

- hepatitis E in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Viral Hepat*, 2011, 18: 227-228.
- [3] Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infection. *Gastroenterology*, 2012, 142: 1388-1397.
- [4] Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet*, 2012, 379: 2477-2488.
- [5] Jia Z, Yi Y, Liu J, et al. Epidemiology of hepatitis E virus in China: results from the Third National Viral Hepatitis Prevalence Survey, 2005-2006. *PLoS One*, 2014, 9: e110837.
- [6] Gao S, Li D, Zha E, et al. Surveillance of hepatitis E virus contamination in shellfish in China. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, 12: 2026-2036.
- [7] Liang H, Su S, Deng S, et al. The prevalence of hepatitis E virus infections among swine, swine farmers and the general population in Guangdong Province, China. *PLoS One*, 2014, 9: e88106.
- [8] Yan YJ, Zhang W, Shen Q, et al. Prevalence of four different subgenotypes of genotype 4 hepatitis E virus among swine in the Shanghai area of China. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 2008, 50: 12.
- [9] Müllhaupt B, Niederhauser C. Hepatitis E blood donor screening -More than a mere drop in the ocean? *J Hepatol*, 2018, 69: 8-10.
- [10] Zhang J, Zhang X F, Huang S J, et al. Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. *N Engl J Med*, 2015, 372: 914-922.

(收稿日期:2018-07-05)

(本文编辑:赖荣陶)

高氨血症在肝性脑病发生中的地位

汪艳

DOI:10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2018.08.003

肝性脑病(HE)是由于肝脏疾病和(或)门体分流引起的广泛神经系统或神经精神系统疾病表现。高血氨以及全身炎症反应对 HE 病理发生的主要作用已逐渐显现,然而相关的下游级联反应机制尚未明确^[1]。至今报道的 HE 病理发生机制可以概括为:谷氨酸能和 γ -氨基丁酸能神经传导改变、线粒体功能异常、能量障碍、乳酸盐平衡失调、血脑屏障通透性增加、脑水肿/星形胶质细胞肿胀,以及毒性物质蓄积,如锰、胆汁酸、吲哚类,异常脑血流量和脑氧代谢率等。

脑组织具有生理性的高代谢活性,需要约 20% 的全身耗氧量。大部分脑氧代谢消耗用于维持和恢复膜电位。脑氧代谢率可以通过¹⁵O-氧正电子发射断层扫描(PET)进行测量分析,在健康个体的生理范围是 3.5~5 mL/100 g 脑组织·min⁻¹^[2]。脑血流量是指在一定时间内供应整个脑部的血流量,可以通过¹⁵O-水 PET 进行测量分析。磁共振成像(MRI)也可以进行间接的脑血流量估计,但是重复性较低。脑血流量在健康个体约为 50 mL/100 g 脑组织·min⁻¹。用¹⁵O-水 PET 和 MRI,动脉自旋标记序列或功能 MRI 还可以进行区域脑血流灌注评估。前者是利用血氧合程度依赖作用的原理,评估完成一个会对灌注产生影响的专门的认知任务所引起的区域性变化^[2]。脑自主调节是指即使全身性血压发生变化但脑血流仍会维持恒定。这是由于脑血管张力有一定适应能力,它可以随着脑部某区域的氧供需求增加而调整局部血流灌注。一个血

压正常的健康成年个体平均动脉压在 50~150 mmHg 之间变化时,脑血流量不会改变。按照 Poiseuille 定律,脑血流量与血管半径的四次幂呈负相关。因此,相关生理反应的发生仅伴有血管阻力/张力以及大动脉或实质性动脉直径的细微调整。超出自主调节范围,脑血流量则会受到影响,继而造成脑缺氧-缺血症或者血管源性脑水肿(可逆性后部脑病综合征)。可能参与维持脑血流量自调控的细胞学机制和作用因素有:交感和副交感神经支配,CO₂ 和 O₂ 分压水平, H⁺、K⁺, 以及内皮血管活性因子,如 NO、降钙素相关多肽和腺苷等。使用¹⁵O-水 PET 测量到的脑血流量在肝硬化患者和正常对照者之间没有显著差别。然而,显性 HE(OHE)肝硬化患者的脑血流量可以显著降低至约 66% 正常量。轻微型 HE(MHE)肝硬化患者的脑血流量与正常对照者没有显著差别。减少的区域性脑血流量主要发生在 OHE 患者顶叶皮层、枕叶皮层和丘脑。而且似乎脑血流量的减少仅与 OHE 相关,因为 MHE、无 HE 肝硬化和健康对照之间的脑血流量并没有不同。然而 MRI 观察到,MHE 患者与健康对照者相比在基底节和丘脑有局部脑血流量增加,这可能是从皮层到间脑的血流再分布。此外,经颈静脉肝内门体分流患者中总脑血流量减少者可能会发展为 OHE。功能 MRI 研究显示,当进行不同认知任务时,MHE 肝硬化患者在数处脑区域有异常局部脑血流量和异常神经活动。在脑血流量变化的同时,¹⁵O-氧 PET 测得脑氧代谢率也发生类似变化:

基金项目:国家自然科学基金(81670522);广州市科技计划项目(201607020019)

作者单位:510515 广州 器官衰竭防治国家重点实验室,广东省肝纤维化工程技术研究中心,南方医科大学肝病研究所

通信作者:汪艳,Email: yanwang@smu.edu.cn

HE 发生和之后恢复期间患者的脑血流量和脑氧代谢率为正相关关系;OHE 患者的脑血流量显著降低,脑氧代谢率也有明显变化,表现为在枕叶和顶叶皮层、丘脑、纹状体、额叶皮层、颞叶皮层区域,以及扣带皮层前部等区域的局域性降低。

之前曾认为脑氧代谢率下降是氧供减少造成的。但是近期研究表明,HE 患者脑氧代谢率下降的原因不是氧供受限,而是脑组织氧化代谢能力减退,随之出现脑血流量减少。对血流-代谢伴发的分析研究显示,HE 患者脑血流量下降是由脑能量代谢降低引起,HE 患者由于不能应用而造成的线粒体氧压增加可以反映其脑能量代谢能力的下降。所以 HE 并没有氧输送障碍。之前也有提议认为脑氧代谢率和血氨水平之间可能存在反向关系。这个假说最近受到挑战,因为 HE 恢复之后脑氧代谢率会增加,但其脑氧代谢率没有变化。而且,无论患者脑氧代谢率还是脑血流量都与其动脉血氨浓度或脑氧代谢水平没有相关性。然而最近基于少量患者 PET 检查的研究发现,HE 患者脑脊液中的谷氨酰胺和酮戊二酸水平发生了变化。因此不能排除血氨是造成能量损伤的一个因素。

关于脑血氨相关作用机制,近期 Bjerring 等^[3]对通过颅脑窗暴露于氯化铵的大鼠模型脑组织进行了细致观察。研究采用散斑对比度成像分析,发现氨暴露引起了脑部小动脉流速增加,小动脉表面积增加,并且血管周腺苷浓度也显著增加。此外,氨暴露还影响了出血性低血压期间脑自主调控的血流稳定。腺苷是脑组织的细胞外嘌呤类核苷,主要由三磷酸腺苷降解产生,可以直接激活 A_1 、 A_{2A} 、 A_{2B} 、 A_3 四种腺苷受体亚型,参与调控环磷酸腺苷等的产生。这些亚型都是 G 蛋白偶联受体。其中, A_1 激活有神经保护作用,该作用可能是通过特异性作用于胆碱能神经元,阻断由细胞内钙离子浓度增加而引起的兴奋性神经传递质谷氨酸释放。 A_{2A} 结构性表达于中枢神经系统,可以激活腺苷酸环化酶,通过增强纹状体-苍白球神经元的谷氨酸释放以及 γ -氨基丁酸能活性发挥作用。 A_{2A} 受体还可以和多巴胺受体 D2、D3 等组成异聚体或相互作用,阻断 A_{2A} 受体的策略因此被用于评估治疗帕金森氏病。 A_1 、 A_{2A} 可以被仅微摩尔浓度的腺苷活化。此腺苷浓度仅会在病理情况下升高,如在低氧或脑缺血时可以升至千倍。该研究进一步发现应用 ZM241385(A_{2A} 受体拮抗剂)可以使脑自主调控血流部分恢复到基线水平。研究结果提示,即使脑氧代谢率与血氨水平没有直接联系,血氨水平升高仍可以通过增加腺苷张力使血流速度或许还有脑血流量提高。另有研究结果也发现,在诱导性低血压的麻醉猪模型全身给予腺苷可以直接产生脑血管扩张以及脑自主调控的改变,且去除腺苷后这两个反应均消失。如给予 A_{2A} 受体拮抗剂 ZM241385,脑自主调控则由低限变化至高血压,而且低血压反应性的软脑膜血管扩张会受到抑制。这些实验证明了腺苷对脑血流量调控作用的重要性,但氨是如何触发腺苷释放的相关机制仍然未知。可以推测氨毒性可能影响了腺苷的生成和降解代谢。此外,必须指出的是上述研究用到的

动物模型并非肝衰竭或肝脏疾病模型,因此目前亟待来自这些疾病模型的观察数据。

以上研究还引出了与治疗相关的重要话题: A_{2A} 受体拮抗剂也许可以用于 HE 治疗。目前 HE 的大多数治疗策略是针对血源因素,尤其是血氨。直接针对脑组织的中枢类药物比较少见,而且除了氟马西尼,大都还没有广泛用于患者。因此 HE 的药物治疗策略还相当有限。近来,一种与 γ -氨基丁酸 A 受体调控相关的类固醇拮抗剂已被研发。降低抑制性的 γ -氨基丁酸能神经系统活性有助于唤醒和认知,然而到达脑部发生作用需要通过血脑屏障,还要同时避免因全身使用药物的高浓度而出现的外周末梢效应。咖啡因是一种常见的非选择性腺苷受体拮抗剂。一项研究对模拟肝硬化高血氨者使用了咖啡因,发现这可以减轻血氨升高带来的困倦和警醒度下降。肝硬化患者可以受到低血压、胃肠道出血以及肝移植围手术期等情况的影响。胃肠道出血是 HE 发生的一个主要危险因素,对此因采取预防性的治疗策略。肝移植是术后神经系统并发症发生率最高的器官移植,涉及约 1/3 的患者。目前认为这是由于各种不同因素如围手术期低血压等造成的,事实上还有可能高血氨和低血压对此也产生了叠加甚至协同作用。

高血氨引起脑内氨浓度增加继而产生神经毒性,这可以通过不同的细胞通路和机制产生,其中包括腺苷释放和活化。因此降低氨水平仍然是首要治疗策略。降氨药物的最新研发已经完成初步测试并用于 OHE 的急性处理。然而,评估是否降低高血氨可以减少胃肠道出血后 OHE 的发生或术后神经并发症的发生还需要长期的研究观察。血氨最近被作为终末期肝病的预后指标。另外血氨还被发现与肌减少症发生有关,并且可能在慢加急性肝衰竭发生也有一定作用。因此可见氨毒性作用不仅专限于脑,它还是一种全身代谢压力因素。总之,这些不断的新发现意味着,关于肝硬化患者高血氨的病理生理学意义,我们还需要更多深入理解^[4]。

参 考 文 献

- [1] Weiss N, Jalan R, Thabut D. Understanding hepatic encephalopathy. *Intensive Care Med*, 2018;44:231-234.
- [2] Keiding S, Pavese N. Brain metabolism in patients with hepatic encephalopathy studied by PET and MR. *Arch Biochem Biophys*, 2013;536:131-142.
- [3] Bjerring PN, Bjerrum EJ, Larsen FS. Impaired cerebral microcirculation induced by ammonium chloride in rats is due to cortical adenosine release. *J Hepatol*, 2018;68:1137-1143.
- [4] Weiss N, Dam G, Rose CF. Ammonia: This is not the end but rather the end of the beginning. *J Hepatol*, 2018;68:1110-1113.

(收稿日期:2018-06-29)

(本文编辑:赖荣陶)