

轻微肝性脑病区域性流行病学调查 及中西医结合干预研究

杨廷旭, 高毅英, 康发财, 马燕, 李茜, 郝东杰

酒泉市人民医院, 甘肃 酒泉 735000

摘要: **目的** 调查酒泉地区轻微肝性脑病(MHE)发病率,并观察中西医结合干预的效果。**方法** 从2009年1月至2013年12月在酒泉市人民医院就诊的患者中连续抽取431例连续的慢性乙型病毒性肝炎肝硬化患者作为轻微肝性脑病流行病学调查研究对象。期间无神经精神性疾病和心理性疾病,未服用镇静剂、麻醉剂的400例健康人组成正常对照组,以正常对照组智力测验结果为正常参考值范围。对2012年1月至2012年12月诊断的MHE患者71例,按就诊先后顺序随机分为治疗A组36例,治疗B组35例。治疗A组给予乳酸菌素片3片,3次/d,口服;大黄10g,开水泡服,2次/d。对照组给予乳果糖15~30mg,1~3次/d,口服,根据大便次数(维持在1~2次/d)调整剂量。疗程均为24周。分别在用药前、停药后进行肝功能检查、数字连接试验(NCT)及数字符号试验(DST)测试。**结果** MHE的患病率为43.9%,Child-pugh A、B、C级患者间的MHE患病率分别为27.9%、44.5%、62.5%,3组患病率之间差异有统计学意义($P < 0.01$)。Logistic回归分析显示,MHE患病率与年龄、性别、吸烟无关(P 均 > 0.05),而与肝功能Child-pugh分级相关($P < 0.01$)。治疗A组总有效率为88.9%,治疗B组为85.7%,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗A组成本-效果比为3.8,治疗B组为19.6。**结论** (1)NCT和DST两项检查简单易行,可操作性强,非常适合于MHE流行病学调查。(2)大黄水联合乳酸菌素片预防MHE,其成本-效果比低于乳果糖,且有与乳果糖相同的疗效,能使智力指标改善。

关键词: 轻微型肝性脑病; 流行病学调查; 疗效; 成本-效果比

中图分类号: R 181.3⁺2 R 575.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)04-0540-03

轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)是指各种肝硬化患者虽无明显肝性脑病的临床表现,但用电生理检测和(或)精细的智力测验可见智力或神经精神缺陷而诊断的肝性脑病^[1-2]。若不进行有效的治疗和护理,部分MHE患者最终发展为临床肝性脑病,严重影响患者的生活质量,为个人、家庭及社会造成沉重的精神和经济负担,严重者会出现昏迷甚至死亡^[3-7]。据此,2009至2013年我们对酒泉地区慢性乙型病毒性肝炎肝硬化MHE患病率进行流行病学调查,并给大黄水联合乳酸菌素片治疗。现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 从2009年1月至2013年12月在酒泉市人民医院就诊的患者中连续抽取431例慢性乙型病毒性肝炎肝硬化患者作为MHE流行病学调查研究对象。肝硬化诊断参照全国肝病有关的诊断标准^[8-9]。期间无神经精神性疾病和心理性疾病,未服用镇静剂、麻醉剂的400例健康人组成正常对照

组,以正常对照组智力测验结果作为正常参考值范围。对2013年1月至2013年12月诊断的MHE患者71例,按就诊先后顺序随机分为治疗A组36例,其中男21例,女15例;年龄40岁~71岁,平均44.2岁;病程7~21年,平均12.4年;其中Child-Pugh A级、B级、C级分别为6例、11例、19例。治疗B组35例,其中男19例,女16例;年龄39岁~74岁,平均46.1岁;病程8~25年,平均13.3年;其中Child-Pugh A级、B级、C级分别为5例、10例、20例。两组患者在性别、年龄、文化程度、病程、肝功能、血氨、肝功能分级诸方面比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表1、表3。

1.2 入选标准 符合上述标准的慢性乙型病毒性肝炎肝硬化患者。排除标准:(1)过去或现在有肝性脑病;(2)有精神心理或神经方面疾病史;(3)近4周内服用镇静剂或中枢神经系统抑制剂;(4)酒精性肝硬化仍继续酗酒者;(5)近2周内出现消化道出血者;(6)近2周内因使用利尿剂导致水、电解质、酸碱平衡紊乱者;(7)体温在37.5℃以上者;(8)伴随严重心、肺、脑、肾疾病者,严重糖尿病并发症者;(9)文盲、半文盲和不合作者。

1.3 MHE患病率调查指标 采用问卷形式调查一

般情况。给所有患者行数字连接试验(NCT)及数字符号试验(DST),两者之一异常即诊断为 MHE。

1.4 治疗方法 治疗 A 组给予乳酸菌素片 3 片,3 次/d,口服;大黄 10 g,开水泡服,2 次/d。治疗 B 组给予乳果糖 15~30 mg,1~3 次/d,口服,根据大便次数(维持在 1~2 次/d)调整剂量。疗程均为 24 周。分别在用药前、停药后进行肝功能检查、NCT、DST 测试。

1.5 疗效标准 显效:患者智力检测结果恢复正常,血氨恢复正常;有效:患者智力检测结果改善≥50%,血氨比治疗前下降,但未恢复正常;无效:患者智力检测结果无变化,血氨无变化或增高。以显效+有效计算总有效率。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 15.0 统计学软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验。相关因素分析采用 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MHE 患病率调查 肝硬化组患者 DST 异常率为 37.8% (163/431),NCT 异常率为 39.7% (171/431),MHE 的患病率为 43.9%。

2.2 MHE 患病率的影响因素 用单因素分析肝硬化 MHE 患病率的影响因素,结果显示患者年龄、文化程度、性别、吸烟对 MHE 患病率均无显著影响($P > 0.05$),Child-Pugh 分级对 MHE 患病率有显著影响,是危险因素($P < 0.01$)。见表 1。采用最大似然比法,通过建立回归方程,以 MHE 患病率为因变量,Child-Pugh 分级为自变量进入回归方程,Logistic 回归分析显示,Child-Pugh 分级是独立危险因素($P < 0.01$),对结局有影响。见表 2。

2.3 治疗 A 组与 B 组治疗前后血氨水平、肝功能指标、NCT、DST 结果比较 同组治疗前后丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、静脉血氨、NCT、DST 比较差异有统计学意义($P < 0.05$),两组治疗后 ALT、TBIL、静脉血氨、NCT、DST 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 治疗 A 组与 B 组治疗疗效比较 治疗 A 组总有效率为 88.9%,治疗 B 组为 85.7%,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 A 组成本-效果比为 3.8,治疗 B 组为 19.6。见表 4。两组患者治疗过程中未发现明显不良反应。

表 1 MHE 患病率影响因素的研究

组别	例数	MHE[例(%)]	χ^2 值	<i>P</i> 值	OR(95% CI)
年龄					
<40 岁	113	46(40.7)	0.63	0.58	0.71(0.56~1.33)
40~60 岁	241	107(44.4)			
>60 岁	77	36(46.8)			
性别					
男	231	103(44.6)	0.14	0.66	0.68(0.40~1.41)
女	200	86(43.0)			
吸烟					
是	187	89(47.6)	0.14	0.66	0.67(0.39~1.40)
否	244	100(41.0)			
受教育程度					
小学	131	60(45.8)	0.72	0.40	0.86(0.69~1.23)
中学	199	88(44.2)			
大学	101	41(40.6)			
Child-Pugh 分级					
A	147	41(27.9)	23.9	0.00	2.00(1.50~2.66)
B	164	73(44.5)			
C	130	75(62.5)			

表 2 MHE 患病率多因素分析

影响因素	β 值	标准误	χ^2 值	<i>P</i> 值	OR(95% CI)
Child-Pugh 分级	0.51	0.028	23.9	0.00	2.00(1.50~2.66)

表 3 治疗 A 组与 B 组治疗前后血氨水平、肝功能指标、NCT、DST 结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT(U/L)	TBIL(μ mol/L)	静脉血氨(μ mol/L)	NCT(S)	DST
治疗 A 组 36						
治疗前		85.83 ± 30.14	110.03 ± 38.45	198.33 ± 45.29	89 ± 35	7.4 ± 2.5
治疗后		58.88 ± 30.79*	80.11 ± 24.44*	98.27 ± 33.29*	64 ± 21*	8.8 ± 1.6*
治疗 B 组 35						
治疗前		88.19 ± 31.28	119.17 ± 43.14	193.89 ± 44.97	87 ± 35	7.3 ± 2.7
治疗后		60.98 ± 29.96*	82.46 ± 22.99*	101.13 ± 35.11*	61 ± 20*	8.9 ± 1.6*

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

表 4 治疗 A 组与 B 组疗效比较

组别	例数	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)	药品成本(元)	成本-效果比
治疗 A 组	36	10	22	4	88.9	336	3.8
治疗 B 组	35	9	21	5	85.7	1680	19.6

3 讨论

MHE 严重影响患者的生活质量,多表现为认知功能障碍、操作应激能力减低,有较大的潜在社会隐患。目前认为 NCT 结合其他 1~2 个智力测验或诱发电位可诊断 MHE^[10-12]。但诱发电位操作复杂,患者依从性差,不适宜于门诊患者。本研究结果显示,NCT 和 DST 两项检查简单易行,可操作性强,患者顺应性好,非常适合于流行病学调查。国内有研究以 NCT 及 DST 两者均异常诊断为 MHE,结果显示 MHE 的发生率为 39.9%,其中 Child-Pugh A 级者为 24.8%,B 级者为 39.4%,C 级者为 56.1%^[13]。我们以 NCT 及 DST 两者有一项异常诊断为 MHE,结果显示 MHE 的患病率为 43.9%,Child-Pugh A、B、C 级患者的 MHE 患病率分别为 27.9%、44.5%、62.5%,3 组患病率差异有统计学意义,肝功能 C 级患者的患病率远高于 B 级和 A 级,说明 MHE 随着肝硬化失代偿程度的加重其发生率上升。

单因素分析显示,MHE 患病率与年龄、性别、吸烟无关,而与肝功能 Child-Pugh 分级相关。Logistic 回归分析还显示 Child-Pugh 分级的 OR 值为 2.0,是危险因子,需要高度重视。

肝性脑病的发病机制尚未完全明了,普遍观点认为血氨升高是肝性脑病最主要的发病机制。酸化肠道、保持大便通畅可以减少氨的吸收,降低血氨,预防肝性脑病的发生。国内外学者将乳果糖用于治疗 MHE,可减轻 MHE,系公认有效的 MHE 治疗方案^[1,14]。

肝硬化时,由于患者免疫功能低下,而门脉高压导致胃肠道淤血,肠黏膜水肿,使肠黏膜屏障功能受损,导致肠道菌群失调,革兰阴性杆菌过度生长,产生大量内毒素,诱发肝性脑病的发生和发展。乳酸菌素片能刺激肠道分泌抗体,提高肠道免疫力;保护并促进有益菌的生长,减少革兰阴性杆菌内毒素的形成和释放;能使肠道 pH 值降低,抑制腐败菌的生长和繁殖。我们用乳酸菌素片治疗 MHE 能明显降低患者肠道的 pH 值,使氨变为难吸收的离子型铵排出体外,降低血氨浓度,预防肝性脑病的发生。

肝硬化肝性脑病可归属为中医“腹胀”、“神昏”、“失眠”等范畴,其关键病机为“痰、瘀、毒”互结。大黄治疗肝性脑病是通过其泻下、保肝、抗菌而发挥其肠道去污作用^[15],从而减少肠源性内毒素的产生和吸收,减少氨的产生并促进氨的排泄。乳酸菌素片和

大黄两药合用既能防止大黄泻下太过,又能调节肠道菌群,促使 NH_3^+ 与 H^+ 结合形成 NH_4^+ ,使静脉血氨迅速降低,减少血氨的蓄积和吸收,降低血氨,从而预防及治疗 MHE。本研究结果表明,大黄联合乳酸菌素片治疗 MHE 与乳果糖具有相似的疗效,且成本-效果比明显低于乳果糖,所获得的较高性价比无论对患者还是社会都具有重大的意义。

参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会,中华医学会肝病学会. 中国肝性脑病诊治共识意见(2013 年,重庆)[J]. 中华肝脏病杂志,2013,21(9):641-651.
- [2] 蒲艳,杨晋辉,杨婧,等. 轻微型肝性脑病诊断的研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2014,22(25):3759-3765.
- [3] 王江华. 肝硬化合并肝性脑病 71 例临床分析[J]. 中国临床研究,2013,26(9):910-911.
- [4] 孙趁意,崔轶,李想,等. 醒脑静联合门冬氨酸鸟氨酸治疗肝性脑病疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志,2011,14(3):80-81.
- [5] Yamamoto Y, Nishiyama Y, Katsura K, et al. Hepatic encephalopathy with reversible focal neurologic signs resembling acute stroke: case report[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2011, 20(4):377-380.
- [6] 李晶莹,董锡炳. 门冬氨酸鸟氨酸治疗肝性脑病的临床研究[J]. 实用肝脏病杂志,2011,14(4):298-299.
- [7] 孙芳. 门冬氨酸鸟氨酸治疗肝性脑病 50 例疗效观察[J]. 中国现代药物应用,2011,5(5):103-104.
- [8] 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(2010 年版)[J]. 肝脏,2011,16(1):2-16.
- [9] 秦华,万红. 乙型肝炎肝硬化失代偿期抗病毒治疗的疗效观察[J]. 肝脏,2011,16(5):398-399.
- [10] Zhan T, Stremmel W. The diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy[J]. Dtsch Arztebl Int, 2012, 109(10):180-187.
- [11] Marić D, Klasnja B, Filipović D, et al. Minimal hepatic encephalopathy in patients with decompensated liver cirrhosis[J]. Acta Clin Croat, 2011, 50(3):375-380.
- [12] 杨慧艳,陈东晖,官洪涛,等. 隐匿性肝性脑病的诊疗进展[J]. 世界华人消化杂志,2012,20(22):2058-2062.
- [13] Wang JY, Zhang NP, Chi BR, et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(30):4984-4991.
- [14] Luo M, Li L, Lu CZ, et al. Clinical efficacy and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011, 23(12):1250-1257.
- [15] 姚春,姚凡,谢武,等. 大黄煎剂保留灌肠治疗轻微肝性脑病临床研究[J]. 辽宁中医杂志,2013,40(3):474-476.

收稿日期:2014-11-02 修回日期:2014-11-30 编辑:王娜娜