

肝硬化隐匿型肝性脑病筛查平台的建立及应用研究

刘思琴¹, 李霞², 梁露文³, 刘姗姗¹, 王可¹, 王小梅¹

摘要:目的 建立肝硬化隐匿型肝性脑病筛查平台,探讨基于平台的早期干预对肝硬化患者的应用效果。方法 将 355 例肝硬化患者随机分为对照组($n=180$)和观察组($n=175$),对照组采用常规随访,观察组在对照组的基础上,实施基于隐匿型肝性脑病筛查平台的随访管理,随访 6 个月后评价应用效果。结果 随访 6 个月后,观察组患者再入院、肝性脑病和死亡发生率显著低于对照组(均 $P<0.05$)。结论 隐匿型肝性脑病筛查平台的建立,为肝硬化患者构建了早期筛查、随访、健康教育和护患交流的一体化管理平台,有助于隐匿型肝性脑病的早期筛查和干预,可有效改善患者临床结局。

关键词:肝硬化; 隐匿型肝性脑病; 筛查; 随访管理; 护理

中图分类号:R473.5;C931.6 **文献标识码:**A **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2021.21.081

Establishment and application of screening platform for covert hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis Liu Siqin, Li Xia, Liang Luwen, Liu Shanshan, Wang Ke, Wang Xiaomei. Department of Hepatobiliary Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Abstract: **Objective** To establish a screening platform for covert hepatic encephalopathy in liver cirrhosis patients, and to explore the effect of applying the platform-based early intervention to patients with liver cirrhosis. **Methods** A total of 355 patients with liver cirrhosis were randomized into two groups: the control group ($n=180$) received routine follow-up service, while the intervention group ($n=175$) was subjected to follow-up management based on the covert hepatic encephalopathy screening platform. The intervention effect was evaluated 6 months into follow-up service. **Results** Six months into follow-up service, the intervention group had lower re-admission rate, incidence rate of hepatic encephalopathy, and mortality rate than those of the control group ($P<0.05$ for all). **Conclusion** The screening platform for covert hepatic encephalopathy establishes an integrated management model of early screening, regular follow-ups, health education, and nurse-patient communication, which can realize early screening and intervention of covert hepatic encephalopathy, and improve clinical outcomes of patients.

Key words: liver cirrhosis; covert hepatic encephalopathy; screening; follow-up management; nursing care

肝性脑病(Hepatic Encephalopathy, HE)是肝硬化患者最严重的并发症,发生在一半以上的肝硬化患者中^[1],具有发病率和病死率高的特点,是影响患者预后的独立预测因子。而早发现、早干预、早治疗是改善肝硬化患者预后的关键。研究显示,隐匿型肝性脑病(Covert Hepatic Encephalopathy, CHE)是肝性脑病的临床前期^[2],此阶段起病隐匿,患者常无自觉症状和临床体征,不易被患者和医护人员察觉,发生率在 30%~85%^[3-4]。由于缺乏简单方便的筛查方法,导致大多数患者未得到及时的诊断和治疗,增加肝硬化患者跌倒、交通事故、再入院和死亡等事件的发生率,加重患者及社会的经济负担,严重影响患者生活质量^[5]。所以急需建立适合肝硬化患者进行 CHE 的自我筛查、自我预防的筛查平台进行预警干

预。我院从 2019 年 1 月开始建立肝硬化隐匿型肝性脑病筛查小程序,并依托微信公众号平台建立肝硬化隐匿型肝性脑病筛查平台(下称平台),于 2019 年 9 月开始进行试点应用,探讨基于平台的早期筛查和干预对肝硬化患者的应用效果,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用方便抽样,抽取 2019 年 9 月至 2020 年 3 月就诊于重庆医科大学附属第二医院的 416 例肝硬化患者为研究对象。纳入标准:符合《肝硬化诊治指南(2019 年版)》肝硬化诊断标准^[6];年龄 ≥ 18 岁;能正确操作手机;意识清楚并具有良好的沟通能力;自愿参与本研究。排除标准:显性肝性脑病患者;精神障碍者;3 个月内酗酒或吸毒者;有神经系统疾病者;色盲、色弱者。剔除标准:未定期完成筛查或中途失访者。根据患者入院时间排序,应用计算机产生随机数字,将奇数分为对照组($n=208$),偶数分为观察组($n=208$)。本研究方案已在中国临床试验中心(<http://www.chictr.org.cn>)注册,注册号为(CHICTR1900026254),并取得医院伦理委员会批准[2019 年科伦审第(61)号]。6 个月随访期间,两组患者失访 61 例,其中对照组失访 28 例,观察组中途退

作者单位:重庆医科大学附属第二医院 1. 肝胆外科 2. 消化内科 3. 感染病科(重庆,400010)

刘思琴:女,硕士在读,护师

通信作者:王小梅,300394@hospital.cqmu.edu.cn

科研项目:重庆市技术创新与应用发展专项面上项目(cstc2019jsex-msxmX0117)

收稿:2021-06-10;修回:2021-08-14

出和失访者 14 例,未定期完成院外定期自我随访筛查者 19 例。两组一般情况比较见表 1。

表 1 两组一般情况比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	肝性脑病病史 (例)	并存感染 (例)	MELD 评分* ($\bar{x} \pm s$)	肝功能分级(例)			肝硬化病因(例)			
		男	女					A 级	B 级	C 级	病毒性	胆汁性	酒精性	其他
对照组	180	122	58	53.03±11.20	33	63	9.40±4.26	103	63	14	133	26	13	8
观察组	175	110	65	54.87±10.60	45	76	9.64±4.76	94	61	20	132	22	10	11
统计量		$\chi^2=0.949$		$t=-1.590$	$\chi^2=2.820$	$\chi^2=2.646$	$t=-0.485$	$Z=-0.882$			$\chi^2=1.132$			
P		0.330		0.113	0.093	0.104	0.628	0.378			0.769			

注: * 为终末期肝病模型(Model for End Stage Liver Disease,MELD)评分^[7]。

1.2 方法

1.2.1 干预方法

两组均干预 6 个月。对照组干预方法:常规随访,于出院当天由主管医生和责任护士对其进行疾病相关的饮食、活动、药物等方面的健康指导后办理出院手续;出院后采用电话对患者进行 6 个月的常规随访,随访频率为每月 1 次;随访内容为根据患者实际情况及个体需求,为患者提供饮食、生活方式、运动、心理、用药、定期复查等方面的健康指导。观察组在常规随访基础上应用平台进行干预。

1.2.1.1 平台开发人员 平台由医院肝胆外科与某信息科技公司合作开发。平台建立前成立干预小组,包括肝病领域医疗专家 2 名,护理专家 3 名(均为副主任护师以上职称,本科以上学历,从事慢性肝病护理工作时间>10 年),护士(本科以上学历,从事临床肝病护理工作时间>5 年)4 名,科技信息公司工程师 1 名。

1.2.1.2 平台模块的组成与功能 平台包括 3 个模块:“测一测”模块包含斯特鲁谱 Stroop)测试和肝性脑病神经心理测试评分(Psychometric Hepatic Encephalopathy Score,PHES)两个筛查方法;“读一读”模块有肝性脑病的相关健康教育资料及视频;“问一问”模块有“我要咨询”“联系我们”“问卷调查”3 个子链接可进行护患互动。平台设医护端和患者端 2 个端口:医护端包括健康咨询(与患者互动,解答患者的问题);健康教育(推送肝硬化健康教育相关知识,并不定期更新);筛查提醒(提醒患者及时浏览学习、定期筛查 CHE,并根据筛查结果对患者进行询问并做出针对性的健康教育或提醒患者到医院复查)。患者端包括个人中心(姓名、住院号、年龄、性别、学历、联系方式等基本信息);线上交流(通过语音、文字、图片的形式向医护人员互动交流);科普学习(查看微信公众号里推送的健康宣教,包括文字和视频资料);定期筛查(通过后台设置的筛查提醒提示患者每月定期筛查 CHE)。

1.2.1.3 筛查方法 根据美国肝病研究协会和欧洲肝病研究协会指南^[2]的建议使用 2 种以上的方法联合诊断 CHE,本研究采用 Stroop 测试和 PHES 中的数字连接试验 A(Number connection test A,NCT-A)和 B(Number connection test B,NCT-B)、数字符号试验(Digit symbol test,DST)对患者联合进行

CHE 筛查。①PHES。是诊断 CHE 的“金标准”^[2],敏感性 96%,特异性 100%^[8],包括 5 项测试,由于系列打点试验和轨迹描述试验 2 项测试受个体差异影响较大^[9],且诊断效能不高,所以平台使用 PHES 中的 NCT-A、NCT-B、DST 3 项测试对患者进行 CHE 筛查。诊断标准使用 Li 等^[10]根据年龄和受教育程度校正后建立 PHES 的预期正常参考值公式为参考,所得测试结果 Z 值=(预期值-实际值)/Z 值在 1 个标准差(Standard Deviation,SD)以内计 0 分,所用时间缩短至 1 个 SD 以内计+1 分,若所用时间增加 1~2 个 SD 计-1 分、所用时间增加 2~3 个 SD 计-2 分、所用时间增加超过 3 个 SD 计-3 分。当 NCT-A、NCT-B、DST 任意 2 项测试得分<-1 分时可诊断为 CHE。②Stroop。通过记录识别彩色字段和书写颜色名称之间的干扰反应时间来评估精神运动速度和认知灵活性,该测试分为 off 阶段和 on 阶段两部分,其诊断 CHE 的敏感性达 87%,特异性 79%^[11]。off 阶段,屏幕随机出现红、黄、蓝、黑任意颜色,要求受试者尽快作出反应,点击与屏幕下方随机分布排列相同的颜色则计为正确,每轮需正确完成 10 次,测试过程中一旦犯错则本轮结束,自动停止开始新一轮,需要正确完成 5 轮,同时在测试过程中所用的时间及测试者犯错误的次数均会被小程序自动记录。on 阶段,这阶段中屏幕上方文字含义和字体颜色不一致,要求受试者按与之对应的字体颜色正确按键,如蓝色可能以红色字体出现,正确按键是红色而非蓝色。正式开始后需正确完成 5 轮,同时在测试过程中所用的时间及测试者犯错误的次数均会被小程序自动记录。Stroop 测试的诊断界值使用在中国的标准(on+off>186.63 s)^[12]。

1.2.1.4 平台应用 平台前期已反复多次调试,并于 2019 年 7~8 月试运行后,各模块功能正常、运行流畅、稳定性好,于 2019 年 9 月正式进行应用。①信息注册。所有患者于入院 2 d 内在干预组成员的指导下完成平台的信息注册和 CHE 筛查,每项测试均由经过严格培训的护士指导患者于安静环境下独立进行。②定期筛查。出院后患者需根据平台后台设置的筛查提醒进行每月 1 次的定期筛查,平台自动记录筛查结果。若出院后患者在 1 个月内未进行自我筛查,研究者通过电话或微信与患者联系,提醒其进行自我筛查。对筛查结果为“否”的患者,指导其继续

完成随访,通过相关的健康教育措施进行 CHE 的一级预防;对筛查结果为“是”的患者,平台自动提醒医护端,医护人员通过电话或微信与患者取得联系,询问是否有症状,有症状者告知尽量避免诱因并预约医生嘱其尽早来院复查。无论是否有症状的患者均告知其避免从事驾驶、高空作业、建筑、潜水等相关职业。③健康教育。后台不定期向患者推送相关的健康教育知识供其阅读,同时医护人员根据医护端口导出的数据查看每个月患者自我筛查结果,根据筛查结果对患者提供个体化、针对性的健康教育。④护患互动。指定 1 名护理人员每天保持在线时间 30 min 以上,接受患者咨询,解答患者问题。患者可通过平台联系医护人员进行问题咨询和护患互动,实现护患交流。

1.2.2 评价方法 评价两组出院 6 个月的预后情况,统计再入院、肝性脑病、死亡病例数。

1.2.3 统计学方法 使用 SPSS26.0 软件进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料和等级资料采用频数和构成比进行描述,组间比较采用 χ^2 检验和 Mann-Whitney U 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

随访 6 个月两组患者预后情况比较,见表 2。

表 2 随访 6 个月两组患者预后情况比较 例(%)				
组别	例数	再入院	肝性脑病	死亡
对照组	180	96(53.3)	31(17.2)	11(6.1)
观察组	175	72(41.1)	17(9.7)	3(1.7)
χ^2		5.290	4.278	4.528
P		0.021	0.039	0.033

3 讨论

3.1 构建肝硬化隐匿型肝性脑病筛查平台的必要性

肝硬化是一种常见慢性肝病,其最危险的并发症是肝性脑病,常与患者生活质量下降,反复住院,跌倒和死亡等密切相关^[13]。根据肝硬化神经认知功能变化谱(Spectrum of Neuro-cognitive Impairment in Cirrhosis,SONIC)分级标准认为 CHE 是最早的肝性脑病形式,其被定义为没有明显的临床表现,但存在注意力、警惕性和综合功能的神经认知障碍^[14],它是肝性脑病的一种特殊类型,此类患者多存在焦虑、抑郁、睡眠障碍^[15]和反应能力、姿势稳定性及操作能力下降等问题^[16],与患者生活质量受损密切相关^[17]。国外 CHE 患病率为 58.3%^[18],国内钱珠萍等^[19]报道 CHE 发生率为 48%,表明一半左右的肝硬化患者在病程的某一阶段会发生 CHE,提示医护人员在临床工作中应重视 CHE 的早期筛查。研究显示,CHE 是肝性脑病的独立预测因子^[20-21],若不对其进行早期干预,超过 40%的患者 1 年内会发展为肝性脑病^[22],病死率高达 50%,常提示患者预后较差,给家庭和社会带来严重的负担^[22-23],因此应积极探索早期筛查

CHE 的方法。2014 年美国肝病研究协会和欧洲肝病研究协会指南^[2]建议早期评估患者是否存在 CHE,但由于缺乏简单便捷的筛查方法,绝大多数患者未得到及时诊断^[24],因此凸显了建立方便、快捷的 CHE 早期筛查平台的必要性和迫切性。本研究将 CHE 筛查方法(PHES 和 Stroop 测试)通过信息化手段建立筛查平台,为临床医护人员提供了一种适合日常实践的、方便可靠的筛查工具,可提高 CHE 筛查率,实现 CHE 的早筛查、早干预,对降低肝性脑病发生率和提高生活质量有重要意义。

3.2 CHE 筛查平台的临床应用价值 本研究结果显示,观察组 6 个月内再入院、肝性脑病和死亡发生率显著低于对照组(均 $P<0.05$),这提示通过平台对肝硬化患者进行早期随访筛查和干预,可有效改善患者临床结局。可能因为 CHE 在肝硬化病程中是动态变化的过程,表现为持续、消退和恶化三种状态,且不同状态之间可相互转变^[25],一次诊断结果阴性不足以排除患病可能。本研究构建的 CHE 筛查平台可通过后台设置的“定期筛查”通知并指导患者完成 CHE 筛查,对患者进行追踪,并将病情变化和自我监测结果及时反馈给医护人员,方便医护人员及时评估患者潜在风险,通过平台主动管理患者,达到早发现、早干预的目的。同时,平台给患者获得专业的医疗护理指导提供了便利的途径,每天都有医护人员通过平台针对性地解决患者存在的问题,真正落实全程化管理和肝性脑病的一级预防,对改善患者结局有积极意义。

3.3 CHE 平台具有良好的应用前景 由于 CHE 临床表现的特殊性,缺乏可识别的神经系统异常症状,多数患者没有临床症状,不易被医护人员和患者及家属关注,因此,通过科学的手段早期筛查才是预防 CHE 的关键,缺乏筛查时间和昂贵的检查费用及无所需的设备是影响 CHE 筛查的主要原因^[26],凸显了建立快速、方便和易于执行的 CHE 筛查工具的需求。研究显示,CHE 在肝硬化病程中是动态变化的过程^[25],对肝硬化患者实施随访筛查对改善预后或延缓疾病进展有重要意义。国外对肝硬化患者 CHE 的随访筛查主要是通过定期门诊^[27],而目前国内对肝硬化患者实施随访筛查的研究较少^[11],因此建立肝硬化患者科学、方便的随访筛查方法是目前亟待解决的问题。近年来,随着互联网的迅速发展和智能手机的普及,运用移动互联网技术对患者进行健康管理已展现出独特优势^[28]。本研究结果显示,与常规电话随访相比,基于平台的定期筛查、随访、健康教育和护患交流,具有信息更多样化、更便捷、更具针对性和个性化的特点,可实现对患者的全面、科学的延续护理管理,可有效改善患者预后。

4 小结

本研究通过将新媒体护理实践与传统护理服务模式有效结合,弥补缺乏筛查工具和知识获取平台匮

乏、及时沟通渠道缺乏等现状的不足。CHE 作为肝性脑病的临床前期,平台的建立为早期筛查 CHE 提供了有效工具,通过早期筛查管理 CHE,可实现肝性脑病时间管理节点前移,有助于实现肝硬化患者肝性脑病的预警化管理。但此次研究因受人力和时间的限制,只对 1 所三甲医院的肝硬化患者进行了短期应用,对研究结果可能产生影响,未来研究可纳入不同层级医院对平台进行验证,并探讨其长期应用效果。

参考文献:

- [1] Leise M D, Poterucha J J, Kamath P S, et al. Management of hepatic encephalopathy in the hospital[J]. Mayo Clin Proc, 2014, 89(2): 241-253.
- [2] 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[J]. Hepatology, 2014, 60(2): 715-735.
- [3] 中华医学会肝病学会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(10): 705-718.
- [4] 谭炜, 谢渭芬. 隐匿性肝性脑病诊治目前存在的问题及对策[J]. 第二军医大学学报, 2017, 38(9): 1119-1127.
- [5] 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.
- [6] 王贵强, 王福生, 成军, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(12): 888-905.
- [7] Kamath P S, Wiesner R H, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease[J]. Hepatology, 2001, 33(2): 464-470.
- [8] Badea M A, Drug V L, Dranga M, et al. Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in a tertiary care center from eastern Romania: validation of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES)[J]. Metab Brain Dis, 2016, 31(6): 1463-1471.
- [9] 黄海英, 李素文, 许晓勇, 等. 隐匿性肝性脑病常用诊断方法的比较研究[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(10): 692-697.
- [10] Li S W, Wang K, Yu Y Q, et al. Psychometric hepatic encephalopathy score for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in China [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(46): 8745-8751.
- [11] 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, 16(7): 711-714.
- [12] Zeng X, Li X X, Shi P M, et al. Utility of the Encephal App Stroop Test for covert hepatic encephalopathy screening in Chinese cirrhotic patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(10): 1843-1850.
- [13] Tapper E B, Halbert B, Mellinger J. Rates of and reasons for hospital readmissions in patients with cirrhosis: a multistate population-based cohort study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016, 14(8): 1181-1188.
- [14] Thomsen K L, Macnaughtan J, Tritto G, et al. Clinical and pathophysiological characteristics of cirrhotic patients with grade 1 and minimal hepatic encephalopathy [J]. PLoS One, 2016, 11(1): e146076.
- [15] Sersté T, Bruyneel M. Sleep disturbances in patients with liver cirrhosis: prevalence, impact, and management challenges[J]. Nature Sci Sleep, 2018, 10(2): 369-375.
- [16] Urios A, Mangas-Losada A, Gimenez-Garzó C, et al. Altered postural control and stability in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy correlate with cognitive deficits[J]. Liver Int, 2017, 37(7): 1013-1022.
- [17] Agrawal S, Umapathy S, Dhiman R K. Minimal hepatic encephalopathy impairs quality of life[J]. J Clin Exp Hepatol, 2015, 5(Suppl 1): S42-S48.
- [18] Pathak R, Ghimire P, Thapaliya S, et al. Prevalence of covert hepatic encephalopathy in a tertiary care centre [J]. JNMA J Nepal Med Assoc, 2020, 58(221): 29-32.
- [19] 钱珠萍, 杨艳. 肝硬化患者发生轻微型肝性脑病现状及影响因素研究[J]. 中华护理杂志, 2020, 55(6): 872-876.
- [20] Riggio O, Amodio P, Farcomeni A, et al. A model for predicting development of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(7): 1346-1352.
- [21] Tapper E B, Parikh N D, Sengupta N, et al. A risk score to predict the development of hepatic encephalopathy in a population-based cohort of patients with cirrhosis[J]. Hepatology, 2018, 68(4): 1498-1507.
- [22] Perez-Matos M C, Jiang Z G, Tapper E B. Factors that affect results of psychometric tests to identify patients with minimal hepatic encephalopathy[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(11): 1836-1838.
- [23] Stepanova M, Mishra A, Venkatesan C, et al. In-hospital mortality and economic burden associated with hepatic encephalopathy in the United States from 2005 to 2009[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(9): 1034-1041.
- [24] Campagna F, Montagnese S, Ridola L, et al. The animal naming test: an easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy[J]. Hepatology, 2017, 66(1): 198-208.
- [25] Wang A J, Peng A P, Li B M, et al. Natural history of covert hepatic encephalopathy: an observational study of 366 cirrhotic patients[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(34): 6321-6329.
- [26] Yoshimura E, Ichikawa T, Miyaaki H, et al. Screening for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis by cirrhosis-related symptoms and a history of overt hepatic encephalopathy[J]. Biomed Rep, 2016, 5(2): 193-198.
- [27] Nilsson E, Anderson H, Sargenti K, et al. Clinical course and mortality by etiology of liver cirrhosis in Sweden: a population based, long-term follow-up study of 1317 patients[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 49(11): 1421-1430.
- [28] 田露, 陈英. “互联网+”延续护理的研究进展[J]. 护理学杂志, 2019, 34(17): 17-20.