

《中国隐匿性肝性脑病临床诊治专家共识意见》 要点解读*

曾欣¹ 林勇² 谢渭芬^{2#}

上海市东方医院(同济大学附属东方医院)消化内科¹(200120)

海军军医大学第二附属医院(上海长征医院)消化内科²

摘要 中华医学会消化病学分会组织国内相关领域专家制定《中国隐匿性肝性脑病临床诊治专家共识意见》，该共识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，就隐匿性肝性脑病的定义、流行病学特征进行更新，阐述其病因、诱因、发病机制和临床表现(危害)，并对其诊断、治疗、预后和慢病管理策略进行推荐。现对此共识中的部分重点内容进行解读，以期为临床实践提供借鉴和参考。

关键词 隐匿性肝性脑病； 共识； 解读

Interpretation of the Chinese Consensus on Clinical Diagnosis and Management of Covert Hepatic Encephalopathy ZENG Xin¹, LIN Yong², XIE Weifen². ¹Department of Gastroenterology, Shanghai East Hospital, Tongji University, Shanghai (200120); ²Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Shanghai Changzheng Hospital), Shanghai

Correspondence to: XIE Weifen, Email: weifenxie@medmail.com.cn

Abstract Recently, the Chinese Society of Gastroenterology of Chinese Medical Association organized experts to formulate the Chinese consensus on clinical diagnosis and management of covert hepatic encephalopathy. The consensus was developed based on a review of recent domestic and foreign guidelines, a summary of the new achievements in this field, and a consideration of the current situation of China. The consensus updated the definition and epidemiological characteristics, explained the etiology, risk factors, pathogenesis, and clinical manifestations (hazards) of covert hepatic encephalopathy, and provided recommendations for its diagnosis, treatment, prognosis, and chronic disease management. This paper interpreted the key points of this consensus, to provide reference and guidance for clinical practice.

Key words Covert Hepatic Encephalopathy; Consensus; Interpretation

隐匿性肝性脑病(CHE)缺乏典型临床表现,是肝硬化易被忽视的并发症。2023年,《中国隐匿性肝性脑病临床诊治专家共识意见》(以下简称《共识》)^[1]正式发布,《共识》总结国内外关于CHE诊治的高质量临床研究成果,参考国内外最新指南和共识,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系统阐述,提出推荐意见。本文就《共识》要点进行解读,并提出CHE临床诊治和研究中存在的问题,展望未来研究方向。

一、《共识》制定的背景

肝性脑病一直是肝病研究领域关注的热点。

近20年来,欧美、亚洲多国和我国陆续制定了相应指南、共识并定期更新,以规范肝性脑病的临床诊疗。然而,肝性脑病中较轻的表型由于缺乏典型的认知和行为异常,其定义一直未能统一,对诊断方法的评价不一,对是否应该治疗、治疗时机、推荐药物、如何随访等问题长期存在争议^[2-4]。全球范围内,仅印度在2010年发布过针对轻微肝性脑病(MHE)的诊治共识意见。鉴于MHE被定义为无任何神经精神症状,而临床实践中区分无任何认知异常与仅有轻微认知异常十分困难,肝硬化神经认知功能损害谱(SONIC)分级标准推荐采用CHE概念^[5]。流行病学调查发现CHE在肝硬化患者中非常普遍,其危害也逐步被认知和重视;但目前国际上尚无针对CHE的指南或共识。我国CHE的筛查率和诊断率极低,患者、家庭甚至医务人员对CHE的重视程度均十分有限,大部分CHE患者未能被及时

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2023.12.005

*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

#本文通信作者,Email: weifenxie@medmail.com.cn

发现和治疗。因此,中华医学会消化病学分会组织国内相关领域专家制定本《共识》,以增进对CHE的认知,指导临床CHE的筛查、诊断和治疗。

二、《共识》要点解读

1. 重视CHE的危害性,强调扩大筛查人群,筛查关口前移:《共识》总结了大量CHE和(或)MHE相关文献和流行病学调查资料,指出CHE在肝硬化患者中相当常见;提出应重视CHE对健康相关生活质量、肝硬化并发症甚至生存、家庭和社会负担的影响,关注CHE的危害性。CHE增加显性肝性脑病(OHE)和意外事故风险已为临床医师所熟知,但既往对意外事故的关注主要集中于从事高危职业,如高空作业等人群。随着我国步入汽车时代,驾驶机动车已成为普通生活技能,《共识》提出应重视CHE患者的驾驶风险。《共识》详细列举了CHE患者在驾驶测试、交通违章和交通事故方面的报告,但上述报告基本来自欧美国家,国内尚缺乏相关资料,未来应开展前瞻性队列研究明确CHE对中国肝硬化患者驾驶风险的影响;现阶段,加强对肝硬化患者的CHE筛查评估和宣传教育,尤其是对驾驶风险进行预警和提示,对于确保患者安全,减少交通意外具有重要意义。有鉴于CHE在肝硬化中的高患病率和高危害性,《共识》明确指出,CHE筛查人群应从过去的高危患者扩大到所有肝硬化患者。随着筛查人群的扩大,《共识》也强调基层医师、社会和家庭应共同参与CHE的慢病管理,将CHE筛查的关口前移,以提高CHE防治的整体意识和水平^[6-10]。

2. 阐明CHE的病因、诱因,关注合理用药:《共识》陈述4、5涉及CHE的基础疾病、病因、诱因和发病机制。《共识》指出CHE的基础疾病和诱因与OHE一致,氨中毒是最重要的CHE发病机制。鉴于CHE的诱因涉及诸多药物和医疗干预,《共识》特别强调了CHE患者的合理用药,质子泵抑制剂(PPI)和阿片类镇痛药是专家关注的热点。尽管部分循证医学证据提示PPI可能诱发CHE,但国内专家对此观点存在争议,鉴于我国PPI应用非常广泛,《共识》建议当前情况下肝病患者使用PPI时需权衡利弊,并注意控制剂量和疗程^[11-12]。近年镇静、镇痛药的使用呈显著上升趋势,临床实践中对于肝病患者应用苯二氮草类镇静剂一直较为审慎,但阿片类镇痛药既往未引起足够重视,随着我国该类药物消耗量的增加,应关注其对CHE的影响。

3. 总结评价现有诊断方法,提出适宜的筛查诊

断策略:由于CHE涉及复杂的神经功能,各种神经心理学和神经生理学测试方法各有其局限性,目前仍缺乏诊断CHE的金标准。指南和研究文献涉及的可用于CHE诊断的神经心理学和(或)神经生理学测试方法多达10余种,但多数方法在我国的应用经验十分匮乏;大部分方法缺乏公认的诊断标准,或需借助复杂的仪器设备、专业人员,在基层推广应用并不现实。《共识》以表格形式枚举常用神经心理学和神经生理学测试方法及其优缺点,并根据国内应用现状,结合绝大多数专家意见,推荐国内应用经验最丰富、敏感性和特异性均较高的肝性脑病心理学评分(PHES)作为CHE诊断的首选方法,较为便捷快速的斯特鲁普(Stroop)测试作为CHE筛查的主要手段。这一诊断筛查策略兼顾效率和精准度,符合我国国情。同时,《共识》特别强调对于临床工作的指导价值和实用性,制作了PHES和Stroop测试的操作视频和手册并发布于《中华消化杂志》官方网站,以便于学习推广,这也是本次《共识》的一次创新尝试。《共识》还澄清了CHE诊断实践中的一些疑问,明确指出脑电图、诱发电位等神经生理学测试在CHE诊断中的实用价值不大;功能磁共振成像在CHE诊断中虽具潜力,但技术尚未成熟,不推荐常规临床应用。此外,血氨在CHE诊断中的价值也是有关专家非常关注的问题。这一问题目前缺乏系统综述^[13-14],《共识》详细回顾和总结了国内外系列相关研究,认为就目前研究结果而言,血氨升高不能作为CHE的确诊依据,血氨正常也不能排除CHE,两者间的相关性仍需进一步明确。

4. 回应临床关切,推荐合理治疗方案:《共识》陈述13~18聚焦CHE的治疗问题。《共识》回应了既往CHE患者是否应接受治疗的争议,提出由于CHE治疗获益明确,一旦诊断,即应予以干预,强调CHE治疗的基础仍然是治疗原发疾病和祛除诱因。对于临床关注的CHE患者的营养支持和白蛋白使用问题,《共识》指出CHE患者无需控制蛋白质和热量摄入^[15]。《共识》介绍了最新的HEAL研究结果以及近期发布的《白蛋白在肝硬化患者应用的国际立场声明》,认为就目前证据而言,补充白蛋白不仅不增加肝性脑病发生率,反而有助于降低CHE发生风险,改善患者预后;同时,《共识》也指出国内缺乏以CHE为适应证大量输注白蛋白的临床经验和研究,补充白蛋白的适应证、剂量、性价比等仍需明确。在CHE的药物治疗方面,《共识》总结了大量研究证

据,系统阐述了临床肝性脑病防治中广泛使用的多种药物,包括乳果糖、利福昔明、鸟氨酸天冬氨酸 (LOLA)、益生菌等的作用机制、疗效、安全性,推荐乳果糖和利福昔明作为一线治疗药物,LOLA 作为可选择的药物;益生菌相关研究质量不足,目前仅推荐用于辅助治疗。对于其他仅有零星报道或研究质量不高的药物,如锌制剂、维生素、微量元素、乙酰左旋肉碱等,专家讨论后认为不应常规推荐。为增加临床实用性,《共识》也给出了乳果糖、利福昔明和 LOLA 用药时机、剂量和疗程的推荐意见。《共识》还就 CHE 防治中未解决的问题,如一级预防的必要性、药物治疗疗程、粪菌移植的疗效和安全性等进行了阐述,为未来研究指明了方向。

三、总结

《共识》总结国内外指南和 CHE 相关研究进展,广泛征求消化病学和肝病专家意见,就 CHE 的临床诊治形成最新推荐意见。随着研究的不断深入和临床诊疗技术的提高,《共识》将进行相应修订和完善,并在此基础上制定相关指南,为 CHE 的临床诊疗提供决策支持。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明:曾欣、林勇,论文撰写与修改;谢渭芬,论文修改与审核

参考文献

[1] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病学组. 中国隐匿性肝性脑病临床诊治专家共识意见[J]. 中华消化杂志, 2023, 43 (11): 721-736.

[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] 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.

[5] 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.

[6] 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.

[7] 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.

[8] 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.

[9] 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.

[10] 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.

[11] 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.

[12] 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.

[13] 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.

[14] 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.

[15] 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.

原文刊载于:

《中华消化杂志》2023 年第 43 卷第 11 期 737-740 页