

· 综述 ·

一种新型治疗肝性脑病的药物: *L*-鸟氨酸苯乙酸

万红贵, 朱超, 熊洋, 张建

(南京工业大学生物与制药工程学院, 南京 210009)

摘要 肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是临床上常见的以代谢紊乱为基础的一种神经精神异常综合征,发病机制比较复杂,目前高血氨是其公认的最关键致病因素之一,因此降低血氨被认为是治疗肝性脑病的有效措施之一。*L*-鸟氨酸苯乙酸(*L*-ornithine phenylacetate, OP)是新型的以直接降低血氨为治疗机制的药物,其中*L*-鸟氨酸作为与氨合成谷氨酰胺的底物来降低血氨浓度,而苯乙酸则能与谷氨酰胺在肝脏和肾脏中合成苯乙酰谷氨酰胺,随尿液从体内排出,进一步减少氨的有毒水平。本文从目前国内外药物治疗肝性脑病的研究现状,*L*-鸟氨酸苯乙酸的作用机制以及其研究进展这3个方面,对该新药临床应用的可行性进行了简要论述,并对其应用前景进行了展望,为患者治疗肝性脑病提供了新的选择。

关键词 肝性脑病; *L*-鸟氨酸; 苯乙酸

中图分类号 R969; R575.3 **文献标志码** A **文章编号** 1003-3734(2013)11-1274-04

L-ornithine phenylacetate, a new medicine to treat hepatic encephalopathy

WAN Hong-gui, ZHU Chao, XIONG Yang, ZHANG Jian

(Biotechnology and Pharmaceutical Engineering, Nanjing University of Technology, Nanjing 210009, China)

[Abstract] Hepatic encephalopathy (HE) is a kind of the clinically common syndromes of neuropsychiatric abnormalities. HE is considered as metabolic disorders, and its pathogenesis is complex. Ammonia appears to be a key factor in its pathogenesis at present. Accordingly, ammonia-lowering is an important goal for the treatment of HE. *L*-ornithine phenylate (OP) is a new drug that has been proposed for the treatment of HE because it can decrease plasma ammonia. It reduces toxic levels of ammonia because *L*-ornithine acts as a substrate for glutamine through glutamine synthetase and phenylacetate excretes the glutamine as phenylacetyl glutamine in the livers and kidneys. This paper was focused on HE research status of the drug treatment at home and abroad, the action mechanism of OP and its research progress. The feasibility and prospect of this new drug's clinical application were briefly analysed. OP is a new option for the treatment of HE patients.

[Key words] hepatic encephalopathy; *L*-ornithine; phenylacetate

肝性脑病(HE)是一种常见的肝脏疾病神经并发症,会对患者的身体健康和生活质量产生严重的影响,甚至导致患者昏迷与死亡。*L*-鸟氨酸苯乙酸能显著降低患者体内血氨水平并减弱脑水肿,缓解各种神经精神症状,以提高HE治疗效果。该药在国外已经完成药动学研究进入临床试验阶段,有望开发出注射剂型,或便于长期服用的口服制剂剂型,

为肝性脑病的治疗提供了新的思路与方法。本文主要对*L*-鸟氨酸苯乙酸治疗HE的国内外相关资料进行综述。

1 肝性脑病的概念、发病机制和治疗研究现状

1.1 肝性脑病的概念

HE是以代谢紊乱为基础的、由各种门体分流或急慢性肝功能衰竭引起的并排除其他各种已知脑病的中枢神经系统功能失调综合征,是常见的严重肝病并发症及死亡原因之一。1998年世界消化病协会(WCOG)以病因的不同为根据,将HE分成3

作者简介 万红贵,男,研究员,研究方向:发酵与制药工程。联系电话:(025) 58139923, E-mail: hg_wan@sina.com。



种类型^[1]: A 型: 急性肝功能衰竭(acute liver failure)相关的 HE, 通常会在发病的 2 周内出现脑病相关症状。当亚急性肝功能衰竭时, 在可有诱因的情况下, HE 会在 2~12 周之后出现。B 型: 门-体旁路性(portal systemic bypass)肝性脑病, 患者肝组织学正常, 肝脏本身无疾病, 但存在明显门-体分流现象。C 型: 基于慢性肝病和肝硬化基础上发生的 HE, 是 HE 中最常见的类型, 通常伴有门脉高压和(或)门-体分流。

1.2 肝性脑病的发病机制

HE 的发病机制较复杂, 是同时在多种因素交互影响下发生, 目前多项研究认为该病由毒物积聚与机体代谢严重紊乱协同作用而导致。目前主要的学说有: 氨中毒(最经典)、锰中毒、假性神经递质 γ -氨基丁酸(GABA) 以及血浆氨基酸失衡学说^[2], 其中氨中毒学说占主导地位, 相应的降低血氨依然是治疗 HE 最主要也最直接的治疗措施之一^[3]。

氨中毒学说的中心思想就是血氨含量增高, 而氨对中枢神经系统有着极强的毒性作用。生成过量且(或)清除水平过低是导致血氨浓度增高的主要原因。血氨的产生方式分为内源性和外源性两种。内源性生成包括消化道出血, 停留在肠道内的血液分解成氨等形式。外源性生成方式包括从体外摄入含氮物质, 肝功能衰竭导致胃肠蠕动能力减弱和消化液的分泌量减少, 肠道菌群紊乱失调, 其所分泌的与氨基酸代谢相关的酶及尿素酶增加, 从而影响尿素肠肝循环, 使外源性产氨量增多。血氨的清除途径主要分为合成尿素、形成谷氨酰胺和铵盐、合成非必须氨基酸等物质这 3 条。通常 80% 的氨在肝脏中通过鸟氨酸循环转变成尿素随尿液排出体外; 在肾和脑中, 氨基酸氧化酶催化氨与谷氨酸结合生成谷氨酰胺, 血液将谷氨酰胺运送到肾脏, 肾小管上皮细胞的谷氨酰胺磷酸化酶会作用于谷氨酰胺, 将其分解出氨, 继而再与肾小管腔内的氢离子结合形成铵盐, 最终随尿液排出。另外, 值得注意的是由于门-体分流途径的存在, 肠道的氨可不经肝脏解毒过程而直接进入体循环, 这也可导致血氨的增多^[4]。现已证明氨对中枢神经系统的毒性作用主要包括: 干扰脑能量代谢、干扰神经递质以及神经细胞膜离子转运; 此外, 氨还可以诱发脑水肿、改变基因表达以及诱导线粒体通透性改变(MPT)等^[5]。由此可见, 要治疗肝性脑病必须研发各类降氨类药物。

1.3 肝性脑病的治疗研究现状

针对 HE 复杂的发病机制, 目前仍以综合治疗

为主。包括消除诱因^[6]、减少肠内毒物的生成和吸收^[7]、服用降氨药物、服用改善神经系统功能药物^[8]、净化血液治疗、肝移植^[9]、胎儿肝细胞移植、门体分流术及其他对症辅助治疗。本文主要介绍降氨类药物目前的研究进展。

1.3.1 L-鸟氨酸-L-天门冬氨酸(LOLA) L-鸟氨酸-L-天门冬氨酸是一种二肽类药物, 通过刺激谷氨酰胺合成而降低血氨。众所周知, 鸟氨酸是尿素循环的重要基质, 直接参与尿素循环过程, 它还可通过提高鸟氨酸氨基甲酰转换酶及氨基甲酰磷酸合成酶的催化活性以促进尿素的合成。天门冬氨酸是谷氨酰胺合成的底物, 其在体内转化为谷氨酸和谷氨酰胺的过程中会消耗血氨, 同时, 它还可促进谷氨酰胺合成酶的激活, 促进三羧酸循环和尿素循环的代谢进程。所以 L-鸟氨酸-L-天门冬氨酸是二种肽类协同双重解毒, 是目前被证实较为有效的降低血氨静脉用药^[10]。但在美国 HE 研究中有不一致的结论, 有文献认为对治疗 HE 有效^[11]; 但也有文献认为该药可降血氨, 但没有足够证据证明对 HE 有效^[12]。

1.3.2 精氨酸 精氨酸是肝脏鸟氨酸循环合成尿素过程中的中间产物, 可促进尿素合成, 间接参与氨的清除。精氨酸 10~20 g 加入葡萄糖液中静滴, 可促进尿素合成, 但因该药呈酸性, 所以只适用于血 pH 偏高的患者。

1.3.3 苯甲酸钠 苯甲酸钠可与肠道内残余的氮质结合形成马尿酸, 经肾脏排出, 因而可用于降血氨治疗。小样本研究显示苯甲酸钠能够降血氨, 但仍需进一步临床试验验证^[13]。

1.3.4 L-肉碱(LC) LC 是赖氨酸和(或)甲硫氨酸的降解产物, 在肝细胞内主要作为转运短链脂肪酸跨越线粒体膜的载体, 可增加线粒体 ATP 水平从而促进氨和尿素结合, 以降低血氨及大脑氨水平, 减小 HE 发病的可能。Malaguarnera 等^[14]对 120 例 HE 患者采用随机双盲法进行分组, 其中治疗组接受 L-肉碱, 对照组接受安慰剂, 3 个月后, 治疗组血氨水平同对照组相比呈明显下降, 而 NCT-A 指标明显提高。

1.3.5 谷氨酸钠和谷氨酸钾 谷氨酸可以通过结合氨生成无毒的谷氨酰胺, 并由肾脏排出体外的方式, 降低血氨, 不过由于含有可影响血液 pH 的钠离子和钾离子, 而且不能透过血脑屏障, 疗效一般, 所以目前国内外专家并不推荐此药。

1.3.6 抗幽门螺杆菌(Hp)类药物 Abdelhady

等^[13]研究发现 HE 患者更易感染幽门螺杆菌,而且 Hp 能升高 HE 患者血氨浓度,在服用抗 Hp 类药物后,患者肝性脑病症状好转,目前机制不明。但国内也有临床研究认为 Hp 感染可使产氨增加,使 HE 发病率提高,不过 HE 的发生和血氨水平并不与 Hp 感染直接相关^[14]。

2 L-鸟氨酸苯乙酸的作用机制

作为鸟氨酸循环的底物,L-鸟氨酸可以在肝细胞中刺激合成尿素来降低血氨,因此很早就被考虑用于治疗晚期肝病和肝性脑病患者,本文不再赘述。最新研究显示由于肝病患者尤其是晚期肝病和肝性脑病患者的肝细胞功能严重缺失,因此目前的研究集中在肌肉中谷氨酸代谢降低血氨的途径^[17-18]。

L-鸟氨酸能在 α -酮戊二酸诱导下通过鸟氨酸转氨酶(OAT)催化形成谷氨酸半醛,得到的谷氨酸半醛继续在谷氨酸半醛脱氢酶(GSDH)作用下进一步转化成谷氨酸。谷氨酸能激发谷氨酰胺合成酶(GS)活性进而与氨合成谷氨酰胺并因此去除氨^[19]。但值得注意的是,首先谷氨酸会在谷氨酰胺脱氢酶(GDH)催化下生成 α -酮戊二酸并放出氨,其次这里由鸟氨酸衍生得到的谷氨酰胺也会在谷氨酰胺磷酸化酶(PAG)催化下再次分解成谷氨酸,释放出氨。

苯乙酸盐最初用来治疗尿素循环酶缺失症患者的高血氨症状^[20],当时研究发现在尿素循环酶缺失症患者体内存在谷氨酰胺过量这一问题,而苯乙酸盐可以与谷氨酰胺在肝脏和肾脏中结合形成苯乙酰谷氨酰胺随尿液排出体外,进而降低血氨。但谷氨酰胺过量这一现象却很少出现在晚期肝病或严重肝坏死病患的肝细胞里。

综合以上两者的特性,英国的 Jalan 等^[21]首先提出了将 L-鸟氨酸盐和苯乙酸盐组合使用来治疗高血氨症和肝性脑病,它的原理基于由鸟氨酸衍生得到的谷氨酰胺被苯乙酸盐结合形成苯乙酰谷氨酰胺排出体外,避免了其分解产生氨的可能(图1)。但 L-鸟氨酸和苯乙酸的某些盐类,特别是钠盐或氯化物盐,它们的摄入对本身就已经有腹水、体液过负荷或电解质失衡的肝病患者是很危险的;而且,渗透压的增高使得静脉注射变得更困难,而通过大量溶液稀释再供静脉注射则又会造成体液超负荷。因此,Jalan 等^[22]又提出了将两者结合在一起合成一种盐即 L-鸟氨酸苯乙酸盐。

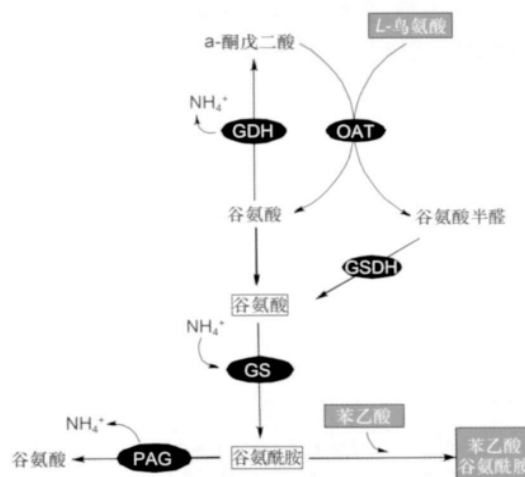


图1 L-鸟氨酸苯乙酸盐作用机制

3 L-鸟氨酸苯乙酸盐的研究进展

从首次提出将 L-鸟氨酸和苯乙酸盐合成一种盐至今,OP 已经在多种模拟急性肝功能衰竭的动物模型上进行了测试。在对肝功能阻断的试验猪^[23]和胆管结扎的小白鼠^[24]进行的试验中,OP 都显示了良好的降低血氨和减少脑水肿的功效。Davies 等^[24]将出生 4 周的小白鼠分为胆管结扎(BDL)组和假手术对照组,都进行 7 d 的高氨食物喂养,然后随机注射 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的脂多糖或生理盐水,接着进行为期 3 d 的腹腔内注射 $0.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ OP 或 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 英夫利昔的治疗,最后对昏迷或 3 h 后仍正常的小白鼠进行解剖分析。实验结果显示,OP 有效降低了肝硬化小白鼠由脂多糖诱导产生脑水肿和脑昏迷的概率。Oria 等^[25]先给接受门腔静脉吻合术(PCA)的小白鼠注射一定剂量的 OP,再向小白鼠的十二指肠注射血液,来模拟肝硬化和胃肠道出血(GIB)的患者体内存在的几种代谢紊乱状况,接着以高效液相色谱(HPLC)和质谱仪对小白鼠体内的氨和相关代谢产物进行分析,同时全程检测诱发运动电位(EMP)以观察神经系统的变化。结果显示 OP 首先分别降低了血液里 45% 和脑微透析液中 48% 的氨,诱使谷氨酰胺浓度快速上升并产生了苯乙酰谷氨酰胺,最后降低了脑微透析液中氨和谷氨酸的浓度。

目前文献显示,OP 对治疗 HE 尤其是降低血氨和减弱脑水肿有相当良好的疗效,但至今还缺少 OP 可能存在的对人体相关的潜在影响的研究。美国一家开发和销售胃肠道和肝脏疾病类药物的私营生物药剂学公司 Ocera Therapeutics 已经开发了一款以

OP 为主要成分的新药 OCR-002, 该药目前正在进行药理学方面的研究, 他们采用随机、双盲、安慰剂对照和单一或倍数上升剂量来评估 OCR-002(OP) 的安全性和药理学^[24], 试验显示, 健康志愿者能很好忍受连续 5 d 接受 $10\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ 的 OCR, 论证了线性的药理学, 能进行下一步对急性肝衰竭患者的临床试验。

4 结语

随着对肝性脑病发病机制的深入研究, 以及对传统治疗 HE 药物的缺陷的改进, 使得在治疗 HE 的研究上取得了重大的进展。新型药物 L-鸟氨酸苯乙酸的问世, 有效解决了传统单独服用或注射 L-鸟氨酸和苯乙酸的各种弊端, 并增强了疗效。Ocera Therapeutics 的 OCR-002 目前已通过了安全性和药理学测试, 证明了其在治疗 HE 尤其是降低血氨和脑水肿方面有比较显著的疗效和较好的耐受性, 准备进行下一步临床试验。L-鸟氨酸苯乙酸为肝性脑病患者带来了希望, 拥有一定的应用前景。

[参 考 文 献]

- [1] FERENCI P, LOCKWOOD A, MULLEN K, *et al.* Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th world congresses of gastroenterology, Vienna, 1998 [J]. *Hepatology*, 2002, 35(3): 716 - 21.
- [2] 高利民, 冯义朝, 王恬, 等. 肝性脑病发病机制的研究进展 [J]. *国际消化病杂志*, 2010, 4: 65 - 67.
- [3] BLEI A, CORDOBA J. Hepatic encephalopathy [J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(7): 1968 - 1976.
- [4] HAUSSINGER D, SCHLISS F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy [J]. *Gut*, 2008, 57(8): 1156 - 1165.
- [5] RAMA RAO KV, JAYAKUMAR AR, NORENBURG MD. Ammonia neurotoxicity role of the mitochondrial permeability transition [J]. *Metab Brain Dis*, 2003, 18(2): 113 - 117.
- [6] 王宇明. 肝性脑病的最新共识 [J]. *中华肝病杂志*, 2003, 11: 261 - 264.
- [7] BAJAJ JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 31(5): 537 - 547.
- [8] KATAYAMA K. Ammonia metabolism and hepatic encephalopathy [J]. *Hepatol Res*, 2004, 30(2): 73 - 79.
- [9] 欧阳伟. 人工肝血浆置换治疗肝性脑病的临床观察 [J]. *临床军医杂志*, 2007, 35(6): 852 - 854.
- [10] BASS NM. Review article: the current pharmacological therapies for hepatic encephalopathy [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(1): 23 - 31.
- [11] SCHMID M, RADOSAVLJEVIC M, KONIG F, *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of intravenous L-ornithine-L-aspartate on postural control in patients with cirrhosis [J]. *Liver Int*, 2010, 30(4): 574 - 582.
- [12] SOAREZ PC, OLIVEIRA AC, PADAYAN J. A critical analysis of studies assessing L-ornithine-L-aspartate (LOLA) in hepatic encephalopathy treatment [J]. *Arq Gastroenterol*, 2009, 46(3): 241 - 247.
- [13] ALSIBAE MR, MCGUIRE BM. Current trends in the treatment of hepatic encephalopathy [J]. *Ther Clin Risk Manage*, 2009, 5(3): 617 - 626.
- [14] MALAGUARNERA M, PISTONE G, ELVIRA R, *et al.* Effects of L-carnitine in patients with hepatic encephalopathy [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(45): 7197 - 7199.
- [15] ABDELHADY H, ZAKI A, BADRA G, *et al.* Helicobacter pylori infection in hepatic encephalopathy: Relationship to plasma endotoxins and blood ammonia [J]. *Hepatol Res*, 2007, 37(12): 1026 - 1033.
- [16] 保志军, 邱德凯, 马雄, 等. 肝硬化与幽门螺杆菌感染关系的临床研究 [J]. *胃肠病学*, 2006, 11(1): 12 - 15.
- [17] CHATAURET N, DESJARDINS P, ZWINGMANN C, *et al.* Direct molecular and spectroscopic evidence for increased ammonia removal capacity of skeletal muscle in acute liver failure [J]. *J Hepatol*, 2006, 44(6): 1083 - 1088.
- [18] DAM G, KEIDING S, MUNK OL, *et al.* Branched-chain amino acids increase arterial blood ammonia in spite of enhanced intrinsic muscle ammonia metabolism in patients with cirrhosis and healthy subjects [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 301(2): G269 - G277.
- [19] ZIEVE L, LYFTOGT C, RAPHAEL D. Ammonia toxicity: comparative protective effect of various arginine and ornithine derivatives, aspartate, benzoate, and carbamyl glutamate [J]. *Metab Brain Dis*, 1986, 1(1): 25 - 35.
- [20] HONDA S, YAMAMOTO K, SEKIZUKA M, *et al.* Successful treatment of severe hyperammonemia using sodium phenylacetate powder prepared in hospital pharmacy [J]. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25(9): 1244 - 1246.
- [21] JALAN R, JALAN KN. Compositions comprising ornithine and phenylacetate or phenylbutyrate for treating hepatic encephalopathy: US, WO2006056794A1 [P]. 2005 - 11 - 28.
- [22] JALAN R, WRIGHT G, DAVIES NA, *et al.* L-ornithine phenylacetate (OP): a novel treatment for hyperammonemia and hepatic encephalopathy [J]. *Med Hypotheses*, 2007, 69(5): 1064 - 1069.
- [23] YTREBO LM, KRISTIANSEN RG, MAEHRE H, *et al.* L-ornithine phenylacetate attenuates increased arterial and extracellular brain ammonia and prevents intracranial hypertension in pigs with acute liver failure [J]. *Hepatology*, 2009, 50(1): 165 - 174.
- [24] DAVIES NA, WRIGHT G, YTREBA LM, *et al.* L-ornithine and phenylacetate synergistically produce sustained reduction in ammonia and brain water in cirrhotic rats [J]. *Hepatology*, 2009, 50(1): 155 - 164.
- [25] ORIA M, ROMERO GJ, ARRANZ JA, *et al.* Ornithine phenylacetate prevents disturbances of motor-evoked potentials induced by intestinal blood in rats with portacaval anastomosis [J]. *J Hepatology*, 2012, 56(1): 109 - 114.
- [26] JOCHELSON P, BORNSTEIN J, RESLER M, *et al.* Randomized double-blind, placebo-controlled, single and multiple ascending dose study to evaluate the safety and pharmacokinetics of OCR-002 in healthy volunteers [J]. *J Hepatology*, 2011, 54: S70.

编辑: 韩培/接受日期: 2013 - 01 - 20

