepatology*, 2000, 31 (1): 30-34.
- [86] NICOLAO F, EFRATI C, MASINI A, et al. Role of determination of partial pressure of ammonia in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy[J]. *J Hepatol*, 2003, 38 (4): 441-446.
- [87] ESPINA S, GONZALEZ-IRAZABAL Y, SANZ-PARIS A, et al. Amino acid profile in malnourished patients with liver cirrhosis and its modification with oral nutritional supplements: implications on minimal hepatic encephalopathy[J]. *Nutrients*, 2021, 13 (11): 3764.
- [88] CORDOBA 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.
- [89] TSIEN C D, MCCULLOUGH A J, DASARATHY S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27 (3): 430-441.
- [90] PLANK L D, GANE E J, PENG S, et al. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial[J]. *Hepatology*, 2008, 48 (2): 557-566.
- [91] MAHARSHI S, SHARMA B C, SACHDEVA S, et al. Efficacy of nutritional therapy for patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy in a randomized trial [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14 (3): 454-460. e3, e33.
- [92] SHARMA B C, MAHARSHI S, SACHDEVA S, et al. Nutritional therapy for persistent cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a double - blind randomized controlled trial[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 38 (11): 1917-1925.
- [93] LAI J C, TANDON P. How I approach it: improving nutritional status in patients with cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113 (11): 1574-1576.
- [94] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on nutrition in chronic liver disease[J]. *J Hepatol*, 2019, 70 (1): 172-193.
- [95] BIANCHI G P, MARCHESINI G, FABBRI A, et al. Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy. A randomized cross - over comparison[J]. *J Intern Med*, 1993, 233 (5): 385-392.
- [96] FAGAN A, GAVIS E A, GALLAGHER M L, et al. A double - blind randomized placebo - controlled trial of albumin in outpatients with hepatic encephalopathy: HEAL study[J]. *J Hepatol*, 2023, 78 (2): 312-321.
- [97] BAI Z, MÉNDEZ - SÁNCHEZ N, ROMEIRO F G, et al; Liver Cirrhosis-related Complications (LCC)-International Special Interest Group. Use of albumin infusion for cirrhosis-related complications: an international position statement [J]. *JHEP Rep*, 2023, 5 (8): 100785.
- [98] BAI Z, BERNARDI M, YOSHIDA E M, et al. Albumin infusion may decrease the incidence and severity of overt hepatic encephalopathy in liver cirrhosis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11 (19): 8502-8525.
- [99] PLAUTH M, EGBERTS E H, HAMSTER W, et al. Long-term treatment of latent portosystemic encephalopathy with branched-chain amino acids. A double-blind placebo-controlled crossover study[J]. *J Hepatol*, 1993, 17 (3): 308-314.
- [100] 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.
- [101] DHIMAN R K, THUMBURU K K, VERMA N, et al. Comparative efficacy of treatment options for minimal hepatic encephalopathy: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18 (4): 800-812. e25.
- [102] GLUUD L L, VILSTRUP H, MORGAN M Y. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: a systematic review and meta - analysis[J]. *Hepatology*, 2016, 64 (3): 908-922.
- [103] PRASAD S, DHIMAN R K, 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.
- [104] GLUUD L L, VILSTRUP H, MORGAN M Y. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016 (5): CD003044.
- [105] BAJAJ J S, HEUMAN D M, WADE J B, et al. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140 (2): 478-487. e1.
- [106] SIDHU S S, GOYAL O, MISHRA B P, 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.
- [107] SIDHU S S, GOYAL O, PARKER R A, et al. Rifaximin vs. lactulose in treatment of minimal hepatic encephalopathy[J]. *Liver Int*, 2016, 36 (3): 378-385.
- [108] TAN W, WANG J, SHI P M, et al. Effects of low-dose and high-dose rifaximin in the treatment of covert hepatic encephalopathy[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 10 (6): 1099-1106.
- [109] GOYAL O, SIDHU S S, KISHORE H. Minimal hepatic encephalopathy in cirrhosis: how long to treat? [J]. *Ann Hepatol*, 2017, 16 (1): 115-122.
- [110] MITTAL V V, SHARMA B C, 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.
- [111] 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 (1): 18-22.
- [112] SHARMA K, PANT S, MISRA S, et al. Effect of rifaximin, probiotics, and L-ornithine L-aspartate on minimal hepatic encephalopathy: a randomized controlled trial[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2014, 20 (4): 225-232.
- [113] BUTTERWORTH R F, KIRCHEIS G, HILGER N, et al. Efficacy of L-ornithine L-aspartate for the treatment of hepatic encephalopathy and hyperammonemia in cirrhosis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2018, 8 (3): 301-313.
- [114] GOH E T, STOKES C S, SIDHU S S, et al. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 5 (5): CD012410.
- [115] SAAB S, SURAWEERA D, AU J, et al. Probiotics are helpful in hepatic encephalopathy: a meta-analysis of randomized trials[J]. *Liver Int*, 2016, 36 (7): 986-993.
- [116] CAO Q, YU C B, YANG S G, et al. Effect of probiotic treatment on cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2018, 17 (1): 9-16.
- [117] CHAVEZ-TAPIA N C, CESAR-ARCE A, BARRIENTOS-GUTIÉRREZ T, et al. A systematic review and meta-analysis of the use of oral zinc in the treatment of hepatic encephalopathy[J]. *Nutr J*, 2013, 12: 74.
- [118] MALAGUARNERA M, GARGANTE M P, CRISTALDI E, et al. Acetyl-L-carnitine treatment in minimal hepatic encephalopathy[J]. *Dig Dis Sci*, 2008, 53 (11): 3018-3025.
- [119] 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.
- [120] AMODIO P, BEMEUR C, BUTTERWORTH R, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism consensus[J]. *Hepatology*, 2013, 58 (1): 325-336.

原文刊载于:

《中华消化杂志》2023年第43卷第11期721-736页



演示视频