

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.06.003

轻微型老年肝性脑病患者血氨、脑血流动力学指标变化情况及对认知功能的影响*

秦军胜¹, 王洪亮²

1. 西安凤城医院消化内科, 陕西西安 710021; 2. 西安交通大学基础医学院, 陕西西安 710000

摘 要:目的 观察轻微型老年肝性脑病患者血氨、脑血流动力学指标及认知功能的变化情况, 分析血氨、脑血流动力学指标对认知功能的影响。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月西安凤城医院收治的 63 例轻微型老年肝性脑病患者作为肝性脑病组, 另选取同期 63 例健康人群作为对照组。对肝性脑病组和对照组进行血氨、肝功能指标、脑血流动力学指标检测及认知功能评估。分析对照组和肝性脑病组血氨、肝功能指标、脑血流动力学指标、认知功能评分的差异, 并分析血氨、脑血流动力学指标水平与认知功能评分之间的相关性。**结果** 肝性脑病组血氨、总胆红素、丙氨酸氨基转移酶、清蛋白水平均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 肝性脑病组脑主动脉收缩期峰值速度(VP)、脑主动脉舒张末期峰值速度(VD)、脑动脉搏动指数(PI)均低于对照组, 脑动脉阻力指数(RI)高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 肝性脑病组韦氏成人认知功能评测量表(WAIS)评分(包括语言认知、操作认知、智商体现及 WAIS 总评分)均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。血氨水平与 WAIS 评分呈负相关($r = -0.584, P < 0.05$); 脑血流动力学指标水平与 WAIS 评分均存在相关性, 其中 VP、VD、PI 水平与 WAIS 评分均呈正相关($r = 0.613, 0.743, 0.684, P < 0.05$), RI 水平与 WAIS 评分呈负相关($r = -0.826, P < 0.05$)。**结论** 轻微型老年肝性脑病患者存在血氨水平升高、脑血流速度减慢、脑血流阻力提升、认知功能障碍等, 且血氨水平异常、脑血流动力学指标水平异常与认知功能障碍之间均密切相关。

关键词:轻微型肝性脑病; 血氨; 老年; 脑血流动力学; 认知功能
中图法分类号:R747.9 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2022)06-0730-04

Changes of blood ammonia and cerebral hemodynamic indexes in elderly patients with mild hepatic encephalopathy and their effects on cognitive function*

QIN Junsheng¹, WANG Hongliang²

1. Department of Gastroenterology, Xi'an Fengcheng Hospital, Xi'an, Shaanxi 710021, China; 2. School of Basic Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710000, China

Abstract: Objective To observe the changes of blood ammonia, cerebral hemodynamic indexes and cognitive function in elderly patients with mild hepatic encephalopathy, and to analyze the effects of blood ammonia and cerebral hemodynamic indexes on cognitive function. **Methods** A total of 63 elderly patients with mild hepatic encephalopathy who were admitted to Xi'an Fengcheng Hospital from January 2017 to January 2019 were selected as the hepatic encephalopathy group. Another 63 healthy people were selected as the control group during the same period. Blood ammonia, liver function indexes, cerebral hemodynamic indexes and cognitive function evaluation were performed in the hepatic encephalopathy group and the control group. The differences of blood ammonia, liver function indexes, cerebral hemodynamic indexes and cognitive function score between the control group and hepatic encephalopathy group were analyzed, and the correlation between blood ammonia, cerebral hemodynamic indexes levels and cognitive function score was analyzed. **Results** The levels of blood ammonia, total bilirubin, alanine aminotransferase and albumin in the hepatic encephalopathy group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The cerebral aortic peak systolic velocity (VP), cerebral aortic peak end-diastolic velocity (VD), and cerebral artery pulsatility index (PI) in the hepatic encephalopathy group were lower than those in the control

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81871662)。
作者简介: 秦军胜, 男, 主治医师, 主要从事胃肠、肝、胆及胰腺疾病方面的研究。
本文引用格式: 秦军胜, 王洪亮. 轻微型老年肝性脑病患者血氨、脑血流动力学指标变化情况及对认知功能的影响[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(6): 730-733.

group, and the cerebral artery resistance index (RI) was higher than that in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) scores (including language cognition, operational cognition, IQ performance and WAIS total score) in the hepatic encephalopathy group were lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Blood ammonia level was negatively correlated with WAIS score ($r = -0.584, P < 0.05$). There were correlations between cerebral hemodynamic indexes levels and WAIS score, among which VP, VD, PI levels were positively correlated with WAIS score ($r = 0.613, 0.743, 0.684, P < 0.05$), and RI level was negatively correlated with WAIS score ($r = -0.826, P < 0.05$). **Conclusion** Elderly patients with mild hepatic encephalopathy have increased blood ammonia level, slowed cerebral blood flow, increased cerebral blood flow resistance, cognitive dysfunction, etc. And there are close correlations between abnormal blood ammonia level, abnormal cerebral hemodynamics indexes and cognitive dysfunction.

Key words: mild hepatic encephalopathy; blood ammonia; old age; cerebral hemodynamics; cognitive function

肝性脑病又称肝性昏迷,是以意识障碍为主的中枢神经功能紊乱性疾病,急性肝性脑病多因急性肝衰竭后肝脏的解毒功能发生严重障碍所致,而慢性肝性脑病多见于慢性肝衰竭门体分流术后,来自肠道的有害物质,如氨、硫醇、胺、芳香族氨基酸等直接进入体循环至脑部而发病^[1]。按照国际肝性脑病和氨代谢协会分级标准,肝性脑病又分为隐匿性肝性脑病(又称轻微型肝性脑病)和显性肝性脑病。有资料显示,慢性肝病患者轻微型肝性脑病发生率超过 50%,且半数以上被确诊为轻微型肝性脑病的患者在 2 年内可发展为显性肝性脑病^[2]。显性肝性脑病患者具有明显的临床特征,如血氨水平异常升高、肝代谢指标紊乱、脑血流动力学异常、认知功能障碍等^[3]。轻微型肝性脑病缺乏明显的临床症状,文献^[4-5]对于轻微型肝性脑病是否存在血氨水平升高、脑血流动力学和认知功能障碍的报道结果不一,这给轻微型肝性脑病的临床诊断与防治带来了影响。本研究对轻微型老年肝性脑病患者血氨、脑血流动力学指标变化情况进行研究,并分析其对认知功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究方案经西安凤城医院伦理委员会批准同意,选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月西安凤城医院收治的 63 例轻微型老年肝性脑病患者作为肝性脑病组。纳入标准:(1)所选病例符合《中国肝性脑病诊治共识意见》^[6]的肝性脑病诊断标准,且符合国际肝性脑病和氨代谢协会 SONIC 分级标准中的轻微型肝性脑病分级标准;(2)老年人(年龄 63~80 岁);(3)资料齐全,签署知情同意书,同时了解临床实验方案。排除标准:(1)中毒性脑疾病、代谢性脑疾病、暴力性颅内损伤病例;(2)合并血液系统、消化系统疾病的病例;(3)中枢神经系统疾病、服用精神神经药物的病例;(4)临床依从性差,参与性差的病例。另选取同期 63 例健康人作为对照组。肝性脑病组男 32

例,女 31 例;年龄 63~80 岁,平均(69.3±5.4)岁;基础疾病分布:肝衰竭 25 例,肝硬化 28 例,经颈静脉肝内门体分流术 10 例。对照组男 33 例,女 30 例;年龄 64~80 岁,平均(69.6±5.3)岁。对照组和肝性脑病组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 对肝性脑病组和对照组进行血氨、肝功能指标、脑血流动力学指标检测及认知功能评估,并分析血氨、脑血流动力学指标与认知功能评分之间的相关性。(1)血清指标,包括血氨及肝功能指标,其中肝功能指标包括总胆红素(TBIL)、清蛋白(ALB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT),采集所有研究对象外周静脉血 2 mL,离心处理得到血清后,采用全自动生化分析仪及其配套试剂采用酶联免疫吸附试验检测。(2)脑血流动力学指标,包括脑主动脉收缩期峰值速度(VP)、脑主动脉舒张末期峰值速度(VD)、脑动脉搏动指数(PI)、脑动脉阻力指数(RI),采用经颅多普勒超声检查。(3)认知功能评估,采用韦氏成人认知功能评测量表(WAIS)进行测定,记录语言认知、操作认知、智商体现 3 个维度的测评得分及 WAIS 总评分。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。采用 Spearman 相关分析血氨、脑血流动力学指标水平与认知功能评分之间的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血氨及肝功能指标水平比较 肝性脑病组血氨、TBIL、ALT、ALB 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组脑血流动力学指标水平比较 肝性脑病组 VP、VD、PI 水平均低于对照组,而 RI 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组 WAIS 评分比较 肝性脑病组 WAIS 评分

(包括语言认知、操作认知、智商体现及 WAIS 总评分)均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 两组血氨及肝功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	血氨($\mu\text{mol/L}$)	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	ALT(g/L)	ALB(g/L)
对照组	63	59.66 $\pm$ 7.64	36.15 $\pm$ 3.19	20.31 $\pm$ 2.16	29.59 $\pm$ 2.74
肝性脑病组	63	68.84 $\pm$ 8.41	42.66 $\pm$ 3.67	28.32 $\pm$ 2.86	36.71 $\pm$ 3.08
<i>t</i>		6.413	10.626	17.739	13.709
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 两组血流动力学指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	VP(cm/s)	VD(cm/s)	PI	RI
对照组	63	89.43 $\pm$ 11.10	43.18 $\pm$ 3.63	0.94 $\pm$ 0.23	0.52 $\pm$ 0.13
肝性脑病组	63	76.58 $\pm$ 9.63	38.59 $\pm$ 3.08	0.71 $\pm$ 0.16	0.76 $\pm$ 0.24
<i>t</i>		6.941	7.653	6.516	6.979
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 两组 WAIS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	语言认知	操作认知	智商体现	WAIS 总评分
对照组	63	117.15 $\pm$ 10.74	107.16 $\pm$ 9.24	103.14 $\pm$ 10.05	310.84 $\pm$ 31.51
肝性脑病组	63	85.42 $\pm$ 8.56	83.47 $\pm$ 7.09	87.67 $\pm$ 8.02	249.33 $\pm$ 19.67
<i>t</i>		18.338	16.145	9.550	13.144
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 血氨、脑血流动力学指标水平与 WAIS 评分的相关性分析 Spearman 相关分析结果显示,血氨水平与 WAIS 评分呈负相关($r=-0.584, P<0.05$);脑血流动力学指标水平与 WAIS 评分均存在相关性,VP、VD、PI 水平与 WAIS 评分均呈正相关($r=0.613、0.743、0.684, P<0.05$),RI 水平与 WAIS 评分呈负相关($r=-0.826, P<0.05$)。

3 讨 论

迄今为止,肝性脑病的发生机制并未完全阐明,但已经被证实是多种因素共同作用的结果,如代谢功能紊乱和神经毒素积累的共同作用,其中血氨水平异常升高是其主要发病机制之一^[7]。病情严重的肝脏疾病患者其肝功能障碍会导致肝脏代谢物转化和清除的毒素物质减少,可使血氨过度产生而不能排出,而血氨对神经组织具有很强的毒性。有研究显示,氨可通过血脑屏障进入脑组织,脑中唯一能够代谢氨的星形胶质细胞分泌减少,从而产生脑神经氨毒作用损伤,对肝脏疾病患者认知功能产生影响^[8]。另外,门静脉高压是肝病患者的常见症状,其可导致颈静脉、门静脉内径增宽,从而使大脑动脉血流速度降低和血流量增大,对大脑血流动力学产生影响,如血流量增大可导致过多血流未经肝脏解毒而直接循环进入大

脑,导致血氨过多进入大脑,引起肝性脑病^[9]。从目前临床研究来看,血氨、肝功能指标、脑血流动力学指标水平异常是肝性脑病病理发展中的重要因素,而神经功能障碍、认知功能障碍等则是其主要临床表现。

肝性脑病作为一种以肝代谢功能异常(紊乱)为病理基础的疾病,其发生和发展经历了一个复杂的病理变化过程,必然经历一个病情由轻到重的过程。在国际肝性脑病和氨代谢协会的肝性脑病分级标准制定前,临床并未对轻微型肝性脑病引起足够重视,对轻微型肝性脑病患者血氨、脑血流动力学指标的异常表现临床仍然缺乏足够的了解。本研究中肝性脑病组血氨、TBIL、ALT、ALB 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);肝性脑病组 VP、VD、PI 水平均低于对照组,而 RI 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。由此提示,轻微型老年肝性脑病亦可存在血氨水平升高、脑血流速度减慢、脑血流阻力提升等。认知能力是基于大脑皮层正常功能上获取知识的过程或心理活动,任何因素包括血氨、脑血流动力学指标水平异常等所引起的大脑功能障碍或大脑结构异常均可导致认知功能障碍^[10]。有研究显示,认知功能下降是轻微型老年肝性脑病常见临床显性表现,其可能与大脑中血氨-谷氨酸-一氧化氮途

径所致神经功能缺损有关^[11]。临床研究和动物实验已证实,改善血氨水平可有效改善肝性脑病大鼠认知功能下降情况^[12-13]。有研究证实,轻微型老年肝性脑患者血氨水平升高可改变多种大脑皮质层蛋白表达,如大脑中突触蛋白异常会导致记忆力下降^[14]。同时,血流动力学指标改变也导致大脑皮层线粒体功能障碍和能量损失,尤其是门静脉血流动力学状态的不稳定性,可导致脑水肿和颅内环境失衡,导致水、电解质代谢紊乱,影响脑组织血氨清除能力^[15]。本研究发现,血氨水平与 WAIS 评分呈负相关($P<0.05$),脑血流动力学指标(VP、VD、PI)水平与 WAIS 评分均呈正相关($P<0.05$),RI 水平与 WAIS 评分呈负相关($P<0.05$),由此表明,轻微型老年肝性脑病人群的认知功能障碍与血氨水平升高、脑血流速度减慢、脑血流阻力增大等密切相关,这不仅可以解释轻微型老年肝性脑病存在认知功能障碍的原因,也可对轻微型老年肝性脑病的临床治疗起指导作用。

综上所述,轻微型老年肝性脑病存在血氨水平升高、脑血流速度减慢、脑血流阻力提升、认知功能障碍等,且血氨、脑血流动力学指标水平异常与认知功能障碍之间均密切相关,对轻微型老年肝性脑病的临床防治起指导作用。

参考文献

[1] 万敏婕,高普均.肝硬化患者的肌肉改变与轻微和显性肝性脑病相关[J].临床肝胆病杂志,2019,35(7):1513-1514.

[2] 覃秀容,陈月桥,石清兰,等.轻微肝性脑病的中西医研究进展[J].中医药导报,2020,26(12):152-156.

[3] 罗莎,周治明,郭大静,等.轻微型肝性脑病患者静息态下双侧楔前叶与全脑其他区域功能连接变化[J].中国医学影像技术,2019,35(3):321-325.

[4] 程媛,叶永安.肝硬化轻微型肝性脑病纳入与排除标准制定之我见[J].肝脏,2019,24(6):711-712.

[5] 姜婷婷,杨志云,江宇泳,等.轻微型肝性脑病的发病危险因素及中医证型分布规律[J].北京中医药,2019,38(3):211-215.

[6] 中华医学会消化病学分会,中华医学会肝病学分会.中国肝性脑病诊治共识意见[J].中国医学前沿杂志,2014,6(2):81-93.

[7] 马玉珍,毛德文,陈月桥,等.轻微型肝性脑病发病机制的研究进展[J].大众科技,2019,21(4):72-74.

[8] 王磊.益生菌治疗慢性乙型肝炎肝硬化亚临床肝性脑病患者的临床疗效及对血氨和肠道菌群的影响[J].检验医学与临床,2019,16(9):1211-1214.

[9] 尹智,朱勇,张中伟,等.超声检测 ICU 肝性脑病患者门静脉血流动力学的临床价值[J].西部医学,2017,29(8):1137-1140.

[10] 袁洁,蔡时青.衰老过程中行为和认知功能退化的调控机制研究[J].遗传,2021,14(6):14-16.

[11] LABENZ C R, TOENGES G T, SCHATTENBERG J M, et al. Clinical predictors for poor quality of life in patients with covert hepatic encephalopathy[J]. J Clin Gastroenterol, 2019, 53(7):1081-1091.

[12] 王林昌.大黄煎剂保留灌肠对轻微型肝性脑病患者内毒素、血氨水平的影响[J].中医临床研究,2017,9(7):21-23.

[13] ALTAEE A M, KHNEIZER G W, MOHAMMED K H, et al. Alarming trends in hepatic encephalopathy in the USA[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2019, 31(9):549-561.

[14] MANGAS L B, ALBA G R, LEONE P S, et al. Selective improvement by rifaximin of changes in the immunophenotype in patients who improve minimal hepatic encephalopathy[J]. J Transl Med, 2019, 17(1):1789-1794.

[15] 周雨晴.肝硬化合并肝性脑病患者的脑血流动力学及认知功能研究[D].苏州:苏州大学,2017.

(收稿日期:2021-06-30 修回日期:2021-10-25)

(上接第 729 页)

[14] 张永敏.血清 sST2、IL-33 水平在 CRF 患者心功能不全诊断中的临床价值[J].承德医学院学报,2019,147(6):63-65.

[15] SOYFOO M S, NICAISE C. Pathophysiologic role of Interleukin-33/ST2 in Sjögren's syndrome[J]. Autoimmun Rev, 2021, 20(3):102756.

[16] CHANDRASEKHAR J L, COX K M, WILLIAM L M, et al. Cutaneous exposure to clinically relevant lone star ticks promotes IgE production and hypersensitivity through CD4⁺ T cell-and MyD88-dependent pathways in mice[J]. J Immunol, 2019, 203(4):813-824.

[17] CHATZILEONTIADOU D S, SLOANE H, NGUYEN A T, et al. The many faces of CD4 T cells; immunological

and structural characteristics[J]. Int J Mol Sci, 2020, 22(1):73-76.

[18] LU H X, WU Y, SHAO X Y, et al. ANG II facilitated CD11b+Ly6Chi cells reprogramming into M1-like macrophage through Erk1/2 or p38-Stat3 pathway and involved in EAM[J]. J Leukoc Biol, 2018, 103(4):719-730.

[19] SUN J F, JIA H W, BAO X Q, et al. Tumor exosome promotes Th17 cell differentiation by transmitting the lncRNA CRNDE-h in colorectal cancer[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(1):123-129.

(收稿日期:2021-07-14 修回日期:2021-10-29)