

轻微型肝性脑病的研究进展与中医治疗

郭琲婷¹ 郭晓霞²

(1 山西省中医药研究院,太原,030012; 2 山西省中医院,太原,030012)

摘要 轻微型肝性脑病(Minimal Hepatic Encephalopathy, MHE)是一种无明显症状的神经认知功能紊乱性疾病,早期诊断和治疗可以改善肝功能,提高患者生命质量,从而防止其进展为肝性脑病(Hepatic Encephalopathy, HE),属于HE发病过程的前期阶段。近几年,关于MHE的研究逐渐成为热点,文章从中西医研究的角度将MHE的定义、流行病学调查、发病机制、诊断和治疗方法进行总结归纳,认为中西医结合疗法在MHE的未来相关研究中将会占据重要地位。

关键词 轻微型肝性脑病;流行病学;发病机制;诊断方法;中医治疗

The Research Progress of Minimal Hepatic Encephalopathy and the Treatment Strategy of Traditional Chinese Medicine

Guo Beiting¹, Guo Xiaoxia²

(1 Shanxi Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030012, China;

2 Shanxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030012, China)

Abstract Minimal hepatic encephalopathy (MHE), belonging to the early stage of hepatic encephalopathy (HE), is a disease of neuro-cognitive dysfunction without obvious symptoms. Early diagnosis and treatment of MHE is beneficial to patients in improving their liver function and quality of life so as to help prevent its progression to HE. In recent years, researches on MHE have gradually become a hot spot. This article is a review of the definition, the epidemiology survey, the pathogenesis, the diagnosis and the treatment of MHE in the perspective of traditional Chinese medicine and Western medicine research.

Key Words Minimal hepatic encephalopathy (MHE); Epidemiology; Pathogenesis; Diagnosis method; Treatment of traditional Chinese medicine

中图分类号:R242;R241 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.10.061

轻微型肝性脑病(Minimal Hepatic Encephalopathy, MHE)通常指部分肝硬化患者未见明显肝性脑病(HE)的临床表现,但是通过心理智能测试或神经生理学检查等方法可发现患者有认知功能障碍,并排除其他已知脑病引起的中枢神经系统功能失调综合征的可能,其具体表现为反复短暂和可逆发作的精神异常,因此属于神经认知功能紊乱性疾病。

1 分类综述

1.1 命名 早在19世纪80年代就有研究发现^[1]部分肝硬化患者未服用任何神经精神类药物且神经精神状态正常时,其心理测量仍可发现异常,这类疾病在当时被称为亚临床肝性脑病(Subclinical Hepatic Encephalopathy, SHE)。由于缺乏典型的临床症状,肝硬化伴随认知功能紊乱者曾先后以“早期”“低级别”“亚临床”等^[2]术语来描述,但这种命名很容易被理解为因发病机制不同而形成的另外一种病症。因此1998年维也纳第XI次世界胃肠病大会^[3]

正式将其命名为“轻微型肝性脑病(Minimal Hepatic Encephalopathy, MHE)”。目前应用最广泛的West-Haven分级标准中将肝性脑病分为0~4级^[4],其中0级为轻微型肝性脑病,主要表现为不易觉察的人格或行为变化,不伴有扑翼样震颤。2010年印度国家肝病研究学会(The Indian National Association for Study of the Liver, INASL)发布的MHE的诊疗共识^[5]中再次对MHE的命名进行了统一和规范。次年国际肝性脑病和氮代谢协会(International Society on Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism, ISHEN)指南^[6]制定的SONIC分级标准将MHE和West-Haven分级1级的HE命名为“隐匿性肝性脑病(Cover Hepatic Encephalopathy, CHE)”,临床表现为神经心理学和(或)神经生理学异常,无扑翼样震颤及定向障碍。但目前国内学者在临床应用中仍以MHE来命名。

1.2 流行病学 目前已有诸多学者对MHE的发生

基金项目:山西省重点研发计划项目(201603D321042)

作者简介:郭琲婷(1990.04—),女,山西省中医药研究院硕士研究生,研究方向:中医药防治慢性肝病, E-mail:980213842@qq.com

通信作者:郭晓霞(1976.09—),女,博士,副主任医师,研究方向:中医药防治慢性肝病, E-mail:245467575@qq.com

率进行了一系列研究。国外研究^[7]显示,肝硬化患者中有80%合并MHE,国内学者结合肝硬化患者Child评分及肝功能对肝硬化患者MHE的发病率进行研究,其结果为29.2%~57.1%^[8]。多项研究指出^[2,9]MHE的发生与患者的性别、年龄及文化程度无明显相关性,但与Child评分等级关系密切,因此Child评分可作为独立预防因素指导临床治疗^[10]。还有研究报道^[11]幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染与肝硬化患者MHE的发生率相关,建议肝硬化患者应定期监测Hp感染情况。

1.3 发病机制 MHE的发病机制受多种因素的影响,包括氨中毒学说、锰中毒学说、假性神经递质学说、 γ -氨基丁酸学说及血浆氨基酸失衡学说等。目前普遍认同的观点是MHE的发生是毒物积聚和机体代谢严重紊乱的相互协同作用所致,其病理生理基础为肝细胞功能衰竭和各种原因造成的门-体分流。其中肠源性内毒素血症学说在肝性脑病和肝细胞损伤的发病机制中占有重要的地位。MHE患者中小肠微绒毛的损伤,或胃肠道局部免疫防御机制受损,或肠道微环境的破坏等原因可导致肠道菌群失调,引起定植抗力下降及生物屏障作用减弱,发生小肠细菌过度生长(Small Intestinal Bacterial Over Growth, SIBO),并释放大量内毒素引起易位病,故肝硬化患者发生SIBO是导致体内内毒素增高的重要因素之一^[12]。

1.4 诊断方法 诊断MHE常用的检测方法包括心理智能测试、神经生理检查、血清标志物检测及影像学检查等。

1.4.1 心理智能测试 心理智能测试中通过验证的试验包括数字连接试验(NCT-A与NCT-B)、连线试验、连点试验和数字符号试验(DST)。目前国际上常用NCT-A和DST两项测试方法联合应用,结果阳性即可诊断MHE。国内研究^[9]却发现,DST和NCT二者联合使用与单用DST对MHE的诊断具有高度一致性,因此DST可作为诊断MHE的首选方法。

1.4.2 神经生理检查 神经生理测试包括脑电图和视听事件相关的诱发电位(Evoked Potentials, EP)的检测、临界闪烁频率(Critical Flicker Frequency, CFF)的检测等。MHE患者的脑电图(Electroencephalogram, EEG)为特异性的癫痫样波和非特异性的 θ 和 δ 波^[13]。但由于EEG在尿毒症、呼吸衰竭、低血糖时亦可发生改变,因此对MHE的诊断价值不大。EP是指感觉器官受刺激后,大脑皮质或皮质下

层所产生的电位。MHE患者的EP主要表现为抑制性神经递质的增加和或兴奋性神经递质的减少,其定量分析可用来预测MHE患者的病情变化^[14]。CFF主要反映人眼对光刺激时间的分辨力。Sharma等^[15]认为CFF测定不受年龄及文化程度的影响,比心理智能测试具有更高的敏感度和特异度,因此在MHE的诊断中应被优先选择。

1.4.3 血清标志物检测 Montoliu等^[16]发现血清标志物3-硝基酪氨酸在MHE的诊断方面具有高敏感度和特异度,可用作评价MHE患者预后的重要指标。

1.4.4 影像学检查 目前诊断MHE的磁共振成像(MRI)方法主要是磁共振波谱成像技术(Magnetic Resonance Spectroscopy, MRS),但因费用昂贵及对设备技术的高要求,不便临床广泛采用。Kato等^[17]发现正电子发射计算机断层成像技术(Positron Emission Tomography, PET)的¹⁸F-脱氧葡萄糖代谢值对诊断MHE有重要作用。但其诊断的特异度和敏感度未见进一步报道。

1.5 临床表现 MHE患者在临床常以注意力、反应时间、工作记忆、视觉构成能力及细微运动行为缺陷为主要特征,并无明显的HE相关症状和生化异常,因此有时只能通过精神量表或神经精神测试等特殊评估方法进行检测。有学者发现^[18]MHE患者的健康相关生命质量(Health-related Quality of Life, HRQOL)和日常功能有显著降低趋势,尤其反映在驾驶能力上。这是由于MHE患者注意力受损,反应迟钝及视觉活动协调性减弱,导致很难遵循地图指引并且在驾车刺激下易发生疲劳。如果对MHE患者不进行及时的干预治疗,其智能水平将快速衰退,半年内可发展为HE。

1.6 西医治疗 目前MHE的西医治疗多致力于减少患者体内氨及内毒素的产生与吸收,从而帮助患者改善认知功能,提高生命质量。临床上常用的方法可归纳如下。

1.6.1 工作生活 因MHE患者的认知功能下降,常易出现精神紧张、焦虑等情绪反应,因此建议从事非危险工种^[19]。一项前瞻开放性试验^[20]通过对MHE患者进行营养学指导,发现合理的营养补充有助于改善MHE。另外合理进食早餐对提高MHE患者的注意力及操作能力有帮助^[21]。均衡混合蛋白饮食被推荐作为MHE患者的最佳长期饮食方案。最新有研究^[22]认为MHE患者与家属共同参与的技能训练可以延缓患者智能衰退的速度,从而有效地

提高患者的生命质量。

1.6.2 去除诱因 寻找及去除诱因是治疗轻微型肝性脑病的基础,常见诱因包括消化道出血、高蛋白摄入、大量放腹水、电解质紊乱及感染等。

1.6.3 药物治疗 目前临床上得到有效使用的药物主要有乳果糖、微生态制剂、纳洛酮、肠道非吸收抗生素、门冬氨酸鸟氨酸及支链氨基酸等。Sharma等^[15]发现 MHE 患者经乳果糖治疗后改善率为 57%。多项随机对照试验研究^[23]也显示,口服乳果糖后 MHE 肝硬化患者的智力测验结果显著改善,认知能力和生命质量明显提高。微生态制剂由益生菌、益生元和合生元组成,有利于肠上皮细胞营养状态的改善并使肠道通透性降低,从而预防 SIBO 和内毒素血症的发生,改善机体的高动力循环状态^[24]。李妍^[25]发现微生态制剂在治疗 MHE 方面与乳果糖有相似的临床疗效,因其不良反应少的优势被推荐使用。纳洛酮作为阿片受体的特异性拮抗剂,可降低由内源性阿片肽异常升高引起的继发性脑病理损害,适用于有阿片类药物诱因的 MHE 患者。肠道非吸收抗生素可有效抑制有害细菌的生长,减少氨及含氮化合物的生成,起到预防 MHE 的作用^[26],近年来被推荐为 HE 的治疗药物。有研究^[27]显示,利福昔明- α 晶型可以成功逆转轻微型肝性脑病,提高患者生命质量并预防复发。门冬氨酸-鸟氨酸(L-ornithine-L-aspartate, LOLA)对 MHE 患者有降低血氨、改善智力测验成绩及健康相关生命质量等作用^[28]。支链氨基酸(Branched-chain Amino Acids, BCAA)可抑制大脑中假性神经递质的形成,纠正氨基酸代谢失衡。随机对照研究^[29]显示,BCAA 对 MHE 患者有改善作用,可以安全地用于肝性脑病患者营养的补充。

1.7 中医治疗 近年来,中医药对于 MHE 的治疗取得了不小的进展,在患者智能水平和肝功能的改善、生命质量的提高等方面具有一定优势,中医药的疗效日益受到医学界广泛的关注与认可。

1.7.1 病因病机 根据 MHE 的临床表现,中医学将其归为“郁证”“神昏”等范畴,其病因病机较为复杂,湿、痰、毒、热、火、瘀、虚相互作用、互为因果均可导致 MHE 的发生。肝为肝脏,主疏泄而调畅气机,调和气血,通利经络,因而保证脏腑、器官等活动的正常和调;大肠为传导之官,变化出焉,将糟粕化为粪便,具有泻而不藏、以通为用的特点;脑为元神之府,与精神活动有关。患者机体受湿浊、痰瘀、火毒等作用,邪毒内盛而不得外泄,脑神终致蒙蔽,若内

闭心包、引动肝风,则易形成肝厥,若腑气不通,气机升降失衡,清阳不升,浊阴不降,神明受扰,亦发为肝厥。《临证指南医案》中曰:“病在肝胆胃经,三阳并而上升,故面火炽则痰涌,心窍为之闭塞”。《证治汇补》也认为“或大怒而动肝火,或大惊而动心火,或痰为火升,升而不降,壅塞心窍,神明不得出入……反为痰火所役”。故 MHE 的病因大致可归纳为外邪、情志饮食内伤、肝气郁结、化火生痰、毒邪内蕴及心神被蒙等。王明刚等^[30]认为,肺与大肠肃降失常是 MHE 的重要病机,脾胃衰微是其发病基础,痰浊盘踞、上蒙心神脑窍是其致病关键。现代研究多以邪毒蕴结、脑窍不通为基本病机。

1.7.2 辨证分型 根据 MHE 临床表现形式,众医家学者的辨证分型各有不同。王灵台^[31]曾把 HE 分为湿浊蒙闭型、毒火攻心型、阴虚阳亢型和阴阳两虚型四型。毛德文等^[32]将 HE 分为 4 型:1)痰迷心窍,痰湿内盛型;2)热入心包、热毒炽盛型;3)肝阳上扰,肝肾阴虚型;4)神明无主,阴阳两竭型。黄秋先等^[33]主张将 HE 分为 5 型:1)毒火攻心,热毒炽盛型;2)湿浊蒙窍、痰气郁结型;3)心神昏乱,营血郁热型;4)虚火兼瘀、阴虚阳亢型;5)阴竭阳脱型。姚凡^[34]对 MHE 的证型及主要症状的频数进行比较与筛选,确立 MHE 的主要证型为痰(湿)蒙清窍证、热扰心神证、肝郁脾虚证、(肝)阴虚风动证。

1.7.3 辨证用药 历代医家将四诊合参、辨病与辨证相结合,准确选择治疗 MHE 的基本方并予以加减,及时对其进行干预,防止病情进展为 HE。MHE 治法多采用豁痰开窍、清热解毒、疏肝解郁、补益心脾、滋阴潜阳等,用药方式以口服中药汤剂为主,通腑灌肠及静滴中药针剂为辅。其中,中药汤剂多从解毒开窍、柔肝养阴、补益心脾入手。武海^[35]通过临床观察发现基于脑肠同治理论的毒消肝清丸(玄参 25 g、生地黄 20 g、麦冬 20 g、大黄 3 g、芒硝 2 g、院内制剂)对 MHE 肝肾阴虚腑实证患者具有滋补肝肾、泻下排毒、缓解症状等的作用,疗效优于乳果糖口服液,具有较高的安全性,值得临床推广应用。姚春等^[36]证实解毒化瘀方(大黄 5~15 g、茵陈 20 g、赤芍 15 g、白花蛇舌草 10 g、郁金 15 g、石菖蒲 15 g、颗粒剂)能显著提高肝硬化 MHE 病患者生命质量,改善其中医证候,且疗效优于服用复合维生素 B 的对照组。刘亚爽^[37]以乳果糖为对照药物进行临床研究,认为癫狂梦醒汤(桃仁 24 g、柴胡 10 g、香附 9 g、青皮 9 g、清半夏 12 g、陈皮 10 g、大腹皮 12 g、赤芍 15 g、桑白皮 15 g、紫苏子 12 g、甘草 15 g、木通 6 g、

水煎剂)联合心理干预治疗 MHE 疗效明显,不良反应较小。张平等^[38] 研究认为,在肝功能相关指标(ALT、AST)、血氨水平、血清氨基酸(支链氨基酸中的亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸)水平的改善方面,石军颗粒组(石菖蒲,制大黄,败酱草,院内制剂)明显优于乳果糖,且能明显改善患者数字连接试验(NCT-A)时间及数字符号试验(DST)评分。章亮^[39] 治疗 MHE 时选取“通腑开窍,通腑保肝”法,使各脏腑气机升降恢复平衡,元神得安,故在西医常规治疗的基础上联合清肠合剂(生大黄 30 g、熟附片 30 g、白及 30 g、地榆 30 g,水煎剂)保留灌肠并取得了明显的疗效。杨小徽等^[40] 亦认为,MHE 应以通腑开窍、解毒导滞为治法,使用大黄煎剂(大黄 30 g、乌梅 30 g)保留灌肠可清除内毒素、降低血氨,排肠道毒浊之气,开窍醒神,对 MHE 有治疗作用。且黄国初等^[41] 认为大黄煎剂对 MHE 患者的血清代谢物谱无明显影响。李铁强等^[42] 选取清热豁痰、醒神开窍法以清开灵注射液治疗 MHE,发现其疗效优于乳果糖。甘大楠等将中医药治疗 MHE 的疗效优势概括为:改善心理智能,改善肝功能,恢复血氨水平,降低单用西药引起的不良反应。

2 小结

近年来在国内外中西医工作者的共同努力下,关于 MHE 的各项研究均取得了一定的进展,但标准的评判条例的缺乏影响了其诊断和疗效的客观判定。因此,未来关于 MHE 的研究应当做到更加深入和规范化,如开展大规模的临床流行病学调查,全面认识 MHE 的核心发病机制,扩大临床观察指标范围,建立规范的诊断和疗效审判标准。目前西医治疗 MHE 的药物多局限于肠道清毒、减少毒物吸收等方面,对于解毒护肝方面作用不明显,且药物长期使用易出现诸多不良反应,新的有效药物尚待研发。在中医治疗方面,现有的临床研究在治疗 MHE 上多停留在经验用药方面,而患者体质、病情轻重的不同和医者辨证标准、辨证要点的不同均不利于中医临床诊疗方案的规范化。为提高 MHE 患者的整体治疗效果,可在现有临床观察指标的研究基础上,从分子生物学、代谢组学等方面出发,增加观察指标的范围,以客观准确的评价药物疗效。中西医结合疗法在 MHE 的未来相关研究中将会占据重要地位,临床上可将西药清氨导泻、调节肠道菌群的作用与中药清肝解毒、醒脑开窍的作用合理结合,以兼顾肠道、肝脏及中枢三方面的治疗,充实完善诊疗思路,构建科学规范化的中西医结合治疗方案。

参考文献

- [1] Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. *Nature*, 2011, 474(7351):307-317.
- [2] Montgomery JY, Bajaj JS. Advances in the evaluation and management of minimal hepatic encephalopathy[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2011, 13(1):26-33.
- [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] Blei AT, Córdoba J. Hepatic Encephalopathy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(7):1968-1976.
- [5] Dhiman RK, Saraswat VA, Sharma BK, et al. 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.
- [6] Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, et al. 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.
- [7] 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):E92-99.
- [8] 李素文, 许建明, 胡凯风, 等. 轻微肝性脑病患者情况调查及相关危险因素分析[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2012, 21(2):176-179.
- [9] Wang JY, Zhang NP, Chi BR, 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.
- [10] Tan HH, Lee GH, Thia KT, et al. Minimal hepatic encephalopathy runs a fluctuating course: results from a three-year prospective cohort follow-up study[J]. *Singapore Med J*, 2009, 50(3):255-260.
- [11] 吴娟. 幽门螺杆菌在轻微肝性脑病发病机制中的作用及 HP 根治治疗后临床影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 23(15):3642-3644.
- [12] 张庆武, 苏德望. 谷氨酰胺对大鼠梗阻性黄疸内毒素血症影响的实验研究[J]. *局解手术学杂志*, 2009, 18(5):316-318.
- [13] Velissaris D, Karanikolas M, Kalogeropoulos A, et al. Pituitary hormone circadian rhythm alterations in cirrhosis patients with subclinical hepatic encephalopathy[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(26):4190-4195.
- [14] Ciecko-Michalska I, Wojcik J, Wyczesany M, et al. Cognitive evoked response potentials in patients with liver cirrhosis without diagnosis of minimal or overt hepatic encephalopathy. A pilot study[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2012, 63(3):271-276.
- [15] Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Predictors of nonresponse to lactulose for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis[J]. *Liver Int*, 2009, 29(9):1365-1371.

- [16] Montoliu C, Cauli O, Urios A, et al. 3-nitro-tyrosine as a peripheral biomarker of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(9):1629-1637.
- [17] Kato A, Suzuki K, Kaneta H, et al. Regional differences in cerebral glucose metabolism in cirrhotic patients with subclinical hepatic encephalopathy using positron emission tomography[J]. *Hepatol Res*, 2000, 17(3):237-245.
- [18] Bajaj JS. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(23):3609-3615.
- [19] 杨健全, 武淑环, 李志勤, 等. 轻微肝性脑病的治疗进展[J]. *医药论坛杂志*, 2010, 31(23):196-197, 200.
- [20] Kato A, Tanaka H, Kawaguchi T, et al. Nutritional management contributes to improvement in minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with liver cirrhosis: A preliminary, prospective, open-label study[J]. *Hepatol Res*, 2013, 43(5):452-458.
- [21] Vaisman N, Katzman H, Carmiel-Haggai M, et al. Breakfast improves cognitive function in cirrhotic patients with cognitive impairment[J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 92(1):137-140.
- [22] 周瑾, 贾林, 曾峥. 技能训练对轻微肝性脑病患者生活质量的影响[J]. *临床医学工程*, 2015, 22(3):341-342.
- [23] Mittal VV, Sharma BC, 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.
- [24] 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). *中国医学前沿杂志: 连续型电子期刊*, 2014, 6(2):81-93.
- [25] 李妍. 对比乳果糖和微生态制剂治疗轻微肝性脑病的临床疗效[J]. *中国现代医生*, 2013, 51(12):69-70, 73.
- [26] Flamm SL. Rifaximin treatment for reduction of risk of overt hepatic encephalopathy recurrence[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2011, 4(3):199-206.
- [27] Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, 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.
- [28] Bai M, Yang Z, Qi X, et al. L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(5):783-792.
- [29] 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.
- [30] 王明刚, 王娜, 毛德文, 等. 轻微型肝性脑病中医病因病机探析[J]. *现代中医药*, 2017, 37(2):55-57.
- [31] 王灵台, 唐靖一. 清开冲剂治疗亚临床肝性脑病 20 例对比观察[J]. *中西医结合肝病杂志*, 1999, 9(1):14-15.
- [32] 毛德文, 邱华, 韦艾凌. 肝性脑病的中医证治研究[J]. *天津中医药*, 2007, 24(3):225-227.
- [33] 黄秋先, 胡肃平. 重型肝炎并发肝性脑病中医辨治五法[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2006, 16(6):370-372.
- [34] 姚凡. 轻微型肝性脑病的中医辨证分型及其心理智能测验影响因素的研究[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2013.
- [35] 武海. 基于脑肠同治理论毒消肝清丸治疗轻微型肝性脑病(肝肾阴虚腑实证)的临床观察[D]. 长春: 长春中医药大学, 2014.
- [36] 姚春, 王萌, 黄国初, 等. 解毒化瘀方对肝硬化轻微型肝性脑病患者生存质量及中医证候的影响[J]. *光明中医*, 2014, 29(6):1175-1178.
- [37] 刘亚爽. 癫狂梦醒汤联合心理干预治疗轻微型肝性脑病临床研究[J]. *山东中医杂志*, 2017, 36(4):297-303.
- [38] 张平, 张斌. 石军颗粒治疗轻微型肝性脑病的临床研究[J]. *上海中医药杂志*, 2017, 51(1):57-60.
- [39] 章亮. 清肠合剂保留灌肠治疗肝硬化轻微型肝性脑病的临床研究[J]. *中国中医药科技*, 2015, 22(1):12-14.
- [40] 杨小微, 黄国初, 王萌, 等. 大黄煎剂保留灌肠治疗轻微型肝性脑病[J]. *吉林中医药*, 2016, 36(12):1220-1222.
- [41] 黄国初, 王萌, 杨小微, 等. 大黄煎剂保留灌肠对轻微型肝性脑病患者血清代谢物谱的影响[J]. *中医杂志*, 2016, 57(3):220-223.
- [42] 李铁强, 邓碧珠, 陈纪东. 清开灵注射液对轻微肝性脑病患者智力的影响[J]. *实用中医药杂志*, 2011, 27(10):660-661.

(2016-10-16 收稿 责任编辑: 杨觉雄)