

肝硬化肝性脑病诊疗指南(2024年版)

中华医学会肝病学会

通信作者:徐小元,北京大学第一医院感染科,北京 100034, Email: xiaoyuanxu6@163.com

【摘要】 随着国内外有关肝硬化肝性脑病的基础和临床研究进展,中华医学会肝病学会组织相关领域专家对2018年《肝硬化肝性脑病诊疗指南》进行了修订,对肝硬化肝性脑病的临床诊断、治疗、一级和二级预防提出了指导性建议。

【关键词】 肝硬化; 肝性脑病; 诊断; 治疗; 指南

Chinese guidelines on the management of hepatic encephalopathy in cirrhosis (2024)

Chinese Society of Hepatology of Chinese Medical Association

Corresponding author: Xu Xiaoyuan, Department of Infectious Diseases, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China, Email: xiaoyuanxu6@163.com

【Abstract】 With the progress of basic and clinical research on hepatic encephalopathy in cirrhosis over the world, Chinese Society of Hepatology of the Chinese Medical Association has invited experts in relevant fields to revise the 2018 "Chinese Guidelines on the Management of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis". New guideline provides the recommendations for clinical diagnosis, treatment, primary and secondary prevention of hepatic encephalopathy in cirrhosis.

【Key words】 Liver cirrhosis; Hepatic encephalopathy; Diagnosis; Therapy; Guidelines

一、前言

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是由急、慢性肝功能严重障碍或各种门静脉-体循环分流(简称“门-体分流”)异常所致的、以代谢紊乱为基础、临床轻重程度不同的神经精神异常综合征,是终末期肝病常见的并发症之一。

2018年中华医学会肝病学会颁布了我国首部《肝硬化肝性脑病诊疗指南》^[1],近年来,国内外有关HE的基础和临床研究取得了重要进展。提出“轻微肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)”“肝硬化亚临床表现”“肝硬化再代偿或逆转”等概念,对HE诊治及预后提供了指导。2023年中华医学会消化病学分会肝胆病协作组颁布了《中国隐匿性肝性脑病临床诊治共识意见》^[2],为了及时将近年来HE的防治新成果在临床应用,中华医学会肝病学会组织肝病、感染、消化、外科、中医、介入、肿瘤和临床研究方法学等领域的专家共同修订了《肝硬化肝性脑病诊疗指南》(以下简称“本指南”)。

本指南不是强制性标准,不可能包括或解决HE诊治

中的所有问题。因此,临床医师在面对某一患者时,应遵循本指南的原则,充分了解患者的病情,认真考虑患者的观点和意愿,并结合当地的医疗资源和实践经验,制订全面合理的个体化诊疗方案。

本指南推荐意见的证据级别和推荐强度按照推荐分级的评估、制定及评价(Grades of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation, GRADE)分级系统进行分级(表1)。

依据基础肝病的类型,HE分为A、B、C三型^[3]。A型HE发生在急性肝衰竭基础上,进展较为迅速,其重要的病理生理学特征之一是脑水肿和颅内高压;B型HE是门体分流所致,无明显肝功能障碍,肝活检提示肝组织学结构正常;C型则是指发生于肝硬化等慢性肝损伤基础上的HE(表2)。

本指南主要介绍由肝硬化引起的HE即C型HE,不包括急性或慢加急性肝衰竭以及其他原因门-体分流所致的A和/或B型HE。

DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240630-00309

收稿日期 2024-06-30 本文编辑 许芯

引用本文:中华医学会肝病学会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南(2024年版)[J]. 中华肝病杂志, 2024, 32(9): 799-812. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240630-00309.



表 1 推荐意见的证据质量和强度等级

分级	具体描述
证据质量	
高(A)	进一步研究不可能改变对该疗效评估结果的可信度
中(B)	对观察值有中等程度信心:真实值有可能接近观察值,但仍存在两者不同的可能性
低(C)	对观察值的确信程度有限:真实值可能与观察值不同
极低(D)	对观察值信心较低:真实值很可能与观察值不同
推荐强度	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或者弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

表 2 1998 年第 11 届世界胃肠病大会推荐的 HE 分类

HE 类型	定义	亚类	亚型
A 型	急性肝功能衰竭相关 HE	无	无
B 型	门静脉-体循环分流相关性 HE, 无肝细胞损伤相关肝病	无	无
C 型	肝硬化相关 HE, 伴门静脉高压或门静脉-体循环分流	发作型 HE	伴诱因

注:HE:肝性脑病

二、流行病学和发病机制

(一) 流行病学

肝硬化 HE 的发生率国内外报道不一,可能是因为临床医师对 HE 诊断标准不统一,特别是对 MHE 的诊断方法存在差异。多数肝硬化患者在病程的某一时期均会发生一定程度的 MHE, MHE 临床十分常见,其在整个肝硬化病程中发生率为 30%~84%^[4]。国外研究报道,肝硬化伴 HE 的发生率为 30%~45%,在疾病进展期发生率可能更高,且研究证实,HE 是肝硬化患者死亡的独立危险因素^[5]。

我国 HE 的病因仍以乙型肝炎肝硬化为主,其次是酒精性、药物性、自身免疫性肝病,尤其是原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cholangitis, PBC)、代谢相关性脂肪肝(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)等非感染性肝病导致的肝硬化发病率逐渐增加^[6]。在长江流域,血吸虫病也曾是肝硬化的主要病因。乙型肝炎肝硬化在有效抗病毒治疗后再次代偿或逆转发生率约为 56.2%^[7]。

MHE 的发生与病因无明显相关性,但其发生率随着肝硬化失代偿程度的加重而增加,即使 Child-Pugh A 级肝硬化患者中, MHE 的发生率也可高达 24.8%^[4]。住院肝硬化患者中约 40% 有 MHE; 30%~45% 的肝硬化患者和 10%~50% 的经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) 后患者发生过显性肝性脑病(overt hepatic encephalopathy, OHE)^[6]。

(二) 发病机制

HE 的发病机制至今尚未完全阐明,目前以氨中毒学说,炎性介质学说为主,其他毒性物质的作用也日益受到重视^[8]。

2022 年欧洲肝病学会(EASL)肝性脑病诊疗指南提出,酒精、病毒性肝炎和 MAFLD 等病因,可能会通过不同的机制影响脑功能^[9]。酒精本身具有神经毒性;病毒可感染大脑星形胶质细胞和小胶质细胞;MAFLD 患者在无肝硬化时也可能表现出神经认知功能受损、脑容量降低、高

氨血症、星形细胞和小胶质细胞活化;糖尿病、药物、衰老及合并症等均对脑功能产生影响,增加 HE 发生风险。但难以鉴别这些因素和肝损伤本身对大脑功能影响的权重,因此,并没有成为预测肝硬化患者 OHE 发生的独立危险因素。

1. 氨中毒学说

饮食中的蛋白质在肠道经细菌分解产氨增加,肠壁通透性增加可导致氨进入门静脉增加,肝功能不全导致血氨不能经尿素循环有效解毒^[10];门-体分流导致含有血氨的门静脉血流直接进入体循环。血氨进入脑组织使星状胶质细胞合成谷氨酰胺增加,导致细胞变性、肿胀及退行性变,引发急性神经认知功能障碍。氨还可直接导致兴奋性和抑制性神经递质比例失调,产生临床症状。

2. 炎症反应损伤

高氨血症与炎症介质相互作用促进 HE 的发生与发展。炎症可导致血脑屏障破坏,使氨等有毒物质及炎性细胞因子进入脑组织,引起脑实质改变和脑功能障碍。同时,高血氨能够诱导中性粒细胞功能障碍,促进机体产生氧化应激和炎症反应,炎症过程所产生的细胞因子又反过来加重肝损伤,增加 HE 发生,造成恶性循环。HE 发生还与感染有关,肝硬化患者常见的感染为腹膜炎、尿路感染、肺炎等^[11-12]。

3. 其他学说

(1) 氨基酸失衡学说和假性神经递质学说:肝硬化肝功能障碍时,肝脏降解芳香族氨基酸的能力降低,使血中苯丙氨酸和酪氨酸增多,从而抑制正常神经递质生成。增多的苯丙氨酸和酪氨酸生成苯乙醇胺和羟苯乙醇胺即假性神经递质,大量假性神经递质代替正常神经递质,导致 HE 的发生^[13]。

(2) γ -氨基丁酸/苯二氮草复合受体假说: γ -氨基丁酸是中枢神经系统中最主要的抑制性递质,在脑内与苯二氮草类受体以复合受体的形式存在。HE 时血 γ -氨基丁酸含量升高,且血脑屏障通过量增加,脑内内源性苯二氮草水平

升高,导致神经损伤。 γ -氨基丁酸/苯二氮草复合受体的药物,如苯巴比妥、地西泮,可诱导或加重 HE;苯二氮草类受体拮抗剂,如氟马西尼,则可减少 HE 的发作^[14]。

(3) 锰中毒学说^[15]、脑干网状系统功能紊乱^[16]等。

4. 诱发因素

HE 常见的诱发因素是感染(腹腔、肠道、尿路和呼吸道等感染,以腹腔感染最为重要)。其次是消化道出血、电解质和酸碱平衡紊乱、大量放腹水、高蛋白饮食、低血容量、利尿、腹泻、呕吐、便秘,以及使用苯二氮草类药物和麻醉剂等。TIPS 后 HE 的发生率增加,选择门静脉左支穿刺分流可降低 HE 的发生^[17]。质子泵抑制剂可能导致小肠细菌过度生长,从而增加肝硬化患者发生 HE 的风险,且风险与用量呈正相关^[18]。

肝硬化患者在存在高血氨的状态下,若出现以上诱因,进一步加重脑水肿和氧化应激,可导致认知功能的快速恶化。

三、临床表现和诊断

肝硬化患者出现 HE(排除其他原因)为肝硬化失代偿,MHE 是肝硬化失代偿亚临床表现,而不归为失代偿期^[19]。临床需重视失代偿亚临床表现(MHE)、首次失代偿(HE)、进展性失代偿/不稳定失代偿(反复发生的 HE)、再代偿(经治疗病因得到控制或消除,停用乳果糖/利福昔明>12 个月后仍无 HE 发生)。

肝硬化进展性失代偿的病死率高于首次失代偿。以下情况,认为是肝硬化 HE 患者进展性失代偿:(1) 出现其他第 2 个门静脉高压导致的失代偿事件之一:腹水,食管胃静脉曲张破裂出血(esophagogastric variceal bleeding, EVB),自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP),肝肾综合征-急性肾损伤(hepatorenal syndrome-acute kidney injury, HRS-AKI)和/或黄疸(排除其他原因)等;(2) 反复发作 HE。

失代偿期肝硬化患者经过有效病因及并发症治疗,可

逆转代偿期肝硬化,即“再代偿”^[19]。

(一) 临床症状与体征

HE 是一个从认知功能正常、意识完整到昏迷的连续性表现。目前国内外应用最广泛的仍是 West-Haven 分级标准,它将 HE 分为 0 至 4 级^[20]。该种分类标准主要缺陷是:对于 0 级(可能是 MHE)及 1 级判别的主观性很强。MHE 表现为没有能觉察的人格或行为异常,无定向力障碍、无扑翼样震颤等,即认知功能及神经系统体征正常^[21-22],但神经心理测试异常。而 1 级 HE 临床表现中,欣快、抑郁或注意力时间缩短等征象难以识别,只有了解患者性格的细心亲属才能洞悉患者轻度认知功能异常变化,在临床实践中重复性和可操作性较差。

国际肝性脑病与氮质代谢学会(ISHEN)将 MHE 和 West-Haven 分类 0、1 级 HE 统称为隐匿性肝性脑病(covert hepatic encephalopathy, CHE),提出了肝硬化神经认知功能变化谱(SONIC)分级。临床表现明显性格、行为改变等精神异常,或意识不清、昏迷,称为 OHE,相当于 West-Haven 分类 2~4 级^[11,23]。需要注意的是,1 级 HE 患者少数扑翼样震颤阳性,按 SONIC 分级属于 OHE。

MHE 是 HE 发病过程中的一个非常隐匿的阶段^[21-22],发病率的高低与年龄、性别、吸烟及受教育程度无关,与 Child-Pugh 等分级有明确关系,MELD 评分 ≥ 20 的患者中,MHE 的患病率为 48%^[24]。尽管 MHE 无明显的临床症状和体征,但其临床预后及生活质量均较肝硬化神经心理测试正常者差。如果 MHE 没有及时有效治疗,部分患者可进展为 OHE。MHE 3 年累计发生 OHE 约 56%,且其他并发症发生率和病死率显著增加。OHE 发生后,MHE 可能持续存在^[25]。同时,MHE 患者的生活质量、驾驶安全性、工作效率及社会经济地位显著降低。因此,临床的重点是在肝硬化等终末期肝病患者中筛查 MHE。

本指南沿用 2018 年版《肝硬化肝性脑病诊疗指南》^[11]的 MHE 和 HE 1~4 级修订的分级标准(表 3、4)。对于 HE

表 3 修订的 HE 分级标准对照表

传统 West Haven 分级	0 级	HE 1 级	HE 2 级	HE 3 级	HE 4 级
建议修订的 HE 分级	正常	MHE	HE 1 级	HE 2 级	HE 3 级

注:HE:肝性脑病;MHE:轻微肝性脑病

表 4 HE 的分级及症状、体征

修订的 HE 分级	神经精神学症状 ^a	神经系统体征
正常	正常	神经系统体征正常,神经心理测试正常
MHE	潜在 HE,没有能觉察的人格或行为变化	神经系统体征正常,但神经心理测试异常
HE 1 级	存在琐碎轻微临床征象,如轻微认知障碍,注意力减弱,睡眠障碍(失眠、睡眠倒错),欣快或抑郁	扑翼样震颤可引出,神经心理测试异常
HE 2 级	明显的行为和性格变化,嗜睡或冷漠,轻微的定向力异常(时间、定向),计算能力下降,运动障碍,言语不清	扑翼样震颤易引出,不需要做神经心理测试
HE 3 级	明显定向力障碍(时间、空间定向),行为异常,半昏迷到昏迷,有应答	扑翼样震颤通常无法引出,踝阵挛、肌张力增高、腱反射亢进,不需要做神经心理测试
HE 4 级	昏迷(对言语和外界刺激无反应)	肌张力增高或中枢神经系统阳性体征,不需要做神经心理测试

注:HE:肝性脑病;MHE:轻微肝性脑病;^a:神经精神学症状即认知功能表现

2~4级患者可进一步采用格拉斯哥(Glasgow)昏迷量表评分进行评估和描述患者的意识状态^[1]。

(二)实验室检查

1. 肝功能:胆红素、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、白蛋白、凝血酶原活动度、肾功能和血常规等,在拟诊为HE均作为常规检查。

2. 血氨:血氨升高对HE的诊断有较高的价值。但血氨的升高水平与病情的严重程度不完全一致^[10, 26]。血氨正常的患者亦不能完全排除HE。

止血带压迫时间过长、采血后较长时间才检测、高温下运送,均可能引起血氨假性升高。应在室温下采静脉血后立即低温送检,30 min内完成测定,或离心后4℃冷藏,2 h内完成检测。

(三)神经心理学测试

神经心理学测试是临床筛查及早期诊断MHE及1级HE最简便的方法,神经心理学测试,被多国指南推荐作为MHE的筛查或早期诊断的“金标准”,每个试验均需结合其他检查(表5)。

1. 传统纸-笔神经心理学测试:HE心理学评分(psychometric hepatic encephalopathy score, PHES),包括数字连接试验(number connection test, NCT)A、B,数字符号试验(digit symbol test, DST),轨迹描绘试验(line-tracing test, LTT),系列打点试验(serial dotting test, SDT)5个子测试试验^[1]。PHES是我国MHE诊断的首选方法,其结果主要受患者的年龄、教育、合作程度、学习效应等多种因素影响。目前常用NCT-A、DST均阳性,或5个子试验中任何2项异常,即可诊断为MHE^[27],应注意其敏感性不足以检测出所有早期MHE患者。

近年来开发的计算机辅助软件的工具,如电子数字连接试验等,用于肝硬化患者自身认知功能障碍的监测与筛

查,具有更好的重复性和可靠性^[28]。计算机辅助心理测试在一定程度上提高了测试的便利性^[29]。

2. Stroop及Encephal APP测试:Stroop是通过记录识别反应时间与彩色字段和书写颜色名称之间的干扰来评估精神运动速度和认知灵活性,是反应认知调控和干扰控制效应有效和直接的测试工具^[1, 30]。Encephal APP是基于Stroop测试的应用软件(www.encephalapp.com),显示出较好的区分肝硬化认知功能障碍的辨别能力和应用前景^[31-32]。但有色盲的患者无法使用该项测试工具。另有学者开发了QuickStroop软件^[33],其耗时不到1 min,以红色、绿色或蓝色呈现的数字符号需要快速与其各自的颜色匹配。

3. 临界闪烁频率(critical flicker frequency, CFF)检测:CFF是刚能引起闪光融合感觉的最小刺激频率。可以反映大脑神经传导功能障碍,可作为辅助检查手段。CFF<39 Hz的肝硬化患者达到5年生存期比例显著小于CFF≥39 Hz。CFF是一种简单、快速、无创的MHE诊断测试,在39 Hz下具有非常好的准确性^[34]。

4. 动物命名测试(animal naming test, ANT1):ANT1是简单、易行、耗时短的检测方法^[35-36],但会受到年龄、教育程度等因素的影响。ANT1和简化版动物命名测试(S-ANT1)对肝硬化患者发生MHE、预测OHE及预后具有较高诊断价值。在S-ANT1≤20时,诊断MHE的灵敏度为77.5%,特异性为58.3%^[37]。

(四)神经生理学检测

神经生理学检测的优点是结果相对特异,没有学习效应,缺点是灵敏度差,需要专业设备、人员,与神经心理学测试结果一致性差。

1. 脑电图检查:脑电图可以反映大脑皮质功能,但只有在严重HE患者中才能检测出典型的脑电图改变,故临床上基本不用于HE的早期诊断,仅用于儿童HE的辅助诊断。

表5 临床常用的神经心理/生理学测试方法

测试方法	测试目的	时间	备注
心理测试			
HE心理学评分(PHES)	测定肝硬化患者认知功能障碍的“金标准”;诊断MHE的重要指标	包括数字连接试验A、B,数字符号试验,系列打点试验,轨迹描绘试验5个子测试试验所用时间	纸、笔 临床诊断至少需要2个试验; 临床研究需要5个试验
数字连接试验A	集中注意力,精神运动速度;可用于门诊MHE快速筛查	30~120 s	年龄及受教育程度校正后具有更好的准确性
数字连接试验B	集中注意力,精神运动速度,分散注意力;可用于门诊MHE快速筛查	1~3 min	需临床医师或护士 比数字连接试验A更加复杂
数字符号试验	集中注意力,精神运动速度;可用于门诊MHE快速筛查	2 min	需临床医师或护士
Stroop智能手机应用(EncephalApp)	注意力;可用于门诊MHE快速筛查	10 min	可靠、容易使用
动物命名测试	语义流畅性测试	1 min	可靠、容易使用
神经生理学测试			
闪光融合频率	视觉辨别;可用于门诊2级以下HE辅助诊断,价值小	10 min	需要能力较强的患者配合
脑电图	广义脑活动,适用于儿童	变化	需临床医师或护士,专业工具
诱发电位	测试电刺激和反应之间的时间差	变化	听觉P ₃₀₀ 已用于MHE的诊断

注:HE:肝性脑病;MHE:轻微肝性脑病

2. 诱发电位的检测:诱发电位包括视觉诱发电位、听觉诱发电位和躯体诱发电位。MHE 患者可表现为潜伏期延长、振幅降低。

(五)影像学检查

神经系统影像学检查,如 MRI、脑 CT,不能作为 HE 诊断的依据,但对于排除或确定器质性神经系统疾病具有重要价值。

1. CT:颅脑 CT 检测不能用于 HE 的诊断或分级,但可发现脑水肿,排除脑血管意外及颅内肿瘤等。

2. MRI:肝硬化及 HE 患者 MRI 表现为脑白质区平均弥散度显著增加,且与 HE 分期、血氨及其他神经生理、神经心理损伤程度相关。HE 的典型脑 MRI 结果是双侧基底节高信号强度^[38]。MR 放射组学可预测慢性 HE 的存在并对其严重程度进行分级^[39]。

3. 功能性核磁共振成像(fMRI):静息态 fMRI 可作为一种无创性检查方法,MHE 患者多个脑区功能连接异常,且部分脑区度中心度(degree centrality, DC)与患者认知功能异常相关,DC 值可能是量化 MHE 患者认知功能改变严重程度的潜在神经影像标志物^[40]。

脑部 MRI,不推荐常规用于谵妄患者 HE 的诊断。但对有谵妄/脑病患者,在诊断有疑问或对治疗无反应的情况下,可行脑部 MRI 进行鉴别诊断。

(六)诊断与鉴别诊断

1. OHE:依据临床表现和体征,按照 West-Haven 分级标准,OHE 诊断并不困难^[41-42],不需要做 PHES、神经心理学、神经生理学及影像学等检查。诊断要点:

(1)有引起 HE 的基础疾病,严重肝病和/或广泛门静脉侧支循环分流。

(2)有临床可识别的神经精神症状及体征。

(3)排除其他导致神经精神异常的疾病,如代谢性脑病、中毒性脑病、神经系统疾病(如颅内出血、颅内感染及颅内占位)、精神疾病等情况。

(4)特别注意寻找引起 HE(C 型、B 型)的诱因,如感染、上消化道出血、大量放腹水等。

(5)血氨升高具有较重要诊断价值。

2. MHE:由于患者无明显的认知功能异常表现,常常需要借助特殊检查才能明确诊断,是临床关注的重点^[43-44]。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/或广泛门静脉侧支循环分流。

(2)传统神经心理学测试指标至少 2 项异常。

(3)新的神经心理学测试方法(ANT1、CFF)至少 1 项异常。

(4)CFF 检测异常。

(5)脑电图、脑电活动监测、视觉诱发电位、脑干听觉诱发电位异常,仅适合儿童患者。

(6)fMRI 异常。

3. 鉴别诊断要点:HE 需与以下疾病鉴别。

(1)精神障碍:以精神症状如性格改变或行为异常、失眠、谵妄等为唯一突出表现的 HE,易被误诊为精神障碍。因此,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。

(2)颅内病变:包括蛛网膜下腔、硬膜外或脑内出血,脑梗死,脑肿瘤,颅内感染,癫痫等。通过检查神经系统定位体征或脑膜刺激等,结合 CT 或 MRI、腰椎穿刺术、动脉造影、脑电图、病毒学检测等做出相应诊断。

(3)其他代谢性脑病,包括酮症酸中毒、低血糖症、低钠血症、肾性脑病、肺性脑病等。可通过相应的原发疾病及其血液生化分析特点,做出鉴别诊断。

(4)韦尼克脑病:多见于严重酒精性肝病,维生素 B₁ 缺乏导致,补充维生素 B₁ 患者症状可显著改善^[45-47]。

(5)中毒性脑病:包括酒精性脑病^[40]、急性中毒、戒断综合征、重金属(汞、锰等)脑病、以及精神药物或水杨酸盐药物毒性反应等。通过追寻相应病史和/或相应毒理学检测进行鉴别诊断。

(6)肝硬化相关帕金森病:多见于老年人,以动作迟缓、震颤、不自主运动、认知功能损害为主要表现,对老年肝病患者需要注意鉴别。

(7)肝性脊髓病:多发生在肝硬化基础上,以皮质脊髓侧束对称性脱髓鞘为特征性病理改变,临床表现为肢体缓慢进行性对称性痉挛性瘫痪,肌力减退,肌张力增高,痉挛性强直,腱反射亢进,常有病理反射阳性,部分患者有血氨升高。

(8)获得性肝脑变性:少见,且大部分为不可逆性神经功能损害的临床综合征,是慢性肝病引起的一种不可逆性锥体外系综合征。表现为帕金森综合征、共济失调、意向性震颤、舞蹈症等运动障碍以及精神行为异常和智能障碍等神经心理学改变,fMRI 有较好鉴别价值。

(9)急性脑病:指慢加急性肝衰竭病理生理过程的中枢神经系统表现,根据症状的严重性,临床上表现为轻度谵妄、精神错乱,甚至昏迷。由多种因素引起,包括肝脏合成功能丧失(如凝血因子缺乏)、代谢废物(如氨)积累、炎症反应和脑水肿。急性脑病不同于 HE,最主要的区别在于起因和严重程度。急性脑病快速意识丧失,伴重度脑水肿和颅内高压,进展快,恢复慢。而 HE 则通常与严重慢性肝病有关,临床进展较缓,恢复快。在肝衰竭得到一定控制后,急性脑病可以演变为 HE^[9]。

(10)认知障碍:60 岁以上的部分老年人本身存在一定程度认知功能障碍,容易出现记忆力、注意力、学习能力、感知运动功能等下降,与 HE 的一部分表现会有重叠,临床上应注意鉴别。

推荐意见 1:HE 是临床严重程度不同和范围较广的神经精神异常,肝硬化 HE 临床可分为 MHE 和 HE 1~4 级(C1)。

推荐意见 2:肝硬化患者出现 HE(排除其他原因)为肝硬化失代偿,MHE 是肝硬化失代偿亚临床表现,不归为失代偿

期(B1)。临床需重视MHE、首次HE和反复发生的HE(B1)。

推荐意见 3:肝硬化HE患者进展性失代偿的表现:(1)新发生其他第2个门静脉高压导致的失代偿事件:腹水、EVB、SBP、HRS-AKI和/或黄疸(排除其他原因)等;(2)反复发作HE(B1)。

推荐意见 4:肝硬化HE再代偿为经治疗病因得到控制或消除,停用乳果糖/利福昔明>12个月后仍无HE发生(B1)。

推荐意见 5:在严重肝病的基础上,2~4级HE依据临床表现及神经系统检查可以做出诊断,不推荐做PHES、神经心理学、神经生理学检查;MRI等影像学检查可排除或明确器质性神经系统疾病(B1)。

推荐意见 6:MHE为没有能觉察的认知功能障碍,神经系统体征正常,但传统纸-笔PHES、Stroop试验或动物命名等神经心理测试异常,可诊断MHE(B1)。

推荐意见 7:1级HE为与患者密切接触亲属可觉察的轻微认知功能障碍,或神经系统轻度异常;传统纸-笔PHES、Stroop试验或动物命名等神经心理测试可协助诊断(B1)。

推荐意见 8:MHE在肝硬化患者中常见,特别是肝硬化Child-Pugh C级及TIPS术后患者,可影响患者预后和生活质量,需要重点筛查(A1);从事驾驶等安全性要求高的肝硬化患者,应常规筛查MHE(B1)。

推荐意见 9:血氨升高不作为病情轻重、预后及HE分级的指标;但对HE的诊断具有较高的阴性预测值(C1)。血氨检测,应室温下采静脉血后立即送检,30 min内完成测定,或

离心后4℃冷藏,2h内完成检测(B1)。

推荐意见 10:MHE、1级HE应与部分老年人本身存在的一定程度认知功能障碍,记忆力、注意力、感知运动功能等下降相鉴别。3~4级HE应与脑血管意外、酒精中毒及代谢性脑病鉴别(C1)。

四、HE的治疗

HE的治疗依赖于其严重程度,分层管理(图1)。治疗原则包括清除诱因、将急性神经精神异常快速恢复到基线状态、一级预防及二级预防^[135-36]。

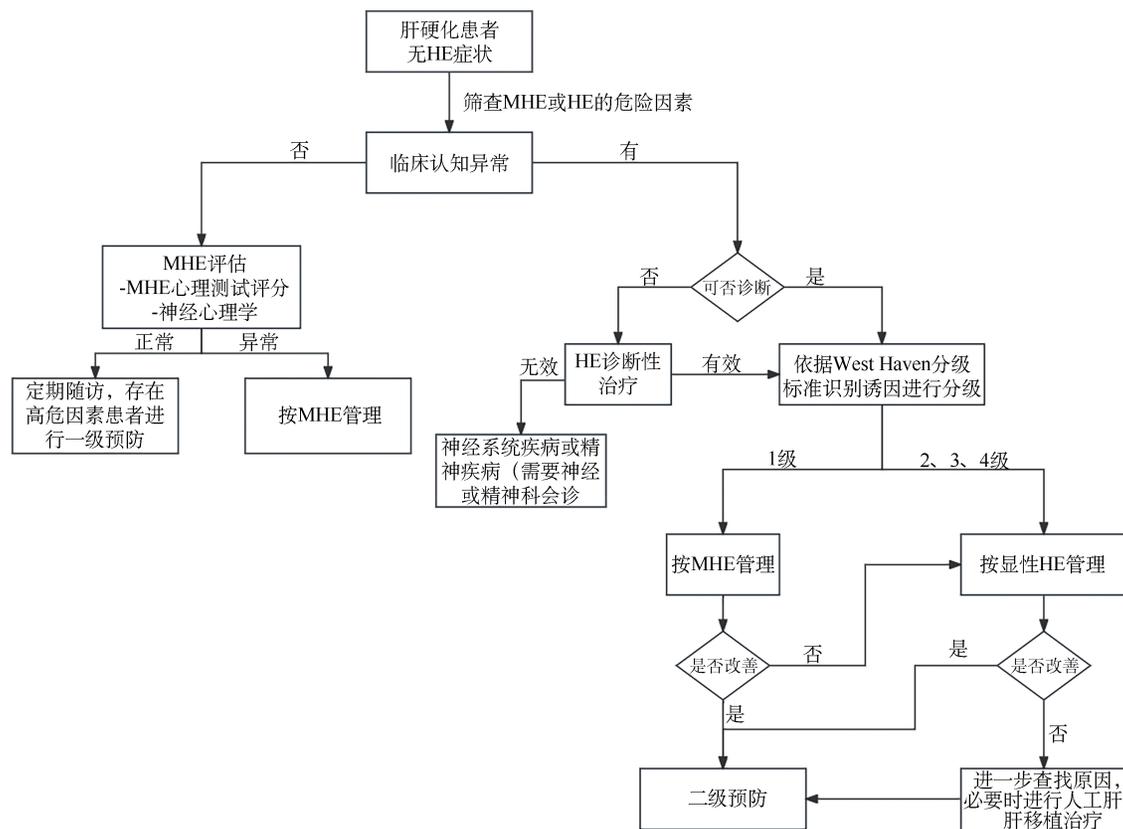
(一)去除MHE/HE的诱因

临床上,90%以上MHE/HE存在诱发因素,常见诱因包括感染、消化道出血、电解质及酸碱平衡紊乱、高蛋白饮食、利尿、大量放腹水、便秘等。去除MHE/HE的诱因是治疗的第一要务。感染是最常见的诱发因素。

对于有HE的肝硬化患者,应积极寻找感染源,即使没有明显感染灶,但由于肠道细菌的移位、内毒素水平等升高,存在广义的炎症状态,而抗菌药物治疗可减少这种炎症状态。因此,可尽早开始经验性抗菌药物治疗。

消化道出血也是HE的常见诱发因素,出血当天或出血后几天,均可诱发HE;隐匿性消化道出血也可诱发HE。应使用药物、内镜或血管介入等方法止血,并清除胃肠道内积血。

过度利尿引起的容量不足性碱中毒和电解质紊乱会诱发HE。此时应暂停利尿药物、补充液体及白蛋白;纠正电解质紊乱(低钾或高钾血症,低钠或高钠血症)。对于低血



注:HE:肝性脑病;MHE:轻微肝性脑病

图1 肝硬化HE临床诊治流程

容量性低钠血症(特别是血钠小于 110 mmol/L),应静脉补充高张盐水;而对于高血容量或等容量低钠血症患者,可使用选择性血管加压素 2 型受体拮抗剂。对于 3~4 级 HE 患者,积极控制脑水肿,单用 20% 甘露醇(250~1 000 ml/d, 2~6 次/d)或联合呋塞米(40~80 mg/d)。

(二) 药物治疗

1. 高血氨仍然是关键因素之一,因此降低血氨的生成和吸收非常重要。主要降血氨的药物有:

(1) 乳果糖:乳果糖在结肠中被消化道菌群转化成低分子量有机酸,导致肠道内 pH 值下降,并通过保留水分,增加粪便体积,刺激结肠蠕动,保持大便通畅,缓解便秘,发挥泻作用,同时恢复结肠的生理节律。在 HE 时,乳果糖促进肠道嗜酸菌(如乳酸杆菌)的生长,抑制蛋白分解菌,使氨转变为离子状态;乳果糖还减少肠道细菌移位,防治 SBP。多项研究显示,乳果糖不仅可以改善 MHE 患者神经心理测验结果,提高生活质量,还可以阻止 MHE 向 OHE 进展,预防 HE 复发^[48]。乳果糖联合其他药物治疗可进一步提高疗效^[49-51]。

常用剂量为每次口服 15~30 ml, 2~3 次/d(根据患者反应调整剂量),以每日 2~3 次软便为宜。必要时可配合保留灌肠治疗。研究发现,大便分级与 HE 的防治效果密切相关^[48, 52]。对乳果糖不耐受的患者可应用乳糖醇或其他降血氨药物,乳糖醇和乳果糖在灌肠时疗效相似^[53]。

(2) α -晶型利福昔明:小肠细菌过度生长在肝硬化 MHE/HE 患者中常见。与健康对照组和无 HE 的肝硬化患者相比,有 HE 的肝硬化患者的葡萄球菌、肠球菌、鼠伤寒杆菌和乳杆菌科的丰度更高^[54]。口服肠道不吸收抗菌药物,可以抑制肠道细菌过度繁殖,减少产氨细菌的数量,减少肠道 NH₃ 的产生与吸收;对结肠微生物区系产生有益的调节作用,促进双歧杆菌和乳酸杆菌等有益细菌的生长。 α -晶型利福昔明改善肝硬化患者认知功能与大脑内外功能网络连接有关^[55-56]。

应用剂量,800~1 200 mg/d, 3~4 次/d,口服^[57]。荟萃分析显示, α -晶型利福昔明 600 mg, 2 次/d,预防 MHE 进展到 OHE 的效果更佳。一般疗程可达 6 个月;超过 1 年的疗程仍需要进一步研究。

其他抗菌药物:新霉素、甲硝唑、万古霉素、巴龙霉素等因副作用及疗效不佳目前较少应用。

(3) 门冬氨酸鸟氨酸:可口服或静脉滴注,对 OHE 和 MHE 均有治疗作用,可单药或联合乳果糖。门冬氨酸鸟氨酸通过促进肝脏尿素循环和谷氨酰胺合成减少氨的水平^[58],改善肝功能,还可以预防肝硬化相关的肌肉减少症,从而提高骨骼肌去除氨的能力,可明显降低患者空腹和餐后血氨,改善 HE 的分级及神经心理测试结果,缩短住院时间,提高生活质量^[59-60]。

2. 微生物制剂:包括益生菌等,可以促进对宿主有益的细菌生长,抑制有害菌群如产脲酶菌的生长;改善肠上皮细胞的营养状态、降低肠道通透性,减少细菌移位和内毒素血

症并改善高动力循环;还可减轻肝细胞的炎症和氧化应激,从而增加肝脏的氨清除。研究显示,益生菌和乳果糖在改善 MHE 试验的结果方面疗效相似。益生菌与乳果糖联合应用可提高乳果糖改善 MHE 的疗效^[55, 61]。

3. 镇静药物的应用:HE 与 γ -氨基丁酸神经抑制受体和天冬氨酸-谷氨酸兴奋性受体的上调有关,导致抑制性和兴奋性信号的失衡。理论上应用氟马西尼、溴隐亭、左旋多巴和乙酰胆碱酯酶(AChE)抑制剂均是可行的。对于有苯二氮草类或阿片类药物为诱因的 HE 患者,可试用氟马西尼或纳洛酮解毒。用溴隐亭、左旋多巴治疗 HE 的证据较少,不推荐使用。

(1) 纳洛酮:荟萃分析发现,门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮治疗 HE,血氨、总胆红素水平低于对照组,意识转清醒时间短于对照组,NCT、DST 明显改善,无明显的不良反应发生。纳洛酮单用或与乳果糖等药物联合,显示纳洛酮具有促进患者清醒的作用^[62-63]。

(2) 丙泊酚:有研究比较了丙泊酚在 40 例 HE 伴狂躁的患者中的疗效及不良反应,与地西洋相比,丙泊酚更安全、更有效控制 HE 伴狂躁症状。与咪唑安定相比,丙泊酚组恢复时间更短,认知功能恢复更快。内镜操作使用丙泊酚,尚未发现会加重 MHE 或 OHE^[64-65]。需要注意的是,丙泊酚维持时间短,有抑制呼吸的不良反应,应用过程中需注意观察指氧饱和度及呼吸频率。

(3) 苯二氮草类镇静药:肝硬化患者焦虑、抑郁、疼痛性疾病的发生率较高,扰乱睡眠-觉醒周期,这些患者常有镇静催眠或止痛药物使用史,可以诱发 HE,亦有加重肝损伤的风险。氟马西尼是一种苯二氮草类受体拮抗剂,随机双盲对照试验显示氟马西尼疗效优于安慰剂,且没有受试者死亡。

4. 其他治疗药物

(1) 精氨酸:盐酸精氨酸偏酸性,可用于治疗伴碱中毒(血液 pH 值 > 7.45)的 HE。在应用过程中应注意检测血气分析,警惕过量引起酸中毒。盐酸精氨酸在 HE 治疗中的效果有限,临床不常规应用。

(2) 清除幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp) 药物:研究发现, Hp 感染与 HE 可能相关。HE 稳定后,择期进行 Hp 清除,有助于 HE 的治疗和预防^[66-67]。

(三) 中医药治疗

中医认为 HE 主要为热毒炽盛、热入心包、痰浊内盛、痰迷心窍而发病,故采用醒脑开窍法来治疗 HE,多选用安宫牛黄丸、紫雪丹及醒脑静注射液等成药或中药汤剂等予以开窍醒脑、化痰清热解毒^[68]。针对 HE 的氨中毒学说和肠源性内毒素学说,中医的“通腑开窍”理论亦被广泛应用于 HE 的防治^[69-70],其中最具代表性的是含大黄煎剂保留灌肠,在通便、促进肠道毒性物质排出、降低血氨水平、缩短昏迷时间等均有一定作用。

(四) 营养支持治疗

传统认为,对于肝硬化,特别是伴 MHE、HE 患者需要限蛋白质饮食。近年发现,80% 左右肝硬化患者存在营养

不良,长期限制蛋白质饮食可加重肝硬化营养不良,造成肌肉群减少,更容易出现 MHE、HE,并影响患者预后及多种并发症的发生^[71-72]。正确评估患者的营养状态,早期营养干预,可改善患者生存质量、降低各种并发症的发生率、延长患者生存时间。对于失代偿期肝硬化患者,特别是合并肌肉减少症患者建议间隔 8~12 周评估营养状态^[73]。

1. 能量摄入及模式:每日按体质量理想的能量摄入为 35~40 kcal/kg(1 kcal=4.184 kJ)。对合并腹水、胸腔积液、水肿的患者,可以估算纯体质量进行评估。应避免长时间饥饿,鼓励患者少食多餐,夜间加餐(至少包含复合碳水化合物 50 g),白天禁食时间应尽量不超过 3~6 h。进食早餐,可提高 MHE 的注意力及操作能力。少食多餐、睡前加餐可提升肌肉质量^[74]。根据患者个体情况,采用个性化的方法为患者提供额外零食的时间建议(早早餐与晚零食等)以及零食种类(蛋白棒、饭团、酸奶等)。对于合并糖尿病的患者,HE 发作可能会影响他们对血糖自我管理^[75],更应注意避免长时间禁食、低血糖的发生。

2. 蛋白质:静脉输注白蛋白不仅可以改善肝功能,还可改善认知功能和社会心理生活质量^[76]。欧洲肠外营养学会指南推荐,每日蛋白质摄入量 1.2~1.5 g/kg,肥胖或超重的肝硬化患者日常膳食蛋白摄入量需根据病情进行调整。植物蛋白含硫氨基酸的蛋氨酸和半胱氨酸少,含鸟氨酸和精氨酸较多,可通过尿素循环促进氨的清除,不易诱发 HE,复发性/持久性 HE 患者可以每日摄入 30~40 g 植物蛋白。

HE 患者蛋白质补充遵循以下原则:3~4 级 HE 患者应禁止从肠道补充蛋白质,可静脉补充人血白蛋白;MHE、HE 1~2 级患者,开始数日应调节经口摄入蛋白质量,控制在 20 g/d,随着症状的改善,每 2~3 日可增加 10~20 g 蛋白到 1 g/kg;植物蛋白优于动物蛋白;复发性 HE 患者,鼓励少食多餐,蛋白摄入宜个体化,逐渐增加蛋白量。

3. 支链氨基酸 (branched-chain amino acids, BCAA):HE 3~4 级患者应补充富含 BCAA(缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸)的肠外营养制剂,可能改善 HE^[77]。尽管多项研究显示,BCAA 虽然不能直接降低 HE 病死率,但可耐受正常蛋白饮食或长期补充 BCAA 患者,可从营养状态改善中长期获益。BCAA 不仅支持大脑和肌肉合成谷氨酰胺,促进氨的解毒代谢,还可以减少过多的芳香族氨基酸进入大脑^[13,78-79]。与乳果糖联合应用,可改善 HE 的预后。

4. 其他微量营养素:HE 所致的精神症状可能与缺乏微量元素、水溶性维生素,特别是硫胺素有关,低锌可导致氨水平升高、营养不良^[80]。

(五)人工肝治疗

肝衰竭合并 HE 时,在内科治疗基础上,血液净化等人工肝治疗方法能清除部分炎症因子、内毒素、血氨、胆红素等。用于改善 HE 的人工肝模式有双重血浆分子吸附系统(double plasma molecular absorb system, DPMAS)、血液透析滤过(hemodiafiltration, HDF)、分子吸附再循环系统

(molecular absorbent recirculating system, MARS)等^[81]。

(六)肝移植

反复发作的 HE 伴有肝衰竭或终末期肝病,是肝移植的指征^[82-83]。

(七)全程管理

HE 患者应每 3 个月复查血氨、生化、血常规、凝血功能、甲胎蛋白及腹部超声等。对反复发生的 HE 患者需制定长期的临床管理方案。

HE 护理:三防三护。“三防”:防走失、防伤人、防自残。“三保护”:床档、约束带(家属签知情同意后)、乒乓球手套。注意评估患者衰弱指数、活动能力,防止跌倒造成二次损伤。观察 HE 患者性格和行为,意识和神志,神经精神症状及体征改变;观察患者饮食结构,尤其是每日蛋白质摄入量、记录出入量等。

推荐意见 11:积极寻找及去除 HE、MHE 的诱因(感染、消化道出血及电解质紊乱等)(A1);无明确诱因反复发作 HE,应重视门静脉-体循环异常分流道的筛查(B1)。

推荐意见 12:乳果糖可改善 HE/MHE 肝硬化患者的生活质量及生存率,剂量 15~30 ml,2~3 次/d,以每日 2~3 次软便为宜(A1)。

推荐意见 13: α -晶型利福昔明治疗失代偿期肝硬化有较好的效果,可改善肝硬化 HE/MHE 患者的生活质量及生存率;剂量 800~1 200 mg/d,口服,每日 2~3 次,疗程可达 6 个月(B1)。

推荐意见 14:门冬氨酸鸟氨酸可降低 HE 患者的血氨水平、缩短住院时间,对 HE 具有治疗作用(B1)。BCAA 可作为替代治疗或长期营养干预治疗(B2)。

推荐意见 15:对于严重精神异常,如躁狂、危及他人安全及不能配合医生诊疗者,向患者家属告知风险后,可使用苯二氮 类镇静药或丙泊酚首先控制症状,药物减量静脉缓慢注射(B1)。

推荐意见 16:合并碱中毒的肝硬化 HE 患者可使用盐酸精氨酸等药物治疗(C2)。

推荐意见 17:重视肝硬化营养不良的筛查,间隔 8~12 周营养评估;合理饮食及营养补充(少食多餐、睡前加餐),有助于提高患者生活质量,避免 MHE/HE 复发(B1)。

推荐意见 18:2~4 级 HE 患者应避免从肠道补充过多蛋白质,特别是动物蛋白,可静脉补充人血白蛋白;MHE、HE1 级患者,开始数日应减少经口摄入蛋白质,控制在 20 g/d,随着症状的改善,每 2~3 日可增加 10~20 g 蛋白到可能耐受量(C2)。

推荐意见 19:DPMAS、HDF、MARS 等能降低血氨、炎症因子、胆红素等,改善 HE 临床症状(B2)。反复发作的 HE,伴肝衰竭或终末期肝病,可考虑肝移植(B1)。

五、预防

(一)一级预防

HE 一级预防是指患者有发生 HE 的风险,但尚未发生 HE,其目标是预防 MHE/OHE 发生、减少 OHE 相关住院、

改善生活质量、提高生存率。对肝硬化、肝衰竭、TIPS 术后患者,除了密切观察患者病情变化外,还应定期对患者进行神经生理学、神经心理学等 MHE 筛查,一旦诊断 MHE,需立即治疗,以免进展至 OHE。

一级预防的重点是治疗肝脏原发疾病及营养干预。病因治疗可减轻肝脏炎症损伤及肝纤维化,降低门静脉压力,阻止或逆转肝硬化的进展,对预防和控制 HE 及肝硬化相关并发症的发生有重要意义,可降低认知障碍的发生率,改善肝功能和生活质量,脑储备较低的老年患者^[84]和基线认知障碍患者可能受益更大。对肝硬化、肝衰竭、TIPS 术后等有 HE 风险的患者,定期进行神经生理学、神经心理学检测,筛查 MHE。

积极预防治疗感染、消化道出血、电解质紊乱、酸碱平衡失调、便秘等 HE 的诱发因素,避免大量放腹水或利尿,少食多餐,避免摄入过量高蛋白饮食。降血氨药物等在一级预防的作用仍缺乏临床证据。

(二) 二级预防

在第一次 OHE 发作后,患者再发生 HE 的风险高,需要二级预防。二级预防的重点是加强对患者及其家属健康教育,控制血氨升高及调节肠道微生态。

加强对患者及家属健康教育,告知其 HE 特别是 MHE 的潜在危害,并使其了解 HE 的诱因,患者应在医生指导下根据个体情况,合理调整饮食结构,HE 发作期间避免一次性摄入大量高蛋白质饮食。乳果糖、利福昔明及门冬氨酸鸟氨酸等可作为一线预防用药。引导患者自我健康管理,并指导家属注意观察患者的行为、性格变化,考察患者有无注意力、记忆力、定向力的减退,尽可能做到 HE 的早发现、早诊断、早治疗^[85]。

(三) 中医药防治

病因治疗可减轻肝纤维化,降低门静脉压力,阻止或逆转肝纤维化、肝硬化的进展。病因治疗联合抗肝纤维化治疗的“双抗治疗”获的较好的结果^[58]。

对无法进行病因治疗的肝硬化患者,抗肝纤维化、防治肠道细菌移位、保护血管内皮细胞功能及纠正凝血功能异常等,也可改善肝硬化门静脉高压相关并发症的进展^[59]。

目前尚无抗纤维化西药经过临床有效验证,中医中药发挥了较重要的作用^[54,57,60,86]。国家“十二五”及“十三五”传染病重大专项研究结果表明,抗乙型肝炎病毒联合抗肝纤维化的“双抗治疗”可以改善及逆转肝硬化病程,扶正化瘀片/胶囊、安络化纤丸和鳖甲软肝片等中药通过扶正补虚、活血化瘀等功效,发挥抗肝纤维化、改善肝功能、改善免疫功能、减轻肝脏血液循环障碍降低门静脉高压等作用^[87-92],对于肝硬化 HE 的改善和预防有较好的作用。

(四) TIPS 术后 HE 的预防

由于 TIPS 管理的不断进展,术后 HE 的发病率差异很大(7%~61%)^[93],从术前、术中、术后三方面加强管理,可以很好地降低 TIPS 术后 HE 的发生率。

HE 不是静脉曲张出血的高危肝硬化患者 TIPS 的绝对

禁忌证^[94]。TIPS 术后 HE 的发生跟高龄(≥ 70 岁)^[95]、术前营养状态、肝功能^[96]、自发性门静脉分流^[97]、低钠血症^[98]、合并糖尿病、肥胖^[99]、肾功能不全^[100]、药物等因素相关,TIPS 术前营养不良或肌肉减少症,是 TIPS 术后不良预后的独立预测因素^[101]。

TIPS 术后的预防:术后第 1 个月至 1 年内 HE 的发生风险较高,随着患者术后肌肉质量的改善和应激事件的减少,HE 的风险似乎下降。可通过乳果糖、利福昔明或门冬氨酸鸟氨酸预防 HE 的发生风险^[86, 102]。

推荐意见 20: MHE 或 HE 发生风险较高的患者,需进行一级预防(B1)。针对病因、控制或逆转肝硬化病程及营养干预是 MHE/HE 一级预防的重点(C1)。

推荐意见 21: 抗乙型肝炎病毒联合抗肝纤维化的“双抗治疗”可改善及逆转肝硬化病程。扶正化瘀片/胶囊、安络化纤丸和鳖甲软肝片等中药具有抗肝纤维化、改善肝功能作用,对改善肝硬化病情有较好的作用(A1)。

推荐意见 22: HE 控制后,需进行二级预防(A1),二级预防重点是对患者及家属进行相关健康教育,适当营养支持,减少 HE 反复发作(B1)。指导家属密切观察患者睡眠障碍及注意力下降(C1)。乳果糖、利福昔明或门冬氨酸鸟氨酸等可作为一线药物(C1),利福昔明的剂量可适当减少,400~600 mg/d(B1)。

推荐意见 23: 乳果糖、利福昔明或门冬氨酸鸟氨酸,可降低 TIPS 术后 HE 的发生风险(C1)。

六、需解决的问题

(一) 神经影像组学生物标志物及功能 MRI 在 MHE/HE 诊断与预后中的应用研究。

(二) MHE 早期诊断血清生物标志物、神经心理学测试等新方法的研究与应用。

(三) 低剂量(400~600 mg/d)长疗程(>12 个月) α -晶型利福昔明等在 MHE, HE 一级、二级预防中的效果及安全性。

(四) HE 新的治疗方法的研究:包括粪菌微生物群移植预防治疗 HE、干细胞治疗 HE 的研究、HE 新治疗靶点的研究。

执笔: 徐小元(北京大学第一医院感染科)、丁惠国(首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心)、李文刚(解放军总医院第五医学中心肝脏肿瘤诊疗与研究中心)、韩莹(首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心)、关玉娟(广州医科大学附属市八医院肝病中心)、贾继东(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心)、魏来(清华大学附属北京清华长庚医院肝胆胰中心)、段钟平(首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心)、南月敏(河北医科大学第三医院中西医结合肝病科)、庄辉(北京大学医学部病原生物学系)

指南专家组(以姓氏汉语拼音为序): 安纪红(内蒙古自治区人民医院感染科)、陈红松(北京大学人民医院肝病研究所)、陈铿(广州医科大学附属市八医院肝病中心)、陈煜(首

都医科大学附属北京佑安医院肝病中心四科)、窦晓光(中国医科大学附属盛京医院感染科)、邓国宏(陆军军医大学第一附属医院感染科)、戴芸(北京大学第一医院消化科)、范建高(上海交通大学医学院附属新华医院消化科)、高沿航(吉林大学第一医院肝胆胰内科)、韩涛(南开大学人民医院消化肝病科)、韩英(空军军医大学西京医院消化科)、胡鹏(重庆医科大学附属第一医院感染科)、胡中杰(首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心)、黄燕(中南大学湘雅医院感染科)、江应安(湖北省人民医院感染科)、孔媛媛(首都医科大学附属北京友谊医院临床流行病学与循证医学研究室)、李杰(北京大学医学部病原生物学系)、李军(南京医科大学第一附属医院感染科)、李剑萍(广州医科大学附属市八医院肝病中心)、李树臣(哈尔滨医科大学附属第二医院感染科)、李荣宽(大连医科大学附属第二医院感染科)、李玉芳(宁夏医科大学总医院感染科)、刘成海(上海中医药大学附属曙光医院肝硬化科)、刘建湘(北京大学第一医院消化科)、刘景丰(福建医科大学肿瘤临床医学院)、刘晓清(北京协和医院感染科)、陆伦根(上海交通大学医学院附属第一人民医院消化科)、鲁晓擘(新疆医科大学第一附属医院感染病肝病中心)、卢明芹(温州医科大学附属第一医院感染科)、罗新华(贵州省人民医院感染科)、马雄(上海交通大学医学院附属仁济医院消化科)、茅益民(上海交通大学医学院附属仁济医院消化科)、毛小荣(兰州大学第一医院感染科)、牛俊奇(吉林大学第一医院肝胆胰内科)、钱云松(宁波市第二医院肝硬化科)、饶慧瑛(北京大学人民医院肝病研究所)、任红(重庆医科大学附属第二医院感染科)、任万华(山东省立医院感染科)、尚佳(河南省人民医院感染科)、苏明华(广西医科大学第一附属医院感染科)、田雨(北京大学第一医院消化科)、王宪波(首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心)、王荣琦(河北医科大学第三医院中西医结合肝病科)、王蔚虹(北京大学第一医院消化科)、温志立(南昌大学第二附属医院消化科)、吴彪(海南省公共卫生临床中心)、吴超(南京大学医学院附属鼓楼医院感染科)、谢雯(首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心)、谢尧(首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心)、辛绍杰(解放军总医院第五医学中心肝病医学部肝病科)、辛永宁(青岛市市立医院感染科)、邢卉春(首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心)、徐京杭(北京大学第一医院感染科)、徐有青(首都医科大学天坛医院消化科)、杨长青(同济大学附属同济医院消化科)、杨积明(天津市第二人民医院感染科)、杨丽(四川大学华西医院消化科)、杨莉(广州医科大学附属市八医院肝病中心)、杨晋辉(昆明医科大学第二附属医院消化科)、杨永峰(南京市第二医院肝病科)、杨志云(首都医科大学附属北京地坛医院)、尤红(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心)、于岩岩(北京大学第一医院感染科)、曾永毅(福建医科大学孟超肝胆医院肝胆外科)、张寮云(山西医科大学第一医院感染科)、张春清(山东省立医院消化科)、张大志(重庆医科大学附属第二医院感

染科)、张岭漪(兰州大学第二医院肝病科)、张立婷(兰州大学第一医院感染科)、张欣欣(上海交通大学附属瑞金医院感染科)、张跃新(新疆医科大学第一附属医院感染科·肝病中心)、郑昕(华中科技大学同济医学院协和医院感染科)、赵景民(解放军总医院第五医学中心病理科)、赵守松(蚌埠医科大学第一附属医院)、赵卫峰(苏州大学附属第一医院感染科)、周永健(广州市第一人民医院消化科)、祖红梅(青海省第四人民医院消化科)、左维泽(石河子大学医学院第一附属医院感染科)

秘书组:徐京杭(北京大学第一医院感染科)、韩一凡(北京大学第一医院消化科)、孙航(广州医科大学附属市八医院肝病中心)、陈婧(解放军总医院第五医学中心肝脏肿瘤诊疗与研究中心)、曾湛(北京大学第一医院感染科)、蔺宁(北京大学第一医院感染科)

参 考 文 献

- [1] 中华医学会肝病学会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南[J]. 中华肝病杂志, 2018, 26(10):721-736. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.10.001.
- [2] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病学组. 中国隐匿性肝性脑病临床诊治专家共识意见[J]. 中华消化杂志, 2023, 43(11):721-736. DOI:10.3760/cma.j.cn311367-20230911-00080.
- [3] 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(3):716-721. DOI:10.1053/jhep.2002.31250.
- [4] 中华医学会消化病学分会, 中华医学会肝病学会. 中国肝性脑病临床诊治共识意见(2013年,重庆)[J]. 中华肝病杂志, 2013, 21(9):641-651. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.09.001.
- [5] Bajaj JS, O'Leary JG, Tandon P, et al. Hepatic encephalopathy remains an important independent determinant of mortality in cirrhosis: a multi-center NACSELD experience [J]. Clin Gastroenterol H, 2016, 15(4):565. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.09.157.
- [6] 徐京杭, 樊亚楠, 纪童童, 等. 500例肝硬化住院患者临床特征: 一项来自北京某三甲医院的回顾性分析[J]. 中华肝病杂志, 2022, 30(5):541-545. DOI:10.3760/cma.j.cn501113-20201126-00631.
- [7] Wang Q, Zhao H, Deng Y, et al. Validation of Baveno VII criteria for recompensation in entecavir-treated patients with hepatitis B-related decompensated cirrhosis[J]. J Hepatol, 2022, 77(6):1564-1572. DOI:10.1016/j.jhep.2022.07.037.
- [8] Wijdicks EF. Hepatic Encephalopathy[J]. N Engl J Med, 2016, 375(17):1660-1670. DOI:10.1056/NEJMr1600561.
- [9] 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.
- [10] Shalimar, Sheikh MF, Mookerjee RP, et al. Prognostic role of ammonia in patients with cirrhosis[J]. Hepatology, 2019, 70(3):982-994. DOI:10.1002/hep.30534.
- [11] Merli M, Lucidi C, Giannelli V, et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections[J]. Clin

- Gastroenterol Hepatol, 2010, 8(11):979-985. DOI:10.1016/j.cgh.2010.06.024.
- [12] Merli M, Lucidi C, Pentassuglio I, et al. Increased risk of cognitive impairment in cirrhotic patients with bacterial infections[J]. J Hepatol, 2013, 59(2):243-250. DOI:10.1016/j.jhep.2013.03.012.
- [13] Marrone G, Serra A, Miele L, et al. Branched chain amino acids in hepatic encephalopathy and sarcopenia in liver cirrhosis: evidence and uncertainties[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(19):2905-2915. DOI:10.3748/wjg.v29.i19.2905.
- [14] Janve VS, Hernandez CC, Verdier KM, et al. Epileptic encephalopathy *de novo* GABRB mutations impair GABAA receptor function[J]. Ann Neurol, 2016, 79(5):806-825. DOI:10.1002/ana.24631.
- [15] Kobtan AA, El-Kalla FS, Soliman HH, et al. Higher grades and repeated recurrence of hepatic encephalopathy may be related to high serum manganese levels[J]. Biol Trace Elem Res, 2016, 169(2):153-158. DOI:10.1007/s12011-015-0405-5.
- [16] Butterworth RF. Neurosteroids in hepatic encephalopathy: Novel insights and new therapeutic opportunities[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2016, 160:94-97. DOI:10.1016/j.jsbmb.2015.11.006.
- [17] Zhao LH, Wu Q, Li Q, et al. TIPSS plus extrahepatic collateral embolisation may decrease variceal rebleeding and post-TIPSS hepatic encephalopathy[J]. Gut, 2024, 73(7):1224-1226. DOI:10.1136/gutjnl-2023-330255.
- [18] Tsai CF, Chen MH, Wang YP, et al. Proton pump inhibitors increase risk for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis in a population study[J]. Gastroenterology, 2017, 152(1):134-141. DOI:10.1053/j.gastro.2016.09.007.
- [19] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2022, 15(6):401-427. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.06.001.
- [20] Blei AT, Córdoba J. Hepatic Encephalopathy[J]. Am J Gastroenterol, 2001, 96(7):1968-1976. DOI:10.1111/j.1572-0241.2001.03964.x.
- [21] 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.
- [22] Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy--an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 33(7):739-747. DOI:10.1111/j.1365-2036.2011.04590.x.
- [23] Dhiman RK, Saraswat VA, Sharma BK, et al. Minimal hepatic encephalopathy: consensus statement of a working party of the Indian National Association for Study of the Liver[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(6):1029-1041. DOI:10.1111/j.1440-1746.2010.06318.x.
- [24] Gairing SJ, Mangini C, Zarantonello L, et al. Prevalence of Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients With Liver Cirrhosis: A Multicenter Study[J]. Am J Gastroenterol, 2023, 118(12):2191-2200. DOI:10.14309/ajg.0000000000002251.
- [25] Wang AJ, Peng AP, Li BM, et al. Natural history of covert hepatic encephalopathy: an observational study of 366 cirrhotic patients[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(34):6321-6329. DOI:10.3748/wjg.v23.i34.6321.
- [26] Mallet M, Weiss N, Thabut D, et al. Why and when to measure ammonemia in cirrhosis? [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2018, 42(6):505-511. DOI:10.1016/j.clinre.2018.01.004.
- [27] Hansen MKG, Kjærgaard K, Eriksen LL, et al. Psychometric methods for diagnosing and monitoring minimal hepatic encephalopathy-current validation level and practical use[J]. Metab Brain Dis, 2022, 37(3):589-605. DOI:10.1007/s11011-022-00913-w.
- [28] Wuensch T, Ruether DF, Zöllner C, et al. Performance characterization of a novel electronic number connection test to detect minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2017, 29(4):456-463. DOI:10.1097/MEG.0000000000000806.
- [29] Luo M, Ma P, Li L, et al. Advances in psychometric tests for screening minimal hepatic encephalopathy: from paper-and-pencil to computer-aided assessment[J]. Turk J Gastroenterol, 2019, 30(5):398-407. DOI:10.5152/tjg.2019.18226.
- [30] Bajaj JS, Heuman DM, Sterling RK, et al. Validation of EncephalApp, Smartphone-Based Stroop Test, for the diagnosis of covert hepatic encephalopathy[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(10):1828-1835.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2014.05.011.
- [31] 李晓燕, 刘尚豪, 刘川, 等. 不同诊断标准对肝硬化轻微型肝性脑病判定的影响: 一项基于前瞻性、多中心、真实世界研究的分析[J]. 中华肝病杂志, 2023, 31(9):961-968. DOI:10.3760/cma.j.cn501113-20220602-00298.
- [32] Zeng X, Li XX, Shi PM, et al. Utility of the EncephalApp Stroop test for covert hepatic encephalopathy screening in Chinese cirrhotic patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(10):1843-1850. DOI:10.1111/jgh.14656.
- [33] Kanagalingam G, Park D, Badal BD, et al. QuickStroop predicts time to development of overt hepatic encephalopathy and related hospitalizations in patients with cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2024, 22(4):899-901.e2. DOI:10.1016/j.cgh.2023.09.024.
- [34] Metwally MA, Biomy HA, Omar MZ, et al. Critical flickering frequency test: a diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2019, 31(8):1030-1034. DOI:10.1097/MEG.0000000000001375.
- [35] Huang CH, Yu TY, Tseng WJ, et al. Animal naming test is a simple and valid tool for detecting covert hepatic encephalopathy and predicting outcomes in Chinese-speaking regions: a preliminary study[J]. Ann Med, 2023, 55(1):2236013. DOI:10.1080/07853890.2023.2236013.
- [36] Faccioli J, Nardelli S, Gioia S, et al. Minimal hepatic encephalopathy affects daily life of cirrhotic patients: A viewpoint on clinical consequences and therapeutic opportunities [J]. J Clin Med, 2022, 11(23):7246. DOI:10.3390/jcm11237246.
- [37] Qu YD, Li T, Lin CL, et al. Animal naming test for the assessment of minimal hepatic encephalopathy in Asian cirrhotic populations[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2021, 45(5):101729. DOI:10.1016/j.clinre.2021.101729.
- [38] Lim CG, Hahm MH, Lee HJ. Hepatic encephalopathy on magnetic resonance imaging and its uncertain differential diagnoses: a narrative review[J]. J Yeungnam Med Sci, 2023, 40(2):136-145. DOI:10.12701/jyms.2022.00689.
- [39] Sparacia G, Parla G, Cannella R, et al. Brain magnetic resonance imaging radiomics features associated with hepatic

- encephalopathy in adult cirrhotic patients[J]. *Neuroradiology*, 2022, 64(10):1969-1978. DOI:10.1007/s00234-022-02949-2.
- [40] Ahluwalia V, Wade JB, Moeller FG, et al. The etiology of cirrhosis is a strong determinant of brain reserve: a multimodal magnetic resonance imaging study[J]. *Liver Transpl*, 2015, 21(9):1123-1132. DOI:10.1002/lt.24163.
- [41] Suraweera D, Sundaram V, Saab S. Evaluation and management of hepatic encephalopathy: current status and future directions[J]. *Gut Liver*, 2016, 10(4): 509-519. DOI: 10.5009/gnl15419.
- [42] Shawcross DL, Dunk AA, Jalan R, et al. How to diagnose and manage hepatic encephalopathy: a consensus statement on roles and responsibilities beyond the liver specialist[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28(2):146-152. DOI:10.1097/MEG.0000000000000529.
- [43] Hanai T, Shiraki M, Watanabe S, et al. Sarcopenia predicts minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis [J]. *Hepatol Res*, 2017, 47(13):1359-1367. DOI:10.1111/hepr.12873.
- [44] Tateyama M, Naoe H, Tanaka M, et al. Loss of skeletal muscle mass affects the incidence of minimal hepatic encephalopathy: a case control study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1):371. DOI:10.1186/s12876-020-01501-x.
- [45] Akhouri S, Kuhn J, Newton EJ. *Wernicke-Korsakoff Syndrome*[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
- [46] Scalzo SJ, Bowden SC. Over a century of study and still misunderstood: Recognizing the spectrum of acute and chronic Wernicke-Korsakoff syndrome[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(21):6880. DOI:10.3390/jcm12216880.
- [47] Cantu-Weinstein A, Branning R, Alamir M, et al. Diagnosis and treatment of Wernicke's encephalopathy: a systematic literature review[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2024, 87: 48-59. DOI:10.1016/j.genhosppsy.2024.01.005.
- [48] Singh J, Sharma BC, Puri V, et al. Sleep disturbances in patients of liver cirrhosis with minimal hepatic encephalopathy before and after lactulose therapy[J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(2):595-605. DOI:10.1007/s11011-016-9944-5.
- [49] Moon AM, Kim HP, Jiang Y, et al. Systematic review and meta-analysis on the effects of Lactulose and Rifaximin on patient-reported outcomes in hepatic encephalopathy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2023, 118(2):284-293. DOI:10.14309/ajg.0000000000002008.
- [50] Wang JY, Bajaj JS, Wang JB, et al. Lactulose improves cognition, quality of life, and gut microbiota in minimal hepatic encephalopathy: a multicenter, randomized controlled trial[J]. *J Dig Dis*, 2019, 20(10):547-556. DOI:10.1111/1751-2980.12816.
- [51] Fu J, Gao Y, Shi L. Combination therapy with rifaximin and lactulose in hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2022, 17(4):e0267647. DOI:10.1371/journal.pone.0267647.
- [52] Duong NK, Shrestha S, Park D, et al. Bristol stool scale as a determinant of hepatic encephalopathy management in patients with cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2022, 117(2):295-300. DOI:10.14309/ajg.0000000000001550.
- [53] Moratalla A, Ampuero J, Bellot P, et al. Lactulose reduces bacterial DNA translocation, which worsens neurocognitive shape in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy [J]. *Liver Int*, 2017, 37(2):212-223. DOI:10.1111/liv.13200.
- [54] Ahluwalia V, Betrapally NS, Hylemon PB, et al. Impaired gut-liver-brain axis in patients with cirrhosis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:26800. DOI:10.1038/srep26800.
- [55] Wang MW, Ma WJ, Wang Y, et al. Comparison of the effects of probiotics, rifaximin, and lactulose in the treatment of minimal hepatic encephalopathy and gut microbiota[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14:1091167. DOI:10.3389/fmicb.2023.1091167.
- [56] Eriksen PL, Djernes L, Vilstrup H, et al. Clearance and production of ammonia quantified in humans by constant ammonia infusion-the effects of cirrhosis and ammonia-targeting treatments[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(2):340-348. DOI:10.1016/j.jhep.2023.03.042.
- [57] Bajaj JS, Fagan A, Gavis EA, et al. The RIVET RCT: Rifamycin SV MMX improves muscle mass, physical function, and ammonia in cirrhosis and minimal encephalopathy[J]. *Hepatol Commun*, 2024, 8(2):e0384. DOI:10.1097/HC9.0000000000000384.
- [58] Butterworth RF. Ammonia removal by metabolic scavengers for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in cirrhosis[J]. *Drugs R D*, 2021, 21(2):123-132. DOI:10.1007/s40268-021-00345-4.
- [59] Pichon C, Nachit M, Gillard J, et al. Impact of L-ornithine L-aspartate on non-alcoholic steatohepatitis-associated hyperammonemia and muscle alterations[J]. *Front Nutr*, 2022, 9:1051157. DOI:10.3389/fnut.2022.1051157.
- [60] Horvath A, Traub J, Aliwa B, et al. Oral Intake of L-ornithine-L-aspartate is associated with distinct microbiome and metabolome changes in cirrhosis[J]. *Nutrients*, 2022, 14(4):748. DOI:10.3390/nu14040748.
- [61] Bajaj JS, Fagan A, McGeorge S, et al. Area deprivation index and gut-brain axis in cirrhosis[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2022, 13(6):e00495. DOI:10.14309/ctg.00000000000000495.
- [62] Jiang Q, Jiang G, Welty TE, et al. Naloxone in the management of hepatic encephalopathy[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2010, 35(3):333-341. DOI:10.1111/j.1365-2710.2009.01120.x.
- [63] Ghiassy B, Rahimi N, Javadi-Paydar M, et al. Nitric oxide mediates effects of acute, not chronic, naltrexone on LPS-induced hepatic encephalopathy in cirrhotic rats[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 95(1):16-22. DOI:10.1139/cjpp-2016-0188.
- [64] Jeong J, Jung K, Seo KI, et al. Propofol alone prevents worsening hepatic encephalopathy rather than midazolam alone or combined sedation after esophagogastroduodenoscopy in compensated or decompensated cirrhotic patients[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 32(8):1054-1061. DOI:10.1097/MEG.0000000000001755.
- [65] Jung JH, Hyun B, Lee J, et al. Neurologic safety of etomidate-based sedation during upper endoscopy in patients with liver cirrhosis compared with propofol: a double-blind, randomized controlled trial[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(8):2424. DOI:10.3390/jcm9082424.
- [66] Li JW, Yu HW, Wang YX, et al. A meta-analysis of the association between *Helicobacter pylori* infection and risk of hepatic encephalopathy[J]. *J Public Health (Oxf)*, 2023, 45(2): 321-329. DOI:10.1093/pubmed/fdac078.
- [67] Wijarnpreecha K, Chesdachai S, Thongprayoon C, et al. Association of *helicobacter pylori* with the risk of hepatic encephalopathy[J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(12): 3614-3621. DOI:10.1007/s10620-017-4834-1.
- [68] Lu L, Wu C, Lu BJ, et al. BabaoDan cures hepatic encephalopathy by decreasing ammonia levels and alleviating inflammation in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 249:

112301. DOI:10.1016/j.jep.2019.112301.
- [69] Liang X, Wen LH, Wu Y, et al. Retention enema with traditional Chinese medicine for hepatic encephalopathy: a protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(40): e22517. DOI: 10.1097/MD.00000000000022517.
- [70] Zhang N, Xiao XH, Bai YF, et al. Rhubarb-based Chinese herbal formulae for hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Tradit Chin Med*, 2017, 37(6): 721-734.
- [71] Praktijnjo M, Simón-Talero M, Römer J, et al. Total area of spontaneous portosystemic shunts independently predicts hepatic encephalopathy and mortality in liver cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(6):1140-1150. DOI:10.1016/j.jhep.2019.12.021.
- [72] Faron A, Abu-Omar J, Chang J, et al. Combination of fat-free muscle index and total spontaneous portosystemic shunt area identifies high-risk cirrhosis patients[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9:831005. DOI:10.3389/fmed.2022.831005.
- [73] Lai JC, Tandon P, Bernal W, et al. Malnutrition, frailty, and sarcopenia in patients with cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases [J]. *Hepatology*, 2021, 74(3):1611-1644. DOI:10.1002/hep.32049.
- [74] Tsien CD, McCullough AJ, Dasarathy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(3): 430-441. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06951.x.
- [75] Puri P, Kotwal N. An approach to the management of diabetes mellitus in cirrhosis: a primer for the hepatologist [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2022, 12(2):560-574. DOI:10.1016/j.jceh.2021.09.010.
- [76] Fagan A, Gavis EA, Gallagher ML, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of albumin in outpatients with hepatic encephalopathy: HEAL study[J]. *J Hepatol*, 2023, 78(2):312-321. DOI:10.1016/j.jhep.2022.09.009.
- [77] Gluud LL, Dam G, Borre M, et al. Oral branched-chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with meta-analyses of randomized controlled trials[J]. *J Nutr*, 2013, 143(8):1263-1268. DOI:10.3945/jn.113.174375.
- [78] Swansson WD, Anderson BM, Yeoh SW, et al. Management of minimal and overt hepatic encephalopathy with branched-chain amino acids: a review of the evidence[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 35(8): 812-821. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002595.
- [79] Lee H, Yoo JJ, Ahn SH, et al. New evidence of oral branched-chain amino acid supplementation on the prognosis of patients with advanced liver disease[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2022, 13(12):e00542. DOI:10.14309/ctg.0000000000000542.
- [80] Deep V, Sondhi S, Gupta S, et al. Assessment of serum zinc levels in patients with decompensated cirrhosis of the liver and its association with disease severity and hepatic encephalopathy: a prospective observational study from north India[J]. *Cureus*, 2023, 15(6):e41207. DOI:10.7759/cureus.41207.
- [81] 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 人工肝血液净化技术临床应用专家共识(2022年版)[J]. *实用肝胆病杂志*, 2022, 25(3):S1-S12. DOI:10.3969/j.issn.1672-5069.2022.03.039.
- [82] Ma JY, Slaven JE, Nephew L, et al. Severe hepatic encephalopathy with mechanical ventilation may inform waitlist priority in acute liver failure: a UNOS database analysis[J]. *Clin Transplant*, 2024, 38(1):e15215. DOI:10.1111/ctr.15215.
- [83] Gadiparthi C, Cholankeri G, Yoo ER, et al. Waitlist outcomes in liver transplant candidates with high MELD and severe hepatic encephalopathy[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(6): 1647-1653. DOI:10.1007/s10620-018-5032-5.
- [84] Ibáñez-Samaniego L, Rapado-Castro M, Cabrero L, et al. Hepatitis C eradication improves cognitive function in patients with or without cirrhosis: a prospective real-life study[J]. *Eur J Neurol*, 2022, 29(2):400-412. DOI: 10.1111/ene.15138.
- [85] Ney M, Tangri N, Dobbs B, et al. Predicting hepatic encephalopathy-related hospitalizations using a composite assessment of cognitive impairment and frailty in 355 patients with cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(10): 1506-1515. DOI:10.1038/s41395-018-0243-0.
- [86] Bureau C, Thabut D, Jezequel C, et al. The use of rifaximin in the prevention of overt hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt : a randomized controlled trial[J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(5): 633-640. DOI:10.7326/M20-0202.
- [87] Ping DB, Sun X, Peng Y, et al. Cyp4a12-mediated retinol metabolism in stellate cells is the antihepatic fibrosis mechanism of the Chinese medicine Fuzheng Huayu recipe [J]. *Chin Med*, 2023, 18(1):51. DOI:10.1186/s13020-023-00754-4.
- [88] Zhao ZM, Zhu CW, Huang JQ, et al. Efficacy and safety of Fuzheng Huayu tablet on persistent advanced liver fibrosis following 2 years entecavir treatment: a single arm clinical objective performance criteria trial[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 298:115599. DOI:10.1016/j.jep.2022.115599.
- [89] Ji D, Chen Y, Bi J, et al. Entecavir plus Biejia-Ruangan compound reduces the risk of hepatocellular carcinoma in Chinese patients with chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(6):1515-1524. DOI:10.1016/j.jhep.2022.07.018.
- [90] Rong G, Chen Y, Yu Z, et al. Synergistic effect of Biejia-Ruangan on fibrosis regression in patients with chronic hepatitis B treated with entecavir: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Infect Dis*, 2022, 225(6):1091-1099. DOI:10.1093/infdis/jiaa266.
- [91] Liu YQ, Zhang C, Li JW, et al. An-Luo-Hua-Xian pill improves the regression of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients treated with entecavir[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(2):304-313. DOI:10.14218/JCTH.2022.00091.
- [92] Xiao HM, Shi MJ, Jiang JM, et al. Efficacy and safety of AnluoHuaxian pills on chronic hepatitis B with normal or minimally elevated alanine transaminase and early liver fibrosis: a randomized controlled trial[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 293:115210. DOI:10.1016/j.jep.2022.115210.
- [93] Friis KH, Thomsen KL, Laleman W, et al. Post-transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) hepatic encephalopathy-a review of the past decade's literature focusing on incidence, risk factors, and prophylaxis[J]. *J Clin Med*, 2023, 13(1):14. DOI:10.3390/jcm13010014.
- [94] Rudler M, Hernández-Gea V, Procopet BD, et al. Hepatic encephalopathy is not a contraindication to pre-emptive TIPS in high-risk patients with cirrhosis with variceal bleeding[J]. *Gut*, 2023, 72(4):749-758. DOI:10.1136/gutjnl-2022-326975.
- [95] Ahmed Z, Farooq U, Faiza Arif S, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt outcomes in the elderly population: a systematic review and meta-analysis[J].

- Gastroenterology Res, 2022, 15(6):325-333. DOI:10.14740/gr1571.
- [96] Tong H, Gan C, Wei B, et al. Risk factors for overt hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation in patients with liver cirrhosis[J]. J Dig Dis, 2021, 22(1):31-40. DOI:10.1111/1751-2980.12957.
- [97] Tang HH, Zhang ZC, Zhao ZL, et al. Large paraumbilical vein shunts increase the risk of overt hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement [J]. J Clin Med, 2022, 12(1):158. DOI:10.3390/jcm12010158.
- [98] Bossen L, Ginès P, Vilstrup H, et al. Serum sodium as a risk factor for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and ascites[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(5):914-920. DOI:10.1111/jgh.14558.
- [99] Gu L, Yin X, Cheng Y, et al. Overweight/obesity increases the risk of overt hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients[J]. J Pers Med, 2023, 13(4):682. DOI:10.3390/jpm13040682.
- [100] Zhao M, Saab S, Craw C, et al. The impact of renal function on hepatic encephalopathy following TIPS placement for refractory ascites[J]. Biomedicines, 2023, 11(8):2171. DOI: 10.3390/biomedicines11082171.
- [101] Li YY, Guo YX, Wang XZ, et al. Association between sarcopenia and hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Abdom Radiol(NY), 2024, 49(2):575-585. DOI:10.1007/s00261-023-04095-6.
- [102] Lee EW, Eghtesad B, Garcia-Tsao G, et al. AASLD Practice Guidance on the use of TIPS, variceal embolization, and retrograde transvenous obliteration in the management of variceal hemorrhage[J]. Hepatology, 2024, 79(1): 224-250. DOI:10.1097/HEP.0000000000000530.

·读者·作者·编者·

关于中华医学会系列杂志指南共识类文章 撰写与发表的推荐规范

制定和推广临床指南是当前规范医疗卫生服务的重要举措,为保证临床指南制定的科学、公正和权威,以及使临床指南适应于我国国情,从而更好地发挥指导作用,中华医学会杂志社对指南共识类文章的撰写与发表推荐规范如下。

一、指南共识类文章的撰写

指南共识类文章指具有学术权威性的指导类文章,包括指南、标准、共识、专家建议、草案等。

拟在中华医学会系列杂志发表的指南共识类文章,需具备以下条件:(1)有明确的应用范围和目的;(2)制定方为该学科学术代表群体,权益相关各方均有合理参与;(3)有科学的前期研究铺垫,有循证医学证据支持,制定过程严谨规范,文字表述明确,选题有代表性;(4)内容经过充分的专家论证与临床检验,应用性强;(5)制定者与出版者具有独立性,必要时明确告知读者利益冲突情况;(6)制定者提供内容和文字经过审核的终稿。

二、指南共识类文章的发表

1. 指南共识类文章宜在符合其报道范围和读者定位的相关学术期刊上发表。
2. 不同期刊可共同决定同时或联合发表某篇指南,版式可有所不同,但内容必须一致。
3. 指南类文章的二次发表应遵循《关于中华医学会系列杂志论文二次发表的推荐规范》。

中华医学会杂志社

2015年3月