

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 1 月 28 日 第 29 卷 第 2 期 (Volume 29 Number 2)



2 / 2021

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



目次

2021年1月28日 第29卷 第2期 (总第670期)

述评

- 53 食管胃结合部癌的分型思考与手术径路探讨
马欣俐, 顾佳毅, 邱江锋
- 58 肝性脑病药物治疗进展
褚玉莹, 王雪, 戴红良

基础研究

- 65 lncRNA LINC02418通过调控miR-940表达对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响
方燕, 陈建欧, 郑旭旭

临床研究

- 75 幽门螺杆菌感染与桥本甲状腺炎的前瞻性研究
岳春艳, 彭一, 高春斌, 张贵山, 张芳, 董陆玲

文献综述

- 81 缺血性脑卒中二级预防药物对消化系统损伤的研究进展
魏志强
- 87 急性重症溃疡性结肠炎的治疗
李俊蓉, 凌方梅, 陈翌东, 徐明旻, 朱良如

研究快报

- 93 腹腔镜下胃癌根治术患者术后发生医院感染的病原菌分布及危险因素分析
王肖婷, 何建秀

病例报告

- 99 腔道超声造影诊断十二指肠残端瘘1例并文献复习
杨玲英, 卢强

消 息

- 80 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 86 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 98 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯
- 104 《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

郭林泉, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 南昌大学第二附属医院肝胆胰外科东区主任. 从事肝胆胰外科临床、科研、教学工作三十余年, 对各种肝胆胰疾病有着丰富经验和较高造诣. 以《肝胆管结石病外科治疗体系的建立与创新》获得2019年江西省科技进步二等奖. 近五年主持国家及省级课题项目8项, 其中国家自然科学基金2项. 在SCI及中文核心期刊发表学术论文60余篇, 其中SCI论文20余篇. 美国匹兹堡大学访问学者, 中国研究型医院学会加速康复外科专业委员会委员, 中国研究型医院学会胰腺疾病专业委员会胰腺微创学组委员, 江西省研究型医院肝脏外科学分会主任委员, 江西省抗癌协会胰腺癌专业委员会副主任委员, 江西省卫生厅学科带头人培养对象. 担任《世界华人消化杂志》、《南方医科大学学报》等杂志特约审稿专家.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-01-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 29 Number 2 January 28, 2021

EDITORIAL

- 53 Controversy over classifications and surgical approaches for esophagogastric junction carcinomas
Ma XL, Gu JY, Qiu JF
- 58 Update on pharmacotherapy of hepatic encephalopathy
Chu YY, Wang X, Dai HL

BASIC RESEARCH

- 65 LncRNA LINC02418 affects proliferation, migration, invasion, and apoptosis of hepatocellular carcinoma cells by regulating miR-940 expression
Fang Y, Chen JO, Zheng XX

CLINICAL RESEARCH

- 75 Relationship between *Helicobacter pylori* infection and Hashimoto's thyroiditis: A prospective study
Yue CY, Peng Y, Gao CB, Zhang GS, Zhang F, Dong LL

REVIEW

- 81 Digestive system injury induced by drugs for secondary prevention of ischemic stroke
Wei ZQ
- 87 Treatment of acute severe ulcerative colitis
Li JR, Ling FM, Chen YD, Xu MY, Zhu LR

RAPID COMMUNICATION

- 93 Distribution of pathogenic bacteria and risk factors of nosocomial infection after laparoscopic radical gastrectomy
Wang XT, He JX

CASE REPORT

- 99 Intra-cavitary contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of duodenal fistula: A case report and review of the relevant literature
Yang LY, Lu Q

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 2 January 28, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Lin-Quan Wu, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, No 1 Minde Road, Donghu District, Nanchang 330008, Jiangxi Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date January 28, 2021

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

肝性脑病药物治疗进展

褚玉莹, 王雪, 戴红良

褚玉莹, 王雪, 戴红良, 锦州医科大学护理学院 辽宁省锦州市 121001

戴红良, 副教授, 主要从事重症肝病基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81700519; 辽宁省教育厅科学研究经费项目, No. JYTJZR2020079.

作者贡献分布: 本文由褚玉莹撰写初稿; 王雪与戴红良提供修改意见; 戴红良负责最终修订与审核.

通讯作者: 戴红良, 副教授, 121001, 辽宁省锦州市凌河区松坡路3段40号, 锦州医科大学护理学院. daihongliang@jzmu.edu.cn

收稿日期: 2020-10-27

修回日期: 2020-11-28

接受日期: 2020-12-07

在线出版日期: 2021-01-28

Update on pharmacotherapy of hepatic encephalopathy

Yu-Ying Chu, Xue Wang, Hong-Liang Dai

Yu-Ying Chu, Xue Wang, Hong-Liang Dai, School of Nursing, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81700519; Scientific Research Fund Project of the Educational Department of Liaoning Province, No. JYTJZR2020079.

Corresponding author: Hong-Liang Dai, Associate Professor, School of Nursing, Jinzhou Medical University, No. 40 Songpo Road Section 3, Linghe District, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China. daihongliang@jzmu.edu.cn

Received: 2020-10-27

Revised: 2020-11-28

Accepted: 2020-12-07

Published online: 2021-01-28

Abstract

Hepatic encephalopathy (HE) is a central nervous system disease caused by serious liver diseases or various portal

vein systemic circulation abnormalities. The pathogenesis and pathophysiology of HE have not been fully elucidated yet, and among others, the most important is still the theory of ammonia intoxication proposed in the 1930s. Therefore, reducing blood ammonia is currently the main therapeutic strategy for HE, along with improving nervous system function. Thanks to the clarification of the mechanism underlying ammonia-induced brain cell injury in recent years, researchers have proposed some novel therapeutic targets and related drugs. This work will make a brief summary regarding the update of HE drugs with regard to ammonia reduction, nervous system improvement, and intervention of ammonia toxicity targets.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic encephalopathy; Pharmacotherapy; Hyperammonemia; Astrocyte

Citation: Chu YY, Wang X, Dai HL. Update on pharmacotherapy of hepatic encephalopathy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(2): 58-64

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/58.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i2.58>

摘要

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)系由肝功能不全和/或门体分流引起的, 因体内代谢紊乱而导致的中枢神经系统疾病. HE的发病机制和病理生理至今仍未完全阐明, 最为核心的仍然是20世纪30年代提出的氨中毒学说. 因此, 目前HE的药物治疗采用的是以降氨为主, 辅以神经系统改善的策略. 同时, 随着近年来对于氨诱导脑细胞损伤机理的揭示, 研究人员又发现了一些新的HE治疗靶点和相关药物. 本文将从降氨、神经系统改善、干预氨毒性靶点三个方面, 对于目前HE治疗药物的进展做一简单总结.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝性脑病; 药物治疗; 高血氨; 星形胶质细胞

核心提要: 肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)常继发于严重肝脏疾病, 因代谢障碍而导致有毒物质滞积体内引起昏迷、意识障碍等症状, 死亡率较高。优化HE的药物治疗策略对于提高患者及其照护者的生活质量具有积极意义。

文献来源: 褚玉莹, 王雪, 戴红良. 肝性脑病药物治疗进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(2): 58-64

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/58.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i2.58>

0 引言

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)系由肝功能不全和/或门体分流引起的一系列轻重程度不等的非特异性神经精神异常综合征。程度较轻的HE常无明显临床症状, 只有通过神经心理测试识别; HE程度严重时则可能出现肝昏迷和死亡, 严重影响了患者本人及其照顾者的生活质量^[1]。

HE依据患者基础肝病类型、临床表现、疾病时程和诱因的不同, 目前主要划分为A、B、C三种类型。其中A型发生于急性肝衰竭基础之上, 在无明显诱因的情况下, 患者可由轻度意识错乱迅速陷入深度昏迷或死亡。脑水肿、颅内高压和脑疝是该类型HE的主要病理改变。B型患者无明显肝功能障碍, 系由门体分流所致。C型HE出现于肝硬化基础之上, 是目前临床上最为常见的HE类型, 患者可出现多种非特异性的神经精神异常表现^[2-4]。事实上, 继发于慢性肝病HE临床表现具有连续、动态变化的特征, 由轻到重可能表现为轻微型HE(minimal MHE)、显性HE(overt hepatic encephalopathy, OHE)或肝昏迷。据统计, 高达40%的肝硬化病人会发生至少一次OHE^[1], 而最新一项研究显示MHE在肝硬化患者中的发生率可达59.7%^[5]。

HE是导致终末期肝病死亡的主要原因之一, 早期识别、及时治疗对于HE对于改善患者预后具有重要意义。目前, 对于HE患者的治疗强调遵循及时清除诱因、尽快纠正患者神经精神异常、一级及二级预防的原则。在遵循上述原则的基础上, 临床上对HE治疗的手段包括药物治疗、营养支持、人工肝治疗、肝移植等。鉴于药物治疗在HE治疗中重要地位, 本文就近年来HE药物治疗领域所取得的研究进展进行综述和评价, 旨在为该症的临床治疗, 尤其是其药物治疗提供参考。

1 HE发病机制概况

HE的发病机制非常复杂, 迄今尚未完全阐明。到目前为止, 关于HE发病机制, 最为核心的仍然是氨中毒学说^[6]。脑内氨浓度的大幅增加是HE的一个重要病理生理特点^[7]。人体循环中的氨主要来源于肠道细菌对蛋白质的分解产氨作用, 功能正常的肝脏可以通过尿素循环, 维持血氨浓度在一个较低的水平35-50 μmol/L。而在肝硬化和(或)门体分流存在时, 遂导致血氨浓度的大幅度异常增高。升高的血氨可通过自由扩散(以NH₃形式)或借助水通道蛋白、氨转运体、K⁺通道及共转运体(以NH₄⁺形式)等方式进入脑组织细胞, 造成一系列的神经精神损害。目前研究发现高浓度氨主要是损害星形胶质细胞的结构和功能, 其损伤机制主要包括诱导细胞水肿、炎症、氧化应激、线粒体功能异常、细胞生物能学异常、pH值改变、膜电位改变等^[8-10]。此外, 脑内高浓度氨亦可改变神经传递过程, 引起神经系统的异常。最新的观点认为, HE的发生发展可能与高氨血症和炎症介质协同促进脑功能障碍密切相关。除此之外, γ-氨基丁酸学说、血浆氨基酸失衡学说、假性神经递质学说、脑内锰超载学说等也都得到了相关证据的支持^[11,12]。

2 HE治疗药物

基于目前对于HE发病机制的理解, HE的药物治疗采用的是以降氨为主, 辅以神经系统改善的策略。同时, 随着近年来对于氨诱导脑细胞损伤机理的揭示, 研究人员又发现了一些新的HE治疗靶点和相关药物。本文也将从降氨、神经系统改善、干预氨毒性靶点三个方面, 对于目前HE治疗药物的进展做一总结。

2.1 降氨药物

2.1.1 肠道不吸收双糖: 目前在临床上, 肠道不吸收双糖主要应用乳果糖、乳糖醇、拉克替醇等药物。乳果糖(lactulose)的组成成分为半乳糖与果糖, 属人工合成的双糖(4-O-β-D-吡喃半乳糖基-D-果糖), 亦是目前HE治疗的一线药物^[1]。乳果糖可口服和保留灌肠治疗。该药经口服后, 可在肠道被分解为乳酸和醋酸。这两种物质使肠道环境酸化, 不利于氨的产生和吸收。此外, 乳果糖还具有导泻功能, 促进氨排出体内, 并可防治自发性细菌性腹膜炎。乳果糖还可改善MHE患者的预后, 提高其生活质量。乳果糖对肝硬化HE患者还表现出强大的预防OHE发展的效应。长期用药可最大限度预防HE的再次发作。乳果糖的不良反应主要包括恶心、厌食、腹部绞痛、腹泻、腹胀等。但总的来说, 这些不良反应少且不严重, 且多数为一过性, 可通过调整药物剂量将其降至最低。加之其治疗优势远胜于其不良反应, 故目前仍是HE治

疗的主要和基础性药物^[13]。对乳果糖不耐受的患者可应用乳糖醇或其他降血氨药物, 随机双盲临床试验显示乳果糖和乳糖醇具有相似疗效^[14]。除此之外, 在治疗HE的疗效上, 拉克替醇也可替代乳果糖, 并且拉克替醇还可长期用于行经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)治疗的肝硬化患者, 以预防其HE的发作^[15]。

2.1.2 肠道非吸收抗生素: 肠道非吸收抗生素可减少肠道产氨细菌的数量, 降低肠道内氨的形成与吸收。新霉素、甲硝唑、万古霉素和巴龙霉素等抗菌药物过去都曾一度用于HE的治疗。临床实践显示这些药物的临床效果不佳, 而不良反应严重, 目前已很少使用。目前临床上用于HE治疗的抗生素主要是利福昔明, 可用于对乳果糖不耐受患者的替代治疗, 或作为HE的二线药物使用^[16]。利福昔明是利福霉素的衍生物, 其生物利用度<0.4%, 对革兰氏阳性和阴性的需氧和厌氧菌均有效^[17]。此外, 综合考虑药效和价格两方面因素, 目前主张利福昔明与乳果糖的联合使用。与单用乳果糖相比, 二者联合能增强疗效, 降低死亡率^[18,19]。

2.1.3 L-鸟氨酸L-门冬氨酸: L-鸟氨酸L-门冬氨酸(L-ornithine-l-aspartate, LOLA)是由鸟氨酸和门冬氨酸构成的稳定盐。LOLA可通过刺激肝脏尿素循环和骨骼肌谷氨酰胺合成, 促进氨的代谢清除, 明显降低空腹及餐后血氨, 目前已批准用于高氨血症的治疗^[20]。LOLA可单独应用, 亦可与乳果糖联合应用, 能改善患者HE分级和神经心理测试结果, 缩短OHE患者的住院时间, 提高其生命质量, 主要用于对HE的替代治疗或对无反应患者的常规治疗^[21,22]。尽管LOLA最初会降低血氨水平, 但其治疗的剂量和给药的持续时间, 需要进一步研究^[23]。

2.1.4 微生态制剂: 微生态制剂可以通过调整肠道菌群, 降低肠道细菌脲酶的活性, 从而减少氨的吸收生成, 其中益生菌是最具代表性的微生态制剂。Sharma等^[24]发现益生菌能有效降低血氨水平, 并改善心理测验结果。在改善MHE和预防OHE方面, 益生菌和乳果糖具有相似功效, 但对死亡率无明显影响^[25]。益生菌治疗HE的作用尚不明确, 因现有的证据质量低, 需要更多的试验以明确其疗效和安全性。

2.1.5 粪便菌群移植: 肝硬化病人倾向于发生肠道菌群失调, 有益菌(如毛螺菌科和瘤胃菌科)的水平会降低, 而病原菌(如肠杆菌科和链球菌科)的水平会升高。除了使用微生态制剂外, 粪便菌群移植是改善肠道菌群, 调节血氨水平的另一有效策略。研究显示, 粪便菌群移植可降低肝硬化复发性肝硬化患者的住院率和改善认知功能^[26]。其在预防HE的长期复发方面可能是安全的, 但是需要更大样本量, 更长时间的进一步研究来证实其

疗效^[27]。

2.1.6 乙酰左旋肉碱: 乙酰左旋肉碱(acetyl-l-carnitine, ALC)是左旋肉碱的一种内源性酯, 具有降低血氨和脑氨的生物活性。ACL能够穿过血脑屏障, 其乙酰基可用于线粒体脂肪酸氧化。同时, ALC也参与合成膜磷脂, 为星形胶质细胞提供能量, 从而为周围神经元提供代谢支持^[28]。之前有研究表明, 左旋肉碱可降低肝硬化患者的血浆氨水平, 改善认知功能^[29]。而最近一项Cochrane系统评价显示, 与安慰剂相比, ALC能有效降低血氨水平, 提高血清白蛋白水平, 并对MHE患者显示出很好的治疗效果^[30]。由于现有证据中存在设计和执行中的缺陷导致研究质量低, 研究人员需要进一步的随机临床试验来评估其安全性和耐受性。

2.1.7 苯甲酸钠: 因肾脏对氨的清除能力低下, 苯甲酸钠通过与甘氨酸结合形成马尿酸, 从而促进氨的排出。当苯甲酸盐与甘氨酸结合时, 每摩尔苯甲酸盐可去除1摩尔氨。目前关于苯甲酸钠的应用情况的数据还比较缺乏。一项旨在比较苯甲酸钠与乳果糖疗效的前瞻性、随机、双盲研究显示, 80%对乳果糖无效的HE患者对苯甲酸钠仍然有效^[31,32]。

2.1.8 苯丁酸甘油酯: 苯丁酸甘油酯(glycerol phenylbutyrate, GPB)以苯乙酰谷氨酰胺的形式清除体内蓄积的氨。GPB组的病人血浆氨水平明显低于安慰剂组。患者GPB耐受性良好, 未发现严重的副作用。GPB对肝硬化和复发性HE均有效^[33]。GPB还可降低患者的HE住院风险和延长初次HE发生的时间, 并减少HE的总发生率^[34]。因此, GPB作为一种潜在的治疗方法需要进一步研究。

2.1.9 球形碳AST-120: AST-120是供口服应用的工程碳微球, 可以从胃肠道吸收氨及其它有机物质。AST-120能有效地去除血液中产生的氨, 从而减轻脑水肿, 但对全身氧化应激没有影响^[35]。需要指出的是, 尽管AST-120有效降低血氨水平, 但未发现其能显著改善患者认知功能^[36]。尚需更多研究, 以评估其对晚期肝病患者HE预后的影响。

2.1.10 甘露醇: 作为一种缓泻剂, 甘露醇进入肠道后, 刺激肠蠕动, 减少氨在肠道滞留时间, 从而减少氨的吸收。同时甘露醇还可以酸化肠道环境, 减少氨的产生和吸收。此外, 甘露醇还具有透析作用, 通过血管膜来滤过血中有害或有毒物质。研究显示, 其对慢性肝病导致的HE效果很好, 且不良反应少^[37]。目前尚缺乏其对MHE疗效的研究证据。

2.1.11 聚乙二醇: 聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)通常用于患者慢性便秘的治疗以及肠镜检查前肠道准备常用的泻剂。PEG能够促进粪便的排出, 清除氨及内毒素等有害物质。一项随机对照研究表明, 与乳果糖组相

比, PEG组显著缩短住院时间, 改善患者的生活质量^[38]. 有研究显示, PEG可能优于乳果糖治疗肝硬化急性HE住院患者^[39]. 对于PEG能否替代乳果糖治疗HE, 尚需进一步的临床研究进行验证.

2.1.12 中医中药: 中医应用“通腑开窍法”用于轻微型肝性脑病, 不但治疗有效, 而且还可有效预防其发生^[40]. 它的作用机制可能与控制肠道产氨细菌数量、清除氨并使毒素加快排出、改善肝功能有关. 临床中药治疗HE中, 含大黄煎剂保留灌肠能降低血氨和清除血清内毒素, 对改善肝功能具有良好效果. 针刺十三鬼穴结合西医治疗有利于降低血氨浓度, 保护肝细胞^[41]. 此外, 最近研制出的八宝丹具降血氨活性, 可防治慢性和急性肝病引起的肝性脑病^[42]. 虽然中医临床疗效研究有所进展, 但目前临床仍缺乏系统的中医治疗方案.

2.2 神经系统改善药物

2.2.1 支链氨基酸: 肝硬化发生时, 血浆氨基酸总体失衡. 亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸等支链氨基酸(branched chain amino acids, BCAAs)水平降低, 而芳香族氨基酸(aromatic amino acids, AAAs)增加. AAAs比例过高时可抑制兴奋性神经递质, 导致HE神经行为的发生. Okada等^[43]发现支链氨基酸对改善肝性脑病的预后和降低死亡率具有良好效果. 最近的临床研究BCAAs对传统药物无效的HE患者也显示出了相对较好的效果^[44]. 同时, 证据显示BCAAs只有口服时才有效, 而静脉应用无效^[1]. 此外, 支链氨基酸(BCAAs)的代谢可导致谷氨酰胺合成酶活性增加, 促进蛋白质合成, 抑制骨骼肌蛋白水解, 从而支持谷氨酰胺形成和随后的氨解毒^[45]. 合生元和BCAAs的联合治疗可改善认知功能, 代表一种安全有效的HE治疗手段^[46], 但需要更多的研究来进一步验证这些结果.

2.2.2 纳络酮: HE患者血浆中 β -内啡肽(β -endorphin, β -EP)含量增高, 其与HE的发生关系密切. β -EP可通过与大脑阿片受体结合, 抑制大脑皮层血液循环, 损伤脑功能. 而阿片受体拮抗剂纳络酮可通过竞争结合阿片受体抑制 β -EP导致的HE脑功能障碍, 消除HE中枢神经系统的抑制. 此外, 纳络酮可改善大脑代谢, 增加脑血流量, 促进意识恢复. 研究显示, LOLA与纳络酮联合使用治疗HE患者时, 可显著改善患者血氨水平、肝细胞功能及神经心理学评分^[47]. 最新研究认为纳络酮虽具改善HE的潜力, 但由于目前报道的数据有限, 其实际有效性有待进一步证实^[48].

2.2.3 丙泊酚: 丙泊酚是目前最常用的短效静脉镇静药物, 具有良好的镇静、催眠效果. 对于处于代偿期或失代偿期的肝硬化患者, 单用异丙酚可能都是最佳的镇静策略, 而且不会加重隐性或显性HE^[49]. 丙泊酚较咪

达唑仑更能加快患者认知功能的恢复^[50].

2.2.4 苯二氮䓬类镇静药: HE患者通常有镇静催眠药或止疼药物使用史, 而这些药物可以诱发HE. 氟马西尼是一种苯二氮䓬类受体拮抗剂, 能有效缓解苯二氮䓬类药物对中枢系统的抑制作用. 随机双盲对照研究显示, 氟马西尼可短期改善HE, 但没有证据表明其对HE的恢复和生存率有效^[51]. 但研究人员尚需通过一系列高质量的研究来确认氟马西尼的临床疗效, 目前并不推荐常规使用.

2.2.5 GABA_A受体拮抗剂: GABA属中枢神经系统抑制性神经递质, HE的病理生理过程与GABA能张力的增加有关^[27]. Johansson等^[52]发现GABA_A受体拮抗剂可以改善实验性HE大鼠的运动功能, 促进其空间学习和记忆能力. 同时, GABA_A受体拮抗剂对于HE患者的认知和运动能力也均有益处^[12].

2.3 干预氨毒性靶点药物 目前, 自20世纪30年代就提出“氨中毒学说”仍然是学术界理解HE发病机制的主流观点. 同时, 星形胶质细胞是氨毒性作用的主要靶细胞, 以至于目前越来越多的学者将HE视为一种“星形胶质细胞病”^[10,53,54]. 在此基础上, 随着信息生物学、分子生物学、细胞生物学等学科的飞速发展, 研究人员从“氨中毒致星形胶质细胞病”这一角度对HE的发病机制进行了深入细致的研究, 并在此基础上提出了一些可能的治疗靶点和治疗药物. 以下将从分子生物学等研究中获得的新靶点角度, 介绍可能具有HE治疗效应物质. 虽然这部分药物分子目前仍处于基础研究阶段, 但由于其直接针对HE发病机制的关键靶点而提出, 可能具有更强的针对性和效应, 我们希望这些药物能成为该症治疗的新选择.

2.3.1 哇巴因拮抗剂: 研究显示, 慢性氨刺激能显著增加Na,K-ATP酶(Na,K-ATPase, NKA)的活性^[55]. 我们之前的研究显示该效应与氨诱导Src/EGFR/Ras/Raf/MEK/ERK信号级联激活, 进而促进NKA α_2 亚单位的上调有关^[10,56]. 同时, 氨刺激又能显著增加星形胶质细胞内哇巴因样化合物的水平. 最重要的是, 我们之前的研究也证实哇巴因拮抗剂坎利酮可有效抑制氨诱导的星形胶质细胞水肿^[10]. 基于以上事实, 我们推测哇巴因拮抗剂有望成为新一代的HE治疗药物. 目前可能开发用于HE治疗的除了坎利酮外, 还包括螺内酯(坎利酮的前药)、Rostafuroxin (PST 2238)、Digibind等^[53].

2.3.2 表皮生长因子受体抑制剂: 我们的前期研究显示, 在氨的刺激下, 星形胶质细胞内出现了明显的“表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)转激活”的现象-氨可在不依赖于外源性表皮生长因子(EGF)的情况下, 导致EGFR的磷酸化激活, 进而引

起其下游通路的活化^[9,10,56,57]。因此, 我们推测EGFR抑制可能是缓解氨星形胶质细胞毒性的潜在手段。在前期研究中我们发现天然物质染料木黄酮可通过抑制EGFR及其下游信号通路, 显著抑制高氨刺激引起的星形胶质细胞水肿^[57]。而与染料木黄酮同属大豆异黄酮类的大豆苷元却没有显示出类似的抗EGFR磷酸化及抗星形胶质细胞水肿活性, 表明染料木黄酮对于星形胶质细胞水肿的抑制作用可能是结构特异性的^[58]。

2.3.3 抗氧化剂: 氧化应激(oxidative stress, OS)在肝硬化所致脑损伤中起到了至关重要的作用。线粒体通透性转运孔和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶亚型是氨应激时星形细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)的主要来源。研究证实, 星形胶质细胞在病理浓度氨的刺激下存在着OS和星形胶质细胞水肿正反馈自我放大的效应^[59]。因此, 抗氧化可作为HE治疗的一个重要策略。

抗氧化反应的主调节因子核因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2 related factor 2, Nrf2)在OS中出现了明显的失调。而最近的研究证实硫化氢(H₂S)可通过Nrf/ARE通路拮抗氨引起的星形胶质细胞OS和细胞毒性^[59]。这样, H₂S供体药物如硫化氢钠(NaHS)就有可能开发用于HE的治疗。事实上, 从抗氧化角度治疗HE的候选化合物还有很多, 如维生素E、左卡尼汀、染料木黄酮、白藜芦醇等^[60-63]。

2.3.4 自噬流促进剂: 最新的研究显示, 自噬抑制在氨诱导的星形胶质细胞损伤的重要机制^[54]。因而, 恢复星形胶质细胞的自噬过程对于HE的治疗可能有益。Lu等^[54]最近研究显示, 牛磺酸在不同的HE模型中前显示出强大的促星形胶质细胞自噬活性。据此可推测牛磺酸的自噬流促进活性可能是其缓解氨诱导的星形胶质细胞增殖抑制和老化, 降低高氨血症所致肝损伤和脑水肿的重要机制^[64-66]。同时, 我们最近的研究还发现二甲双胍也可通过促进自噬缓解氨诱导的星形胶质细胞老化^[67]。目前, 从自噬调控角度探讨降低高氨条件下星形胶质细胞损伤的研究尚处于初步研究阶段, 相信随着研究的不断深入, 更多疗效确切、安全性好的具自噬流促进活性的HE治疗药物可能会陆续出现。

3 结论

总体来说, HE由于其发病机制的复杂性, 临床上目前对于HE的治疗首先要求及时清除诱因, 尽快纠正患者精神神经异常, 并强调对该症的预防。而包括药物治疗在内的所有HE治疗策略都是在此基础上进行的。本文在对HE发病机制有限理解的基础上, 从降氨、神经系统

改善、干预氨毒性靶点三个方面, 对于目前HE治疗药物的进行了总结。

总体而言, 由于HE发病机制的高度复杂性, 目前的药物治疗手段尚存在疗效不确切、特异性差、副作用大等问题, 严重影响了HE患者的临床预后。令人欣慰的是, 随着生物信息学、细胞生物学和分子生物学等学科的迅猛发展, 近年来人们对HE发病机制有了更加深刻的理解。在这种背景下, 我们在现有临床HE治疗药物基础上, 对于可干预氨星形胶质细胞毒性靶点的药物如哇巴因拮抗剂、EGFR抑制剂、抗氧化剂、自噬流促进剂等进行了总结。相信随着医学科学技术的进步和研究的不断深入, 一批经济高效、耐受性和安全性好的药物将陆续问世, 并因此改善HE患者及其照顾者的生活质量。

4 参考文献

- Kornerup LS, Gluud LL, Vilstrup H, Dam G. Update on the Therapeutic Management of Hepatic Encephalopathy. *Curr Gastroenterol Rep* 2018; 20: 21 [PMID: 29644492 DOI: 10.1007/s11894-018-0627-8]
- Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs* 2019; 79: 5-9 [PMID: 30706420 DOI: 10.1007/s40265-018-1018-z]
- Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5: S96-S103 [PMID: 26041966 DOI: 10.1016/j.jceh.2014.02.004]
- Ridola L, Riggio O, Gioia S, Faccioli J, Nardelli S. Clinical management of type C hepatic encephalopathy. *United European Gastroenterol J* 2020; 8: 536-543 [PMID: 32213035 DOI: 10.1177/2050640620909675]
- Rathi S, Chopra M, Choudhuri G, Sharma P, Madan K, Chhabra M, Rai RR, Govil A, Konar A, Goenka M, Agarwal M, Mukherjee J, Thorat V, Salunkhe S, Abraham P, Nagral A, Jhaveri A, Bhat N, Varghese J, R S A, Ravishankar, Reddy DC, Dhiman RK. Prevalence of Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients With Liver Cirrhosis: A Cross-Sectional, Clinicoepidemiological, Multicenter, Nationwide Study in India: The PREDICT Study. *J Clin Exp Hepatol* 2019; 9: 476-483 [PMID: 31516264 DOI: 10.1016/j.jceh.2018.09.009]
- Ryu AJ, Rahimi RS, Leise MD. The Current Hepatic Encephalopathy Pipeline. *J Clin Exp Hepatol* 2020; 10: 377-385 [PMID: 32655239 DOI: 10.1016/j.jceh.2020.01.001]
- Hu C, Huang K, Zhao L, Zhang F, Wu Z, Li L. Serum ammonia is a strong prognostic factor for patients with acute-on-chronic liver failure. *Sci Rep* 2020; 10: 16970 [PMID: 33046732 DOI: 10.1038/s41598-020-73603-1]
- Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor-Robinson SD, Vilstrup H, Jalan R. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol* 2020; 73: 1526-1547 [PMID: 33097308 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.07.013]
- Jia G, Wang R, Yue Y, Dai H. Activation of Protein Kinase C δ Contributes to the Induction of Src/EGF Receptor/ERK Signaling in Ammonia-treated Astrocytes. *J Mol Neurosci* 2020; 70: 1110-1119 [PMID: 32125625 DOI: 10.1007/s12031-020-01517-8]
- Dai H, Song D, Xu J, Li B, Hertz L, Peng L. Ammonia-induced Na,K-ATPase/ouabain-mediated EGF receptor transactivation, MAPK/ERK and PI3K/AKT signaling and ROS formation cause astrocyte swelling. *Neurochem Int* 2013; 63: 610-625 [PMID: 24044899 DOI: 10.1016/j.neuint.2013.09.005]

- 11 Rajoriya N, Brahmania M, J Feld J. Implications of Manganese in Chronic Acquired Hepatocerebral Degeneration. *Ann Hepatol* 2019; 18: 274-278 [PMID: 31113605 DOI: 10.5604/01.3001.0012.7938]
- 12 Llansola M, Montoliu C, Agusti A, Hernandez-Rabaza V, Cabrera-Pastor A, Gomez-Gimenez B, Malaguarnera M, Dadsetan S, Belghiti M, Garcia-Garcia R, Balzano T, Taoro L, Felipe V. Interplay between glutamatergic and GABAergic neurotransmission alterations in cognitive and motor impairment in minimal hepatic encephalopathy. *Neurochem Int* 2015; 88: 15-19 [PMID: 25447766 DOI: 10.1016/j.neuint.2014.10.011]
- 13 Fiati Kenston SS, Song X, Li Z, Zhao J. Mechanistic insight, diagnosis, and treatment of ammonia-induced hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 31-39 [PMID: 30070387 DOI: 10.1111/jgh.14408]
- 14 Morgan MY, Hawley KE. Lactitol vs. lactulose in the treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: a double-blind, randomized trial. *Hepatology* 1987; 7: 1278-1284 [PMID: 3315932 DOI: 10.1002/hep.1840070617]
- 15 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(2018年, 北京). *中华胃肠内镜电子杂志* 2018; 5: 97-113 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2018.03.001]
- 16 Suraweera D, Sundaram V, Saab S. Evaluation and Management of Hepatic Encephalopathy: Current Status and Future Directions. *Gut Liver* 2016; 10: 509-519 [PMID: 27377741 DOI: 10.5009/gnl15419]
- 17 Patidar KR, Bajaj JS. Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013; 28: 307-312 [PMID: 23389621 DOI: 10.1007/s11011-013-9383-5]
- 18 Wang Z, Chu P, Wang W. Combination of rifaximin and lactulose improves clinical efficacy and mortality in patients with hepatic encephalopathy. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 1-11 [PMID: 30587923 DOI: 10.2147/dddt.s172324]
- 19 Jesudian AB, Ahmad M, Bozkaya D, Migliaccio-Walle K. Cost-Effectiveness of Rifaximin Treatment in Patients with Hepatic Encephalopathy. *J Manag Care Spec Pharm* 2020; 26: 750-757 [PMID: 32463782 DOI: 10.18553/jmcp.2020.26.6.750]
- 20 Rose C, Michalak A, Pannunzio P, Therrien G, Quack G, Kircheis G, Butterworth RF. L-ornithine-L-aspartate in experimental portal-systemic encephalopathy: therapeutic efficacy and mechanism of action. *Metab Brain Dis* 1998; 13: 147-157 [PMID: 9699922 DOI: 10.1023/a:1020613314572]
- 21 Bai M, Yang Z, Qi X, Fan D, Han G. L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 783-792 [PMID: 23425108 DOI: 10.1111/jgh.12142]
- 22 Sidhu SS, Sharma BC, Goyal O, Kishore H, Kaur N. L-ornithine L-aspartate in bouts of overt hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2018; 67: 700-710 [PMID: 28749571 DOI: 10.1002/hep.29410]
- 23 Hadjihambi A, Khetan V, Jalan R. Pharmacotherapy for hyperammonemia. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 1685-1695 [PMID: 25032885 DOI: 10.1517/14656566.2014.931372]
- 24 Sharma BC, Singh J. Probiotics in management of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2016; 31: 1295-1301 [PMID: 27121846 DOI: 10.1007/s11011-016-9826-x]
- 25 Saab S, Suraweera D, Au J, Saab EG, Alper TS, Tong MJ. Probiotics are helpful in hepatic encephalopathy: a meta-analysis of randomized trials. *Liver Int* 2016; 36: 986-993 [PMID: 26561214 DOI: 10.1111/liv.13005]
- 26 Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, Gavis EA, Liu E, Cox IJ, Kheradman R, Heuman D, Wang J, Gurry T, Williams R, Sikaroodi M, Fuchs M, Alm E, John B, Thacker LR, Riva A, Smith M, Taylor-Robinson SD, Gillevet PM. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial. *Hepatology* 2017; 66: 1727-1738 [PMID: 28586116 DOI: 10.1002/hep.29306]
- 27 Bajaj JS, Fagan A, Gavis EA, Kassam Z, Sikaroodi M, Gillevet PM. Long-term Outcomes of Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 2019; 156: 1921-1923. e3 [PMID: 30664879 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.033]
- 28 Alimirah M, Sadiq O, Gordon SC. Novel Therapies in Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2020; 24: 303-315 [PMID: 32245535 DOI: 10.1016/j.cld.2020.01.009]
- 29 Malaguarnera M, Gargante MP, Cristaldi E, Vacante M, Risino C, Cammalleri L, Pennisi G, Rampello L. Acetyl-L-carnitine treatment in minimal hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 3018-3025 [PMID: 18357530 DOI: 10.1007/s10620-008-0238-6]
- 30 Marti-Carvajal AJ, Gluud C, Arevalo-Rodriguez I, Marti-Amarista CE. Acetyl-L-carnitine for patients with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1: CD011451 [PMID: 30610762 DOI: 10.1002/14651858.CD011451.pub2]
- 31 Yanny B, Winters A, Boutros S, Saab S. Hepatic Encephalopathy Challenges, Burden, and Diagnostic and Therapeutic Approach. *Clin Liver Dis* 2019; 23: 607-623 [PMID: 31563214 DOI: 10.1016/j.cld.2019.07.001]
- 32 Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 64: 908-922 [PMID: 27081787 DOI: 10.1002/hep.28598]
- 33 Alsahhar JS, Rahimi RS. Updates on the pathophysiology and therapeutic targets for hepatic encephalopathy. *Curr Opin Gastroenterol* 2019; 35: 145-154 [PMID: 30893082 DOI: 10.1097/mog.0000000000000527]
- 34 Rockey DC, Vierling JM, Mantry P, Ghabril M, Brown RS Jr, Alexeeva O, Zupanets IA, Grinevich V, Baranovsky A, Dudar L, Fadieienko G, Kharchenko N, Klaryts'ka I, Morozov V, Grewal P, McCashland T, Reddy KG, Reddy KR, Sypliyvi V, Bass NM, Dickinson K, Norris C, Coakley D, Mokhtarani M, Scharschmidt BF; HALT-HE Study Group. Randomized, double-blind, controlled study of glycerol phenylbutyrate in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2014; 59: 1073-1083 [PMID: 23847109 DOI: 10.1002/hep.26611]
- 35 Bosoi CR, Parent-Robitaille C, Anderson K, Tremblay M, Rose CF. AST-120 (spherical carbon adsorbent) lowers ammonia levels and attenuates brain edema in bile duct-ligated rats. *Hepatology* 2011; 53: 1995-2002 [PMID: 21384402 DOI: 10.1002/hep.24273]
- 36 Zacharias HD, Zacharias AP, Gluud LL, Morgan MY. Pharmacotherapies that specifically target ammonia for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in adults with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 6: CD012334 [PMID: 31204790 DOI: 10.1002/14651858.CD012334.pub2]
- 37 Montes-Cortés DH, Novelo-Del Valle JL, Olivares-Corichi IM, Rosas-Barrientos JV, Jara LJ, Cruz-Domínguez MP. Impact of intestinal mannitol on hyperammonemia, oxidative stress and severity of hepatic encephalopathy in the ED. *Am J Emerg Med* 2018; 36: 1570-1576 [PMID: 29352675 DOI: 10.1016/j.ajem.2018.01.032]
- 38 Shehata HH, Elfert AA, Abdin AA, Soliman SM, Elkhoully RA, Hawash NI, Soliman HH. Randomized controlled trial of polyethylene glycol versus lactulose for the treatment of overt hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 1476-1481 [PMID: 30234645 DOI: 10.1097/meg.0000000000001267]
- 39 Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, Rockey DC. Lactulose vs polyethylene glycol 3350-electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy: the HELP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1727-1733 [PMID: 25243839 DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.4746]
- 40 罗莉芬, 姚春, 杨小徽, 姚凡, 王萌. 通腑开窍法治疗轻微型肝性脑病探讨. *山东中医药大学学报* 2018; 42: 387-389 [DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2018.05.004]
- 41 苏红慧, 崔厚松, 苏会玲. 针刺十三鬼穴对肝性脑病患者肝功能、血氨及β-内啡肽水平的影响. *针刺研究* 2017; 42: 342-345

- [DOI: 10.13702/j.1000-0607.2017.04.011]
- 42 Lu L, Wu C, Lu BJ, Xie D, Wang Z, Bahaji Azami NL, An YT, Wang HJ, Ye G, Sun MY. BabaoDan cures hepatic encephalopathy by decreasing ammonia levels and alleviating inflammation in rats. *J Ethnopharmacol* 2020; 249: 112301 [PMID: 31622746 DOI: 10.1016/j.jep.2019.112301]
 - 43 Okada A, Yamana H, Yamaguchi S, Ikeda Kurakawa K, Matsui H, Fushimi K, Nangaku M, Kadowaki T, Yasunaga H. Outcomes of lactulose plus branched-chain amino acid infusion and lactulose alone for hepatic encephalopathy: A retrospective cohort study using a national inpatient database. *Hepatol Res* 2020; 50: 693-703 [PMID: 31943593 DOI: 10.1111/hepr.13486]
 - 44 Holecek M, Kandar R, Sispara L, Kovarik M. Acute hyperammonemia activates branched-chain amino acid catabolism and decreases their extracellular concentrations: different sensitivity of red and white muscle. *Amino Acids* 2011; 40: 575-584 [PMID: 20614225 DOI: 10.1007/s00726-010-0679-z]
 - 45 Dam G, Ott P, Aagaard NK, Vilstrup H. Branched-chain amino acids and muscle ammonia detoxification in cirrhosis. *Metab Brain Dis* 2013; 28: 217-220 [PMID: 23315357 DOI: 10.1007/s11011-013-9377-3]
 - 46 Vidot H, Cvejic E, Finegan LJ, Shores EA, Bowen DG, Strasser SI, McCaughan GW, Carey S, Allman-Farinelli M, Shackel NA. Supplementation with Synbiotics and/or Branched Chain Amino Acids in Hepatic Encephalopathy: A Pilot Randomised Placebo-Controlled Clinical Study. *Nutrients* 2019; 11: 1810 [PMID: 31390762 DOI: 10.3390/nu11081810]
 - 47 丰化微, 惠凯, 孙庆文, 于宁. 门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮对肝性脑病患者认知功能和预后及其神经肽类水平的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2612-2616 [DOI: 10.11569/wjcd.v22.i18.2612]
 - 48 Jiang Q, Jiang G, Welty TE, Zheng M. Naloxone in the management of hepatic encephalopathy. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35: 333-341 [PMID: 20831534 DOI: 10.1111/j.1365-2710.2009.01120.x]
 - 49 Snehavardhan P, Lal BB, Sood V, Khanna R, Alam S. Efficacy and Safety of Sodium Benzoate in The Management of Hyperammonemia in Decompensated Chronic Liver Disease of the Childhood-A Double-blind Randomized Controlled Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70: 165-170 [PMID: 31978010 DOI: 10.1097/mpg.0000000000002521]
 - 50 Khamaysi I, William N, Olga A, Alex I, Vladimir M, Kamal D, Nimer A. Sub-clinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients is not aggravated by sedation with propofol compared to midazolam: a randomized controlled study. *J Hepatol* 2011; 54: 72-77 [PMID: 20934771 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.023]
 - 51 Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Benzodiazepine receptor antagonists for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD002798 [PMID: 15106178 DOI: 10.1002/14651858.CD002798.pub2]
 - 52 Johansson M, Agusti A, Llansola M, Montoliu C, Strömberg J, Malinina E, Ragagnin G, Doverskog M, Bäckström T, Felipe V. GR3027 antagonizes GABAA receptor-potentiating neurosteroids and restores spatial learning and motor coordination in rats with chronic hyperammonemia and hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G400-G409 [PMID: 26138462 DOI: 10.1152/ajpgi.00073.2015]
 - 53 Song D, Du T. Ammonium activates ouabain-activated signalling pathway in astrocytes: therapeutic potential of ouabain antagonist. *Curr Neuropharmacol* 2014; 12: 334-341 [PMID: 25342941 DOI: 10.2174/1570159x12666140828222115]
 - 54 Lu K, Zimmermann M, Görg B, Bidmon HJ, Biermann B, Klöcker N, Häussinger D, Reichert AS. Hepatic encephalopathy is linked to alterations of autophagic flux in astrocytes. *EBioMedicine* 2019; 48: 539-553 [PMID: 31648987 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.09.058]
 - 55 Kala G, Kumarathasan R, Peng L, Leenen FH, Hertz L. Stimulation of Na⁺,K⁺-ATPase activity, increase in potassium uptake, and enhanced production of ouabain-like compounds in ammonia-treated mouse astrocytes. *Neurochem Int* 2000; 36: 203-211 [PMID: 10676854 DOI: 10.1016/s0197-0186(99)00117-5]
 - 56 Xue Z, Li B, Gu L, Hu X, Li M, Butterworth RF, Peng L. Increased Na, K-ATPase alpha2 isoform gene expression by ammonia in astrocytes and in brain in vivo. *Neurochem Int* 2010; 57: 395-403 [PMID: 20447429 DOI: 10.1016/j.neuint.2010.04.014]
 - 57 Dai H, Jia G, Wang W, Liang C, Han S, Chu M, Mei X. Genistein inhibited ammonia induced astrocyte swelling by inhibiting NF-κB activation-mediated nitric oxide formation. *Metab Brain Dis* 2017; 32: 841-848 [PMID: 28255863 DOI: 10.1007/s11011-017-9975-6]
 - 58 贾桂枝, 戴红良. 染料木黄酮与大豆苷元对氨致星形胶质细胞水肿的抑制作用比较. *锦州医科大学学报* 2017; 38: 7-9 [DOI: 10.13847/j.cnki.lnmu.2017.02.003]
 - 59 Jin X, Chen D, Wu F, Zhang L, Huang Y, Lin Z, Wang X, Wang R, Xu L, Chen Y. Hydrogen Sulfide Protects Against Ammonia-Induced Neurotoxicity Through Activation of Nrf2/ARE Signaling in Astrocytic Model of Hepatic Encephalopathy. *Front Cell Neurosci* 2020; 14: 573422 [PMID: 33192318 DOI: 10.3389/fncel.2020.573422]
 - 60 Jayakumar AR, Panickar KS, Murthy ChR, Norenberg MD. Oxidative stress and mitogen-activated protein kinase phosphorylation mediate ammonia-induced cell swelling and glutamate uptake inhibition in cultured astrocytes. *J Neurosci* 2006; 26: 4774-4784 [PMID: 16672650 DOI: 10.1523/jneurosci.0120-06.2006]
 - 61 Wang T, Suzuki K, Kakisaka K, Onodera M, Sawara K, Takikawa Y. L-carnitine prevents ammonia-induced cytotoxicity and disturbances in intracellular amino acid levels in human astrocytes. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1249-1255 [PMID: 30278111 DOI: 10.1111/jgh.14497]
 - 62 王蕊, 岳怡, 戴红良. 染料木黄酮对氨致星形胶质细胞老化的影响. *锦州医科大学学报* 2019; 40: 8-10+115-116 [DOI: 10.13847/j.cnki.lnmu.2019.05.002]
 - 63 Bobermin LD, Souza DO, Gonçalves CA, Quincozes-Santos A. Resveratrol prevents ammonia-induced mitochondrial dysfunction and cellular redox imbalance in C6 astroglial cells. *Nutr Neurosci* 2018; 21: 276-285 [PMID: 28165879 DOI: 10.1080/1028415x.2017.1284375]
 - 64 Oenarto J, Karababa A, Castoldi M, Bidmon HJ, Görg B, Häussinger D. Ammonia-induced miRNA expression changes in cultured rat astrocytes. *Sci Rep* 2016; 6: 18493 [PMID: 26755400 DOI: 10.1038/srep18493]
 - 65 Heidari R, Jamshidzadeh A, Ghanbarinejad V, Ommati MM, Niknahad H. Taurine supplementation abates cirrhosis-associated locomotor dysfunction. *Clin Exp Hepatol* 2018; 4: 72-82 [PMID: 29904723 DOI: 10.5114/ceh.2018.75956]
 - 66 Heidari R, Jamshidzadeh A, Niknahad H, Mardani E, Ommati MM, Azarpira N, Khodaei F, Zarei A, Ayarzadeh M, Mousavi S, Abdoli N, Yeganeh BS, Saeedi A, Najibi A. Effect of taurine on chronic and acute liver injury: Focus on blood and brain ammonia. *Toxicol Rep* 2016; 3: 870-879 [PMID: 28959615 DOI: 10.1016/j.toxrep.2016.04.002]
 - 67 杨丹, 贾桂枝, 戴红良. 二甲双胍通过自噬缓解氨诱导的星形胶质细胞老化. *中国药理学通报* 2019; 35: 1748-1752 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2019.12.024]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

