

再谈肝性脑病的发病机制

葛力菲 曾圣涛

伊犁州新华医院感染性疾病科 新疆伊犁 835000

摘要：肝性脑病（肝性脑病（HE）是一种基于代谢紊乱的神经和精神综合征，由各种类型的急性慢性肝炎、肝硬化和门循环异常（称为“门分流”）引起，导致严重的肝功能障碍。由于肝性脑病严重影响患者的生活质量及生存时间，加重家庭及社会医疗负担，各国肝病领域的专家都在其发病机制上投入大量的时间及精力，目前仍然不明确其发病原因及发病机制。近年来，国内外有关 HE 的基础和临床研究取得了一些进展，对于肝性脑病的分型及分度越来越细，其目的是为了更好的服务患者，作为预防发生肝性脑病前的干预手段，尽早干预以期改善患者预后，防治疾病进展，提高患者的生活质量及延长生命。

关键词：肝性脑病；发病机制；干预

肝性脑病（hepatic encephalopathy, HE）肝性脑病（HE）是一种基于代谢紊乱的神经和精神综合征，由各种类型的急性慢性肝炎、肝硬化和门循环异常（称为“门分流”）引起，导致严重的肝功能障碍。由于肝性脑病严重影响患者的生活质量及生存时间，加重家庭及社会医疗负担，各国肝病领域的专家都在其发病机制上投入大量的时间及精力，目前仍然不明确其发病原因及发病机制。2018年中华医学会肝病学会颁布了我国首部《肝硬化肝性脑病诊疗指南》^[1]，近年来，国内外有关 HE 的基础和临床研究取得了一些进展，对于肝性脑病的分型及分度越来越细，其目的是为了更好的服务患者，作为预防发生肝性脑病前的干预手段，尽早干预以期改善患者预后，防治疾病进展，提高患者的生活质量及延长生命，目前虽然提出“隐匿性肝性脑病（Occult hepatic encephalopathy, OHE）”^[2]、“轻微肝性脑病（minimal hepatic encephalopathy, MHE）”、“肝硬化亚临床表现”、“肝硬化再代偿或逆转”等概念，对 HE 诊治及预后提供了部分指导^[3]，但是由于缺乏精准的诊断标准，往往 HE 的诊断滞后于临床表现，2023年11月中华医学会消化病学分会肝胆病协作组颁布了《中国隐匿性肝性脑病临床诊治共识意见》^[4]，其目的也是为了及时发现早早期肝性脑病，及时干预治疗，防止其发展为显性肝性脑病，从而改善患者的生活质量及延长生命，降低发生意外风险及死亡率。

HE 的发病机制尚未完全阐明，长期以来一直是氨中毒理论，其次是氨基酸失衡理论如酒精、化学毒物等也日益受

到关注^[5]。2022年欧洲肝病学会（EASL）肝性脑病诊疗指南提出，酒精、病毒性肝炎和 MAFLD 等病因，可能会通过不同的机制影响脑功能^[6]。

再谈 HE 的发病机制（个人观点）：

1. 内环境紊乱是肝性脑病的始发因素

通过大量的临床实践发现，患者在出现肝性脑病前期，由于疾病长期存在的原因，导致患者的心里、饮食、睡眠、代谢、排泄等机能减退，应急能力下降，机体逐渐出现了内环境的紊乱，如出现电解质和酸碱平衡紊乱等，未及时有效的去除病因，致使肝细胞长期处于负荷工作状态，引起肝细胞炎症、变性、坏死，如肝细胞不能及时代偿引起肝星状细胞活化，导致胶原纤维沉积最终导致肝硬化，如短期肝细胞大量坏死则可能引起肝衰竭等，致使肝脏解毒功能减弱，导致各种有害物质不能及时排除，致使机体内环境发生紊乱，促使疾病进一步发展。我个人认为此期虽然没有肝性脑病的表现，如果及时干预，可以避免疾病进一步进展，患者增量成本效益比（ICER）最高^[7]。

2. 免疫功能下降引起肝性脑病

人类的历史是一部与疾病与病毒斗争的历史，这场永无休止的战争驱动了人类免疫系统的不断进化，人类所有的疾病都和人体免疫有关。

免疫系统是人体抵御疾病的防线。免疫系统通过识别和攻击病原体，如细菌、病毒等，保护我们免受感染和疾病的侵害。因此，如果免疫系统功能异常或受损，会导致免疫

功能下降，进而引起各种疾病发生及发展。免疫系统的平衡对维持机体正常生理功能有着重要的作用，一旦免疫失调将会导致疾病的进行性发展。肝性脑病与免疫功能之间也存在着密切的关系。肝脏不仅是一个重要的代谢器官，也参与机体免疫功能的调节。在肝性脑病的发展过程中，免疫功能的异常是一个关键的因素。肝脏是一个特殊的免疫器官，它在维持免疫稳态上发挥重要作用。肝脏能够有效降低血液中的病原负荷，阻止来自肠道的微生物及食物抗原成分通过血液传播。此外，肝细胞是产生天然和适应性免疫应答相关蛋白的主要部位，参与促进系统性炎症反应。肝细胞还表达多种胞膜或细胞质模式识别受体（PRRs），可以识别不同的细菌及病毒分子，触发免疫反应。

长期受炎症因子刺激的肝脏细胞，最终因肝细胞数量的减少引起产生天然和适应性免疫应答相关蛋白的减少，引起机体免疫系统功能下降，肝硬化时患者的免疫系统也受到影响，巨噬细胞的病原体识别和吞噬能力、以及循环单核细胞的抗原呈递能力均受损，增加了细菌感染的风险，并且肝硬化时的系统性炎症反过来也会加剧免疫反应的异常，亦引起增加肝性脑病的风险。这些信息表明，免疫功能与肝性脑病之间的复杂相互作用需要综合考虑多种因素，对于终末期肝病患者要及时关注机体免疫功能是否正常，免疫细胞数量是否有下降趋势等，及早干预防止肝性脑病的发生。

3. 肠道微生态紊乱易引起肝性脑病

临床前期和临床期研究表明，肠道微生物通过肠-肝轴影响肝脏的生理功能，同时肠道微生物组还通过肠-脑轴影响大脑，改变其生理功能，包括免疫、神经内分泌和迷走神经通路的调节。从出生起，肠道微生物群就对肠道、肝脏和中枢神经系统的发育、成熟和生理功能的调节做出了重要贡献。由于肠道微生物群已被证明参与调节中枢神经系统活动，如大脑发育、应激反应、焦虑、抑郁和认知功能，进一步探索肠道微生物组与肠-肝-脑轴之间的分子相互作用，肠道微生物群和肠-肝-脑轴之间的通信网络，即肠-微生物群-肝-大脑轴，以及该网络在HE的发生、预后、预防和治疗中的作用和意义。因此，肠道微生态的紊乱易引起或加重肝性脑病，在预防肝性脑病的发生过程中积极预防肠道微生态的紊乱有重要的意义，肠道微生态的紊乱是发生肝性脑病的独立危险因素^[8]。

研究发现，肠道微生物组在与人类的长期共同进化过程

中形成了一种独特的基因表达和调控模式，肠道微生物组的微生态失调是一个重要的影响因素，有助于诱导和发展神经系统功能障碍，如精神疾病、中枢神经系统变性和肠易激综合征等。肠道微生物群和控制感觉信息的大脑区域之间存在一定的关联，特别是大脑产生的信号可以塑造肠道微生物组的组成，肠道微生物组产生的分子可以影响人脑的结构，尤其是假神经递质，会抑制大脑功能。因此，大脑产生的神经递质和肠道微生物组产生的假神经递质分别通过对肠道和大脑的作用，在微生物组、肠道和大脑之间的交流中发挥着关键作用。肝脏和肠道通过胆道、门静脉和全身微循环相互通信，肝脏代谢物的影响肠道微生物组和肠道屏障的功能，相反，肠道微生物组参与调节肝脏中的胆汁酸合成和糖脂代谢，肝脏和肠道中的促炎因子介导肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌的发展，发过来促进或加重肝性脑病的发生。

4. 氨中毒学说：

饮食中的蛋白质在肠道经细菌分解产氨增加，肝硬化门脉高压时引起胃肠道淤血，导致腹腔微循环紊乱，肠壁血管压力增大、血流速度减慢、肠道血管渗透性的增加导致进入门静脉的氨增加，肝功能障碍阻碍了血氨尿素循环的有效排毒。^[9]体向量分流将包括血氨在内的门静脉血流直接引入身体循环。当血氨进入脑组织时，星形胶质瘤细胞中谷氨酰胺的合成增加，导致细胞退化、肿胀和变性，导致急性神经认知功能障碍。氨还会导致兴奋性和抑制性神经递质的不平衡，并导致临床表现。

5. 炎症反应损伤：

氨基酸失衡理论和伪神经递质理论：在肝硬化引起的肝功能障碍中，肝脏降解芳香族氨基酸的能力降低，导致血液中苯丙氨酸和酪氨酸的增加，从而抑制正常神经递质的产生。苯丙氨酸和酪氨酸的增加产生苯基乙醇胺和羟苯基乙醇胺作为伪神经递质。用大量的伪神经递质代替正常的神经递质会引起HE的产生。^[11,12]

6. 其他学说：

(1) 氨基酸失衡理论和伪神经递质理论：在肝硬化引起的肝功能障碍中，肝脏降解芳香氨基酸的能力降低，导致血液中苯丙氨酸和酪氨酸增加，从而抑制正常神经递质的产生。苯丙氨酸和酪氨酸的增加产生伪神经递质苯乙醇胺和羟苯基乙醇胺。大量伪神经递质取代正常神经递质，导致HE的出现^[13]。

(2) γ -氨基丁酸是中枢神经系统中最重要抑制性神经递质,以复合受体和苯二氮卓受体的形式存在于大脑中。与此同时,血液中 γ -氨基丁酸的含量增加,血脑屏障的通透性增加,脑内内源性苯并二唑水平升高,造成神经损伤。 γ -氨基丁酸/苯二氮卓类受体复合物,含有苯巴比妥和二己基苯二氮唑类受体拮抗剂,包括氨基丁酸/苯二氮卓受体拮抗剂、能够诱导或迅速进化以减少其发生。[14]。

(3) 锰中毒学说[15]、脑干网状系统功能紊乱[16]等。

7. 诱发因素:

在肝硬化患者中,以下因素的出现可能导致脑水肿和氧化应激进一步恶化,以及血液中氨含量升高时认知功能迅速恶化。一般的原因是感染(特别是腹部、肠道、泌尿系统、腹部呼吸道感染)。其次为胃肠道出血、酸碱电解质失衡、腹水过多、高蛋白饮食、血容量低、利尿、腹泻、呕吐、便秘及苯并二氮杂类药物和麻醉剂的使用。提示:术后HE发病率增加,选择左门静脉穿刺旁路可降低HE发病率[17]。质子泵抑制剂可导致小肠细菌增殖,增加肝硬化患者的HE风险,剂量相关风险呈正相关[18]。

总之,肝性脑病是一种严重的肝脏疾病并发症,其危害包括认知功能障碍、行为异常、跌倒、摔伤、骨折、昏迷甚至死亡等。面对肝性脑病的危害,我们应该采取积极的态度,及早干预、早早期识别,积极治疗原发病,如肝炎、肝硬化等;其次,保持良好的生活习惯,戒烟限酒,低脂饮食;再者,定期进行肝功能检查,及时发现并处理异常情况;在医生指导下使用药物,如乳果糖、拉克替醇等,以降低血氨水平,预防诱发因素。改善患者的生活质量,延长患者的生命。

参考文献:

[1] 中华医学会肝病学会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2018,26(10):721-736.

[2] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病学组. 中国隐匿性肝性脑病临床诊治专家共识意见[J]. 中华消化杂志, 2023,43(11): 721-736.

[3] 中华医学会肝病学会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南(2024年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2024,32(9):799-812.

[4] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病学组. 中国隐匿性肝性脑病临床诊治专家共识意见[J]. 中华消化杂志, 2023,43(11).

[5] Wijdicks EF. Hepatic Encephalopathy[J]. N Engl J Med, 2016,375(17):1660-1670.

[6] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy[J]. J Hepatol, 2022,77(3):807-824.

[7] 王昊德, 罗雅双, 顾一纯等. 质量调整生命年内涵变化及其对效用积分体系构建影响的综述[J]. 中国卫生经济, 2023,42(11):7-10.

[8] Lu H, Zhang H, Wu Z, Li L. Microbiota-gut-liver-brain axis and hepatic encephalopathy. Microbiome Res Rep 2024;3:17.

[9] Shalimar, Sheikh MF, Mookerjee RP, et al. Prognostic role of ammonia in patients with cirrhosis[J]. Hepatology, 2019,70(3):982-994.

[10] Merli M, Lucidi C, Giannelli V, et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010,8(11):979-985.

[11] Merli M, Lucidi C, Pentassuglio I, et al. Increased risk of cognitive impairment in cirrhotic patients with bacterial infections[J]. J Hepatol, 2013,59(2):243-250.

[12] Marrone G, Serra A, Miele L, et al. Branched chain amino acids in hepatic encephalopathy and sarcopenia in liver cirrhosis: evidence and uncertainties[J]. World J Gastroenterol, 2023,29(19):2905-2915.

[13] Janve VS, Hernandez CC, Verdier KM, et al. Epileptic encephalopathy de novo GABRB mutations impair GABAA receptor function[J]. Ann Neurol, 2016,79(5):806-825.

[14] Kobtan AA, El-Kalla FS, Soliman HH, et al. Higher grades and repeated recurrence of hepatic encephalopathy may be related to high serum manganese levels[J]. Biol Trace Elem Res, 2016,169(2):153-158.

[15] Butterworth RF. Neurosteroids in hepatic encephalopathy: Novel insights and new therapeutic opportunities[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2016,160:94-97.

[16] Zhao LH, Wu Q, Li Q, et al. TIPSS plus extrahepatic collateral embolisation may decrease variceal rebleeding and post-TIPSS hepatic encephalopathy[J]. Gut, 2024,73(7):1224-1226.

[17] Tsai CF, Chen MH, Wang YP, et al. Proton pump

inhibitors increase risk for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis in a population study[J]. Gastroenterology,2017,152(1):134-141.

[18] 徐小元,丁惠国,李文刚,贾继东,魏来,段钟平,刘玉兰,令狐恩强,庄辉. 肝硬化肝性脑病诊疗指南 [J]. 中国

肝脏病杂志 (电子版),2018,10(04):17-32.

作者简介:

葛力菲(1989—),女,汉族,重庆,本科,伊犁州新华医院,主治医师,感染性疾病。