

轻微型肝性脑病的诊断方法研究进展

李培燕, 高晓红, 彭 芳

延安大学附属医院感染病科, 陕西 延安

Email: 2672130609@qq.com

收稿日期: 2021年1月17日; 录用日期: 2021年2月2日; 发布日期: 2021年2月25日

摘 要

轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)是肝性脑病发病过程中的一个早期阶段, 隐匿性强, 仅能通过特殊的神经心理学测试或神经生理学检查才能识别出来, 临床漏诊率高。MHE会影响患者与健康相关的生活质量、驾驶能力、社会经济地位等方面, 因此, 早期诊断MHE并及时给予患者有效的临床干预至关重要。MHE的诊断方法有很多, 主要包括神经心理学测试、神经生理学检查和影像学检查, 现就国内外MHE的诊断方法研究进展作一综述, 从而提高对不同诊断方法的认识。

关键词

肝硬化, 轻微型肝性脑病, 诊断方法, 综述

Research Progress in the Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy

Peiyan Li, Xiaohong Gao, Fang Peng

Department of Infectious Diseases, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Email: 2672130609@qq.com

Received: Jan. 17th, 2021; accepted: Feb. 2nd, 2021; published: Feb. 25th, 2021

Abstract

Minimal hepatic encephalopathy (MHE) is an early stage in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. It is highly concealed and can only be identified through special neuropsychological tests or neurophysiological examinations, and the rate of clinical missed diagnosis is high. MHE can affect the health related quality of life, driving ability, socioeconomic status and other aspects of patients. Therefore, it is very important to diagnose MHE early and give patients effective clinical intervention in time. There are many diagnostic methods for MHE, mainly including neuropsychological tests, neurophysiological examinations and imaging examinations. This review summarizes the research progress of MHE diagnosis methods at home and abroad, so as to improve the recognition of different diagnosis methods.

logical tests, neurophysiological examinations and imaging examinations. This article reviews the research progress of domestic and abroad MHE diagnostic methods, so as to improve the understanding of different diagnostic methods.

Keywords

Hepatic Cirrhosis, Minimal Hepatic Encephalopathy, Diagnostic Methods, Review

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是由急、慢性肝功能严重障碍或各种门静脉-体循环分流(简称门-体分流)异常所致的、以代谢紊乱为基础、轻重程度不同的神经精神异常综合征[1],严重影响患者的精神和运动功能,可导致人格、睡眠、认知功能、运动活动及意识协调水平的改变,甚至昏迷和死亡。根据临床表现的严重程度不同将 HE 分为隐匿性肝性脑病(covert hepatic encephalopathy, CHE)和显性肝性脑病(overt hepatic encephalopathy, OHE), CHE 包括轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)和 West-Haven 分类的 1 级, OHE 包括 West-Haven 分类的 2~4 级。MHE 是 HE 病程中的一个早期阶段,隐匿性强,特征是没有能觉察到的 HE 的临床症状和体征、认知功能障碍,仅能通过特殊的神经心理学测试或神经生理学检查及其他大脑功能测量方法识别出异常,临床漏诊率高。多数肝硬化患者在疾病的某一时期会发生 MHE,据统计[2],我国肝硬化患者中 MHE 的发病率为 29.2%~57.1%,国外为 30%~84%,其发病率与肝功能严重程度呈正相关,即使 Child-Pugh A 级肝硬化患者中 MHE 的发生率也可高达 24.8% [3]。MHE 会导致注意力、心理运动速度、工作记忆及视觉-运动协调能力受损,严重影响个人对意外交通状况做出反应的能力,增加 MHE 患者的交通违章率和交通事故发生率[4],此外, MHE 与跌倒的风险和发生率增加有关[5]、能够预测 OHE 的发作及晚期肝病患者的预后转归情况[6]。因此,早期诊断 MHE 并及时给予患者有效的临床干预,可减缓 MHE 进展为 OHE,降低其他并发症的发生率和病死率,且对改善患者与健康相关的生活质量、控制潜在的社会危害、减轻医疗负担等具有重要意义。本文就国内外关于 MHE 的诊断方法研究进展予以综述。

2. 神经心理学测试

肝性脑病心理学评分(psychometric hepatic encephalopathy score, PHES)是专门设计并推荐用于诊断 MHE 的传统纸-笔神经心理学测试,由五项子测试组成:数字连接试验 A、B,数字符号试验,轨迹描绘试验和系列打点试验,对于文盲患者,使用图形连接试验替代数字连接试验[7];主要评估心理运动处理速度、注意力、记忆力及视觉-运动协调能力等方面,目前国际共识会议[6][8]建议将该项测试作为诊断 MHE 的金标准。PHES 诊断 MHE 的敏感性和特异性均较好,被翻译成多种语言并已在德国、意大利、西班牙、韩国、中国等多个国家/地区得到验证并标准化,然而该项测试操作繁琐,需由经过培训的专业人员完成,耗费时间长,限制了其在临床工作中的广泛应用。国内学者[9]对 146 名健康志愿者和 56 例肝硬化患者进行了 PHES 测试,结果显示在中国人群中,年龄和教育程度均会影响 PHES 中 5 个子测试的结果;以 PHES 得分-4 分为临界值,在肝硬化住院患者中检出有 49.1%的人患有 MHE,且 MHE 的患

病率随着 Child-Pugh 肝功能分级的升高而增加;此外,该研究发现基于数字连接试验 A (NCT-A)和数字符号试验(DST)两项子测试对 MHE 的诊断与 PHES 具有良好的一致性,以上两项子测试中至少一项异常来诊断 MHE 的敏感性为 76.9%,特异性为 96.3%,故提出 NCT-A 和 DST 可作为诊断中国肝硬化 MHE 的简单工具。然而最近的研究[10][11]表明,利用 PHES 诊断为无 MHE 的肝硬化患者在注意力测试 Stroop 测试)和双手协调能力方面表现差,表明 PHES 不能检测到某些轻度的神经系统改变,仅使用一个敏感测试是不足够的,需要联合其他测试进行筛查 MHE 患者。

可重复性成套神经心理状态测验(repeatable battery for the assessment of neuropsychological status, RBANS)主要用于对 5 个认知功能领域进行评估:即刻记忆、空间结构、注意力、言语功能及延迟记忆。RBANS 作为认知功能损害的筛查工具,既可鉴别老年人认知功能的病理性下降,也可筛查一般人群的神经心理功能状态,现已广泛应用于不同人群的认知功能测评,目前, RBANS 已在美国建立基于正常人群的规范参考数据,用于阿尔茨海默氏病和精神分裂症等多项临床试验[12][13],并翻译成多种语言供临床和科研工作使用。RBANS 以其拥有大量在评估多种疾病引起的认知功能障碍方面的临床有效性数据的优势,被 ISHEN 实践指南[6]推荐作为检测 MHE 的金标准。

控制抑制试验(inhibitory control test, ICT)是一种计算机化测试,用于评估注意力和反应抑制能力,操作者使用笔记本电脑测试,利用自动计算机系统进行分析,显著提高其在临床应用中的便利性和灵活性。目前 ICT 已在美国[14]、意大利[15]、印度[16]等多个国家被用于筛查 MHE,研究显示 ICT 对诊断 MHE 具有较好的敏感性、特异性及重测可靠性。最近波兰的一项研究报道[17],与 PHES 相比,ICT 诊断 MHE 具有中等敏感性和特异性;ICT 与患者较低的生存率和更严重的疾病进展有关。此外,一项随访研究[18]表明 ICT 与 MHE 患者较高的机动车事故发生率有关,提出 ICT 是预测机动车事故发生最具经济效益的 MHE 诊断策略。与大多数心理学测试一样,ICT 结果也会受人口统计学变量的影响,需要根据不同人群调整诊断阈值。ICT 测试的成本廉价,诊断 MHE 在不同肝硬化病因中无明显差异,且具有较好的灵敏性、重测可靠性和便利性,是临床工作中诊断 MHE 的有效手段。

近年来, Bajaj 等[19]开发了一款用于 Stroop 测试的移动操作软件——Encephal APP,研究发现智能手机版 Encephal APP 测试能够发现 MHE 患者的异常,且易于管理、操作、不依赖专业人员指导,受试者可快速了解该测试方法,便于门诊及病房快速筛查 MHE。之后,该研究团队对原应用程序进行简化,新创建 iPad 版本,并在美国人群中[20]验证了 Encephal APP 测试对诊断肝硬化 MHE 具有良好的表面效度、重测信度和外在效度,Yoon 等[21]应用由 Encephal App 修改得到的 K-Stroop 测试,基于韩国人群验证其对 MHE 的诊断价值,得出一致的结论。目前已建立中文版 Encephal APP 测试,Zeng 等[22]对 160 名中国肝硬化患者进行 PHES 和 Encephal APP 测试,研究发现,以 PHES 作为 MHE 的诊断标准,使用 Encephal App 联合 PHES 中的两项子测试(NCT-B, SDT)可识别出 MHE 患者的准确率达 87%,且比标准 PHES 所需时间短,故提出此测试组合可能是识别 MHE 患者的有效、便捷方法。在基于美国肝硬化患者的一项多中心研究[23]中,年龄和教育背景是影响 EncephalApp 结果的重要因素,而在中国的一项研究[24]中发现性别、年龄、受教育程度均与该测试结果无关,这种差异提示 Encephal App 测试在中国的广泛应用需要在更大的多中心研究中进一步验证。此外,需要注意的是,色盲患者无法使用该测试工具。

随着对 MHE 诊断方法的不断研究,新的神经心理学测试方法涌现出来,包括:动物命名测试(animal naming test, ANT)、姿势控制及稳定性测试、多感官整合测试。ANT 是一种语言流利度测试,研究显示[25] ANT 是临床工作中易于获得的评估肝硬化患者中是否患有 CHE 的重要、首选筛查方法,并对 1 年内 OHE 的发生及死亡风险有一定的预测价值。但是,由于其他种类疾病引起的脑功能障碍也会损害言语流畅性,因此,不能将 S-ANT1 作为 CHE 的特定诊断工具。姿势控制及稳定性测试有助于评估 MHE 患者的平衡

模式和运动协调方面的改变, 及早预防跌倒事件的发生[5]。多感官整合测试是一种高阶认知功能的评估方法, 该测试简便、快速、低成本, 具有良好的临床应用前景。Seo 等[26]研究发现, 与 PHES 相比, 多感官整合测试诊断 MHE 的敏感性 90%, 特异性达 86.5%, 且测试结果不受年龄、性别及受教育程度的影响, 具有作为诊断 MHE 的新筛查工具的潜力。

3. 神经生理学检查

临界闪烁频率(critical flicker frequency, CFF)作为一种计算机化测试, 被证明是检测 MHE 的比较成熟的方法, 目前已被国际共识推荐作为 MHE 的诊断工具之一[27], 并被广泛应用到 MHE 的相关研究中, 通常, 以 CFF 值 < 39.0 Hz 诊断 MHE。杜宁等[28]对 160 例肝硬化患者进行 CFF 检测, 旨在探讨 CFF 对肝硬化 MHE 诊断的应用价值, 结果显示肝硬化患者中 CFF 值 < 39.0 Hz 者占多数(76.25%), 而对照组 CFF 值均 > 40.0 Hz, 两组间比较差异有统计学意义($t = 7.35$, $P < 0.01$), 故得出 CFF 是早期发现肝硬化 MHE 的一项客观而敏感的诊断方法。有研究报道[29]肝硬化 MHE 患者的 CFF 值明显低于单纯肝硬化患者及健康对照者, 与 PHES 相比, 以 CFF 值 < 39.0 Hz 诊断 MHE 的灵敏度为 39%, 特异性为 82%, 准确率为 70.6%, 故认为 CFF 是检测 MHE 的有效方法, 因其敏感性较低, 故适宜作为 PHES 检测的辅助手段。CFF 检测的简易性、客观性、可重复性较好, 结果不受年龄、受教育程度、学习效应等影响, 且可以预测 OHE 的发作和死亡风险[30], 有良好的发展前景。

脑电图(electroencephalogram, EEG)可以反映大脑皮质功能变化, 且不受年龄及受教育程度的影响, 不需受检者的合作, 也没有学习效应的干扰, 被广泛应用到 HE 的相关研究中, 此外, 最新 AASLD/EASL 实践指南[27]建议将 PHES 联合 EEG 作为一项 MHE 的诊断策略以提高诊断准确率。研究显示[31] EEG 的异常程度可反映 HE 患者的临床分期及 Child-Pugh 肝功能分级, 对 HE 的临床诊断具有重要的参考价值。安爽等[32]对 41 例肝硬化患者进行 EEG 检查, 根据肝功能分级分为 A、B、C 三组, A 组 8 例, B 组 12 例, C 组 21 例, 结果发现, A 组中脑电图轻微异常有 6 例, 轻度异常有 2 例, 无中度异常; B 组中脑电图轻微异常有 2 例, 轻度异常有 7 例, 中度异常有 3 例; C 组中轻微异常有 1 例, 轻度异常有 18 例, 中度异常有 2 例, 统计学分析显示 B 组与 C 组比较无显著差异(P 值 > 0.05), 分别比较 A 组与 B 组(P 值 < 0.05)、A 组与 C 组(P 值 < 0.01)均有明显统计学差异, 因此, 研究得出, MHE 患者可表现出轻微异常脑电图波, EEG 异常程度与 HE 分级呈正相关, EEG 可以作为 MHE 的临床诊断工具之一, 提高早期 HE 的诊断率。EEG 需由专业人员进行操作, 在分析结果时, 不同观察者之间的主观偏差亦会影响结果评估和检测的客观性, 故仍需深入研究发现更准确的 EEG 分析指标来评估大脑节律变化, 提高 EEG 检测 HE 的特异性和实用性。

诱发电位(evoked potentials, EP)反映中枢神经系统在特定功能状态下的生物电活动变化, 包括视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP)、脑干听觉诱发电位(brainstem auditory evoked potentials, BAEP)、体感诱发电位(somatosensory evoked potential, SSEP)和事件相关电位(event-related potentials, ERPs) P300 四种类型, 其中, VEP 的特异性及敏感性相对较低; BAEP 的影响因素较多; SSEP 的灵敏性及特异性相对较好, 可以早期客观判定病情; ERP-P300 诊断 MHE 的灵敏性最好, 常被推荐用于诊断 MHE, 其潜伏期被认为是检测和随访 MHE 患者的有效指标。林言等[33]选取 114 名肝硬化患者进行 NCT-A、DST 及四种 EP 测试, 结果显示, 与其他三种 EP 测试相比, ERP-P300 对诊断 MHE 的敏感性及特异性均较高, 更能反映 MHE 时大脑的功能变化, 但不能替代传统神经心理学测试, 可作为诊断 MHE 的辅助检测手段。综上所述, EP 是诊断 MHE 的一项客观而敏感的指标, 多项 EP 联合检测可提高 MHE 的检出率, 此外, EP 检测需要特定设备和专业人员, 操作复杂, 价格昂贵, 对检测的周围环境要求严格, 病人依从性差, 不适于门诊患者。

4. 影像学检查

计算机断层扫描(computed tomography, CT)和常规磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术不能早期发现 MHE, 主要用于排除帕金森病、脑血管意外、颅内肿瘤等其他原因引起的脑病, 研究显示[34] MRI 联合多层螺旋 CT 可提高诊断 HE 的灵敏度、特异度及准确率, 为 HE 患者的诊治及预后提供重要指导依据。

随着 MRI 技术的发展, 对 HE 的诊断评价不再仅局限于大脑的解剖结构, 多种功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术发展起来, 使研究大脑组织物质代谢变化、脑组织内水分子的扩散情况、更加精确显示脑组织形态学变化、反映脑组织内的血流灌注和微血管分布情况成为可能, 为疾病诊断提供更为准确的影像学依据。

磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)是一种检测活体器官组织代谢、生化改变及化合物含量变化的无创性影像学技术。其中 ^1H -MRS 最常用于评估 HE 患者大脑内特异性物质的变化。研究[35]显示, 通过 ^1H -MRS 分析肝硬化患者基底节区的谷氨酰胺复合物/肌酸的比值变化, 可以较敏感的提示是否合并 MHE, 为早期诊断 MHE 提供客观依据。

磁共振扩散成像(diffusion weighted imaging, DWI)/弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)技术是近年来研究较多的一种从分子水平研究疾病的影像学技术, DWI 通过测量表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值反映组织内水分子的扩散能力, 以此区分细胞毒性水肿和血管源性水肿; DTI 最常用平均扩散率(mean diffusivity, MD)和各向异性指数(fractional anisotropy, FA)两个指标定量描述组织内水分子的扩散情况, 进而反映特定部位组织含水量的变化及脑白质细胞的完整性, 研究发现[36] DTI 扫描显示 MHE 患者多个脑区的 MD 值显著增加, 而 FA 值无显著变化, 提示脑实质存在间质性水肿, 而脑白质微细结构未发生明显改变。刘梅红等[37]对 30 名肝硬化患者和 15 例健康志愿者进行 DWI 与 DTI 扫描, 旨在利用 DWI 和 DTI 定量分析 MHE 患者脑功能的异常改变, 探讨其在 MHE 中的应用价值, 结果发现 DWI 与 DTI 联合应用对预测肝硬化 MHE 的进展程度具有潜在的临床参考价值。

磁共振灌注加权成像(perfusion weighted imaging, PWI)是基于流动效应的原理, 所成图像用来反映机体组织内的血流灌注和微血管分布情况, 从而探测疾病早期大脑组织的潜在变化。PWI 主要分为动态磁敏感对比增强(dynamic susceptibility contrast-enhanced, DSC)和动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)两类。研究报道[38]应用 DSC-PWI 对 MHE 患者的大脑不同区域的血流动力学变化进行分析, 发现其大脑基底节和丘脑的脑血流量增加, 提示 MHE 患者的大脑血流量发生重新分布。与 DSC-PWI 相比, ASL-PWI 由于没有应用潜在有害的 MR 造影剂, 成为检测 HE 患者脑血流量的更合理的选择。Zheng 等[39]研究发现, ASL-PWI 显示 MHE 患者的多个大脑灰质区域的血流量增加, 其中, 右壳核的脑血流量对表征 MHE 的敏感性最高(93.8%), 特异性中等(75.0%), 故研究认为通过 ASL-PWI 扫描分析的脑血流量变化是诊断 MHE 的重要影像学指标。

血氧水平依赖的功能性磁共振(Blood oxygen level dependent-functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI)成像技术基于血氧水平, 以血管内脱氧血红蛋白为信号源, 反映不同状态下脑组织局部功能区的脑血流变化情况。近年来, BOLD-fMRI 越来越多的应用于 HE 的相关研究中。BOLD-fMRI 可分为静息态和任务态两类, 其中, 静息态 BOLD-fMRI 以其设计简单、基线容易控制的优点在临床中的应用较为广泛[40] [41], 主要用于研究 MHE 患者的不同脑组织区域的自发活动情况和脑功能网络连接的改变, 利于更好的认识 MHE 发生的病理机制。

5. 总结与展望

随着科技的发展和科学研究的不断深入, 传统的 MHE 检测方法通过大量研究验证和在原有基础上

的优化创新, 进一步提高了诊断 MHE 的灵敏性和实用性, 更加广泛的应用于临床; 与此同时, 更多新的检测方法和先进设备涌现出来, 可作为诊断 MHE 的辅助检查手段。目前国内外尚无统一的 MHE 诊断标准, 其主要检查方法包括神经心理学测试、神经生理学检查和影像学检查, 其中, 神经心理学测试是临床应用较广泛的检测方法, 需要考虑年龄、受教育程度、学习效应及病人合作与否等因素的影响, 多项测试联合应用可提高 MHE 的检出率; 神经生理学检查的结果相对特异且没有学习效应, 但其灵敏度低, 需要特定设备、人员进行操作, 不便于在门诊或病房开展 MHE 的快速筛查工作; 影像学检查能够从多方面评价大脑结构及代谢改变, 有助于了解疾病发生的病理生理机制、鉴别和排除其他疾病所引起的脑病, 为 MHE 的诊断提供准确的理论基础, 进而给出相对客观的结论, 但不同地区使用的诊断方法和判断标准不同, 结果的可比性有待进一步考证。

尽管 MHE 是非致死性疾病, 通常无需住院, 但仍会影响患者及其护理人员的生活质量、公共医疗资源分配等方面, 因此, 有必要早期对 HE 高危人群进行 MHE 的筛查及管理; 在选择 MHE 的筛查方法时, 应权衡当地人口的实际情况和不同检测方法的特点来选择适宜的检测手段; 希望在不久的将来, 能够建立国内外统一的 MHE 诊断标准, 为临床提供简便、快捷、有效的筛查手段, 使 MHE 患者得到及时诊断和治疗, 改善患者预后。

参考文献

- [1] 肝硬化肝性脑病诊疗指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(6): 999-1014.
- [2] 中国肝性脑病诊治共识意见(2013 年, 重庆) [J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(9): 641-651.
- [3] Wang, J.Y., Zhang, N.P., Chi, B.R., *et al.* (2013) Prevalence of Minimal Hepatic Encephalopathy and Quality of Life Evaluations in Hospitalized Cirrhotic Patients in China. *World Journal of Gastroenterology*, **19**, 4984-4991. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i30.4984>
- [4] Bajaj, J.S., Saeian, K., Schubert, C.M., *et al.* (2009) Minimal Hepatic Encephalopathy Is Associated with Motor Vehicle Crashes: The Reality beyond the Driving Test. *Hepatology*, **50**, 1175-1183. <https://doi.org/10.1002/hep.23128>
- [5] Urios, A., Mangas-Losada, A., Gimenez-Garzo, C., *et al.* (2017) Altered Postural Control and Stability in Cirrhotic Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy Correlate with Cognitive Deficits. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, **37**, 1013-1022. <https://doi.org/10.1111/liv.13345>
- [6] Randolph, C., Hilsabeck, R., Kato, A., *et al.* (2009) Neuropsychological Assessment of Hepatic Encephalopathy: ISHEN Practice Guidelines. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, **29**, 629-635. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02009.x>
- [7] Dhiman, R.K., Saraswat, V.A., Sharma, B.K., *et al.* (2010) Minimal Hepatic Encephalopathy: Consensus Statement of a Working Party of the Indian National Association for Study of the Liver. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **25**, 1029-1041. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06318.x>
- [8] Ferenci, P., Lockwood, A., Mullen, K., *et al.* (2002) Hepatic Encephalopathy—Definition, Nomenclature, Diagnosis, and Quantification: Final Report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*, **35**, 716-721. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.31250>
- [9] Li, S.W., Wang, K., Yu, Y.Q., *et al.* (2013) Psychometric Hepatic Encephalopathy Score for Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy in China. *World Journal of Gastroenterology*, **19**, 8745-8751. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i46.8745>
- [10] Felipo, V., Ordoño, J.F., Urios, A., *et al.* (2012) Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy Show Impaired Mismatch Negativity Correlating with Reduced Performance in Attention Tests. *Hepatology*, **55**, 530-539. <https://doi.org/10.1002/hep.24704>
- [11] Felipo, V., Urios, A., Giménez-Garzo, C., *et al.* (2014) Non Invasive Blood Flow Measurement in Cerebellum Detects Minimal Hepatic Encephalopathy Earlier than Psychometric Tests. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 11815-11825. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i33.11815>
- [12] Tsatali, M., Fotiadou, F., Giaglis, G., Tzolaki, M., *et al.* (2019) The Repeatable Battery for the Assessment of the Neuropsychological Status (RBANS): A Diagnostic Validity Study in Greek Elderly. *Aging Clinical and Experimental Research*, **31**, 1305-1312. <https://doi.org/10.1007/s40520-018-1076-9>
- [13] Barnes-Marrero, I., Horter, L., Hayden, J.D., *et al.* (2020) Diagnostic Accuracy of the Repeatable Battery of the As-

- essment of Neuropsychological Status Update, Spanish Version, in Predicting Alzheimer's Disease among Hispanic Older Adults in the United States Reporting Memory Problems. *Applied Neuropsychology: Adult*, 1-11. <https://doi.org/10.1080/23279095.2020.1777554>
- [14] Bajaj, J.S., Hafeezullah, M., Franco, J., *et al.* (2008) Inhibitory Control Test for the Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterology*, **135**, 1591-1600. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.07.021>
 - [15] Amodio, P., Ridola, L., Schiff, S., *et al.* (2010) Improving the Inhibitory Control Task to Detect Minimal Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterology*, **139**, 510-518. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.04.057>
 - [16] Gupta, D., Ingle, M., Shah, K., *et al.* (2015) Prospective Comparative Study of Inhibitory Control Test and Psychometric Hepatic Encephalopathy Score for Diagnosis and Prognosis of Minimal Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients in the Indian Subcontinent. *Journal of Digestive Diseases*, **16**, 400-407. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12248>
 - [17] Stawicka, A., Jaroszewicz, J., Zbrzeźniak, J., *et al.* (2020) Clinical Usefulness of the Inhibitory Control Test (ICT) in the Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **17**, 3645. <https://doi.org/10.3390/ijerph17103645>
 - [18] Bajaj, J.S., Pinkerton, S.D., Sanyal, A.J., *et al.* (2012) Diagnosis and Treatment of Minimal Hepatic Encephalopathy to Prevent Motor Vehicle Accidents: A Cost-Effectiveness Analysis. *Hepatology*, **55**, 1164-1171. <https://doi.org/10.1002/hep.25507>
 - [19] Bajaj, J.S., Thacker, L.R., Heuman, D.M., *et al.* (2013) The Stroop Smartphone Application Is a Short and Valid Method to Screen for Minimal Hepatic Encephalopathy. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, **58**, 1122-1132. <https://doi.org/10.1002/hep.26309>
 - [20] Bajaj, J.S., Heuman, D.M., Sterling, R.K., *et al.* (2015) Validation of EncephalApp, Smartphone-Based Stroop Test, for the Diagnosis of Covert Hepatic Encephalopathy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, **13**, 1828-1835. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.05.011>
 - [21] Yoon, E.L., Jun, D.W., Jeong, J.Y., *et al.* (2019) Validation of the Korean Stroop Test in Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 8027. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44503-w>
 - [22] Zeng, X., Zhang, L.Y., Liu, Q., *et al.* (2020) Combined Scores from the EncephalApp Stroop Test, Number Connection Test B, and Serial Dotting Test Accurately Identify Patients with Covert Hepatic Encephalopathy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 1618-1625. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.11.018>
 - [23] Allampati, S., Duarte-Rojo, A., Thacker, L.R., *et al.* (2016) Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy Using Stroop EncephalApp: A Multicenter US-Based, Norm-Based Study. *The American Journal of Gastroenterology*, **111**, 78-86. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.377>
 - [24] Luo, M., Yu, X.B., Hu, S.J., *et al.* (2020) EncephalApp Stroop App Predicts Poor Sleep Quality in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy Due to Hepatitis B-Induced Liver Cirrhosis. *Saudi Journal of Gastroenterology*, **26**, 120-128. https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_558_19
 - [25] Labenz, C., Beul, L., Toenges, G., *et al.* (2019) Validation of the Simplified Animal Naming Test as Primary Screening Tool for the Diagnosis of Covert Hepatic Encephalopathy. *European Journal of Internal Medicine*, **60**, 96-100. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.08.008>
 - [26] Seo, K., Jun, D.W., Kim, J., *et al.* (2017) Multi-Sensory Integration Impairment in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 14947. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15113-1>
 - [27] Vilstrup, H., Amodio, P., Bajaj, J., *et al.* (2014) 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. *Hepatology*, **60**, 715-735. <https://doi.org/10.1002/hep.27210>
 - [28] 杜宁, 胡瑾华, 段学章, 等. 临界视觉闪烁频率在肝硬化失代偿期患者轻型肝性脑病诊断中的价值[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2012, 4(3): 12-15.
 - [29] Özel Coskun, B.D. and Özen, M. (2017) Critical Flicker Frequency Test for Diagnosing Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis. *The Turkish Journal of Gastroenterology: The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*, **28**, 191-196. <https://doi.org/10.5152/tjg.2017.16618>
 - [30] Barone, M., Shahini, E., Iannone, A., *et al.* (2018) Critical Flicker Frequency Test Predicts Overt Hepatic Encephalopathy and Survival in Patients with Liver Cirrhosis. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, **50**, 496-500. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.01.133>
 - [31] 崔虹, 高凤成, 王玉梅, 等. 脑电图对肝硬化合并肝性脑病的诊断价值分析[J]. 西南国防医药, 2017, 27(9): 945-947.
 - [32] 安爽, 季慧范, 杨文轩, 等. 轻型肝性脑病患者脑电图与临床相关指标的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2016,

- 36(2): 381-383.
- [33] 林言, 范燕萍, 余建军, 等. 诱发电位对肝硬化患者轻微肝性脑病的诊断价值[J]. 中华消化杂志, 2010(7): 444-447.
- [34] 崔逐云, 曹芹. 磁共振联合多层螺旋 CT 对于肝性脑病患者诊断准确率的影响[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2018, 16(05): 34-36.
- [35] 李小宝, 于广会, 王唯成. 基底节区¹H-MRS 检查对早期诊断轻微肝性脑病的价值[J]. 贵阳医学院学报, 2012, 37(3): 276-279.
- [36] 彭君, 刘鹏飞. 轻微型肝性脑病的 DTI 定量研究[J]. 放射学实践, 2009, 24(9): 986-989.
- [37] 刘梅红, 刘辉, 张岚, 等. 轻微型肝性脑病磁共振扩散加权成像和扩散张量成像的定量研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(4): 340-344.
- [38] Li, T., Li, X., Zhou, W., *et al.* (2012) Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced First-Pass Perfusion MR Imaging in Patients with Subclinical Hepatic Encephalopathy. *Journal of Neuroradiology*, **39**, 290-294. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2011.09.002>
- [39] Zheng, G., Zhang, L.J., Zhong, J., *et al.* (2013) Cerebral Blood Flow Measured by Arterial-Spin Labeling MRI: A Useful Biomarker for Characterization of Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis. *European Journal of Radiology*, **82**, 1981-1988. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.06.002>
- [40] Zhang, L., Qi, R., Wu, S., *et al.* (2012) Brain Default-Mode Network Abnormalities in Hepatic Encephalopathy: A Resting-State Functional MRI Study. *Human Brain Mapping*, **33**, 1384-1392. <https://doi.org/10.1002/hbm.21295>
- [41] Chen, H.J., Jiao, Y., Zhu, X.Q., *et al.* (2013) Brain Dysfunction Primarily Related to Previous Overt Hepatic Encephalopathy Compared with Minimal Hepatic Encephalopathy: Resting-State Functional MR Imaging Demonstration. *Radiology*, **266**, 261-270. <https://doi.org/10.1148/radiol.12120026>