

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

丰化微, 惠凯, 孙庆文, 于宁

■背景资料

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是一种中枢神经系统疾病,是由于严重的肝脏疾病导致机体代谢异常所致。作为肝病最常见的一种并发症,其对患者造成了巨大的痛苦,他可导致患者出现意识障碍、行为异常,严重者会出现昏迷甚至死亡。目前针对肝性脑病的研究大多认为其发病机制复杂,是多因素共同作用的结果,但广泛被认可的致病机制主要为氨中毒理论和β-内啡肽诱导机制。

丰化微, 惠凯, 齐齐哈尔医学院第五附属医院大庆龙南医院神经内科 黑龙江省大庆市 163453

孙庆文, 于宁, 齐齐哈尔医学院第五附属医院大庆龙南医院消化内科 黑龙江省大庆市 163453

丰化微, 主治医师, 主要从事神经电生理的研究。

作者贡献分布: 丰化微负责课题的设计及论文写作; 研究过程与数据分析由惠凯与孙庆文完成; 于宁提供研究所需试剂。

通讯作者: 丰化微, 主治医师, 163453, 黑龙江省大庆市让胡路区爱国路35号, 齐齐哈尔医学院第五附属医院大庆龙南医院神经内科。13304694699@163.com

电话: 0459-5910127

收稿日期: 2014-05-31 修回日期: 2014-06-08

接受日期: 2014-06-16 在线出版日期: 2014-06-28

Ornithine aspartate combined with naloxone improves cognitive function, prognosis, and neuropeptide levels in patients with hepatic encephalopathy

Hua-Wei Feng, Kai Hui, Qin-Wen Sun, Ning Yu

Hua-Wei Feng, Kai Hui, Department of Neurology, Qiqihar Medical College Affiliated Fifth Hospital, Daqing Longnan Hospital, Daqing 163453, Heilongjiang Province, China
Qin-Wen Sun, Ning Yu, Department of Gastroenterology, Qiqihar Medical College Affiliated Fifth Hospital, Daqing Longnan Hospital, Daqing 163453, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Hua-Wei Feng, Attending Physician, Qiqihar Medical College Affiliated Fifth Hospital, Daqing Longnan Hospital, Daqing 163453, Heilongjiang Province, China. 13304694699@163.com

Received: 2014-05-31 Revised: 2014-06-08

Accepted: 2014-06-16 Published online: 2014-06-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of combination therapy with ornithine aspartate plus naloxone on cognitive function, prognosis, and neuropeptide levels in patients with hepatic encephalopathy.

METHODS: One hundred and two patients diagnosed with hepatic encephalopathy were randomly divided into two equal groups: a control group ($n = 51$) and a study group ($n = 51$). The control group received traditional medical treat-

ment, and the research group was additionally given combination therapy with ornithine aspartate plus naloxone on the basis of traditional medical treatment. The cognitive function of the patients was assessed. The response rate and time duration from coma to consciousness were recorded. Changes in blood ammonia level, markers of liver function, and neuropeptide levels were measured by standard biochemical assays.

RESULTS: The response rate was significantly higher in the study group than in the control group (86.27% vs 68.63%, $P < 0.05$). After treatment, the level of blood ammonia in both groups was decreased ($P < 0.05$). The level of blood ammonia in the study group was significantly lower than that in the control group ($52.01 \mu\text{mol/L} \pm 7.49 \mu\text{mol/L}$ vs $75.44 \mu\text{mol/L} \pm 5.86 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.01$). The liver function markers in the two groups were also significantly improved after treatment ($P < 0.05$). The levels of alanine aminotransferase, gamma glutamine transferase and total bilirubin in the study group were significantly lower than those in the control group ($38.5 \text{ U/L} \pm 5.8 \text{ U/L}$ vs $55.3 \text{ U/L} \pm 4.4 \text{ U/L}$, $149.3 \text{ U/L} \pm 19.2 \text{ U/L}$ vs $174.2 \text{ U/L} \pm 23.6 \text{ U/L}$, $65.6 \mu\text{mol/L} \pm 10.8 \mu\text{mol/L}$ vs $81.3 \mu\text{mol/L} \pm 12.9 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.01$). After treatment, the time duration from coma to consciousness in the study group was significantly lower than in the control group ($7.53 \text{ h} \pm 2.68 \text{ h}$ vs $21.02 \text{ h} \pm 9.83 \text{ h}$, $P < 0.05$). The MMSE and HDS-R scores in the study group were significantly higher than those in the control group (22.09 ± 2.41 vs 17.76 ± 2.02 , 24.11 ± 4.12 vs 16.18 ± 3.19 , $P < 0.05$). After treatment, the levels of arginine vasopressin and beta-endorphin in both groups were decreased ($P < 0.05$). The levels of arginine vasopressin and beta-endorphin in the study group were significantly lower than those in the control group ($11.28 \text{ pg/mL} \pm 2.08 \text{ pg/mL}$ vs $15.35 \text{ pg/mL} \pm 1.65 \text{ pg/mL}$, $42.02 \text{ pg/mL} \pm 7.66 \text{ pg/mL}$ vs $53.66 \text{ pg/mL} \pm 6.81 \text{ pg/mL}$, $P < 0.01$).

CONCLUSION: Ornithine aspartate combined

■同行评议者

杨钦河, 教授, 暨南大学医学院中医系

with naloxone can improve cognitive function in patients with hepatic encephalopathy, and the treatment effect is superior compared to conventional treatment.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ornithine aspartate; Naloxone; Hepatic encephalopathy; Neuropeptide; Cognitive function

Feng HW, Hui K, Sun QW, Yu N. Ornithine aspartate combined with naloxone improves cognitive function, prognosis, and neuropeptide levels in patients with hepatic encephalopathy, prognosis, and neuropeptide levels. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2612-2616 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2612.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2612>

摘要

目的: 探讨门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮对肝性脑病患者认知功能、预后及神经肽类水平的影响。

方法: 102例肝性脑病患者随机分为研究组和对照组, 每组各51例患者。对照组患者应用常规治疗方案, 研究组患者在常规治疗的基础上加用门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮进行治疗。评估两组患者治疗后的认知功能改变情况, 观察两组患者的总有效率、神智清醒时间, 同时测定治疗前后的肝功能指标、血氨浓度以及神经肽类的变化水平。

结果: (1)研究组患者治疗后的总有效率显著高于对照组的, 差异有统计学意义(86.27% vs 68.63%, $P<0.05$); (2)研究组治疗后血氨水平明显低于对照组, 差异有统计学意义($52.01 \mu\text{mol/L} \pm 7.49 \mu\text{mol/L}$ vs $75.44 \mu\text{mol/L} \pm 5.86 \mu\text{mol/L}$, $P<0.01$); (3)治疗后, 两组患者肝功能指标均显著好转。研究组ALT、 γ -谷氨酰转移酶和总胆红素水平均明显低于对照组, 差异有统计学意义($38.5 \text{ U/L} \pm 5.8 \text{ U/L}$ vs $55.3 \text{ U/L} \pm 4.4 \text{ U/L}$, $149.3 \text{ U/L} \pm 19.2 \text{ U/L}$ vs $174.2 \text{ U/L} \pm 23.6 \text{ U/L}$, $65.6 \mu\text{mol/L} \pm 10.8 \mu\text{mol/L}$ vs $81.3 \mu\text{mol/L} \pm 12.9 \mu\text{mol/L}$, 均 $P<0.01$); (4)治疗后, 研究组神志清醒时间明显低于对照组($7.53 \text{ h} \pm 2.68 \text{ h}$ vs $21.02 \text{ h} \pm 9.83 \text{ h}$, $P<0.05$), MMSE评分、HDS-R评分均明显高于对照组(22.09 ± 2.41 vs 17.76 ± 2.02 , 24.11 ± 4.12 vs 16.18 ± 3.19 , $P<0.05$); (5)治疗后, 两组患者的精氨酸加压素、 β -内啡肽相比治疗前均明显下降。研究组治疗后精氨酸加压素、 β -内啡肽相比对照组明显下降, 两组相比差异有统计学意义($11.28 \text{ pg/mL} \pm 2.08 \text{ pg/mL}$ vs 15.35 pg/mL

$\pm 1.65 \text{ pg/mL}$, $42.02 \text{ pg/mL} \pm 7.66 \text{ pg/mL}$ vs $53.66 \text{ pg/mL} \pm 6.81 \text{ pg/mL}$, 均 $P<0.01$)。

结论: 门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮对可改善肝性脑病患者的认知功能, 治疗效果优于常规治疗, 值得推广应用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 门冬氨酸鸟氨酸; 纳洛酮; 肝性脑病; 神经肽; 认知功能

核心提示: 门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮治疗肝性脑病患者, 可以降低患者血氨水平, 改善肝功能, 促进患者神智清醒, 改善认知功能, 降低神经肽类物质水平, 是一种治疗肝性脑病安全有效的方法。

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(18): 2612-2616 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2612.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2612>

0 引言

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是一种中枢神经系统疾病, 是由于严重的肝脏疾病导致机体代谢异常所致^[1-3]。作为肝病最常见的一种并发症, 其对患者造成了巨大的痛苦, 他可导致患者出现意识障碍、行为异常, 严重者会出现昏迷甚至死亡^[4-7]。目前针对肝性脑病的研究大多认为其发病机制复杂, 是多因素共同作用的结果, 但广泛被认可的致病机制主要为氨中毒理论和 β -内啡肽诱导机制^[8-11]。门冬氨酸鸟氨酸可降低血氨, 协助清除体内自由基, 是治疗肝炎的有效药物之一^[12-14]。纳洛酮作为阿片受体拮抗药, 可以降低体内 β -内啡肽水平, 对肝昏迷起到治疗作用^[15-18]。本研究通过观察门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮治疗对肝性脑病患者认知功能预后及神经肽类水平的影响, 为临床提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-03/2014-03我院收治的肝性脑病患者102例作为研究对象, 入选者均满足肝性脑病的诊断标准: (1)严重肝病患者; (2)发生昏迷或昏睡现象, 精神紊乱引出扑翼样震颤者; (3)存在摄入氮过多、便秘、感染、血容量低下等肝性脑病诱因者; (4)血氨异常升高及肝功能血生化参数异常者; (5)影像学检查或脑电图检

■ 研发前沿

临床目前缺乏对肝性脑病的有效治疗手段, 多使用去除诱因的常规治疗。因此, 如何在常规治疗的基础上有效的降低血氨浓度, 控制内啡肽的产生就显得至关重要。

■相关报道

肝性脑病发病机制复杂, 针对肝性脑病的研究也产生了多种学说和理论, 包括氨基酸失衡、神经递质学说、锰中毒等。目前, 为研究者所广泛接受的是氨中毒学说, 高血氨是各个理论的最后结果。

查异常者。患者平均年龄 50.2 ± 11.4 岁, 其中男性患者62例, 女性患者40例。将其根据随机数字表分为两组, 研究组51例, 平均年龄 51.7 ± 10.5 岁, 其中男性患者33例, 女性患者18例; 对照组51例, 平均年龄 48.3 ± 12.3 岁, 其中男性患者29例, 女性患者20例。两组患者年龄、性别构成、肝性脑病分期、HE诱因等一般资料比较无显著差异, 具有可比性($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者入院后均先排除可能的HE诱因, 通过对饮食的调整来控制蛋白摄入量。同时采取保肝、调节酸碱平衡、改善电解质紊乱、降低血氨等常规治疗方案。研究组在常规治疗方案的基础上, 给予患者门冬氨酸鸟氨酸 $10 \text{ g} + 5\%$ 葡萄糖溶液(glucoss, GS), 250 mL 静滴, 1 次/ d , 同时给予纳洛酮 $2 \text{ mg} + 5\%$ GS 100 mL 静滴, 1 次/ d , 疗程为 14 d 。

1.2.2 观察指标: 在治疗后对患者再次进行肝性脑病分期并对疗效进行判定。判定标准: 显效: 治疗后肝性脑病改善两个期段及以上或者恢复到0期; 有效: 治疗后肝性脑病改善1期; 无效: 治疗后肝性脑病分期维持不变、恶化或者患者死亡。其中, 总有效率 = (显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。记录患者治疗前和治疗后的血氨浓度、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、 γ -谷氨酰转氨酶、总胆红素的水平以及神智清醒持续的时间。

1.2.3 认知功能评价: 采用简易精神状态评价量表(minimum mental state examination, MMSE)和改良长谷川式简易智能量表(hasegawa dementia scale revised, HDS-R)对两组患者的认知功能进行评价。MMSE量表满分30分, 分别考察定向力、记忆力、注意力和计算力、回忆能力及语言能力。

1.2.4 检测脑脊液神经肽类物质: 分别于治疗前和治疗结束后的清晨对患者行腰椎穿刺, 取得 $3\text{--}5 \text{ mL}$ 脑脊液后加入抑肽酶($300\text{--}500 \text{ kIU/mL}$), 高速离心 20 min (4°C , 5000 r/min), 取上清 -20°C 保存备用。采用顺序饱和加样法测定不同神经肽的水平。以 ^{125}I 标记上清液, 使用胎牛血清白蛋白平衡的层析柱(P2或P4)分离检测。

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 以 t 检验进行分析; 计数资料以率表示, 以卡方检验进行分析。所有统计结果, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 肝性脑病患者的影像学检查 对肝性脑病患者行脑部MR检查发现基底神经节有T1WI信号增强。

2.2 两组患者疗效比较 研究组显效、有效、无效分布为27、17、7例, 治疗总有效率为 86.27% , 对照组显效、有效、无效分布为6、29、16例, 治疗总有效率为 68.63% , 两组相比有显著差异($\chi^2 = 4.547, P = 0.033$)。

2.3 治疗前后两组血氨水平比较 治疗前, 两组血氨水平比较无显著差异($133.18 \mu\text{mol/L} \pm 10.34 \mu\text{mol/L}$ vs $128.65 \mu\text{mol/L} \pm 13.51 \mu\text{mol/L}$, $t = 1.902, P > 0.05$)。相比治疗前, 治疗后两组的血氨水平明显下降($P < 0.05$), 研究组治疗后血氨水平明显低于对照组($52.01 \mu\text{mol/L} \pm 7.49 \mu\text{mol/L}$ vs $75.44 \mu\text{mol/L} \pm 5.86 \mu\text{mol/L}$), 两组相比有显著差异($t = 17.596, P < 0.05$)。

2.4 两组治疗前后肝功能指标比较 治疗前, 两组患者各项肝功能指标比较无显著差异($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者肝功能指标均显著好转($P < 0.05$)。治疗后, 研究组ALT($t = 16.480, P = 0.000$)、 γ -谷氨酰转氨酶($t = 5.845, P = 0.000$)和总胆红素水平($t = 6.664, P = 0.000$)均明显低于对照组, 两组相比有显著差异(表1)。

2.5 两组治疗前后神智清醒时间和认知功能比较 治疗后, 研究组神志清醒时间明显低于对照组, MMSE评分、HDS-R评分均明显高于对照组, 两组相比有显著差异($P < 0.05$)(表2)。

2.6 两组治疗前后神经肽类指标比较 治疗前, 两组患者各项神经肽类指标比较无显著差异($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者的精氨酸加压素、 β -内啡肽相比治疗前均明显下降($P < 0.05$)。研究组治疗后精氨酸加压素($t = 10.948, P = 0.000$)、 β -内啡肽($t = 8.110, P = 0.000$)相比对照组明显下降, 两组相比有显著差异(表3)。

3 讨论

肝性脑病发病机制复杂, 针对肝性脑病的研究也产生了多种学说和理论, 包括氨基酸失衡、神经递质学说、锰中毒等^[19,20]。目前, 为研究者所广泛接受的是氨中毒学说, 高血氨是各个理论的最后结果^[21]。血液中氨浓度的增高主要是由于肠道中蛋白质、氨基酸被分解所致^[22]。此外, 严重肝病患者的机体内会产生内啡肽, 有研究表明^[23], β -内啡肽可影响细胞膜的稳定, 抑制中枢神经传导, 导致患者出现意识障碍。临床目前缺

表 1 两组治疗前后肝功能指标比较 (mean ± SD)

| 分组 | ALT(U/L) | AST(U/L) | γ谷氨酰转移酶(U/L) | 总胆红素(μmol/L) |
|-----|-------------------------|--------------|---------------------------|--------------------------|
| 研究组 | | | | |
| 治疗前 | 69.0 ± 9.4 | 111.2 ± 11.8 | 262.7 ± 42.3 | 116.1 ± 19.6 |
| 治疗后 | 38.5 ± 5.8 ^a | 80.7 ± 9.5 | 149.3 ± 19.2 ^a | 65.6 ± 10.8 ^a |
| 对照组 | | | | |
| 治疗前 | 65.4 ± 8.2 | 107.9 ± 10.6 | 253.6 ± 45.7 | 104.1 ± 24.3 |
| 治疗后 | 55.3 ± 4.4 | 79.5 ± 9.3 | 174.2 ± 23.6 | 81.3 ± 12.9 |

^a*P*<0.05 vs 对照组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶.

表 2 两组治疗后神智清醒时间和认知功能比较 (mean ± SD)

| 分组 | 神智清醒时间(h) | MMSE评分 | HDS-R评分 |
|------------|--------------|--------------|--------------|
| 研究组 | 7.53 ± 2.68 | 22.09 ± 2.41 | 24.11 ± 4.12 |
| 对照组 | 21.02 ± 9.83 | 17.76 ± 2.02 | 16.18 ± 3.19 |
| <i>t</i> 值 | 9.455 | 9.833 | 10.868 |
| <i>P</i> 值 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

MMSE: 简易精神状态评价量表; HDS-R: 改良长谷川式简易智能量表.

表 3 两组治疗前后神经肽类指标比较 (mean ± SD, pg/mL)

| 分组 | 精氨酸加压素 | 催产素 | β-内啡肽 | 生长抑素 | 神经降压素 |
|-----|----------------------------|-------------|----------------------------|--------------|---------------|
| 研究组 | | | | | |
| 治疗前 | 19.16 ± 1.54 | 2.74 ± 0.66 | 77.26 ± 6.96 | 15.22 ± 6.85 | 63.09 ± 11.86 |
| 治疗后 | 11.28 ± 2.08 ^{ac} | 2.58 ± 0.55 | 42.02 ± 7.66 ^{ac} | 14.32 ± 8.31 | 59.44 ± 13.32 |
| 对照组 | | | | | |
| 治疗前 | 18.12 ± 1.06 | 2.66 ± 0.56 | 76.54 ± 9.77 | 13.30 ± 7.91 | 64.10 ± 10.58 |
| 治疗后 | 15.35 ± 1.65 ^c | 2.75 ± 0.48 | 53.66 ± 6.81 ^c | 15.44 ± 9.46 | 61.19 ± 15.72 |

^a*P*<0.05 vs 对照组; ^c*P*<0.05 vs 同组治疗前.

乏对肝性脑病的有效治疗手段,多使用去除诱因的常规治疗.因此,如何在常规治疗的基础上有效的降低血氨浓度、控制内啡肽的产生就显得至关重要.

本研究选用了两种药物联合治疗肝性脑病.门冬氨酸鸟氨酸是一种合成复合物,他在体内可分解为L-门冬氨酸和鸟氨酸.L-门冬氨酸与血中氨结合,促进谷氨酸和谷氨酰胺的生成,降低血中氨的浓度^[24,25].同时,L-门冬氨酸还在核酸合成中发挥重要作用,对受损肝细胞有一定的保护修复作用.鸟氨酸可活化参与尿素合成的相关酶,进而加速血中氨的代谢,降低其浓度.纳洛酮是一种阿片受体拮抗剂,可抑制体内β-内啡肽的合成,同时加速其分解,降低其对神经传

导的影响,改善患者的精神状态.

本研究中,研究组治疗有效率达到86.27%,明显高于对照组,血氨水平也出现明显下降,说明门冬氨酸鸟氨酸在体内加速血氨代谢,从而降低了血氨的浓度.此外,在肝功能各项指标的比较中,治疗后研究组ALT、γ谷氨酰转移酶和总胆红素水平均明显低于对照组,两组相比有显著差异(*P*<0.05).这说明治疗后研究组的肝功能相比对照组有明显好转,反映出药物对受损肝细胞具有明显的修复作用.研究组神志清醒时间及认知功能评分均明显优于对照组,这也说明药物治疗后可以减轻肝性脑病对中枢系统的影响,考虑主要是由于纳洛酮对神经传导的保护以及减轻中枢抑制的作用.在对两组各神

■同行评价
门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮对可改善肝性脑病患者的认知功能,治疗效果优于常规治疗,值得推广与应用.

经肽类指标的比较发现, 治疗后两组患者的精氨酸加压素、 β -内啡肽相比治疗前均明显下降 ($P<0.05$), 而研究组下降更为明显. 这也更加确切的证实了药物发挥作用的机制, 通过降低患者脑脊液中的神经肽类指标来发挥治疗效果.

总之, 本研究使用门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮治疗肝性脑病患者, 可以降低血氨水平、改善肝功能, 促进患者神智清醒, 改善认知功能, 降低神经肽类物质水平, 是一种治疗肝性脑病安全有效的方法, 值得推广应用.

4 参考文献

- 1 中华医学会消化病学分会, 中华医学会肝病学分会. 中国肝性脑病诊治共识意见(2013年, 重庆). 中华肝脏病杂志 2013; 21: 641-651
- 2 张鸣, 段志军. 乙肝后肝硬化合并肝性脑病的影响因素. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1148-1155
- 3 张玉波. 肝性脑病发病机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2358-2363
- 4 孙趁意, 崔轶, 李想. 醒脑静联合门冬氨酸鸟氨酸治疗肝性脑病疗效观察. 中国实用神经疾病杂志 2011; 14: 80-81
- 5 Yamamoto Y, Nishiyama Y, Katsura K, Yamazaki M, Katayama Y. Hepatic encephalopathy with reversible focal neurologic signs resembling acute stroke: case report. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011; 20: 377-380 [PMID: 20634097 DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.01.011]
- 6 李晶莹, 顾锡炳. 门冬氨酸鸟氨酸治疗肝性脑病的临床研究. 实用肝脏病杂志 2011; 14: 298-299
- 7 孙芳. 门冬氨酸鸟氨酸治疗肝性脑病50例疗效观察. 中国现代药物应用 2011; 5: 103-104
- 8 宋学平. 门冬氨酸鸟氨酸治疗肝性脑病56例疗效观察. 中国现代药物应用 2012; 6: 67-68
- 9 Ahboucha S, Talani G, Fanutza T, Sanna E, Biggio G, Gamrani H, Butterworth RF. Reduced brain levels of DHEAS in hepatic coma patients: significance for increased GABAergic tone in hepatic encephalopathy. *Neurochem Int* 2012; 61: 48-53 [PMID: 22490610 DOI: 10.1016/j.neuint.2012.03.020]
- 10 孙文锦, 王立志, 王运东, 汪燕. 门冬氨酸鸟氨酸联合乳果糖灌肠治疗肝性脑病疗效观察. 实用肝脏病杂志 2014; (1): 86-87
- 11 袁翠云, 张长青. 门冬氨酸鸟氨酸治疗肝性脑病的临床观察. 白求恩医学院学报 2011; 9: 346-347
- 12 Phongsamran PV, Kim JW, Cupo Abbott J, Rosenblatt A. Pharmacotherapy for hepatic encephalopathy. *Drugs* 2010; 70: 1131-1148 [PMID: 20518580 DOI: 10.2165/10898630-000000000-00000]
- 13 荆燕, 赵秀华. 乳果糖联合门冬氨酸鸟氨酸预防消化道出血诱发肝性脑病的疗效观察. 山东医药 2013; 53: 72-73
- 14 侯林毅, 赵骞, 舒静. 更昔洛韦联合门冬氨酸鸟氨酸治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎疗效观察. 中国综合临床 2012; 28: 546-549
- 15 王立鹏, 陈晓, 高峻. 肝性脑病中氧化应激参与氨中毒的研究进展. 国际消化病杂志 2011; 31: 95-96
- 16 高燕琴, 高雪芹. 门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮治疗肝性脑病疗效观察. 中国实用神经疾病杂志 2012; 15: 77-78
- 17 刘翠萍, 余祖江. 全程门冬氨酸鸟氨酸治疗延缓乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭的进展. 中华肝脏病杂志 2011; 19: 63-64
- 18 韦善学. 纳洛酮治疗慢性肝性脑病疗效观察. 实用心脑血管病杂志 2012; 20: 1180
- 19 Thompson JR. Treatment guidelines for hepatic encephalopathy. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 4S-9S [PMID: 20412034 DOI: 10.1592/phco.30.pt2.4S]
- 20 王群, 张晨光. 锰在肝性脑病中作用的研究进展. 淮海医药 2010; 28: 282-282, F0003, F0004
- 21 Rose CF. Ammonia-lowering strategies for the treatment of hepatic encephalopathy. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 321-331 [PMID: 22871998 DOI: 10.1038/clpt.2012.112]
- 22 吴清华. 门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮治疗肝性脑病疗效观察. 中国实用神经疾病杂志 2013; 16: 90-91
- 23 Asvadi NH, Morgan M, Herath HM, Hewavitharana AK, Shaw PN, Cabot PJ. Beta-endorphin 1-31 biotransformation and cAMP modulation in inflammation. *PLoS One* 2014; 9: e90380 [PMID: 24618600 DOI: 10.1371/journal.pone.0090380]
- 24 Ryu M, Kim H, Lim M, You K, Ahn J. Comparison of dissolution and surface reactions between calcite and aragonite in L-glutamic and L-aspartic acid solutions. *Molecules* 2010; 15: 258-269 [PMID: 20110889 DOI: 10.3390/molecules15010258]
- 25 Park JH, Lee SY. Metabolic pathways and fermentative production of L-aspartate family amino acids. *Biotechnol J* 2010; 5: 560-577 [PMID: 20518059 DOI: 10.1002/biot.201000032]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静

