

肝因性腦病變

背景

癌症居十大死亡原因之首，而肝細胞癌是台灣最主要之癌症，慢性肝病亦名列十大死亡原因之一，台灣 B 及 C 型肝炎盛行，酒精性肝病也逐年增加，因此肝病於台灣醫藥衛生佔有重要角色。肝因性腦病變是重症肝病最主要併發症之一，臨床上一旦出現肝因性腦病變，死亡率相當高，因此肝因性腦病變應儘量早期發現，而予以早期治療。

定義

肝臟衰竭是指肝臟功能喪失所引起之臨床症狀。肝因性腦病變是指肝臟衰竭所引起之意識障礙。肝臟是人體最大的器官，負責合成、解毒、儲藏及排毒等重要生理機能。當發生急性或慢性肝病，造成肝細胞大量破壞，剩餘之肝細胞總量不足，或血液無法有效地流到肝細胞，完成肝臟之功能時，身體內新陳代謝及細菌產生之有毒之代謝產物，就無法有效地經由殘存之肝細胞解毒，因此具有毒性之代謝產物就會累積於體內慢慢增加，一部分有毒性之代謝產物可通過腦血管障壁而進入腦部抑制中樞神經，臨床上因而出現意識障礙，稱為肝因性腦病變，俗稱肝昏迷。

病因

肝因性腦病變之病因於臺灣常見者為 porto-systemic encephalopathy (PSE)、pseudo-PSE 及猛爆性肝炎 (fulminant hepatic failure)。PSE 是門靜脈體循環分流引起之腦病變，於臺灣最常見之病因為與 B 型肝炎有關之肝硬化 (46.2%)，其次為 C 型肝炎 (43.1%)，合併 B 及 C 型肝炎 (3.1%)，合併 B 及 D 型肝炎 (3.1%) 及 Cryptogenic (4.6%)。於美國最常見之病因為酒精性肝硬化 (85.0%)，其次為 Cryptogenic (10%) 及病毒性肝炎 (5%)。Pseudo-PSE 是肝硬化合併門靜脈高壓，但是並非因腸道產生之蛋白及含氮物質引起之腦病變，主要是因藥物、低血糖、缺氧或其他非因含氮物質引起之腦病變。猛爆性肝炎之病因隨各地區而有所差異，於臺灣最常見之病因為 B 型肝炎 (84.6%)，其次為 A 型肝炎 (7.7%)，較少見者為非 A 非 B (C 型肝炎, 3.9%) 及其他原因不詳者 (3.9%)。於英國最常見之病因為 acetaminophen 過量 (58.2%)，其次為非 A 非 B 型肝炎 (C 型肝炎, 16.2%)。於法國最常見之病因為 B 型肝炎 (45.9%)，其次為非 A 非 B 型肝炎 (C 型肝炎, 17.4%)，及藥物性肝炎 (16.3%)，較特殊者為 *Amantia phalloides* 中毒

(2.0%)。Urea-cycle enzymes deficiency 及 Reye's syndrome 臨床上較少見。Uric acid cycle 有關之五種 enzymes 缺乏可導致 ammonia 增加而引起腦病變，臨床上最常見為 ornithine transcarbamylase 缺乏，為 autosomal recessive 遺傳病。Reye's syndrome 為兒童因為 influenza B 或 chicken pox 病毒感染所引起之腦病變。

致病原理

肝因性腦病變之致病原理相當多，一般皆公認是如果肝臟因為肝細胞衰竭或血液分流而無法清除腸道產生之毒性物質，其次是胺基酸代謝異常，二者均可改變大腦神經傳遞物質。各種假說最普遍者為氨(ammonia) hypothesis，氨可由蛋白質、胺基酸、purines 及 pyrimidines 代謝而產生。大部份之氨為細菌於腸道產生，其餘來至食物之蛋白質及 glutamine。氨於肝臟經由 urea cycle 轉變為毒性較低之 urea。肝臟因為肝細胞衰竭或血液分流而無法清除毒性物質，血液中氨及其他毒性物質濃度就會增加，氨及其他中小分子毒性物質可以通過 blood-brain barrier，於急性肝衰竭氨可直接作用於大腦皮質、腦幹及脊髓產生胞突結合後抑制(post-synaptic inhibition)。Glutamate 為 excitatory amino acids，glutamate 由胞突結合前神經原分泌，而由 astrocytes 吸收，氨可間抑制神經原及 astrocytes 對 glutamate 之吸收及減少胞突結合後 glutamate 受體密度。氨可間接影響 glutamine 神經傳遞，氨亦可於 astrocytes 內形成 glutamine，glutamine 可於神經原末梢轉變為具抑制作用之 glutamate，而且 astrocytes 內 glutamine 過量亦可因滲透壓造成腦水腫。另一較受重視之假設者為 gamma-aminobutyric acid (GABA) 及 endogenous benzodiazepines，GABA 為腦部最主要之抑制性神經傳遞物質，glutamate 可於神經原末梢轉變為 GABA，細菌於腸道亦可產生 GABA，GABA 可作用於突觸後細胞膜之 GABA 受體而造成神經抑制。

臨床診斷：意識障礙變化

肝因性腦病變之臨床變化是以神經與精神為主，大致上分為意識、人格、智力及語言四類。臨床上通常於患者才會發覺肝因性腦病變，於早期就可出現患者嗜睡而導致睡眠習慣改變，漸漸地自發性動作減少，表情木然，肝因性腦病變臨床上依意識障礙的程度可分為四期：

第 1 期：為患者出現輕度意識障礙，情緒改變，計算能力變差。

第 2 期：為患者明顯嗜睡，手會有撲動，言語出現語無倫次。

第 3 期：患者大多數時間睡覺但仍可叫醒，無法有效地交談，只能很簡單地回答，手會更嚴重的撲動，呈半昏迷的狀態。

第 4 期：患者嚴重昏迷，無法叫醒。

腦波反應

腦波反應隨著肝因性腦病變程度增加而 amplitude 增加及 cycles per second 數目減少。Grade 0 為 α frequency : 8.5–12 cps、grade 1+ : 7-8 cps、grade 2+ : 5-7 cps、grade 3+ : 3-5 cps 及 grade 4+ : 3 cps 或更少。腦波反應對輕度腦病變診斷率較差，臺灣肝硬化患者臨床前期肝因性腦病變診斷率只有 12.2%，grade 1 及 2 診斷率為 80%，grade 3 及 4 診斷率則為 100%。使用 computed EEG 可提高對輕度腦病變診斷率。

腦時間測定法 (Psychometric tests)

臨床前期肝因性腦病變之診斷，傳統上靠檢查患者之腦時間測定法評估判斷，臨床上最常使用者為 Number Connection Test，其次為 Reitan Trailmaking Test，腦時間測定法相當方便、簡單且便宜，但是該項檢查之正確性往往不夠精確，嚴重地受患者教育程度及年齡之影響。對照組沒有臨床前期肝因性腦病變之臺灣正常志願者，接受六年以下教育者有 58.3% 腦時間測定法異常，年紀老於五十歲者 43.8% 有腦時間測定法異常。

血液氨濃度

大多數肝因性腦病變患者血液氨濃度會因為肝細胞衰竭或血液分流而無法清除毒性含氮物質而增加，臨床上檢查血液氨濃度相當方便且簡單，對肝因性腦病變之診斷特異性高，但是肝因性腦病變患者可以血清氨濃度正常，臺灣肝硬化患者發生肝因性腦病變時 73.9% 患者血液之氨濃度異常，臨床前期肝因性腦病變患者血液之氨濃度均為正常。正常情況下動脈血液之氨濃度較高亦較符合肝因性腦病變程度，但是運動可使靜脈血液之氨濃度增高。腦脊髓液之氨濃度較符合肝因性腦病變程度，但是檢查具侵襲性，臨床上不易追蹤檢查。

誘發電位 (Evoked Potentials)

腦波可記錄大腦微細之活動，但腦部許多反應之變化通常太小而無法被腦波偵查出，利用電腦我們可將大腦受到神經刺激產生之微小反應計算出來而得到腦部之誘發電位變化。肝因性腦病變時腦誘發電位主要波峰會出現反應延遲之現象，隨著肝因性腦病變程度惡化，主要波峰會消失，這些變化可因治療改善肝因性腦病變程度而恢復，肝因性腦病變診斷率為 100%。因此腦誘發電位可用來客觀地診斷及追蹤肝因性腦病變程度。我們後續之研究發現腦誘發電位可有效地早期診斷出臨床前期肝因性腦病變，腦誘發電位臨床前期肝因性腦病變診斷率與腦時間測定相似，不會受患者教育程度及年齡影響。於教育程度較高之患者腦誘發電位對臨床前期肝因性腦病變之診斷率高於腦時間測定。誘發電位亦可偵查出無肝因性腦病變肝硬化患者之輕微周邊及中樞神經傳導延遲，顯示肝硬化患者有彌

慢性神經功能變化。

臨床前期肝因性腦病變

臨床前期肝因性腦病變是指臨床上沒有顯著的肝因性腦病變，但是腦部不明顯之意識障礙可以影響日常生活之品質及安全，傳統上臨床前期肝因性腦病變之診斷利用腦時間測定法評估，惟該項檢查之正確性，很嚴重地受患者之教育程度及年齡影響。利用腦電生理學檢查體感覺誘發電位變化，可使神經反應數據化，可以很簡單及客觀地早期診斷及追蹤各種不同肝病之肝因性腦病變及臨床前期肝因性腦病變。台灣肝硬化患者 47.5% 有臨床前期肝因性腦病變，這個比率與國外因酒精性肝硬化造成之臨床前期肝因性腦病變相當接近。肝功能失常之肝硬化也就是臨床上出現黃膽、腹水、凝血功能不全、營養較差之患者，約有三分之二出現臨床前期肝因性腦病變。值得注意的是未有肝功能失償之肝硬化患者，臨床上沒有黃疸、腹水、足腫，甚至肝功能看起來也不很差之肝硬化患者亦有三分之一出現臨床前期肝因性腦病變。由於臨床前期肝因性腦病變臨床上無明顯症狀，因此往往會被忽略。如果能早期發現臨床前期肝因性腦病變，則可經由低蛋白高纖維飲食及藥物治療來改善病情。患者如果有臨床前期肝因性腦病變，腦部反應會較差，如果患者涉及較精密之工作環境或具公共安全考量之工作應特別小心，例如駕駛車輛可能因一時精神不能集中而造成危險。臨床前期肝昏迷之防治在國外較重視，特別是有關職業安全之考量，隨著社會科技進步，許多工作及生活環境往往需要較精密之技術，國人應增加對肝因性腦病變之重視。

神經病理變化

肝硬化患者合併 PSE 之神經學變化主要為大腦皮質及底神經結 (basal ganglia) 之 astrocytes 增生、細胞核變大、核小體明顯、核染色質邊移、glycogen 積聚等 **Alzheimer type II astrocytosis** 變化，此外 astrocytes 之 glial fibrillary acidic protein 及酵素 (glutamine synthetase、monoamine oxidase-B) 可減少而 peripheral-type benzodiazepine receptors 增加，這些變化與 ammonia 濃度異常增加有關，且可因肝因性腦病變改善而恢復，神經元之變化則較少。如果長期發生肝因性腦病變則這些變化不易恢復，並可發生大腦皮質變薄，大小腦皮質及底神經結之神經元數目減少。PET 及 SPECT 於 PSE 之研究顯示，glucose 之代謝於大腦皮質之 cingulate gyrus 局部減少，而於 thalamus、caudate 及小腦增加，cingulate gyrus 之病變臨床上可導致昏迷、意識障礙及記憶喪失。

腦水腫常見於猛爆性肝炎造成顱內壓增加而致死，臨床上腦水腫之程度與肝因性腦病變不成比例，腦水腫通常出現於第三及四期肝因性腦病變。腦水腫並非亞猛爆性肝炎及肝硬化之主要致死原因。氨增加可使 astrocytes 內 glutamine 過量

導致滲透壓增加造成腦水腫。腦水腫主要發生於肝細胞壞死，而不見於其他細胞大量壞死，因此 inflammatory cytokines 例如 IL-1、IL-6 及 TNF α 應非腦水腫之主要原因。肝因性腦病變早期主要為 astrocytes 腫大，肝因性腦病變末期因 autoregulation 功能喪失後大腦血流量才會大量增加造成腦水腫。Na⁺-K⁺ ATPase 功能受抑制可使 astrocytes 腫大，astrocytes 之 Na⁺-K⁺ ATPase 功能可因缺氧或血液循環中之具毒性物質（例如 bilirubin, free fatty acids, mercaptans, bile acids, endotoxin, phenolic acids 及 digoxin-like immunoreactive substances）濃度增加而受抑制。最近部份研究認為肝細胞、Kupffer cells 及 endothelial cells 皆可產生 NO，NO 可造成血管擴張，使血流增加而產生腦水腫。

預後

肝因性腦病變之預後決定於肝臟衰竭之程度，猛爆性肝炎因大部份肝細胞壞死而預後較差，死亡率高達 70-80%。慢性肝臟衰竭之患者，往往可因減少側枝分流及減少腸道含氮毒性物質而減輕肝因性腦病變之程度，預後往往較猛爆性肝炎佳，肝硬化 Pugh-Child grade A 患者較 grade C 患者預後好。

治療

臨床前期肝因性腦病變及肝因性腦病變之治療主要為改善促進因素及減少腸道產生含氮毒性物質。改善促進因素包括維持適當之能量供應、維持體液及電解質平衡及治療感染，應避免飲酒及使用利尿劑、鎮靜安神藥物、具麻醉功能藥物等。減少腸道產生含氮毒性物質包括低蛋白質飲食、改善便秘、中止腸胃出血及灌腸減以少腸道含氮物質。使用 disaccharides (lactulose、lactitol) 使腸道 pH 值降低及增加排便次數、使用抗生素 (neomycin、paromomycin) 抑制腸道細菌生長或增加 saccharolytic bacteria 改善腸道細菌族群 (Enterococcus faecium SF68) 以減少氨之產生。如非必要，不要完全禁止蛋白質飲食，會導致肌肉萎縮及免疫力變差，原則上每日飲食應包含 40 至 60 公克蛋白質，植物性蛋白質優於動物性蛋白質，魚肉優於其他動物性蛋白質。Ornithine-aspartate、 α -ketoglutarate 可刺激氨之代謝以轉變為 glutamine，benzoate 可與 glycine 結合為 hippurate 增加由尿液排除氮以改善肝因性腦病變。Branched-chain amino acids 可改善營養但是對肝因性腦病變之治療效果有限。增加 dopamin (Levodopa、Bromocriptine) 及 benzodiazepine receptor antagonists (Flumazenil) 只能短期改善肝因性腦病變。阻塞經由外科手術或 TIPS 所形成之 shunt 亦可改善肝因性腦病變。Artificial hepatic support 可以短期改善肝因性腦病變，近年來因為肝臟移植技術之進步，猛爆性肝炎及肝硬化出現肝因性腦病變應考慮肝臟移植之可能性，C 型肝炎一年存活率高達 79%，五年存活率也高達 70%。至於 B 型肝炎配合 HBIG 及抗病毒藥物 lamivudine 之使用，一年存活率也高達 93%。

推薦讀物：

1. Yang SS, Wu CH, Chiang TR, et al. Somatosensory evoked potentials in subclinical porto-systemic encephalopathy: a comparison with psychometric tests. *Hepatology* 1998;27: 357-61.
2. Chu NS, Yang SS, Liaw YF. Evoked potentials in liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:s288-93.
3. Butterworth RF. The neurobiology of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996;235-44.
4. Blei AT, Larsen FS. Pathophysiology of cerebral edema in fulminant hepatic failure. *J Hepatology* 1999;31:771-6.
5. Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996;334:815-20.
6. Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ, et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination Lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology* 1998;28:585-9.