

临界视觉闪烁频率在肝硬化失代偿期患者轻型肝性脑病诊断中的价值

杜宁, 胡瑾华, 段学章, 刘晓燕, 柳芳芳, 童晶晶, 杨昊臻, 陈婧 (解放军第302医院 肝衰竭治疗研究中心, 北京 100039)

摘要: 目的 探讨临界视觉闪烁频率(CFF)对肝硬化失代偿期患者轻型肝性脑病诊断上的应用价值。
方法 对160例肝硬化失代偿期患者进行CFF检测, 并与对照组进行比较。**结果** 肝硬化失代偿期患者CFF值 < 39.0 Hz以下者占多数(76.25%), 而对照组CFF值均 > 40.0 Hz, 两组间比较差异有统计学意义($t = 7.35, P < 0.01$)。CFF值 < 39.0 Hz以下的患者平均血氨异常率为78.96%, 分别与CFF值 > 39.0 Hz各组比较, 差异有统计学意义($t = 5.65, P < 0.01$)。**结论** 检测CFF值是肝硬化失代偿期患者及早发现轻型肝性脑病的一项客观而敏感的诊断方法。
关键词: 肝性脑病; 临界视觉闪烁频率; 肝硬化

Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy with critical flicker-fusion frequency in patients with decompensated liver cirrhosis

DU Ning, HU Jin-hua, DUAN Xue-zhang, LIU Xiao-yan, LIU Fang-fang, TONG Jing-jing, YANG Hao-zhen, CHEN Jing (Department of Severe Liver Diseases, The 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China)

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic value of critical flicker frequency (CFF) in minimal hepatic encephalopathy (MHE) induced by liver cirrhosis. **Methods** Total of 160 patients with decompensated liver cirrhosis were recruited in the study, and normal subjects were served as controls. **Results** The abnormal rates of CFF < 39.0 Hz in patients with decompensated hepatic cirrhosis was 76.25%, while CFF in the control group all < 40.0 Hz. The difference between the two groups was statistically significant ($t = 7.35, P < 0.01$). The rate of average abnormal blood ammonia in patients with CFF < 39.0 Hz was 78.96%, with statistical significance compared with patients with CFF > 39.0 Hz ($t = 5.65, P < 0.01$). **Conclusions** The detection of CFF is impersonal and sensitive for early detection of MHE in patients with decompensated cirrhosis.

Key words: Hepatic encephalopathy; Critical flicker-fusion frequency; Liver cirrhosis

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是各种严重肝脏疾病所致的以代谢紊乱为基础的神经、精神综合征。轻度肝性脑病(mild hepatic encephalopathy, MHE)主要是指严重功能障碍患者无肝性脑病的临床表现和生物化学指标异常, 仅能用精细的智力测验和(或)神经电生理检查才能诊断的肝性脑病, 目前尚无统一诊断标准, 以往多被称为亚临床型肝性脑病(SHE)。

临界视觉闪烁频率(critical flicker-fusion frequency, CFF)检测机制为轻度星形细胞肿胀是早期HE的病理改变, 而星形细胞肿胀(alztrimer) II型会改变胶质-神经元的信号转导, 视网膜胶质细胞在HE时形态学变化与alztrimer II型星形细胞相似, 故视网膜胶质细胞病变可作为HE时大脑胶质星形细胞病变的标志, 通过测定CFF可定量诊断HE。国外经过初步应用, 报告结果认为此方法敏感、简单且可靠, 可用于发现及检测轻微肝性脑病^[1,2]。为了探讨CFF对肝炎肝硬化失代偿患者的轻型肝性脑病的诊断价

值, 本院对160例肝炎肝硬化患者进行了CFF定量分析检测, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院2010年8月至2011年12月符合标准的肝衰竭诊疗中心的住院患者160例为肝硬化失代偿期组, 其中男性138例, 女性22例, 平均年龄 39.2 ± 15.5 岁。在160例患者中, 包括乙型肝炎病毒感染者112例, 丙型肝炎病毒感染者12例, 乙、丙型肝炎病毒重叠感染者4例, 酒精性肝病者26例, 其他原因者6例。选择本院医护人员40例为对照组。

1.2 诊断标准 参照全国病毒性肝炎学术会议修订的《病毒性肝炎防治方案》有关肝硬化失代偿的诊断标准^[3]。

1.3 排除标准 ①临床已诊断为肝性脑病者; ②过去4周内出现过上消化道出血或自发性腹膜炎者; ③既往行门静脉分流术或TIPS术者; ④有明显的心脏、呼吸、肾脏功能衰竭及神经系统疾病如阿尔茨海默病、帕金森病以及非肝性代谢性脑病者; ⑤有色盲、白内障、糖尿病视网膜病变等色觉障碍者。

1.4 方法 CFF定量分析采用德国HEPA-tonorm analyzer便携式设备(Accelab GmbH, D-72127 Kusterdingen)。分析前, 与患者进行日常交流, 并向其介绍检测分析过程, 排除恐惧心理。患者头戴检测设备, 在视野中的发光二极管发射光波的频率自60 Hz开始并以一定的速度逐渐降低, 当受试者观察到光波开始频频闪烁时, 会立刻按下手中的提示按钮, 仪器自动记录一次临界视觉闪烁频率, 患者均试测3次观察数据是否稳定有效, 然后正式检测8次分别记录CFF值, 并取平均值作

为最后结果, 整个测试分析过程约20分钟^[4]。特别注意在检测过程中, 不要让受试者知道结果, 也不能给受试者任何暗示(如测试结果“高”或“低”等)。

血氨检查仪器采用Beckman生产的DXC800全自动生化分析仪, 试剂为Beckman生产的酶法试剂盒。

1.5 统计学处理 测得数据应用SPSS 10.0统计软件包进行统计学处理, 组间比较应用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝硬化失代偿期组及对照组一般资料 肝硬化失代偿期组为160例, 平均年龄 48.8 ± 17.5 岁, 男性138例, 女性22例; 大学文化程度以上58例, 高中文化程度75例, 初中文化程度以下27例; 吸烟者78例, 有饮酒史者66例, 具有5年以上肝硬化病史者122例。另一组为本院医护人员40例, 平均年龄 29.2 ± 10.3 岁, 男性8例, 女性32例, 文化程度均为高中以上, 吸烟者4例, 有饮酒史者5例, 见表1。

2.2 肝硬化失代偿期组及对照组临界视觉闪烁频率定量分析情况 通过检测记录两组的CFF值, 发现肝硬化失代偿期组患者CFF值基本分布在以下4个组别: 38.0~39.0组(16.67%)、37.0~38.0组(20.62%)、36.0~37.0组(18.13%)、35.0~36.0组(13.12%), 而对照组CFF值均分布在40.0以上组别中, 肝硬化失代偿期组与对照组比较, $P < 0.01$, 差异有统计学意义, 见表2。

2.3 肝硬化失代偿期组按临界视觉闪烁频率值分组例数及血氨情况 肝硬化失代偿期组患者在检测CFF值的当天, 抽取肘静脉血检测血氨值, 分析结果发现, 血氨值异常率较高组别如下: $<$

表 1 肝硬化失代偿期组及对照组患者的一般资料

	平均年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男性/女性 (例)	文化程度			吸烟史 (例)	饮酒史 (例)	肝硬化病史	
			大学毕业 以上 (例)	高中 毕业 (例)	初中毕业以 下(例)			5年以上 (例)	5年以下 (例)
肝硬化失代偿期 组(n = 160)	48.8 ± 17.5	138/22	58	75	27	78	66	122	38
对照组 (n = 40)	29.2 ± 10.3	8/32	23	17	0	4	5	0	0

35.0 Hz组为100%，35.0~36.0 Hz组为90.47%，36.0~37.0 Hz组为79.31%，37.0~38.0 Hz组为72.73%，38.0~39.0 Hz组为73.33%。CFF值< 39.0 Hz的各组分别与其他组间的血氨值异常率比较，差异均有统计学意义， P 均< 0.01，见表3。

3 讨论

在HE的临床诊断共识中认为SHE和MHE是不同概念的两个术语，SHE重在区别“临床肝性脑病”的概念，MHE侧重于描述肝性脑病的轻微临床症状，有许多学者建议将SHE更名为MHE。在临床上MHE发病率较高，主要表现在日常工作中熟练操作能力与应急反应能力的下降，致使在从事高空作业、机械维修、车辆驾驶等工作过程中易发生意外，因此忽视MHE的早期诊断对社会和个人危害甚大。但目前由于研究方法和对象不同，尤其国内MHE的诊断标准仍未统一，所以临床报道的MHE发病率存在着高低不一的现象。近几年伴随着肝性脑病的临床研究不断发展，我国的MHE研究在流行病学、诊断学、治疗学、预后学和中西医结合研究等方面获得了重要进展。

目前MHE的诊断方法主要有3种，包括智力检测技术、神经电生理和神经电心理的结合应用以及脑形态学检查，其神经学基础不同，不可相互代替，仅依赖一种方法进行诊断易造成临床漏诊^[5,6]。

目前采用便携式设备进行CFF定量分析是一种诊断MHE的新方法，CFF的检测机制为：星形细胞的轻度肿胀是早期HE的病理改变，而星形细胞肿胀会改变胶质-神经元的信号转导，视网膜胶质细胞在HE时形态学变化与星形细胞相似，故视网膜胶质细胞病变可作为HE时大脑胶质星形细胞病变的标志，通过测定CFF可定量诊断HE。国外的初步应用结果认为本方法效果敏感，简单而可靠，可用于发现及检测MHE。Kircheis等^[7,8]曾临床报道通过检查CFF对MHE的诊断价值很大，通过对比发现MHE患者的CFF值较健康人、无HE症状肝硬化患者的CFF明显降低；和0期HE患者进行比较，CFF对MHE的敏感性为55%，特异性为100%，故认为CFF是一种敏感性高、简单可靠且定量检测MHE的新方法。这种方法操作简单，而且不受被检者的性别、年龄、职业、文化程度等

表 2 失代偿期肝硬化组与对照组临界视觉闪烁频率定量分析对比情况[例（%）]

	CFF值（Hz）								
	> 42.0	41.0 ~ 42.0	40.0 ~ 41.0	39.0 ~ 40.0	38.0 ~ 39.0	37.0 ~ 38.0	36.0 ~ 37.0	35.0 ~ 36.0	< 35.0
失代偿期肝硬化组（n = 160）	2（1.25）	8（5.00）	17（10.63）	11（6.88）	30（18.75）	33（20.63）	29（18.13）	21（13.13）	9（5.63）
对照组（n = 40）	25（62.50）	12（30.00）	3（7.50）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）

注：肝硬化失代偿期组与对照组CFF值分布区间比较， $t = 7.35$ ， $P < 0.01$

表 3 肝硬化失代偿期患者按CFF值分组例数及血氨同步对照情况

CFF值（Hz）	例数（例）	血氨异常	
		异常例数（例）	百分比（%）
< 35.0	9	9	100.00 ^a
35.0 ~ 36.0	21	19	90.48 ^a
36.0 ~ 37.0	29	23	79.31 ^a
37.0 ~ 38.0	33	24	72.73 ^a
38.0 ~ 39.0	30	22	73.33 ^a
39.0 ~ 40.0	11	4	36.36
40.0 ~ 41.0	17	2	11.76
41.0 ~ 42.0	8	0	0
> 42.0	2	0	0

注：CFF值< 39.0 Hz的5个组分别与CFF值> 39.0 Hz的各组比较， P 均< 0.01

的影响,可应用于临床中对严重肝病患者定期监测,旨在早期诊断MHE,及早进行治疗干预,同时其可作为MHE疗效的监测。但有临床报道提示检查CFF数值容易受兴奋剂、镇静剂及疲劳因素的干扰^[9,10]。

我国是病毒性肝炎的高发区,临床上肝炎肝硬化的患者人数众多,当病情进展时常常出现MHE,临床医师应高度重视MHE的诊断,尤其是肝硬化失代偿期出现严重并发症或肝功能明显受损的患者,无论是否出现精神、神经系统症状,均应及早进行相关的检查并明确诊断MHE。寻找一种适合于临床的简便筛选方法,从而确定统一的诊断标准,具有重要的临床意义^[11,12]。本项研究结果显示,肝硬化失代偿期患者检测CFF, < 39.0 Hz者出现血氨异常率明显增高,平均为78.96%,在国外的文献报告中一般认为CFF < 38.0 Hz者为异常判断值,研究提示我国的肝硬化失代偿期患者出现MHE的阈值提高,建议将CFF < 39.0 Hz以下者定为异常判断值。

在临床上肝硬化失代偿期一旦出现MHE,标志着患者病情重、治疗困难且预后差,故MHE早期诊断具有重要意义,及早确诊MHE并对患者进行充分的干预治疗,可明显改善症状,防止患者向临床型肝性脑病的转化,从而降低肝硬化失代

偿期患者的病死率。因此,临床开展对肝硬化失代偿期患者进行CFF检查具有重要临床价值。

参考文献

- [1] Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, et al. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy[J]. *Hepatology*,2002,35:357-366.
- [2] Wein C, Koch H, Popp B, et al. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive[J]. *Hepatology*,2004,39:7392-7451.
- [3] 中华医学会传染病与寄生虫病学会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. *中华肝脏病杂志*,2000,8:324-329.
- [4] Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy[J]. *Hepatology*,2007,45:879-885.
- [5] 王宇明. 肝性脑病的最新共识[J]. *中华肝脏病杂志*,2003,11:261-364.
- [6] 贾林, 张美华. 肝性脑病的定义、命名、诊断和定量标准修订方案的新进展[J]. *世界华人消化杂志*,2003,11:2008-2010.
- [7] 贾林. 建议将亚临床型肝性脑病更名为轻微型肝性脑病[J]. *世界华人消化杂志*,2004,12:432-433.
- [8] Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Critical flicker frequency for diagnosis and assessment of recovery from minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*,2010,9:27-32.
- [9] 贾林, 李瑜元. 亚临床型肝性脑病[J]. *中华内科杂志*,1996,35:495-497.
- [10] 曾峥, 李瑜元, 聂玉强. 亚临床肝性脑病的流行病学调查[J]. *中华肝脏病杂志*,2003,11:680-682.
- [11] 保志军, 邱德凯, 马雄, 等. 简易智能测试在诊断轻微肝性脑病中的初步应用[J]. *中华消化杂志*,2006,26:606-609.
- [12] 肖扬, 陈成伟. 肝性脑病的新认识[J]. *肝脏*,2002,6:201-202.

收稿日期: 2012-05-26

•消息•

《中国医学前沿杂志(电子版)》征稿启事

《中国医学前沿杂志(电子版)》为卫生部主管、人民卫生出版社主办、北京大学第一医院承办的一本集纸版、光盘版、网络版三位一体的国家级电子期刊,创刊于2008年9月,由北京大学第一医院霍勇教授担任主编,现为月刊。标准刊号:ISSN 1674-7372, CN 11-9298/R。

本刊常设栏目:述评、专题笔谈、专家论坛、临床/基础研究、指南共识、病例报告、继续教育园地、百家讲坛(视频)、会议纪要、医海拾零等。本刊内容主要包括医学各领域相关流行病学、预防、诊断、治疗等临床及基础研究的最新进展及实践经验,欢迎国内外专家、同行踊跃投稿。

编辑部联系方式:

地址:北京市朝阳区西大望路15号A901室

Email: yixueqianyan@sina.com

邮编: 100022

电话: 010-87723176