

肝性脑病发病机理及治疗新进展

梁丕霞 李瑞军 (首都医科大学附属天坛医院 北京 100050)

中图分类号:R575.5

文献标识码:B

文章编号:1672-3384(2003)-04-0021-04

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)指各种严重肝脏疾病所致的代谢紊乱,影响中枢神经系统功能,出现以精神—神经症状为主的一种肝脑综合征。肝性脑病的治疗近十年来仍无重大突破。为了更好地研究肝性脑病,需要规范其研究方法。

根据学术界长期以来对肝脏的功能、组织解剖和与相关脏器的关系以及肝性脑病的研究,目前有学者将肝性脑病的病因基础由“严重肝病”修正为“严重的肝脏功能失调或障碍(dysfunction)”,包括急性肝功能衰竭、不伴有内在肝病但有严重门—体分流、以及慢性肝病(肝硬化)等3种主要类型。2001年有关肝性脑病的国际会议采纳了这种分型方法,提出了肝性脑病的最新共识,将此临床综合征分为A、B、C3种类型,分别代表“急性(Acute)”、“分流(Bypass)”和“肝硬化(Cirrhosis)”的英文首字母以便记忆。

A型肝性脑病,即急性肝衰竭相关的肝性脑病(ALFAHE),可替代原用以代表一种急性肝性脑病的“暴发性肝衰竭(FHF)”的术语。B型肝性脑病强调了门体分流的重要地位,它代表了门体性脑病(PSE)的纯粹类型,临床表现与那些患肝硬化伴脑病的患者类同,但确实没有发现任何实质性肝病。需注意的是,只有在肝活检提示正常组织学特征时才能诊断这种类型的脑病。C型肝性脑病包括了绝大多数的肝性脑病,即通常意义上的肝性脑病,是指肝硬化和门脉高压或门体分流相关的脑病。肝功能不全和肝脏侧枝循环的短路分流是导致慢性肝病患者发生C型肝性脑病的关键。肠道来源的毒素积聚在体循环中,而其中的神经毒素可通过变化了的血脑屏障进入大脑,产生异常的神经传递引起脑病。根据肝脏病神经学表现的持续时间和特性,C型又可分为以下3个亚型:①发作性肝性脑病,此型指在短时间发作,其严重程度有反复波动,以“谵妄”为特征,既有意识障碍伴有认知改变,又不能用先前存在的或有关精神失常来解释。②持续性肝性脑病,此型指持续性神经精神异常,包括认知受损影响生活和工作,但要区分非认知异常如锥体外改变或睡眠障碍。③轻微型肝性脑

病,此型亦即“亚临床肝性脑病”(subclinical hepatic encephalopathy, SHE)。亚临床肝性脑病患者并无意识障碍,工作和生活同常人无异,自我感觉基本良好,常被认为仅处于肝硬化代偿期,诊断常依靠特殊检测手段,临床上易致漏(误)诊,给患者及社会带来潜在危险。

1 发病机制

100多年来,氨中毒学说依然保持了其在肝性脑病发病机制中的中心地位。当然,它并不是唯一的因素,用多因素学说解释肝性脑病的发病机制更能为人们所接受。由于肝性脑病主要表现出神经和精神症状,异常的神经递质引起异常的神经传递必然是其临床表现的基础。大量研究发现,发生肝性脑病时,兴奋性神经递质(如谷氨酸、门冬氨酸、多巴胺、儿茶酚胺中的去甲肾上腺素等)的含量相对降低,而抑制性递质(如GABA、内源性BZ、5-羟色胺、某些阿片类物质等)的含量相对增高,从而使肝性脑病主要表现为一种抑制状态。

1.1 氨中毒学说

目前氨中毒学说已被广泛接受^[1],多数肝性脑病患者和肝性脑病的实验动物模型,其血液及脑脊液中氨的水平升高,经治疗后血氨水平下降,肝性脑病症状也随之好转。肝硬化患者,摄入高蛋白膳食或含有铵盐的药物后,可诱发肝性脑病,体内氨的浓度也升高。肝硬化合并肝性脑病的患者,脑电图异常程度与血氨浓度呈正相关。血氨来源于肠道细菌分解尿素、血中谷氨酰胺被肾小管上皮细胞中的谷氨酰胺酶水解以及肌肉组织产氨。正常人体内存在着一系列清除氨的生化过程,已知清除体内氨的主要途径有以下3个方面。①肝脏合成尿素。②氨在脑、肾、肝、肌肉和视网膜等组织与谷氨酸结合成毒性很小的谷氨酰胺。③生成氨基酸:氨和 α -酮戊二酸结合成谷氨酸,谷氨酸又可在各种转氨酶催化下,将氨基转移至其他 α -酮酸而生成相应的氨基酸,将游离的氨固定在各种酮酸分子上,从而解除氨的毒性。肝性脑病患者,其血氨常可增至 $200\mu\text{g}/\text{dL}$,甚至高达 $1\,000\mu\text{g}/$

dL。氨能抑制丙酮酸脱氢酶的活性,从而影响了乙酰胆碱的合成;影响脑线粒体内氧化磷酸化的正常进行,从而妨碍了 ATP 的再生;大量的氨与 α -酮戊二酸结合,可使三羧酸循环中 α -酮戊二酸耗竭,从而影响了供能;氨和谷氨酸合成谷氨酰胺,增加了 ATP 的消耗。上述环节均使得脑细胞不能获得充分的能量供应,从而引起脑功能失常。

1.2 氨基酸代谢失衡学说

动物实验证明,在门-体循环分流术后的狗,其血浆中芳香氨基酸(苯丙氨酸、酪氨酸)浓度明显升高,而支链氨基酸(缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸)则下降。正常情况下,血浆中支链氨基酸(BCAA)和芳香族氨基酸(AAA)的浓度保持恒定,严重肝病时,由于肝脏不能使芳香族氨基酸转化故其含量增加,而支链氨基酸不在肝脏内转化故其含量基本不变,致使两者比值明显降低。血中芳香族氨基酸浓度增高,进入脑组织的芳香族氨基酸亦增多,导致神经介质代谢紊乱,引起昏迷。

1.3 假性神经递质学说

神经冲动的传导是通过递质来完成的,正常时兴奋和抑制神经递质两者保持生理平衡。兴奋性神经递质有儿茶酚胺中的多巴胺和去甲肾上腺素、乙酰胆碱、谷氨酸和门冬氨酸等,抑制性神经递质只在脑中形成。食物中的芳香族氨基酸如酪氨酸、苯丙氨酸等经肠菌脱羧酶的作用分别转变为酪胺和苯乙胺,若肝脏对酪胺和苯乙胺的清除发生障碍,此两种胺可进入脑组织,在脑内经 β 羟化酶的作用分别形成 β 羟酪胺和苯乙醇胺。后两者的化学结构与正常的神经递质去甲肾上腺素相似,但不能传递神经冲动或作用很弱,因此称为假性神经递质。假性神经递质被脑细胞摄取并在突触部堆积取代了突触中的正常递质,使突触部位的传递障碍,引起脑功能紊乱导致昏迷。

1.4 苯二氮草类物质的作用

血中苯二氮草类物质主要来源于胃肠道,在肝功能正常的情况下,这些物质绝大部分被肝脏代谢清除,极少通过血循环进入中枢神经系统,但在肝脏严重受损时,这些物质积聚于血循环,进入中枢神经系统,刺激苯二氮草受体导致肝性脑病发生。Avallone 等^[2]对 90 位健康志愿者和 113 位肝硬化患者进行血清苯二氮草类物质测定,发现肝硬化患者伴有血清苯二氮草类物质的积聚,但其升高程度与肝功能减退程度相关,与肝性脑病的程度无相关性。该物质对中枢神经系统的作用取决于中枢神经系统的功能状态,同样的浓度对正常人无作用,但在其他毒素对中枢神经

系统已经作用的情况下,则可导致肝性脑病的发生。

1.5 氨与 γ -氨基丁酸(GABA)协同作用

GABA 是抑制性突触传递的主要介质,由谷氨酸脱羧酶作用于谷氨酸盐产生。GABA 主要来源于肠道菌群,在肝脏代谢。GABA 与肝性脑病的发病有着密切的关系。有报道急性肝衰竭兔血浆中的 GABA 活性升高^[3]。有人认为源于肠道菌群的 GABA 可以通过血脑屏障,从而改变脑内的 GABA 能神经传递。Kaneko 等^[4]发现,当血氨浓度达到 $0.1 \sim 0.5 \mu\text{mol/L}$ 时可促进 GABA 调控氯离子通道的开放,促使氯离子内流,增强 GABA 的中枢抑制作用,这种抑制作用并不能被苯二氮草类受体拮抗剂所逆转。当血氨浓度在 $50 \sim 100 \mu\text{mol/L}$ 时可增强苯二氮草类物质与其受体的亲和力,间接增强中枢神经系统抑制作用。

1.6 血脑屏障通透性改变

血脑屏障位于脑毛细血管内皮细胞,这些细胞紧密连接起来,血浆中的多种化合物通过它与中枢神经系统进行交换。这种交换依靠脂溶性或特异的运载系统,大分子蛋白质常被排出。肝功能衰竭时由于氨、硫醇和酚类物质积蓄,作用于毛细血管中涉及调整脑血流的酶,改变神经胶质细胞的运转系统功能,增加了血脑屏障通透性,使血浆中积蓄的潜在神经毒性物质通过血脑屏障达到细胞外间隙。

1.7 内啡肽和强啡肽

1998 年 Yurdaydin 等^[5]发现肝性脑病患者血清和脑脊液中内啡肽和强啡肽浓度显著高于健康对照者,提示内源性阿片类物质的积聚与肝性脑病的发病有关。

2 肝性脑病脑部变性的 MRI 表现

肝硬化患者脑部 MR 表现国外^[6]、国内^[7]已有报道。金廷方等描述了对 26 例各种原因引起的慢性肝病肝功能衰竭处于肝性脑病亚临床期患者进行的脑部 MR 检查,同时进行了腹部 MR 数字减影血管造影(MRDSA),在 MR 检查后 2 周内测定血氨水平并对血氨水平与信号强度做统计学分析,评价了脑部 MR 表现对该病的诊断价值。结果表明 T_1 加权核磁上苍白球豆状核、中脑红核周围、垂体出现的高信号是各种原因引起的慢性肝功能衰竭的较为特征性的征象,表明脑部变性的存在。血氨水平与脑内异常信号的信号强度之间呈显著性正相关(相关系数 $r=0.5126$, $P<0.01$)。

3 防治

3.1 传统方法

调整饮食,以植物性蛋白或动植物混合性蛋白饮

食结构为主。必要时应用支链氨基酸。消除诱因如上消化道出血、急性感染、低钾性碱中毒、水和电解质紊乱等是非常重要的。原则上禁用吗啡及其衍生物、三聚乙醛、哌替啶等强镇静剂,如患者有烦躁不安或有抽搐,可减量使用(常量的 $1/3 \sim 1/2$)地西洋、东莨菪碱等,避免医源性肝性脑病。减少肠源性毒物来源、生成及吸收,保持大便通畅,调整肠道菌群。降低肠腔内 pH 值是减少肠道内氨、胺等毒性代谢产物产生与吸收的重要措施。乳果糖是人工合成的含酮双糖,在小肠内不被双糖酶分解,吸收率 $<0.4\%$,在结肠内分解为乳酸和醋酸,减少腐败,增加发酵,可使右半结肠内 pH 值降至 5,减少了氨、胺、硫醇等物质的生成和吸收,并促进肠道乳酸菌生长,改变肠道菌群,使氨进入细菌蛋白质内,从而改善症状,是目前公认的治疗肝性脑病的一线药物。

谷氨酸盐经过 40 余年使用,目前认为它只能暂时降低血氨,不能改善脑组织内氨浓度,且可导致代谢性碱中毒,加重肝性脑病。因此,国外已有将其淘汰的趋势。精氨酸仍有有效的报道。

3.2 口服抗生素利福昔明

利福昔明(Rifaximin)是利福霉素的衍生物,抑制细菌 RNA 的合成。口服给药不吸收,仅作用于胃肠道局部。临床试验证明利福昔明治疗肝性脑病耐受性良好,无副作用发生,至少与乳果糖和新霉素作用同样有效,在不耐受新霉素和肾功能损害的病人,利福昔明是首选的抗生素。Williams 等^[8]对利福昔明进行多中心随机双盲对照临床研究,结果表明门-体分流性肝性脑病(portal-systemic encephalopathy, PSE)指数明显改善,且疗效与剂量呈正比。

3.3 L-鸟氨酸-L-天冬氨酸(L-ornithine-L-aspartate, OA)

OA 可促进体内氨的转化与尿素的合成,从而有效地降低血氨水平。给予去血管诱导的急性肝功能衰竭(ALF)的大鼠静脉输注 OA,可有效降低 ALF 大鼠血氨水平,并抑制肝性脑病的发生。Rose^[9]报道,OA 治疗使血浆谷氨酰胺浓度增加 2 倍,与骨骼肌谷氨酰胺合成增加程度是一致的。提示 OA 具有显著的降氨作用,并可减轻脑水肿,抑制 ALF 后肝性脑病的发生。

3.4 苯二氮草受体拮抗剂

氟马西尼(Flumazenil)是苯二氮草受体拮抗剂。Barbaro 等^[10]报道,将 527 例病史超过 5 年以上的肝硬化合并肝性脑病Ⅲ-Ⅳa 级的重症监护患者分成 2 组,一组 262 例给予安慰剂,一组 265 例给予氟马西

尼。结果治疗组 17.5% 的Ⅲ级和 14.7% Ⅳa 级肝性脑病症状好转,提示氟马西尼对部分肝性脑病患者有效。但其疗效与血中的苯二氮草类物质浓度无关,死亡率也未见降低。

3.5 纳洛酮

国内、外均有学者报道发现肝性脑病患者血清和脑脊液中内啡肽和强啡肽浓度显著高于健康对照者,并与脑病严重程度相平行。使用纳洛酮(Naloxane)后清醒率及清醒时间均与对照组有显著差异。

3.6 抗幽门螺杆菌治疗

Dasani 等研究发现,幽门螺杆菌(Hp)感染在肝性脑病人中更常见,机制不明。抗 Hp 治疗后,感染者肝性脑病症状好转,而未感染者无改变。他们认为肝硬化病人,尤其是肝功能失代偿期的年轻病人中, Hp 感染与肝性脑病相关。

3.7 门-体分流栓塞术

门-体分流栓塞术常用的途径有:经皮逆行经腔静脉栓塞术,经皮经肝门静脉栓塞术。栓塞材料可为不锈钢螺线或乳胶气囊。Sakurabayashi 等^[11]研究发现,栓塞术后分流消失且血氨水平下降,脑电图改善者未再发生肝性脑病。门-体分流栓塞术的并发症有发热、一过性胸腔积液、腹水和轻微食道静脉曲张。

3.8 肝移植

包括肝细胞移植和原位肝移植(orthotopic liver transplantation, OLT)两种类型。不同方法的肝细胞移植,如脾内、腹腔及腹腔内肝细胞微载体移植技术均可显著延长肝性脑病患者的生存期,其中以腹腔内肝细胞微载体移植疗效最优。随着外科技术的发展和免疫抑制剂的应用使得 OLT 得以广泛开展。OLT 对于许多目前尚无其他满意治疗方法的慢性肝性脑病,不失为一种有效的治疗方法,为肝性脑病的治疗提供了新的思路,目前的主要困难是供体不足。

3.9 人工生物肝支持系统

人工生物肝支持系统是指以培养肝细胞为基础、以合成的生物材料为支持媒介的体外血液净化系统,部分设计还在血液净化过程中加入吸附剂,如活性炭、阴离子交换树脂,以增加血液净化系统能力与解毒疗效。使用人工生物肝支持系统可显著改善 HE 患者的生存质量和提高生存率。

综上所述,肝性脑病的治疗是多方面的综合治疗,指导肝硬化病人合理饮食,避免诱发因素,可减少肝性脑病的发生。对已发生肝性脑病的患者,在去除诱因的基础上首先选用药物治疗。先选用价格便宜、副反应少的口服乳果糖保持大便通畅(每日 2~3 次

软便),降低血氨。单用乳果糖无效者可加用利福昔明,以期获得协同作用。对蛋白质耐受差者可给予支链氨基酸调节氨基酸代谢紊乱。因氟马西尼价格昂贵,建议在上述药物治疗无效时选用。如病人用所有药物均无效,又无手术禁忌证,可根据病人情况及医院条件考虑选用门-体分流栓塞术或肝移植术。随着对肝性脑病的发病机制的进一步研究,肝性脑病的治疗也将会有不断的发展。

参考文献

- [1] Hazell AS, Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: an update of pathophysiologic mechanisms. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1999, 222: 99 ~ 112
- [2] Vallone R, Zeneroli ML, Venturini I, et al. Endogenous benzodiazepine-like compounds and diazepam binding in serum of patients with liver cirrhosis with and without overt encephalopathy. *Gut*, 1998, 42(3): 861
- [3] Maddison JE, Dodd PR, Johnston GAR, Farrell GC. Brain γ -aminobutyric acid receptor binding is normal in rats with thioacetamide induced hepatic encephalopathy despite elevated plasma γ -aminobutyric acid-like activity. *Gastroenterology*, 1987, 93: 1062 ~ 1063
- [4] Kaneko K, Kurumaji A, Watanabe A, et. Changes in high k^+ -evoked serotonin release and serotonin 2A/2C receptor binding in the

frontal cortex of rats with thioacetamide-induced hepatic encephalopathy. *J Neural Transm*, 1998, 105(1): 13

- [5] Yurdaydin C, Karavelioglu D, Onaran O, et al. Opioid receptor ligands in human hepatic encephalopathy. *J Hepatol*, 1998, 29(5): 796
- [6] Lee J, Lacomis D, Comu S, et al. Acquired hepatocerebral degeneration: MR and pathologic findings. *AJNR*, 1998, 19: 485 ~ 487
- [7] 金廷方, 岳云龙. 获得性肝性脑部变性的 MRI 表现. *中华放射学杂志*. 2003, 34(12): 841 ~ 843
- [8] Williams R, James OF, Warnes Tw, et al. Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: double-blind, randomized, dose-finding multi-centre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 12: 203 ~ 208
- [9] Rose C, Michalak A, Rao KV, et al. L-ornithine-L-aspartate lowers plasma and cerebrospinal fluid ammonia and prevents brain edema in rats with acute liver failure. *Hepatology*, 1999, 30(3): 636
- [10] Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, et al. Flumazenil for hepatic encephalopathy grade III and IVa in patients with cirrhosis: an Italian multicenter double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Hepatology*, 1998, 28: 374 ~ 378
- [11] Sakurabayashi S, Seizi S, Yamamoto Y, et al. Embolization of portal-systemic shunts in cirrhotic patients with chronic recurrent hepatic encephalopathy. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 1997, 20: 102 ~ 104

非甾体类抗炎药预防结直肠癌进展

李军 (北京大学第三医院 北京 100083)

中图分类号: R735.3

文献标识码: B

文章编号: 1672-3384(2003)-04-0024-04

结直肠癌的高发生率和死亡率使得对它的预防成为一个重要的公共卫生课题。化学预防对于那些具有结肠癌基因易感性的患者或对肿瘤的环境因素敏感的患者尤为重要。目前多种不同的结直肠癌化学预防药物正在进行不同阶段的试验,包括确定药物剂量和给药途径、明确毒性反应、确定观察参数,并以腺瘤复发作为临床试验终点。其中最具有前途的是非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)。来自流行病学研究、临床和动物实验的结果证实 NSAIDs 可以阻止结直肠癌的发生和发展。

1 传统的 NSAIDs

目前的有关 NSAIDs 预防结直肠癌的流行病学证据,主要集中在阿司匹林上。大多数发表的流行病学研究显示,长期服用 NSAIDs 的人,与未服用者相比,其结直肠癌的发生率、死亡率下降^[1]。若连续服用 10 年或更长的时间,则效果更为明显^[2~4]。而对阿司匹林以外的 NSAIDs 药物预防结直肠癌的研究相对较

少。

更有力的证据来自对家族性腺瘤性息肉病(FAP)患者所作的临床观察。FAP 是由 APC 基因的丢失或失活所致的。患者在 10~30 岁之间结肠中出现成百上千的腺瘤,这些腺瘤中的一部分最终会发展为癌。双盲、安慰剂对照研究显示,NSAIDs 类药舒林酸可以减少这些患者结直肠腺瘤的大小和数目。

舒林酸的中文名称为顺-5-氟-2-甲基-1-[对-(甲亚磺酰基苄基)苄基]-3-醋酸,为一前体药,在肝脏中转化为硫化舒林酸和磺化舒林酸。由于大部分舒林酸的活性成分聚集在肠道中,因此对全身的副作用相对较少。

1983 年, Waddell 及其同事在使用舒林酸治疗一例 FAP 患者的结肠外表现——硬纤维瘤时,无意中发现患者结肠内的腺瘤消退^[5]。第一个关于 NSAIDs 对 FAP 患者大肠腺瘤的作用的研究是小规模、非盲法、非对照的短期试验。在服用舒林酸(300~400mg