

肝硬化肝性脑病的疾病负担、新机制及临床诊治面临的挑战

李磊 韩莹 王征 丁惠国

【关键词】 肝性脑病； 脑淋巴屏障； 胆汁酸； 功能性磁共振成像

肝硬化肝性脑病(HE)是指由急、慢性肝功能严重障碍伴或不伴门脉系统分流异常所致,以氨和神经递质代谢紊乱为基础,从认知功能正常到昏迷的可逆性神经精神异常综合征^[1-3]。根据第 11 届世界胃肠病大会(1988 年,维也纳) HE 工作小组制定的《HE 定义、命名、诊断及定量分析》和中华医学会肝病学分会(CSH)2017 年颁布的《肝硬化肝性脑病诊治指南》,将 HE 分为 A、B、C 型:A 型指与急性肝衰竭相关 HE;B 型指无原发肝脏疾病的门脉系统分流相关 HE;C 型指肝硬化伴或不伴门脉系统分流相关 HE^[2]。本文仅概述 C 型 HE 的疾病负担、新机制、临床诊断面临的挑战与治疗新靶点。

一、肝硬化 HE 的流行病学与疾病负担

HE 是肝硬化患者最严重的并发症及死亡原因之一,国内外报道的 HE 发生率差异较大^[4]。酒精性肝硬化患者的 HE 发生率为 6%~13%,失代偿期肝硬化患者估计 HE 发生率为 16%~21%,整个病程中的 HE 发生率为 30%~40%。由于诊断工具不同,肝硬化患者轻微型肝性脑病(MHE)的发生率差异较大,为 20%~80%^[3-4]。最近,印度报道肝硬化患者 MHE 的发生率为 56.9%,在疾病进展期(Child-Pugh C 级)或经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)术后 MHE 发生率更高,HE 发生率也明显增加^[5]。王吉耀等报告我国多中心住院肝硬化住院肝硬化患者 MHE 发生率约为 40%,TIPS 患者显性 HE(OHE)发生率为 25%~53%。肝硬化伴 HE 患者 1 年、3 年生存率分别为 42%、23%。终末期肝病模型(MELD)评分>30 分或伴 3~4 级 HE 患者,90 天病死率高达 60%^[1]。MHE 患者生活工作

能力、情感行为、社会交往能力、家务管理能力等显著障碍。同时,MHE 患者经济状态下降、注意力下降、视觉活动协调性减弱、驾驶能力减弱、记忆与决策力下降^[4]。因此,MHE/HE 对患者的健康相关生命质量(HRQoL)和日常功能有显著的负性影响,给患者家庭和社会带来沉重的经济与疾病负担。

二、HE 发生新机制

HE 发生机制尚不完全清楚。百年以来,“氨中毒”仍是 HE 发生的主要机制。近年来研究表明,中枢神经系统氧自由基形成增加、神经及全身炎症因子、有害物质及代谢产物(如乳酸、谷氨酸、胆汁酸和药物)在大脑聚集,神经传递受阻、星形胶质细胞肿胀导致脑水肿和脑疝与 HE 发生密切相关^[6-7]。有关肝硬化 HE 发生的新机制,可能成为未来 HE 防治的新靶点。

1. 脑淋巴屏障异常

在外周循环中,淋巴系统承担间质液体(ISF)清除的功能,该机制对维持组织液体稳态至关重要^[8]。虽然神经元细胞对外环境的改变非常敏感,但直到最近才发现,肝硬化大鼠脑缺乏淋巴清理系统。蛛网膜下腔脑脊液通过脑实质沿着动脉周围的血管空间循环,与 ISF 交换,有害代谢物质沿着脑血管周围的淋巴系统得以清除,这条依赖神经胶质细胞水通道的通路,被认为是“脑淋巴屏障”(即 glymphatic 系统)^[9-10]。但是,脑淋巴屏障-神经胶质细胞水通道在清除脑代谢废物中的确切作用尚不清楚。HE 患者代谢废物和有害物质在大脑 ISF 中积累,可导致神经元功能障碍和认知障碍。新近一项旨在验证有害物质(如胆汁酸)在大脑中清除减少导致 HE 的研究,动态对比增强 MRI 和质谱技术发现了 glymphatic 系统在大脑中清除有害物质的功效。一项关于免疫荧光水通道蛋白-4(AQP4)在大脑中表达与行为缺陷的研究发现,HE 大鼠模型离散的大脑区域(嗅球、前额叶皮质和海马)脑淋巴屏障发生改变,AQP4 表达降低,与认知和行为缺陷一

致^[11]。脑淋巴屏障是一个新发现的清除积聚在大脑各种物质的通路,该屏障缺陷导致大脑中的有害物质清除减少,是 HE 发生的新机制之一。

2. 胆汁酸的脑毒性作用

胆汁酸信号通路异常可能是引起急性肝功能衰竭相关 HE 的主要机制,包括神经功能障碍、神经炎症和血脑屏障通透性增加^[12]。胆汁酸进入大脑的途径及如何在脑脊液中的作用尚不明确。体内外研究表明^[7],胆汁酸显著增加血脑屏障的通透性,其机制涉及紧密连接蛋白 occludin 磷酸化。在神经元内,胆汁酸通过激活法尼醇 X 受体(FXR)发挥作用。在急性肝功能衰竭期间,额叶皮质 FXR 表达明显增加。体内直接输注 FXR 特异性拮抗剂进入额叶皮质,发现其对 HE 具有预防作用。胆汁酸可能通过激活鞘氨醇 1-磷酸受体 2(S1PR2)发挥调节血脑屏障渗透性的作用。

3. 脑星形胶质细胞线粒体功能与能量代谢障碍

众所周知,氨具有神经毒素,可诱导中枢神经系统多种功能障碍^[7]。氨还引起神经炎症和氧化应激,与 HE 发生紧密相关。已有研究证明,氨可通过不同信号分子诱导线粒体损伤^[13]。在 HE 发生过程中,神经炎症和炎性细胞因子也可能对线粒体功能产生不利影响。这些因素导致线粒体能量代谢受损,严重影响神经元细胞及脑胶质细胞的功能。肝硬化 HE 患者全身性炎症、胃肠道来源的内毒素在神经炎症中起关键作用。因此,氨直接或间接引起的线粒体损伤和脑能量代谢受损,可能是氨神经毒性的机理。

三、肝性脑病临床诊断困惑及面临的挑战

HE 是从认知功能正常、意识完整到昏迷的连续

性不同程度的神经精神异常表现。国内外指南均以 West-Haven 分级为基础,将 HE 分为 0~4 级^[1-2]。CSH 将 HE 分为 MHE 及 HE 1~4 级(表 1)。MHE 是 HE 发病过程中非常隐匿的阶段,其定义为肝硬化患者认知功能正常,而神经心理学/神经生理学检查异常。临床上,肝硬化 HE 的鉴别诊断很重要,包括精神障碍、脑血管疾病、含尿素酶的微生物感染、代谢性脑病(如酮症酸中毒、低钠血症、韦尼克脑病等)。中毒性脑病包括酒精性脑病、急性酒精中毒/戒断综合征、重金属(汞、锰等)脑病及精神药物或水杨酸盐药物毒性反应等。先天性尿素循环障碍、Reye 综合征较罕见。MHE 缺乏特异性生物标志物,目前诊断工具的敏感性与特异性均较差。因此,临床可能存在漏诊和误诊。准确的病史、临床症状与体征的正确释义是鉴别诊断的重要依据。肝硬化患者既往有跌倒史、吸烟、饮酒、女性、Child-Pugh C 级、MELD 评分>15 分是 MHE 重要的预测因素^[14]。

1. MHE 诊断及 1~2 级 HE 鉴别诊断

2 级及以上 HE 的临床诊断并不困难,而 MHE 尚未引起临床医生足够重视。1~2 级 HE 缺乏特征性表现与生物标志物,专科医生也难鉴别(表 1)。最近一项多中心研究显示,在受训人员(胃肠病学/肝病学研究员)和非受训人员(教员、执业护士、医师助理)中,准确诊断 2 级以上 HE 有较高的一致性,但 1~2 级 HE 的判定则存在明显差异^[3]。因此,精准诊断 MHE 及 1~2 级 HE 鉴别仍是临床面临的挑战。

2. 亟需高敏感性与特异性的 HE 生物标志物

神经心理/生理学测试是辅助诊断 MHE 的重要方法,包括传统纸笔心理测试(PHES)、动物命名测试

表 1 各指南对 West-Haven HE 分级标准的释义

分级	WCOG (1998)	ACG (2001)	ISHEN (2011)	AASLD/ EASL (2014)	CSH (2018)
0 级	-	无能觉察的人格或行为异常,无扑翼样震颤	-	-	MHE:没有能察觉的人格或行为变化,神经系统体征正常,神经心理测试异常
1 级	轻度认知障碍,欣快或抑郁,注意时间缩短,加法计算能力降低	轻度认知障碍,欣快或抑郁,注意时间缩短,加法计算能力降低,睡眠异常或模式倒置,扑翼样震颤可引出	轻度认知障碍,欣快或抑郁,注意时间缩短,加法或减法计算能力降低	轻度认知障碍,欣快或抑郁,注意时间缩短,加法或减法计算能力降低,睡眠节律改变	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
2 级	嗜睡或冷漠,定向异常(时间和空间定向),轻微人格改变,行为错乱,减法计算能力异常	嗜睡或冷漠,定向异常,行为错乱,语言不清,容易引出扑翼样震颤	嗜睡或冷漠,定向异常(时间),明显人格改变,行为错乱	嗜睡或冷漠,定向异常(时间),明显人格改变,行为错乱,运用障碍,扑翼样震颤易引出	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
3 级	嗜睡到半昏迷,但是对语言刺激有反应,意识模糊,明显的定向障碍	明显的定向障碍,行为异常,半昏迷到昏迷,扑翼样震颤可能无法引出	嗜睡到半昏迷,对刺激有反应,意识模糊,明显的定向障碍与行为异常	嗜睡到半昏迷,对刺激有反应,意识模糊,明显的定向障碍与行为异常	明显定向力障碍(时间、空间),行为异常,半昏迷状态,对外界刺激有应答,踝阵挛(+),腱反射亢进
4 级	昏迷(对言语和外界刺激无反应)	昏迷	昏迷	昏迷	昏迷(对外界刺激无反应),肌张力增高或中枢神经系统阳性体征

注:WCOG:世界胃肠病大会;ACG:美国胃肠病学会;ISHEN:国际氨代谢组织;AASLD/ EASL:美国肝病研究会/欧洲肝病学会

(ANT)、控制抑制试验 (ICT)、智能手机/平板电脑 Stroop 试验、扫描测试 (SCAN)、临界闪烁频率 (CFF) 测定等,这些诊断工具的敏感性 & 特异性均较低^[7]。ANT、PHES、计算机化 CRT/ICT/CFF 或 Stroop 被认为是简单有效的 MHE 初筛方法^[15-16]。联合监测并未提高 MHE 的诊断效能,PHES、Stroop 及 PHES + Stroop 预测肝硬化 HE 发生的敏感性 & 特异性相似。因此,对于神经心理/生理学测试方法仍需多学科共同努力探索,努力修正这些诊断工具,使其临床实用、简便^[17]。

目前,基于功能性磁共振成像 (fMRI)、人工智能方法等对脑认知功能、感官功能等定位及病理生理机制的研究,可能为精准诊断 HE 提供理想的生物标志物。Lin 等^[18]发现,肝硬化 MHE 患者海马区域萎缩和功能连接减少与认知功能损伤密切相关。Sun 等^[19]也发现,乙型肝炎病毒 (HBV) 相关肝硬化 MHE 患者的区域同质性及功能连接异常。因此,fMRI 揭示肝硬化患者认知改变的病理生理学机制具有重要价值,可能为精准诊断 MHE 及鉴别 1~2 级 HE 提供敏感性 & 特异性更高的潜在神经影像学标志物。

四、肝硬化 MHE/HE 治疗新靶点

总体而言,肝硬化 MHE/HE 的治疗并不困难。去除 MHE/HE 的诱因及肝硬化病因、合理的营养支持与蛋白质摄入限制、降低血氨的生成和吸收仍是 MHE/HE 的基础治疗策略^[1-3]。国内外指南推荐降低高血氨的一线药物为乳果糖和 α -晶型利福昔明。二线药物门冬氨酸鸟氨酸、精氨酸谷氨酸治疗 HE 仍是安全、有效的,但新的药理学机制及适应证还值得研究。如果治疗 24 小时后 HE 患者的症状与体征无明显改善,一定要考虑到 HE 的诊断是否正确。

1. 重视对患者家属的健康教育

对于频繁发作的 HE 患者,加强对患者家属的健康教育,告知 HE 尤其是 MHE 的潜在危害,并使其了解 HE 的诱因,是减少 HE 及 MHE 发生的重要策略。在医生指导下根据肝功能损伤情况,合理调整饮食结构,引导患者蛋白营养自我管理,避免长期限制蛋白摄入导致的肌萎缩及营养不良^[20]。指导家属注意观察患者的行为、性格变化及有无注意力、记忆力、定向力的减退,尽可能做到 MHE/HE 早发现、早治疗。

2. 以肠道为中心是肝硬化 MHE/HE 的防治重点

肠道是氨的主要来源,肠源性内毒素在全身及神经炎症中起关键“扳机”作用。研究表明,粪移植 (FMT)、 α 晶型利福昔明与肠道益生菌预防与治疗肝硬化 MHE/HE 安全有效^[21-22]。

3. MHE/HE 未来的防治新靶点

随着对肝硬化 MHE/HE 病理生理机制及脑认知功能测定的深入研究,通过靶向保护肝硬化患者脑星形胶质细胞与神经元细胞线粒体功能及改善其能量代谢,抑制脑胶质细胞 AQP4 及胆汁酸的信号通路,可能是未来管理肝硬化 MHE/HE 潜在的重要新靶点。

参 考 文 献

- [1] Montagnese S, Russo FP, Amodio P, et al. Hepatic encephalopathy 2018: A clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) [J]. Dig Liver Dis, 2019, 51 (2): 190-205.
- [2] 中华医学会肝病学会, 徐小元, 丁惠国, 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.
- [3] AASLD, EASL. 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.
- [4] Yanny B, Winters A, Boutros S, et al. Hepatic encephalopathy challenges, burden, and diagnostic and therapeutic approach [J]. Clin Liver Dis, 2019, 23 (4): 607-623.
- [5] Rathi S, Chopra M, Choudhuri G, et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: A cross-sectional, clinicoepidemiological, multicenter, nationwide study in India; the PREDICT study [J]. J Clin Exp Hepatol, 2019, 9 (4): 476-483.
- [6] Montagnese S, Bajaj JS. Impact of hepatic encephalopathy in cirrhosis on quality-of-life issues [J]. Drugs, 2019, 79 (Suppl 1): 11-16.
- [7] Tapper EB. Predicting overt hepatic encephalopathy for the population with cirrhosis [J]. Hepatology, 2019, 70 (1): 403-409.
- [8] Roger F, Butterworth. Hepatic encephalopathy in cirrhosis: pathology and pathophysiology [J]. Drugs, 2019, 79 (Suppl 1): S17-S21.
- [9] Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels [J]. Nature, 2015, 523 (7560): 337-341.
- [10] Sullan MJ, Asken BM, Jaffee MS, et al. Glymphatic system disruption as a mediator of brain trauma and chronic traumatic encephalopathy [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2018, 84: 316-324.
- [11] Hadjihambi A, Harrison IF, Costas-Rodríguez M, et al. Impaired brain glymphatic flow in experimental hepatic encephalopathy [J]. J Hepatol, 2019, 70 (1): 40-49.
- [12] DeMorrow S. Bile acids in hepatic encephalopathy [J]. J Clin Exp Hepatol, 2019, 9 (1): 117-124.
- [13] Heidari R. Brain mitochondria as potential therapeutic targets for managing hepatic encephalopathy [J]. Life Sciences, 2019, 218: 65-80.
- [14] Labenz C, Toenges G, Schattenberg JM, et al. Clinical predictors for poor quality of life in patients with covert hepatic encephalopathy [J]. J Clin Gastroenterol, 2019, 53 (7): e303-e307.
- [15] Yoon EL, Jun DW, Jeong JY, et al. Validation of the Korean Stroop test in diagnosis of minimal hepatic encephalopathy [J]. Sci Rep, 2019, 9 (1): 8027.
- [16] Labenz C, Beul L, Toenges G, et al. Validation of the simplified Animal Naming Test as primary screening tool for the diagnosis of covert hepatic encephalopathy [J]. Eur J Intern Med, 2019, 60: 96-100.
- [17] Labenz C, Toenges G, Huber Y, et al. Development and validation of a prognostic score to predict covert hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis [J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114 (5): 764-770.
- [18] Lin W, Chen X, Gao YQ, et al. Hippocampal atrophy and functional connectivity disruption in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy [J]. Metab Brain Dis, 2019, 34 (6): 1519-1529.
- [19] Sun Q, Fan W, Ye J, et al. Abnormal regional homogeneity and functional connectivity of baseline brain activity in hepatitis B virus-related cirrhosis with and without minimal hepatic encephalopathy [J]. Front Hum Neurosci, 2018, 12: 245.
- [20] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on nutrition in chronic liver disease [J]. J Hepatol, 2019, 70 (1): 172-193.
- [21] Cao Q, Yu CB, Yang SG, et al. Effect of probiotic treatment on cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy: A meta-analysis [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2018, 17 (1): 9-16.
- [22] Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial [J]. Hepatology, 2017, 66 (6): 1727-1738.

(收稿日期: 2019-10-12)

(本文编辑: 张一冰)