

慢性肝病中的肝性脑病：欧洲肝病研究会 与美国肝病研究学会 2014 年临床实践指南

美国肝病研究学会[†]欧洲肝病研究学会[†]

引言

本文推荐使用的方 法都是基于大量的数据总结而来的。这些数据来源于：（1）对世界范围内与本主题相关的公开文献进行的正式研究与分析；（2）美国肝病研究学会 / 欧洲肝病研究学会（AASLD/EASL）关于临床实践指南联合开发与应用政策当中的指南政策；及（3）参与编写本指南的专家在该专业领域的经验。

为便于医生应用，本文推荐了诊断、治疗与预防的首选方法。这些方法并非标准做法，而是可以灵活使用的方法，避免了对每个病例生搬硬套标准疗法的弊端。当中的具体建议都是基于相关的文献信息。

为了对本指南所基于的现有证据进行较为全面的划分，AASLD/EASL 实践指南小组委员会采用了证据质量评价与推荐强度系统（GRADE）工作组使用的分级方法，并对其进行了少量修改（表 1）。分级与推荐分为以下三个类别：证据来源分为 I 至 III 级；证据质量分为高等（A）、中等（B）及低等（C）；推荐强度分为强（1）与弱（2）。

文献研究与分析

文献数据库与搜索方法将于下面进行简单描述。为编制这些实践指南而组建的文献数据库对所有写作组成员（如这些指南的作者）开放。写作组成员可以选择与他们的专业与经验相关的文献进行阅读，并根据 GRADE 系统对这些参考文献进行分级[1]。

于 2014 年 5 月 28 日收到，并于 2014 年 5 月 28 日接受。

通讯地址：EASL Office, 7 rue Daubin, CH 1203 Geneva, Switzerland. 电话：+41 22 807 0360; 传真：+41 22 328 0724.

电邮地址：easloffice@easloffice.eu.

撰稿人：主席：Hendrik Vilstrup. 临床实践指南会员：Piero Amodio、Jasmohan Bajaj、Juan Cordoba（已故）、Peter Ferenci、Kevin D. Mullen、Karin Weissenborn、Philip Wong. AASLD/EASL 肝性脑病实践指南小组委员会：Jayant A. Talwalkar（AASLD 主席）、Hari S. Conjeevaram、Michael Porayko、Raphael B. Merriman、Peter L.M. Jansen、Fabien Zoulim.

本指南已通过美国肝病研究学会及欧洲肝病研究学会的审查，并代表两者的立场。这些指南由 AASLD 与 EASL 共同研发，并在《肝脏病学》（第 60 卷第二期）及《肝脏病杂志》（第 61 卷第三期）同时发表。

缩写：AASLD, 美国肝病研究学会；ACLF, 慢急性肝衰竭；ALD, 酒精性肝病；ALF, 急性肝衰竭；BCAAs, 支链氨基酸；CFF, 临界闪烁频率；CHE, 隐性肝性脑病；CLD, 慢性肝病；CRT, 连续反应时间；CT, 计算机断层扫描；DM, 糖尿病；EASL, 欧洲肝病研究学会；EEG, 脑电图；GI, 胃肠道；GRADE, 证据质量评价与推荐强度系统；GCS, 格拉斯哥昏迷量表；GPB, 苯丁酸甘油酯；HCV, 丙型肝炎病毒；HE, 肝性脑病；HM, 肝性脊髓病；ICT, 抑制控制测试；ISHEN, 肝性脑病与氮素代谢国际学会；IV, 静脉注射；LOLA, 门冬氨酸鸟氨酸；LT, 肝移植；MHE, 轻微肝性脑病；MR, 磁共振；OHE, 显性肝性脑病；PH, 门静脉高压；PHES, 肝性脑病心理学评分；PP, 门脉压力；PSE, 门体分流性脑病；PSS, 门体分流；RCT, 随机对照试验；TIPS, 经颈静脉肝内门体分流；VB, 静脉曲张破裂出血；WHC, 西汉文标准；WM, 工作记忆。

这些指南的参考文献的选择基础包括：为指定目标进行的研究被证明是恰当的、有意义的参与研究的患者数目，以及参与的医疗中心和作者的可信。这些文献当中，会优先选用原始数据，而那些在任一方面不能令人满意的数据则不会在进一步的评估当中使用。但是，通过这种方式获取的数据有一定的局限性，对于罕见的问题或现有原始数据不多的问题，就无法获取充分的数据以得出结论。这种情况下，可能需要依靠低级别的低于要求标准的文献数据。此外，由于肝硬化并发症（肾功能衰竭、感染和静脉曲张破裂出血[VB]）的治疗在近年发生了重大变化，一般不考虑采用 30 年前的研究成果。

简介

肝性脑病（HE）是一种常见的并发症，也是使患者生活质量急剧下降的一种肝病并发症，严重影响患者及其看护人的生活。而且，与肝硬化相关的认知缺损会导致肝性脑病比其他的肝病临床表现耗费更多的护理资源[2]。由于发病机理目前仍未被人类彻底认识，肝性脑病的研究发展并不顺畅。除了生物因素之外，更大的障碍是目前仍无通用公认的肝性脑病的定义、诊断、分类与治疗标准，研究主要都是依赖于并不充分的临床研究以及标准化定义。临床管理更倾向于依赖当地标准与个人意见。这对患者而言是不利的。与其他肝硬化并发症相比，肝性脑病的病情更为严重，标准化水平要求更高。由于这种疾病的命名与一般性标准都缺乏一致性，要相互比较这些研究和患者人群变得很困难，同时引进了偏差，为临床研究的进程带来阻碍。最近的标准命名发表于 2002 年，而关于 HE 试验的设计建议则发表于 2011 年。鉴于目前缺乏 HE 的临床管理建议，EASL 和 AASLD 同意联合编制这些临床实践指南。这些指南未能详细描述 HE 的发病机理理论，也未能详细阐述如何对急性肝衰竭引发的脑病进行管理。最近，针对急性肝衰竭引发的脑病的管理而编制的指南已出版了。这份指南的目的是对 HE 进行标准化定义，并向所有的收治 HE 患者的医护人员提供建议，而不论他们使用的医疗准则是什么，均重点关注慢性肝病（CLD）的成人患者，因为成人患者最经常出现 HE。



Disclaimer:

The Chinese version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

表 1. 用于证据分级的 GRADE 系统

级别	证据
I	随机对照试验
II-1	非随机对照试验
II-2	队列或个案对照分析研究
II-3	多重时间序列的大型非对照试验
III	权威意见，描述性流行病学
证据	描述
高	进一步研究很可能无法改变目前评估的结果
中	进一步研究可能会对目前评估的结果带来重大影响，并可能改变评估结果
低	进一步研究可能会对目前评估的结果带来重大影响，并似乎可能改变评估结果，评估结果可能有任何方面的修改
推荐	
强	影响推荐强度的因素包括证据质量、推测的患者的重要效果，以及成本
弱	参数选择与取值存在可变性，或更多不确定性。此类推荐的确定性更低、成本更高或资源耗费更多

在编制这些 HE 指南的过程中，作者们发现，现有的文献所能提出的高质量证据有限。出现这种情况的原因包括：HE 的特性难以捉摸，以及缺乏通用且被认可与使用的 HE 的定义与分类。所以编制出一本实践指南对将来临床研究的改善而言非常必要，也继而影响着 HE 患者的管理质量。在现有证据的基础上，这些指南包含了专家们经过深思熟虑的推荐意见。尽管并非所有读者都必然同意这些指南的方方面面，但是这些指南的创造与执行为我们带来了较好的前行方向，若日后出现新的证据，则可以对这些指南做出相应调整。

疾病/病情的定义

概述

晚期肝病和门体分流（PSS），不单是一种孤立的肝脏疾病，对身体的影响也是众所周知，尤其是对脑功能的损害。脑功能的改变，会带来行为、认知与运动的影响，被称为门体脑病（PSE）[3]，后来被纳入 HE 的范畴内[4]。除非本身的肝病被成功治愈，否则 HE 预示着低生存率与高复发率[5,6]。即使在病情最轻微的时候，HE 仍然会降低健康相关的生活质量，是发生 HE 重症的危险因素[7-9]。

HE 的定义

肝性脑病是肝功能不全和/或 PSS 引起的脑功能障碍；它表现为广泛的神经或精神异常，从亚临床改变至昏迷都有可能发生

这个定义以及之前的各种版本[10,11]都是基于一个概念而设立的，即脑病是“弥漫性脑功能紊乱”[5]而“肝性”则表示与肝功能不全和/或肝血管分流存在着因果关系[6]。

流行病学

HE 的发病率和患病率与潜在的肝功能不全和 PSS 的严重程度相关[12-15]。肝硬化患者若出现显性肝性脑病（OHEC）的全面症状，如 VB 或腹水[7]，则代表进入疾病的失代偿期。显性肝性脑病也会在没有出现肝硬化但出现大范围门体分流的患者身上出现[8,9]。

HE 的病症可能不容易在临床检查中发现，且目前 HE 的监测工具也有很多种，这会导致不同的报告当中的发病率与患病率的变化。

确诊患上肝硬化的患者大概有 1%-14%患上 OHE[16-18]，16%-21%患上失代偿性肝硬化[7,19]，10%-50%出现经颈静脉肝内门体分流（TIPS）[20,21]。综合这些数据可以得出，OHE 将在 30%-40%肝硬化患者身上出现，OHE 可以在这些患者的临床发展过程当中出现，也可以在存活期内重复出现（大多数情况下）[22]。20%-80%肝硬化患者会出现轻微肝性脑病（MHE）或隐性肝性脑病（CHE）[23-27,81]。肝前性门静脉高压（PH）患者的 HE 的患病率目前仍未得到清晰界定。

OHE 在确诊肝硬化后 5 年内初次发病的风险为 5%-25%，取决于各种风险因素是否存在，如其他肝硬化并发症（MHE 后 CHE、感染、VB 或腹水），以及很可能出现的糖尿病与丙型肝炎[28-32]。不管是否接受了乳果糖治疗，曾经出现过 OHE 的患者，

1 年内 OHE 复发的累计风险达 40%[33], 而有复发性 OHE 的患者在 6 个月内复发的累计风险也达 40%。而即使是伴有轻微认知功能障碍或轻微脑电图(EEG)症状的肝硬化患者, 也会逐渐出现 OHE, 频率约为在存活期内每 3 年发生 1 次[34,35]。

在出现 TIPS 后, OHE 累计 1 年发病率的中位数为 10%-50% [36,37], 此数据因患者选用的标准不同而有比较大的差异[38]。用于比较的数据来源于 PSS 手术数据[39]。

美国每年 (2005-2009 年) 约有 11 万例 HE 患者住院记录, 这个可以侧面反映医疗系统所面临的压力。虽然目前没有欧盟(EU)范围内的相关数据, 但估计与美国的情况没有太大分别。而且, CLD 和肝硬化导致的医疗负担正在快速加重[41,42], 将来很可能会出现越来越多的病例, 这将进一步体现 HE 流行病学的重要意义。

临床表现

肝性脑病会产生广泛的非特异性神经系统和精神症状[10]。HE 的轻微表现[43,44]是只改变心理计量 测验的结果, 包括专注力、工作记忆(WM)、精神运动速度、视觉空间能力, 以及电生理学和其他功能性脑检查[45,46]。

随着 HE 病情的发展, 患者家属可能会反映, 患者的性格会出现改变, 譬如变得冷漠、易怒、失控等[47], 并且会出现明显的意识和运动功能改变。患者会出现睡眠-觉醒周期紊乱与白天过度嗜睡的情况[48], 但睡眠-觉醒周期完全逆转的情况却不是经常出现[49,50]。患者可能会逐渐出现时间与空间错乱、行为怪异, 以及急性精神错乱的症状, 伴有兴奋或嗜睡、精神恍惚, 最后会出现昏迷[51]。肝性脑病与氮素代谢国际学会 (ISHEN) 最近一致同意将定向障碍或扑翼样震颤的发作定义为 OHE 发病[65]。

没有昏迷症状的 HE 患者可能会出现运动系统异常, 如肌张力增高、反射亢进和巴宾斯基征阳性。相比之下, 深反射反而可能减弱, 甚至在昏迷的状态下消失[52], 但锥体束征可能依然存在。在个别情况下, 患者可能会发生暂时性局灶性神经功能缺损[53]。HE 患者很少出现突发症状[54-56]。

患者经常会出现锥体外系功能障碍, 如表情缺乏、肌肉强直、运动迟缓、运动功能减退、语音单调缓慢、帕金森样震颤, 以及伴有随意运动减少的运动障碍。而相比之下, 很少发生与抽搐或舞蹈症相类似的非随意运动[52,57]

扑翼样震颤通常在 HE 患病的早期至中期出现, 并先于精神恍惚或昏迷。扑翼样震颤其实并非一种震颤, 而是一种由姿势紧张缺失构成的负性肌阵挛。患者进行要求姿势紧张的活动时很容易引出, 如在手指 张开的状态下过度伸展手腕或有节奏地挤压

检查人员的手指。然而, 扑翼样震颤也有可能出现在其他部位, 如脚、腿、手臂、舌头及眼睑。扑翼样震颤不是 HE 的特殊病症, 为它可以在其他疾病当中出现[57] (如尿毒症)。

值得注意的是, 不是每个 HE 患者的精神 (认知或行为) 及运动症状都会表现出来, 又或者不是每个 HE 患者的精神和运动病症都会同步发展, 因此, 很难对 HE 的严重程度进行分级。

肝性脊髓病(HM)[58]是 HE 的一种特殊形式, 它的出现可能与明显的长期的门腔静脉分流相关, 其特征是出现超过心理功能障碍的严重运动异常。曾有截瘫病例患者出现痉挛症状不断加重以及下肢无力的情况, 同时出现反射亢进以及相对轻微但持续或复发的精神改变。这种情况下, 患者对包含降低氨含量在内的标准疗法没有反应, 但会随肝移植 (LT) 而出现逆转[59]。

HE 病情持续的患者会出现明显的锥体外系和/或锥体束征, 尤其是会与 HM 重叠, 进行尸检会发现脑萎缩[60]。这种情况先前被称为获得性肝豆状核变性, 但这种叫法目前已经被废止。这种与肝硬化相关的帕金森症对降低氨含量的疗法是没有反应的, 而且比原先设想的更容易出现在晚期肝病患者身上, 出现的几率约为 4%[61]。

除了这些不是那么常见的病症之外, HE 在临床实践上被广泛认为其所有形态与表现都可以完全逆转, 目前这些假设仍被用作为指导治疗方案制定的理据充分的操作基础。然而, 针对那些接受过肝移植的 HE 患者以及 OHE 多次复发后得到治愈的患者而进行的研究结果显示, 这种疾病是否可以完全逆转还存在着疑问。除了那些由其他移植相关的原因导致的心理缺陷外, 某些心理缺陷可能会持续存在, 这点将在下文关于移植的章节当中详述[135]。同样地, OHE 的出现也可能与持续的 WM 和学习累积损害相关[14]。

分类

肝性脑病应按以下 4 个因素进行分级[10]。

(1) 根据导致疾病原因, HE 可以细分为:

- A 类, 由 ALF 导致;
- B 类, 主要由门体分流导致;
- C 类, 由肝硬化导致。

B 类与 C 类的临床表现相似, 而 A 类却具有其独特的特征。值得注意的是, A 类可能与颅内压增高以及脑疝的危险性有关。A 类 HE 的管理在新近的 ALF 指南[62,63]当中有详细说明, 此文则不包含这部分内容。

(2) 根据病症的严重程度, HE 已经被随意细分。为了临床及研究的目的, 下文列举了这些分级 (表 2)。参考已被定义的功能损伤而

表 2.WHC 与临床描述

WHC, 包括 MHE	ISHEN	描述	建议的操作性标准	说明
未受损		根本没有患上脑病, 没有 HE 病史	测试确认正常	
轻微	隐性	经精神运动速度/执行功能或神经电生理测试显示心理或神经心理改变	没有临床病症但心理或神经心理测验结果异常	没有通用的诊断标准, 需要通过当地标准与医生的专业技能判断
I 级		•轻微意识缺乏 •兴奋或焦虑 •可集中精神的时间缩短 •加减运算能力损伤 •睡眠规律改变	尽管在时间与空间 (见下文) 上仍有方向感, 患者会在 临床检验结果以及 护理人员叙述当中发现少量认知/行为衰退	临床结果通常不会 重现
II 级	显性	•嗜睡或冷漠 •时间上出现迷失 •人格明显改变 •行为不当 •运动障碍 •扑翼样震颤	丧失时间感 (出现下面至少 3 种错 误: 日期、星期几、月份、季节或 年份) ±其他上文提及 的症状	临床结果不尽相同, 但某种 程度上 可以再现
III 级		•嗜睡到半昏迷 •对刺激作出反应 •迷惑 •总体定向障碍 •行为怪异	也丧失方向感 (出 现至少 3 种错误: 所在 国、所在省[或 区]、所在城市或位 置) ± 其 他上文提 及的症状	临床结果在某种程度上可以 再现
IV 级		昏迷	甚至疼痛刺激都无反应	昏迷状态通常可重复出现

所有条件都必须与肝功能不全和/或 PSS 相关。

进行的操作性分类, 目的是想提高评判内信 度以及评分员间信度, 应尽可能使用。

(3) 根据发生的时间过程, HE 可以细分为:

- 间断性 HE;
- 复发性 HE, 指 HE 的发作时间间隔为 6 个月或更少;
- 持续性 HE, 指总是出现行为改变的症状, 期间穿插出现显性 HE 复发病情。

表 3.OHE 的诱发因素(按出现频率由高至低排列)

间歇性	复发性
感染*	电解质紊乱
胃肠道出血	感染
利尿剂过量	原因不明

电解质紊乱

便秘

便秘

利尿剂过量

原因不明

胃肠道出血

由《肝胆胃肠病》杂志刊登的 Strauss E, da Costa MF 撰写的《论细菌感染作为诱发因素诱发肝硬化患者出现慢性肝性脑病的重要 性》修改而成 (1998;45:900-904)。

新近很多未发表的病例系列已证实感染在诱发 OHE 方面的主导性作用。

表 4. HE 的鉴定诊断

显性 HE 或急性精神混乱状态	
糖尿病	(低糖, 酮症酸中毒, 高渗性、乳酸性酸中毒)
酒精	(中毒、戒断、韦尼克)
药物	(苯二氮卓类药物, 抗精神病药、阿片类药物)
神经感染	
电解质异常	(低钠血症和高钙血症)
非惊厥性癫痫	
精神障碍	
颅内出血与脑卒中	
严重的医疗压力	(器官衰竭与炎症)
其他病症	
痴呆	(初期与二期)
脑病变	(外伤、肿瘤、正常压力性脑积水)
阻塞性睡眠呼吸暂停	

低钠血症和脓毒败血症两者本身都可导致脑病, 并其病理生理机制 相互作用诱发 HE。晚期肝病患者可能会出现尿毒症脑病与 HE 重叠的情况。

(4) 根据诱发因素的存在, HE 可以细分为:

- 非诱发的; 或
- 诱发的, 诱发因素应该要查明。几乎所有 C 型间歇性 HE 均具有诱发因素, 所以应该积极寻找原因, 一旦发现诱因, 应予以治疗 (表 3)。

最近有人提出第 5 种分类方法, 即是根据患者是否患有慢加急性肝衰竭 (ACLF) 进行分类[64]。虽然治疗、机制及预后影响不同, 这种分类方法目前仍是一个研究区域。

表 5 HE 的种类与临床例子

种类	级别		时间过程	自发或突发
A	MHE	隐性	间歇性	自发
	1			
B	2	显性	复发性	诱发（详细说明）
C	3		持续性	
	4			

HE 患者应用从上面 4 列当中每列选取 1 个特性来阐述其病情。建议按以下例子阐述 HE 患者的病情: “患者患有 HE, C 型, 3 级, 复发, (由尿路感染) 诱发”。此外, 还可以用操作性的分类对这种阐述进行补充 (如格拉斯哥昏迷评分或心理测量学表现)。

鉴别诊断

诊断目的为检查患者是否出现 HE 征兆, 如果患者出现严重的肝功能不全和/或 PSS, 但没有明显

的脑功能紊乱的原因, 则可以考虑患上 HE。如果 HE 的诱发因素 (如感染、出血及便秘) 得以确认, 那么就可以用于支持 HE 的诊断。鉴别诊断时应区别那些改变意识水平的普通精神失常 (表 4)。

建议

1. 肝性脑病应根据潜在疾病的种类、表征的严重程度、时间过程以及诱发因素进行分类 (GRADE III,A,1)
2. 要进行诊断检查, 考虑是否类似 HE 的其他精神失常导致脑功能改变 (GRADE II-2,A,1)

诊断与测试

临床评价

HE 严重程度的判断与测量是有连续性的[65]。现有的测试方式从简单的临床评分到复杂的心理测量学和神经生理学的工具都有。然而, 目前并无一种测试可以涵括整个病谱[11,66]。对不同患者而言, 正确的测试和诊断方法各不相同, 应根据病情的剧烈程度与损伤的程度进行选择[67]。

OHE 的诊断与测试

OHE 的诊断应基于临床试验与临床决策。临床评分被用于分析病情的严重程度。具体的量化测试只有在研究的时候需要使用。黄金准则为西汉文标

准（WHC；表 2，包括临床描述）。然而，这些临床测量都是主观的，观察者间可信度很有限，尤其是 1 级 HE，因为轻微的运动功能减退、精神运动迟缓，以及缺乏注意力等症状，很容易在临床检查当中被忽略。相比之下，在定向障碍与扑翼样震颤的检查当中，观察者间可信度比较高，因此可以选用这些病症作为 OHE 的标志性症状[67]。定向与混合评分已被用于区分 HE 的严重程度[68,69]。对于意识出现明显变化的患者，广泛使用的是格拉斯哥昏迷量表（GCS；表 6），这个量表为患者提供了一

表 6. GCS

GCS						
	1	2	3	4	5	6
眼睛	不睁开眼睛	受到疼痛刺激时 睁开眼睛	听到声音时 睁开眼睛	自发睁开眼睛	不适用	不适用
语言	不发出声音	难以理解的 声音	用词不当	迷惑，定向 障碍	方向感与言 谈正常	不适用
运动	不进行运动	疼痛刺激延 伸 (去大脑 反应)	对疼痛刺激 出现 异常屈曲 (去皮质 反应)	对疼痛刺激 出现 屈曲/ 退缩	局部疼痛刺 激	服从指令

量表由眼睛、语言、运动等 3 项测试成绩组成。患者每项所得的分数已经汇总得出的分数都可以用于判断病情。GCS 可能出现的最低分数（总分）为 3 分（深度昏迷或死亡），最高分数是 15 分（完全清醒）。

MHE 与 CHE 的测试

轻微肝性脑病及 CHE 被定义为没有定向障碍或扑翼样震颤症状的 CLD 患者测试或临床表现出现脑功能障碍的征兆。其中，“轻微”表达的是没有认知或其他方面发现 HE 的临床征兆。“阴性”则包括轻微 HE 及 1 级 HE。测试的方法可以分为两种主要的类型：心理测量学测试和神经生理学测试[70,71]。由于患者的病情可能会影响到认知功能的不同组成部分，而每个部分的损伤程度可能不同，ISHEN 建议根据当地人口基准与有效性，至少使用两种测试方法进行测试，最好其中一种测试方法是广为认可的，可以用作对比基准。

MHE 和 CHE 的测试是非常重要的，因为其结果预示着 OHE 的发展、生命质量的降低，以及社会经济潜力的降低，同时还可以帮助患者与看护人了解这种疾病。CLD 患者出现 MHE 和 CHE 的比例大概可以高达 50%[72]，所以，最好是每个存在风险的患者都接受测试。然而，这种方案的花费很高[73]，筛选过程所得的结果不一定很明确，也不一定找到匹配的推荐治疗方法。一种具有操作性的方法是测试那些生命质量出现问题的患者或者那些自身和亲属抱怨不适的患者[74]。在停止 HE 药物治疗之前，若 MHE 或 CHE 的测试结果呈现阳性，则会判断患者存在复发 HE 的风险[33,75]。目前现

个具有操作性的健全的描述。诊断认知功能障碍并不困难，可以通过临床观察以及神经心理学或神经电生理检查进行确诊。真正困难的是，如何将认知功能障碍归于 HE。有鉴于此，对于那些经常容易因为药物、酗酒、用药、低钠血症的影响和精神病等原因导致精神状态不正常的患者人群，则排除考虑患上 OHE（表 4）。因此，临床表明，对于精神状态已经改变的 HE 患者而言，进行实验室及放射性评估所得的结果可以令诊断更有保障。

有的测试方法都不是针对这种疾病的[76]，所以只对那些没有混杂病因（如神经精神障碍、精神活性药物治疗或经常饮酒）的患者进行测试十分重要。

测试应由经过专业培训的人员根据测试工具所搭配的程序进行。如果测试结果显示正常（如 MHE 或 CHE 阴性），则建议在 6 个月内重复进行一次测试[77]。确诊 MHE 或 CHE 并不一定表示相关主体就一定会成为一个危险的驾驶员[78]。检测者并无接受训练来正式的评价是否适合驾驶，也不是法律代表人，因而，这些治疗提供者应在遵从当地适用法律的基础上，考量患者与社会的最佳利益[78]。

然而，医生并不能逃避责任，不去提醒诊断为 HE 的患者驾驶可能存在的危险后果，所以通常最安全的建议是停止驾驶，直至政府管理驾驶的相关部门正式确认患者有能力确保驾驶安全为止。在难以下定论的病例当中，医生应咨询有专业测试驾驶能力的政府相关部门，并由政府部门决定是否撤销患者的驾驶执照。

目前最有把握的测试方法如下。这些关于测试的建议根据组织工作、测试的实用性、当地规范以及成本而有所不同[65,66,71]。

(1) 门体分流性脑病（PSE）综合征测试。这个成套测验由 5 个纸笔测试组成，旨在评估认知和精神运动处理速度以及视觉-运动协调能力。这些测试相对较易执行，并有良好的外观正确性[76]。PSE 综合征测试通常被称为肝性脑病心理学评分

(PHES), 其分值是一系列测试所得分数的总和。这个测试可以从汉诺威医学院(汉诺威, 德国)获得, 该医学院拥有版权(Weissenbom.karin@mh-hannover.de)。该测试是在德国研发的, 并已翻译成多种版本在其他国家使用。对于文盲患者, 可用图形联想测试替代系列测试当中的数字联想测试[79]。

(2)临界闪烁频率(CFF)测试是检查精神生理状况的一个工具, 通过融合光(从 60Hz 往下调), 可得出观察者可以看到闪烁时的频率。研究表明, 如果测试结果降低, 则代表患者治疗后的认知能力变差、改善情况变坏。CFF 测试要求进行数次测试、完整的双目视觉、没有红绿色盲, 也要求使用专门的设备[80,81]。

(3)连续反应时间(CRT)测试。此测试的原理是通过重复记录运动反应时间(通过按按钮)来进行听觉刺激(头戴耳机)。最重要的测试结果是 CRT 指数, 此指数可用于衡量反应时间的稳定性。测试结果可以用于区分器质性与代谢性大脑损伤, 不会受到患者的年龄与性别影响, 并且不会因为患者的学习能力与疲劳状态而令结果受到影响。这种测试只需要简单的软件与硬件即可[82]。

(4)抑制控制测试(ICT)是一个计算机化的反应抑制和工作记忆测试[83], 可以免费在 www.hecme.tv 下载。ICT 测试被判定为具有良好的效果, 但要求患者机能高度健全。除了仅有的几个使用这种测试的医疗中心制定的规范外, 这个测试的相关规范应进一步完善。

(5)斯楚普测验旨在通过干扰患者对颜色色彩及颜色字义的认知反应时间而评估患者的精神运动速度和认知灵活度。最近, 基于斯楚普测验的手机应用程序(智能手机或平板电脑适用的“apps”)显示, 该测验比纸笔测试更能辨认肝硬化患者的认知功能障碍[84]。目前, 评估斯楚普测验在筛选 MHE 和 CHE 方面的潜力的进一步研究正在进行当中。

(6)SCAN 测试是一个计算机化的测试, 用于衡量在难度不断增加的情况下数字辨认与记忆的速度与准确性。SCAN 测试被证实在病情预后方面具有价值[85]。

(7)脑电图检查可以检测出大脑皮质活动在 HE 范围内的改变, 而且不用患者配合, 不存在患者学习能力的影响[70]。然而, 脑电图检查结果并不具备特异性, 可以受到伴随的代谢紊乱的影响, 譬如低钠血症或用药造成的影响。EEG 分析的可靠程度可能可以随定量分析得到提高。这尤其应包括平均主频或谱带分析得出的背景频率[60]。再者, 在大多数情况下, EEG 检查需要制度上的计划, 以及神经学评估的专业知识, 各个医院的相关开支各不相同。

尽管上述测试都被用于检查 MHE 和 CHE, 但他们相互之间却通常没有太多联系, 因为 HE 是一种多维度的功能障碍[86]。患者学习能力对测试带来

的影响经常都会心理测试当中遇到, 目前仍不清楚当今的 HE 疗法是否会对患者在测试当中的表现有所影响。因此, 如果患者出现 HE 的征兆, 那么在为进一步的管理解释这些测试结果的原因时, 需要对患者的病史、应用的疗法, 以及日常活动的影响有所了解。多中心的研究显示, 若通过共识对 MHE 或 CHE 进行诊断, 那么就on应该使用至少两种目前经过验证的测试方法, 纸笔测试(PHES)以及下列方法的其中一种: 计算机化测试(CRT、ICT、SCAN 或斯楚普测验)或神经生理学测试(CFF 或 EEG)[66]。在临床的日常操作当中或单中心的研究当中, 调查人员可以使用他们熟悉的方法评估 HE 的严重程度, 但前提是要有标准的参考数据, 以及相关测试已经被证实对这类患者人群有效[66]。

实验室测试

高血氨水平本身对伴有 CLD 的 HE 患者而言并不会增加诊断、分期或预后价值[87]。但是, 若 OHE 患者的血氨水平正常, 那么患上 HE 的诊断应该要重新考究。对于用于降低氨含量的药物, 可以重复测量氨含量, 从而检验其效果。但需要考虑, 如何准确地测量出血氨水平可能面临着诸多挑战。报告显示, 氨在静脉血、动脉血及血浆内均有出现, 所以应使用相关的规范来衡量血氨水平。测量的方法有多种, 但是一定是在实验室标准允许进行可靠性分析的时候, 才可以进行测量。

大脑扫描

计算机断层扫描(CT)或磁共振(MR)又或其他图像形态扫描都不能提供用于诊断或分级的信息。然而, 这个患者人群的脑内出血风险至少增加 5 倍[88], 且病症可能不明显, 因此, 对于 HE 的初次患者, 若临床有其他病理方面的怀疑, 则大脑扫描一般都被视为诊断检查的一部分。

建议

3. 肝性脑病应作为一种综合性疾病进行治疗, 这些病症从认知功能未受损与意识完整至昏迷

(GRADE III, A, 1)

4. HE 的诊断得事先排除其他导致脑功能障碍的原因

(GRADE II-2, A, 1)

5. 肝性脑病应被分为不同的严重程度, 这些分级应反映自我效能与需要护理的程度

(GRADE III, B, 1)

6. 显性肝性脑病应通过临床标准进行诊断, 并根据 WHC

和 GCS 进行分级

(GRADE II-2, B, 1)

7. MHE 和 CHE 的诊断与分级可以使用神经电生理测试和心理测试, 这些测试应由有经验的测试人员进行

(GRADE II-2, B, 1)

8. MHE 和 CHE 测试可以在那些可以从测试当中受益最多的患者身上使用, 譬如那些生活质量受损的患者, 或者那些会影响工作质量或公共安全的患者。

(GRADE III, B, 2)

9. 血氨水平升高本身对伴有 CLD 的 HE 患者而言并不会增加诊断、分期或预后价值, 但若患者的血氨水平正常, 则应重新考虑诊断结果

(GRADE II-3, A, 1)

治疗

一般性原则

目前，只有 OHE 可以获得常规治疗[10]。病情轻微的肝性脑病 CHE，顾名思义，在日常的临床检查当中并不明显，主要是依靠上文所述的技巧进行诊断。撇开其微妙的自然特性，MHE 和 CHE 可以对患者的日常生活产生重大影响。若出现特殊情况（如驾驶技能损失、工作表现降低、生命质量降低或患者抱怨认知出现问题等），应根据这种情况的要求，对患者进行治疗。肝移植将在下文的治疗建议当中陈述。

建议

治疗间歇性 C 型 OHE 的一般性建议包括：

10. OHE 的间歇发作（无论是自发的还是诱发的）应该积极治疗 **(GRADE II-2, A, 1)**
11. 建议在间歇性显性 HE 发生后采取二级预防措施 **(GRADE I, A, 1)**
12. 间歇性 OHE 不需要采用初级预防措施，除非患者患有肝硬化并且已知出现 HE 的风险很高 **(GRADE II-3, C, 2)**
13. 复发难治型 OHE，以及肝衰竭，都是肝移植的指征 **(GRADE I)**
- 治疗 OHE 的特殊方法**
- HE 的管理建议采用一种四管齐下的方法 **(GRADE II-2, A, 1)**:
14. 对意识障碍的患者要开始护理
15. 应寻找意识状态改变的不同原因，并进行治疗
16. 辨别诱发因素并进行纠正
17. 开始实证的 HE 治疗

关于管理方法的意见

对于患有更高级别的不能保护其气道或存在着不能保护其气道的风险的 HE 患者，应提供更为严密的监测，最理想的是能进行重病特别护理。很多时候导致晚期肝硬化患者出现脑病是其他原因。从技术上讲，如果出现其他导致脑病的原因，那么这种间歇性脑病就不可被称为 HE。在临床环境中，无论是 HE 还是非 HE，都应进行治疗。

控制诱发因素对 OHE 的管理而言是最重要的环节，因为接近 90% 的患者可以通过纠正诱发因素进行治疗[89]。认真对待这一事项，仍是 HE 治疗的重要基石。

间歇性 OHE 的疗法

除了上述四管齐下的治疗方法之外，特定的药物治疗也是治疗 HE 不可或缺的一部分。大部分药物都 未经过严格的随机对照研究的测试，主要是根据间接观测经验而进行使用。这些药剂包括不可吸

收的双糖，如乳果糖，以及抗生素，如利福昔明。其他疗法，如口服支链氨基酸（BCAAs）、静脉注射（IV）门冬氨酸鸟氨酸（LOLA）、益生菌及其他抗生素等，都曾被使用。在医院中，可以让不可吞服药物 或者存在误吸风险的患者使用鼻胃管进行口服治疗。

不可吸收的双糖

乳果糖一般都会用作 OHE 的初始治疗药物。一项大型的试验数据元分析并不完全支持乳果糖作为治疗 OHE 的治疗剂，但由于技术上的原因，这项分析并没有涵括最大型的试验，而这些治疗剂仍然被广泛使用 [90]。如果乳果糖不起作用，那么就应该马上进行临床调查，寻找未知的导致脑损伤的诱发因素和拮抗因素。尽管人们认为益生元的作用（这种药物是一种不易消化的物质，可以促进肠道有益微生物的生长）和 乳果糖的酸化性质除了润肠通便以外有额外的益处，但这种说法并未得到研究的证实[75,91]。此外，大部分新近的乳果糖试验本身是非盲的。加上费用方面的考虑，目前是否赞成使用乳果糖仍未有结论[92]。某些治疗中心根据一些更小型试验的小型元分析结果建议使用乳糖醇替代乳果糖[93,94]。对于乳糖不耐 受患病率较高的人群，建议使用乳糖[95]。然而，目前唯一显示大便酸化灌肠（乳糖和乳果糖）比自来水 灌肠更佳的试验说服力却仍不够充分[96]。聚乙二醇制剂[97]的使用需要进一步验证。

当上述四管齐下的方法当中的三项得到满足时，就可以开始用乳果糖进行治疗。初始的剂量为每 12 小时服用 25mL 乳果糖糖浆，直至每天至少有两次松软的排便或腹泻。随后，可以使用滴定法确定剂量，保持每天两到三次松软的排便。这些剂量应逐步减少。但认为若小剂量乳果糖效果不明显可用大剂量纠正 的想法是错误的。过量使用乳果糖会导致并发症的出现，如误吸、脱水、高钠血症和重度肛周皮肤刺激性 等，用量过度还甚至会诱发 HE[99]。

利福昔明

在一定数量的与安慰剂、其他抗生素、不可吸收双糖的对比试验当中及剂量范围研究中，利福昔明被用作 HE 的治疗药物。这些试验的结果显示利福昔明与安慰剂相比效果相同或更好，而且耐受性更好。有三项试验在 OHE 患者身上使用 3-6 个月的利福昔明长期周期疗法（其中两项与不可吸收的双糖对比，一项与新霉素对比），结果显示在认知改善与氨含量降低方面的效果相同。一项针对事前发生过 2 次 OHE 的患者进行的多国研究显示利

福昔明在维持病情缓解方面比安慰剂（使用 91%的乳果糖 作为溶剂）更为优异。目前仍无可靠的数据可以显示单独使用利福昔明的效果。

其他疗法

现在很多药物可用于治疗 HE，但支持这些药物使用的数据却有限，很多是初步的数据或者没有数据。然而，撇开药物本身有限的效用证明，这些药物当中的大部分都可以安全使用。

支链氨基酸

一项最新的针对 8 项随机对照试验（RCTs）的元分析显示，口服 BCAA 含量丰富的剂型可以改善间歇

性 HE(OHE 或 MHE)的临床表现[102,130]。静脉注射支链氨基酸对间歇性发作的 HE 无效用。

代谢氨清除剂

这些清除剂在其代谢过程当中，会作为尿素替代物随尿液排出。这些药物已经用于治疗先天尿素循环 障碍多年。其可用的形式各种各样，目前被视为是有前景的研究药物。目前，有研究正在验证鸟氨酸苯乙 酸在 HE 治疗当中的意义，但进一步的临床报告暂时还未能提供[103]。最近的一项 RCT[104]测量了在过去 6 个月当中出现了 2 次或更多次 HE 间歇性发作且正在维持标准治疗（乳果糖±利福昔明）的患者的苯 丁酸甘油酯（GPB）含量。GPB 试验组的 HE 发作次数与住院次数更少，并且可以延迟第一次 发生的时间。目前有更多同样原理的临床研究正在进行，如果效果得以确认，那么就可以推 荐这些清除剂在临床使用。

门冬氨酸鸟氨酸（LOLA）

一项针对持续性 HE 患者进行的 RCT 显示静脉注射 LOLA 可以令心理计量测验结果以及餐后静脉氨水平 得以改善[105]。口服补充 LOLA 则无效。

益生菌

最近一项非盲研究针对 HE 康复但患有肝硬化的患者进行了乳果糖、益生菌及无治疗疗法对比，发现 与安慰剂相比，乳果糖或益生菌的试验组出现 HE 复发的几率较低，但这两组试验组之间并无区别。每个 试验组的再入院率没有分别[106]。

谷氨酰胺酶抑制剂

门体分流可以上调肠道谷氨酰胺酶基因，使肠道谷氨酰胺酶抑制剂可以通过降低肠道产生的氨的含量 而产生效用。

新霉素

目前仍然有人提倡使用这种抗生素，这种抗生素曾在过去被广泛应用于治疗 HE，是一种众所周知的谷 氨酰胺酶抑制剂[107]。

甲硝唑

目前仍然有人提倡使用甲硝唑作为短期治疗药物[108]。然而，长期使用导致的耳毒性、肾毒性和神 经毒性使得这种药物不适合连续长期使用。

氟马西尼

这种药物并非常规应用药物，它只是短暂改善 OHE 患者的精神状态，但不能改善康复与生存率。主要 用于临界状态时避免辅助通气。类似地，这种药物可以通过确认病情的可逆性而帮助进行鉴别诊断（例如， 在标准治疗意外失败时或在怀疑出现苯二氮毒性时）。

轻泻剂

单纯轻泻剂并不具备双糖的益生元特性，目前并无相关的公开资料。

白蛋白

最近一项 RCT 显示，接受利福昔明治疗的 OHE 患者每天接受白蛋白或生理盐水静脉注射对治愈 HE 没 有帮助，但与更高的出院后生存率有关[109]。

建议

18. 对 HE 的诱发因素进行辨认与治疗(GRADE II-2, A, 1)
19. 乳果糖是治疗间歇性OHE 的首选药物(GRADE II-1, B, 1)
20. 在预防 OHE 复发方面，利福昔明是乳果糖治疗的有效辅助治疗(GRADE I, A, 1)
21. 对常规疗法无反应的患者，可以口服 BCAAs 作为替代治疗或补充治疗(GRADE I, B, 2)
22. 对常规疗法无反应的患者，可以静脉注射 LOLA 作为替代治疗或辅助治疗(GRADE I, B, 2)
23. 新霉素是治疗 OHE 的替代药物 (GRADE II-1, B, 2)
24. 甲硝唑是治疗 OHE 的替代药物(GRADE II-3, B, 2)

预防显性肝性脑病的出现

间歇性发作后

目前并无随机安慰剂对照试验可以证明乳果糖在维持 OHE 病情缓解方面的功效。但是，乳果糖仍被广泛推荐并在临床上得到广泛应用。一项单中心非盲的 RCT 显示，肝硬化患者在接受乳果糖治疗后，HE 的复发率会变低[33]。最近也有一项 RCT 支持在上消化道出血后用乳果糖预防 HE 的发生[110]。

对那些已经发生过一次或多次 OHE 的患者而言，在他们首次发生 OHE 后应接受乳果糖治疗，而在乳果糖的基础上增加利福昔明是目前有记录的药剂当中最适合用于维持病情缓解的药剂 [101]

TIPS 之后的肝性脑病

TIPS 曾经广泛应用于治疗 PH 并发症，但值得注意的是，TIPS 有可能导致 HE 的出现或者在个别情况导致难治的持续性 HE。面临着 TIPS 过程引发的重型 HE 并发症，医生们都处于进退两难的位置。开始的时候，通常都使用标准的 HE 疗法预防 TIPS 后出现的 HE。但是，一项研究表明，利福昔明和乳果糖对 TIPS 后的 HE 的预防作用并不比安慰剂好[111]。小心筛选病例可以降低在 TIPS 后出现重型 HE 的可能。如果重型 HE 真的发生了，减少分流直径可以逆转 HE 病情[112]。但是，原来导致 TIPS 的原因可能会因此重新出现。

关于 TIPS 的另外一个重要事项是与植入支架后所需的门静脉压力相关。如上文所述，太大的支架直径会导致门静脉压力过低，从而导致产生难治的 HE。对于应该将 PP 降低 50%还是应该将其降低至低于 12mmHg，目前仍无统一意见。后者与脑病的多次发作相关[113]。目前，治疗在进行 TIPS 后复发的 HE 与治疗其他原因导致的复发 HE 方法相同，包括那些不可通过减少分流直径而进行治疗的病例，也是用同样的方法处理。

肝性脑病次于门体分流 (PSSs)

若肝功能有可能出现问题的患者发生显性 HE 复发，则应该找寻大型自发性 PSSs。虽然随后会出现 VB 风险，但是某些特定种类的分流，如脾肾静

脉分流，可以让部分处在肝功能良好状态的患者得到成功阻塞 以达到快速消除显性 HE 症状的目的 [114]。

建议

25. 在初次发生 HE 后，建议使用乳果糖预防复发

(GRADE II-1, A, 1)

26. 在二次发生

HE 后，建议在乳果糖的基础上增加利福昔明，以预防 HE 的复发

(GRADE I, A, 1)

27. 不建议采用常规预防疗法

(乳果糖或利福昔明) 来预防 TIPS 后产生的 HE

(GRADE III, B, 1)

预防疗法的停止

在 OHE 发作成功逆转后，几乎都一致认为要继续治疗。其道理是，一旦到达 OHE 的临界值，患者 就会有很高的复发风险。随着肝功能的不断恶化，这个风险会越来越高。然而事实上，经常导致 OHE 复发的是一系列广为人知的诱发因素。如果能够控制一个导致复发的诱导因素，譬如复发感染或静脉曲张破裂出血，那么 HE 的复发就不会构成风险，HE 疗法就可以停止。影响 OHE 进一步发生的更为重要的因素是患者整体肝功能和身体状态。如果患者自 OHE 发生后，肝功能和肌肉重量可以得到重大恢复，那么就可以停止标准 HE 治疗。目前这方面的相关数据仍非常少，但是若在停止 HE 用药前进行 MHE 或 CHE 测试结果呈现阳性，则预示着患者存在 HE 复发的风险。

建议

28. 在诱发因素（如感染或 VB）得到良好控制的情况下或是肝功能或营养状态得到改善的情况下，都可以停止预防性治疗

(GRADE III, C, 2)

轻微 HE 和阴性 HE 的治疗

尽管为 MHE 和 CHE 提供治疗方法并非标准要求，但目前已经针对数个治疗方案展开了研究。当中大部分研究都不足 6 个月，也不能反映病情的全过程。试验则覆盖全范围，从小型非盲试验到大

型随机对照研究，当中包括益生菌、乳果糖和利福昔明等各种治疗方法的使用。大多数研究都显示潜在认知状态得到改善，但是这些研究所用的诊断模式却差异很大。小部分研究使用了临床相关终点。一项非盲研究[115]显示，乳果糖可以预防 OHE 的初次发病，但是该研究需要经过一项更大型的盲测研究核实，才能落实推荐使用的治疗方法。使用乳果糖和利福昔明的研究表明，患者的生活质量可以得到提高[34,116]，同时模拟驾驶测试当中的表现也可以得到改善[117]。益生菌也曾被使用，但是由于其非盲的性质，生物体有不同的数量与种类，以及不同的结果，目前很难将益生菌作为推荐的治疗方法之一[118-121]。

由于用于定义 MHE 和 CHE 的方法多样、终点不同、试验当中的治疗时间过短，以及试验当中使用的药剂的不同，目前这个阶段暂时无法推荐 MHE 的常规治疗方法。但是可以根据每个患者自身的特点而使用那些被证明对治 OHE 有效的方法，尤其是那些 CHE 和西汉文标准 I 级 HE 患者。

建议

29. MHE 和 CHE 的治疗建议按患者具体情况而定，于此不推荐常规疗法 (GRADE II-2, B, 1)

营养

氮代谢的调节对治疗各级 HE 来说是至关重要的，营养选择也是相关的。详细的新近的 HE 患者营养指南将在其他地方另行阐述[122]。营养不良经常被忽视，约 75% 的 HE 患者处于中等至严重的蛋白质-热量营养不良状态，导致肌肉重量和能量储备的损失。慢性蛋白质不足是有害的，因为患者的蛋白质需求相对而言比健康患者更高，他们存在着空腹代谢加速的风险。营养不良与肌肉损失是 HE 与其他肝硬化并发症的危险因素。肌肉减少症对肝硬化患者而言已经被证明是一个重要的负面预后指标[123,124]。所有 HE 患者都应该进行营养状态评估，保持良好的饮食习惯，将人体测量数据和肌肉强度测量数据作为评估营养状态的实用的标准。患者裸身检查时，应特别注意肩膀和臂部的肌肉结构。水潴留和肥胖容易为诊断带来困难。尽管身高体重指数帮助不大，但身高肌酐比值与生物电阻抗技术却可能对此有所帮助。那些更为先进的技术，如双能 X 光吸光测定法/CT/MR，对临床的帮助不大。患者应进行一个结构性的饮食评估，评估人最好是营养学家或其他受过特殊训练的人员。大部分患者符合营养治疗的标准。治疗主要是靠温和的静脉营养液补充患者营养，详见下文。应该鼓

励患者一日多餐，每餐少量，补充夜宵 [125]，避免空腹。葡萄糖可能是最容易获得的热量来源，但不应当作唯一营养来源。有配合能力的患者可以口服营养液，而那些不能摄取所需分量的患者应通过胃管摄取，其他患者则应使用不经肠

道的方式补充营养。营养治疗应尽快开始并且在维持诊疗期间进行监测。通常建议使用多种维生素剂，尽管目前并无确切数据证实维生素与矿物质补充是否有利。如果检测发现缺乏，则应进行特定微量元素置换，并且在治疗 HE 时应考虑补充锌。如果怀疑患者患上韦尼克脑病，则应在添加葡萄糖之前通过不经肠道的方法补充大剂量的硫胺素。用大量不含盐的液体进行治疗，应对液体进行调节以避免诱发低钠血症，尤其是对于晚期肝硬化患者而言。如果重型低钠血症病情得以恢复，则应慢慢进行营养治疗。

目前各方一致认为 HE 患者应避免摄取低蛋白质营养。在开始 OHE 治疗的首几天可能会无可避免地在某种程度上限制蛋白质的吸收，但是不能长此以往进行，最好能使用奶粉或植物蛋白替代物补充 BCAAs，以降低总蛋白质摄入量。口服 BCAA 含量丰富的营养配方可用于治疗 HE，一般可以改善肝硬化患者的营养状态[126]。但在 HE 发作时接受 BCAA 静脉注射，并不会产生功效[127]。研究结果显示，口服 BCAA 的效果更好[128,129]，而且这个结果在近期的一项目包括 11 个测试的元分析当中得以证实[130]。基本上，这些氨基酸对瘦体质的维护的功效比直接治疗 HE 的意义更为重大。

建议

30. 日常能量摄入应为 35-40kcal/kg 理想体重 (GRADE I, A, 1)

31. 日常蛋白质摄入应为 1.2-1.5 g/kg/天 (GRADE I, A, 1)

32. 患者应每餐少量或在全天均匀地摄取营养补充液和进食夜宵 (GRADE I, A, 1)

33. 对于膳食蛋白不耐受的患者，应通过口服 BCAA 摄入并维持建议摄取的氮量 (GRADE II-2, B, 2)

肝移植 (LT)

若其他方法都不能改善 HE 患者的病情，那么就只能选择进行肝移植，但是肝移植是存在着风险

的。美国现行的对可能的肝移植人选的管理方法已经在其他地方刊登[131,132]，欧洲的指南则正在制定当中。肝性脑病本身并不预示着要进行 LT，除非其与肝功能不良相关。但是，若 HE 病情严重影响到患者的生活质量，并且即使进行最全面的药物治疗也无法改善，那么患者也可以选择进行肝移植，而不管其肝脏状态是否良好。即使在接受 LT 之后，大型 PSSs 仍可以导致神经系统紊乱与持续性 HE。因此，应在移植之前或移植过程中检查是否有分流并考虑栓塞的可能[133]。同时，在移植治疗过程中，严重的低钠血症应慢慢得到纠正。

肝性脑病会在移植后得到改善，而神经退行性病变的情况则会变得更差。因此，区分 HE 与其他导致精神损伤（如阿尔茨海默病和小血管性脑血管疾病）的原因显得尤为重要。应进行磁共振成像与大脑光谱分析，由专家评估患者的神经心理学和神经退行性疾病状态[134]。患者、看护人及卫生专业人员应意识到，肝移植可能引发脑功能损伤，而且并非所有 HE 的临床表现都可以通过移植达到全面逆转的效果[135]。

其中一个难以解决但普遍的问题是在术后出现精神错乱的症状。出现这种状况的原因通常难以明了，而且可能是数个原因共同导致产生这样的状况。酒精性肝病（ALD）患者以及那些在肝移植之前出现 HE 复发的患者，都是高危患者。通常的原因是免疫抑制药物导致的中毒反应，常常与震颤及其升高的血液水平相关。其他药物导致的不良的脑效果均难以诊断。与发烧相关的精神错乱应进行努力且系统化的调查，找寻细菌或病毒方面的原因（如巨细胞病毒）。多种诱发因素并非不常见，患者的问题应从广阔的临床视角加以分析[136]。

经济/成本影响

如上文关于流行病学的章节所述，HE 带来的重担正急剧加重，越来越多的 HE 病例将会出现，涉及的直接成本主要是 HE 患者的住院费用，以及相关的间接成本。2003 年美国 HE 患者的住院费用约为 10 亿美元[40,137]。因住院的时间增长、医疗工作越来越复杂与昂贵、住院患者报告死亡率达 15%等原因，导致这个患者人群所占用的资源也越来越多。目前欧洲并无直接可对照的成本数据，但是从流行病学数据推断，事件发生率应与美国大致相同，成本也有可比性，尽管美国与欧洲医院资金来源不同。这些成本被低估了，因为没有考虑门诊治疗费用、患者伤残及失去生产力导致的损失，以及疾病为患者家庭或其支持网络带来的负面影响[138]。

研究当中涉及的治疗成本各不相同，因为各个国家的治疗成本大不相同，而且药物价格通常由制药公司根据市场承受能力制定。鉴于利福昔明的良好效用，根据现时药物价格进行了相关的成本效益分析，同时考虑了 MHE 或 CHE 患者的意外事故分析、死亡率/发病率分析和失效时间分析结果[73]，发现以乳果糖为基础的治疗性价比更高[92,139]。因此，除非其他药物的价格出现下降，否则乳果糖仍然会是最便宜、成本效益最高的治疗药物。

精神状态改变的不同原因

考虑精神障碍

HE 的神经系统表现并无特异性。因此，CLD 患者伴随发生精神障碍时，应考虑这种精神障碍是中枢神经系统功能障碍的一个额外原因。最重要的病症是肾功能不全、低钠血症、糖尿病（DM）、脓毒症和硫胺素缺乏（韦尼克脑病）；同时应该注意颅内出血（慢性硬膜下血肿和脑实质出血）。

伴随发生的精神障碍与肝病之间的相互作用对大脑功能的影响

低钠血症是肝硬化患者出现 HE 的一个独立的风险因素[140,141]。随着血清钠浓度的降低，患者出现 HE 的几率会增高[142]，而对乳果糖治疗的反应率会降低[143]。

糖尿病也被认为是导致 HE 发生的一个风险因素，特别是对丙型肝炎（HCV）肝硬化患者而言[144]。但是，这种关联在其他肝硬化的病因当中也有被发现[145]。

肾功能不全的肝硬化患者，患上 HE 的风险更高[146]，与肝硬化的严重程度无关。21%–33%伴有脓毒症败血症的肝硬化患者会出现神经学病症，60%–68%伴有感染性休克的肝硬化患者会出现神经学病症[147]。肝硬化患者与没有出现肝硬化的患者之间出现脓毒症脑功能障碍的风险相同[148]，尽管目前人们普遍认为全身炎症反应和高氨血症共同作用会导致 HE 的发生。硫胺素缺乏症主要发生在 ALD 患者身上，但是任何原因导致的末期肝硬化患者在营养不良的情况下也有可能发生。一系列脑症状包括定向障碍、意识改变、共济失调、构音障碍等不能通过临床检查区分是由硫胺素缺乏或高氨血症导致[149]。若对病情把握不准，应在采用含葡萄糖溶液进行治疗之前先静脉注射硫胺素。

肝病病因学对大脑功能诊断的作用

除了酒精中毒与丙型肝炎的数据之外，目前关于潜在性肝病对大脑功能的影响的研究数据有限。极个别棘手的病例可能是由肝豆状核变性导致的。

患有酒精性障碍但无临床疾病的患者已经被证实会在情景记忆、工作记忆、执行功能[151]、视空间能力[152]，以及上肢和下肢运动技能等方面出现障碍。认知功能障碍在那些因营养不良而出现韦尼克脑病风险或已经表现出问题征象的酒精性功能障碍患者身上更容易出现[154]。因此，目前仍不清楚究竟 ALD 患者的大脑功能干扰是来自于 HE、酒精中毒还是硫胺素缺乏。

越来越多证据显示 HCV 是在大脑内出现和复制的[155-158]。大约一半的 HCV 患者，无论其患有的肝病的严重程度是多高，均伴有慢性疲劳[159,160]。并且，即使只是患有轻微肝病的患者，都会呈现认知功能障碍[161,162]，包括语言学习，注意力，执行能力，记忆等方面。同样地，原发性胆汁性肝硬化和原发性硬化性胆管炎患者，无论其患有的肝病的严重程度是多高，都可能出现严重的疲劳症状，以及注意力，精神集中能力和精神运动能力受损的情况。[163-168]

区分 HE 与其他原因导致的脑功能障碍的诊断措施

因为 HE 与伴随的精神障碍以及潜在疾病的症状相通，所以具体病例当中很难依靠病症判断患者是患上 HE 还是患上其他疾病。在某些病例当中，时间过程和对治疗的反应可以用于支持诊断 HE。如上所述，怀疑患上 HE 的患者若血氨浓度正常，则应重新考虑诊断。目前在用的所有诊断措施都没有通过评定确认其是否有能力区分究竟是 HE 还是其他原因导致大脑功能障碍。DM 或者酒精性功能障碍不能改变 EEG，但会表现出与那些出现肾功能不全、低钠血症或脓毒性脑病症状的 HE 患者类似的变化。心理测试可以用于检查患者的功能性障碍，但不可以区分产生这些障碍的不同原因。脑成像方法曾在 HE 诊断方面被用于研究，但是结果却令人失望。但是，每名出现原因不明的脑功能改变的 CLD 患者都应该进行脑成像检查，以排除结构病变。在极个别病例当中，使用氟马西尼逆转病情可能有所帮助。

定期复查

HE 住院患者，应注意以下事项。

出院

(1) 患者出院前，医疗团队应确认其神经状态，

并判断患者的神经功能缺失在多大程度上与 HE 相关，或者与其他神经系统并发症相关，以制定合适的出院计划。医疗团队应告知看护人，一旦急性疾病得到解决，患者的神经状态即有可能改变，随之而来的治疗也应该改变。

(2) 确认 HE 的诱发与风险因素，并根据以下结果安排将来的临床管理：(1) 肝功能改善的潜在可能性（例如急性酒精性肝炎、自身免疫性肝炎和乙型肝炎）；(2) 大型门体分流的出现（可能适合阻塞）；以及(3) 诱发因素的特性（如预防感染、避免 GI 出血再发生、利尿剂或便秘等）。

(3) 也应为患者制定出院后的门诊复查计划，以调节治疗方法并预防诱发因素的再现。在提供初级卫生服务时，医疗团队应与患者家属、全科医生以及其他看护人保持紧密联系，以确保所有相关方都清楚如何治疗特定患者的 HE 病情，继而避免患者因此重复住院。

出院后的疾病预防管理

(1) 对患者与亲属进行的教育应包括(1) 治疗药物（乳果糖、利福昔明等）的功效以及潜在的副作用（如腹泻）；(2) 遵从医嘱的重要性；(3) HE 复发的早期征兆；以及(4) 一旦复发应采取的行动（如复发病情轻微时应采用的治疗便秘措施，以及复发时伴有发烧症状时应咨询全科医生或到医院就医）。

(2) 复发的预防措施：潜在的肝脏病理状态可以随时间、营养或特定措施而改善，但通常情况下，已经发展成 OHE 并出现晚期肝衰竭的患者没有什么希望会出现功能改善，这些患者通常都是潜在的 LT 人选。肝硬化并发症（如自发性细菌性腹膜炎及 GI 出血）应根据现有的指南制定治疗方案。药物二级预防的阐述见上文。

(3) 患有持续性 HE 的患者必须进行神经系统监测，以不断调节适用的治疗方法。先前患有 HE 的患者也必须进行神经系统监测，以检查 MHE 或 CHE 或其他 HE 复发征兆是否出现以及程度如何。认知评估依靠现有的标准化数据和当地资源。运动评估则应包括评估患者的步态和行走能力，并考虑患者摔倒的风险。

(4) 持续性 HE 或 MHE 或 CHE 患者的社会经济影响可能非常深远，包括工作绩效下降、生活质量下降、意外风险增加等。这些患者通常需要从公共社会支持系统当中获得经济支持与大量照料，其中包括从他们的亲属处获得。所有这些因素

应包括在随访的计划当中。

(5) 治疗的终点由所进行的监测与专家门诊决定,但这些治疗终点至少应涵括两个方面:(1)认知表现(至少在一个被认可的测试当中显示结果得到改善)以及(2)日常生活自理能力(基础与操作能力)。

(6) 营养方面:肌肉减少症导致的体重降低可能令 HE 病情恶化,如上文所述,补充营养的首要任务是提供充足的蛋白质与能量,以获取正氮平衡和肌肉质量的增加。

(7) 门体分流:对于复发 HE 的患者,阻塞一条主要分流可以帮助改善病情以及改善肝功能[114]。鉴于目前相关经验不多,在采取这种治疗方案前应衡量风险与得益。

对未来研究的建议

本章主要讲述对 HE 治疗的研究。这些研究必须以 HE 的病理生理学研究为基础,而且应该帮助了解肝功能对于维持大脑功能、肠道功能和肠道菌群的重要性,以及哪些关键改变会使肝功能衰竭、哪些神经系统表现及功能表现对上述情况的共同作用表现得尤其明显,以及哪些未提及的因素会导致 HE 的出现(如炎症、内分泌影响或营养不良)。因此病理生理和临床治疗的研究领域应保持紧密联系。这些相互关联的研究可以帮助探索针对病因与病症进行治疗的新治疗方法,这过程需要临床试验的开展。

目前仍需要非常大量的临床对照试验以证实各种形式的 HE 的治疗效果。尽管病例较多且投入不少,但具有决定性的临床研究却很少。也无数据可以显示哪种因素与患者人群会导致医疗成本上涨。特定的与肝硬化相关的并发症所带来的影响也有待研究结果的确认。目前,对于 HE 的治疗,并没有可用于分配资源与建立优先制度的充分依据。许多药物的治疗作用是在数十年前进行评估的,当时所使用的医疗标准现在已经过时。因而,应该根据现在的医疗标准,重新对 HE 的治疗研究进行评估和利用。此外,开发一个可以辨别诱发因素和 ACLF 的方法是至关重要的。近来评估的药物主要是用于预防疾病复发,将需要进行大量研究间歇性 HE 治疗的试验。

目前,对诊断方法的研究仍不能满足需求,必须形成一个临床试验的基础。MHE 和 CHE 的诊断已经获得了巨大的利益,但是目前仍不可能对比不同研究当中的结果,准确性仍有待提高。开发一个综合功能性肝衰竭与 PSS 程度且使用多于一种

心理测量方法的 HE 评分系统、证实其效用并落实执行或能带来帮助。

其中一个重要的不确定的区域是, CHE 这个用于向 I 级患者方向扩大 MHE 范围的定义是否能提供有价值的信息并具有临床价值。这个事项需要根据具体数据进行评定。同理,孤立性肝衰竭与 ACLF 相关 HE 之间的区别也需要依靠独立的数据进行评定。

临床肝脏病学家与包括功能性脑成像专家在内的脑科专家之间需要在科学领域上保持更密切的合作。同理,神经心理学家和精神病学家需要阐明肝病患者出现的广泛范围的神经精神症状。综合征诊断应根据病理生理学进行更加精准的分类,然后将其转化为可分类的实体,以满足临床肝病学实践与研究的需求。

日后的研究应填补我们知识的空缺,应聚焦于评估 HE 为患者个人和社会带来的影响、如何恰当地使用诊断工具,以及确定各种临床情况下的治疗目标(表 7)。

对 HE 未来研究的建议

现有文献的依据缺乏统一标准,因而当中这些不能统一的数据难以被应用或无意义。为此,ISHEN 出版了关于提升此领域统一性的建议[66]。下面则列举了这份建议的纲要。

针对间歇性 OHE 患者进行的试验

(1) 病危或 ACLF 且预期不能生存至出院的患者不应参与试验;

(2) 各方必须经过推理制定一个详细的标准的诊疗方法,并在试验过程中进行详尽监测;

(3) 开始接受最优标准化治疗后仍持续出现精神状态异常的患者方应参与试验;

(4) 假设已经制定了最优的标准化治疗方案并且患者维持治疗,那么在采用安慰剂比测仪的情况下,治疗试验可以更早开展,这样就可以将其作为标准疗法的辅助物,从而对试验治疗进行评估;

表 7. 对未来 HE 研究领域的建议

方向	需求	建议
对个人与社会的影响	展示 HE 对患者与社会的影响以鼓励诊断与治疗	1. 研究不同社会中的经济与社会负担 2. 从文化角度研究治疗以及遵从医嘱的情况 3. 长期自然病史研究
诊断水平的提升	提高诊断的准确程度	1. 研究临床适用的高灵敏度筛选测试，用于指导哪些患者适用于哪个特定的测试 2. 开发算法以确定何时怎样开展诊断过程 3. 研究竞争因素（如 HCV、精神错乱、抑郁和诊断时的麻药使用） 4. 研究神经机能障碍出现和发展的生物标记
治疗目标	在不同的临床情况下，提高治疗工具的合理使用性	1. 对如何选择将从预防 OHE 初发当中受益的患者进行研究 2. 评估患者遵从医嘱的情况及认知改善的持续效果而进行的时长超过 6 个月研究 3. 开发着眼于如何诊断与如何处理诱发因素的诊疗方法 4. 确定调查新疗法应遵从的标准方法 5. 确定哪些疗法已经得到充分研究，而不需优先进行额外研究

（5）大型多中心治疗试验应通过理据充分的临床结果进行评估，这些临床结果包括在医院内外的生存率、肝脏相关死亡数与死亡总数、HE 康复程度与康复速度、入住重症监护病房的天数、住院总天数、生命质量测量，以及相关的成本数据。若所有医疗中心都具备确证的标化工具，那么 HE 的标志物，如心理测试标志物，就可以被应用。独立医疗中心可以自行选择使用额外的可以获得的有效的标志物；

（6）概念验证测试将使用与预期终点关系最密切的工具进行额外监控，这可能会用到神经影像或特定生物标志物检测。

针对 MHE 或 CHE 患者进行的试验

应进行与安慰剂的随机对照试验。

（1）接受 OHE 治疗的患者或者那些曾经发生 OHE 的患者不应参与测试；

（2）在单中心或概念证实研究当中，调查人员可以使用他们熟悉的测试评估 HE 的严重程度，前提是存在正常参考值，并且测试已经被证实适用于这个患者人群；

（3）需要获得关于测试的可互换性和标准化的更多信息才可以在多中心试验当中用以评估 HE 的严重程度。目前的临时建议是，为这些多

中心试验进行 2 个或更多个现行有效的测试，并在各中心当中统一应用。

利益冲突

王博士正在为 Gilead 提供咨询及建议，并曾经从 Gilead 处获得捐赠。他也正在为 Roche 提供了咨询与建议。他还在为 Vertex 提供咨询，并曾经从 Vertex 处获得资助。Ferenci 博士在为 Ocera 和 Salix 提供建议。Bajaj 博士在为 Otsuka 和 Grifols 提供咨询，并曾经从 Otsuka 和 Grifols 处获得捐赠。他也在为 Salix 提供咨询。Mullen 博士目前正受雇于 Salix 和 Abbott 的发言人办事处。

参考文献

- [1] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alono-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.
- [2] Rakoski MO, McCammon RJ, Piette JD, Iwashyna TJ, Marrero JA, Lok AS, et al. Burden of cirrhosis on older Americans and their families: analysis of the health and retirement study. *Hepatology* 2012;55:184–191.
- [3] Sherlock S, Summerskill WHJ, White LP, Phear EA. Portal-systemic encephalopathy. Neurological complications of liver disease. *Lancet* 1954;264:453–457.
- [4] Fazekas JE, Ticktin HE, Shea JG. Effects of L-arginine on hepatic encephalopathy. *Am J Med Sci* 1957;234:462–467.
- [5] Kaplan PW, Rossetti AO. EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy part II. *J Clin Neurophysiol* 2011;28:233–251.
- [6] Conn HO. Hepatic encephalopathy. In: Schiff L, Schiff ER, editors. *Diseases of the liver*. Philadelphia, PA: Lippincott; 1993. p. 1036–1060.
- [7] D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986;31:468–475.
- [8] Ding A, Lee A, Callender M, Loughrey M, Quah SP, Dinsmore WW. Hepatic encephalopathy as an unusual late complication of transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion for non-cirrhotic portal hypertension caused by nodular regenerative hyperplasia in an HIV-positive patient on highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2010;21:71–72.
- [9] Ito T, Ikeda N, Watanabe A, Sue K, Kakio T, Mimura H, et al. Obliteration of portal systemic shunts as therapy for hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension. *Gastroenterol Jpn* 1992;27:759–764.
- [10] Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716–721.
- [11] Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011;54:1030–1040.
- [12] Rikkers L, Jenko P, Rudman D, Freides D. Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology* 1978;75:462–469.
- [13] Del Piccolo F, Sacerdoti D, Amodio P, Bombonato G, Bolognesi M, Mapelli D, et al. Central nervous system alterations in liver cirrhosis: the role of portal-systemic shunt and portal hypoperfusion. *Metab Brain Dis* 2002;17:347–358.
- [14] Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Topaz A, et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010;138:2332–2340.
- [15] Riggio O, Ridola L, Pasquale C, Nardelli S, Pentassuglio I, Moscucci F, et al. Evidence of persistent cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:181–183.
- [16] Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *BMJ* 1981;282:263–266.
- [17] Romero-Gomez M, Boza F, Garcia-Valdecasas MS, et al. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2718–2723.
- [18] Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. The clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675–1682.
- [19] Coltorti M, Del Vecchio-Blanco C, Caporaso N, Gallo C, Castellano L. Liver cirrhosis in Italy. A multicentre study on presenting modalities and the impact on health care resources. National Project on Liver Cirrhosis Group. *Ital J Gastroenterol* 1991;23:42–48.
- [20] Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs AK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;30:612–622.
- [21] Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, Münke H, Unterberg K, Zumhasch U, et al. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatology* 1998;28:1215–1225.
- [22] Amodio P, Del Piccolo F, Pettenò E, Mapelli D, Angeli P, Iemmolo R, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2001;35:37–45.
- [23] Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000;32:748–753.
- [24] Saxena N, Bhatia M, Joshi YK, Garg PK, Tandon RK. Auditory P300 event-related potentials and number connection test for evaluation of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver: a follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:322–327.
- [25] Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2001;16:37–41.
- [26] Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2007;47:67–73.
- [27] Bajaj JS. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2:785–790.
- [28] Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:890–895.
- [29] Hartmann IJ, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, de

- Man RA, Hop WC, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2029–2034.
- [30] Gentilini P, Laffi G, La Villa G, Romanelli RG, Buzzelli G, Casini-Raggi V, et al. Long course and prognostic factors of virus-induced cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol* 1997;92:66–72.
- [31] BenvegnoùL, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004;53:744–749.
- [32] Watson H, Jepsen P, Wong F, Gines P, Cordoba J, Vilstrup H. Satavaptan treatment for ascites in patients with cirrhosis: a meta-analysis of effect on hepatic encephalopathy development. *Metab Brain Dis* 2013;28:301–305.
- [33] Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose vs. placebo. *Gastroenterology* 2009;137:885–891, [891.e1].
- [34] Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:549–559.
- [35] Amodio P, Pellegrini A, Ubiali E, Mathy I, Piccolo FD, Orsato R, et al. The EEG assessment of low-grade hepatic encephalopathy: comparison of an artificial neural network-expert system (ANNES) based evaluation with visual EEG readings and EEG spectral analysis. *Clin Neurophysiol* 2006;117:2243–2251.
- [36] Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension: update 2009. *Hepatology* 2010;51:306.
- [37] Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De SA, Cerini F, Farcomeni A, et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2738–2746.
- [38] Bai M, Qi X, Yang Z, Yin Z, Nie Y, Yuan S, et al. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:943–951.
- [39] Spina G, Santambrogio R. The role of portosystemic shunting in the management of portal hypertension. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1992;6:497–515.
- [40] Stepanova M, Mishra A, Venkatesan C, Younossi ZM. In-hospital mortality and economic burden associated with hepatic encephalopathy in the United States from 2005 to 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1034–1041.
- [41] Kim WR, Brown Jr RS, Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology* 2002;36:227–242.
- [42] Fleming KM, Aithal GP, Solaymani-Dodaran M, Card TR, West J. Incidence and prevalence of cirrhosis in the United Kingdom, 1992–2001: a general population-based study. *J Hepatol* 2008;49:732–738.
- [43] Gitlin N, Lewis DC, Hinkley L. The diagnosis and prevalence of sub-clinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non-shunted patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1986;3:75–82.
- [44] Lockwood AH. “What’s in a name?” Improving the care of cirrhotics. *J Hepatol* 2000;32:859–861.
- [45] Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004;19:253–267.
- [46] McCreagh M, Cordoba J, Vessey G, Blei AT, Randolph C. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol* 1996;53:758–763.
- [47] Wiltfang J, Nolte W, Weissenborn K, Kornhuber J, Ruther E. Psychiatric aspects of portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998;13:379–389.
- [48] Montagnese S, De Pitta C, De Rui M, Corrias M, Turco M, Merkel C, et al. Sleep-wake abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2014;59:705–712.
- [49] Cordoba J, Cabrera J, Lataif L, Penev P, Zee P, Blei AT. High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:339–345.
- [50] Montagnese S, Middleton B, Skene DJ, Morgan MY. Night-time sleep disturbance does not correlate with neuropsychiatric impairment in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2009;29:1372–1382.
- [51] Weissenborn K. Diagnosis of encephalopathy. *Digestion* 1998;59:22–24.
- [52] Adams RD, Foley JM. The neurological disorder associated with liver disease. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1953;32:198–237.
- [53] Cadranet JF, Lebiez E, Di Martino V, Bernard B, El Koury S, Tourbah A, et al. Focal neurological signs in hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: an underestimated entity? *Am J Gastroenterol* 2001;96:515–518.
- [54] Delanty N, French JA, Labar DR, Pedley TA, Rowan AJ. Status epilepticus arising de novo in hospitalized patients: an analysis of 41 patients. *Seizure* 2001;10:116–119.
- [55] Eleftheriadis N, Fourla E, Eleftheriadis D, Karlovasitou A. Status epilepticus as a manifestation of hepatic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2003;107:142–144.
- [56] Prabhakar S, Bhatia R. Management of agitation and convulsions in hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol* 2003;22:S54–S58.
- [57] Weissenborn K, Bokemeyer M, Krause J, Ennen J, Ahl B. Neurological and neuropsychiatric syndromes associated with liver disease. *AIDS* 2005;19:S93–S98.
- [58] Read AE, Sherlock S, Laidlaw J, Walker JG. The neuro-psychiatric syndromes associated with chronic liver disease and an extensive portal-systemic collateral circulation. *Q J Med* 1967;141:135–150.
- [59] Baccarani U, Zola E, Adani GL, Cavalletti M, Schiff S, Cagnin A, et al. Reversal of hepatic myelopathy after liver transplantation: fifteen plus one. *Liver Transpl*

2010;16:1336–1337.

- [60] Victor M, Adams RD, Cole M. The acquired (non Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine* 1965;44:345–396.
- [61] Tryc AB, Goldbecker A, Berding G, Rünke S, Afshar K, Shahrezaei GH, et al. Cirrhosis-related Parkinsonism: prevalence, mechanisms and response to treatments. *J Hepatol* 2013;58:698–705.
- [62] Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012;55:965–967.
- [63] American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. Full text. Available at: www.aasld.org/practice-guidelines/Documents/AcuteLiverFailureUpdate2011.pdf.
- [64] Cordoba J, Ventura-Cots M, Simón-Talero M, Amorós A, Pavesi M, Vilstrup H, et al. CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol* 2014;60:275–281.
- [65] Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2009;50:2014–2021.
- [66] Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy—an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:739–747.
- [67] Montagnese S, Amodio P, Morgan MY. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach. *Metab Brain Dis* 2004;19:281–312.
- [68] Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:515–525.
- [69] Hassanein TI, Hilsabeck RC, Perry W. Introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA). *Dig Dis Sci* 2008;53:529–538.
- [70] Guerit JM, Amantini A, Fischer C, Kaplan PW, Mecarelli O, Schnitzler A, et al. Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int* 2009;29:789–796.
- [71] Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, Kharbanda P, Li YY, Mapelli D, et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int* 2009;29:629–635.
- [72] Lauridsen MM, Jepsen P, Vilstrup H. Critical flicker frequency and continuous reaction times for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: a comparative study of 154 patients with liver disease. *Metab Brain Dis* 2011;26:135–139.
- [73] Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 2012;55:1164–1171.
- [74] Ortiz M, Jacas C, Cordoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005;42: S45–S53.
- [75] Bajaj JS, Gillevet PM, Patel NR, Ahluwalia V, Ridlon JM, Kettenmann B, et al. A longitudinal systems biology analysis of lactulose withdrawal in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2012;27:205–215.
- [76] Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001;34:768–773.
- [77] Prakash RK, Brown TA, Mullen KD. Minimal hepatic encephalopathy and driving: is the genie out of the bottle? *Am J Gastroenterol* 2011;106:1415–1416.
- [78] Bajaj JS, Stein AC, Dubinsky RM. What is driving the legal interest in hepatic encephalopathy? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:97–98.
- [79] Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. Figure connection test: a universal test for assessment of mental state. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:14–23.
- [80] Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Haussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2002;35:357–366.
- [81] Romero-Gomez M, Cordoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramirez M, Rey R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:879–885.
- [82] Lauridsen MM, Thiele M, Kimer N, Vilstrup H. The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/covert hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013;28:231–234.
- [83] Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, Hoffmann RG, Knox JF, et al. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2008;135:1591–1600.
- [84] Bajaj JS, Thacker LR, Heumann DM, Fuchs M, Sterling RK, Sanyal AJ, et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2013;58: 1122–1132.
- [85] Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P, Angeli P, Iemmolo R, Caregaro L, et al. Clinical features and survival of cirrhotic patients with sub-clinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology* 1999;29:1662–1667.
- [86] Montagnese S, Biancardi A, Schiff S, Carraro P, Carla V, Mannaioni G, et al. Different biochemical correlates for different neuropsychiatric abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2010;53:558–566.
- [87] Lockwood AH. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004;19:345–349.
- [88] Grønbaek H, Johnsen SP, Jepsen P, Gislum M, Vilstrup H, Tage-Jensen U, et al. Liver cirrhosis, other liver diseases,

- and risk of hospitalisation for intracerebral haemorrhage: a Danish population-based case-control study. *BMC Gastroenterol* 2008;8:16.
- [89] Strauss E, Tramote R, Silva EP, Caly WR, Honain NZ, Maffei RA, et al. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology* 1992;39:542–545.
- [90] Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004;328:1046.
- [91] Riggio O, Varriale M, Testore GP, Di Rosa R, Di Rosa E, Merli M, et al. Effect of lactitol and lactulose administration on the fecal flora in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:433–436.
- [92] Huang E, Esrailian E, Spiegel BM. The cost-effectiveness and budget impact of competing therapies in hepatic encephalopathy—a decision analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1147–1161.
- [93] Camma C, Fiorello F, Tine F, Marchesini G, Fabbri A, Pagliaro L. Lactitol in treatment of chronic hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1993;38:916–922.
- [94] Morgan MY, Hawley KE, Stambuk D. Lactitol vs. lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. A double-blind, randomised, cross-over study. *J Hepatol* 1987;4:236–244.
- [95] Uribe M, Berthier JM, Lewis H, Mata JM, Sierra JG, García-Ramos G, et al. Lactose enemas plus placebo tablets vs. neomycin tablets plus starch enemas in acute portal systemic encephalopathy. A double-blind randomized controlled study. *Gastroenterology* 1981;81:101–106.
- [96] Uribe M, Campollo O, Vargas F, Ravelli GP, Mundo F, Zapata L, et al. Acidifying enemas (lactitol and lactose) vs. nonacidifying enemas (tap water) to treat acute portal-systemic encephalopathy: a double-blind, randomized clinical trial. *Hepatology* 1987;7:639–643.
- [97] Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, Rockey DG. A randomized trial of polyethylene glycol 3350-electrolyte solution (PEG) and lactulose for patients hospitalized with acute hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2012;56:915A–916A, [abstr. 1546].
- [98] Conn HO, Lieberthal MM. The hepatic coma syndromes and lactulose. Baltimore, MA: Williams and Wilkins; 1979.
- [99] Bajaj JS, Sanyal AJ, Bell D, Gilles H, Heuman DM. Predictors of the recurrence of hepatic encephalopathy in lactulose-treated patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1012–1017.
- [100] Patidar KR, Bajaj JS. Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013;28:307–312.
- [101] Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071–1081.
- [102] Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, et al. Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? *Metab Brain Dis* 2013;28:221–225.
- [103] Ventura-Cots M, Arranz JA, Simón-Talero M, Torrens M, Blanco A, Riudor E, et al. Safety of ornithine phenylacetate in cirrhotic decompensated patients: an open-label, dose-escalating, single-cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:881–887.
- [104] Rockey DC, Vierling JM, Mantry P, Ghabril M, Brown Jr RS, Alexeeva O, et al. HALT-HE Study Group. Randomized, double-blind, controlled study of glycerol phenylbutyrate in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2014;59:1073–1083.
- [105] Kircheis G, Nilius R, Held C, Berndt H, Buchner M, Gortelmeyer R, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997;25:1351–1360.
- [106] Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1043–1050.
- [107] Hawkins RA, Jessy J, Mans AM, Chedid A, DeJoseph MR. Neomycin reduces the intestinal production of ammonia from glutamine. *Adv Exp Med Biol* 1994;368:125–134.
- [108] Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut* 1982;23:1–7.
- [109] Simón-Talero M, García-Martínez R, Torrens M, Augustin S, Gómez S, Pereira G, et al. Effects of intravenous albumin in patients with cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy: a randomized double-blind study. *J Hepatol* 2013;59:1184–1192.
- [110] Sharma P, Agrawal A, Sharma BC, Sarin SK. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: a randomized controlled trial of lactulose vs. no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:996–1003.
- [111] Riggio O, Masini A, Efrati C, Nicolao F, Angeloni S, Salvatori FM, et al. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study. *J Hepatol* 2005;42:674–679.
- [112] Fanelli F, Salvatori FM, Rabuffi P, Boatta E, Riggio O, Lucatelli P, et al. Management of refractory hepatic encephalopathy after insertion of TIPS: long-term results of shunt reduction with hourglass-shaped balloon-expandable stent-graft. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:1696–1702.
- [113] Chung HH, Razavi MK, Sze DY, Frisoli JK, Kee ST, Dake MD, et al. Portosystemic pressure gradient during transjugular intrahepatic portosystemic shunt with Viatorr stent graft: what is the critical low threshold to avoid medically uncontrolled low pressure gradient related complications? *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:95–101.
- [114] Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G, Perez M, Ameloot K, Soriano G, et al. on behalf of the EASL-CLIF-Consortium. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multi-center survey on safety and efficacy. *Hepatology* 2013;57:2448–2457.
- [115] Sharma P, Sharma BC, Agrawal A, Sarin SK. Primary prophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with

cirrhosis: an open labeled randomized controlled trial of lactulose vs. no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1329–1335.

- [116] Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, Sood A, Chhina RS, Soni RK. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). *Am J Gastroenterol* 2011;106:307–316.
- [117] Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Saeian K, Wegelin JA, et al. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2011;140:478–487.
- [118] Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, Hafeezullah M, Varma RR, Franco J, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1707–1715.
- [119] Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:725–732.
- [120] Saji S, Kumar S, Thomas V. A randomized double blind placebo controlled trial of probiotics in minimal hepatic encephalopathy. *Trop Gastroenterol* 2011;32:128–132.
- [121] Shukla S, Shukla A, Mehboob S, Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:662–671.
- [122] Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kata A, Montagnese S, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: ISHEN practice guidelines. *Hepatology* 2013;58:325–336.
- [123] Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:166–173.
- [124] Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl* 2012;18:1209–1216.
- [125] Tsien CD, McCullough AJ, Dasarthy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:430–441.
- [126] Ndraha S, Hasan I, Simadibrata M. The effect of L-ornithine L-aspartate and branch chain amino acids on encephalopathy and nutritional status in liver cirrhosis with malnutrition. *Acta Med Indones* 2011;43:18–22.
- [127] Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, Baker JP. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Gastroenterology* 1989;97:1033–1042.
- [128] Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a

double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2003;124:1792–1801.

- [129] Marchesini G, Marzocchi R, Noia M, Bianchi G. Branched-chain amino acid supplementation in patients with liver diseases. *J Nutr* 2005;135:1596S–1601S.
- [130] Glud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, 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 Nutr* 2013;143:1263–1268.
- [131] Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown Jr R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014;59:1144–1165.
- [132] Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:3–26.
- [133] Herrero JI, Bilbao JI, Díaz ML, Alegre F, Inarrairaegui M, Pardo F, et al. Hepatic encephalopathy after liver transplantation in a patient with a normally functioning graft: treatment with embolization of portosystemic collaterals. *Liver Transpl* 2009;15:111–114.
- [134] Chavarria L, Alonso J, García-Martínez R, Simón-Talero M, Ventura-Cots M, Ramírez C, et al. Brain magnetic resonance spectroscopy in episodic hepatic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013;33:272–277.
- [135] García-Martínez R, Rovira A, Alonso J, Jacas C, Simón-Talero M, Chavarria L, et al. Hepatic encephalopathy is associated with posttransplant cognitive function and brain volume. *Liver Transpl* 2011;17:38–46.
- [136] Amodio P, Biancardi A, Montagnese S, Angeli P, Iannizzi P, Cillo U, et al. Neurological complications after orthotopic liver transplantation. *Dig Liver Dis* 2007;39:740–747.
- [137] Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:3–9.
- [138] Bajaj JS, Wade JB, Gibson DP, Heuman DM, Thacker LR, Sterling RK, et al. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1646–1653.
- [139] Neff GW, Kemmer N, Zacharias VC, Kaiser T, Duncan C, McHenry R, et al. Analysis of hospitalizations comparing rifaximin vs. lactulose in the management of hepatic encephalopathy. *Transplant Proc* 2006;38:3552–3555.
- [140] Guevara M, Baccaro ME, Torre A, Gómez-Ansón B, Ríos J, Torres F, et al. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1382–1389.
- [141] Guevara M, Baccaro ME, Ríos J, Martín-Llahí M, Uriz J, Ruiz del Arbol L, et al. Risk factors for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and refractory

- ascites: relevance of serum sodium concentration. *Liver Int* 2010;30:1137–1142.
- [142] Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535–1542.
- [143] Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Predictors of nonresponse to lactulose for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2009;29:1365–1371.
- [144] Sigal SH, Stanca CM, Kontorinis N, Bodian C, Ryan E. Diabetes mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1490–1496.
- [145] Kalaitzakis E, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M, Jalan R, et al. Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Liver Int* 2007;27: 1194–1201.
- [146] Kalaitzakis E, Bjornsson E. Renal function and cognitive impairment in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1238–1244.
- [147] Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:2022–2032.
- [148] Young GB, Bolton CF, Austin TW, Archibald YM, Gonder J, Wells GA. The encephalopathy associated with septic illness. *Clin Invest Med* 1990;13:297–304.
- [149] Butterworth RF. Thiamine deficiency-related brain dysfunction in chronic liver failure. *Metab Brain Dis* 2009;24:189–196.
- [150] Pitel AL, Beaunieux H, Witkowski T, Vabret F, Guillery-Girard B, Quinette P, et al. Genuine episodic memory deficits and executive dysfunctions in alcoholic subjects early in abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:1169–1178.
- [151] Noel X, Van der Linden M, Schmidt N, Sferrazza R, Hanak C, Le Bon O, et al. Supervisory attentional system in nonamnesic alcoholic men. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1152–1158.
- [152] Dawson LK, Grant I. Alcoholics' initial organizational and problem-solving skills predict learning and memory performance on the Rey-Osterrieth Complex Figure. *J Int Neuropsychol Soc* 2000;6:12–19.
- [153] Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A. Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:611–621.
- [154] Pitel AL, Zahr NM, Jackson K, Sassoon SA, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A, et al. Signs of preclinical Wernicke's encephalopathy and thiamine levels as predictors of neuropsychological deficits in alcoholism without Korsakoff's syndrome. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:580–588.
- [155] Laskus T, Radkowski M, Bednarska A, Wilkinson J, Adair D, Nowicki M, et al. Detection and analysis of hepatitis C virus sequences in cerebrospinal fluid. *J Virol* 2002;76:10064–10068.
- [156] Forton DM, Karayianni P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol* 2004;78:5170–5183.
- [157] Fishman SL, Murray JM, Eng FJ, Walewski JL, Morgello S, Branch AD. Molecular and bioinformatic evidence of hepatitis C virus evolution in brain. *J Infect Dis* 2008;197:597–607.
- [158] Wilkinson J, Radkowski M, Laskus T. Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells. *J Virol* 2009;83:1312–1319.
- [159] Poynard T, Cacoub P, Ratzu V, Myers RP, Dezailles MH, Mercadier A, et al. For the Multivirc Group. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2002;9:295–303.
- [160] Hassoun Z, Willems B, Deslauriers J, Nguyen BN, Huet PM. Assessment of fatigue in patients with chronic hepatitis C using the fatigue impact scale. *Dig Dis Sci* 2002;47:2674–2681.
- [161] Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002;35:433–439.
- [162] Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M, Hecker H, Schüler A, Ennen JC, et al. Hepatitis C virus infection affects the brain—evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol* 2004;41:845–851.
- [163] Tarter RE, Hegedus AM, Van Thiel DH, Edwards N, Schade RR. Neurobehavioral correlates of cholestatic and hepatocellular disease: differentiation according to disease specific characteristics and severity of the identified cerebral dysfunction. *Int J Neurosci* 1987;32:901–910.
- [164] Tarter RE, Hays AL, Carra J, Edwards KL, Van Thiel DH. Sjogren's syndrome. Its contribution to neuropsychiatric syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1989;34:9–12.
- [165] Newton JL, Hollingsworth KG, Taylor R, El-Sharkawy AM, Khan ZU, Pearce R, et al. Cognitive impairment in primary biliary cirrhosis: symptom impact and potential etiology. *Hepatology* 2008;48:541–549.
- [166] Jacoby A, Rannard A, Buck D, Bhala N, Newton JL, James OFW, et al. Development, validation and evaluation of the PBC-40, a disease specific health related quality of life measure for primary biliary cirrhosis. *Gut* 2005;54:1622–1629.
- [167] Newton JL, Bhala N, Burt J, Jones DEJ. Characterisation of the associations and impact of symptoms in primary biliary cirrhosis using a disease specific quality of life measure. *J Hepatol* 2006;44:776–782.
- [168] Newton JL, Gibson JG, Tomlinson M, Wilton K, Jones DEJ. Fatigue in primary biliary cirrhosis is associated with excessive daytime somnolence. *Hepatology* 2006;44:91–98.
- [169] Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet* 1974;2:81–84.