

肝性脑病的中西医研究进展

隆 强¹, 王晓忠^{2*}

¹新疆医科大学第四临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学附属中医医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年9月17日; 录用日期: 2023年10月11日; 发布日期: 2023年10月18日

摘 要

肝性脑病为肝硬化及门静脉高压最为常见的并发症之一, 严重影响患者的生存质量, 对于肝性脑病一直以来都是中西医结合研究的重点, 中西医均实施了许多探索, 并取得了一定的发展, 为肝性脑病在发病机制、诊断、治疗等方面提供了行之有效的临床指导。近年来, 肝性脑病的中西医研究取得了长足的进展, 本文旨在总结这些研究成果, 为未来的研究工作提供指导。

关键词

肝性脑病, 病因病机, 辨证分型, 中西医结合治疗

Research Progress in Traditional Chinese and Western Medicine for Hepatic Encephalopathy

Qiang Long¹, Xiaozhong Wang^{2*}

¹The Fourth Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Sep. 17th, 2023; accepted: Oct. 11th, 2023; published: Oct. 18th, 2023

Abstract

Hepatic encephalopathy is one of the most common complications of liver cirrhosis and portal hypertension, which seriously affects the quality of life of patients. It has always been a focus of integrated traditional Chinese and Western medicine research for hepatic encephalopathy. Both

*通讯作者。

文章引用: 隆强, 王晓忠. 肝性脑病的中西医研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 16295-16300.

DOI: 10.12677/acm.2023.13102279

Chinese and Western medicine have implemented many explorations and achieved certain developments, providing effective clinical guidance for the pathogenesis, diagnosis, treatment, and other aspects of hepatic encephalopathy. In recent years, significant progress has been made in the research of traditional Chinese and Western medicine on hepatic encephalopathy. This article aims to summarize these research results and provide guidance for future research work.

Keywords

Hepatic Encephalopathy, Etiology and Pathogenesis, Syndrome Differentiation and Classification, Combined Treatment of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)通常表现为由于急性、慢性肝脏疾病导致的脑部损伤,其症状可能包括轻微的认知障碍、明确的定向性障碍、意识混乱甚至昏厥[1]。这种疾病的发生可能会导致患者出现各种身心健康问题。越来越多的研究[2] [3]显示中西医结合诊疗对 HE 临床症状及生活质量的改善具有一定优势。本文深入探讨了 HE 流行病学的最新发现,另外还有其病因、诊断和治疗方法,并结合中医学的理论,旨在为未来的研究提供有益的参考依据。

2. 肝性脑病的西医研究进展

2.1. 流行病学

肝性脑病主要特征为意识、性格、认知和运动功能的改变,是严重肝病常见的并发症之一[4]。HE 目前常分为 0~4 级,但 0~1 级病人临床表现缺乏明显特点,只能用心理测试或智力测试确诊,主观性强。临床医生往往根据病情的严重程度对其进行相应治疗,但效果并不显著。因此,SONIC 分级标准由国际肝性脑病和氮代谢协会提出,将肝性脑病分为隐匿性肝性脑病和显性肝性脑病。慢性肝病导致的肝纤维化是引起肝脏炎症、出血等一系列病变的基础,也可诱发原发性肝细胞癌、肝癌、胆管癌及胆管细胞癌等病变。80%以上肝硬化可出现隐性肝性脑病,30%的晚期肝硬化可出现 OHE [5]。

2.2. 发病机制

HE 的发病机制复杂,其常见病理机制有高氨血症,氧化应激,炎症反应,脑能量代谢异常和神经递质功能障碍、胆汁酸盐的形成与肠道微环境等的多种因素有关[6] [7] [8]。作为首次提出发病机制学说的氨中毒学说,迄今仍为肝性脑病的研究核心,其核心是氨代谢紊乱,并涉及氧化应激、炎症反应、脑能量代谢异常、神经递质功能障碍、胆汁酸盐和肠道微环境等多种假说,它们相互交织、相互补充,共同导致肝性脑病的发生。

2.3. 诊断

肝硬化肝性脑病的诊断标准一直受到广泛关注,但最近出现了一种全新的诊疗方法。肝性脑病可以引起多种症状,包括正常的认知功能、完整的意识状态、昏迷等,并且可以影响到患者的神经、精神和

肌肉骨骼。在《肝硬化肝性脑病诊疗指南》[1]中, 建议采用神经心理学测试作为筛查和早期诊断 CHE 的重要手段。随着医学影像学技术及计算机技术的发展, 神经心理测试逐渐成为临床上对肝脏疾病进行评估的有效手段之一。CHE 的研究表明, 传统的纸-笔神经心理学测试、Stroop 技术、临界闪烁频率测试、扫描测试以及动物命名测试等多种技术已经得到了广泛的应用[1]。早期 HE 的确诊面临着一系列错综复杂的问题, 这是由于缺乏可靠的诊断标准所致。随着医学影像学技术及计算机技术的发展, 神经心理测试逐渐成为临床上对肝脏疾病进行评估的有效手段之一。ISHEN 不主张采用多种检查手段联合使用以确诊 CHE。目前有研究指出在治疗前应用神经影像技术是一种有效可行的选择。虽然采用这种方法可以显著提升诊断的准确性, 但它却导致 HE 病例的发病率急剧下降, 而且没有带来任何有益的预测效果。此外, 还可能导致过度治疗而加重疾病负担[9]。随着 HE 的进展, 患者可能会逐渐表现出一系列明显的临床症状, 其中一级患者可能会出现性格变化或睡眠-觉醒周期紊乱, 但这些症状容易被忽视, 如果不及早干预, 就会转化为意识水平改变和认知障碍, 例如定向障碍、记忆力受损、说话含糊、神志不清等。因此在确诊前需要对患者进行有针对性的早期筛查。然而, 当前缺乏可用于 OHE 金诊断的生物标志物标准。在我国人群中, 血氨是反映机体内环境状态最敏感指标之一。血氨水平的变化可能由多种原因引起, 但如果没有出现明显的 HE 症状或体征, 就无法作为诊断和治疗的重要依据[9]。

2.4. 治疗

1) 不可吸收的双糖。乳果糖为其中的代表药。乳果糖能通便、酸化结肠, 并通过使氨变成未被吸收铵盐, 而使肠道 PH 值下降, 也能调节肠道菌群, 继而减少氨吸收。通过多项随机对照实验, 我们发现乳果糖能够有效地帮助 MHE 患者改善神经心理测验结果, 并且能够有效地提高患者的生活水平, 同时也能够有效地抑制 MHE 的发展, 从而避免 HE 复发的发生[10]。

2) 利福昔明是一种半合成的非氨基糖甙类抗生素, 它的口服吸收率较低, 但却被广泛应用于 HE 治疗, 因其安全、有效且可持续使用。一些前瞻性的研究表明, 利福昔明可通过对肠道微生物群功能的调控, 而对 HE 的芳香氨基酸和支链氨基酸等相关代谢途径产生影响, 从而改善高氨血症和神经生理功能[11], 这提示利福昔明可预防肝性脑病的发生。

3) 益生菌制剂。是一种有益的微生物, 它可以抑制肠道有害菌并减少氨的生产和消化。有些研究显示[12][13], MHE 患者添加益生菌可以更有效地减少 OHE 的发生[14], 并且可以提高神经心理学检查的准确性, 同时还可以减少血清氨水平以及炎症指标。此外, 一项全面的评估也显示, 益生菌可以有效地缓解 MHE 患者的症状。为了阻止 MHE 的恶化, 并且预防 HE 发生严重副作用, 我们必须采取有效的措施。

4) 氨清除剂。L-鸟氨酸-L 天冬氨酸(LOLA)作为一种口服清除剂, 能够有效降血氨, 从而有效地缓解 HE 病人的症状, 并且能够有效地降低血清中的尿素氮, 从而大大降低 HE 的病情, 并且能够有效地改善病人的生活质量[15], 同时也能够有效地降低血清中的尿素氮, 从而有效地降低病人的痛苦感。甘油苯基丁酸酯, 作为一种口服清除剂, 在美国、欧盟、加拿大等国家得到了认证, 它的作用原理是将甘油酯转化为苯基丁酸, 然后再由人们服用。通过一项开放性的研究, 我们得知甘油苯基丁酸酯可以有效地改善氨水平, 提高 HE 病人的治疗效果。该研究表明, 甘油苯基丁酸酯可以有效地降低血清氨水平[16], 同时还能够提高病人的抗药能力, 从而有效地预防 HE 病的复发。

5) 能量摄入和营养支持根据目前的研究结果, 建议健康人群每天保证 35~40 kcal/kg (1 kcal = 4.184 kJ)的能量摄入, 应鼓励患者少食多餐, 每日均匀分配小餐, 睡前加餐, 白天禁食时间不应超过 3~6 h。欧洲肠外营养学会的指导意见是, 建议健康人群每天的蛋白质摄入量保证在 1.2~1.5 g/kg 之间, 而对于那

些身材较大、脂肪较厚的肝硬化病人, 建议他们的蛋白质摄入量保持在 2 g/kg 以上。一项新的研究发现, 接受白蛋白治疗的 HE 病人的血液质量得到了显著提高, 而且这种治疗方法也能够大大减少他们的死亡风险[17]。

6) 研究发现, 通过在肝性脑病发病的患者身上进行粪便微生物群的移植, 可有效地减少复发性 HE 患者的住院时间[18], 并且可显著提高病人的智力水平。一项随机对照实验证实, 在适当的条件下进行粪菌移植可获得良好的结果。近期研究表明, 血浆置换可以有效减少 HE 患者的氨、锰, 降低 TBIL, 改善凝血酶原时间, 增加白蛋白, 促进肝细胞的再生, 恢复肝脏的代谢功能[19], 显著降低肝衰竭的病死率。对于反复发作的难治性 HE 伴有肝衰竭, 可考虑肝移植[19]。

3. 中医研究进展

中医文献古籍中并无肝性脑病的病名, 但根据其临床表现, 可将其归属为“神昏”“积聚”“黄疸”“鼓胀”等范畴。

3.1. 病因病机

研究人员认为, 肝性脑病发病原因多与感受湿热之邪或饮食不节或染毒感疫毒导致脏腑功能失调相关。其发病特点主要是痰、热、瘀、毒之邪蕴结, 日久痰热瘀毒互结, 气机升降不畅则肝失于疏, 但脾失于运, 腑气不畅则上犯清窍蒙蔽心神。多数学者认为其病位主要在心、脑, 与肝、肾密切相关, 肝、肾亏虚, 精血不足, 加之感受湿热疫毒之邪, 以致热毒炽盛, 痰浊内蕴、腑气不畅、闭阻清窍而发[20]。

3.2. 辨证分型

目前, 肝性脑病的中医证型尚未达成统一认识。根据肝性脑病的临床表现, 不同的研究者, 辨证分型也不相同。从已有的文献报道来看, 肝性脑病涉及 6 个证型, 即热毒炽盛证, 湿热内蕴证, 痰浊蒙窍证, 痰火上扰证, 肝肾阴虚证和阴阳两竭证。各位学者大多以实证辨证, 以虚证论治的较少。疾病初起湿热郁结、湿热交困、热因湿阻、阳气损伤[21]。北京地坛医院 MHE 证候规律的研究[22]中发现肝肾阴虚证与瘀血阻络证是最重要的证候。

3.3. 中医治疗

历代医家结合四诊和参, 辨病及辨证, 拟定不同治则治法, 选择不同方剂施治。给药途径包括口服中药、灌肠、静脉注射中药制剂以及针灸等。桃核承气汤有泻热逐瘀泻下之功, 并通过消除肠道瘀滞而发挥降低肠道内毒素、降低血氨和改善肝功能等功效, 从而达到 HE 治疗之功效[23]。最近的研究表明, 通过使用安宫牛黄丸加入食醋进行灌肠[23] [24] [25], 可以显著地提升治疗的有效性, 大大减少 HE 患者的昏迷持续时间[26], 同时还可以改善他们的认知功能, 并且可以显著地降低他们的血液氨气含量以及肝脏的代谢水平, 而且这种方法的安全性也很强。此外, 醒脑静注射液也被证实可以显著地缓解脑部疾病, 并且还可以帮助他们恢复正常的思维活动, 从而达到预防脑部疾病的目的。李媛媛的研究表明, HE 的针灸是中国传统的独特疗法, 它可以促进肝肾和脑部的血液流动, 提高 HE 的病情控制, 并可以缓解 NH₃ 的浓度, 同时还可以提升肝肾的功能[27]。通过对十三鬼穴的治疗[28], 苏会玲和其他研究人员发现, 这种方法可以促进神经系统、内分泌和免疫系统的均衡, 从而改善患者的肝功能。常玉坤[29]等以 HE 邪蒙脑窍为基本病机, 依据《肘后备急方》以针灸预防急症为理念, 在肝性脑病的治疗上采用人中透刺龈交穴, 结合西医常规用药进行治疗。

4. 小结和展望

在我国, 肝性脑病是一项备受关注的研究领域, 然而, 由于缺乏全国性的多中心大样本合作研究, 该疾病的发病机制仍未得到充分探究, 这导致了漏诊、误诊误治等问题的存在, 从而对患者的生存期和生活质量造成了严重的影响。由于肝性脑病可导致不同程度的认知功能障碍和行为异常, 且其预后较差, 如何治疗该病成为医学界关注的热点。尽管中医辨证施治和中药的联合使用在改善患者的生活质量、延长生存、提高疗效方面具有不可替代的作用, 但目前中医药对肝性脑病的总体研究缺乏统一的标准, 因此, 我们需要进一步深入研究肝性脑病的病名、病因、病机、治则、方药等多个方面。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(10): 2076-2089. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2018.10.007>
- [2] 陆璐, 鲁冰洁, 安永潼, 等. 肝性脑病中西医诊疗进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(6): 127-131. <https://doi.org/10.13194/j.issn.1673-842x.2019.06.034>
- [3] 黄云义, 张群, 时克, 等. 中医药治疗肝性脑病的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(5): 638-640. <https://doi.org/10.7661/j.cjim.20200328.316>
- [4] Weissenborn, K. (2019) Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs*, **79**, 5-9. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1018-z>
- [5] Ochoa-Sanchez, R. and Rose, C.F. (2018) Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, **8**, 262-271. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.08.001>
- [6] Kornerup, L.S., Gluud, L.L., Vilstrup, H. and Dam, G. (2018) Update on the Therapeutic Management of Hepatic Encephalopathy. *Current Gastroenterology Reports*, **20**, Article 21. <https://doi.org/10.1007/s11894-018-0627-8>
- [7] Wijarnpreecha, K., Chesdachai, S., Thongprayoon, C., et al. (2017) Association of *Helicobacter pylori* with the Risk of Hepatic Encephalopathy. *Digestive Diseases and Sciences*, **62**, 3614-3621. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4834-1>
- [8] Ferenci, P. (2017) Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterology Report*, **5**, 138-147. <https://doi.org/10.1093/gastro/gox013>
- [9] Bajaj, J.S., Lauridsen, M., Tapper, E.B., et al. (2020) Important Unresolved Questions in the Management of Hepatic Encephalopathy: An ISHEN Consensus. *The American Journal of Gastroenterology*, **115**, 989-1002. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000603>
- [10] Dhiman, R.K., et al. (2020) Comparative Efficacy of Treatment Options for Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 800-812. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.08.047>
- [11] Yu, X., Jin, Y., Zhou, W.X., et al. (2021) Rifaximin Modulates the Gut Microbiota to Prevent Hepatic Encephalopathy in Liver Cirrhosis without Impacting the Resistome. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article 761192. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.761192>
- [12] 余芳杰. 乳果糖联合双歧杆菌三联活菌胶囊在轻微性肝性脑病患者中的应用效果[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(8): 929-932. <https://doi.org/10.13381/j.cnki.cjm.202008014>
- [13] 刘荣明, 李亮, 解君挺. 双歧杆菌四联活菌片联合乳果糖对轻微型肝性脑病患者炎症性肠黏膜损伤的保护作用[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(10): 1181-1184. <https://doi.org/10.13381/j.cnki.cjm.202110012>
- [14] Zhao, L.N., Yu, T., Lan, S.Y., et al. (2015) Probiotics Can Improve the Clinical Outcomes of Hepatic Encephalopathy: An Update Meta-Analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **39**, 674-682. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2015.03.008>
- [15] 徐小元, 等. 肝硬化肝性脑病诊疗指南[J]. 西南医科大学学报, 2018, 41(6): 477-490.
- [16] Rahimi, R.S. and Rockey, D.C. (2015) Novel Ammonia-Lowering Agents for Hepatic Encephalopathy. *Clinics in Liver Disease*, **19**, 539-549. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.04.008>
- [17] Bombassaro, I.Z., et al. (2021) Albumin in the Management of Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Hepatology*, **26**, Article ID: 100541. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100541>
- [18] Bajaj, J.S., et al. (2017) Fecal Microbiota Transplant from a Rational Stool Donor Improves Hepatic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *Hepatology*, **66**, 1727-1738. <https://doi.org/10.1002/hep.29306>
- [19] 于冰雪, 吴健林, 吴继周, 等. 血浆置换对肝性脑病患者血锰水平的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(8):

1311-1313.

- [20] 李晶滢, 辛喜艳, 杨华升. 钱英辨治轻微型肝性脑病经验[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 4022-4024.
- [21] 李峰, 来杰锋, 傅燕燕, 等. 施维群运用“辛开苦降法”治疗肝性脑病经验[J]. 浙江中西医结合杂志, 2019, 29(11): 875-876. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-4561.2019.11.001>
- [22] 姜婷婷, 杨志云, 江宇泳, 等. 轻微型肝性脑病的发病危险因素及中医证型分布规律[J]. 北京中医药, 2019, 38(3): 211-215. <https://doi.org/10.16025/j.1674-1307.2019.03.004>
- [23] 段秋雯. 桃核承气汤治疗轻微型肝性脑病(瘀热互结证)的临床观察[D]: [硕士学位论文]. 长春: 长春中医药大学, 2019.
- [24] 范铭兴, 张曾娣, 缪红军. 安宫牛黄丸联合醒脑静注射液治疗肝性脑病临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(2): 237-240. <https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2020.02.059>
- [25] 周伟. 中西医结合疗法救治肝硬化合并肝性脑病的临床观察[J]. 中国医药指南, 2020, 18(13): 190-191.
- [26] 闫建汶. 醒脑静注射液联合还原型谷胱甘肽对肝性脑病患者 IL-6 和 IL-18 表达的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(6): 827-829.
- [27] 李媛媛. 解毒通络开窍方联合董氏奇穴治疗肝性脑病的临床观察[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 河南中医药大学, 2018.
- [28] 苏会玲, 苏红慧, 崔厚松, 等. 针刺十三鬼穴对肝性脑病患者血氨、 β 内啡肽水平的影响[J]. 吉林中医药, 2017, 37(10): 1049-1052.
- [29] 常玉坤, 刘亚爽, 石志敏. 人中透刺龈交穴联合西药治疗肝性脑病的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(5): 646-648.