

# 中西医治疗肝性脑病的研究进展

王媛<sup>1\*</sup>, 梁国英<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

<sup>2</sup>黑龙江中医药大学附属第一医院消化一科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年4月1日; 录用日期: 2024年4月27日; 发布日期: 2024年5月7日

## 摘要

肝性脑病是肝硬化常见的并发症之一, 是一种严重危害人类健康的代谢性疾病。轻者注意力、执行功能均有所损害, 定向力产生不同程度障碍, 重者可发生无意识昏睡, 甚至昏迷, 种种表现给患者及家人带来了极大的痛苦和生活上沉重的负担。然而, 目前针对肝性脑病的治疗尚未取得突破性进展, 因此文章从中、西医两个方面对肝性脑病的治疗进行简要综述, 旨在为临床治疗提供思路, 实现创新性突破。

## 关键词

肝性脑病, 肝硬化, 中西医治疗

# Research Progress of Chinese and Western Medicine in the Treatment of Hepatic Encephalopathy

Yuan Wang<sup>1\*</sup>, Guoying Liang<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, The First Hospital Affiliated to Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Apr. 1<sup>st</sup>, 2024; accepted: Apr. 27<sup>th</sup>, 2024; published: May 7<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Hepatic encephalopathy is one of the common complications of liver cirrhosis, which is a metabol-

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王媛, 梁国英. 中西医治疗肝性脑病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 41-46.

DOI: 10.12677/acm.2024.1451393

ic disease that seriously jeopardizes human health. In mild cases, attention and executive functions are impaired, and orientation is impaired to different degrees, while in severe cases, unconscious lethargy or even coma may occur, all of which bring great pain and heavy burden to patients and their families. However, the treatment of hepatic encephalopathy has not yet made any breakthrough progress. Therefore, this article reviews the treatment of hepatic encephalopathy from two aspects: Chinese and Western medicine, aiming to provide ideas for clinical treatment and realize innovative breakthroughs.

## Keywords

Hepatic Encephalopathy, Liver Cirrhosis, Chinese and Western Medicine Treatments

Copyright © 2024 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. 前言

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是由严重的急性或慢性肝功能损害或门静脉-体循环异常分流(简称门-体分流)引起代谢紊乱而导致的神经精神综合征, 往往预后不佳[1]。根据肝脏疾病的特点和West-Haven 分级标准, 将 HE 划分为 0~4 级。在 ISHEN 提出的分级标准中, 将轻微 HE (minimal hepatic encephalopathy, MHE)和 0 级、1 级 HE 共同称为隐匿性 HE (covert hepatic encephalopathy, CHE); 2~4 级由于临床表现突出, 因此被称为显著性 HE (overt hepatic encephalopathy, OHE) [2]。HE 在肝硬化患者失代偿期的发病率为 16%~21%, HE 年发病率最高可达 21%, 5 年发病率可达 5%~43.7%, 是严重的并发症之一[3]。HE 的发生不仅给患者带来痛苦, 也为家庭带来了沉重的负担, 本文从中医学、西医学两种不同的角度, 总结了肝硬化肝性脑病的多种治疗方案, 旨在为临床治疗提供新思路。

## 2. HE 的发病机制

目前关于 HE 的发病机制尚未完全明确, 其学说种类繁多, 除去大多认可的氨中毒学说外, 仍有炎症反应、氧化应激和胆汁酸代谢紊乱等病因[4]。氨主要来自于肠道, 正常情况下肝脏能够将其代谢清除, 但长期肝硬化使肝功能严重受损, 加之异常门-体分流, 导致血氨等有毒物质未经肝脏代谢和处理, 直接进入血液, 并最终穿透血脑屏障到达大脑。在大脑中, 星形胶质细胞可以快速地将血氨转化为谷氨酰胺, 这一过程会对细胞内的渗透压产生影响, 使更多水分进入造成星形胶质细胞的胀大, 从而形成严重的脑水肿, 进而导致一系列精神神经症状的出现, 形成 HE。

## 3. 西医治疗

### 3.1. 药物治疗

#### 3.1.1. 乳果糖与利福昔明联用

治疗 HE 的常见药物有乳果糖、利福昔明等。乳果糖是由果糖和半乳糖组成的二糖, 不被肠道吸收, 其主要作用为刺激肠道蠕动, 改善便秘, 利于肠内含氮物质的排出[5]。另一方面乳果糖在肠道内被分解为有机酸, 有效降低了肠道的 pH 值, 减少氨的吸收。利福昔明是一种不能被肠道吸收的口服抗菌药物, 它可以与 DNA 依赖性的 RNA 聚合酶相结合, 从而对 RNA 和细菌蛋白质的合成产生抑制作用, 同时对

革兰阳性和阴性以及肠道需氧和厌氧菌的生长起到很好的抑制作用。研究表明[6]乳果糖与利福昔明联合应用,其疗效优于单用乳果糖进行治疗,能够改善症状、提高整体有效率并降低死亡率,但对于不同分型下的 HE,两者联合所发挥的作用是否具有差异性尚未明确。另有研究显示[7],两药联用对 OHE 患者效果明显,能够大幅度提高逆转率,降低病死率,缩短住院时间。

### 3.1.2. 门冬氨酸鸟氨酸

高血氨可透过血脑屏障,通过多种途径交互,引起脑内连锁反应,诱发神经功能异常,导致 HE 的产生,故及时清除血氨,降低其体内浓度是阻断肝性脑病的核心环节[4]。门冬氨酸鸟氨酸(L-ornithine L-aspartate, LOLA)在降低血氨和改善患者精神状态方面,具有良好的安全性。Arpan 等[8]将 140 名患者随机分为两组,实验组接受 LOLA、乳果糖和利福昔明的组合治疗,对照组替换为安慰剂与乳果糖、利福昔明的联合治疗。分别在第 0、5、28 天检测血氨、炎症因子、内毒素的体内含量,最终显示与安慰剂相比,LOLA 组在第 5 天 HE 的等级改善率更高,28 天死亡率更低,且血氨和炎症标志物水平均有所下降。由此可见,LOLA 主要是通过加强鸟氨酸氨基甲酰转移酶活性,增加氨的利用率合成尿素和谷氨酰胺,进而降低血氨,改善 HE 分级状态,提高患者生活质量,延长生存期限。

### 3.1.3. 微生态制剂

人类肠道中微生物种类繁多,正常情况下,肠道菌群帮助人体吸收营养、增强免疫功能,从而形成稳定的肠道微生态平衡。肠道菌群-肝-脑轴理论(简称肠-肝-脑轴)近年来成为专家们广泛讨论和研究的重点。肠道和肝脏同出一源,在某种程度上维持着紧密的功能联系,若肠道菌群失调,屏障被破坏,大量细菌代谢产物进入肝脏,如氨、短链脂肪酸、胆汁酸等,则易造成肝损害。有毒代谢产物未在肝脏完全分解进入体循环中,从而激活免疫系统释放炎症信号并传入大脑,在炎症刺激下,大脑胶质细胞释放促炎因子,进而破坏血脑屏障,与氨产生协同作用加重脑组织水肿,造成一系列神经精神症状。

调节肠道菌群治疗 HE 的方法多是以益生菌为代表的微生态制剂。王军梅等[9]研究证实,双歧杆菌四联活菌片可以直接增加双歧杆菌、乳杆菌等肠道益生菌的数量,同时抑制肠杆菌、肠球菌等致病菌的过度繁殖,优化肠黏膜屏障功能,进一步抑制血氨的过度吸收。应用益生菌主要是通过改变肠道菌群的种类和数目,改善肠道黏膜的结构,进而减少细菌易位,从而恢复肠道的屏障功能,一方面对改善 HE 病情发挥积极作用,另一方面提示了肠道菌群与肝硬化肝性脑病关系密切,微生态制剂的干预是治疗的有效手段之一。

## 3.2. 粪菌移植

近年来,粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)被大量研究,旨在通过改变肠道微生物的组合方式减轻微生态失调的症状。Bajaj 等[10]发现长期接受 FMT 治疗的患者住院率有所改善,安全性良好。同年,以 Bajaj 为主要成员的相关团队针对胶囊 FMT 的安全性、耐受性以及对其对脑功能的影响进行研究报告,这项临床试验的对象是肝硬化复发性 HE 患者,不同于以往进行粪菌微生物灌肠,此次试验采用胶囊途径实现粪菌移植。结果显示 FMT 可有效改善菌群失调,降低脂多糖结合蛋白和抗菌肽的表达,且安全性和耐受性良好,但具体疗效仍需要进一步的研究[11]。以上实验均表明 FMT 是一种安全有效、耐受性高的 HE 治疗方法,但在最佳剂量、给药途径以及供体选择等方面,依旧存在一些未解之谜,期望未来有更多的研究提供更为确切的依据。

## 3.3. 手术治疗

经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)是治疗肝硬化食管胃底

静脉曲张出血的有效方法, 但术后发生肝性脑病的几率大大提高, 严重制约了 TIPS 的广泛应用。TIPS 术后发生 HE 的原因尚未有明确定论, 目前认为与术后引起血氨升高极大相关。TIPS 术中通过建立门体分流道来降低门静脉压力, 一方面使一部分氨绕过肝脏的清除作用直接进入体循环, 另一方面术后血流动力学改变, 肝脏血供减少, 肝细胞受损进一步加重, 清除作用下降, 血氨升高透过血脑屏障诱发 HE。

肝硬化患者常出现自发性门体分流(spontaneous portosystemic shunts, SPSS)对门静脉高压进行代偿, 继而发生难治性 HE(包括复发性 HE 和持续性 HE), 这种类型用一般的药物难以根治, 临床上宜进行手术治疗。其中, TIPS 与 SPSS 栓塞联合治疗可能成为难治性 HE 的首选方案之一。在一项纳入 56 例伴有肝硬化和 SPSS 患者的研究[12]中, 与 SPSS 栓塞术同时进行的 TIPS, 一年内 OHE 的发生率明显低于单独实行 TIPS (22.2% vs. 51.7%,  $p = 0.045$ )。两组患者术前症状(如: 复发性出血、分流功能障碍)和其他不良事件(如死亡), 在 2 年内的发生率无显著差异, 这表明对于接受 TIPS 治疗的肝硬化静脉曲张出血患者, 若同时进行 SPSS 栓塞可以降低发生 OHE 的风险, 且不增加其他并发症。

## 4. 中医治疗

### 4.1. 病因病机

在中医典籍中并无“肝性脑病”的病名, 依据历代医家的认识与研究, HE 可归属为中医学的“鼓胀”“黄疸”“神昏”的范畴。病位在肝, 波及心、脑等, 其病机关键在“痰”“瘀”“毒”互结。《金匱要略》言: “见肝之病, 知肝传脾”。肝脏功能异常导致气机紊乱, 肝气横逆犯脾, 脾为生痰之源, 脾脏运化失常则易聚湿生痰, 痰气上逆蒙蔽心窍, 发为本病。肝体长期受损, 气机不畅, 导致肝气郁滞, 痰郁日久易生湿热, 湿热与痰浊相伴瘀阻血脉, 清窍为之闭塞, 从而产生一系列症状。心藏神, 主血脉, 热郁日久则化火, 若火毒炽盛, 弥漫三焦, 内陷心包, 导致心包闭阻, 进而引起邪气闭于内, 正气脱于外的危候。

### 4.2. 内治法

#### 4.2.1. 从本虚标实论治 HE

钱英教授[13]对中医肝病的治疗有着独到的经验和见解, 提出此病为本虚标实, 以补益肝肾、豁痰通络为法则。肝血与肾精相互滋生, 亦为“精血同源”, 钱老采用地黄饮子作为主方进行加减, 既滋补肝肾之阴, 又兼顾肝肾之阳, 同时用石菖蒲、远志豁痰开窍。针对痰瘀, 钱老以《金匱要略》中的当归芍药散为基础方, 稍加化痰药物, 如: 半夏、瓜蒌、莱菔子等, 以达到豁痰通络之效。薛博瑜教授[14]治疗 HE 匠心独运, 他认为其发病与多个脏腑密切相关。正所谓“阴在内, 阳之守也; 阳在外, 阴之使也”, 肝病日久及肾, 肝肾阴津亏耗, 无以制阳, 虚阳上扰, 发为本病。故临床予以“滋水涵木, 育阴潜阳”之法, 阴阳互根, 阳随阴长。薛老常选用一贯煎和滋水清肝饮等加减, 方中生地黄、酸枣仁、山茱萸、女贞子等行滋补肝肾之功, 又辅以太子参、麸炒白术、黄芪等彰益气生津之用。若有动风之证, 薛老善用青蒿、醋鳖甲、醋龟板、枸杞子等药以止肝风、滋肝阴、平肝阳。对于火毒炽盛、内陷心包等证候, 薛老选用犀角地黄汤合四逆散为基本方, 再进行适量加减。若已出现闭证, 应及时采用“凉开三宝”, 其中安宫牛黄丸开窍之力最著, 善于治疗热毒弥漫充斥清窍之证, 病情严重时药量也应加重, 可酌情配合少量冰片, 增强开窍醒神之功。

#### 4.2.2. 从通腑开窍论治 HE

古语有云: “清阳出上窍, 浊阴出下窍”。痰、瘀、毒积于肠道, 肠道阻滞不通, 肝气郁滞, 浊气上犯, 蒙蔽清窍, 出现神志异常等一系列症状。近年来, 通腑开窍法被广泛应用到 HE 的治疗中, 常用

的中药有大黄, 方剂有承气汤之类。研究表明, 大黄提取物能够降低血氨、内毒素的含量, 减轻肝组织的损害程度, 因其具有泻下的作用, 大幅度地缩短了以上有毒物质在肠道中的滞留时间, 有利于促进毒素排泄, 从而达到改善 HE 的效果[15]。刘天华[16]探讨桃仁承气汤加味联合乳果糖治疗 MHE 的疗效以及对患者认知功能和血氨的影响, 结果表明联合应用比单用乳果糖血氨水平下降更多, 肝功能恢复更好, 认知水平有更为明显的改善, 且治疗的安全性高, 无不良反应。通腑泄浊防止浊气携毒上犯, 使清窍闭塞不通, 应在治疗时酌情加入开窍醒神药。范铭兴等[17]通过实验研究安宫牛黄丸与醒脑静注射液联合应用对 HE 的疗效, 对照组单一使用醒脑静注射液, 观察组在此基础上加用安宫牛黄丸, 一段时间后针对治疗结果进行比较, 得出观察组患者的各项肝功指标明显改善, 血氨水平显著降低。

### 4.3. 外治法

除口服中药汤剂, 外治法中灸法和针刺疗法也颇见成效。苗芙蕊等[18]观察隔姜灸期门、中脘穴对 MHE 以及脑内物质的影响, 经过对照试验得出隔姜灸治疗可以提升病人的空间学习记忆能力, 抑制血氨升高, 增强脑内相应物质的活性。黄姬玲等[19]研究表明, 针刺百会和神庭能够对 MHE 病人部分与认知水平相关的脑区, 进行顺序并特异性地激活, 结论提示针刺的即刻效应是一种潜在的神经机制, 为 MHE 认知障碍的治疗夯实了基础, 但后续效应是否存在相关性, 有待于进一步开展大数据、多样本实验加以论证。

HE 病机复杂多样, 虚实夹杂, 以本虚标实为主。中医以通腑泄浊、豁痰开窍、解毒化瘀、扶正益气为原则, 将辨证理念与现代医学理论相结合, 尽早干预, 精准治疗, 及时阻止 HE 的后续发展。中医药将作为未来 HE 防治的潜在靶标, 实现“防”与“治”相结合, 对于改善 HE 的临床症状, 降低发病率至关重要。

## 5. 总结与展望

肝性脑病是一种复杂且严重的神经精神疾病, 也是肝硬化患者常见的并发症之一。该病的发病机制尚未完全阐明, 就目前而言, 氨中毒理论仍占据主流地位。此外, 针对 HE 的治疗, 一般选用的药物为乳果糖、利福昔明和门冬氨酸鸟氨酸等, 是西医治疗的常见手段。近些年肠道微生物的理论观点逐渐走进了大众视野, 肠-肝-脑轴的建立为肝性脑病的治疗提供了新思路, 使得人们将更多的重心从脑转移至肠道, 打开了微生物世界的大门, 除微生态制剂的大量使用外, 粪菌移植也得到了广泛的关注和研究。TIPS 术后发生 HE 的概率大幅度提高, 及时采取手术干预是关键。相对于西医而言, 中医注重辨证论治的整体观念, 依据病因病机遣方用药, 其方式也多种多样, 包括内服汤药以及隔姜灸、针刺治疗等。治疗过程中, 予以解毒祛瘀药之余, 不忘扶正固本以免戕伐正气, 使本愈虚, 标愈实, 诠释了标本兼顾的科学内涵, 同时运用通腑泄浊的中医思想予邪气以出路, 配合醒脑开窍法, 使脑髓充盈、神机复用。虽然目前人们对于 HE 的治疗已经取得了多方面的突破, 但仍存在些许问题: 1) 探究中西医结合治疗有效性的临床试验缺乏大样本数据; 2) 中医中药在剂型上的发展尚未满足现代医学的迫切需求, 限制了其临床应用; 3) 中药的用药标准以及毒副作用尚未完全明确, 有关其天然活性成分的发掘仍需继续开展。针对肝硬化肝性脑病的相关问题有待进一步研究探讨, 以期为临床的诊断与治疗提供新思路, 制定更加规范的解决方案。

## 参考文献

- [1] 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 等. 肝硬化肝性脑病诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(10): 2076-2089.
- [2] Weissenborn, K. (2019) Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs*, 79, 5-9. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1018-z>

- [3] Elsaid, M.I. and Rustgi, V.K. (2020) Epidemiology of Hepatic Encephalopathy. *Clinics in Liver Disease*, **24**, 157-174. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2020.01.001>
- [4] Chen, Z.F., Ruan, J.S., Li, D.H., et al. (2021) The Role of Intestinal Bacteria and Gut-Brain Axis in Hepatic Encephalopathy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **10**, 595759. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.595759>
- [5] Hoilat, G.J., Ayas, M.F., Hoilat, J.N., et al. (2021) Polyethylene Glycol versus Lactulose in the Treatment of Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open Gastroenterology*, **8**, e000648. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000648>
- [6] Wang, Z.D., Chu, P. and Wang, W.J. (2018) Combination of Rifaximin and Lactulose Improves Clinical Efficacy and Mortality in Patients with Hepatic Encephalopathy. *Drug Design, Development and Therapy*, **13**, 1-11. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S172324>
- [7] Nardelli, S., Gioia, S., Faccioli, J., et al. (2023) Hepatic Encephalopathy—Recent Advances in Treatment and Diagnosis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **17**, 225-235. <https://doi.org/10.1080/17474124.2023.2183386>
- [8] Jain, A., Sharma, B.C., Mahajan, B., et al. (2021) L-Ornithine L-Aspartate in Acute Treatment of Severe Hepatic Encephalopathy: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Hepatology*, **75**, 1194-1203. <https://doi.org/10.1002/hep.32255>
- [9] 王军梅, 靳晓利. 微生态制剂辅助治疗肝硬化肝性脑病的疗效及对肠道菌群的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(1): 74-77, 90.
- [10] Bajaj, J.S., Fagan, A., Gavis, E.A., et al. (2019) Long-Term Outcomes of Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Cirrhosis. *Gastroenterology*, **156**, 1921-1923.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.033>
- [11] Bajaj, J.S., Salzman, N.H., Acharya, C., et al. (2019) Fecal Microbial Transplant Capsules Are Safe in Hepatic Encephalopathy: A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Hepatology*, **70**, 1690-1703. <https://doi.org/10.1002/hep.30690>
- [12] 陈功海, 王广川, 张春清. 经颈静脉肝内门体分流术后肝性脑病的研究现状[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(5): 1201-1204.
- [13] 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.
- [14] 钱斐, 薛博瑜, 王培, 等. 薛博瑜防治肝性脑病五法[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4): 1817-1820.
- [15] 蒋云霞, 罗伟生. 大黄及其提取物治疗肝脏疾病研究进展[J]. 山东中医杂志, 2020, 39(12): 1365-1368.
- [16] 刘天华. 中西医结合治疗肝硬化轻微型肝性脑病临床疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(1): 109-112.
- [17] 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.
- [18] 苗芙蕊, 麦威, 蒋筱. 隔姜灸期门、中脘穴对轻微型肝性脑病模型大鼠肝功能及脑内 GSH-PX、CAT 活力、LRP1 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(11): 2807-2810.
- [19] 黄姬玲, 康英杰, 成建明, 等. 电针干预轻微型肝性脑病即刻脑效应的 BOLD-fMRI 研究[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2022, 28(2): 119-126.