

血氨水平与肝性脑病的相关性研究进展

程媛 甘大楠 叶永安

DOI:10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2019.10.039

肝性脑病(HE)是肝硬化患者常见的并发症之一,它是患者认知功能不断恶化的结果,根据其认知损害程度可分为轻微型肝性脑病(MHE)和显性肝性脑病(OHE)。HE发病机制十分复杂,至今尚未完全阐明,氮中毒学说在HE发病机制中处于核心地位,有研究表明,血氨水平与肝硬化患者肝功能分级、HE的认知损害程度存在着一定的相关性,血氨浓度增加是预测发生HE的重要指标^[1]。临床研究数据表明,高氨血症与HE发生的相关系数为0.6^[2],高氨血症并不一定能引起HE,而发生HE也并不一定血氨升高,其部分原因可能为氨生理学是动态的,血液和中枢神经系统(CNS)之间氨浓度存在差异。血氨水平升高是HE特征性检测指标,其动态水平监测对于HE患者有着重要意义,但同时多种因素的综合作用影响血氨水平,临床中血氨水平的检查与评估常常滞后于HE的发生与发展^[3],血氨水平与HE存在什么样的相关性,与其他实验室检查指标存在什么样的联系,都值得进一步探究。

一、血氨水平与HE相关性

(一)血氨生成及代谢 体循环血氨稳态的决定因素主要与尿素、氨气、谷氨酰胺和丙氨酸四种主要物质转化相关,其物质代谢过程中联系最密切的器官分别为胃肠道、肝脏、肾脏、大脑以及肌肉^[4](见图1)。

(二)发生HE,血氨未升高或未明显升高 首先在临床观

察中,多数急性HE患者往往血氨尚未明显升高即已深度昏迷,常伴有严重的肝功能减退,甚至急性肝功能衰竭,而慢性HE患者血氨多明显升高。

在部分认知功能严重受损的HE患者中无明显高氨血症,但肠道菌群失调所致的炎症在HE中发挥了作用,炎症因子水平显著升高,包括IL-10、IL-6、IL-2和TNF- α ,炎症能协同加重大脑认知功能受损^[5-6],促炎因子主要是通过导致脑细胞水肿从而诱发昏迷,炎症的存在会加重HE认知功能的受损,相关实验室研究表明,抗炎治疗降低炎症因子水平后的确能够降低小鼠门静脉的压力、改善认知功能^[7-8]。

氮中毒并不是HE发生的唯一因素,同时还有 γ -氨基丁酸及苯二氮卓起协同作用,内源性阿片受体增加,氨基酸失衡,可伴有其他(锰、硫醇、短链脂肪酸等)沉积,所以即使血氨尚未升高,也不能完全否认HE的发生,但不可否认氮中毒是HE发病最重要的因素。

(三)肝外因素血氨升高 肝功能不全患者检测动脉亦或静脉血氨一直存在争议,脑中代谢的氨主要来自动脉血,动脉血氨分布均匀准确,数值较静脉血氨精准,但操作风险较大,尤其是肝硬化凝血功能障碍患者进行动脉穿刺存在出血风险,静脉血氨简单易行,然而静脉血氨水平受多器官的影响,可能会导致假性静脉血氨升高或者降低。

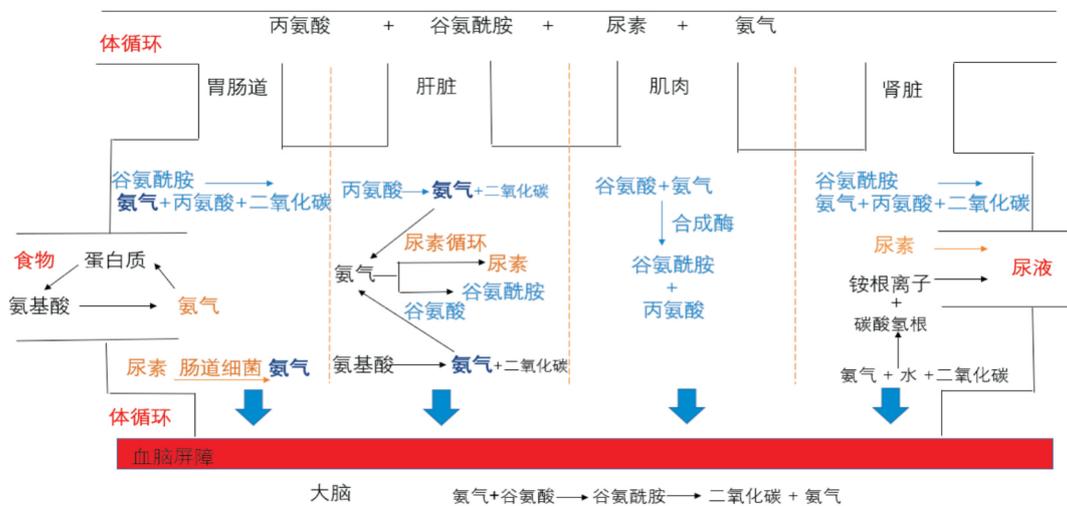


图1 人体器官产生及代谢氨的过程

基金项目:北京中医药大学校级课题(2019-JYB-JS-048)

作者单位:100700 北京中医药大学东直门医院

通信作者:叶永安,Email:yeyongan@vip.163.com

1. 器官因素

胃肠道:近年来有研究发现,胃肠道微生物在导致 HE 发生的高血氨中扮演重要角色,在肝功能逐步减退的状态下,血流动力学改变,回流压力增大,肠道充血水肿导致黏膜屏障破坏、肠道菌群失调,肠道产尿素酶微生物增加,催化尿素分解,原位产氨增加^[9],即产氨菌增多,产酸菌减少是高血氨主要原因之一,值得注意的是,合并 HE 的肝硬化患者中幽门螺旋杆菌(Hp)的阳性率明显高于未合并 HE 的肝硬化患者,提示 HP 感染与肝硬化患者 HE 的发生相关^[10],保持大便通畅、酸化肠道是肝硬化患者预防体循环内血氨增加最基本的方法之一。

肌肉:在 65%~90% 的终末期肝病中,肌肉耗竭或肌肉减少症是营养不良的主要形式,营养不良是导致肌肉分解代谢的根本诱因。肌肉可存储谷氨酰胺合成酶,从而在肝功能减退的情况下,在氨解毒过程中发挥重要代偿作用。肝脏疾病患者若膳食不合理,无法满足肝脏疾病患者高代谢的需求,肌肉损耗加剧,进一步降低机体清除血氨的能力,合并肌肉减少症的肝硬化患者有更高的 HE 风险,继而高氨血症和 HE 发生的风险增加^[11],不过当前临床缺乏评估改善肌肉质量对于清除血氨和 HE 防治获益的相关研究。

肾脏:肝肾综合征是终末期肝硬化和晚期肝衰竭的严重并发症之一,尿素的排出量会由于肾功能不全、肾小球滤过率降低而在患者体内蓄积,进入肠道后再次由尿素酶水解释放 NH₃ 入血^[12];同时随着患者肝功能不断恶化,门静脉压力不断升高,肾脏分泌的内皮素-1 不断增加,这造成了肾脏有效血流的明显减少,形成相互影响的恶性循环^[13]。

肝脏:高氨血症的患者可以为不明原因的中枢神经系统障碍患者,肝功能正常。其中尿素酶缺乏症是近年来值得注意的疾病,由于尿素酶缺乏,导致尿素循环障碍,肝脏内的 NH₃ 不能有效地转化为尿素,导致系统循环内 NH₃ 蓄积,引起中枢神经系统紊乱^[14]。

2. 实验室因素

血氨检测的实验室过程也需要格外注意,红细胞内血氨浓度是血浆中血氨浓度的 23 倍,标本一旦发生溶血,其检测结果就会升高,故应避免发生溶血;血中胆红素大量存在时则影响谷氨酸脱氢酶法中的氧化反应,对血氨检测造成干扰,研究发现,总胆红素 > 85.0 μmol/L 的标本血氨检测结果受总胆红素的干扰影响大^[15];同时脂血对光线有一定的散射作用,对吸光度产生正干扰,影响谷氨酸脱氢酶法检测血氨,应在检测前进行离心处理。抽取静脉血氨样本的时候,尽量减少手臂的活动,缩短静脉血液瘀滞的时间,应室温下采静脉血后立即送检,30 min 内完成测定,或离心后 4 °C 冷藏,2 h 内完成检测,否则血氨易假阳性升高^[16]。

3. 诱发因素

肝功能减退到一定程度,肝硬化患者容易发生酸碱离子失衡,胃肠道或泌尿系感染,消化道出血等并发症,同时若摄入过多氨基酸含量高的食物、服用影响神志意识的药物(丙戊酸钠等),均可导致静脉血氨一过性升高。近期研究发现,质子泵抑

制剂(PPI)可能导致小肠细菌过度生长,从而增加肝硬化患者发生 HE 的风险,且风险随用药量和疗程增加而增加^[17],HE 与睡眠结构质量相互产生影响,乳果糖、门冬氨酸鸟氨酸等药物治疗可以改善 HE 患者睡眠质量,睡眠质量是否与血氨升高有着直接的联系有待临床进一步研究^[18]。

大量临床实践证明,静脉血氨水平和 HE 分级正性相关程度与动脉血氨类似,但仍有研究显示,动脉血氨升高的 I 级 HE 患者中约有 1/3 静脉血氨正常,最终动脉血氨仍需要经过血脑屏障进入中枢神经系统,在透过血脑屏障过程中,动脉血氨浓度与中枢神经系统中的血氨浓度会有一定的差异,这种差异可用间隔间 pH 差异及存在活性膜载体解释,即使进行动脉血氨水平检测,也仍然与脑内血氨浓度存在一定的差异性,无论是静脉血氨水平还是动脉血氨水平均不能直接判定患者是否为 HE,故临床上仍旧使用静脉血氨进行常规检测。

二、静脉血氨与其他实验室指标的联合检测:

临床评估中血氨升高需要重复进行检测,但最重要的原因是肝脏门静脉血流的分流,其导致胃肠道内产生的 NH₃ 未经过肝脏直接进入体循环,血氨的增长必定与肝功能减退、门体静脉分流程度相关,但没有测量方式可以直接阐述门体分流与动脉血氨的相关性,因此增加 HE 诊断的特异性,需要采用联合方法排除一部分使血氨升高的肝外因素。近 5 年相关研究表明,白蛋白-胆红素指数(ALBI)已初步用于肝癌患者肝脏损害程度的评估,并且可以用于肝硬化患者的预后评估^[19-20]。侯玉丽等^[21-22]研究显示 ALBI 与静脉血氨联合检测 HE 时,ROC 曲线下面积为 0.911,诊断 HE 的敏感度为 93.9%,特异度为 93.2%,与此同时该团队继续验证 APRI 与静脉血氨联合检测,敏感度为 91.8%,特异度为 96.9%,提高了 HE 诊断率;龙莉等^[23]研究表明,HE 静脉血氨水平与血清 AFP 水平及门静脉直径宽度有相关性,非肝癌 HE 的血氨水平与 AFP 水平呈负相关($t=2.01, P<0.05$),与门静脉直径宽度呈正相关($t=5.5208, P<0.05$),血氨水平可以作为判断 HE 患者预后的有效指标之一;张厚亮等^[24]发现,肝硬化 HE 组血氨与血清白细胞介素-6 含量水平之间呈正相关($r=0.54, P<0.05$),而肝硬化非 MHE 组组血氨水平与血清白细胞介素-6 含量不具有相关性($r=0.21, P>0.05$),再次验证了炎症能协同氨加重大脑认知功能受损;郑强等^[25]实验结果表明,血清游离色氨酸(FT)和总色氨酸(TT)、血氨水平三项联合检测急性 HE 的 AUC (0.971) 高于血氨(0.721)、FT (0.858)、TT (0.858),血氨与 HE 存在一定的相关性。

三、小结

HE 当前并没有明确统一的发病机制、诊断标准及治疗方案,血氨作为 HE 的特征性客观检测指标,存在检测手段、检验标准值、试剂盒不统一等问题,对临床精准研究产生了一定的阻碍作用,当前静脉血氨水平可联合肝功能指标、炎症及影像学指标等提高 HE 的检出率,并且综合患者多器官指征及自身精神状态继续评估,明确有无明显的诱发因素,判别出静脉血氨水平升高是否存在肝外因素,进一步提高血氨水平与 HE 发

生、发展的相关性。

参 考 文 献

[1] Blanco Vela CI, Bosques Padilla FJ. Determination of ammonia concentrations in cirrhosis patients—still confusing after all these years? *Ann Hepatol*, 2011,10:S60-S65.

[2] Thomsen KL, Macnaughtan J, Tritto G, et al. Clinical and pathophysiological characteristics of cirrhotic patients with grade 1 and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One*, 2016, 11: e0146076.

[3] Spacek LA, Strzepka A, Saha S, et al. Repeated measures of blood and breath ammonia in response to control, moderate and high protein dose in healthy men. *Sci Rep*, 2018,8:2554.

[4] Poh Z, Chang PEJ. A current review of the diagnostic and treatment strategies of hepatic encephalopathy. *Int J Hepatol*, 2012,2012:480309.

[5] Aldridge DR, Tranah EJ, Shawcross DL. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: role of ammonia and systemic inflammation. *J Clin Exp Hepatol*, 2015,5:S7-S20.

[6] Shawcross DL. Is it time to target gut dysbiosis and immune dysfunction in the therapy of hepatic encephalopathy? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015,9:539-542.

[7] Dhiman RK, Rana B, Agrawal S, et al. Probiotic VSL # 3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: A randomized, controlled trial. *Gastroenterology*, 2014,147:1327-1337. e3.

[8] Seyan AS, Hughes RD, Shawcross DL. Changing face of hepatic encephalopathy: Role of inflammation and oxidative stress. *World J Gastroenterol*, 2010,16:3347-3357.

[9] Rahul R, Saraswat VA, Dhiman RK. Gut microbiota: its role in hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*, 2015,5:S29-S36.

[10] Graham DY. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology*, 2015, 148: 719-731. e3.

[11] Gu DH, Kim MY, Seo YS, et al. Clinical usefulness of psoas muscle thickness for the diagnosis of sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Clin Mol Hepatol*, 2018,24:319-330.

[12] Katsushima F, Takahashi A, Suzuki T, et al. A case of overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis with marked elevation of IgM. *Fukushima J Med Sci*, 2013,59: 63-67.

[13] Takaya H, Uemura M, Fujimura Y, et al. ADAMTS13 activity may predict the cumulative survival of patients with liver cirrhosis in comparison with the Child-Turcotte-Pugh score and the model for end-stage liver disease score. *Hepatol Res*, 2012, 42:459-472.

[14] Ali E Z, Khalid MKNM, Yunus Z M, et al. Carbamoylphosphate synthetase 1 (CPS1) deficiency: clinical, biochemical, and molecular characterization in Malaysian patients. *Eur J Pediatr*, 2016,175:339-346.

[15] 李晓光, 于永光, 王丽艳, 等. 血氨检测在临床肝脏疾病中的应用价值. *国际检验医学杂志*, 2012, 33:1340-1342.

[16] 中华医学会肝病学会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南. *中华内科杂志*, 2018,57:705-718.

[17] Tsai CF, Chen MH, Wang YP, et al. proton pump inhibitors increase risk for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis in population study. *Gastroenterology*, 2017,152:134-141.

[18] Singh J, Sharma BC, Puri V, et al. Sleep disturbances in patients of liver cirrhosis with minimal hepatic encephalopathy before and after lactulose therapy. *Metab Brain Dis*, 2017,32:595-605.

[19] Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: A new evidence-based approach—the ALBI grade. *J Clin Oncol*, 2015, 33:550-558.

[20] Chen R C, Cai Y J, Wu J M, et al. Usefulness of albumin-bilirubin grade for evaluation of long-term prognosis for hepatitis B-related cirrhosis. *J Viral Hepat*, 2017,24:238-245.

[21] 侯玉丽, 高梦丹, 郭鸿雁, 等. 白蛋白-胆红素指数与血氨联合检测对肝硬化并发肝性脑病的诊断价值评估. *中华医学杂志*, 2018,98:127-131.

[22] 侯玉丽, 郭鸿雁, 王忠, 等. APRI与血氨联合对肝硬化并肝性脑病的诊断价值评估. *北京医学*, 2018,40:289-292.

[23] 龙莉. 肝性脑病患者血氨水平相关因素分析. 南昌大学, 2013.

[24] 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. *医学理论与实践*, 2017, 30:1204-1206.

[25] 郑强, 刘世平, 贾家猛, 等. 联合检测血氨与血清色氨酸在急诊肝性脑病患者中的临床应用. *川北医学院学报*, 2016, 31:506-508.

(收稿日期:2019-01-05)

(本文编辑:赖荣陶)