

## 指南解读

## 2018 年《肝硬化肝性脑病诊疗指南》更新要点解读

李小科, 王 嫻, 李志国, 甘大楠, 叶永安

(北京中医药大学东直门医院 消化科, 北京中医药大学 肝病研究所, 北京 100700)

**摘要:** 2018 年中华医学会肝病学分会发布了《肝硬化肝性脑病诊疗指南》, 为肝性脑病包括轻微型肝性脑病的临床诊断和治疗提出推荐性意见, 具有重要的指导意义。与 2013 年中国《肝性脑病诊治共识意见(2013 年 重庆)》、2014 年美国肝脏病学会与欧洲肝脏病学会颁布的《2014 年 AASLD/EASL 慢性肝病肝性脑病实践指南》相比, 新版指南在肝性脑病的分级、诊断、治疗等方面有较多更新亮点。归纳了此指南的更新要点, 以期细化理解新版指南对临床治疗的指导作用, 提高诊疗水平。

**关键词:** 肝性脑病; 诊断; 治疗学; 诊疗准则(主题)

中图分类号: R575.2

文献标志码: A

文章编号: 1001-5256(2019)07-1485-04

**Updated key points of Guidelines for the diagnosis and management of hepatic encephalopathy in cirrhosis (2018)**

Li Xiaoke, WANG Shan, Li Zhiguo, et al. (Department of Gastroenterology, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine & Institute of Liver Diseases, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

**Abstract:** In 2018, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, issued Guidelines for the diagnosis and management of hepatic encephalopathy in cirrhosis, which gives recommendations for the clinical diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy including minimal hepatic encephalopathy and has important guiding significance. Compared with Consensus on the diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy in China (Chongqing, 2013) and Hepatic encephalopathy 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, the updated guidelines have several new points in the classification, diagnosis, and treatment of hepatic encephalopathy. This article summarizes the updated key points in the guidelines, so as to understand the effect of the guidelines in guiding clinical treatment and improve diagnosis and treatment.

**Key words:** hepatic encephalopathy; diagnosis; therapeutics; practice guidelines as topic

肝性脑病(HE)是由急、慢性肝功能严重障碍或各种门静脉-体循环分流(以下简称门-体分流)异常所致的,以代谢紊乱为基础、轻重程度不同的神经精神异常综合征,是严重肝病常见的并发症及死亡原因之一。为促进 HE 临床诊疗的规范化,中华医学会消化病学分会联合肝病学分会于 2013 年共同发布了《中国肝性脑病诊治共识意见(2013 年 重庆)》<sup>[1]</sup>(以下简称“2013 年共识”)。美国肝病学会(AASLD)和欧洲肝病学会(EASL)于 2014 年联合发布了《2014 年 AASLD/EASL 慢性肝病肝性脑病实践指南》<sup>[2-3]</sup>(以下简称“2014 年指南”)。随着基础和临床研究的进展,对 HE 尤其是轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)的认识加深,中华医学会肝病学分会于 2018 年发布《肝硬化肝性脑病诊疗指南》(以下简称“2018 年指南”) <sup>[4]</sup>,旨在为 HE 的临床诊断和治疗提供指导。本文通过对以上 3 篇指南进行比较,归纳新版指南的更新要

点,以期提炼并领会指南核心内容,提高 HE 诊疗水平。

## 1 HE 发病机制与诱发因素

HE 的发病机制至今尚未阐明,在氨中毒学说、炎症反应损伤、假性神经递质学说等的基础上,2018 年指南提出脑干网状系统功能紊乱可导致 HE 的发生,且脑干网状系统受损程度与 HE 病情严重程度一致,其机制在于脑干网状系统及黑质-纹状体系统的神经元活性受到不同程度的损害。脑干网状系统受损可出现意识障碍,黑质、纹状体病变可产生运动异常和肌张力改变<sup>[5]</sup>,该机制的提出从解剖结构与病理改变解释 HE 意识和行为异常的部分原因,为临床上通过影像学手段发现早期病变提供新的思路。

对诱发因素的识别及尽早干预可有效降低 HE 的发病<sup>[6]</sup>,故多项临床试验<sup>[7-8]</sup>、系统评价<sup>[9-10]</sup>积极探讨引起意识改变的因素。基于以上研究,2018 年指南提出使用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)、感染幽门螺旋杆菌(helicobacter pylori, HP)可能增加肝硬化患者发生 HE 的风险,由于肝硬化患者在上消化道出血过程中极易诱发 HE,而 PPI 是基础治疗之一,如何定义 PPI 对于 HE 治疗的影响是临床实践中的关键问题,目前尚需研究证据进一步阐明 PPI 在 HE 高危人群中应用的利弊。

## 2 发病率调查

既往指南中均提出 HE 在肝硬化患者中发病率较高,但数

doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.07.012

收稿日期: 2019-01-23; 修回日期: 2019-03-20。

基金项目: 北京中医药大学东直门医院“111”协同创新院际合作项目(2016-DZM111-JC016); 北京中医药大学科研创新团队项目(2019-JYB-TD-009)

作者简介: 李小科(1984-),男,主要从事中医药治疗慢性肝病方面的研究;王嫻(1994-),女,主要从事中医药治疗慢性肝病方面的研究。二者对本文贡献相同,同为第一作者。

通信作者: 叶永安,电子邮箱: yeyongan@bucm.edu.cn。

据不统一, HE 发病率在 30% ~ 45%, MHE 在 30% ~ 84%, 尤其是在进行经颈静脉肝内门体分流术后, 患者发生显性肝性脑病 (overt hepatic encephalopathy, OHE) 的比例更高。2018 年指南提供了更新的本土化数据, 住院的肝硬化患者中约 40% 存在 MHE, 而 30% ~ 45% 的肝硬化患者和近 50% 的经颈静脉肝内门体分流术后患者发生过 OHE。以上统计数据与近年 HE 及 MHE 的筛查更获重视有关。

### 3 分类与分级

3 篇指南皆沿用 1998 年第 11 届世界胃肠病大会推荐的 HE 分类标准, 将 HE 分为 A、B、C 3 型。A 型 HE 指发生在急性肝衰竭基础上的 HE; B 型 HE 是门-体分流所致, 无明显肝功能障碍; C 型指发生于肝硬化等慢性肝损伤基础上的 HE。除了根据病因进行分类, 2013 年指南对 C 型 HE 细分为发作型 HE (伴诱因、自发性、复发性)、持续型 HE (轻型、重型、治疗依赖型) 及轻微型 HE。2014 年指南将 HE 根据时程分为 HE 发作、HE 复发和持续性 HE, 其中 HE 复发是指时间间隔为 6 个月或以内的 HE 发作, 持续性 HE 是指行为改变持续存在, 夹杂着显性 HE 的复发; 根据有无诱发因素分为自发型和诱发型 (主要是 C 型); 并认为在对 HE 患者进行诊断描述时, 应描述其分型、分级、发作时程以及有无诱发因素, 比如“HE, C 型, 3 级, 复发型, 有诱发因素”。而 2018 年指南不再细分亚型, C 型 HE 的亚型只包括发作型 HE (伴诱因)。这一改变与指南内未针对不同发作类型 (自发、复发) 的最常见诱因进行分类排序相应。

2013 年共识依据 West-Haven 分级标准将 HE 分为 0 级、1 级、2 级、3 级、4 级, 根据 SONIC 的分级标准, 将 MHE 和 1 级 HE 归为隐匿性肝性脑病 (covert hepatic encephalopathy, CHE), 将 2、3、4 级 HE 定义为 OHE。2014 年指南认为 HE 是一个连续的从大脑认知功能受损到意识昏迷的完整过程, 将 HE 分为 CHE 和 OHE, CHE 包括 MHE 和 1 级 HE, OHE 包括 2、3、4 级 HE。2018 年指南采用修订后的 HE 分级标准, 分为无 HE、MHE、1 级 HE、2 级 HE、3 级 HE、4 级 HE, 其中无 HE、MHE 对应传统 West-Haven 标准中的 0 级。既往研究<sup>[11]</sup>表明临床无症状的 MHE 患者肝硬化人群中普遍存在, 其发病率被严重低估。由于其可以直接影响患者从事精细工作的能力, 对于驾驶等行为造成危害<sup>[12]</sup>, 并且可在短时间内发展为 OHE, 有较大潜在危害, 并可能持续存在。因此, 从 3 篇指南分级的变化也可以看出, 2018 年指南更强调对 MHE 的筛查。

### 4 诊断与评估

2013 年共识及 2014 年指南对 HE 的诊断具有相似之处<sup>[13]</sup>, 首先排除精神疾病、代谢性脑病、颅内病变和中毒性脑病等, 再根据基础疾病进行分类, 参照 West-Haven 分级标准进行分级。对于 OHE 的诊断, 2018 年指南与 2013 年共识、2014 年指南并无较大差别, 但特别提出应注意寻找引起 HE (B 型、C 型) 的诱因, 如感染、上消化道出血、大量放腹水等。

在对 MHE 的诊断上, 2013 年共识主要依据肝性脑病心理测量评分, 其中数字连接试验 A (NCT-A)、数字符号试验 2 项均阳性即可诊断 MHE, 而 2014 年指南认为至少使用 2 种测试

(包括神经心理学测试和神经生理学测试), 采取何种方法取决于当地人口标准和可用性。2018 年指南提出应符合以下主要诊断要点: (1) (2) 及 (3) ~ (6) 中任意一条或以上, 即可诊断为 MHE。主要诊断要点: (1) 有引起 HE 的基础疾病, 严重肝病和 (或) 广泛门-体侧支循环分流; (2) 传统神经心理学测试指标中至少 2 项异常; (3) 新的神经心理学测试方法中如动物命名测试 (animal naming test, ANT)、姿势控制及稳定性测试、多感官整合测试, 至少 1 项异常; (4) 临界闪烁频率检测异常; (5) 脑电图、视觉诱发电位、脑干听觉诱发电位异常; (6) 功能性核磁共振成像异常。

相比之下, 2018 年对 MHE 的诊断要求的精细化程度更高, 并提出新的测试方法: (1) ANT 指 1 分钟内列出尽可能多的动物名称, 1 个名称记 1 分, 研究<sup>[14]</sup>表明, 15 分在无 HE 和 MHE/1 级 HE 之间具有统计学差异, 并提出三级评分标准, 大于 15 分为 0 级, 10 ~ 15 分为 1 级, 10 分以下为 2 级, 经过统计学分析认为 ANT 易于使用, 并与 HE 程度和随访时 HE ≥ 2 级发作的风险有关; (2) 姿势控制及稳定性测试: 该项目用以评估患者对姿势和稳定性的控制能力, 研究<sup>[15]</sup>发现, MHE 患者平衡模式和稳定性极限受损, 可导致更高的跌倒风险; (3) 多感官整合测试: 对受试者呈现间隔很短的 2 种不同方式的刺激 (如图像、声音), 评价患者判断刺激次序的能力。研究<sup>[16]</sup>发现 MHE 患者的感官整合能力明显受损, 表现为辨别图像和声音刺激时间间隔延长。传统的神经心理学测试方法易受年龄、教育水平等的影响, 而新的心理学测试方法则在一定程度上消除了这些因素的存在。扫描测试也是 2018 年指南中首次提出的检测方法之一, 对预后有贡献价值, 但受教育背景影响较大。此外, 对原有量表的本土化优化 (如改良版 NCT-B) 有助于在我国获得更准确的诊断结果。随着智能工具的发展, 基于 Stroop 测试 (记录识别彩色字段和书写颜色名称之间的干扰反应时间来评估精神运动速度和认知灵活性) 而研发的 Encephal APP 软件得到应用, 研究<sup>[17]</sup>表明该软件具有较好的重测信度, 并可以对患者进行即时检验, 使用方便, 适合临床使用。

在指南提供的诊疗流程重点上, 2013 年共识建立的流程以“诊断”为重点, 在基础疾病上, 判断是否有神经精神状态的改变, 若有则判断是否可诊断为 HE, 若无则对 MHE 进行筛查; 而 2018 年指南建立的流程以“治疗和预防”为重点, 强调对疾病严重程度的分层管理, 并补充对 HE/MHE 高风险的一级预防、治疗症状改善后进行二级预防等。说明对于 MHE 的提前干预随着对其风险的深入认识而逐渐获得重视, 强调通过具有可操作性的分级预防策略提前终结相关风险。

### 5 临床治疗

5.1 治疗原则 早期识别、及时治疗是改善 HE 预后的关键。2013 年共识提出 HE 的治疗应以去除诱因、营养支持、个体化治疗为主; 2018 年指南则是在此基础上增加了分级预防策略, 一级预防的重点是针对病因及营养支持, 减少 MHE/OHE 发生, 二级预防的重点是对患者及其家属进行健康教育、控制血氨升高及调节肠道微生态。

#### 5.2 药物应用

5.2.1 降血氨药物 高氨血症是 HE 发生的重要因素之一,乳果糖、拉克替醇、门冬氨酸-鸟氨酸、 $\alpha$ -晶体利福昔明、微生物制剂等可降低氨的生成和吸收而发挥治疗作用。2018 年指南对于乳果糖、利福昔明的应用提供了更加明确、细化的治疗意见:(1)乳果糖:作为临床常用药物,在上述所有指南中乳果糖皆被列为 HE 的一线用药,值得注意的是,2018 年指南特别强调了乳果糖在改善 MHE 心理测试结果、阻止 MHE 发展方面具有重要作用,是在指南中首次对 MHE 应用乳果糖的治疗提供了直接的意见支持。(2) $\alpha$ -晶体利福昔明:该药物可减轻 HE 症状、预防 HE 发生,2014 年指南推荐利福昔明是乳果糖用于预防 OHE 复发时一种有效的添加治疗,但并未对其用法剂量进行明确说明,2013 年共识指出我国批准剂量为 400 mg/次,口服 1 次/8 h,2018 年指南更新常用剂量为 800~1200 mg/d,分 3~4 次口服,并明确指出对 B 型 HE 无明确效果。

5.2.2 镇静药物的应用及精神异常患者的处理 2013 年共识和 2018 年指南都提出对于有苯二氮草类或阿片类药物诱因的 HE 昏迷患者,可试用氟马西尼或纳洛酮改善异常精神状态,而 2014 年指南仅提及氟马西尼可以暂时改善 OHE 的精神状态,不会改善康复或生存状况。由于 HE 发作期患者的行为异常将严重干扰治疗并增加患者自身风险,而临床医生在为 HE 患者应用镇静药物时相对保守。针对这一问题,2018 年指南基于临床安全及有效性证据<sup>[18]</sup>,首次提出对于严重精神异常患者,在征得家属同意后,可使用丙泊酚控制症状。

5.2.3 中医药治疗 2018 年指南首次肯定中医药在 HE/MHE 防治中的作用,提出急性病发时以安宫牛黄丸化痰解毒、醒脑开窍、中药煎剂保留灌肠通腑开窍,病情平稳时以扶正化淤片、安络化纤丸和复方鳖甲软肝片等中成药扶正补虚、活血化痰,充分体现“急则治其标,缓则治其本”的原则。尽管中医药在改善 HE 症状、优化结局指标、提高生命质量等方面具有一定作用<sup>[19-20]</sup>,但指南推荐的中医药主要针对肝硬化环节,在 HE(包括 OHE 及早期无症状阶段)患者中,如何通过合理的中药治疗控制发作,并形成与现有西药治疗优势互补的治疗策略,仍是有待解决的问题。

5.3 合并 HP 感染的处理意见 2018 年指南首次指出清除 HP 或可有利于临床预防及治疗肝硬化 HE,有 Meta 分析<sup>[21]</sup>证实 HP 感染与 HE 发病风险之间具有潜在联系,但其因果关系尚不明确,推测 HP 感染可能作为宿主微生态的一部分参与了 HE 发展的某些过程。未来的研究需要评估 HP 感染对 HE 发展的影响。值得关注的是,抗 HP 治疗可能存在诱发肠道菌群紊乱的潜在风险,对于 HE 的预防和治疗存在不利影响,是在执行指南意见的临床操作过程中需要加以考量的因素。参阅指南相应文献<sup>[10,22-23]</sup>,目前证据尚不统一,对于 HE 人群抗 HP 的获益仍需通过研究进一步明确。

5.4 启动与停止治疗的时机选择 在 2014 年指南中建议除个别情况之外,并不常规推荐对 MHE 和 CHE 进行治疗。作为 2018 年指南的更新亮点,首次明确 MHE 是恰当的治疗时机,推荐一旦诊断 MHE 应立即进行治疗,解决了这一临床常见的疾病早期阶段“是否应治疗”以及“如何治疗”缺乏共识的问题。不难

看出,2018 年指南更加重视 MHE 的诊断与治疗,其目的在于防止进展至 OHE。在停药时机的选择上,2014 年指南提出在诱发因素(感染、出血等)已经得到良好控制,或者肝功能或营养状况得到改善的情况下,可停止预防性治疗,而在 2013 年共识和 2018 年指南中未作明确规定。考虑到 MHE 可能在患者中持续存在,对于停药时机的确定仍是有待解决的临床关键问题。

## 6 营养支持

肝硬化患者因摄入不足、能量代谢障碍等原因存在不同程度的营养不良<sup>[24]</sup>,2014 年指南和 2018 年指南皆推荐每日理想的能量摄入为 35~40 kcal/kg。传统观念认为对于 HE 患者应严格限制蛋白质饮食的摄入,然而长时间过度限制蛋白饮食可造成肌肉群减少,更容易出现 HE。2018 年指南首次提出蛋白质补充原则,明确 3~4 级 HE 患者禁止从肠道补充蛋白质;MHE、1~2 级 HE 患者开始数日应限制蛋白质,控制在 20 g/d,随着症状的改善,每 2~3 d 可增加 10~20 g 蛋白;植物蛋白优于动物蛋白;静脉补充白蛋白安全;慢性 HE 患者,鼓励少食多餐,掺入蛋白宜个体化,逐渐增加蛋白总量,对于提高患者生活质量,避免 MHE/HE 复发具有重要意义。

## 7 预防调护

2018 年指南对于 HE 患者的在院护理首次提出“三防三护”的概念,“三防”指防走失、防伤人、防自残,“三护”指床档、约束带、乒乓球手套。强调医护人员在治疗之外,还应密切关注患者精神症状的变化、饮食结构是否合理、生命体征的变化等,并指出睡眠障碍及注意力下降是 OHE 最早表现,应指导家属密切观察。为该病的早期预警和发病后护理提供了细化的指导意见。

## 8 结语

通过不同版本指南的对比可以看出,随着研究的深入,2018 年指南对于 HE、MHE 的诊断流程更加细致规范,从分级预防角度强调 MHE 的筛查。首次提供了对于 MHE 治疗的意见,为该病的早期治疗提供了意见;首次提出 HE 患者或可从抗 HP 治疗中获益,而我国作为 HP 高流行地区,具有重要的实践意义;首次明确了镇静药物如丙泊酚的使用意见,首次提出了“三防三护”概念,为 OHE 精神异常人群的行为控制与护理提供了标准。以上更新亮点为临床相应问题的解决提供了依据。值得关注的是,2018 年指南首次肯定了中医药的治疗作用,但其适用证型、辨证标准等相关中医临床问题仍有待完善。笔者团队目前正在针对基于肝硬化的 HE 人群,尤其是 MHE 中医辨证及规范治疗等问题开展工作,力争为解决上述问题提供参考。

## 参考文献:

- [1] Chinese Society of Gastroenterology and Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Consensus on the diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy in China (Chongqing, 2013) [J/CD]. Chin J Front Med Sci: Electronic Version, 2014, 6(2): 81-93. (in Chinese)  
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/CD]. 中国医学前沿杂志:电子版,2014,6(2): 81-93.
- [2] HENDRIK V, PIERO A, JASMOHAN B, et al. Hepatic enceph-