

基于 AASLD/EASL 慢性肝病肝性脑病实践指南对 轻微型肝性脑病中西医研究的思考

张 鹏 杜宏波 甘大楠 李小科 叶永安

(北京中医药大学东直门医院,北京,100700)

摘要 2014 年美国肝病学会(AASLD)与欧洲肝病学会(EASL)联合发布了慢性肝病肝性脑病实践指南,提供了含轻微型肝性脑病(MHE)和隐匿性肝性脑病(CHE)在内的相关论述和建议,对解决目前国内中、西医 MHE 研究中存在的问题有重要指导意义。指南针对不同类型研究提出了 MHE 和 CHE 诊断方法方面的建议,针对治疗研究提出了疗程、疗效评估、治疗终点等改进意见,并指出了未来相关研究的重点。在指南指导下规划中医药相关研究或可推动中医药用于 MHE 的治疗。

关键词 轻微型肝性脑病;指南;中医药

The Significance of AASLD/EASL Practice Guideline: Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver (2014) on the Integrated Chinese and Western Medicines treatment of Minimal Hepatic Encephalopathy

Zhang Peng, Du Hongbo, Li Xiaoke, Ye Yong'an

(Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract In 2014, American Association for the Study of Liver Disease(AASLD) and Europe Association for the Study of Liver (EASL) published Practice Guideline of Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease, which entails the diagnosis, treatment and prevention on minimal hepatic encephalopathy(MHE) and covert hepatic encephalopathy(CHE). This instructed on the integrated Chinese and Western medicines treatment on MHE. The guideline provides various suggestions on treatment course, curative effect, disease evaluation and endpoint of therapy according to different research, and point out the future focus on MHE and CHE. These can also assist in pushing the treatment of MHE using integrated Chinese and Western medicines.

Key Words Minimal hepatic encephalopathy; Guideline; Traditional Chinese Medicine

中图分类号:R259 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.09.005

轻微型肝性脑病(Minimal Hepatic Encephalopathy, MHE)作为肝性脑病(Hepatic Encephalopathy, HE)的早期阶段,近年来得到国内外学者的广泛关注,但在诊断、治疗等研究和实践中仍存在一些尚待解决的问题。2014 年美国肝病学会(AASLD)与欧洲肝病学会(EASL)联合制定了慢性肝病 HE 实践指南(以下简称“指南”)^[1-2],为全世界临床医生提供了包括 MHE 在内的 HE 诊断、治疗、预防等各个方面的推荐意见。

指南采纳了 GRADE 系统分类法,其证据来源分为 I~III 级;证据质量设定为高(A)、中(B)、低(C),推荐的强度分为强(1)、弱(2)。

1 指南关于 MHE 和 CHE 的论述与建议

1.1 MHE 和隐匿性肝性脑病(Covert Hepatic Encephalopathy, CHE)的含义与鉴别 HE 是一个连续发生的过程,为了便于临床应用与研究,根据 HE 的

严重程度人为划分了等级。目前较公认两种主要分级方法是 West Haven 分级和国际肝性脑病和氮代谢学会(ISHEN)分级。West Haven 分级分为未受损者、MHE、I 级 HE、II 级 HE、III 级 HE、IV 级 HE,其中 MHE 为无临床表现,而有心理学或神经生理学检测异常者。ISHEN 的分级则分为未受损者、CHE 和显性肝性脑病(OHE),其中 CHE 包括了 West Haven 分级的 MHE 和 I 级 HE,OHE 即 West Haven 分级的 II 级 HE、III 级 HE、IV 级 HE(图 1)。

West Haven 分级的 I 级 HE 患者具备时间或空间的定向力,但主观临床检查或护理中可发现存在轻度认知或行为上的减退。I 级 HE 与 MHE 之间往往难以区分,诊断较多依赖于观察者的主观判断,可靠性低。为了解决这一问题,ISHEN 提出了 CHE 的术语,CHE 患者无定向力障碍和扑翼样震颤,但存在心理学和/或神经生理学异常。

CHE 在定义上与 MHE 有本质区别,但二者在临床实践和研究中往往难以界定。指南在诊断、治疗等方面论述时使用“MHE 和 CHE”的说法,在应用上并未对 MHE 和 CHE 进行区别。

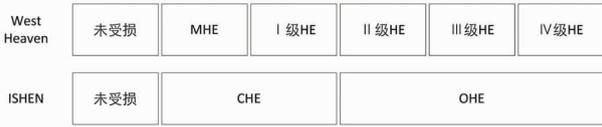


图 1 HE 的 West Heaven 与 ISHEN 分级及其对应关系

1.2 MHE 和 CHE 的诊断检测方法由于 MHE 和 CHE 患者发生 OHE 可能性更大,且影响患者生活质量,对社会造成潜在危害,因此检测、诊断 MHE 和 CHE 有重要意义。据流行病学调查,肝硬化患者中 MHE 和 CHE 的发生率高达 20% ~ 80% [1]。理想情况下,所有可能出现 MHE 和 CHE 的患者都应尽早接受相关检测。但出于经济学考虑,加之部分检出结果可信度不高,以及并非全部 MHE 和 CHE 患者都需要接受常规治疗的缘故,考虑到实际的可操作性与效益,指南认为临床筛检的重点包括生活质量受损的患者,或患者本人及家属有相关诉求的。而对于采用目前的检测方法,结果缺乏较高特异性的患者,检测时还需着重排除如精神神经异常、影响心理状态的治疗或目前饮酒等可疑影响因素。

MHE 和 CHE 的检测方法可分为两大类:神经心理学和神经生理学检测。由于 MHE 和 CHE 会在不同程度上影响患者认知功能的多个方面,ISHEN 建议至少使用 2 种检测方法。选择的检测方法应便于实施,并已建立当地人群适用的常模。方法中最好至少包含 1 项广泛认可的项目,便于在国际上开展不同研究之间的比较。

指南中详述了目前世界上较为认可的 MHE 和 CHE 检测方法,并认为检测方法的使用应根据不同地区的逻辑差异、检测实施条件差异、地方标准的不同以及经费限制而异,具体如下。

1.2.1 门体脑病 (Porto-systemic Encephalopathy, PSE) 综合征检测 这一检测包括 5 项纸笔测试,用于评估认知、精神运动速度以及视觉眼肌运动协调等。检测执行起来相对简单,有很好的外在效度。PSE 综合征检测也常被称为肝性脑病心理测量评分 (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score, PHES),后者是指 5 项测试的总分。该测试可从持有版权的德国汉诺威医学院处获得,已为多个国家翻译使用。对于文盲患者,子项目中的数字连线试验 (Number Connection Test, NCT) 可使用图形连线试验 (Figure

Connection Test, FCT) 替代。

1.2.2 临界闪烁频率 (Critical Flicker Frequency, CFF) 是一项心理生理学测试。测试中融合光以自 60Hz 开始并逐渐降低的频率出现,直至患者感受到眼前的闪烁。研究已显示闪烁频率的下降与患者认知功能的恶化有关,经治疗后 CFF 也会有所改善。CFF 的完成需要特定的设备并测试多次,受试者需要具有完整的双眼视觉且非红绿色盲。

1.2.3 连续反应时间 (Continuous Reaction Time, CRT) 反复测定对听觉刺激 (通过耳机) 的活动反应时间 (按下按钮),检测中最重要的结果是 CRT 指数,它可以衡量受试者反应时间的稳定性。通过 CRT 的检测结果可区分器质性和代谢性脑损伤。CRT 不受患者年龄、性别影响,没有学习效应或疲劳效应,但需要简单的软件和硬件设备。

1.2.4 抑制控制试验 (Inhibitory Control Test, ICT) 是计算机化的反应抑制和短时记忆的检测,在 www.hecme.tv 可免费下载。目前认为 ICT 检测已有较好的可信度,但对受试者要求较高,需要受试者使用计算机来配合。另外,ICT 检测的正常标准也需要在已有的几个研究的基础上进一步详细阐述和制定。

1.2.5 斯特鲁普检测 (Stroop Test) 通过彩色字段和手写彩色名称产生干扰,影响受试者认知反应时间,以此评估患者的精神运动速度和认知灵活性。相比纸笔检测方法,近来基于这项检测的移动应用软件 (智能手机或平板电脑的 Apps) 已证明能够发现肝硬化患者的认知功能障碍。进一步评估斯特鲁普检测对 MHE 或 CHE 诊断的研究正在进行中。

1.2.6 SCAN 检测 也是一项计算机化的检测,旨在测量受试者在执行复杂性递增的数字认知记忆任务时的速度和准确性。SCAN 检测已显示出有预测患者预后的价值。

1.2.7 脑电图检测 (Electroencephalograph, EEG) 可以在无需患者协作也无学习效应的情况下,检出 HE 谱系患者大脑皮层活动的变化。但 EEG 的结果是非特异性的,也会受如低钠血症、药物等干扰代谢的因素影响。包括背景频率的平均优势频率或频谱分析等的 EEG 定量分析也许会增强其可信度。多数情况下 EEG 需要特定的设备以及神经学专家来评估结果,在不同医院的成本也有差异。

尽管以上的检测方法均已用于 MHE 和 CHE 的测试,但由于 HE 是一个多维度的功能障碍,不同检测方法之间的相关性较差。心理学检测常见学习效

应,尚不清楚现有的 HE 治疗是否会对患者的检测结果产生影响。因此需要结合患者病史、当前治疗方案及其对患者日常活动产生的影响来解释和考量检测的结果。对于多中心研究,关于 MHE 或 CHE 诊断方法的共识是应至少使用两种现有的可信度高的检测方法,包括纸笔测试(PHES)和以下方法之一:计算机化的检测(CRT, ICT, SCAN, 斯特鲁普检测)或者神经生理学检测(CFF 或 EEG)。而对于临床常规工作或单中心研究,研究者可选用较为熟悉的、有正常参考值并在患者人群中已证实有效的检测方法来评估 HE 的严重程度。检测应由有经验的操作者按既定方案执行,若检测结果正常建议 6 个月内再次重复评估。

指南关于 MHE 和 CHE 检测、诊断的推荐意见要点包括:应由有经验的检查者使用多种神经生理和心理测试对 MHE 和 CHE 作出诊断和分级(GRADE II-2, B, 1)。MHE 和 CHE 的检测应用于最可能从测试中受益的患者,如生活质量受损或影响工作或公共安全者(GRADE III, B, 2)。

1.3 MHE 和 CHE 的治疗 尽管 MHE 和 CHE 的治疗尚未形成共识或标准,但既往研究已尝试了多种治疗方案用于 MHE 和 CHE 的治疗性研究。其中大部分试验持续不足 6 个月,不能反映病症的全程。试验的种类较广,从小样本开放性试验到大样本随机对照研究,所采用的治疗方法也不尽相同,包括益生菌类、乳果糖和利福昔明等。大部分研究显示了治疗方法在改善患者潜在意识状态方面的作用,但研究之间诊断方法不统一,仅少部分研究引入了临床相关终点。在一项开放性研究中显示乳果糖能预防 OHE 的首次发作^[3],但这一结论在成为确定的推荐意见之前还需要更大样本的盲法研究来验证。使用乳果糖和利福昔明的研究显示了在改善患者生活质量和模拟驾驶表现等方面的作用^[4];由于益生菌类研究多为开放性试验,采用的微生物数量、类型不同,研究结果不尽相同,因此益生菌类药物尚不足以成为推荐治疗方法。

MHE 和 CHE 诊断方法多样,既往研究试验终点不同,缺乏长疗程治疗研究,且研究中观察指标不同,以上因素致使指南中未推荐针对 MHE 的常规治疗方案。指南中亦指出,个别情况下,尤其是对 West Haven 分级 I 级 HE 的患者,可以使用 OHE 的治疗方法。

指南关于 MHE 和 CHE 治疗的推荐意见要点包括:除个别情况外,不推荐对 MHE 和 CHE 进行常规

治疗(GRADE II-2, B, 1)。

1.4 MHE 和 CHE 未来研究的建议 指南对 HE 未来的研究方向进行了展望。在需求上,指南提出未来研究应聚焦于评估 HE 对个人和社会的影响,进一步提高诊断的准确性,以及优化选用更为恰当的治疗手段等方面。这些建议对 MHE 和 CHE 在今后的研究选题上具有重要的借鉴价值。在仍待解决的重要问题上,指南认为 CHE 作为拓展 MHE 并融合了 I 级 HE 的疾病分期,能否为临床决策带来更多信息,抑或具有实际的临床价值,仍有待通过研究数据加以明确。在研究人员构成上,指南认为 HE 的相关研究需要肝病学家与包括功能性脑成像专家在内的脑病专业研究者开展更紧密的协作。

关于 MHE 和 CHE 未来研究的建议,指南借鉴了 ISHEN 发表的旨在推进 HE 研究一致性的共识意见^[5]。这一意见认为 MHE 和 CHE 的试验应采用随机和安慰剂对照的研究方法;接受 OHE 治疗或曾有 OHE 发作的患者不应被纳入研究;在单中心或概念验证性研究中,研究者应采用熟悉、既往验证有效、已建立正常参考值的测试评估 HE 的严重程度;而在多中心研究方面,用以评估 HE 严重程度的多种测试方法如何在满足标准化的同时具有可互换的灵活性,仍有待进一步探索。现阶段可采取的临时措施是:在保证多中心一致性的前提下,同时使用两种或两种以上已验证可行的检测方法作为替代方案。

2 国内中西医 MHE 研究的思考

国内有关 MHE 的临床研究中尚待解决的问题之一,是 MHE 诊断方法不同导致难以对不同研究的流行病学资料、疗效数据等进行比较和评估。指南针对多中心研究、单中心研究及临床常规对 MHE 诊断检测方法的不同需求提出了建议,并多次强调 MHE 诊断方法的选择要根据当地人群的逻辑、文化特点,选择当地研究人员熟悉且有标准正常参考值的检测。由此进一步结合国内情况,由于 CRT、ICT 等计算机化检测对患者要求较高,且国内医院未普及 CFF 等专业设备,心理学纸笔测试联合 EEG 可能是目前国内进行 MHE 多中心研究较为可取的诊断方法。根据 2013 年中国 HE 诊治共识^[6]及国内 MHE 相关研究文献,PHES 中的 NCT-A 和数字符号试验(Digit-symbol Test, DST)符合各项要求且为国际所通用,是国内 MHE 诊断方法中纸笔测试的较好选择。在统一规范 MHE 研究诊断检测方法后,大样本量多中心研究将为我国提供更可靠的 MHE 流行

(下接第 1319 页)

大鼠的一般情况,提高肝癌前病变大鼠的体重,降低肝癌前病变大鼠的病死率。从大鼠组织病理来看,抗纤抑癌方能够减轻肝癌前病变大鼠肝脏的纤维化程度、减少异型增生结节的数目和体积及减轻肝细胞的异形程度;从肝癌前病变的免疫组化指标来看,本实验通过给予抗纤抑癌方灌胃给药,非常显著地降低大鼠肝脏 α -SMA 的表达量,表明抗纤抑癌方能够抑制 DEN 诱导的肝癌前病变大鼠 HSC 的活化。RQ-PCR 的结果表明,抗纤抑癌方能够提高肝癌前病变大鼠 HGF mRNA 的表达量。

由上我们可以得出,抗纤抑癌方能够抗纤维化、延缓肝癌前病变的发生,其作用机制可能是通过调控 HGF/c-Met 系统,抑制肝星状细胞活化,起到抗纤维化作用来改善肝脏的微环境,进而延缓肝癌前病变的进展,具体作用环节仍需进一步研究。

参考文献

- [1] Kudo M. Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma: bench to bedside[J]. *Digestive Diseases*, 2011, 29(3): 273-277.
- [2] Chen J G, Zhang S W. Liver cancer epidemic in China: past, present and future[C]. *Seminars in cancer biology*. Academic Press, 2011, 21(1): 59-69.
- [3] 吴孟超. 中医药在肝癌防治中的作用、地位和存在的问题[J]. *中西医结合学报*, 2003, 1(3): 163-164.

- [4] Hu Y, Wang S, Wu X, et al. Chinese herbal medicine-derived compounds for cancer therapy: A focus on hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of ethnopharmacology*, 2013, 149(3): 601-612.
- [5] 王晓静. 抗纤抑癌方对 DEN 加乙醇诱导的大鼠肝纤维化合并肝癌前病变预防作用的实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2002.
- [6] 江锋. 调肝健脾活血化痰法对肝癌前病变的干预作用及其机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2008.
- [7] van der Voort R, Taher TE, Derksen PW, et al. The hepatocyte growth factor/Met pathway in development, tumorigenesis, and B-cell differentiation[J]. *Adv Cancer Res*, 2000, 79: 39-90.
- [8] Oka K, Fukuta K, Mizuno S. Hepatocyte growth factor (HGF) for a cell-signal-based therapy during acute and chronic liver diseases[J]. *Current Signal Transduction Therapy*, 2011, 6(2): 200-209.
- [9] Matsuda Y, Matsumoto K, Tsuchida T, et al. Hepatocyte growth factor prevents liver cirrhosis caused by dimethylnitrosamine in rats[J]. *J Biochem*, 1995, 118: 643-649.
- [10] Kim W H, Matsumoto K, Bessho K, et al. Growth inhibition and apoptosis in liver myofibroblasts promoted by hepatocyte growth factor leads to resolution from liver cirrhosis[J]. *The American journal of pathology*, 2005, 166(4): 1017-1028.
- [11] Ueki T, Kaneda Y, Tsutsui H, et al. Hepatocyte growth factor gene therapy of liver cirrhosis in rats[J]. *Nature medicine*, 1999, 5(2): 226-230.

(2015-08-20 收稿 责任编辑: 洪志强)

(上接第 1315 页)

病学资料。

关于 MHE 的治疗研究,国内中、西医研究均少见大样本量的长疗程、随机、安慰剂对照研究,疗效评估方法可比性欠佳。指南对 MHE 治疗及研究方面的建议对国内中、西医 MHE 治疗研究参考意义较大,如以 >6 个月的长疗程研究反映治疗方法对患者认知功能的持续疗效及患者对治疗方法的依从性;将能反映 MHE 对个人及社会经济负担的经济疗效比值纳入到疗效评估中;以随机对照队列研究考察中西医治疗方法对患者 OHE 发作的预防作用等。尽管目前指南不推荐常规对 MHE 患者进行治疗,但考虑到 MHE 对个人及社会的潜在危害性,以及伴随慢性肝病进展, MHE 病情逐步发展的必然性,采用中医药辨证论治、早期干预 MHE 具有重要的现实意义。若在指南相关建议的指导下充分证实中医药的疗效作用并得到国内和国际认可,或可推动中医药常规应用于 MHE 的治疗。

参考文献

- [1] Hendrik Vilstrup, Piero Amodio, Jasmohan Bajaj, et al. Hepatic En-

cephalopathy in Chronic Liver Disease; 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver[J]. *Hepatology*, 2014, 60(2): 715-735.

- [2] 张影,刘威,张福奎. 2014 年美国肝病学会和欧洲肝病学会对慢性肝病时肝性脑病实践指南的建议要点[J]. *临床肝胆病杂志*, 2014, 30(8): 719-721.
- [3] Sharma P, Sharma BC, Agrawal A, et al. Primary prophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: an open labeled randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27: 1329-1335.
- [4] 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: 307-316.
- [5] 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: 739-747.
- [6] 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]. *中华肝脏病杂志*, 2013, 21(9): 641-643.

(2015-08-20 收稿 责任编辑: 洪志强)