

# 氨假说和细胞因子在肝性脑病发病中的研究进展

汪照函, 刘沛

## ■背景资料

肝性脑病是急慢性肝损伤致死性并发症之一。其发病机制复杂, 目前认为其可能机制有氨假说、细胞因子理论、苯二氮卓类受体假说和低血钠假说等, 其中氨假说较其他假说最为让人接受, 研究最多。

汪照函, 刘沛, 中国医科大学附属第一医院传染科 辽宁省沈阳市 110001

作者贡献分布: 本文写作由汪照函完成, 刘沛审核。

通讯作者: 刘沛, 教授, 110001, 辽宁省沈阳市南京北街155号, 中国医科大学附属第一医院传染科. syliupeit2003@yahoo.com.cn  
电话: 024-83283091

收稿日期: 2009-03-29 修回日期: 2009-05-05

接受日期: 2009-05-11 在线出版日期: 2009-06-08

## Advance in roles of ammonia and cytokines in hepatic encephalopathy

Zhao-Han Wang, Pei Liu

Zhao-Han Wang, Pei Liu, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Professor Pei Liu, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of China Medical University, 155 Nanjing North Street, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. syliupeit2003@yahoo.com.cn

Received: 2009-03-29 Revised: 2009-05-05

Accepted: 2009-05-11 Published online: 2009-06-08

## Abstract

Hyperammonia theory has been thought as a most feasible mechanism of hepatic encephalopathy following liver injury. Astroglial swelling was reckoned as pathological basis of hepatic encephalopathy. Many assumed mechanisms include oxidative stress activation, mitochondrial permeability transition and glutamine theory, by which ammonia acts on astroglial swelling. Cytokines have influence on the development of hepatic encephalopathy. There are mutual effects of both ammonia and cytokines inducing hepatic encephalopathy.

Key Words: Ammonia; Cytokine; Hepatic encephalopathy; Astroglial swelling

Wang ZH, Liu P. Advance in roles of ammonia and cytokines in hepatic encephalopathy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(16): 1638-1642

## 摘要

氨假说被认为是肝损伤致肝性脑病重要机制之一。星状胶质细胞水肿是肝性脑病的病理基

础, 而氨主要通过氧化应激激活、线粒体膜通透性转变和谷氨酰胺假说造成胶质细胞水肿。细胞因子对肝性脑病的发生也存在着影响。氨假说和细胞因子作用对肝性脑病的发生存在着一些共同机制。

关键词: 氨假说; 细胞因子; 肝性脑病; 星状胶质细胞水肿

汪照函, 刘沛. 氨假说和细胞因子在肝性脑病发病中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17(16): 1638-1642

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/1638.asp>

## 0 引言

肝性脑病起病急, 在一些导致肝衰竭的肝损伤疾病和中毒中易被诱发, 表现为突然发作的精神错乱、谵妄、昏迷, 有较高病死率<sup>[1-2]</sup>。在肝性脑病的病因研究中, 氨假说、细胞因子假说、低血钠假说、苯二氮卓类受体假说等研究较广, 其中氨假说、细胞因子假说引人注目, 研究最多。本文重点对氨假说、细胞因子假说的研究进展作一综述。

## 1 肝性脑病的病理基础

尸体解剖和动物实验发现脑水肿和星状胶质细胞水肿是肝性脑病的病理基础<sup>[3]</sup>。甚至在急性肝损伤疾病的死亡病例中, 约有30%的患者死于脑水肿和颅内高压导致的脑疝<sup>[4]</sup>。在急性肝衰竭患者中, 弥散加权磁共振成像发现细胞水肿现象, 表现为细胞内水份的堆积而造成细胞外间隙的狭小<sup>[5]</sup>。在慢性肝损伤导致的脑衰竭疾病中, 星状胶质细胞常常表现阿尔茨海默Ⅱ型星形细胞增生特征。表现为星形细胞体积增大、核淡染、染色质向核膜周边分布<sup>[6]</sup>。

## 2 血氨与肝性脑病

血氨增高被认为是肝性脑病发生的主要病因。Bhatia *et al* 研究发现动脉血氨浓度 $>124 \mu\text{mol/L}$ 与重型肝性脑病和脑水肿发生相关, 且预测死亡率的精确度达80%<sup>[7]</sup>。目前认为细胞水肿造成

## ■同行评议者

丁惠国, 主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化科

星状胶质细胞功能如清除兴奋性神经递质, 维持胶质细胞-神经元连接作用失调, 进一步造成神经元的损伤. 星状胶质细胞是脑内主要的细胞成分, 数量上超过了神经细胞的9倍, 体积上在脑皮质中甚至超过了1/3<sup>[8]</sup>. 即使是轻度的星状胶质细胞水肿也能造成胞外间隙显著减小, 因而星状胶质细胞体积的变化是造成脑细胞外液容量改变的机制之一<sup>[9]</sup>. 而胞外间隙的减小限制了分子在脑内的弥散, 且使得各种离子, 兴奋性神经递质和神经毒性代谢产物的堆积, 继而造成神经元损伤. 肝坏死患者发生脑水肿极为有害, 而血氨升高被认为是造成脑水肿的最主要原因之一<sup>[10]</sup>. 目前, 国内外关于血氨升高如何引起星状胶质细胞形态改变机制的研究较多, 综合起来, 包括有直接毒性作用, 氧化应激作用, 线粒体通透性转变和谷氨酰胺等学说. 其中, 谷氨酰胺机制包括传统的谷氨酰胺渗透机制和近年来提出的特洛伊效应<sup>[11-12]</sup>.

**2.1 氧化应激作用** 氧化应激作用是肝性脑病中氨致神经元毒性的重要机制之一. 原因如下: (1) 在动物模型和星状胶质细胞培养中, 胞外氨浓度增高造成了星状胶质细胞出现了脂质过氧化现象. (2) 氨浓度增高使得胶质细胞产生自由基, 这在动物实验和体外细胞培养都得到了证实. 自由基的产生可伴随谷胱甘肽水平的减少, 同时可有抗氧化酶如谷胱甘肽过氧化物酶, 超氧化物歧化酶的降低. (3) 证实了氧化应激在体内外均能造成星状细胞的水肿. 一些抗氧化物, 如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、维生素E能阻止此效应. (4) 在肝性脑病动物模型中发现NO合成酶的活性和基因表达水平增高, 且使用NO供体如亚硝基乙酰青霉胺(*S-nitroso-N-acetylpenicillamine*, SNAP)和3-吗啉-斯德酮亚胺(3-morpholinostyrene, SIN-1)使得体外胶质细胞肿胀, 而用NO合成酶抑制物*N*-硝基-*L*-精氨酸甲酯(*N-nitro-L-arginine methyl ester*, *L-NAME*)则使得水肿减轻. (5) 目前使用的有效缓解肝衰竭患者脑水肿治疗措施中, 如低温疗法、*N*-乙酰半胱氨酸、甘露醇和吡哆美辛都具有抗氧化或抗炎效应. 目前认为氧化应激作用的机制有造成胞膜和线粒体损伤, 使得离子转运系统功能转变等<sup>[12-16]</sup>.

**2.2 线粒体通透性转变** 氨浓度增高使得体外培养的星状胶质细胞发生线粒体通透性改变, 这可能与氨的氧化应激作用及促钙内流的效应有关. 整个过程具有钙离子依赖性, 表现为线粒体

通透性转换孔突然开放, 造成了线粒体内膜的塌陷, 对质子、电子以及其他溶质通透性增加, 进而导致线粒体功能不全, 能量衰竭以及自由基的产生. 严重时, 甚至造成胶质细胞的凋亡或坏死<sup>[17]</sup>. 其过程能被环孢素A所特异性阻断. 这种效应导致星状胶质细胞水肿可能与产生氧化应激以及能量供给不足有关<sup>[18]</sup>.

### 2.3 谷氨酰胺机制

**2.3.1 谷氨酰胺渗透物质学说:** 在急性肝衰竭患者中, 在星状胶质细胞谷氨酰胺合成酶作用下, 血氨升高使得其代谢产物谷氨酰胺浓度升高. 胞内谷氨酰胺作为渗透物使得胞内渗透压增加, 从而继发水分子内流, 造成星状胶质细胞水肿. 同时, 为了平衡渗透压, 胞内渗透压调节物肌醇逸出胞外使得细胞对氨损伤敏感性增加<sup>[12]</sup>.

**2.3.2 特洛伊效应:** 许多研究观察表明上一学说具有相当的可疑性. Zwingmann *et al*发现在急性肝衰竭中谷氨酰胺浓度并不与细胞水肿相关<sup>[19]</sup>. 低氧治疗脑水肿并不伴随谷氨酰胺浓度的降低. Jayakumar *et al*认为氨致星状胶质细胞水肿伴随胞质谷氨酰胺水平延迟增高甚至不伴增高<sup>[16]</sup>. 然而, 谷氨酰胺在脑水肿机制中具有极为重要的作用. 事实证明, 谷氨酰胺合成酶抑制剂*L*-蛋氨酸磺酸盐(*methionine sulfoximine*)能够有效阻止脑水肿和颅内高压的发生<sup>[20]</sup>. 微透析法测得脑谷氨酰胺的水平与颅内压水平具有相关性<sup>[21]</sup>. 对此, 一些学者提出了特洛伊效应, 认为在氨与谷氨酸合成谷氨酰胺之后, “秘密”进入线粒体, 在激活的磷酸化的谷氨酰胺酶作用下释放出氨, 进一步造成了自由基的产生, 线粒体膜通透性转变效应, 最后导致了细胞水肿<sup>[11-12]</sup>.

**2.4 其他** 还有学者认为氨造成细胞水肿发生可能与能量衰竭有关, 主要为限制 $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶作用和刺激大量乳酸的产生<sup>[22-23]</sup>. 可能与信号蛋白激酶机制有关, 丝裂原活化蛋白激酶可能是星状胶质细胞水肿的原因之一<sup>[24]</sup>. 甚至和基因表达改变有关, 研究发现在急性肝衰竭模型中, 谷氨酸转运体, 外周苯二氮卓类受体和四型水通道蛋白表达都有所改变<sup>[25]</sup>.

### 3 细胞因子与肝性脑病

氨中毒在肝衰竭致肝性脑病中并不是唯一机制. 首先, 在急性肝衰竭中, 即使是设立血氨>200  $\mu\text{mol/L}$ 标准, 也不能确立患者完全发生肝性脑病<sup>[26]</sup>. Ong *et al*研究得出血氨和肝性脑病具有一定的相关性, 但两者水平相互间存在着重叠<sup>[27]</sup>.

### ■ 研发前沿

国外对氨假说和细胞因子理论研究深入, 各抒己见. 从肝性脑病的病理基础, 氨假说的氧化应激理论、线粒体膜通透性转变理论和谷氨酰胺学说到细胞因子的内皮细胞激活理论和穿过血脑屏障机制均有报道.

## ■相关报道

目前认为外周血氨的升高和肝性脑病的发生和严重程度据有一定的相关性。有的学者认为在肝损伤中血脑屏障对氨的通透性增加造成氨进入脑中增多对胶质细胞水肿产生影响。也有人认为高血氨症和内毒素对脑血流产生影响,造成颅内高压。

甚至在一些肝性脑病患者中存在正常值范围内的血氨水平<sup>[28]</sup>。而2例对照研究中肝硬化志愿者注射氨液并未发生肝性脑病<sup>[29]</sup>。因此,人们认为还存在着其他机制影响着肝性脑病的发生。一些学者发现外周血炎性细胞因子和肝衰竭致肝性脑病的发生具有一定的关联<sup>[4,30-31]</sup>。

**3.1 外周炎性细胞因子作用机制** 由于血脑屏障的存在,大分子非脂溶性物质包括细胞因子(15-20 kDa)不能进入内皮细胞脑侧。然而,通过“细胞因子介导血管内皮细胞活化”作用,某些细胞因子如TNF- $\alpha$ 、IL-1和IFN- $\gamma$ 影响内皮细胞间黏附因子(内皮细胞-白细胞黏附因子、细胞间黏附因子、血管内皮细胞黏附因子)的表达,从而造成了大分子在血脑屏障的逃逸<sup>[32]</sup>。活化作用主要表现为细胞因子激活诱导型NO合成酶的活性,使得具有细胞毒性的活性氮化合物持续性增加<sup>[33]</sup>。我们的实验证明了,在大鼠急性肝衰竭模型中,TNF- $\alpha$ 造成了血脑屏障对伊文思蓝可逆性通透性增加<sup>[34]</sup>。体外实验也有类似的报道<sup>[35]</sup>。一些研究表明外周细胞因子可以通过一些途经影响脑功能<sup>[36-37]</sup>。(1)外周神经作用:一些外周炎性细胞因子,通过激动存在于外周神经组织,主要是迷走神经上的IL-1受体,对脑内产生作用。(2)脑血管第二信使作用:实验证明在外周炎性细胞因子作用于脑血管后,存在着血管内皮内NO合成酶mRNA高表达和COX-2 mRNA表达现象。(3)穿透脑屏障和绕过脑屏障作用:Banks *et al*发现人重组IL-1 $\alpha$ 可通过皮下注射进入脑组织,提示了脑屏障中存在细胞因子饱和性转运机制,甚至细胞因子可以进入缺乏血脑屏障的脑组织,如松果体、脑末端血管球等,继而引起其他脑实质的变化<sup>[38]</sup>。

**3.2 中枢炎性细胞因子作用机制** 中枢细胞因子对比外周细胞因子更容易产生神经作用,且比外周细胞因子作用大。在脑内,主要由激活的小胶质细胞和星状胶质细胞产生细胞因子。早期主要产生TNF- $\alpha$ ,继而诱导IL-1和IL-6产生。在肝性脑病患者中,一些炎性细胞因子总是同时升高,且颅内压力的增高和肝性脑病程度具有一定的相关性。一些研究表明,炎性细胞因子之间存在着一定的协同作用,相互作用比单一效应更能引起神经细胞和胶质细胞的损伤。这都揭示着细胞因子作用之间的网络效应。炎性细胞因子对于神经的损伤作用主要通过激动NMDA受体产生效应以及促进诱导型NO合成酶的表达,可进一步产生关键酶的蛋白质酪氨酸效应,

使谷氨酸转运体失活,谷氨酰胺酶磷酸化激活。这也揭示着氨-细胞因子-谷氨酰胺之间存在一定的关联和共同途径<sup>[4,31,39]</sup>。

## 4 氨和细胞因子的共同机制

一些学者认为外周细胞因子和氨造成肝性脑病协同作用和可能协同作用。有人报道TNF- $\alpha$ 能增加大鼠皮质和纹状体的外周苯二氮卓类受体表达<sup>[40]</sup>,体外实验也证明了这一点<sup>[41]</sup>。血氨增高使得星形胶质细胞对 $\gamma$ -氨基丁酸吸收减少,使GABA受体传入电位增高<sup>[42]</sup>。两者的协同作用使得GABA受体复合体抑制性电位传导增多,因而肝性脑病偏向抑郁性发作<sup>[4,43]</sup>。炎性细胞因子诱导脑血管内皮细胞NO合成酶的表达,扩张脑血管从而增加脑血流,引起颅内压增高。在急性肝衰竭中,血氨和颅内压增高有一定的关联。因此,细胞因子和氨造成的颅内压增高有无协同作用,共同机制,值得进一步探讨<sup>[44]</sup>。Lockwood *et al*使用临床PET检查证实了肝性脑病情况下,血脑屏障对氨的通透性增加,其差别有显著意义<sup>[45]</sup>,其数据得到另外一些实验的支持<sup>[46-47]</sup>。但也有相反的研究报道<sup>[48-49]</sup>。近年数位经进一步论证还是支持了Lockwood *et al*的实验结果<sup>[50-51]</sup>。体外实验证实了TNF- $\alpha$ 和IL-6增加脑内皮细胞模型中氨的通透<sup>[52]</sup>。究竟细胞因子在体内能否引起血脑屏障的通透性改变,如果影响又是何机制,尚未得到证实。

## 5 结论

肝衰竭所致肝性脑病的机制复杂,目前国外热衷于研究氨假说和细胞因子作用以及其他学说分别及共同的作用,成果较以前有着重大的进步,但离结论尚有较远的距离。从基础研究来看,氨和细胞因子在致病作用中起着较为关键的作用,但正如文中所述,氨在进入脑中枢的过程和进一步的作用,其过程和作用是否得到细胞因子的“帮助”值得人们去探讨。从临床上来说,使用肠道降氨类药物如乳果糖和新霉素和注射降血氨药物如L-鸟氨酸-L-门冬氨酸(ornithine-aspartate, OA)对肝衰竭致肝性脑病患者有着较好的疗效,静脉滴注高渗葡萄糖和甘露醇等脱水药也能很好的防治脑水肿,这些都能使得部分肝衰竭患者免于诱发肝性脑病,得到很好的救治。也许将来采用拮抗炎性细胞因子制剂和使用定位脑中枢的抗氧化药物等措施也会成为肝性脑病患者治疗手段。

## 6 参考文献

- 1 Detry O, De Roover A, Honore P, Meurisse M. Brain edema and intracranial hypertension in fulminant hepatic failure: pathophysiology and management. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7405-7412
- 2 Córdoba J, Mínguez B. Hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 70-80
- 3 Häussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut* 2008; 57: 1156-1165
- 4 Shawcross D, Jalan R. The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 2295-2304
- 5 Ranjan P, Mishra AM, Kale R, Saraswat VA, Gupta RK. Cytotoxic edema is responsible for raised intracranial pressure in fulminant hepatic failure: in vivo demonstration using diffusion-weighted MRI in human subjects. *Metab Brain Dis* 2005; 20: 181-192
- 6 Seiler N. Ammonia and Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 2002; 41: 189-207
- 7 Bhatia V, Singh R, Acharya SK. Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure. *Gut* 2006; 55: 98-104
- 8 Norenberg MD. Astroglial dysfunction in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998; 13: 319-335
- 9 Häussinger D. The role of cellular hydration in the regulation of cell function. *Biochem J* 1996; 313 (Pt 3): 697-710
- 10 Wendon J, Lee W. Encephalopathy and cerebral edema in the setting of acute liver failure: pathogenesis and management. *Neurocrit Care* 2008; 9: 97-102
- 11 Albrecht J, Norenberg MD. Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology* 2006; 44: 788-794
- 12 Norenberg MD, Jayakumar AR, Rama Rao KV, Panickar KS. New concepts in the mechanism of ammonia-induced astrocyte swelling. *Metab Brain Dis* 2007; 22: 219-234
- 13 Brahma B, Forman RE, Stewart EE, Nicholson C, Rice ME. Ascorbate inhibits edema in brain slices. *J Neurochem* 2000; 74: 1263-1270
- 14 Reddy PV, Murthy ChR, Reddanna P. Fulminant hepatic failure induced oxidative stress in nonsynaptic mitochondria of cerebral cortex in rats. *Neurosci Lett* 2004; 368: 15-20
- 15 Norenberg MD, Jayakumar AR, Rama Rao KV. Oxidative stress in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004; 19: 313-329
- 16 Jayakumar AR, Rao KV, Murthy ChR, Norenberg MD. Glutamine in the mechanism of ammonia-induced astrocyte swelling. *Neurochem Int* 2006; 48: 623-628
- 17 Rama Rao KV, Jayakumar AR, Norenberg MD. Role of oxidative stress in the ammonia-induced mitochondrial permeability transition in cultured astrocytes. *Neurochem Int* 2005; 47: 31-38
- 18 Rose C, Kresse W, Kettenmann H. Acute insult of ammonia leads to calcium-dependent glutamate release from cultured astrocytes, an effect of pH. *J Biol Chem* 2005; 280: 20937-20944
- 19 Zwingmann C, Chatauret N, Rose C, Leibfritz D, Butterworth RF. Selective alterations of brain osmolytes in acute liver failure: protective effect of mild hypothermia. *Brain Res* 2004; 999: 118-123
- 20 Blei AT. The pathophysiology of brain edema in acute liver failure. *Neurochem Int* 2005; 47: 71-77
- 21 Tofteng F, Hauerberg J, Hansen BA, Pedersen CB, Jörgensen L, Larsen FS. Persistent arterial hyperammonemia increases the concentration of glutamine and alanine in the brain and correlates with intracranial pressure in patients with fulminant hepatic failure. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26: 21-27
- 22 Murthy CR, Norenberg MD. Suppression of ammonia-induced swelling by aspartate but not by ornithine in primary cultures of rat astrocytes. *Neurochem Int* 2002; 41: 171-176
- 23 Rao KV, Norenberg MD. Cerebral energy metabolism in hepatic encephalopathy and hyperammonemia. *Metab Brain Dis* 2001; 16: 67-78
- 24 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
- 25 Rama Rao KV, Norenberg MD. Aquaporin-4 in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2007; 22: 265-275
- 26 Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, Auzinger G, Sizer E, Wendon J. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology* 2007; 46: 1844-1852
- 27 Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, Easley KA, Karafa MT, Van Lente F, Arroliga AC, Mullen KD. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med* 2003; 114: 188-193
- 28 Jensen DM. Portal-systemic encephalopathy and hepatic coma. *Med Clin North Am* 1986; 70: 1081-1092
- 29 Odeh M, Sabo E, Sruog I, Oliven A. Relationship between tumor necrosis factor-alpha and ammonia in patients with hepatic encephalopathy due to chronic liver failure. *Ann Med* 2005; 37: 603-612
- 30 Odeh M. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: the tumour necrosis factor-alpha theory. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 291-304
- 31 Wright G, Shawcross D, Olde Damink SW, Jalan R. Brain cytokine flux in acute liver failure and its relationship with intracranial hypertension. *Metab Brain Dis* 2007; 22: 375-388
- 32 Duchini A. The role of central nervous system endothelial cell activation in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Med Hypotheses* 1996; 46: 239-244
- 33 Lamas S, Michel T, Brenner BM, Marsden PA. Nitric oxide synthesis in endothelial cells: evidence for a pathway inducible by TNF-alpha. *Am J Physiol* 1991; 261: C634-C641
- 34 Lü S, Song HL, Liu P. [Effect of tumor necrosis factor-alpha on blood-brain barrier permeability in mice with acute liver necrosis] *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2005; 13: 858-859
- 35 Mark KS, Miller DW. Increased permeability of primary cultured brain microvessel endothelial cell monolayers following TNF-alpha exposure. *Life Sci* 1999; 64: 1941-1953
- 36 Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune

## ■同行评价

本文较全面地总结了氨假说和细胞因子-炎症反应在肝性脑病中的重要机制, 论点正确, 论据较充分, 可能为肝性脑病的治疗提供新的靶点。

- system. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 595-638
- 37 Hosoi T, Okuma Y, Nomura Y. The mechanisms of immune-to-brain communication in inflammation as a drug target. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002; 1: 257-262
- 38 Banks WA, Kastin AJ, Broadwell RD. Passage of cytokines across the blood-brain barrier. *Neuroimmunomodulation* 1995; 2: 241-248
- 39 Chao CC, Hu S, Ehrlich L, Peterson PK. Interleukin-1 and tumor necrosis factor- $\alpha$  synergistically mediate neurotoxicity: involvement of nitric oxide and of N-methyl-D-aspartate receptors. *Brain Behav Immun* 1995; 9: 355-365
- 40 Bourdiol F, Toulmond S, Serrano A, Benavides J, Scatton B. Increase in omega 3 (peripheral type benzodiazepine) binding sites in the rat cortex and striatum after local injection of interleukin-1, tumour necrosis factor- $\alpha$  and lipopolysaccharide. *Brain Res* 1991; 543: 194-200
- 41 Oh YJ, Francis JW, Markelonis GJ, Oh TH. Interleukin-1- $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  increase peripheral-type benzodiazepine binding sites in cultured polygonal astrocytes. *J Neurochem* 1992; 58: 2131-2138
- 42 Ahboucha S, Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at GABA from the molecular standpoint. *Metab Brain Dis* 2004; 19: 331-343
- 43 Jones EA. Potential mechanisms of enhanced GABA-mediated inhibitory neurotransmission in liver failure. *Neurochem Int* 2003; 43: 509-516
- 44 Häussinger D, Görg B, Reinehr R, Schliess F. Protein tyrosine nitration in hyperammonemia and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2005; 20: 285-294
- 45 Lockwood AH, Yap EW, Wong WH. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11: 337-341
- 46 Raichle ME, Larson KB. The significance of the  $\text{NH}_3\text{-NH}^+(4)$  equilibrium on the passage of  $^{13}\text{N}$ -ammonia from blood to brain. A new regional residue detection model. *Circ Res* 1981; 48: 913-937
- 47 Ahl B, Weissenborn K, van den Hoff J, Fischer-Wasels D, Köstler H, Hecker H, Burchert W. Regional differences in cerebral blood flow and cerebral ammonia metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004; 40: 73-79
- 48 Keiding S, Sørensen M, Bender D, Munk OL, Ott P, Vilstrup H. Brain metabolism of  $^{13}\text{N}$ -ammonia during acute hepatic encephalopathy in cirrhosis measured by positron emission tomography. *Hepatology* 2006; 43: 42-50
- 49 Sørensen M, Keiding S. New findings on cerebral ammonia uptake in HE using functional ( $^{13}\text{N}$ )-ammonia PET. *Metab Brain Dis* 2007; 22: 277-284
- 50 Lockwood AH, Wack DS. The brain permeability-surface product for ammonia. *Hepatology* 2006; 44: 1052-1053; author reply 1053-1054
- 51 Lockwood AH. Controversies in ammonia metabolism: implications for hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2007; 22: 285-289
- 52 Duchini A, Govindarajan S, Santucci M, Zampi G, Hofman FM. Effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 on fluid-phase permeability and ammonia diffusion in CNS-derived endothelial cells. *J Invest Med* 1996; 44: 474-482

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 《世界胃肠病学杂志》(英文版) 成功通过评审被 PMC 收录

本刊讯 PubMed Central(PMC)是由美国国家医学图书馆(NLM)下属国家生物技术信息中心(NCBI)创立的开放存取(Open Access)的生物医学和生命科学全文数据库。此数据库只收录采取国际同行评审制度评议的期刊,并对收录期刊有较高的科学、编辑及数据文件质量要求。

截至目前,我国只有两本期刊被PMC收录。《浙江大学学报B》(英文版)(*Journal of Zhejiang University Science B*)是我国第一本通过PMC评审并于2006-03-15被收录的期刊。《世界胃肠病学杂志》(英文版)(*World Journal of Gastroenterology*)第二本通过PMC评审并于2009-03-26被收录,全文免费向公众开放,见: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/tocrender.fcgi?journal=818&action=archive> (编辑部主任:程剑侠 2009-06-08)