

DOI: 10. 13288/j. 11-2166/r. 2023. 05. 011

基于 Stroop 测试探讨益气养阴解毒化瘀方加减联合西药治疗轻微型肝性脑病的临床疗效

姜婷婷, 杨志云, 王宪波, 王融冰, 杨玉英, 刘晓利, 江宇泳✉

首都医科大学附属北京地坛医院, 北京市朝阳区京顺东街 8 号, 100015

[摘要] **目的** 评价益气养阴解毒化瘀方加减联合西药治疗轻微型肝性脑病的临床疗效及安全性。**方法** 纳入经 Stroop 测试诊断为轻微型肝性脑病患者 100 例, 采用随机对照试验方法, 以 1:1 比例分为益气养阴解毒化瘀方加减联合西医治疗组 (中西医结合治疗组) 和西医治疗组进行治疗, 记录两种疗法对轻微型肝性脑病患者治疗前及治疗 4 周后的 Stroop 测试时间 (包括总关闭阶段时间、正确完成关闭阶段的次数、总开放阶段时间、正确完成开放阶段的次数、总开放阶段时间+总关闭阶段时间) 和中医证候积分, 并评价疗效; 分别于治疗前及治疗 1、2、4 周后记录患者终末期肝病模型 (MELD) 评分, 并检测肝功能 [包括血氨 (BA)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、白蛋白 (ALB)、血清总胆红素 (TBiL)]、凝血功能 [包括凝血酶原活动度 (PTA)、国际标准化比值 (INR)] 及粒淋比 (NLR), 并观察患者生命体征, 检测血常规及电解质肾功能, 记录不良事件。**结果** 治疗后, 中西医结合治疗组 Stroop 测试结果的总关闭阶段时间 [97.01(85.61, 110.98)s]、总开放阶段时间 [106.47(93.82, 125.89)s]、总开放阶段时间+总关闭阶段时间 [201.63(180.72, 231.34)s] 较本组治疗前缩短, 且分别较西医治疗组的 109.53(97.56, 140.37)s、127.46(106.66, 148.02)s、234.40(212.19, 283.68)s 缩短更明显 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。中西医结合治疗组有效率 94%, 优于西医治疗组的 72% ($P<0.01$)。中西医结合治疗组治疗 1、2、4 周后 ALT、AST、TBiL、BA、INR、NLR、MELD 评分及中医证候积分逐渐下降, ALB、PTA 上升, 且除 ALT 外, 其余指标改善均优于西医治疗组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。中西医结合治疗组 1 例患者在治疗 2 周后出现腹泻, 调整方药后好转。**结论** 益气养阴解毒化瘀方加减联合西药治疗轻微型肝性脑病能改善患者认知能力, 提高治疗有效率, 且安全性好。

[关键词] 轻微型肝性脑病; 肝硬化; Stroop 测试; 益气养阴解毒化瘀方; 随机对照试验

轻微型肝性脑病 (minimal hepatic encephalopathy, MHE) 是肝性脑病的早期阶段, 与肝硬化进展和不良预后密切相关^[1], 如果未经有效治疗可能会逐渐进展为显性肝性脑病。显性肝性脑病一旦发生则预后不良, 一年生存率约为 50%, 三年生存率接近 25%, 严重影响患者的生存质量, 甚至危及生命^[2], 因此早期诊断、早期治疗 MHE 对预防显性肝性脑病的发生和肝硬化进展具有重要意义。

MHE 起病隐匿, 其认知情况只有经过精密的神经智能测试才能进行筛查诊断和评估, 目前诊断 MHE 最常用方法是传统的纸笔肝性脑病心理测量评分 (PHES 测试), 然而由于其耗时长、操作不方便, 在临床上应用并不广泛^[3]。Stroop 测试是美国心理学家 John Riddly Stroop 教授提出的一种筛查早期意识障碍患者的测试方法^[4], 近些年 Stroop 测试被大规模多中心的临床试验用于验证诊断轻微型肝性脑病, 结果显示其具有很好的区分度和辨识度, 且操作简便快捷^[5]。肝性脑病诊疗指南^[6-7]也肯定了 Stroop 测试对于 MHE 的诊断价值。近年来开展的中医药治疗 MHE 的临床研究^[8-10]为中医药治疗

基金项目: 国家科技重大专项“十三五”课题 (2018ZX10725505-001); 首都卫生科研发展专项基金 (2020-2-2172); 北京市属医院科研培育计划项目 (PZ2020030); 全国名老中医药专家王融冰传承工作室建设项目 (201612)

✉ 通讯作者: jyuy11@126.com

MHE 的有效性提供了一定的临床证据支持,但以 Stroop 测试作为诊断及评估标准的中医随机对照试验目前仍开展得较少。

前期研究^[11-12]显示,气阴两虚血瘀证为 MHE 最重要的中医证候类型。益气养阴解毒化瘀方是我们经过反复地辨证施治和多年的临床实践总结出来的治疗 MHE 的经验方剂,可以有效地配合西药治疗提高临床疗效。本随机对照研究旨在通过 Stroop 测试验证益气养阴解毒化瘀方治疗 MHE 的临床疗效。本研究方案经首都医科大学附属北京地坛医院伦理委员会审核和批准,伦理批件号:京地伦科字(2020)第(037)-02 号,并已于世界卫生组织中国临床试验注册中心注册(ChiCTR2100055086)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

肝硬化诊断标准参照中华医学会肝病学分会《肝硬化诊治指南》^[13]。

Stroop 测试诊断 MHE 的标准参照中华医学会肝病学分会肝硬化肝性脑病诊治指南^[6]及美国 and 欧洲肝病学会指南^[7], Stroop 测试灵敏度及特异度已在北京、上海两个中心得到验证, Stroop APP 测试方法^[14]:分关闭阶段和开放阶段,开始前均需 2 次模拟测试进行练习。1) 关闭阶段测试:1 个#号每次以红、绿或者蓝中任一种颜色出现,嘱患者快速按下屏幕底部对应的颜色按键;每次显示按键均随机排列。每轮按键共 10 次,如按错颜色,则需重新做一次;总共需要正确完成 5 轮,系统会自动记录下来测试总时间和所犯错误的总次数。2) 开放阶段测试:单词字体的颜色与字体的含义不一致,需要患者按下正确颜色的按键,开始后总共需正确完成 5 轮。结束后测试软件会自动记录所有测试的时间及完成这个测试的总次数。Stroop 试验测试最终结果:1) 总关闭阶段时间:完成 5 轮关闭阶段所需的时间;2) 正确完成关闭阶段 5 轮所需要的次数;3) 总开放阶段时间:完成 5 轮开放阶段所需的时间;4) 正确完成开放阶段 5 轮所需要的次数;5) 总开放阶段时间+总关闭阶段时间。Stroop 测试(总开放阶段时间+总关闭阶段时间) > 186.63 s 可诊断为 MHE^[15]。

1.2 纳入标准

1) 符合肝硬化诊断标准并经 Stroop 测试诊断为 MHE 者;2) 年龄 > 18 岁;3) 患者知情同意并签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 既往有精神异常如严重焦虑、抑郁等,或神经系统异常如脑中风后遗症、帕金森病等;2) 近 1 个月内使用麻醉剂、镇静剂或中枢神经系统抑制类药物,以及其他治疗肝性脑病药物(如降血氨药或支链氨基酸等);3) 病理性反应迟钝的患者(如贫血,血红蛋白低于 90 g/L;水电解质酸碱失衡;体温超过 37.5℃);4) 近 2 周内上有消化道出血;5) 由于文化程度和视力(红绿色盲)等原因不能进行心理智能测试;6) 合并严重的心肺疾病、脑血管意外和严重糖尿病并发症;7) 酒精性肝硬化及近 3 个月内有大量饮酒史(酒精 > 50 g/天);8) 妊娠或哺乳期妇女。

1.4 脱落标准

1) 纳入对象自行退出或撤销知情同意;2) 失访者;3) 对本方已知药物发生过敏反应及严重并发症者;4) 拒绝接受继续治疗者。

1.5 剔除标准

1) 误纳入者;2) 拒绝服用中药者;3) 无任何检测记录者。剔除病例应记录原因,不作疗效统计分析。

1.6 研究对象

本研究采用随机对照试验设计,所有入选病例均来源于 2020 年 1 月至 2021 年 12 月北京地坛医院病房。根据既往文献报道^[16],中西医结合治疗 MHE 的临床有效率为 90%,西医治疗组的临床有效率为 66.7%,将其代入样本量计算公式^[17]计算得出每组样本量为 46 例。考虑 10% 的脱落剔除率,本研究最终确定入组样本量 100 例,即中西医结合治疗组和西医治疗组各 50 例。应用 SPSS 23.0 统计软件生成随机数字表,由专人分别打印后封存于不透光的密封信封内,待患者完成入组筛选后,按照先后顺序拆开信封确定入组对象的组别,一旦确定组别则不得更改。

2 方法

2.1 治疗方法

所有患者均按照中华医学会肝病学分会《肝硬化诊治指南》^[13]进行治疗。西医治疗组:1) 病因治疗:乙型肝炎或丙型肝炎等病毒性肝炎患者给予抗病毒治疗;2) 对症治疗:嘱患者低蛋白饮食,予复方甘草酸苷、复合辅酶、多烯磷脂酰胆碱等保肝抗炎等治疗;3) 乳果糖联合益生菌治疗。

中西医结合治疗组在西医治疗组基础上口服益

气养阴解毒化瘀方, 组成: 沙参 15 g, 麦冬 15 g, 大黄 15 g, 厚朴 15 g, 枳实 15 g, 赤芍 15 g, 石菖蒲 15 g。随症加减: 黄疸持续不退者, 加金钱草 30 g、茵陈 30 g; 有腹水者, 加白茅根 30 g、大腹皮 15 g; 大便秘结不通或血氨升高者, 可用灌肠方(大黄 60 g、乌梅 30 g)灌肠; 脘腹胀满者, 加全瓜蒌 30 g、莱菔子 15 g。每次 150 ml, 每日两次口服。两组均连续治疗 4 周。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 主要观察指标 治疗前及治疗 4 周后分别记录 Stroop 测试结果: 1) 总关闭阶段时间; 2) 正确完成关闭阶段的次数; 3) 总开放阶段时间; 4) 正确完成开放阶段的次数; 5) 总开放阶段时间+总关闭阶段时间。

2.2.2 次要观察指标 治疗前及治疗 4 周后分别记录中医证候积分^[18]。治疗前及治疗 1、2、4 周后分别记录终末期肝病模型(MELD)评分^[19], 并检测肝功能[包括血氨(BA)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB)、血清总胆红素(TBil)]、凝血功能[包括凝血酶原活动度(PTA)、国际标准化比值(INR)]及粒淋比(NLR)。

2.2.3 安全性评价指标 1) 生命体征: 体温、呼吸、脉搏、血压, 每天监测 1 次并做好记录; 2) 血常规及电解质肾功能: 包括白细胞(WBC)、血色素(HGB)、血小板(PLT)、血清钾(K)、血清钠(Na)、血肌酐(Cr), 分别于基线及治疗 1 周、2 周、4 周后检查结果进行统计分析; 3) 不良事件发生率: 分别统计治疗 1、2、4 周的不良事件发生率。

2.3 疗效评价标准

参照《肝硬化肝性脑病诊疗指南》^[20]制定。显效: 患者智力检测结果恢复正常(Stroop 测试总开放阶段时间+总关闭阶段时间 <186.63 s); 有效: 患者智力检测结果好转(Stroop 测试总开放阶段时间+总关闭阶段时间 >186.63 s, 且与治疗前相比缩短 20 s 以上); 无效: 患者智力检测结果无变化或恶化(与治疗前相比, Stroop 测试总开放阶段时间+总关闭阶段时间未变化或延长)。有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

2.4 统计学方法

采用意向性分析方法(intend-to-treat, ITT), 同时记录并统计合格病例和脱落病例。脱落病例应详细记录脱落原因, 并将其最后一次检测结果转为

最终结果进行统计分析。统计分析采用 SPSS 23.0 进行计算, 服从正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 两组间比较采用 t 检验; 非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 采用秩和检验进行组间比较。计数资料采用百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。均采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者基线资料比较

2020 年 1 月至 2021 年 12 月期间于首都医科大学附属北京地坛医院应用 Stroop 测试筛查住院肝硬化患者, 最终纳入诊断为 MHE 者 100 例, 分为中西医结合治疗组和西医治疗组各 50 例, 其中脱落 5 例, 中西医结合治疗组 3 例患者第 4 周末按照要求完成复诊; 西医治疗组 2 例患者第 4 周末按要求完成随访。脱落病例均采用了 ITT 分析方法。

表 1 示, 中西医结合治疗组与西医治疗组患者在性别、年龄、受教育程度、肝肾功能、凝血功能以及病情程度等方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

3.2 两组患者治疗前及治疗 4 周后 Stroop 测试结果比较

表 2 示, 治疗前两组患者 Stroop 测试结果比较差异无统计学意义($P>0.05$)。中西医结合治疗组治疗 4 周后 Stroop 测试总关闭阶段时间、总开放阶段时间、总开放阶段时间+总关闭阶段时间较治疗前显著下降($P<0.01$), 正确完成开放阶段的次数也显著下降($P<0.05$); 西医治疗组治疗 4 周后时总关闭阶段时间、总开放阶段时间、总开放阶段时间+总关闭阶段时间和正确完成开放阶段的次数较治疗前也明显下降($P<0.05$)。中西医结合治疗组治疗 4 周后时总关闭阶段时间、总开放阶段时间、总开放阶段时间+总关闭阶段时间结果较西医治疗组明显缩短($P<0.01$)。

3.3 两组患者治疗 4 周后有效率比较

中西医结合组治疗 4 周后时患者显效 27 例, 有效 20 例, 有效率为 94%; 西医治疗组患者显效 10 例, 有效 26 例, 有效率为 72%。两组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。

3.4 两组患者治疗前后不同时间肝功能指标比较

表 3 示, 治疗 4 周后中西医结合治疗组的 ALT、AST 出现明显下降($P<0.01$), 与西医治疗组相比, 中西医结合治疗组的 AST 在治疗 4 周后明显下

表 1 两组轻微型肝性脑病患者基线资料比较

Table 1 Comparison of Baseline Data of Patients with Mild Hepatic Encephalopathy between Two Groups				
项目	中西医结合治疗组（50 例）	西医治疗组（50 例）	z/t 值	P 值
性别（男/女）/例	36/14	37/13	0.051	0.822
年龄/岁， $\bar{x}\pm s$	59.1 $\pm$ 10.4	56.9 $\pm$ 9.9	-1.090	0.278
受教育程度/年， $M(P_{25}, P_{75})$	9（6, 12）	9（6, 12）	-0.112	0.911
肝硬化病因/例（%）			0.023	0.879
乙型肝炎	40（80）	40（80）		
丙型肝炎	7（14）	6（12）		
自免	2（4）	3（6）		
其他	1（2）	1（2）		
Child-Pugh 分级 ^[21] /例（%）			0.298	0.861
A	18（36）	19（38）		
B	23（46）	24（48）		
C	9（18）	7（14）		
色素/g·L ⁻¹ ， $\bar{x}\pm s$	111.1 $\pm$ 25.0	115.1 $\pm$ 29.2	-0.750	0.455
凝血酶原活动度/%， $\bar{x}\pm s$	58.4 $\pm$ 15.6	60.9 $\pm$ 15.3	-0.795	0.429
血清钾/umol·L ⁻¹ ， $\bar{x}\pm s$	3.78 $\pm$ 0.42	3.86 $\pm$ 0.43	-0.948	0.345
白蛋白/g·L ⁻¹ ， $M(P_{25}, P_{75})$	35.1（32.6, 37.5）	33.8（29.3, 38.7）	-0.962	0.336
门冬氨酸氨基转移酶/U·L ⁻¹ ， $M(P_{25}, P_{75})$	48.1（26.0, 77.7）	43.9（29.3, 74.6）	-0.003	0.997
丙氨酸氨基转移酶/U·L ⁻¹ ， $M(P_{25}, P_{75})$	36.8（18.2, 68.1）	28.0（19.9, 53.0）	-0.755	0.450
总胆红素/umol·L ⁻¹ ， $M(P_{25}, P_{75})$	37.7（18.3, 79.1）	37.9（28.7, 51.3）	-0.610	0.542
白细胞计数/ $\times 10^9\cdot L^{-1}$ ， $M(P_{25}, P_{75})$	4.0（2.7, 5.3）	4.2（2.5, 5.7）	-0.396	0.692
血小板计数/ $\times 10^9\cdot L^{-1}$ ， $M(P_{25}, P_{75})$	65.5（46.5, 128.8）	76.5（45.5, 120.5）	-0.259	0.796
国际标准化比值/ $M(P_{25}, P_{75})$	1.44（1.29, 1.73）	1.38（1.25, 1.66）	-0.903	0.366
血清钠/umol·L ⁻¹ ， $M(P_{25}, P_{75})$	140.1（137.3, 141.7）	139.9（137.3, 141.5）	-0.390	0.697
肌酐/umol·L ⁻¹ ， $M(P_{25}, P_{75})$	69.9（58.8, 77.8）	69.0（57.7, 79.2）	-0.224	0.823
血氨/umol·L ⁻¹ ， $M(P_{25}, P_{75})$	40.0（33.0, 45.3）	36.0（29.8, 42.0）	-1.535	0.125
粒淋比/ $M(P_{25}, P_{75})$	3.0（2.0, 4.7）	3.2（1.9, 5.8）	-0.617	0.537
MELD 评分/分， $M(P_{25}, P_{75})$	14.0（10.0, 19.0）	13.0（11.0, 17.0）	-0.124	0.901

注：MELD，终末期肝病模型。

表 2 两组轻微型肝性脑病患者治疗前及治疗 4 周后 Stroop 测试结果比较

Table 2 Comparison of Stroop Test Results of Patients with Mild Hepatic Encephalopathy before and After 4-week Treatment between the Two Groups							
							$[M(P_{25}, P_{75})]$
组别	时间	例数	总关闭阶段时间/s	总开放阶段时间/s	总开放阶段时间+总关闭阶段时间/s	正确完成关闭阶段次数	正确完成开放阶段次数
中西医结合治疗组	治疗前	50	116.08(105.61,136.52)	126.41(114.25,157.25)	243.18(219.73,290.28)	6(5,7)	7(5,9)
	治疗 4 周	47	97.01(85.61,110.98) ^{a)c)}	106.47(93.82,125.89) ^{a)c)}	201.63(180.72,231.34) ^{a)c)}	5(5,6)	6(5,7) ^{b)}
西医治疗组	治疗前	50	124.03(102.69,156.28)	138.20(113.56,173.31)	267.20(215.37,321.03)	6(5,7)	7(5,7)
	治疗 4 周	48	109.53(97.56,140.37) ^{b)}	127.46(106.66,148.02) ^{b)}	234.40(212.19,283.68) ^{b)}	5(5,6)	6(5,6) ^{b)}

注：a) 与本组治疗前比较， $P<0.01$ ；b) 与本组治疗前比较， $P<0.05$ ；c) 与西医治疗组同一时间比较， $P<0.01$ 。

降 ($P<0.05$)。中西医结合治疗组在治疗 1 周后开始出现 TBI_L 水平下降 ($P<0.05$)，治疗 4 周后下降明显 ($P<0.01$)。与西医治疗组相比，中西医结合治疗组在治疗 2 周后 TBI_L 开始明显下降 ($P<0.05$)，在治疗 4 周后下降更明显 ($P<0.01$)。中西医结合治疗组在治疗 4 周后 ALB 水平明显上升 ($P<0.05$)，治疗 2 周后 ALB 水平明显高于西医治

疗组 ($P<0.01$)。两组治疗 1、2、4 周后 BA 水平与治疗前比较均明显下降 ($P<0.01$)，中西医结合治疗组在治疗 4 周后 BA 水平明显低于西医治疗组 ($P<0.01$)。

3.5 两组患者治疗前后不同时间凝血功能指标比较

表 4 示，中西医结合治疗组在治疗 1 周后 PTA 开始升高 ($P<0.05$)，治疗 2 周后显著上升 ($P<$

表3 两组轻微型肝性脑病患者治疗前后肝功能指标的比较

Table 3 Comparison of Liver Function Indicators between Groups of Patients

with Mild Hepatic Encephalopathy before and after Treatment

[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	时间	例数	丙氨酸氨基 转移酶/ $U \cdot L^{-1}$	门冬氨酸氨基 转移酶/ $U \cdot L^{-1}$	总胆红素/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	白蛋白/ $g \cdot L^{-1}$	血氨/ $\mu mol \cdot L^{-1}$
中西医结合 治疗组	治疗前	50	36.8(18.2,68.1)	48.1(26.0,77.7)	37.7(18.3,79.1)	35.1(32.6,37.5)	40.0(33.0,45.3)
	治疗1周	50	29.3(15.5,49.0)	38.8(20.9,53.2) ^{a)}	27.0(14.3,49.7) ^{a)}	34.5(32.5,37.4)	31.5(26.8,37.0) ^{b)}
	治疗2周	50	28.6(16.1,37.4) ^{a)}	33.5(20.4,50.0) ^{a)}	24.1(13.8,44.5) ^{a)c)}	36.2(33.2,37.6) ^{d)}	27.0(21.0,31.3) ^{b)}
	治疗4周	47	21.5(15.8,30.8) ^{b)}	30.0(23.2,41.7) ^{b)c)}	19.4(11.9,31.1) ^{b)d)}	37.6(34.5,40.1) ^{a)d)}	20.0(16.8,23.3) ^{b)d)}
西医治疗组	治疗前	50	28.0(19.9,53.0)	43.9(29.3,74.6)	37.9(28.7,51.3)	33.8(29.3,38.7)	36.0(29.8,42.0)
	治疗1周	50	23.0(15.6,38.7)	38.4(26.2,61.3)	34.4(24.4,55.0)	32.7(30.3,36.8)	29.5(25.8,33.0) ^{b)}
	治疗2周	50	23.3(14.2,38.5)	36.4(25.7,53.7)	36.4(24.9,50.4)	33.8(30.3,36.5)	26.5(23.0,34.0) ^{b)}
	治疗4周	48	25.8(17.0,37.1)	35.7(27.8,52.2)	34.5(19.8,53.8)	33.3(30.1,36.0)	27.0(20.0,32.0) ^{b)}

注：a) 与本组治疗前比较， $P < 0.05$ ；b) 与本组治疗前比较， $P < 0.01$ ；c) 与西医治疗组同一时间比较， $P < 0.05$ ；d) 与西医治疗组同一时间比较， $P < 0.01$ 。

表4 两组轻微型肝性脑病患者治疗前后不同时间凝血功能指标比较

Table 4 Comparison of Coagulation Function Indicators Measured at Different Timepoints before and after Treatment

in Two Groups of Patients with Mild Hepatic Encephalopathy

组别	时间	例数	凝血酶原活动度/%， $\bar{x} \pm s$	国际标准化比值/ $M(P_{25}, P_{75})$
中西医结合治疗组	治疗前	50	58.4±15.6	1.44 (1.29, 1.73)
	治疗1周	50	65.3±15.5 ^{a)}	1.35 (1.19, 1.52) ^{a)}
	治疗2周	50	66.8±14.7 ^{b)c)}	1.32 (1.19, 1.42) ^{a)}
	治疗4周	47	72.1±13.8 ^{b)d)}	1.26 (1.12, 1.38) ^{b)d)}
西医治疗组	治疗前	50	60.9±15.3	1.38 (1.25, 1.66)
	治疗1周	50	61.1±13.9	1.37 (1.26, 1.57)
	治疗2周	50	60.9±14.7	1.38 (1.26, 1.56)
	治疗4周	48	63.2±12.7	1.33 (1.26, 1.63)

注：a) 与本组治疗前比较， $P < 0.05$ ；b) 与本组治疗前比较， $P < 0.01$ ；c) 与西医治疗组同一时间比较， $P < 0.05$ ；d) 与西医治疗组同一时间比较， $P < 0.01$ 。

0.01)，而INR在治疗1周后开始下降 ($P < 0.05$)，治疗4周后降低更明显 ($P < 0.01$)；与西医治疗组相比，中西医结合治疗组PTA在治疗2、4周后明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)，INR在治疗4周后明显降低 ($P < 0.01$)。

3.6 两组患者治疗前后不同时间 MELD 评分及 NLR 比较

表5示，中西医结合治疗组治疗1周后MELD评分及NLR下降 ($P < 0.05$)，其中NLR在治疗2周后下降显著 ($P < 0.01$)，而MELD评分在治疗4周后显著下降 ($P < 0.01$)。中西医结合治疗组NLR在治疗2周后开始显著低于西医治疗组 ($P < 0.05$)，治疗4周后差异更为显著 ($P < 0.01$)。在治疗1周后 ($P < 0.05$)、治疗4周后 ($P < 0.01$) 中西医结合治疗组MELD评分均显著低于西医治疗组。

3.7 两组患者治疗前及治疗4周后中医证候积分比较

治疗4周后，中西医结合治疗组中医证候积分 (6.3±1.6) 分与治疗前 (19±5.1) 分相比明显降低 ($P < 0.01$)，西医治疗组中医证候积分治疗4周后 (9.3±2.4) 分与治疗前 (18.8±5.4) 分相比也显著降低 ($P < 0.01$)，且中西医结合治疗组比西医治疗组降低更明显 ($P < 0.01$)。

3.8 两组患者治疗前后不同时间安全性指标比较

中西医结合治疗组1例患者在治疗2周后出现腹泻，调整方药后恢复正常。所有患者生命体征平稳，血常规、电解质肾功能均在正常范围内。

4 讨论

肝性脑病是失代偿期肝硬化的危重并发症之一，因此早期诊断并干预肝性脑病是挽救患者生命的重要举措。MHE是最轻型的肝性脑病，但往往预后不良^[22]，而且这些患者一旦从事高空、驾驶

表5 两组轻微型肝性脑病患者治疗前后不同时间 MELD 评分及 NLR 比较

Table 5 Comparison of MELD Scores and NLR Level at Different Timepoints before and after Treatment in Patients with Mild Hepatic Encephalopathy between Groups

				[M (P ₂₅ , P ₇₅)]
组别	时间	例数	MELD 评分/分	NLR
中西医结合治疗组	治疗前	50	14.0 (10.0, 19.0)	3.0 (2.0, 4.7)
	治疗 1 周	50	11.5 (9.0, 15.0) ^{a) c)}	2.4 (1.6, 3.3) ^{a)}
	治疗 2 周	50	11.0 (8.8, 14.3) ^{a) c)}	2.3 (1.6, 3.1) ^{b) c)}
	治疗 4 周	47	10.0 (8.0, 13.0) ^{b) d)}	1.9 (1.5, 2.5) ^{b) d)}
西医治疗组	治疗前	50	13.0 (11.0, 17.0)	3.2 (1.9, 5.8)
	治疗 1 周	50	13.5 (10.0, 17.0)	2.8 (1.7, 4.2)
	治疗 2 周	50	13.0 (11.0, 16.0)	2.9 (1.9, 4.5)
	治疗 4 周	48	13.0 (10.0, 16.3)	3.0 (1.8, 4.7)

注：MELD，终末期肝病模型；NLR，粒淋比。

a) 与本组治疗前比较， $P<0.05$ ；b) 与本组治疗前比较， $P<0.01$ ；c) 与西医治疗组同一时间比较， $P<0.05$ ；d) 与西医治疗组同一时间比较， $P<0.01$ 。

等工作时，常常存在隐患^[23]，同时影响患者的生活质量^[24]。神经智能测试是 MHE 最重要的诊断和监测方法，本临床试验使用 Stroop 测试进行评估，经过治疗之后，两组患者 Stroop 测试结果均较治疗前明显好转，与西医治疗组相比，中西医结合治疗组的 Stroop 测试结果下降程度更高，且随着中药治疗 1 周、2 周和 4 周时间的延长，效果更加明显。因此，Stroop 测试结果提示中西医结合治疗有效，且疗效明显优于西医治疗组。测验结果表明，中西医结合治疗组在经过 4 周治疗之后降低 BA 的程度明显优于单用西药治疗。虽然肝性脑病的指南中并未推荐 BA 作为肝性脑病的疗效评价指标，但有研究证明 BA 与患者的认知功能关系密切^[25]，BA 升高仍是肝性脑病重要的发病机制之一^[26]。与西医治疗组相比，中西医结合治疗组在改善患者肝功能及凝血功能方面的临床效果更加显著，且随着中药治疗时间的延长，中药疗效更加明显。NLR 是粒细胞与淋巴细胞的比值，主要反映了机体炎症与免疫之间的平衡状态，近些年来 NLR 被证实与肝病患者的不良预后密切相关，NLR 越高，患者预后越差^[27-29]。有研究^[30-31]表明，MELD 评分与终末期肝病患者的再住院时间及生存期密切相关，MELD 评分越高，患者预后越差。本研究中西医结合治疗组较西医治疗组 NLR 及 MELD 评分下降更加显著，且随着中药治疗时间的增加，改善效果愈加明显，提示中西医结合治疗明显延长了 MHE 患者的生存时间，改善了 MHE 患者的预后水平。中西医治疗组治疗过程中 1 例患者出现腹泻，对症处理后好转，且所有患者血常规、电解质肾功能均在正常范围内，提示中西医结合治疗 MHE 安全性好。

通过临床实践我们总结了 MHE 的主要证候类型为气阴两虚血瘀证^[11-12]，根据 MHE 病机以痰、毒、瘀互结，腑气不通，痰蒙清窍为主的特点进行辨证施治，形成了以益气养阴解毒化瘀为基础的，同时兼具通腑醒脑、活血开窍功效的方剂。其中沙参、麦冬为君药益气养阴扶正，大黄、枳实、厚朴为臣药，大黄性味苦，寒，归手阳明大肠经、足太阴脾经、足厥阴肝经，具有泻下逐瘀、活血解毒等功能。《神农本草经》记载大黄具有“荡涤肠胃，推陈致新”的作用，大黄治疗 MHE 主要取其通腑开窍、解毒导滞之功。枳实、厚朴协助大黄泻下通腑、行气消胀，以起到通腑醒脑、开窍解毒的作用。佐以石菖蒲醒脑开窍；赤芍苦辛、微寒，活血化瘀，在《名医别录》中载“利膀胱大小肠”；沙参、麦冬配伍枳实、大黄养阴增液以润肠通便，具有下不伤正、润而不腻的特点，以达润肠、通便、缓下之功，使燥热去、阴液复，而大便自调。

综上，益气养阴解毒化瘀方加减联合西药治疗 MHE 可显著改善患者认知能力，提高治疗有效率，改善患者生活质量，延缓了肝硬化的进展。本研究具有一定的局限性：首先，本研究并未采用盲法，且为了达到良好的临床治疗效果没有设置安慰剂组进行对照，因此研究结果存在一定的偏倚；其次，本研究存在一定的脱落病例，虽然采用的 ITT 分析方法，仍然对研究结果有一定的影响；再次，虽然既往研究^[5,32]认为反复测试对神经智能测试的结果影响不大，但经过一段时间之后反复测试，患者对测试可能有一定程度的学习效应，因此也存在一定程度的偏倚。

参考文献

- [1] BARONE M, SHAHINI E, IANNONE A, et al. Critical flicker frequency test predicts overt hepatic encephalopathy and survival in patients with liver cirrhosis[J]. *Dig Liver Dis*, 2018, 50 (5): 496-500.
- [2] FICHET J, MERCIER E, GENEÉ O, et al. Prognosis and 1-year mortality of intensive care unit patients with severe hepatic encephalopathy [J]. *J Crit Care*, 2009, 24 (3): 364-370.
- [3] LABENZ C, ADARKWAH CC, WÖRNS MA, et al. Management of hepatic encephalopathy in Germany: a survey among physicians [J]. *Z Gastroenterol* 2020, 58 (1): 49-56.
- [4] STROOP JR. Studies of interference on serial verbal reactions[J]. *J Exp Psychol Gen*, 1935, 18(6): 643-662.
- [5] BAJAJ JS, THACKER LR, HEUMAN DM, et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy [J]. *Hepatology*, 2013, 58(3): 1122-1132.
- [6] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(10): 2076-2089.
- [7] VILSTRUP H, AMODIO P, BAJAJ J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver[J]. *Hepatology*, 2014, 60(2): 715-735.
- [8] 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.
- [9] 章亮. 清肠合剂保留灌肠治疗肝硬化轻微型肝性脑病的临床研究 [J]. *中国中医药科技*, 2015, 22(1): 12-14.
- [10] 王阳刚, 王秀峰, 王娜, 等. 六味醒神颗粒治疗轻微型肝性脑病临床研究 [J]. *河南中医*, 2016, 36(12): 2112-2114.
- [11] 姜婷婷, 江宇泳, 王融冰, 等. 轻微型肝性脑病的发病特征及中医证素规律初探 [J]. *中医药学报*, 2019, 47(1): 68-72.
- [12] 姜婷婷, 王融冰, 杨志云, 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): 211-213.
- [13] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(11): 846-865.
- [14] 王黎, 朱璇, 李洁, 等. 手机版斯特鲁谱测试在筛查轻微型肝性脑病中的应用价值 [J]. *中华神经医学杂志*, 2017, 7(16): 711-714.
- [15] ZENG X, LI XX, SHI PM, et al. Utility of the encephal App Stroop test for covert hepatic encephalopathy screening in Chinese cirrhotic patients [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019(34): 1843-1850.
- [16] 刘琼, 蔡克银. 大黄煎剂保留灌肠治疗肝性脑病的临床观察 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(95): 130-131.
- [17] 李立明, 詹思延, 谭红专, 等. 临床流行病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 139-140.
- [18] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 附录.
- [19] KAMATH PS, WIESNER RH, MALINCHOC M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease [J]. *Hepatology*, 2001, 33(2): 464-470.
- [20] XU XY, DING HG, LI WG, et al. Chinese guidelines on management of hepatic encephalopathy in cirrhosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(36): 5403-5422.
- [21] PUGH RN, MURRAY-LYON IM, DAWSON JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices [J]. *Br J Surg*, 1973, 60 (8): 646-649.
- [22] JIANG TT, LIU XL, JIANG YY, et al. Minimal hepatic encephalopathy and Biejia-Ruangan are associated with first hospital readmission in nonalcoholic cirrhosis patients [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 6652858. doi: 10.1155/2021/6652858.
- [23] ROMAN E, CORDOBA J, TORRENS M, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with falls [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106 (3): 476-482.
- [24] RIDOLA L, NARDELLI S, GIOIA S, et al. Quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24 (48): 5446-5453.
- [25] 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.
- [26] ALDRIDGE DR, TRANAH EJ, SHAWCROSS DL. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: role of ammonia and systemic inflammation. [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2015, 5(Suppl 1): 7-20.
- [27] RICE J, DODGE JL, BAMBHA KM, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio associates independently with mortality in hospitalized patients with cirrhosis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(11): 1786-1791.
- [28] 王宪波, 高方媛, 刘尧. 中性粒细胞与淋巴细胞比值: 一项评价肝细胞癌患者预后的新指标 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(4): 649-652.
- [29] 梁利民, 徐鹤翔, 郑吉顺, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对失代偿期肝硬化患者预后的评估价值 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(4): 790-795.
- [30] D'AMICO G, GARCIA-TSAO G, PAGLIARO L. Natu-

- ral history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies [J]. J Hepatol, 2006,44(1):217-231.
- [31]VOLK ML, TOCCO RS, BAZICK J, et al. Hospital readmissions among patients with decompensated cirrhosis [J]. Am J Gastroenterol, 2012,107(2):247-252.
- [32]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.

Clinical Efficacy of *Yiqi Yangyin Jiedu Huayu Formula* (益气养阴解毒化瘀方) Modifications Combined with Western Medicine in the Treatment of Minimal Hepatic Encephalopathy based on the Stroop Test

JIANG Tingting, YANG Zhiyun, WANG Xianbo, WANG Rongbing, YANG Yuying, LIU Xiaoli, JIANG Yuyong

Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100015

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy and safety of *Yiqi Yangyin Jiedu Huayu Formula* (益气养阴解毒化瘀方) modifications combined with western medicine in the treatment of minimal hepatic encephalopathy (MHE).

Methods In a randomized controlled study, 100 patients diagnosed as MHE by the Stroop test were divided into the integrated treatment group (*Yiqi Yangyin Jiedu Huayu Formula* modifications combined with western medicine) and western medicine group at a ratio of 1 : 1. Before and after 4-week treatment, the Stroop test indicators including total OFF stage time, the number of correct completion of the OFF stage, total ON stage time, the number of correct completion of the ON stage, and total ON and OFF stage time, and TCM syndrome scores were assessed to evaluate the effects. Before and after 1-, 2-, and 4-week treatment, score of the model for end-stage liver disease (MELD), liver function indicators including blood ammonia (BA), alanine aminotransferase (ALT), aspartic acid aminotransferase (AST), albumin (ALB), and serum total bilirubin (TbIL), coagulation function indicators including prothrombin activity (PTA) and international normalized ratio (INR), and granulocyte-to-lymph ratio (NLR) were assessed, and the patient's vital signs, blood routine and electrolyte renal function were assessed, the adverse events were also recorded. **Results** After treatment, the total OFF stage time [97.01 (85.61, 110.98)s], total ON stage time [106.47 (93.82, 125.89)s], total ON and OFF stage time [201.63 (180.72, 231.34)s] of Stroop test in the integrated treatment group significantly decreased, and were shorter than those in the western medicine group [respectively 109.53, (97.56, 140.37)s, 127.46 (106.66, 148.02)s, and 234.40 (212.19, 283.68)s] ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The effective rate of the integrated treatment group was 94%, higher than 72% of the western medicine group ($P < 0.01$). The levels of ALT, AST, TbIL, BA, INR, NLR, the MELD score, and the TCM syndrome score in the integrated treatment group gradually decreased after 1-, 2- and 4-week treatment, while the levels of ALB and PTA increased, and more changes were seen than the western medicine group except for the ALT level ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Diarrhea occurred in one patient in the integrated treatment group after 2-week treatment, but was improved after adjusting the prescription. **Conclusion** The combination of *Yiqi Yangyin Jiedu Huayu Formula* modifications and western medicine in the treatment of MHE can obviously improve the cognitive ability, increase the effective rate and is safe.

Keywords minimal hepatic encephalopathy; liver cirrhosis; Stroop test; *Yiqi Yangyin Jiedu Huayu Formula* (益气养阴解毒化瘀方); randomized controlled trials

(收稿日期: 2022-05-12; 修回日期: 2022-09-23)

[编辑: 柴倩云]