文章编号:1000-5404(2011)19-2051-04

论著

基于RBANS的乙肝后肝硬化患者认知功能测定及影响因素

王威巍[1],邱海棠[2],黄小兵[1],梁 平[1],李 靖[1],王细文[1],郑 璐[1],张 宇[1] (400037,重庆,第三军医大学新桥医院肝胆外科[1];400016,重庆,重庆医科大学附属第一医院心理卫生中心[2])

[摘要] **目的** 应用RBANS量表测定乙肝后肝硬化患者的认知功能并初步研究可能影响RBANS评分的因素。**方法** 选取2010年3月至2011年2月之间首次诊断为乙肝后肝硬化的患者56例及健康对照组50例,对所有患者及健康对照组进行RBANS量表测定,同时测定患者肝、肾功能主要指标及血氨值,分析其与RBANS量表评分之间的相关性。**结果** 肝硬化患者RBANS量表测验总分、5个维度及11个子测试评分均明显低于健康对照组,且具有统计学意义($P<0.01$);仅数字广度测验得分大于对照组,但无统计学意义。将血氨和肝功能中的白蛋白、总胆红素、直接胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶及肾功能中的尿素氮、肌酐及尿酸分别与RBANS的5个维度及12个子测试分别作相关分析,血氨及白蛋白与RBANS的5个维度及12个子测试均无相关性。而与总胆红素($r=0.571$,$P=0.042$)、直接胆红素($r=0.572$,$P=0.041$)、谷丙转氨酶($r=0.775$,$P=0.002$)、谷草转氨酶($r=0.708$,$P=0.007$)有相关性的为图形回忆,同时词汇学习子测试与谷丙转氨酶($r=0.765$,$P=0.002$)及谷草转氨酶($r=0.602$,$P=0.029$)有相关性,与BUN($r=-0.561$,$P=0.046$)及尿酸($r=-0.608$,$P=0.036$)存在负相关性的为词汇再识,与肌酐存在负相关性的为数字广度子测试($r=-0.557$,$P=0.048$)及延迟记忆维度($r=-0.684$,$P=0.010$)。**结论** 乙肝后肝硬化患者存在着明显的认知功能障碍;乙肝后肝硬化患者的认知功能障碍可能与血氨及肝功能等级没有直接联系,与肾功能可能存在着一定的关系。

[关键词] 肝硬化;乙型肝炎;认知功能;RBANS;可重复性成套神经心理状态测验;血氨;肾功能
[中图法分类号] R575.2; R749.23; R395.1 [文献标志码] A

Determination of cognitive function of patients with liver cirrhosis caused by chronic hepatitis B based on RBANS and related factors

Wang Weiwei[1], Qiu Haitang[2], Huang Xiaobing[1], Liang Ping[1], LI Jing[1], Wang Xiwen[1], Zheng Lu[1], Zhang Yu[1] ([1]Department of Hepatobiliary of Surgery, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037; [2]Mental Health Center, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To detect the cognitive function of patients with liver cirrhosis caused by chronic hepatitis B using Repeatable Battery for the Assessment of Neuro-psychological Status (RBANS) and to preliminarily study potential factors influencing RBANS score. **Methods** Fifty-six patients who were diagnosed with liver cirrhosis caused by chronic hepatitis B at the first time from Mar 2010 to Feb 2011 and 50 healthy adults were enrolled. RBANS was applied to detect cognitive functions of the patients. The main indices of the hepatic function, renal function and blood ammonia were analyzed for their correlation with RBANS scores. **Results** The differences of the total scores, 5 domains scores and 11 subtests scores of RBANS between the patients with liver cirrhosis and the healthy controls were statistically significant ($P<0.01$). Only digit span of the liver cirrhosis patients was higher than that of the healthy controls, but the difference was not significant. Correlation analysis was performed between 5 domains and 12 subtests of RBANS and blood ammonia, hepatic function indices of ALB, TB, DB, ALT and AST and renal function indices of urea nitrogen, creatinine and uric acid. Blood ammonia and ALB were not correlated with the 5 domains and 12 subtests of RBANS, while TB ($r=0.571$, $P=0.042$), DB ($r=0.572$, $P=0.041$), ALT ($r=0.775$, $P=0.002$) and AST ($r=0.708$, $P=0.007$) were correlated with figure recall. Meanwhile, ALT ($r=0.765$, $P=0.002$) and AST ($r=0.602$, $P=0.029$) were related to the subtest of list learning. BUN ($r=-0.561$, $P=0.046$) and uric acid ($r=-0.608$, $P=0.036$) had negative correlation with list recognition, and creatinine was negatively correlated

[通信作者] 王威巍,电话:(023)68774606,E-mail:chongfeng524@yahoo.com.cn

with digit span subtest ($r = -0.557$, $P = 0.048$) and delayed memory domain ($r = -0.684$, $P = 0.010$). **Conclusion** The cognitive function of patients with liver cirrhosis caused by chronic hepatitis B may be related to their renal function but not directly related to blood ammonia or hepatic function grade.

[**Key words**] Liver Cirrhosis; Cognitive Function; Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; Blood ammonia

Corresponding author: Wang Weiwei, Tel: 86-23-68774606, E-mail: chongfeng524@yahoo.com.cn

长期以来,肝硬化诱发的肝性脑病的诊断和治疗一直困扰着肝脏外科的医生[1-3]。尽管如此,人们总是在不断寻求解决方案,特别是针对隐性肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE),于是涌现了众多的诊断手段。在这些诊断方式中,认知功能的测定占据着相当重要的地位。但是在中国,鲜有早期肝硬化的患者就诊,因此难以掌握肝性脑病的早期认知功能资料。对于大部分肝硬化患者,其心理学特别是认知功能研究少见报道。因此,本研究将应用于2007年引入国内的可重复性成套神经心理状态测验(repeatable battery for the assessment of neuropsychological status, RBANS)量表探讨我国肝硬化患者的认知功能并初步探索对肝硬化患者认知功能的可能影响因素。

1 资料与方法

1.1 基本资料

病例组:根据乙肝抗原测定、穿刺病理学以及影像学,选取2010年3月至2011年2月之间首次诊断为乙肝后肝硬化的患者56例作为肝硬化组,年龄(51.78±12.43)岁,受教育年限(9.18±2.48)年,性别不限。排除标准:非乙肝病毒引起的肝硬化;有肝性脑病或肝性脑病病史;测验前6周有酒精摄入;测验前6周有抗生素应用;测验前6周有消化道出血史;测验前6周有吸毒史;手术外伤史;盲人以及视力受损不能完成测试者;有心血管及肺部疾病史;不能正确理解测试者语言。正常对照组:随机选取我院体检中心50例身体健康(乙肝6项全阴)者,年龄(51.47±10.91)岁,受教育年限(9.12±2.17)年,以上2项与肝硬化组比较无显著差异性,具有可比性,其余标准同对照组,性别不限。所有肝硬化患者及对照组均为汉族人口并对该测试知情同意。

1.2 实验室检查

所有患者均进行了血生化检查,主要包括血氨、肝功能(白蛋白、总胆红素、直接胆红素检测及谷丙转氨酶、谷草转氨酶)及肾功能(尿素氮、肌酐及尿酸),对照组未进行相应实验室检查。

1.3 RBANS测验测定

该测试由重庆医科大学附属第一医院心理卫生中心经过系统培训的专业心理咨询师严格按照RBANS的要求完成。

1.4 统计学分析

本研究所有数据均采用SPSS 18.0软件进行统计学分析。乙肝后肝硬化组与正常对照组之间量表评分比较采用t检验。对RBANS量表各维度评分与血氨、肝功能及肾功能各项指标之间的关系采用相关性分析。

2 结果

2.1 肝硬化组与正常对照组的RBANS测试结果

在RBANS的5个测试维度中,肝硬化患者的得分均明显小于对照组,且具有统计学意义;在12个子测试中,肝硬化患者仅数字广度测验得分大于对照组,但无统计学意义。而其余11个子测试得分均小于对照组,且具有统计学意义(表1)。

表1 肝硬化组与正常对照组的RBANS测试结果

RBANS测试指标	肝硬化组	正常对照组	t值
即刻记忆	64.1±16.0	90.6±17.3	18.67[a]
词汇学习	21.2±5.6	27.8±4.5	18.39[a]
故事复述	7.2±4.5	16.3±3.2	7.85[a]
视觉广度	71.2±10.2	83.6±15.4	32.58[a]
图形临摹	11.1±6.4	17.3±0.8	8.46[a]
线条定位	13.3±2.8	16.2±2.5	23.01[a]
言语功能	77.9±14.4	97.3±10.6	25.32[a]
图画命名	7.9±1.3	9.5±0.8	30.24[a]
语义流畅	16.5±4.6	21.3±4.2	17.78[a]
注意	79.8±16.2	94.5±12.1	23.08[a]
数字广度	11.0±3.4	10.0±2.4	15.94
编码测验	28.7±11.9	45.3±7.4	11.58[a]
延迟记忆	71.1±16.6	91.4±13.7	20.08[a]
词汇回忆	4.1±2.5	5.9±2.0	8.11[a]
词汇再识	18.4±1.9	19.3±1.4	47.78[a]
故事回忆	3.1±2.8	9.1±1.8	5.43[a]
图形回忆	5.5±4.9	12.2±3.6	5.56[a]
测验总分	66.1±11.1	89.2±13.1	27.92[a]

a:$P<0.01$,肝硬化组与正常对照组比较;言语功能及延迟记忆为皮层功能;视觉广度及注意为皮层下功能

2.2 肝、肾功能指标与认知功能评分的相关性分析

将血氨和肝功能中的白蛋白、总胆红素、直接胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶及肾功能中的尿素氮、肌酐及尿酸分别与RBANS的5个维度及12个子测试分别作相关分析,血氨及白蛋白与RBANS的5个维度及12个子测试均无相关性。而与图形回忆有相关性的是总胆红素($r=0.571$, $P=0.042$)、直接胆红素($r=0.572$, $P=0.041$)、谷丙转氨酶($r=0.775$, $P=0.002$)、谷草转氨酶($r=0.708$, $P=0.007$),同时词汇学习子测试与谷丙转氨酶($r=0.765$, $P=0.002$)及谷草转氨酶($r=0.602$, $P=0.029$)有相关性,与词汇再识存在负相关性的为尿素氮($r=-0.561$, $P=0.046$)及尿酸($r=0.608$, $P=0.036$),

与肌酐存在负相关性的为数字广度子测试($r=-0.557$, $P=0.048$)及延迟记忆维度($r=-0.684$, $P=0.010$)；BUN与延迟记忆存在正相关($r=0.718$, $P=0.006$)。

3 讨论

在中国,乙肝病毒引起的肝硬化严重影响患者的生活质量,不仅仅是因为疾病本身,而更重要的是由此引起的心理负担如生活幸福感的下降,然而它所带来的隐患不限于此。终末期肝病所导致的肝性脑病或隐性肝性脑病使患者的视力以及定位能力均不同程度受到损害,以上原因所导致的交通事故已引起某些研究人员的关注。而且,肝性脑病所引起的认知功能障碍会持续存在[1-3]。

但由于受到经济、标准化以及时间限制,肝性脑病特别是隐形肝性脑病的诊断一直是医生们未能成功解决的问题,尽管近年来已经出现一些可以提高诊断率的测验[4]。可重复性成套神经心理状态测验(repeatable battery for the assessment of neuropsychological status,RBANS)是近年来出现的一种广泛应用于心理学研究的工具,并且在中国健康汉族人群中具有良好信、效度的认知功能测定量表[5]。本研究应用RBANS对我国乙肝后肝硬化患者进行认知功能测定。

RBANS的研制最初是以阿尔茨海默病和亨廷顿病作为对象来区别大脑"皮层"和"皮层下"功能损害。正如研究者所述,在RBANS 5个维度中,言语功能及延迟记忆主要反映的皮层功能,视觉广度及注意则主要体现为大脑皮层下的功能,而即刻记忆在2个病种之间没有差别[6]。当我们RBANS应用于肝硬化患者发现,上述5个维度在2组之间也存在着明显的差异。在查阅文献的过程中,我们发现RBANS量表的编制者曾经在其论文中引用(Eslinger, Damasio, Benton *et al*, Neuropsychologic detection of Abnormal mental declinein older persons. Journal of the American Medical Association,253,670-674,1985 和 O'Donnell, Drachman, Let *et al*, Measuring dementia: As-sessment of multiple deficit domains. Journal of Clinical Psychology,44,916-923,1988)的结论,他们认为在早期阿尔茨海默病患者中,即刻记忆似乎存在着明显的缺陷。所以即刻记忆受损可能是因为"皮层"功能受影响而引起,但仍有待进一步研究。另外有研究提示肝性脑病的发生与大脑体积降低有关,但具体缩小部位并不明确[7]。所以,研究肝性脑病患者的大脑皮层可能会解释上述结果。

虽然Mooney[8]和Sorrell[9]等人都得到相似的结论:终末期肝病患者主要表现为视觉广度、注意和即刻记忆得分较低,表明终末期肝病患者更大程度可能是"皮层下"功能受损。但是我们的结果提示肝硬化患者的RBANS 5个维度得分均与对照组有明显的差别,即肝硬化患者大脑"皮层"和"皮层下"功能均有可能受到损害。尽管Mooney等[8]认为在不同病因之间RBANS量表得分没有差别,但以上2项研究均基于西方国家丙肝携带者较多和酒精性肝硬化发病率较高的现状而展开的研究,而我国与之不同的是引起肝硬化最主要的病因却是乙肝病毒,因此乙肝病毒所引起的大脑功能损害与丙肝病毒及酒精所导致的大脑功能损害会否存在一定的差异尚不得而知。

高血氨历来被认为是引起肝性脑病的主要病因,而认知功能测定作为目前诊断肝性脑病不可或缺的手段之一,因此我们推测肝硬化患者的认知功能仍有可能与血氨升高有关,但是结果却不是我们所认为的那样。因为在随后的相关分析中,虽然肝硬化患者的血氨值明显升高(平均值153.9 μmol/L),但却与RBANS的5个维度及12个子测试的得分没有任何线性关系。我们从García-Ayllón等[10]的研究得到了一定的启示:虽然肝硬化患者的血氨升高,但大脑皮层与认知功能密切相关的胆碱能系统中胆碱酯酶也上升,随之而来的是乙酰胆碱的减少。而乙酰胆碱是众所周知的中枢神经系统兴奋性神经递质。

我们奇怪的是与RBANS得分呈负相关线性关系的却是肾功能的3大指标(尿素氮、肌酐及尿酸)。与之相似的结论来自于Kalaizakis等[11],他们也认为肝硬化患者的认知功能与肾功能存在着一定的关系。作为氨代谢中相辅相成的2个环节,肾功能却给了我们研究的空间。因此肝硬化患者认知功能与血氨的关系仍值得探讨。

长期以来,人们认为只有在肝功能发展到较差的程度才有可能出现隐形肝性脑病或肝性脑病的症状,然而Mooney[8]的研究显示肝功能的CTP评分与RBANS的得分没有直接联系,同时我们的结果似乎也提示该结论的可能性,因为我们的结果中CTP评分其中之重要指标之一白蛋白与RBANS评分没有相关性。但同时我们的结果也提示胆红素与RBANS存在着一定的正相关性,García-Ayllón[10]的动物实验结果也提示胆红素升高的大鼠,其脑中的胆碱酯酶是下降的。而Sorrell等[9]认为原发性胆汁性肝硬化患者较少表现出脑病症状。因此胆红素与肝硬化患者认知功能之间的关系仍值得斟酌,但可能与胆红素可通过某种方式引起乙酰胆碱下降有关。

RBANS目前已广泛应用于神经和精神学科疾病的研究,并已延伸到可能引起认知功能改变的其他疾

病如肝性脑病,但仍有其局限性,并不能说明大脑其余部分功能是否受损。因此,本研究虽将其引入肝胆疾病仍然存在着一些缺陷。第一:对于不同病因如乙肝和丙肝病毒引起的认知功能损害之间是否存在差别未进行进一步研究。第二:肝性脑病主要发生于肝硬化患者,而我国多数来院首次就诊且院外未进行治疗的患者较少,肝功能多已严重受损甚至已发展为肝癌,因此难以掌握轻微肝硬化患者的认知功能资料,而且对于肝硬化患者是否存在隐性肝性脑病仍属未知。同时对于肝硬化患者和肝癌患者认知功能之间的是否存在差别亦为不明之处。第三:我们未对肝功能CTP分级和患者的认知功能之间的关系进行进一步阐述。第四:并不能说明其他脑叶功能是否与血氨和肝功能存在一定的关系。

参考文献:

[1] Bajaj J S, Hafeezullah M, Hoffmann R G *et al*. Navigation skill impairment: Another dimension of the driving difficulties in minimal hepatic encephalopathy[J]. Hepatology, 2008, 47(2): 596-604.

[2] Bajaj J S, Saeian K, Hafeezullah M, *et al*. Patients with minimal hepatic encephalopathy have poor insight *into* their driving skills[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008, 6(10): 1135-1139.

[3] Bajaj J S, Schubert C M, Heuman D M, *et al*. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy[J]. Gastroenterology, 2010, 138(7): 2332-2340.

[4] Bajaj J S. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(23): 3609-3615.

[5] 张保华, 谭云龙, 张五芳, 等. 重复性成套神经心理状态测验的信度、效度分析[J]. 中国心理卫生杂志,2008, 22(12): 865-869.

[6] Randolph C, Tierney M C, Mohr E, *et al*. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity[J]. J Clin Exp Neuropsychol, 1998, 20(3): 310-319.

[7] Garcia-Martinez R, Rovira A, Alonso J *et al*. Hepatic encephalopathy is associated with posttransplant cognitive function and brain volume [J]. Liver Transpl, 2011, 17(1): 38-46.

[8] Mooney S, Hassanein T I, Hilsabeck R C, *et al*. Utility of the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status(RBANS) in patients with end-stage liver disease waiting liver transplant[J]. Arch Clin Neuropsychol, 2007, 22(2): 175-186.

[9] Sorrell J H, Zolnikov B J, Sharma A, *et al*. Cognitive impairment in people diagnosed with end-stage liver disease evaluated for liver transplantation[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2006, 60(2): 174-181.

[10] Garcia-Ayllon M S, Cauli O, Silveyra M X, *et al*. Brain cholinergic impairment in liver failure[J]. Brain, 2008, 131(Pt 11): 2946-2956.

[11] Kalaitzakis E, Bjornsson E. Renal function and cognitive impairment in patients with liver cirrhosis[J]. Scand J Gastroenterol, 2007, 42(10): 1238-1244.

(**收稿**:2011-04-29;**修回**:2011-06-07)

(编辑 邓强庭)

(上接2050页)

复正常,未发现新鲜出血。复查血常规示:WBC 13.8×10^9/L, N 55%, PLT 48×10^9/L;肝功、肾功、心肌酶谱及凝血指标较前好转。患者入院第4天化验流行性出血热抗体为阴性,排除流行性出血热的可能。入院6 d后血液细菌培养分离出木糖氧化产碱杆菌木糖氧化亚种,根据药敏结果:头孢曲松、庆大霉素、氨曲南、氧氟沙星等耐药,哌拉西林、泰能、氯霉素、复方磺胺、头孢哌酮等敏感,停用头孢曲松、左氧氟沙星,改用泰能500 mg静滴1/8 h,连续应用7 d后减量(500 mg静滴1/12 h)应用7 d,期间2次行血培养均未培养出细菌,后复查血常规、肝功、肾功、心功能、血凝、动脉血气指标均恢复正常。24 d后痊愈出院。

2 讨论

木糖氧化产碱菌是临床较少见的机会致病菌,该菌耐药谱广,多于痰标本中检出。近年来,随着广谱抗菌药物、免疫抑制剂、糖皮质激素的应用以及介入性医疗操作的开展,该细菌所致感染率有增加趋势。该菌虽然是条件致病菌,但在机体抵抗力差的情况下可导致较严重的并发症,死亡率较高。Ramos等曾报道,该菌所致的感染死亡率达30%,最近有研究报道死亡率高达47.5%[1]。本组病例患者血液培养结果提示:木糖氧化产碱杆菌木糖氧化亚种,药敏结果显示:头孢曲松、庆大霉素、氨曲南、氧氟沙星等耐药,哌拉西林、泰能、氯霉素、复方磺胺、头孢哌酮等敏感,与近期国内的研究基本符合[2]。该患者发病初期即表现为多器官功能不全,且伴有血流动力学的异常、播散性血管内凝血、凝血功能障碍。临床尚少见类似报道。有报道单个脏器衰竭的病死率是20%,随着脏器衰竭数目的增加病死率也在增加,当有4个脏器功能衰竭时病死率为几乎为100%[3]。该患者同时出现心、肺、肾脏、凝血机制障碍及血流动力学异常,但经积极抢救,痊愈出院。治疗成功的因素除了与患者既往身体素质好有关外,关键在于能及时经验性使用抗生素后根据血液细菌培养结果调整抗生素,延长疗程使用,同时积极处理并发症,给予保肝、升压、给予止血药物及输注血液制品等。

参考文献:

[1] Shie S S, Huang C T, Leu H S. Characteristics of Achromobacter xylosoxidans bacteremia in northern Taiwan [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2005, 38(4): 277-282.

[2] 何岱昆, 申捷, 李刚,等. 木糖氧化产碱菌医院感染调查分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18 (9): 1273-1275.

[3] 任新生. 播散性血管内凝血与多器官功能不全综合征[J]. 中华急诊医学杂志, 2005, 14(9): 790-792.

(**收稿**:2011-05-04;**修回**:2011-07-16)

(编辑 邓强庭)