

2022年《欧洲肝病学会肝性脑病管理临床实践指南》更新要点及其与我国2018版指南的比较

张婷玉¹ 孙鑫¹ 姚俞昊¹ 靳茜¹ 甘大楠^{1,2} 叶永安^{1,2} 李小科^{1,2}

¹北京中医药大学东直门医院, 北京 100700; ²北京中医药大学中医肝病研究院, 北京 100700

通信作者: 李小科, Email: lixiaoke@vip.163.com

【摘要】 2022年欧洲肝病学会发布了《肝性脑病管理临床实践指南》,为肝性脑病的临床诊断、评估、治疗、管理与预防提出推荐意见。与该学会末次发布于2014年的《慢性肝病肝性脑病临床实践指南》及2018年中华医学会肝病学分会《肝硬化肝性脑病诊疗指南》相比,该指南在肝性脑病的术语运用、分级分类、诊断、临床评估与治疗、临床管理与预防等方面有一定区别和更新。现归纳此指南更新亮点及其与我国指南的区别,以期细化理解新版指南对于肝性脑病的临床治疗的指导作用,为规范肝性脑病的临床诊治提供帮助。

【关键词】 肝性脑病; 诊断; 治疗学; 指南解读

基金项目: 国家自然科学基金(82174341); 国家中医临床研究基地课题(JDZX2015300)

Update points for the 2022 edition of the European Association for the Study of Liver Diseases Clinical Practice Guidelines for the Management of Hepatic Encephalopathy and comparison with China's 2018 edition guidelines

Zhang Tingyu¹, Sun Xin¹, Yao Yuhao¹, Jin Qian¹, Gan Danan^{1,2}, Ye Yong'an^{1,2}, Li Xiaoke^{1,2}

¹Department of Gastroenterology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; ²Liver Diseases Academy of TCM, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Corresponding author: Li Xiaoke, Email: lixiaoke@vip.163.com

【Abstract】 The European Association for the Study of Liver Diseases issued the "Clinical Practice Guidelines for the Management of Hepatic Encephalopathy" in 2022, which included recommendations for clinical diagnosis, assessment, treatment, management, and prevention. The Society's "Hepatic Encephalopathy Clinical Practice Guidelines in Chronic Liver Disease," which was last published in 2014, and the "Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis," which the Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, released in 2018, have certain differences and updates in terms of comparison to terminology, grading and classification, diagnosis, clinical evaluation and treatment, management, and prevention. Herein, the updated points of this guideline and the differences between it and our nation's guidelines are summarized in order to refine and understand the guiding role of the new version of the guideline for the clinical treatment of hepatic encephalopathy and provide aid for standardizing clinical diagnosis and treatment.

DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20221111-00560

收稿日期 2022-11-11 本文编辑 金生

引用本文: 张婷玉, 孙鑫, 姚俞昊, 等. 2022年《欧洲肝病学会肝性脑病管理临床实践指南》更新要点及其与我国2018版指南的比较[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(9): 921-927. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20221111-00560.

【Key words】 Hepatic encephalopathy; Diagnosis; Therapeutics; Guide interpretation

Fund program: Project of National Clinical Research Base of Traditional Chinese Medicine

肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE) 是由急、慢性肝功能严重障碍或门静脉-体循环分流所致的以代谢紊乱为基础, 轻重度不同的神经精神系统异常综合征, 是严重肝病的并发症及致死原因之一, 临床主要表现为行为异常、认知障碍、意识障碍等, 重则昏迷甚至死亡。

随着近年来基础及临床研究的发展, 对肝性脑病尤其是轻微肝性脑病 (minimal hepatic encephalopathy, MHE) 认识逐步加深。为促进肝性脑病临床诊疗的规范化, 美国肝病学会 (AASLD) 和欧洲肝病学会 (EASL) 曾于 2014 年联合发布了《2014 年 AASLD/EASL 慢性肝病肝性脑病实践指南》(以下简称“2014 年指南”)^[1], 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”)^[2], 2022 年欧洲肝病学会通过德尔菲法制定了《肝性脑病管理临床实践指南》(以下简称“2022 年指南”)^[3] 为肝性脑病的定义、诊断、鉴别诊断及治疗的相关问题提供循证医学依据。以上指南是目前用于临床实践的主要依据。

距离 EASL 末次指南更新已逾 8 年, 在比较 2014 年指南、2018 年指南与 2022 年指南时发现, 尽管 EASL 新老指南逻辑性相仿, 但由于时间关系, 2022 年指南与我国 2018 年指南具有更好的可比性。在肝性脑病分型推荐意见方面, 我国 2018 年指南推荐意见主要针对 C 型 (源于肝硬化) 肝性脑病, 而 2022 年指南对各类型肝性脑病均有推荐意见, 即还包括了 A 型 (源于急性肝衰竭) 肝性脑病、B 型 (源于门-体分流) 肝性脑病, 因此在同时对 2018 年指南与我国《肝衰竭诊治指南 (2018 年版)》^[4] 及《中国门静脉高压经颈静脉肝内门体分流术临床实践指南 (2019 年版)》^[5] 后发现, 在上述指南中, 除在营养支持方案与经颈静脉肝内门体分流术 (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) 相关 HE 具体诊疗等方面不同外, 对于 A、B 型肝性脑病的大部分推荐意见与我国 2018 年指南基本一致。事实上, 2018 年指南虽然主要针对 C 型肝性脑病提出推荐意见, 但其推荐意见并没有严格区分不同类型的肝性脑病, 对于 TIPS 和急性肝衰竭引起的肝性脑病也有涉及。因此, 我国 2018 年指南对肝性脑病的推荐意见具有较高普适性, 2018 年指南与 2022 年指南也有较好的可比性。故本文通过着重对上述 2 篇指南对肝性脑病的定义、分类与分级、诊断及鉴别诊断、评估与治疗、临床管理与预防五个方面进行对比 (表 1), 归纳新版指南更新的要点并探讨其临床内涵。

一、肝性脑病的定义

不同于我国 2018 年指南, 2022 年指南参考了谵妄的国际指南^[6], 提出慢加急肝衰竭患者的“脑衰竭”术语应替换为“急性脑病”, 但“急性脑病”不可作为慢加急肝衰竭肝性脑病的同义词。脑衰竭是慢加急肝衰竭患者的器官衰竭之一, 不具有病理生理学内涵, 不存在于标准的神经学术语中, 因此 2022 年指南提出可以使用“急性脑病”这一具有病理

生理内涵的术语作为“脑衰竭”的替代词语。在对肝性脑病的定义中, 肝性脑病既可以由肝衰竭引起又可由肝硬化与门体分流引起, 而急性脑病虽然可能由肝性脑病引起但可能存在其他原因或伴随原因导致其发展, 故而应将“脑衰竭”术语替换为“急性脑病”而不是“肝性脑病”。

二、分类与分级

上述指南均沿用 1998 年第 11 届世界胃肠病大会推荐的肝性脑病分类标准, 将肝性脑病分为 A 型 (在急性肝衰竭基础上发生), B 型 (由门体静脉分流所致, 无明显肝功能障碍), C 型 (由肝硬化所致)。除了依据基础肝病的病因进行分类外, 2018 年指南并未对肝性脑病细分亚型, 仅对 C 型肝性脑病分出发作性肝性脑病的亚类 (伴诱因)。而 2022 年指南提出对肝性脑病患者不应依据其基础肝病的病因进行分类, 认为药物、衰老、合并症等其他因素可能与病因一起共同影响脑功能。与既往指南相比, 2022 年指南对复发性 (定义为肝性脑病在 6 个月内发作 ≥ 2 次) 以及持续性肝性脑病 (定义为 2 次发作之间未恢复至基线时的表现) 作出明确规定。同时提出应详细记录影响诊断及治疗准确性的任何明确的诱因、精神改变的严重程度以及门体静脉分流的存在。以上调整, 提升了肝性脑病临床精细分级诊断的可操作性。

2018 年指南依据神经精神学症状及神经系统体征, 将肝性脑病分为无肝性脑病, MHE, 肝性脑病 1 级、2 级、3 级、4 级, 其中无肝性脑病、MHE 对应传统的 West-Haven 标准 0 级。无肝性脑病、MHE、肝性脑病 1 级统称为隐匿性肝性脑病 (covert hepatic encephalopathy, CHE), 肝性脑病 2 ~ 4 级统称为显性肝性脑病 (overt hepatic encephalopathy, OHE)。肝性脑病 1 级存在轻微认知功能障碍及少数扑翼样震颤阳性的患者按 SONIC 标准属于 OHE; 对意识显著改变的患者, 可采用 Glasgow 昏迷量表进一步评估患者意识状态。2022 年指南则建议在 West-Haven 分级 ≥ 2 级时, 应使用 West-Haven 进行分级, 当患者 West-Haven 分级为 3 ~ 4 级时, 应进一步应用 Glasgow 昏迷量表评估; 在无或精神轻度异常患者 (即不符合 West-Haven 分级 ≥ 2 级的标准) 中, 应采用神经心理/生理学或治疗测试诊断 CHE。较 2018 年指南, 2022 年指南在诊断 CHE 中首次提出治疗测试的依据方法, 同时明确了 Glasgow 量表应用的详细标准。从以上变化不难看出, 2022 年新版指南更加强调对 HE 传统分级基础上的进一步评估, 同时细分诊断, 有助于重症评估和无明显症状人群的早期诊断, 这一变化也呼应了临床实践中肝性脑病诊治的主要矛盾。MHE 人群发病具有隐匿性, 而该病对精细动作、判断反应时间的影响可能给日常驾驶等生产、生活环节带来极大风险 (如院外风险), 而肝性脑病重症患者有较高的死亡风险 (如院内风险), 因此新版指南加强了针对“一头一尾” (无明显症状到重症状态) 诊断评估的管理, 利于轻症患者的早期诊

断和重症患者的风险预警。

三、诊断及鉴别诊断

正确的诊断是合理治疗和预后评估的前提, 由于肝性脑病可能会发生在先前存在的疾病之上(例如痴呆), 因此相较于 2018 年指南, 2022 年指南首次提出对于疑似肝性脑病的患者, 应进行与任何其他意识改变的患者相同的标准化诊断评估。事实上在疑似肝性脑病的患者中, 有 28% 的患者急性脑病的发生与肝外因素有关^[7]。故而对于疑似肝性脑病患者, 应充分考虑到伴发疾病以及其他诱因的可能。2022 年指南强调 CHE 与非肝功能异常引起的轻度认知障碍的特征具有明显的重叠。在 60 岁以上的人群中, 轻度认知障碍发病率可达到 15% ~ 20%^[8], 其具体表现如记忆功能障碍, 复杂注意力、学习、感知运动功能下降等, 与 CHE 的注意力、协调能力、专注力、运动速度及准确性等障碍^[9]具有相当程度的重叠, 因此对于 60 岁以上的患者, 对于 CHE 与轻度认知功能障碍的鉴别尤为重要。然而目前, 对 CHE 缺乏足够敏感的诊断方法。研究发现^[10-12], 对显性 HE 有效的药物对于隐匿性 HE 也同样有效, 因此可以通过针对 HE 的试验性治疗以协助 CHE 的诊断。在临床实践中, CHE 由于诊断困难, 其发病率可能被严重低估, 但同时 CHE 也是阻断 OHE 发作重要的治疗窗口期。因此, 遵循新版指南对 CHE 进行早期诊断和鉴别诊断, 具有重要的临床价值。

血氨是肝性脑病重要且必要的诊断指标。对于疑似肝性脑病但血氨正常的患者, 2018 年指南认为不能排除肝性脑病, 而 2022 年指南则提出血氨正常情况下, 应怀疑肝性脑病诊断的可靠性。这是由于正常的血氨水平对于急性脑病和肝病患者的诊断具有阴性预测价值^[13-14]。因此, 如果谵妄/脑病和肝病患者血氨正常, 那么提示应该进一步检查及鉴别谵妄的其他原因。在影像学诊断方面, 目前头颅影像检查对于肝性脑病的诊断尚不具有决定性, 主要用于排除其他急性慢性脑病的干扰。2022 年指南在 2018 年指南基础上提出脑部 CT 可以用于显示参与肝病患者神经状态恶化的脑萎缩的部位, 而不仅仅是用于测量脑脊液的比重。对于 MRI 检查, 我国指南提出功能 MRI 对于 MHE 的诊断可能具有一定价值。2022 年指南则考虑到检查安全性的风险, 不推荐对急性肝性脑病患者应用 MRI 进行辅助诊断。由于大多数肝性脑病患者的影像改变不具有特异性, 包括功能 MRI、脑电图等在内的辅助检查手段的诊断效能以及更明确的诊断标准尚待更多研究加以证实。

四、临床评估与治疗

(一) 临床评估

1. 肝移植评估: 对于肝性脑病患者是否需要肝移植, 以及肝移植的时机选择, 2022 年指南较既往指南进行了大幅更新。2022 年指南扩大了在肝性脑病患者中肝移植的适应证, 提出复发性或持续性肝性脑病患者即需考虑肝移植, 而并非必须伴有肝衰竭。对于首次出现 OHE 及终末期肝病和其他治疗无应答的复发性或持续性肝性脑病患者应及时进行肝移植评估。研究发现, OHE 的发展与非肝移植生存率较差相关^[15], 因此, 首发 OHE 的肝硬化患者可作为肝

移植治疗的潜在候选者。目前肝移植评估应用的终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分并不包括肝性脑病^[16], 因此在复发性或持续性肝性脑病患者实际肝移植的评估方面, 2022 年指南补充了对于复发性或持续性肝性脑病患者的肝移植评估细则, 提出需考虑患者是否有 OHE 复发住院史以及出现的并发症指征: 肝性脑病和 MELD ≥ 15 分^[17], 这为肝移植的临床评估提供了可执行的标准。2022 年指南也是 EASL 系列指南中首次提出应对肝性脑病患者进行肝移植评估的指南, 对我国 2018 年指南具有重要的补充价值。

2. 病史评估: 对于 TIPS 术后引起肝性脑病, 2018 年指南提出 TIPS 术后肝性脑病的发生与术前肝功储备状态、有无肝性脑病病史、支架类型及直径等因素有关。2022 年指南在此基础上强调, 对于计划进行非紧急 TIPS 患者, 出血引起的单次肝性脑病发作并非绝对禁忌证, 同时应全面评估其显性和隐性肝性脑病的现症和/或病史。有研究发现, TIPS 术前患者的低氨水平以及血氨升高、神经精神指标反应增加(氨基酸激发后嗜睡和心理测试)与 TIPS 后肝性脑病发生率增加相关^[18], 因此, 新版指南提出的非紧急 TIPS 术前全面评估病史的建议对于减少 TIPS 引起的肝性脑病尤其重要。

(二) 治疗

1. 药物治疗: 在补锌治疗方面, 2018 年指南提出对于失代偿期肝硬化患者以及有营养不良风险的患者应予复合维生素或锌补充剂治疗, 而 2022 年指南则不再推荐常规补锌。虽然锌缺乏与肝性脑病的发病机制有关, 但是补锌对肝性脑病影响的研究数据存在矛盾^[19-22], 因此, 新版指南对于补锌治疗的态度较为审慎。这一问题也需要通过更多临床研究加以证实。

在不可吸收性双糖应用方面, 2018 年指南普适性地提出对于所有阶段的肝性脑病患者可使用不可吸收性双糖(拉克替醇等)进行治疗, 2022 年在此基础上, 强调了对于 CHE 患者应使用不可吸收性双糖治疗, 同时提出在没有确诊的怀疑 CHE 的情况下即可使用不可吸收性双糖或利福昔明。以上治疗策略的调整可以看出新版指南较既往指南将治疗“关口前移”。考虑到不可吸收性双糖和利福昔明的安全性相对较高, 此调整可以通过较小的代价降低 OHE 发生率, 在临床中具有积极的实践价值。

2. 粪便菌群移植: 粪便菌群移植(fecal microbiota transplant, FMT)是近年来尚存争议的临床研究热点之一。2018 年指南已将 FMT 治疗干预肝性脑病列入需要深入研究的问题, 但未对该研究进行评价和推荐。随研究深入, 2022 年指南提出虽然 FMT 治疗肝性脑病的研究已见初步成效, 但仍需要更大样本量的随机对照试验来进行验证, 因此在推荐意见上, 2022 年指南依然相对保守, 常规不推荐使用 FMT 治疗。这可能与 FMT 目前仍处于实践应用的起步阶段, 高级别证据相对不足, 以及 FMT 带来的可能引发感染、致病微生物传播风险^[23]有关。考虑到调节肠道菌群在肝性脑病治疗中的有效性, 以及肝硬化患者常伴有肠道菌群紊乱、自

发性腹膜炎以及菌群移位的病理机制,因此 FMT 在肝硬化(包括但不限于肝性脑病人群)中的应用前景依然值得期待。

3. 门体断流术:2018 年指南与 2022 年指南在对于 CHE 和 OHE 患者的治疗建议基本一致,但对于稳定肝性脑病患者的治疗,2022 年指南提出对于 MELD 评分低(MELD < 11)的稳定肝性脑病患者,可以考虑在肝硬化复发或持续肝性脑病患者中阻断门体静脉分流。研究发现,在确保安全且不会加重静脉曲张、腹水或门静脉高压性胃病的情况下(MELD < 11),阻断单一大门体分流的复发性或持续性肝性脑病患者的门体静脉分流,可使 60% 的患者在 100 d 内不发生肝性脑病,近 50% 的患者在 2 年内仍不发生肝性脑病^[24]。考虑到自发门体静脉分流在肝硬化人群中并不罕见,且对于肝性脑病的发病有直接影响,在适宜人群中采取门体断流术可能是一种有效的替代手段。

4. 透析治疗:对于 OHE 和肝衰竭患者,两版指南均提出建议使用透析治疗,不同的是 2022 年指南具体提出可以使用白蛋白进行透析治疗,进而使肝硬化患者肝性脑病分级更快地降低,但白蛋白透析治疗对于患者的生存率影响较小^[25]。2022 年指南为 OHE 和肝衰竭患者提出了具体的透析方案,但认为透析治疗对于肝性脑病预后的影响尚未明晰,仍需进一步研究探索。

5. 营养支持:2018 年指南提出,对于肝性脑病患者应用植物蛋白优于动物蛋白。2022 年指南进一步提出,尽管证据仍相对稀缺^[26],但是可以考虑在植物蛋白的基础上应用乳制品,以达到代替动物蛋白的目的。此外,使用植物蛋白代替动物蛋白仅限于标准治疗失败且对动物蛋白不耐受的患者且需要严密监测蛋白摄入量。蛋白摄入是肝硬化人群营养管理的重要环节之一,蛋白缺乏可能导致肌少症等并发症,并影响肝硬化患者的生存预期。尽管指南已给予明确建议,但在实践中,对于 OHE 易于反复发作的患者群体,蛋白的用量和构成依然是值得关切的话题。

6. 并发症的治疗:肝性脊髓病和肝硬化相关帕金森病是临床常见于肝性脑病的并发症,而既往指南缺乏具体的治疗建议。2022 年指南首次对上述 2 种肝性脑病并发症给予治疗建议。指南提出,肝性脊髓病患者需尽快考虑肝移植,肝硬化相关帕金森病患者可使用多巴胺能药物治疗。由于上述疾病的发展具有一定的隐匿性,常因被误认为 OHE 的相关症状而被忽视,故其早期诊断仍是临床实践中的挑战。

7. 启动及停止治疗的时机:两版指南提出对 MHE 及 CHE 患者应进行积极治疗,但 2022 年指南将 2018 年指南提出的出现 MHE 的治疗时机提前,认为在怀疑是 CHE 的情况下,即使没有确诊,也应启动使用不可吸收性双糖的治疗方案。可以看出,2022 年指南进一步回答了肝性脑病早期阶段“是否应治疗”以及“如何治疗”的问题。在停药时机的选择上,2018 年指南对于肝性脑病患者的停药时机未做明确说明,2022 年指南则强调对于诱因得到控制的肝性脑病患者,如果其肝功能及营养状况改善,根据个体情况可考虑停用抗肝性脑病治疗。值得注意的是,2022 年指南仅对 OHE 且诱因得到控制的患者给出了停药建议,但依旧没

有充分证据说明停止预防性治疗的有益影响,考虑到在临床实践中,预防性治疗并不罕见,且 CHE 的治疗时机被整体前移,因此对于肝性脑病患者(尤其是疑似患者)的停药时机选择仍是有待回答的重要问题。

8. 患者的保护与重症监护治疗:2018 年指南首次提出了“三防三护”的治疗观点,以减少肝性脑病发作过程中的次生损害,2022 年指南考虑到 3 ~ 4 级 OHE 患者存在的误吸风险,提出格拉斯哥昏迷评分低于 7 分的患者,建议在 ICU 进行监护治疗。尽管有部分研究^[27-28]认为肝硬化伴器官衰竭患者入住 ICU 后 24 h 病死率高,对于 ICU 监护治疗持审慎态度,但对于以肝性脑病为主要死亡风险因素的患者,肝硬化 3 ~ 4 级 OHE 患者的病情在 ICU 监护治疗的支持下依然是可以获益的^[3]。这提示我们,对于上述重症患者,当存在较高的呼吸衰竭和自主呼吸障碍引起的误吸死亡风险时,积极给予 ICU 监护治疗将有助于降低终末期重症患者的病死率。

五、临床管理与预防

1. 管理 HE 的诱发因素:两版指南均提出需积极清除胃肠道出血患者的胃肠道中的血液。相比于 2018 年指南,2022 年指南对于“如何降低胃肠道出血患者的肝性脑病发病率”这一问题提出了具体的治疗方案,即使用鼻胃管给予乳果糖或甘露醇,或乳果糖灌肠以及使用广谱抗生素,但是对于应用抗生素预防肝性脑病发生的效果方面依旧需要深入的研究。

2. 控制肝性脑病的发展:CHE 随时间推移发展为 OHE 的风险增加,同时会影响肝硬化的进展^[29]及患者的总生存率^[30],因此两版指南均重视对 CHE 的筛查。不同的是 2018 年指南重点强调对 MHE 患者的临床筛查,提出需对肝硬化、肝衰竭、TIPS 术后 MHE 患者早期临床筛查的方法,而 2022 年指南扩大了筛查范围,将重点筛查范围从 MHE 扩展到 CHE,并根据 CHE 患者社会生活环境及既往 OHE 发作史,提出对于既往存在 OHE 发作的患者,其 OHE 的复发更多地取决于肝功能障碍或门体静脉分流的严重程度,对于既往无 OHE 发作的肝硬化患者,则需要通过经验/工具测试及当地规范^[31]对 CHE 进行筛查,可应用动物命名测试进行 CHE 的筛查及对 OHE 的预测^[32]。研究发现,基于就业和个人收入的社会经济状况与肝硬化肝性脑病患者的认知能力密切相关,因此需要根据患者所在地规范对 CHE 进行筛查^[31]。新版指南补充了对于不同患者的既往病史及生活环境的考虑,对 CHE 患者的临床诊治具有切实的指导意义。

3. 预防肝性脑病的复发:在 2018 年指南中,乳果糖被列为 OHE 发作后的二级预防用药,利福昔明被列为肝性脑病的预防用药以及乳果糖的辅助用药。较 2018 年指南,2022 年指南对于利福昔明的应用提出细化的指导。2022 年指南提出,利福昔明可辅助乳果糖作为肝性脑病首次发作后 6 个月内再次发作 ≥ 1 次 OHE 的二级预防用药。此外,对于肝硬化和既往有 OHE 发作的患者,提出在考虑行非紧急 TIPS 术前即可使用利福昔明来预防肝性脑病的发生及复发,但对于 TIPS 术前不可吸收性双糖是单独使用还是联合使用

以预防肝性脑病仍需要进一步研究。

2018 年指南与 2022 年指南的对比见表 1。

六、结语

通过指南对比可以看出,随着研究的深入,2022 年指南对 2018 年指南提出的一些待深入研究的问题进行了尝试性的解答,为肝性脑病的诊断、治疗提供了新思路。新版指南更加关注肝性脑病的分类分级的诊断、治疗、风险评估及临床管理与预防,其以临床为出发点,细化了肝性脑病的临床诊疗方案,有助于无明显症状人群和重症评估的“一头一尾”的甄别,对肝性脑病的临床诊疗具有一定的指导意义。

但肝性脑病诊疗仍存在诸多亟待解决的问题及困惑,如尚待明确的肝性脑病发病机制、疑似肝性脑病以及 CHE 的诊断标准、肝性脑病患者治疗的起止时机等。2022 年指南虽然仍未解决 CHE 的诊断标准及患者的停药时机问题,但

细化了疑似肝性脑病患者的评估、CHE 的分级,就肝性脑病患者的治疗起始时机有了明确的推荐意见,同时指南深入探讨了血氨检测的临床意义,明确了血氨的阴性预测价值。

纵观上述指南,虽然对于肝性脑病患者的标准治疗方案包括应用乳果糖、利福昔明、肠道益生菌等已有基本共识,但包括补锌治疗、FMT 治疗、透析治疗在内的针对不同个体化需求的治疗方案仍在研究中。在药物治疗外,2022 年指南尚未对补充替代医学、药用植物和食品补充剂在肝性脑病治疗中的价值提供意见。而事实上,对肝性脑病患者尤其是 C 型肝性脑病人群的院外长期管理恰恰需要更多元化的措施和健康管理方案。中医药是我国特有的医疗资源,并在慢性肝病的治疗中被广泛应用,2018 年我国首次在指南中肯定了中医药治疗肝性脑病的积极作用。研究发现西药联合中药大黄煎剂保留灌肠,可提高患者的治疗总有效率,改善

表 1 2018 年指南与 2022 年指南的对比

项目	肝硬化肝性脑病诊疗指南 (2018 年)	欧洲肝病学会肝性脑病管理临床实践指南 (2022 年)
HE 分型	未对 HE 细分亚型,仅对 C 型 HE 分出发作性 HE 的亚类(伴诱因)	对 HE 患者不应依据其基础肝病的病因进行分类 对复发性(定义为 HE 在 6 个月内发作 ≥ 2 次)以及持续性 HE(定义为 2 次发作之间未恢复至基线时的表现)作出明确规定
诊断	在严重肝病的基础上,HE 1 ~ 4 级依据临床表现可做出诊断,不推荐做神经心理学、神经生理学及影像学等检查 诊断 MHE 需要特殊的神经心理学或脑功能影像学检查	首次提出对于疑似 HE 的患者,应进行与任何其他意识改变的患者相同的标准化诊断评估 对有谵妄/脑病和肝病的诊断存疑或治疗无应答的患者,应进行影像学检查
辅助诊断	· 血氨正常,不能排除 HE · 肝脏增强 CT 血管重建,可以观察是否存在明显的门-体静脉分流 · 颅脑 CT 可发现脑水肿,并排除脑血管意外以及颅内肿瘤 · MRI 可显示脑白质结构损伤程度及其范围以及脑血流灌注变化	· 血氨正常,应怀疑 HE 诊断的可靠性(阴性预测价值) · CT 扫描或 MRI 脑成像:HE 没有典型的影像学表现,结合颅脑影像学表现有助于 HE 的诊断;考虑到检查安全性,不推荐对急性 HE 患者应用 MRI 进行辅助诊断 · 试验性治疗:辅助 CHE 的诊断
临床评估		补充了对于复发性或持续性 HE 患者的肝移植评估细则 首次提出应对 HE 患者进行肝移植评估并强调了非紧急 TIPS 术前全面评估病史的重要性
治疗	· 补锌:对于失代偿期肝硬化患者以及有营养不良风险的患者推荐予复合维生素或锌补充剂治疗 · 不可吸收性双糖及利福昔明:对于所有阶段的 HE 患者可使用不可吸收性双糖(拉克替醇等) · 粪便菌群移植:将该治疗干预 HE 列入需要深入研究的问题,但未对该研究进行评价和推荐 · 营养支持:相较于动物蛋白更推荐应用植物蛋白 · 中草药:首次推荐 HE 患者使用中草药进行治疗 · 患者护理:首次提出了“三防三护”的治疗观点,以减少 HE 发作过程中的次生损害	· 补锌:不推荐常规补锌 · 不可吸收性双糖及利福昔明:强调在没有确诊、怀疑隐匿性 HE 的情况下即可使用不可吸收性双糖或利福昔明 · 粪便菌群移植:常规不推荐使用该治疗 · 门体分流术:对于 MELD 评分低(MELD < 11)的稳定 HE 患者,可以考虑在肝硬化复发或持续 HE 患者中阻断门体静脉分流 · 营养支持:使用植物蛋白代替动物蛋白仅限于标准治疗失败且对动物蛋白不耐受的患者需要严密监测蛋白摄入量 · 并发症治疗:肝性脊髓病患者需尽快考虑肝移植,肝硬化相关帕金森病患者可使用多巴胺能药物治疗 · 患者护理:考虑到 3 ~ 4 级显性 HE 患者存在的误吸风险,提出格拉斯哥昏迷评分低于 7 分的患者,推荐在 ICU 进行监护治疗
临床管理与预防	· 管理 HE 的诱发因素:建议积极清除胃肠道出血患者胃肠道中的血液 · 控制 HE 的发展:提出需对肝硬化、肝衰竭、TIPS 术后 MHE 患者进行通过神经心理学测试、数字连接试验、颅脑核磁等方法进行早期 HE 临床筛查,早发现早干预 · 预防 HE 的复发:乳果糖为显性 HE 发作后的二级预防用药,利福昔明为 HE 的预防用药以及乳果糖的辅助用药	· 管理 HE 的诱发因素:使用鼻胃管给予乳果糖或甘露醇,或乳果糖灌肠以及使用广谱抗生素以清除胃肠道出血患者的胃肠道中的血液 · 控制 HE 的发展:将重点筛查范围从 MHE 扩展到 CHE,强调关注 HE 患者社会生活环境及既往有无显性 HE 发作史;推荐应用动物命名测试进行隐匿性 HE 的筛查及对显性 HE 的预测 · 预防 HE 的复发:利福昔明可辅助乳果糖作为 HE 首次发作后 6 个月内再次发作 ≥ 1 次显性 HE 的二级预防用药,对于肝硬化和既往有显性 HE 发作的患者,提出在考虑行非紧急 TIPS 术前即可使用利福昔明来预防 HE 的发生及复发

注:HE:肝性脑病;MHE:轻微肝性脑病;CHE:隐匿性肝性脑病;TIPS:经颈静脉肝内门体分流术

患者炎症因子的水平、减轻血氨、降低内毒素水平^[33-34]。同时肝性脑病基于中医理论的肝-脑-肠轴理论^[35-36]的提出有助于进一步厘清肝性脑病的发病机制,更深入地理解中医药治疗肝性脑病的物质基础。临床上,将现代医学降氨导泻、调节肠道微生态与中医的“清法”“下法”相结合^[37],可完善肝性脑病的治疗思路,以期使上述中、西医方案能够更有效、精准地结合,并为肝性脑病的治疗方案提供更多的选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 李小科、叶永安:对文章思路有关键性的贡献;张婷玉:起草文章;张婷玉、孙鑫、姚俞昊、靳茜:参与文章的对比分析;李小科、甘大楠:对文章的关键内容进行了修改

参 考 文 献

- [1] American Association for the Study of Liver Diseases; European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(3): 642-659. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.042.
- [2] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(10): 721-736. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.10.001.
- [3] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(3): 807-824. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.06.001.
- [4] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018 年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(1): 18-26. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.01.006.
- [5] 中国医师协会介入医师分会. 中国门静脉高压经颈静脉肝内门体分流术临床实践指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(8): 582-593. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.08.002.
- [6] Bush SH, Bruera E, Lawlor PG, et al. Clinical practice guidelines for delirium management: potential application in palliative care[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2014, 48(2): 249-258. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2013.09.023.
- [7] Akhtar AJ, Alamy ME, Yoshikawa TT. Extrahepatic conditions and hepatic encephalopathy in elderly patients[J]. *Am J Med Sci*, 2002, 324(1): 1-4. DOI: 10.1097/00000441-200207000-00001.
- [8] Petersen RC. Mild cognitive impairment[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2016, 22(2 Dementia): 404-418. DOI: 10.1212/CON.0000000000000313.
- [9] Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, et al. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy[J]. *J Hepatol*, 2001, 34(5): 768-773. DOI: 10.1016/s0168-8278(01)00026-5.
- [10] 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(3): 549-559. DOI: 10.1002/hep.21533.
- [11] Sharma K, Pant S, Misra S, et al. Effect of rifaximin, probiotics, and l-ornithine l-aspartate on minimal hepatic encephalopathy: a randomized controlled trial[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2014, 20(4): 225-232. DOI: 10.4103/1319-3767.136975.
- [12] Sidhu SS, Goyal O, Parker RA, et al. Rifaximin vs. lactulose in treatment of minimal hepatic encephalopathy[J]. *Liver Int*, 2016, 36(3): 378-385. DOI: 10.1111/liv.12921.
- [13] Nicolao F, Efrati C, Masini A, et al. Role of determination of partial pressure of ammonia in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy[J]. *J Hepatol*, 2003, 38(4): 441-446. DOI: 10.1016/s0168-8278(02)00436-1.
- [14] Gundling F, Zelihic E, Seidl H, et al. How to diagnose hepatic encephalopathy in the emergency department[J]. *Ann Hepatol*, 2013, 12(1): 108-114. DOI: 10.1016/s1665-2681(19)31392-4.
- [15] Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 1999, 30(5): 890-895. DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80144-5.
- [16] Acharya C, Bajaj JS. Hepatic encephalopathy and liver transplantation: the past, present, and future toward equitable access[J]. *Liver Transpl*, 2021, 27(12): 1830-1843. DOI: 10.1002/lt.26099.
- [17] Martin P, DiMartini A, Feng S, et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation[J]. *Hepatology*, 2014, 59(3): 1144-1165. DOI: 10.1002/hep.26972.
- [18] Senzolo M, Zaranonello L, Formentin C, et al. Predictive value of induced hyperammonemia and neuropsychiatric profiling in relation to the occurrence of post-TIPS hepatic encephalopathy[J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(6): 1803-1812. DOI: 10.1007/s11011-019-00490-5.
- [19] Mousa N, Abdel-Razik A, Zaher A, et al. The role of antioxidants and zinc in minimal hepatic encephalopathy: a randomized trial[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2016, 9(5): 684-691. DOI: 10.1177/1756283X16645049.
- [20] Katayama K, Saito M, Kawaguchi T, et al. Effect of zinc on liver cirrhosis with hyperammonemia: a preliminary randomized, placebo-controlled double-blind trial[J]. *Nutrition*, 2014, 30(11-12): 1409-1414. DOI: 10.1016/j.nut.2014.04.018.
- [21] Chavez-Tapia NC, Cesar-Arce A, Barrientos-Gutiérrez T, et al. A systematic review and meta-analysis of the use of oral zinc in the treatment of hepatic encephalopathy[J]. *Nutr J*, 2013, 12: 74. DOI: 10.1186/1475-2891-12-74.
- [22] Grüngreiff K, Reinhold D, Wedemeyer H. The role of zinc in liver cirrhosis[J]. *Ann Hepatol*, 2016, 15(1): 7-16. DOI: 10.5604/16652681.1184191.
- [23] DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, et al. Drug-resistant *E. coli* bacteremia transmitted by fecal microbiota transplant[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 2043-2050. DOI: 10.1056/NEJMoa1910437.
- [24] Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G, et al. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multicenter survey on safety and efficacy[J]. *Hepatology*, 2013, 57(6): 2448-2457. DOI: 10.1002/hep.26314.
- [25] Bañares R, Ibáñez-Samaniego L, Torner JM, et al. Meta-analysis of individual patient data of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: focus on treatment intensity[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2019, 12: 1756284819879565. DOI: 10.1177/1756284819879565.
- [26] Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus[J]. *Hepatology*, 2013, 58(1): 325-336. DOI:

- 10.1002/hep.26370.
- [27] Shellman RG, Fulkerson WJ, DeLong E, et al. Prognosis of patients with cirrhosis and chronic liver disease admitted to the medical intensive care unit[J]. Crit Care Med, 1988, 16(7): 671-678. DOI: 10.1097/00003246-198807000-00005.
- [28] Wehler M, Kokoska J, Reulbach U, et al. Short-term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems[J]. Hepatology, 2001, 34(2): 255-261. DOI: 10.1053/jhep.2001.26522.
- [29] Ampuero J, Montoliú C, Simón-Talero M, et al. Minimal hepatic encephalopathy identifies patients at risk of faster cirrhosis progression[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(3): 718-725. DOI: 10.1111/jgh.13917.
- [30] Ampuero J, Simón M, Montoliú C, et al. Minimal hepatic encephalopathy and critical flicker frequency are associated with survival of patients with cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2015, 149(6): 1483-1489. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.067.
- [31] Bajaj JS, Riggio O, Allampati S, et al. Cognitive dysfunction is associated with poor socioeconomic status in patients with cirrhosis: an international multicenter study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(11): 1511-1516. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.05.010.
- [32] Campagna F, Montagnese S, Ridola L, et al. The animal naming test: an easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy[J]. Hepatology, 2017, 66(1): 198-208. DOI: 10.1002/hep.29146.
- [33] 刘琼, 蔡克银. 大黄煎剂保留灌肠治疗肝性脑病的临床观察 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(95): 130-131. DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2017.95.065.
- [34] 黄古叶, 毛德文, 龙富立, 等. 大黄煎剂保留灌肠治疗肝性脑病的多中心临床研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(7): 1364-1366. DOI: 10.13192/j.ljicm.2011.07.118.huanggy.032.
- [35] 刘铁军. 应用“脑肠相关”学说认识并治疗肝性脑病的思路 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(5): 257-258. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2012.05.001.
- [36] 张思超. 脑肠相通病机研究 [D]. 山东中医药大学, 2002. DOI: 10.7666/d.Y468179.
- [37] 陈旭, 周振国, 李京涛, 等. 中医药防治肝性脑病的临床研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(27): 3075-3078. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2021.27.027.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中华肝脏病杂志》作者在线投稿说明

1. 浏览器中输入 <https://medpress.yiigle.com/>
2. 网站注册 (用户名和密码为您在中华医学会统一的登录信息, 请牢记! 忘记密码时可通过填写的邮箱索取密码);
3. 申请成为杂志作者;
4. 进入系统, 点击左菜单栏中的【稿件远程管理系统】, 相应的功能就显示在下方;
5. 点击“作者投稿”, 按照投稿要求填写内容;
6. 点击“投稿”, 稿件投给当前杂志编辑部;
7. 点击“暂存”, 稿件进入【我的草稿】模块;
8. 作者还可以在系统中进行稿件状态查询、与编辑部沟通、稿件退修后的修改、在线交纳稿件处理费、版面费等操作。