

肝硬化伴肝性脑病与血清 IL-6 表达水平相关性的 meta 分析

刘昌贺^{1, 2}, 李 衡¹, 徐圣杰¹, 郭晶晶³, 吴清华^{1, 2}

(1. 贵州医科大学, 贵阳 550004; 2. 江南大学附属医院, 江苏无锡 214062; 3. 南通大学医学院, 江苏南通 226001)

摘要: 目的 评价肝硬化伴肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE) 与血清白细胞介素-6 (serum interleukin-6, sIL-6) 水平表达的关系。方法 计算机检索中国生物医学文献 (CBM)、知网 (CNKI)、维普 (VIP)、万方 (WANFANG), PubMed, Embase, Web of Science 和 Cochrane Library 数据库, 搜集肝硬化患者中关于 sIL-6 水平与 HE 相关的病例对照研究, 检索时间均为建库至 2021 年 4 月。根据纳入和排除标准, 最终纳入 13 个研究, 包括 1 479 例研究对象, 采用 Review Manager Version 5.3 进行 meta 分析。结果 sIL-6 的含量在肝硬化伴 HE 组与肝硬化无 HE 组比较 [SMD=1.29, 95%CI (0.51, 2.08), $P=0.001$], 肝硬化伴显性肝性脑病 (overt hepatic encephalopathy, OHE) 组与肝硬化无 HE 组比较 [SMD=2.77, 95%CI (1.64, 3.89), $P<0.000\ 01$], 肝硬化伴轻微肝性脑病 (minimal hepatic encephalopathy, MHE) 组与肝硬化无 HE 组比较 [SMD=2.82, 95%CI (1.05, 4.58), $P=0.002$], 肝硬化伴 OHE 与肝硬化伴 MHE 组比较 [SMD=1.82, 95%CI (1.30, 2.33), $P<0.000\ 01$], 肝硬化伴 III ~ IV 级 HE 组与肝硬化伴 I ~ II 级 HE 组比较 [SMD=0.95, 95%CI (0.52, 1.37), $P<0.000\ 1$], 肝硬化伴 MHE 与健康对照组比较 [SMD=4.32, 95%CI (2.86, 5.77), $P<0.000\ 01$], 肝硬化无 HE 组与健康对照组比较 [SMD=2.23, 95%CI (1.34, 3.12), $P<0.000\ 01$], 差异均有统计学意义。结论 sIL-6 的表达水平可能与肝性脑病的发病机制有关, 有望成为诊断肝性脑病及判定预后疗效的重要炎症指标, 还需要更多高质量、多中心的研究验证。

关键词: 血清白细胞介素-6; 肝硬化; 肝性脑病; Meta 分析

中图分类号: R575.2; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 03-056-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.03.012

Meta Analysis of the Correlation between Serum Interleukin-6 and Hepatic Encephalopathy in Liver Cirrhosis

LIU Chang-he^{1, 2}, LI Heng¹, XU Sheng-jie¹, GUO Jing-jing³, WU Qing-hua^{1, 2}

(1. Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; 2. Affiliated Hospital of Jiangnan University, Jiangsu Wuxi 214062, China; 3. Medical College of Nantong University, Jiangsu Nantong 226001, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the relationship between Hepatic encephalopathy (HE) and serum interleukin-6 (sIL-6) in liver cirrhosis. **Methods** Computer retrieval of CBM, CNKI, VIP, WanFang, PubMed, Embase, Web of Science and Cochrane Library database were conducted to retrieve case-control studies related to sIL-6 level and HE. The retrieval time was from the establishment of the database to April 2021. According to inclusion and exclusion criteria, 13 studies were included, including 1 479 subjects, and meta-analysis was performed using Review Manager Version 5.3. **Results** The levels of sIL-6 were compared between liver cirrhosis with HE group and liver cirrhosis without HE group [SMD=1.29, 95%CI (0.51, 2.08), $P=0.001$]. Comparison between cirrhosis with OHE group and cirrhosis without HE group [SMD=2.77, 95%CI (1.64, 3.89), $P<0.000\ 01$]. Comparison of cirrhosis with MHE group and cirrhosis without HE group [SMD=2.82, 95%CI (1.05, 4.58), $P=0.002$]. Cirrhosis with OHE group and cirrhosis with MHE group [SMD=1.82, 95%CI (1.30, 2.33), $P<0.000\ 01$]. Comparison of cirrhosis with grade III ~ IV HE group and cirrhosis with grade I ~ II HE group [SMD=0.95, 95%CI (0.52, 1.37), $P<0.000\ 1$]. Comparison of cirrhosis with MHE group and Healthy control group [SMD=4.32, 95%CI (2.86, 5.77), $P<0.000\ 01$]. Comparison of liver cirrhosis without HE group and healthy control group [SMD=2.23, 95%CI (1.34, 3.12), $P<0.000\ 01$], the differences among the above groups were statistically significant. **Conclusion** The increase of sIL-6 may be related to the pathogenesis of hepatic encephalopathy. It is expected to be an important inflammatory indicator for diagnosing hepatic encephalopathy and determining its prognosis. However, more high-quality and multi-center studies are needed to verify the level of sIL-6.

基金项目: 太湖高层次人才项目 (编号 BJ2020048), 无锡市卫健委妇幼科研面上项目 (FYKY201902), 资助单位: 无锡市卫生健康委员会。

作者简介: 刘昌贺 (1993-), 男, 在读硕士, 住院医师, 研究方向: 肝性脑病的诊治, E-mail: 2421513783@qq.com。

通讯作者: 吴清华, 男, 博士, 主任医师, 硕士生导师, E-mail: wqhsusan@126.com。

Keywords: serum interleukin-6; liver cirrhosis; hepatic encephalopathy; Meta-analysis

肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE) 是指肝硬化患者由于肝功能严重受损而引起一系列的神经代谢症状^[1]。目前临床上主要以肝性脑病心理学测量评分 (psychometric hepatic encephalopathy score, PHES) 及血氨水平作为 HE 主要衡量指标, 但两者往往会因教育水平、年龄及检测能力等多种因素导致结果不一, 而这限制了临床上对 HE 的精确诊断^[2]。因此有必要寻找新的指标来提高对 HE 早期诊断的敏感度和特异度。血清白细胞介素-6 (serum interleukin-6, sIL-6) 是由体内免疫细胞产生的一种炎症刺激因子, 在炎症反应中发挥着重要的作用^[3]。已有研究表明: sIL-6 表达水平与显性肝性脑病 (overt hepatic encephalopathy, OHE) 密切相关, 肝硬化患者体内 sIL-6 表达水平明显增高, 并且表达水平的高低和疾病的严重程度呈正相关^[4]。目前国内外对 HE 与 sIL-6 表达水平的相关性已有多个研究证实, 但实验结果存在差异。因此本研究对 sIL-6 表达水平与肝硬化伴 HE 相关性的研究数据进行 meta 分析, 以便为临床提供更可靠的诊断依据。

1 材料与方法

1.1 资料来源

1.1.1 文献来源: 计算机检索国内外数据库: 中国生物医学文献 (CBM)、知网 (CNKI)、维普 (VIP)、万方 (Wan Fang)、PubMed, Embase, Web of Science 和 Cochrane Library 数据库, 检索时限为建库至 2021 年 4 月, 筛选肝硬化患者中关于 sIL-6 与 HE 的病例对照研究, 语言限制在中文及英文。对综述、会议、个案报道、信件及评论性的文章排除。

1.1.2 纳入与排除标准: 纳入标准: ①研究类型: 肝硬化中, sIL-6 与 HE 相关的病例-对照试验; ②研究对象: 肝硬化基础上确诊的 HE 患者及健康对照组。肝硬化诊断需符合《肝硬化诊治指南》(2020 版), HE 诊断需符合 2018 年《肝硬化肝性脑病的诊疗指南》, HE 的分级根据 West Haven 修订版本标准, 分为 0 级, 轻微肝性脑病 (minimal hepatic encephalopathy MHE), 1 级, 2 级, 3 级和 4 级, 其中 1~4 级为 OHE; ③衡量标准: sIL-6 水平, 原文可提取均值和标准差; ④原始文献均为公开发表的文献。

排除标准: ①研究类型: 无正常对照的 HE 相关试验; ②研究对象: 动物实验及体外实验中获取的 sIL-6 水平检测实验; ③非中、英文文献; ④综述类、个案报道及会议摘要与无法获取相关性数据的文章。

1.2 方法

1.2.1 检索方法: 检索词采用主题词与自由词相结合。中文检索词为: “肝性脑病” “肝昏迷” “白细胞介素 6” “白介素 6” “肝硬化”; 英文检索词为: “Hepatic Encephalopathies” “Hepatic Coma” “Interleukin 6” “IL-6” “liver cirrhosis”。另外追溯纳入的研究间的参考文献, 合适者补充研究内。由两名独立研究人员使用 Note Express version 进行文献检索、筛选, 提取信息并交叉核对录入, 遇到问题后两位独立研究人员相互讨论, 讨论无法达成统一时交第三位研究人员协商解决。最终资料提取获得的内容包括: 第一作者、发表时间、地域、研究对象 (肝硬化无 HE 组、肝硬化伴 MHE 组、肝硬化伴 OHE 组、肝硬化伴 HE 组、健康对照组)、HE 的诊断方法、文献质量评价。

1.2.2 文献评价: 从数据库建立到 2021 年 4 月 15 日, 共检索到 543 篇关于 IL-6 和肝硬化伴 HE 相关性的文章, 其中中国生物医学文献 17 篇, 知网 35 篇, 维普 6 篇, 万方数据库 16 篇, PubMed 43 篇, Embase 246 篇, Web of Science 135 篇, Cochrane 45 篇。经过查重后, 排除重复文献 216 篇, 排除综述、会议报告相关文献 56 篇, 体外及动物实验 76 篇, 与研究目的不符合 168 篇, 排除病例文献 2 篇, 得到 25 篇文献后需要阅读摘要进行排除, 不符合纳入及排除标准的文献共 10 篇, 研究对象不相符合 2 篇, 最终留下 13 篇^[5-17]符合纳入标准。13 篇文献包括 1 479 例研究对象, 其中肝硬化伴 HE 组 127 例, 肝硬化伴 OHE 组 303 例, 肝硬化伴 MHE 组 213 例, 肝硬化无 HE 组 429 例及健康对照组 407 例, 对纳入研究的文献采用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa-Scale, NOS) 评分进行风险偏倚评价, 主要以“研究对象的选择、病例和对照的可比性、暴露因素的确定”三方面进行评分, 满分 9 分, 其中得分 ≥ 7 分为高质量文献, < 7 分为低质量文献, 最终得到高质量文献 2 篇, 低质量文献 11 篇。见表 1。

1.3 统计学分析 纳入研究的结果采用 Review Manager version 5.3 软件进行 meta 分析。连续性变量以标准化均数差 (standardized mean difference, SMD) 为效应指标, 区间估计采用 95% 置信区间 (confidence interval, CI), $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。所得研究的文献统计学异质性依据 I^2 检验判定异质性大小, 若文献间的异质性较小 ($I^2 \leq 50\%$) 使用固定效应模型计算效应值; 若文献间存在显著异质性 ($I^2 > 50\%$) 时, 采用随机效应模型, 必要时可使用敏感性分析或亚组分析寻找异质性来源及评估结果的稳定性。

表1 纳入研究的基本特征及文献质量评价结果

第一作者	发表时间	地域	研究对象 (n)					诊断方法	文献质量评价 (分)
			无 HE 组	MHE 组	OMH 组	HE 组	健康对照组		
王柯尹 ^[5]	2017	中国	22	25	43	68	20	PHES	6
柳萍飞 ^[6]	2020	中国	未提及	40	未提及	未提及	30	WS	5
张靖 ^[7]	2017	中国	50	未提及	48	未提及	未提及	ND	6
刘翼川 ^[8]	2018	中国	100	未提及	120	未提及	未提及	临床症状	6
金军 ^[9]	2019	中国	31	未提及	未提及	23	23	PHES	6
TSai ^[10]	2015	中国	67	27	未提及	未提及	180	PHES	8
EL-ATTY ^[11]	2021	埃及	30	未符合	30	未提及	20	未提及	6
MONTO ^[12]	2009	西班牙	23	15	7	未提及	26	PC	6
LUO ^[13]	2013	中国	29	未提及	55	未提及	30	PHES	6
BAJAJ ^[14]	2012	美国	24	未提及	未提及	36	未提及	PI	6
FELIPO ^[15]	2012	西班牙	未提及	41	未提及	未提及	54	PHES	6
YADAV ^[16]	2016	卡塔尔	未提及	33	未提及	未提及	24	NFW	7
LUO ^[17]	2012	中国	53	32	未提及	未提及	未提及	ND	6

注：文章数据除健康对照组外均为肝硬化患者；未符合：无法提取的数据；未提及：无相关数据；PHES：包括数字符号测试（DST），数字连接测试 A/B（NCT-A/B），序列打点测试（SD），轨迹描述实验（LTT）；体感诱发电位（SSEP），抑制控制测试（ICT），韦氏成人智力量表（WAIS-P），WS(WAIS-P/SSEP)，ND(NCT-A, DST)，PC(PHES+CFF)，PI(PHES+ICT)，NFW(NCT-A/B, FCT/AB, WAIS-P)。

2 结果

2.1 肝硬化伴不同分级的 HE 组与肝硬化无 HE 组中 sIL-6 的比较 合并分析结果,共纳入 11 篇^[5-8,10-15,17] 文献：其中纳入的 3 篇^[5-6,14] 文献报道了肝硬化伴 HE 组与肝硬化无 HE 组的 sIL-6 水平，各研究间存在统计学异质性 ($P=0.003$, $I^2=83\%$)，采用随机效应模型；根据研究得出结果显示：肝硬化伴 HE 组的 sIL-6 高于肝硬化无 HE 组，差异有统计学意义 [$SMD=1.29$, $95\%CI(0.51, 2.08)$, $P=0.001$]，见图 1。把病例组分为肝硬化伴 OHE 组与肝硬化伴 MHE 组，其中有 6 篇^[5,7-8,11-13] 文献报道了肝硬化伴 OHE

组与肝硬化无 HE 组的 sIL-6 水平，两组研究间存在统计学异质性 ($P < 0.000 01$, $I^2=95\%$)。分析结果显示：肝硬化伴 OHE 组的 sIL-6 水平高于肝硬化无 HE 组，差异有统计学意义 [$SMD=2.77$, $95\%CI(1.64, 3.89)$, $P < 0.000 1$]，见图 2。有 5 篇^[5,10,12,15,17] 文献报道了肝硬化伴 MHE 组与肝硬化无 HE 组的 sIL-6 水平，两组研究间存在统计学异质性 ($P < 0.000 01$, $I^2=97\%$)，采用了随机效应模型；Meta 分析结果显示：肝硬化伴 MHE 组的 sIL-6 水平高于肝硬化无 HE 组，差异有统计学意义 [$SMD=2.82$, $95\%CI(1.05, 4.58)$, $P=0.002$]，见图 3。

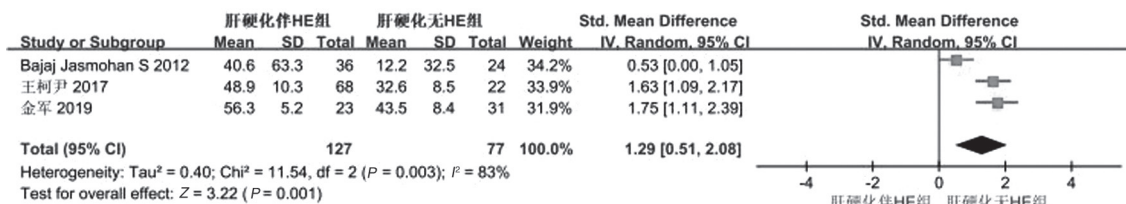


图1 肝硬化伴 HE 组与肝硬化无 HE 组的血清 IL-6 水平比较森林图

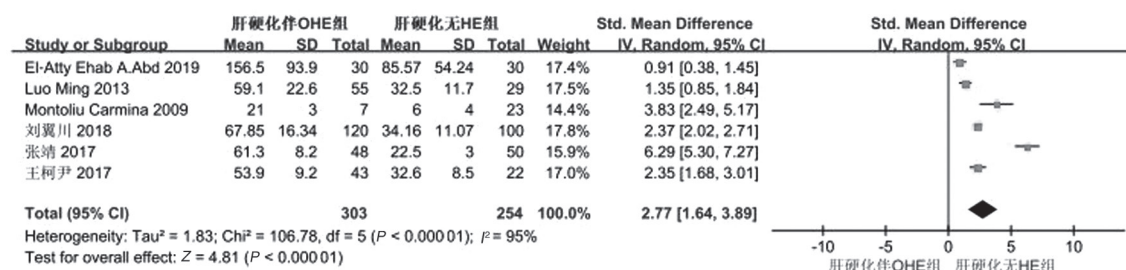


图2 肝硬化伴 OHE 组与肝硬化无 HE 组血清 IL-6 水平比较森林图

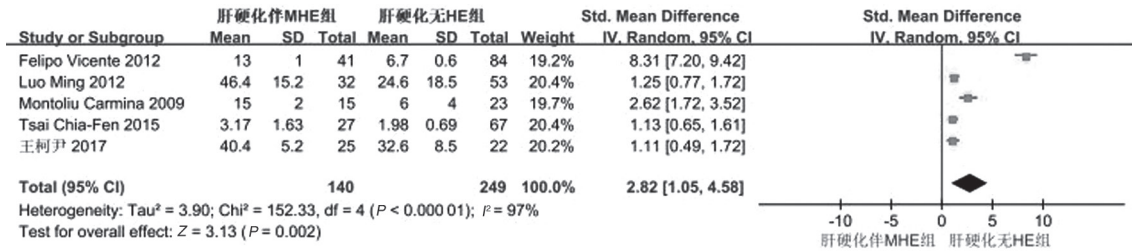


图3 肝硬化伴MHE组与肝硬化无HE组血清IL-6水平比较森林图

2.2 肝硬化伴不同分级的HE组组间sIL-6比较 合并分析结果,共纳入3篇^[5,12-13]文献:其中2篇^[5,12]文献报道了肝硬化伴OHE组与肝硬化伴MHE组的sIL-6水平,两组研究间统计学异质性低($P=0.25$, $I^2=26\%$),采用固定效应模型,Meta分析结果显示:肝硬化伴OHE的sIL-6高于肝硬化伴MHE组,差异有统计学意义[SMD=1.82,95%CI(1.30, 2.33)], $P < 0.00001$],见图4;

有2篇^[5,13]文献报道了肝硬化伴Ⅲ~Ⅳ级HE组与肝硬化伴Ⅰ~Ⅱ级HE组的sIL-6水平,两组研究间存在统计学异质性($P=0.14$, $I^2=54\%$),Meta分析结果显示:肝硬化伴Ⅲ~Ⅳ级HE组的sIL-6高于肝硬化伴Ⅰ~Ⅱ级HE组,差异有统计学意义[SMD=0.95,95%CI(0.52, 1.37)], $P < 0.00001$],见图5。

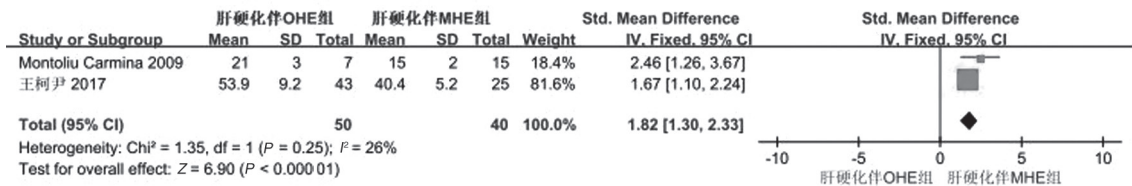


图4 肝硬化伴OHE组与肝硬化伴MHE组血清IL-6水平比较森林图

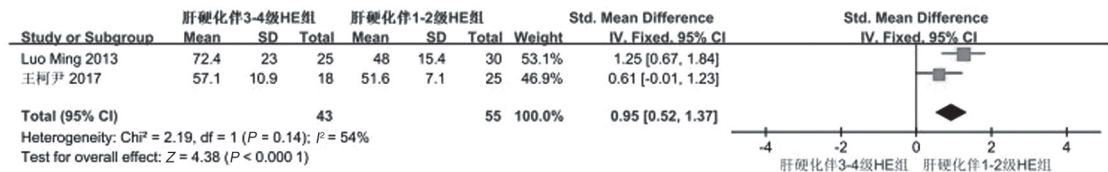


图5 肝硬化伴Ⅲ~Ⅳ级HE组与肝硬化伴Ⅰ~Ⅱ级HE组的血清IL-6水平比较森林图

2.3 肝硬化无HE症状组与健康对照组中sIL-6的比较 合并分析结果,共纳入9篇^[5-6,9-13,15-16]文献:有6篇^[5-6,10,12,15-16]文献报道了肝硬化伴MHE组与健康对照组的sIL-6水平,两组研究间存在统计学异质性($P < 0.00001$, $I^2=93\%$),采用随机效应模型;Meta分析结果显示:肝硬化伴MHE组的sIL-6水平高于健康对照组,差异有统计学意义[SMD=4.32,95%CI(2.86, 5.77)], $P < 0.00001$],见图6。有6篇^[5,9,10-13]文献报道了肝硬化无HE组与健康对照组的sIL-6水平,各研究间存在统计学异

质性($P < 0.00001$, $I^2=92\%$),采用随机效应模型;Meta分析结果:肝硬化无HE组的sIL-6水平高于健康对照组,差异有统计学意义[SMD=2.23,95%CI(1.34, 3.12)], $P < 0.00001$],见图7。

2.4 敏感度分析及发表偏倚评估 通过切换固定效应模型和随机效应模型,或从各组间对比结果逐一剔除单个研究进行敏感性分析,最终结果未发生方向性转变,提示本次研究的Meta分析结果稳定,由于各组纳入的文献均未超过10篇,未做发表偏倚评价,但可能存在发表偏倚风险。

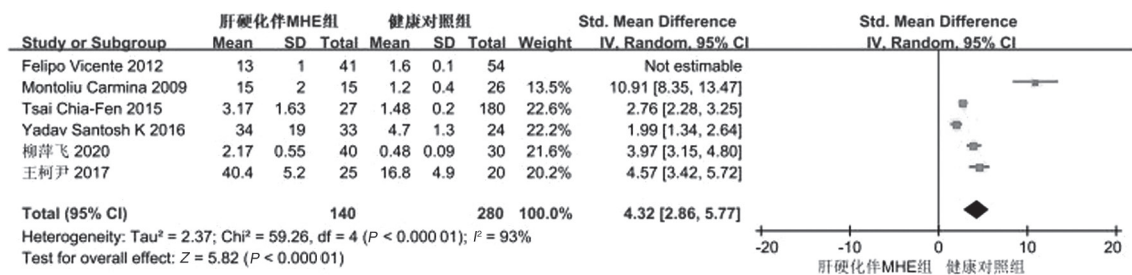


图6 肝硬化伴MHE组与健康对照组血清IL-6水平比较森林图

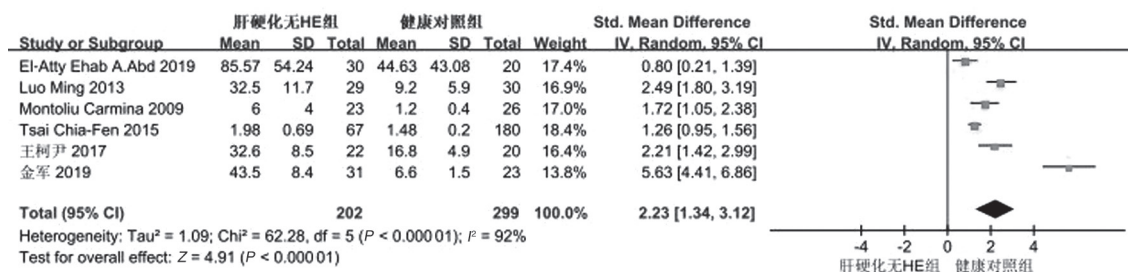


图7 肝硬化无HE组与健康对照组的血清IL-6水平比较森林图

3 讨论

肝性脑病(HE)是失代偿性肝硬化的标志之一,主要的临床表现是人格改变、意识障碍及扑翼样震颤等。即使是MHE也会显著的影响肝硬化患者的认知功能和生活质量,当肝硬化继续进展时,HE将依据发作时间和分级情况进一步降低患者的总体存活率^[18]。因此早期识别HE和及时干预诱发因素,同时降低血液神经毒素水平(特别是血氨水平),可以有效降低HE的复发率和再住院率,帮助患者提高预期寿命^[19]。

既往研究中,氨中毒作为HE经典机制学说:血氨水平升高程度与HE的病情严重程度密切相关,临床通过降低血氨水平进而控制HE的发生^[20]。近些年,炎症反应学说开始挑战这一理论,ROLANDO等^[21]发现当急性肝功能衰竭(acute liver failure, ALF)患者出现全身炎症反应综合征(the systemic inflammatory response syndrome, SIRS)时,病情会容易迅速发展为严重的HE,这从侧面表明炎症与HE之间存在联系。SHAWCROSS等^[22]也发现:当肝硬化患者服用AA溶液(该溶液与血红蛋白的AA图谱相同,能模拟出上消化道出血时导致的高氨血症症状)引起高氨血症,进而诱导出现SIRS时,会导致神经心理功能的恶化,尽管SIRS缓解后,高氨血症的严重程度与前相仿,神经心理功能却没有再出现恶化。这些研究表明,氨代谢障碍难以彻底解释HE的发病机制,炎症反应可能作为HE的重要机制,与高氨血症共同发挥协同作用^[23]。sIL-6作为白细胞介素6家族中重要的促炎因子,不仅在炎症反应中扮演重要角色,而且也在肝硬化、肝癌及动脉粥样硬化等^[24-26]疾病发挥重要作用。当sIL-6表达水平降低时,可显著降低肝脏和大脑中的氧化应激产物,同时改善两者组织病理学特征,减轻组织的炎症和充血,并且显著地缓解星形细胞的肿胀和空泡化^[27]。在对两者机制的深入探索发现:实验小鼠受损的肝脏内Kupffer细胞应激后通过NF- κ B通路介导IL-6产生,之后积极参与炎症反应^[28]。其他研究^[29]表明:小鼠血清中氨可通过血脑屏障诱导海马中的

星形胶质细胞和小胶质细胞的激活,提高促炎因子sIL-6的水平,并降低抗炎因子IL-10的水平,最终海马区在持续炎症作用下出现神经炎症化,促使小鼠认知功能的障碍,sIL-6通过多种生化反应途径参与HE。

本研究总结了目前关于sIL-6与HE的相关性研究,纳入13篇^[5-17]文献,通过Meta分析评价两者的关联性。本研究结果显示:无论是肝硬化伴HE组、肝硬化伴OHE组及肝硬化伴MHE组,甚至是肝硬化无HE组都能观察到sIL-6表达水平的升高,提示肝硬化患者体内血清炎症因子sIL-6表达开始升高,伴随肝功能的持续受损,sIL-6表达维持在高水平上。既往研究^[9]表明肝硬化患者体内细胞因子网络紊乱,导致免疫功能低下,炎症因子sIL-6无法有效的清除,在体内持续蓄积。当肝硬化伴MHE组比较肝硬化无HE组,肝硬化伴OHE组比较肝硬化伴MHE组和肝硬化伴Ⅲ~Ⅳ级HE组比较肝硬化伴Ⅰ~Ⅱ级HE组时,前者的sIL-6水平均明显升高,说明sIL-6表达水平与HE病情的加重呈正相关。分析原因可能是sIL-6作为重要炎症因子,其升高在一定程度上反映了肝硬化患者的炎症负荷情况,当机体内发生持续性炎症也使得组织灌注的恶化,微循环功能障碍,神经器官功能受损甚至丧失^[30]。在肝硬化伴MHE组与肝硬化无HE组比值大于肝硬化伴OHE及HE组的比值,原因可能是纳入的文献是从不同研究中心获得,虽然使用相同的研究方法,但实验所用试剂来源不同,操作者水平不同,影响合并结果的准确性,导致偏倚的产生,但不影响做定性分析。本次研究仍不能明确两者的因果关系,需继续深入研究细胞因子在其中的调控机制来印证。

本次分析存在的局限性:①纳入的文献限定在英文及中文且纳入文献数目少,存在发表偏倚可能;②由于纳入研究来自5个地区,但以中国为主,这些群体存在体质差异,可能产生地区偏倚;③上文中组与组之间比值的偏倚,需在未来进一步完善实验方法,提高实验水平来降低。

综上所述,sIL-6表达水平与HE具有一定的相

关性,且伴随HE进展,sIL-6表达水平进一步升高。在临床诊疗过程中,若患者血氨正常,但需要考虑存在假阴性者,检测sIL-6表达水平可对病情诊断和预后评价有一定参考价值。本研究受纳入研究质量和数量的限制,推广上述结论尚需多中心、大样本、高质量的研究继续予以验证。

参考文献:

- [1] WIJDICKS E F. Hepatic encephalopathy[J]. The New England Journal of Medicine, 2016, 375(17): 1660-1670.
- [2] PATIDAR K R, BAJAJ J S. Covert and overt hepatic encephalopathy: diagnosis and management[J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2015, 13(12): 2048-2061.
- [3] RINCON M. Interleukin-6: From an inflammatory marker to a target for inflammatory diseases[J]. Trends in Immunology, 2012, 33(11): 571-577.
- [4] LABENZ C, TOENGES G, HUBER Y, et al. Raised serum interleukin-6 identifies patients with liver cirrhosis at high risk for overt hepatic encephalopathy[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2019, 50(10): 1112-1119.
- [5] 王柯尹, 吴一鸣, 陆许贞, 等. 乙型肝炎肝硬化合并肝性脑病患者血清 LPS, TNF- α 和 IL-6 的表达变化及意义 [J]. 中国现代医生, 2017, 55(10): 12-15.
WANG Keyin, WU Yiming, LU Xuzhen, et al. Changes of expression of serum LPS, TNF- α and IL-6 in patients with hepatitis B-related cirrhosis complicated with hepatic encephalopathy and its significance [J]. China Modern Doctor, 2017, 55(10): 12-15.
- [6] 柳萍飞, 包健. 亚临床肝性脑病患者肠道菌群和血清炎症因子水平变化及益生菌的干预作用 [J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(2): 180-182, 186.
LIU Pingfei, BAO Jian. Changes of intestinal flora and serum inflammatory factor levels of patients with subclinical hepatic encephalopathy and the intervention effect of probiotics [J]. Chinese Journal of Microecology, 2020, 32(2): 180-182, 186.
- [7] 张靖, 张厚亮. 肝硬化致肝性脑病患者血氨与血清白细胞介素-6水平相关性分析 [J]. 医学理论与实践, 2017, 30(8): 1204-1206.
ZHANG Jing, ZHANG Houliang. Correlation analysis of serum ammonia and serum interleukin-6 levels in patients with hepatic encephalopathy caused by cirrhosis[J]. The Journal of Medical Theory and Practice, 2017, 30(8): 1204-1206.
- [8] 刘冀川. 慢性 HE 患者肠道细菌种类与血清炎症因子相关性分析 [J]. 检验医学, 2018, 33(10): 907-912.
LIU Jichuan. Correlation of the kinds of gut bacteria with serum inflammatory cytokines in patients with chronic HE[J]. Laboratory Medicine, 2018, 33(10): 907-912.
- [9] 金军, 宋震宇, 刘吉祥. 乙型肝炎肝硬化患者血清 IL-10 和可溶性细胞间黏附分子-1 水平及其对疾病预后的判断价值 [J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(4): 549-552.
JIN Jun, SONG Zhenyu, LIU Jixiang. Changes of serum IL-10 and soluble intercellular adhesion molecule-1 levels in patients with hepatitis B-induced liver cirrhosis [J]. Journal of Practical Hepatology, 2019, 22(4): 549-552.
- [10] TSAI C F, CHU C J, HUANG Y H, et al. Detecting minimal hepatic encephalopathy in an endemic country for hepatitis B: the role of psychometrics and serum IL-6[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0128437.
- [11] EL-ATTY E A, SHAYEB E, SONBOL E R, et al. Study of interleukin-6 and its role in hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis [J]. Menoufia Medical Journal, 2019, 32(3): 906.
- [12] MONTOLIU C, PIEDRAFITA B, SERRA M A, et al. IL-6 and IL-18 in blood may discriminate cirrhotic patients with and without minimal hepatic encephalopathy[J]. Journal of Clinical Gastroenterology, 2009, 43(3): 272-279.
- [13] LUO Ming, LI Lei, YANG Er'na, et al. Correlation between interleukin-6 and ammonia in patients with overt hepatic encephalopathy due to cirrhosis[J]. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, 2013, 37(4): 384-390.
- [14] BAJAJ J S, HYLEMON P B, RIDLON J M, et al. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation[J]. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2012, 303(6): G675-G685.
- [15] FELIPO V, URIOS A, MONTESINOS E, et al. Contribution of hyperammonemia and inflammatory factors to cognitive impairment in minimal hepatic encephalopathy[J]. Metabolic Brain Disease, 2012, 27(1): 51-58.
- [16] YADAV S K, GOEL A, SARASWAT V A, et al. Evaluation of cognitivity, proinflammatory cytokines, and brain magnetic resonance imaging in minimal hepatic encephalopathy induced by cirrhosis and extrahepatic portal vein obstruction[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2016, 31(12): 1986-1994.
- [17] LUO Ming, LI Lei, YANG Er'na, et al. Relationship between interleukin-6 and ammonia in patients with minimal hepatic encephalopathy due to liver cirrhosis[J]. Hepatology Research, 2012, 42(12): 1202-1210.
- [18] KRISHNARAO A, GORDON F D. Prognosis of hepatic encephalopathy[J]. Clinics in Liver Disease, 2020, 24(2): 219-229.
- [19] CHACKO K R, SIGAL S H. Update on management of patients with overt hepatic encephalopathy[J]. Hospital Practice (1995), 2013, 41(3): 48-59.
- [20] 黄小兵, 冯丽春, 覃志坚. 肝病患者血氨含量的变化及其临床意义探讨 [J]. 现代检验医学杂志, 2002, 17(2): 7-8.
HUANG Xiaobin, FENG Lichun, QIN Zhijian. The clinical study of the changes in blood ammonia concentration in patients with hepatic diseases [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2002, 17(2): 7-8.