

肝性脑病诊断治疗专家共识

肝性脑病诊断治疗专家委员会

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是临床上常见的一种以代谢紊乱为基础的神志异常综合征,是严重肝病常见的并发症及死亡原因之一,发病机制复杂。为更好地规范HE的临床诊疗工作,《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》和《中国肝脏病杂志(电子版)》编辑部组织全国知名肝病专家就当前我国HE的诊断治疗方面的问题进展进行了广泛讨论,并参考国内外相关文献,形成如下共识。共识意见的循证医学证据等级见表1。

1 肝性脑病的概念及临床分型

1.1 肝性脑病的概念 HE是由急、慢性肝功能衰竭或各种门-体分流(porto-systemic venous shunting)引起的、以代谢紊乱为基础的、并排除了其他已知脑病的中枢神经系统功能失调综合征。该综合征具有潜在的可逆性。临床上可以表现为程度和范围较广的神经精神异常,从只有用智力测验或电生理检测方法才能检测到的轻微异常,到人格改变、行为异常、智力减退,甚至发生不同程度的意识障碍。过去所称的肝性昏迷(hepatic coma),在现在看来只是HE中程度严重的一期,并不能代表HE的全部。

1.2 肝性脑病的临床分型

1.2.1 根据HE病因的不同可分为下列3种类型^[1] A型:急性肝功能衰竭(acute liver failure)相关的

HE,常于起病2周内出现脑病症状。B型:慢性肝功能衰竭时,HE出现于2~12周,可有诱因。B型:门-体旁路性(portal systemic bypass)肝性脑病,患者存在明显的门-体分流,但无肝脏本身的疾病,肝组织学正常。临床表现和肝硬化伴HE者相似。这种门-体分流可以是自发的或由于外科或介入手术造成。如先天性血管畸形、肝内或肝外水平门静脉的部分阻塞(包括外伤、类癌、骨髓增殖性疾病等引起的高凝状态所致的门静脉及其分支栓塞或血栓形成),以及淋巴瘤、转移性肿瘤、胆管细胞癌压迫产生的门静脉高压,而引起门-体分流。C型:慢性肝病、肝硬化基础上发生的HE,常常伴门脉高压和(或)门-体分流,是HE中最常见的类型。其中肝功能衰竭是脑病发生的主要因素,而门-体分流属于次要地位。

根据HE临床症状的轻重又可将C型肝性脑病分为轻微HE(minimal HE, MHE)及有临床症状的HE(symptomatic HE, SHE)。

在我国,大多数HE为C型,即在慢性肝病、肝硬化基础上发生的,常常伴门脉高压和门-体分流;而A型及B型相对较少。

2 肝性脑病的发病机制

HE发病机制迄今尚未完全阐明,目前已提出多种学说。其发生的疾病基础是急性、慢性肝功能衰竭和(或)门-体分流,致肠道吸收的毒性

表1 推荐方案的循证医学证据等级

证据等级	数据类型
I	Meta分析或多项随机的试验结果
II	单项随机试验或非随机的实验研究结果
III	病例报道研究或专家的推荐意见

表2 C型肝性脑病的亚型

MHE	无临床及常规生化检测的异常，仅用神经心理学或神经生理学检测方法才能检测到智力、神经、精神等方面的轻微异常		
SHE	主要表现在认知、精神和运动的障碍。又可分为发作性和持续性两类		
发作性HE	有诱因的HE	常常在进食大量高蛋白食物、上消化道出血、感染、放腹水、大量排钾利尿剂应用后发生	
	自发性HE	无明确诱因即可发生	
	复发性HE	1年内有2次或以上肝性脑病发作	
持续性HE	轻型HE	相当于West-Haven 1级	
	重型HE	相当于West-Haven 2~3级	
	治疗依赖性HE	经药物治疗症状可迅速缓解，但停药后很快加重	

物质不能由（或不经过）肝脏解毒、清除，直接进入体循环，透过血脑屏障到达脑组织而引起中枢神经系统功能紊乱，是多种因素综合作用的结果。其中高血氨是公认的最关键因素之一^[2]，特别是在慢性肝病、肝硬化[和（或）有门-体分流]相关的HE。各种原素所致氨生成增多及清除减少均可引起血氨升高。氨对中枢神经系统的毒性作用主要是干扰脑能量代谢，其次还可影响中枢兴奋性神经递质如谷氨酸及抑制性神经递质如谷氨酰胺、 γ -氨基丁酸（ γ -aminobutyric acid, GABA）的平衡而产生中枢抑制效应。其他尚有假性神经递质学说，如当鲜胺与苯乙醇胺取代了正常神经递质时，则神经传导发生障碍。GABA受体复合物的作用、支链氨基酸与芳香族氨基酸比例失衡、脑细胞水肿、星形细胞功能失调、硫醇、短链脂肪酸毒性、锰沉积等也参与其发生^[3]。

3 肝性脑病的常见诱发因素

A型HE急性肝功能衰竭引起大量肝细胞破坏，残存肝细胞不能有效清除毒物而导致中枢神经系统功能紊乱。相当于内源性HE，又称非氮性脑病，常常无明确诱因；单纯B型HE在我国少见；慢性肝功能衰竭或伴有门体分流的患者，肝脏尚能处理有限的代谢毒物，一旦这些毒物产生增多，超过肝脏的代偿能力，即发生C型HE。C型HE的发生在很大程度上与下列诱因有关。

3.1 摄入过量的含氮食物 慢性肝功能衰竭或伴有门-体分流的患者对蛋白质食物的耐受性较差，尤其是动物蛋白，进食过多，蛋白在肠道被细菌分

解，产生大量氨及芳香族氨基酸，而诱发HE。服用铵盐、尿素、蛋氨酸等使含氮物质吸收增加，也可使血氨升高而诱发HE。

3.2 消化道大出血 致肠道内大量积血（每100 ml血相当于食入15~20 g蛋白），可使肠道产氨增加，同时由于血液中缺乏异亮氨酸，当积血消化吸收后，血中亮氨酸、缬氨酸增加，刺激支链氨基酸脱氢酶活性增加，使血中支链氨基酸分解增加，加重了支链氨基酸/芳香族氨基酸比例的失衡。失血后血容量不足，脑缺血、缺氧，还可增加中枢神经系统对氨及其他毒性物质的敏感性。

3.3 感染 如自发性腹膜炎、肺炎、尿路感染、菌血症等，可增加组织分解，代谢产氨增多；同时可继发内毒素血症，加重肝损伤，增加血脑屏障的通透性，促发HE。

3.4 电解质紊乱 低血钠能影响细胞内外渗透压而导致脑水肿，诱发HE；低血钾常合并代谢性碱中毒，大量利尿或放腹水亦可引起碱中毒，体液中 H^+ 减少， NH_4^+ 容易变成 NH_3 ，而易被肠道吸收或通过血脑屏障诱发HE。

3.5 氮质血症 各种原因所造成的血容量不足，厌食、腹泻或限制液体用量、应用大量利尿剂或大量放腹水，均可诱发肾前性氮质血症；肝肾综合征或其他原素可致的肾性氮质血症。均可导致血氨升高。

3.6 便秘 使肠道来源的氨及其他毒性物质与肠黏膜的接触时间延长，吸收增加。

3.7 低血糖 可使脑内脱氨作用降低。

3.8 镇静剂 镇静、催眠药可直接与脑内GABA-苯二氮䓬受体结合,对大脑产生抑制作用。

4 肝性脑病的临床表现及分期

HE的临床表现随基础病的性质、肝细胞损伤的程度、快慢及诱因的不同很不一致,且和其他代谢性脑病比并无特异性。早期表现为MHE,常无明确的临床症状,只有通过神经心理及智能测试才能测出,进一步可发展为有症状型HE。A型HE发生在急性肝功能衰竭基础上,常在起病数日内由轻度的意识错乱迅速陷入深昏迷,甚至死亡,并伴有急性肝功能衰竭的表现,如黄疸、出血、凝血酶原活动度降低等。C型HE以慢性反复发作的性格、行为改变、甚至木僵、昏迷为特征,常伴有肌张力增高、腱反射亢进、扑翼征、踝阵挛阳性,或巴彬斯基征阳性等神经系统异常。多数患者在初期为复发型,随后症状转为持续型。常有进食高蛋白饮食等诱因,亦可以是自发的或因停用治疗HE的药后发生。C型HE患者除脑病表现外,还常伴有慢性肝损伤、肝硬化等表现。

根据患者意识障碍程度、神经系统表现及脑电图改变,参照我国实用内科学,可将HE分为0~4期,但各期可重叠或相互转化(表3)。

亦可参考国外广泛使用的West-Haven半定量分级表^[2](见附录1)对患者的神经精神状态进行分析、Glasgow昏迷分级表^[2](见附录2)对患者意识障碍程度进行分析,用简易HE严重程度评分表进行分析(clinical hepatic encephalopathy staging scale, CHESS)(见附录8)。但最近Hassanein等推出的HESA(hepatic encephalopathy scoring algorithm, 附录3)^[5]评分法在反映神经精神状态方面可能更客观、准确,更具可操作性。

5 辅助检查

除肝功能异常,如胆红素升高、酶胆分离、凝血酶原活动度降低等。有助于HE诊断的检查包括:

5.1 血氨 正常人空腹静脉血氨为6~35 μg/L(血清)或47~65 μg/L(全血)。在B型、C型HE时血

氨升高,而A型HE的血氨常正常。

5.2 血浆氨基酸失衡 支链氨基酸减少、芳香族氨基酸增高,二者比值 ≤ 1 (正常 >3),但需要特殊设备,普通化验室无法检测。

5.3 神经心理和智能测试 对轻微型HE的诊断有重要帮助。目前该测试方法有多种,但多数受患者年龄、性别、受教育程度影响。

推荐使用数字连接试验A(number connection test A, NCT-A)、数字连接试验B(number connection test B, NCT-B)、轨迹描绘试验(line-tracing test, LTT)、构建能力测试(brief visuospatial memory test-revised, BVM-T-R, 附录5)、画钟试验(clock drawing test, CDT)^[6](附录6)、数字符号试验(digit-symbol test, DST)、系列打点试验(serial dotting test)等(具体做法及评分见附录4a~4e)。这些检测方法与受教育程度的相关性小,操作非常简单方便,可操作性好。简易智能量表(附录7)亦可较好地反映神经精神轻微损害的情况,但耗时较多(一次检查需要5~10分钟),可在临床研究中采用。

5.4 神经生理测试

5.4.1 脑电图检查 常在生化异常或精神异常出现前脑电图就已有异常。主要表现为节律变慢。这种变化通常先出现在两侧前额及顶部,逐渐向后移。脑电图的变化对HE并非特异性改变,在原发性脑病等其他代谢性脑病也可以有同样的改变,但变化的严重程度与临床分期有很好的相关性。

5.4.2 诱发电位的检测 诱发电位有多种,其中以内源性事件相关诱发电位P300诊断HE的敏感性最好。但由于受仪器、设备、专业人员的限制,仅用于临床研究中。

5.4.3 临界闪烁频率(critical flicker frequency, CFF)的检测 该方法原用于检测警戒障碍患者的临界闪烁频率,可反映大脑神经传导功能障碍。近来在217例西班牙肝硬化患者及健康人群的对照研究中发现,CFF可敏感地诊断出轻度HE(包括轻微HE及HE 1期),具有敏感、简易、可靠的优

表3 肝性脑病临床分期

分期	认知功能障碍及性格和行为异常的程度	神经系统体征	脑电图改变 ^[10]
0期（轻微型肝性脑病）	无行为、性格的异常，只在心理测试或智力测试时有轻微异常	无	正常α波节律
1期（前驱期）	轻度性格改变或行为异常，如欣快激动或沮丧少语。衣冠不整或随地便溺、应答尚准确但吐字不清且缓慢、注意力不集中或睡眠时间倒错（昼睡夜醒）	可测到扑翼样震颤	不规则的本底活动（α和θ节律）
2期（昏迷前期）	睡眠障碍和精神错乱为主、反应迟钝、定向障碍、计算力及理解力均减退、言语不清、书写障碍、行为反常、睡眠时间倒错明显、甚至出现幻觉、恐惧、狂躁。可有随意运动或运动失调。	腱反射亢进、肌张力增高、踝阵挛阳性、巴氏征阳性、扑翼征明显阳性	持续的θ波，偶有δ波
3期（昏迷期）	以昏睡和精神错乱为主、但能唤醒，醒时尚能应答，但常有神志不清或有幻觉。	仍可引出扑翼征阳性、踝阵挛阳性、腱反射亢进、四肢肌张力增高，锥体征阳性	普通的θ波，一过性的含有棘波和慢波的多相综合波
4期（昏迷期）	神志完全丧失，不能被唤醒。浅昏迷时对疼痛刺激有反应；深昏迷时对各种刺激均无反应。	浅昏迷时腱反射和肌张力仍亢进、踝阵挛阳性、由于不合作扑翼征无法检查、深昏迷时各种反射消失	持续的δ波，大量的含棘波和慢波的综合波

点。但由于CFF诊断MHE的检测刚刚起步，其诊断价值仍需进一步临床应用才能作出更客观评价^[7]。

5.5 影像学检查 颅脑CT及MRI可发现脑水肿。锰沉积可造成星形胶质细胞结构的改变，在头颅磁共振检查中可发现额叶皮质脑萎缩、苍白球、核壳内囊T₁加权信号增强。此外，头颅CT及磁共振检查的主要意义在于排除脑血管意外、颅内肿瘤等疾病。

6 诊断与鉴别诊断

6.1 诊断依据

目前尚无HE诊断的金标准，主要依赖于排除他性诊断。在诊断HE时需从以下几方面考虑。

6.1.1 有引起HE的基础疾病，但不同类型的HE，其肝脏基础疾病有所差异。A型者无慢性肝病病史，但存在急性肝衰竭；B型者有门体分流的存在，但无肝脏疾病基础；C型常有严重肝病和（或）广泛门-体分流的病史如肝硬化、肝癌、门-体静脉分流术后等。

6.1.2 有神经精神症状及体征，如情绪和性格改变、意识错乱及行为失常、定向障碍、嗜睡和兴

奋交替、肌张力增高、扑翼样震颤、踝阵挛及病理反射阳性等，严重者可为昏睡、神志错乱甚至昏迷。

6.1.3 虽无神经精神症状及体征，但学习、理解、注意力、应急和操作能力有缺陷。神经心理智能测试至少有2项异常。临界闪烁频率异常可作为重要参考。

6.1.4 有引起HE（C型、B型）的诱因，如上消化道出血、放腹水、大量利尿、高蛋白饮食、服用药物如镇静剂、感染等诱发HE发生的因素。曾发生过HE对诊断有重要的帮助。A型者常无诱因。

6.1.5 排除其他代谢性脑病如酮症酸中毒、低血糖、尿毒症等所致的脑病、中毒性脑病、神经系统疾病如颅内出血、颅内感染、精神疾病及镇静剂过量等情况。

以上5项中具备1、3、4、5项者可诊断为有临床症状的HE；如具备2、3、4、5项，则可诊断为轻微型HE。

根据神经精神症状的轻重对HE进行分期，或参照West-Haven半定量分级表、Glasgow昏迷分级

表或HESA评分法进行分级。

6.2 鉴别诊断

在作出HE的诊断前需与以下疾病相鉴别。

6.2.1 精神病 以精神症状如性格改变或行为异常等为惟一突出表现的HE易被误诊为精神病。■此,凡遇有严重肝脏疾病或有门-体分流病史的患者出现神经、精神异常,应警惕HE的可能。

6.2.2 其他代谢性脑病 (1)酮症酸中毒:患者有糖尿病病史,常■感染、应急或暴饮暴食、酗酒等诱发,表现为糖尿病症状加重、并出现食欲不振、恶心、呕吐、腹痛、头晕、头痛、神志模糊、嗜睡,测血糖常大于16.7 mmol/L (300 mg/dl),尿酮体阳性。(2)低血糖:血糖过低可致昏迷,常伴有交感神经兴奋,头晕、心悸、出冷汗等。血糖检测常低于2.8 mmol/L,补充糖后症状可消失。(3)肾性脑病:亦可有智力障碍、谵妄、幻觉、扑翼样震颤、嗜睡、甚至昏迷等,但患者有急、慢性肾脏疾病的基础,有氮质血症的证据,内生肌酐清除率下降,血尿素氮、肌酐升高,或有肾脏器质性损害。(4)肺性脑病:可表现为头痛、头昏、记忆力减退、精神不振、工作能力降低等症状。继之可出现不同程度的意识障碍,轻者呈嗜睡、昏睡状态,重则昏迷。扑翼样震颤、踝阵挛阳性等。但患者有呼吸系统疾病的基础,伴有缺氧及二氧化碳潴留的表现。血PaO₂下降、PaCO₂增高,二氧化碳结合力增高及血pH值降低。

6.2.3 神经系统疾病 (1)颅内出血、颅内肿瘤:常有神经系统定位体征,前者可有高血压病史;头颅CT或磁共振检查可发现病灶。(2)颅内感染:有发热及感染中毒症状、脑膜刺激征,脑脊液检查可协助诊断。(3)瑞氏综合征(Reye syndrome),■脏器脂肪浸润所引起的以脑水肿和肝功能障碍为特征的一组症候群,突出的临床表现为肝损害和脑损害,化验检查常有血氨高、血糖低、凝血酶原时间延长、血清转氨酶升高、血胆红素不高等,易被误诊为急性HE。但Reye syndrome常常发生在上呼吸道感染,并服用水杨酸盐(阿司匹林)制剂后的儿童。肝脏的活体组织检查见肝细

胞内有大量脂肪滴有助于确诊。

6.2.4 中毒性脑病 药物和毒物如一氧化碳、酒精、重金属如汞、锰等可引起中毒性脑病,详细了解病史有助于鉴别。酒精性肝病亦可引起HE,需与酒精中毒性脑病鉴别。

6.3 诊断流程(■1)

7 治疗原则及措施

HE是多种■素综合作用引起的复杂代谢紊乱,应从多个环节采取综合性的措施进行治疗。并根据临床类型、不同诱因及疾病的严重程度设计不同的治疗方案。早期识别、及时治疗是改善HE预后的关键,■此在确定MHE存在时就要积极治疗。

7.1 去除诱因 C型HE多有各种各样的诱因。积极寻找诱因并及时排除可有效阻止HE的发展。例如食管曲张静脉破裂大出血后可发展成HE,积极止血、纠正贫血、清除肠道积血等有利于控制肝性脑病;积极控制感染、纠正水电解质紊乱、清除便秘、改善肾功能等亦为控制HE所必需的基础治疗。

7.2 轻微肝性脑病的治疗 MHE患者多无明显症状及体征,但患者可能会有■常活动中操作能力的降低或睡眠障碍。

治疗方案:①调整饮食结构,适当减少蛋白摄入量(参照本稿7.3.1节);②可试用不吸收双糖如乳糖、乳梨醇等(参照本稿7.4.1.(2).①节);③睡眠障碍者切忌用苯二氮■类药物,以免诱发临床型的HE(III)。

7.3 对症及支持治疗

HE患者往往食欲不振或已处于昏迷状态,不能进食,需要积极给予营养支持。

7.3.1 肠内营养 传统的观念认为限制蛋白饮食可减少肠道产氨、防止HE的恶化。但近来研究发现肝硬化HE患者常常伴有营养不良,严格限制蛋白摄入量能防止血氨升高,但可使患者的营养状况进一步恶化,加重肝损害、增加死亡的风险。而正氮平衡有利于肝细胞再生及肌肉组织对氨的脱毒能力。最近Córdoba等^[8]对30例发作型HE进行的

临床随机对照研究,显示14天的观察期内低蛋白饮食组(蛋白摄入量由0 g/d,3天后增至12 g/d,以后每3天倍增一次,至最后2天增至每■1.2 g/kg)与正常蛋白饮食组(每■1.2 g/kg)比,HE发作无明显差异,两组患者的蛋白合成率相当,但低蛋白组患者蛋白分解率明显增高。欧洲临床营养与代谢协会2006年修订的肝病肠内营养指南^[9]建议肝病患者供应非蛋白热量每■146~167 kJ/kg (35~40 kcal/kg),并给予每■1.2~1.5 g/kg的蛋白摄入。

推荐措施:急性HE及3、4期HE开始数■禁食蛋白(III),清醒后每2~3天增加10 g,逐渐增加蛋白至每■1.2 g/kg(I);1、2期HE则开始数■予低蛋白饮食(20 g/d),每2~3天增加10 g,如无HE发生,则继续增加至每■1.2 g/kg(I)。蛋白种类以植物蛋白为主,其次是牛奶蛋白。■植物蛋白含甲硫氨酸和芳香族氨基酸较少,而支链氨基酸较多,■能增加粪氮的排出;同时植物蛋白中含有非吸收的纤维素,经细菌酵解产酸有利于氮的排出。尽量避免用动物蛋白(致脑病作用最强)。■服或静脉补充必需氨基酸及支链氨基酸有利于调整氨基酸比例的平衡、促进正氮平衡,增加患者对蛋白的耐受性。同时要给予足够的热量每■146~167 kJ/kg (35~40 kcal/kg),以碳水化合物为主。不能进食者可予鼻饲,必要时可予静脉营养补充。

7.3.2 锌的补充 锌是催化尿素循环酶的重要的辅助■子,肝硬化患者,尤其是合并营养不良时常存在锌缺乏。■服锌制剂还可减少肠道对二价阳离子如钙的吸收。但迄今所进行临床研究尚不能确定锌对改善HE有积极的治疗作用^[11]。还需有严格的临床对照研究来探讨其应用价值。

7.3.3 水、电解质和酸碱平衡 低血钠、低血钾、高血钾、碱中毒均是诱发HE的重要■素,应根据血电解质水平及血气分析结果积极予以纠正。应根据前1天的尿量决定每■补液量(尿量+1000 ml),总量应控制在2500 ml之内。

7.3.4 加强基础治疗 有低蛋白血症者可静脉输注血浆、白蛋白以维持胶体渗透压。补充白蛋白还

可促进肝细胞的修复;有脑水肿者可用20%甘露醇或与50%葡萄糖交替快速静脉输注;并给予足够的维生素B、维生素C、维生素K、ATP和辅酶A等,有助于改善脑的能量代谢。

7.4 针对发病机理采取的措施

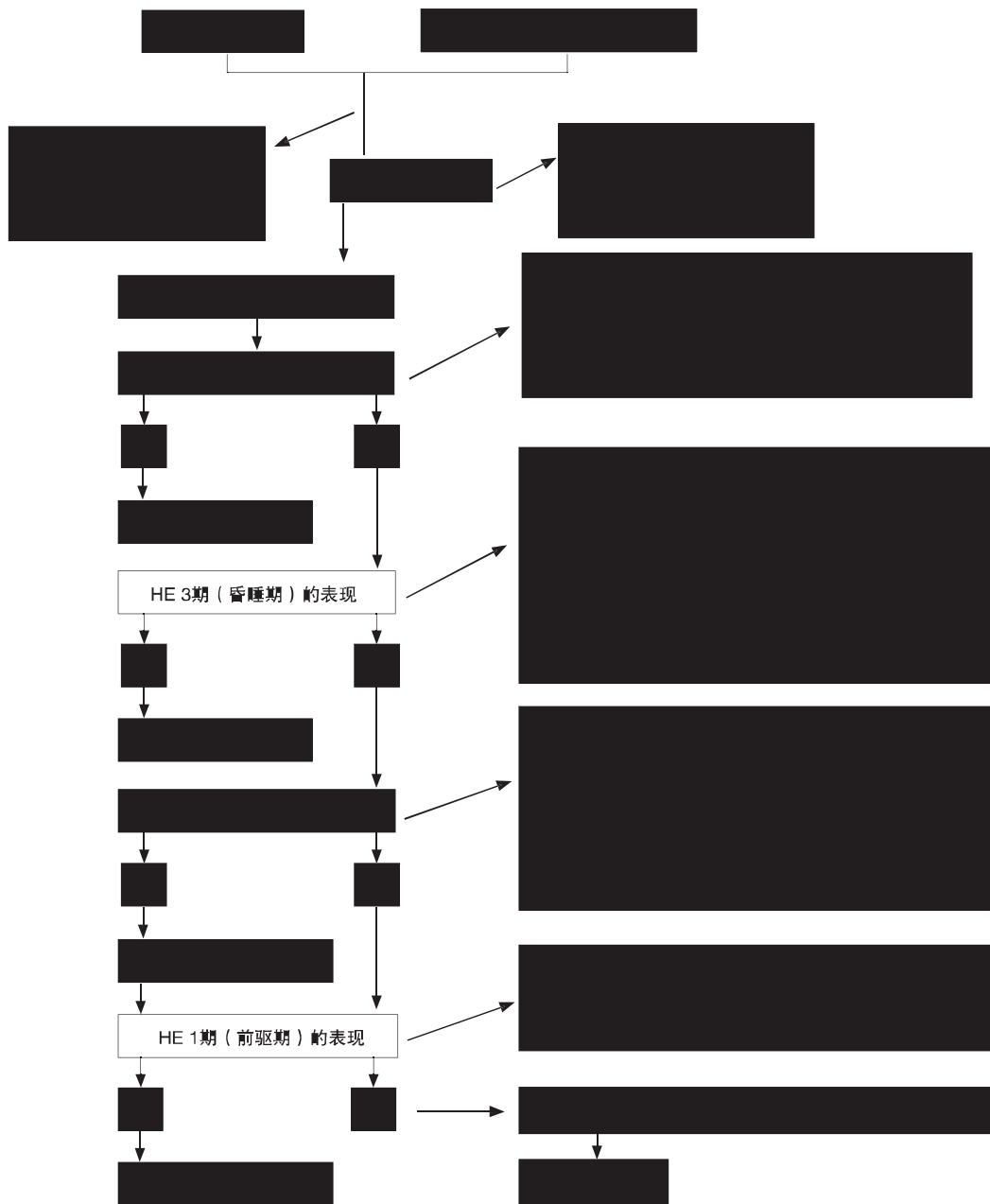
7.4.1 减少肠道内氨及其他有害物质的生成和吸收

(1)清洁肠道:引起HE的毒性物质主要来自肠道,故清洁肠道以减少氨及其他毒性物质产生和吸收在HE的治疗中非常重要。可导泻或灌肠来清除肠道内的积血、积食及其他毒性物质。

推荐用法:■服或鼻饲25%硫酸镁30~60 ml导泻;亦可用不吸收的双糖如乳果糖300~500 ml,加水500 ml进行灌肠,尤其适用于门-体分流性HE。

(2)降低肠道pH,抑制肠道细菌生长:①不吸收双糖的应用^[12]:如乳果糖(lactulose)、乳山梨醇(lactitol)。乳果糖是人工合成的含酮双糖,由于人体消化道内没有分解乳果糖的酶,所以在胃及小肠内不被分解和吸收,至结肠后被肠道细菌酵解生成低分子的乳酸、醋酸,使肠腔pH降低,减少NH₃的形成并抑制氨的吸收;不吸收双糖在肠道中分解产生的有机微粒可增加肠腔渗透压,再加上其酸性产物对肠壁的刺激作用可产生轻泻的效果,有利于肠道内氨及其他毒性物质的排出;不吸收双糖做为益生元在结肠内还可抑制产氨、产尿素酶细菌的生长,减少氨的产生。不良反应主要是腹部不适、腹胀、腹痛、食欲下降、恶心、呕吐、腹泻等。不吸收双糖的杂糖含量低(2%),对于有糖尿病或乳糖不耐症者亦可应用。但有肠梗阻时禁用。多项随机对照研究显示乳果糖或乳山梨醇较安慰剂能更显著地改善HE,提高患者的生活质量,但是否提高患者的生存率尚不确定^[12,13]。

推荐用法:急性HE^[2],开始用45 ml■服(或鼻饲),以后每1小时追加1次,直到有大便排出;适当调整剂量以保证每■2~3次软便为宜(通常用量为15~45 ml,每8~12小时1次)(I);亦可用乳果糖300 ml加水1升,采用头低脚高位保留灌肠1小时(以使灌肠液尽可能到达右半结肠)。



■ 1 肝性脑病的诊断流程

注：其他代谢性脑病包括：酮症酸中毒、低血糖昏迷、肾性脑病、肺性脑病等；颅内器质性疾病包括颅内出血、颅内肿瘤、颅内感染等；中毒性脑病包括药物、毒物、重金属及酒精中毒引起的脑病

对于慢性HE，则不需要每小时追加用量。乳山梨醇：为乳果糖衍生物，作用机制及疗效与乳果糖相同，但口感好，有更好的耐受性。常用量为0.5 g/kg，每日2次，以保持每日2~4次软便为宜

(I)。

②益生菌制剂的应用：含双歧杆菌、乳酸杆菌的微生物制剂可通过调节肠道菌群结构，抑制产氨、产尿素酶细菌的生长。以减少肠道氨及其

他毒性物质的产生及吸收,亦可与益生元制剂合用。最近一项开放性研究,将190例肝硬化患者(其中55%有MHE)随机分成3组,分别接受乳果糖30~60 ml/d,或益生菌胶囊(包括乳酸杆菌、粪链球菌的四联活菌制剂)或同时接受两种处理治疗1个月后,患者在神经心理测试、P300听觉诱发电位及血氨等指标上均有明显的改善,但三组间疗效相当^[14]。

推荐用法:双歧三联活菌制剂,2~3粒/次,3次/■;地衣芽孢杆菌2粒/次,3次/■(II)。

③抗菌药物的应用:可作为不吸收双糖的替代品治疗急、慢性HE。过去常用■服吸收很少的氨基糖苷类抗菌药如新霉素来抑制结肠细菌的过度生长,但最近随机安慰剂对照研究并未显示新霉素的应用可给HE患者带来益处,■长期服用仍有耳、肾毒性的风险,■对小肠黏膜的功能有影响;■硝唑可抑制肠道厌氧菌、改善HE,但长期服用可能会导致肠道菌群失调、胃肠道不适或神经毒性^[15];非氨基糖苷类抗菌药利福昔明(rifaximin)是利福霉素的衍生物,具有广谱、强效的抑制肠道内细菌生长,■服后不吸收,只在胃肠道局部起作用。研究显示,利福昔明550 mg,每■2次,持续6个月,与安慰剂相比能显著预防HE的发生^[16,17]。在治疗慢性HE时,利福昔明与乳果糖、新霉素效果相当或更优,■对听神经及肾功能无毒性^[17,18]。

推荐用法:■硝唑0.25 g,每■2次(III);利福昔明1200 mg/d,分3次(I)。

④抗菌药物与不吸收双糖的联合应用:■顾性资料分析显示,对于难治性的HE,该两类药合用可显著降低患者的住院率及住院时间,但潜在的治疗效益还有待进一步研究^[19]。

7.4.2 促进氨的代谢、拮抗假性神经递质、改善氨基酸平衡 (1)降血氨药物:①门冬氨酸-鸟氨酸(L-ornithine-L-aspartate, OA)是一种二肽。其中鸟氨酸作为体内鸟氨酸循环的底物,可增加氨基甲酰磷酸合成酶及鸟氨酸氨基甲酰转移酶的活性,促进尿素的合成;门冬氨酸作为谷氨酰胺合

成的底物,在体内转化为谷氨酸、谷氨酰胺的过程中可消耗血氨。■此,门冬氨酸-鸟氨酸可促进脑、肝、肾消耗和利用氨合成尿素、谷氨酸、谷氨酰胺而降低血氨。门冬氨酸还参与肝细胞内核酸的合成、间接促进肝细胞内三羧酸循环的代谢过程,以利于肝细胞的修复。临床研究显示,与安慰剂对照组相比,20 g/d OA静脉输注,可明显降低空腹血氨、餐后血氨,并改善HE患者的精神状态分级^[20]。■服OA亦可改善HE患者数字连接试验、扑翼样震颤及EEG的检查结果^[21]。

推荐用法:急、慢性HE在24小时内可给予40 g,清醒后逐渐减量至20 g/d,加溶液中静脉输注。■于静脉耐受方面的原■,每500 ml溶液中OA药量不要超过30 g。输入速度最快不要超过5 g/h,以免引起恶心、呕吐等不良反应(I)。

②精氨酸:是肝脏合成尿素的鸟氨酸循环中的中间代谢产物,可促进尿素的合成而降低血氨。临床所用制剂为其盐酸盐,呈酸性、可酸化血液、减少氨对中枢的毒性作用。

推荐用法:25%的盐酸精氨酸40~80 ml,加入葡萄糖中静脉输注,每■1次(III),■可纠正碱■症。

③谷氨酸盐:谷氨酸钠、谷氨酸钾可作为谷氨酰胺合成的底物而降低血氨,并能调整血钾和血钠的平衡。但近年来认为谷氨酸盐只能暂时降低血氨,不能透过■脑屏障,不能降低脑组织中的氨,■可诱发代谢性碱中毒,反而加重HE;另外,脑内过多的谷氨酰胺产生高渗效应,参与脑水肿的形成,不利于HE的恢复。■此,■前临床上已不再推荐使用。

(2)拮抗假性神经递质的作用:内源性苯二氮■类似物与抑制性神经递质γ-氨基丁酸受体结合对■枢神经系统产生抑制作用是HE发生机制之一。理论上应用该受体拮抗剂■马西尼(flumazenil)治疗HE是可行的,560例较大规模的临床研究显示治疗■与对照■脑功能的改善率分别为15%与3%^[2],另有12项对照研究对765例患者的分析显示,■马西尼可明显改善HE,但未显示有长期效益或提高患

者生存率。■此, ■前只在曾用过苯二氮■类药物
的HE患者考虑应用;多巴胺神经递质的活性降低
也是HE的机理之一,但在临床对照研究中应用溴
隐亭、左旋多巴,除可部分改善患者椎体外系症
状外,并未能给HE患者带来更多益处。

推荐用法:①考虑可能用过苯二氮■类药
物者可用氟马西尼 1 mg (单一剂量)静脉注射
(II);②对于有椎体外系征用其他治疗方案
效果不佳者可考虑■服溴隐亭30 mg,每■2次
(III)。

(3)改善氨基酸平衡 ■服或静脉输注以支链氨
基酸为主的氨基酸混合液,可纠正氨基酸代谢不
平衡,抑制大脑中假神经递质的形成。1个对5项
研究的荟萃分析显示静脉输注支链氨基酸可明显
改善HE的症状,虽其中2项研究及另外1项研究用
支链氨基酸并未能降低HE的病死率^[1],但在近年
的2项大型研究中(分别对174例及622例肝硬化患
者的随机对照研究)显示应用支链氨基酸不仅可以
减少HE的发生,还可提高患者的营养状态、改善
肝功能、降低肝衰竭的发生,提高生存率。另有
研究显示,支链氨基酸可刺激肝细胞再生,而降
低肝衰竭的发生。摄入足量富含支链氨基酸的
混合液对恢复患者的正氮平衡是有效的,还可增
加患者对蛋白食物的耐受性,改善脑血液灌流^[1]。
不良反应主要有恶心、呕吐、过敏反应等,故输
注速度宜慢。

推荐用法:每■250~500 ml,静脉输注
(I)。

7.5 基础疾病的治疗

A型及C型HE的病■分别是急、慢性肝功能衰
竭,■此,积极治疗肝衰竭(参照肝衰竭防治指
南),可从根本上防治HE。

7.5.1 改善肝功能 对于乙型病毒性肝炎引起的慢性
肝衰竭,用核苷(酸)类似物抗病毒治疗,减轻
或消除肝脏的炎症、坏死、促进肝细胞再生,有
助于恢复肝脏的代谢、解毒功能。对于急性肝衰
竭,由于病情进展迅速,抗病毒治疗可能很难奏
效,需转重症监护病房进行综合救治。

7.5.2 人工肝支持系统 可分为非生物型、生物型及
混合型三种,但■前临床上广泛应用的主要是非
生物型,包括血液透析、血液滤过、血浆置换、
血液灌流、血浆吸附等方式。人工肝支持系统可
代替肝脏的部分功能,清除体内积聚的毒物,为
肝细胞的再生提供条件和时间,也是等待肝移植
的过渡疗法,可用于急、慢性HE,2期以上HE者
需谨慎血浆置换。但如果是急性肝衰竭或终末期
肝病晚期,则肝移植是唯一有希望的治疗。

7.5.3 肝移植术 对于内科治疗不满意的各种顽■
性、严重HE,原位肝移植是一种有效的手段。

7.5.4 阻断门-体分流 从理论上讲,对于门-体分流
严重的患者,采用介入或手术永久性或暂时性部
分或全部阻断门-体分流,可改善HE。但由于门脉
高压的存在,该方法可增加消化道出血的风险,
应权衡利弊。

8 预防

进行健康教育,让患者熟悉易导致HE的诱发
■素,尽可能避免各种诱■的发生。合理安排饮
食,对于有肝硬化、曾发生过HE的患者避免高蛋
白饮食,避免使用大剂量利尿剂。指导患者家属
注意观察患者性格及行为变化,推荐家属用“简
易肝性脑病严重程度评估方法”(见附录5)检查
患者,以便早发现、早治疗。

(附录1-8见光盘)

(执笔人:邢卉春)

(专家委员会:成军、段芳龄、范建高、范
小玲、郭利民、郭明洲、韩涛、刘景院、马雄、
沈薇、施光峰、王宪波、乌云、谢雯、谢尧、邢
卉春、袁平戈、杨永平、张福奎)

参考文献

- [1] 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: 716-721.
- [2] Blei AT, Cordoba J. Hepatic Encephalopathy[J]. Am J Gastroenterol, 2001, 96: 1968-1976.
- [3] Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy[J]. N Engl J Med, 1997, 337: 473-479.
- [4] 陈灏珠主编. 实用内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007. 2026-2033.

- [5] Hassanein TI, Hilsabeck RC, Perry W. Introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA)[J]. Dig Dis Sci, 2008, 53: 529-538.
- [6] 符应征, 谢俊维. 画钟试验和MMSE在轻度肝性脑病诊断中的应用[J]. 医学临床研究, 2007, 8: 1280-1282.
- [7] Romero-Gomez M, Cordoba J, Jover R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy[J]. Hepatology, 2007, 45: 879-885.
- [8] Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study[J]. J Hepatol, 2004, 41: 38-43.
- [9] Plauth M, Cabre E, Riggio O, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease[J]. Clin Nutr, 2006, 25: 285-294.
- [10] 贾林, 李兆申, 主编. 肝性脑病[M]. 北京: 人民军医出版社, 2007: 94-105.
- [11] Morgan MY, Blei A, Grunreiff K, et al. The treatment of hepatic encephalopathy[J]. Metab Brain Dis, 2007, 22: 389-405.
- [12] Prasad S, Dhiman RK, 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: 549-59.
- [13] Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2004, 2: CD003044.
- [14] Sharma P, Sharma BC, Puri V, et al. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2008, 20: 506-511.
- [15] Al Sibae MR, McGuire BM. Current trends in the treatment of hepatic encephalopathy[J]. Ther Clin Risk Manag, 2009, 5: 617-626.
- [16] Bass N, Mullen K, Sigal S, et al. Rifaximin is effective in maintaining remission in hepatic encephalopathy: Results of a large, randomized, placebo-controlled trial[J]. J Hepatol, 2009, 50(Suppl 1): S53.
- [17] Mas A, Rodes J, Sunyer L, et al. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial[J]. J Hepatol, 2003, 38: 51-58.
- [18] Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, et al. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2008, 20: 1064-1070.
- [19] Mantry PS, Munsaf S. Does the addition of rifaximin to lactulose reduce the severity of hepatic encephalopathy? A single-center experience [abstract][J]. Hepatology, 2008, 48: 517A, #472.
- [20] Ahmad I, Khan AA, Alam A, et al. L-ornithine-L-aspartate infusion efficacy in hepatic encephalopathy[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2008, 18: 684-687.
- [21] Poo JL, Gongora J, Sanchez-Avila F, et al. Efficacy of oral L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Results of a randomized, lactulose-controlled study[J]. Ann Hepatol, 2006, 5: 281-288.

收稿日期: 2009-11-04

• 健康园地 •

乙型肝炎妈妈能给孩子喂奶吗?

关于乙型肝炎妈妈哺乳的问题一直是医生们争论的焦点。科学家发现, 71.4%乙型肝炎妈妈的初乳中可检测到乙型肝炎病毒(HBV), 提示通过乳汁可能感染新生儿。但也有研究发现, 对新生儿实施乙肝疫苗与乙肝免疫球蛋白预防注射后, 母乳喂养与人工喂养的乙型肝炎感染率无明显差别。因此, 目前国内学者对此问题有几种意见: 有人认为母亲乳汁中虽有HBV, 但病毒数量远没有血液中高, HBV不会通过消化道感染, 新生儿出生后24小时注射了第一针疫苗就可以喂奶。但喂奶前妈妈应用肥皂洗净双手, 有乳头破裂时应暂停喂奶, 不可直接给孩子喂食, 以减少传播的机会。也有人提出, HBV DNA阴性的妈妈可以给孩子喂奶, 而HBV DNA阳性的妈妈不可以给孩子喂奶。但另一部分医生认为, 婴幼儿感染HBV的危险性最大, 一旦感染常常终生携带。因此乙型肝炎妈妈以不给孩子喂奶为保险。