

星形胶质细胞和小胶质细胞 在肝性脑病发病机制中研究进展

龙丽媛, 黄燕 (1.中南大学湘雅医学院附属长沙医院 感染三病区, 湖南 长沙 410008; 2.中南大学湘雅医院 感染科, 湖南 长沙 410008)

摘要: 肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE) 是由急性或慢性肝功能不全、门静脉分流或两者兼有引起的神经精神异常综合征, 其具体发病机制尚未明确, 目前研究证实, 高氨血症、渗透和氧化/亚硝化应激、类淋巴回流、炎症细胞因子、锰沉积、低钠血症、肠道菌群等因素, 被认为在一定程度上引起星形胶质细胞的功能障碍及小胶质细胞活化, 进一步引发脑功能障碍, 从而促使HE的发生与发展。本文对星形胶质细胞功能障碍和小胶质细胞活化与肝性脑病发病机制的关系进行综述。

关键词: 肝性脑病; 星形胶质细胞; 小胶质细胞; 发病机制

Research progress on astrocyte and microglia in the pathogenesis of hepatic encephalopathy

Long Liyuan, Huang Yan (1.Xiangya Medical College Affiliated Changsha Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 2.Department of Infectious Diseases, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, Hunan Province, China)

Abstract: Hepatic encephalopathy (HE) is a neuropsychiatric syndrome caused by acute or chronic hepatic insufficiency, portal vein shunting or both. Its specific pathogenesis has not been explained clearly, and current studies have confirmed that hyperammonemia, osmotic and oxidative/nitrosative stress, lymphoid system, inflammatory cytokines, manganese deposition, hyponatremia, intestinal flora and other factors are believed to cause dysfunction of astrocytes and microglia activation to a certain extent, further triggering brain dysfunction, thereby promoting the occurrence and development of hepatic encephalopathy. In this article, the relationship between astrocyte dysfunction and microglia activation and the pathogenesis of hepatic encephalopathy was reviewed.

Key words: Hepatic encephalopathy; Astrocyte, Microglia, Pathogenesis

肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE) 是由急性或慢性肝功能不全、门静脉分流或两者兼有引起的神经精神异常综合征, 按严重程度分为隐性HE (0~1级) 及显性HE (2~4级), 表现为不同程度的认知功能变化 (包括神经心理测试确定的认知功能的微小变化)、睡眠-觉醒周期紊乱、精神行为异常或意识障碍, 严重时可出现昏迷。隐性HE表现隐匿, 但可严重影响患者的日常生活, 包括驾驶、骑

自行车、做家务、运动甚至打字^[1-4], 从而增加了患者遭受交通事故、家庭不和及工作不顺的风险^[5]。在美国, 肝硬化的发病率持续上升, 其中高达60%的患者会出现不同程度的HE^[6]。一项基于人群的研究估计, 高达44%的肝硬化患者最终在5年内发展为显性HE^[7]。显性HE病死率极高, 尤其是HE 3~4级的患者, 在28 d及90 d均有较高病死率^[8], 美国因HE住院患者病死率为7%~15%^[9]。HE是患者因肝硬化并发症再次入院的关键原因, 既往因HE住院的患者中约40%可能在1年内因HE相关原因再次入院, 每年有超过10万例患者入院, 总住院费用高达70亿美元^[10]。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.03.005

基金项目: 国家自然科学基金 (81970550); 国家科技重大专项 (2018ZX10723203)

通讯作者: 黄燕 Email: drhyan@126.com

HE具体的发病机制尚未明确,目前研究证实,高氨血症、渗透和氧化/亚硝化应激、类淋巴回流、炎症细胞因子、锰沉积、低钠血症及肠道菌群等均可促使HE发生与发展, γ -氨基丁酸(γ -amino butyric acid, GABA)和抑制性神经递质系统的激活也可对脑功能产生有害的影响,上述因素都被认为在一定程度上引起星形胶质细胞的肿胀及小胶质细胞的活化,从而进一步引发脑水肿及脑功能障碍^[6]。星形胶质细胞和小胶质细胞均属于神经胶质细胞,其中小胶质细胞属于吞噬细胞,在大脑天然免疫功能中起核心作用^[11]。星形胶质细胞是数量最多也是功能最复杂的胶质细胞,在HE的发病过程中,星形胶质细胞的功能障碍与小胶质细胞的活化均起到重要作用^[5],本文对星形胶质细胞功能障碍和小胶质细胞活化与HE发病机制的关系进行综述。

1 星形胶质细胞的肿胀与衰老

1.1 高氨血症 目前HE的发病机制仍是围绕氨中毒学说展开,氨被认为是其发病的主要毒素^[12]。人体内氨主要来自肠道菌群对蛋白质的分解及谷氨酰胺的转化,氨主要在肝脏进行代谢,当肝病患者出现严重肝功能障碍或门体分流时,肝脏对氨的解毒能力下降,从而导致氨在体循环内聚积,出现高氨血症^[13]。高氨血症引起脑水肿是HE重要的病理生理机制。循环中氨的浓度增加,导致更多氨通过血脑屏障进入大脑,同时高氨血症引起的炎症反应会损害血脑屏障,进一步导致更多氨进入大脑^[14]。星形胶质细胞是大脑中氨解毒的重要部位,在谷氨酰胺合成酶的催化下,星形胶质细胞将过量的氨和谷氨酸转化为谷氨酰胺,并释放谷氨酰胺进入体循环或邻近的细胞外间隙,被突触前或突触后的神经元摄取^[15],从而保护神经元免受兴奋毒性作用。

在正常肝功能和氨解毒的情况下,可防止循环中氨浓度的增加,而在病理情况下如肝衰竭、肝硬化或者门脉分流等破坏了肝脏对氨的解毒功能,导致大量氨进入循环系统,从而出现全身性高氨血症^[15],而氨透过血脑屏障进入大脑后诱导星形胶质细胞发生代偿性形态改变,破坏其神经递质摄取、谷氨酰胺合成酶合成及血脑屏障运输的功能^[14],甚至使其丧失自我调节能力并走向凋亡。脑内高氨血症可增加星形胶质细胞谷氨酰胺合成酶的活性,从而使其聚集增强,导致星形胶质细胞增生、颅内压升高及脑水肿,使谷氨酰胺的转运受阻并进一步积累,成为脑水肿的重要原因。谷氨酰胺合成酶的抑制剂蛋氨酸亚砷完全阻止了氨诱导的星形胶质细胞肿胀和脑含

水量的增加^[16],因此,这个研究从反面验证了高氨血症导致脑水肿和星形胶质细胞关系密切,同时也增强了星形胶质细胞在HE发病机制中的中心作用。

除了脑细胞内谷氨酰胺的积累,高氨血症还会改变星形胶质细胞的基因表达,干扰各种信号通路,而氨诱导氧化/亚硝化应激和Na-K-Cl共转运体的激活也促使星形胶质细胞出现渗透性肿胀。

1.2 渗透和氧化/亚硝化应激 星形胶质细胞中渗透与氧化/亚硝化应激的存在已得到研究证实,水通道蛋白4(aquaporin 4, AQP4)主要由星形胶质细胞表达,研究表明氨通过氧化/亚硝化应激上调AQP4来促进星形胶质细胞对水分的吸收,从而引起星形胶质细胞肿胀。多项研究表明氨可诱导星形胶质细胞中活性氧和一氧化氮生成,从而引发一些功能上的改变,如蛋白酪氨酸硝化、RNA氧化及衰老等^[17];这些改变可能损害星形胶质细胞的功能和缝隙连接。研究者在肝硬化HE患者的大脑皮层中检测到蛋白酪氨酸-硝化蛋白、热休克蛋白-27和作为RNA氧化标志物的8-羟基鸟嘌呤水平显著升高,而无HE的肝硬化患者则未出现升高^[18]。RNA氧化会干扰突触后蛋白的合成,而突触后蛋白是HE患者记忆形成所必需的。氨可上调星形胶质细胞中血红素加氧酶1(heme oxygenase1, HO1)和NADPH氧化酶4增高,后者的持续表达会升高细胞内游离亚铁水平并引发氧化应激,通过激活p53和细胞周期抑制基因p21来触发星形胶质细胞的衰老^[15,17,19,20],这些发现强调了氨诱导的氧化应激在诱导星形胶质细胞衰老中的重要作用。

星形胶质细胞的衰老在神经退行性疾病的脑功能障碍中发挥重要作用,有研究发现在阿尔兹海默症小鼠模型中,星形胶质细胞的衰老可使其认知功能下降^[19]。星形胶质细胞的衰老还会破坏突触连接的稳定性,这种破坏是不可逆转的。因此在临床上观察到显性HE发作后虽然症状好转,但其认知障碍可持续存在(如反应时间、注意力及记忆损害)^[9,18,21]。研究人员进行了一项对肝硬化患者认知功能的研究,分为横断面(A组)及前瞻性(B组)两组,A组是既往有或无HE发作病史患者,B组是一次或多次发生显性HE患者,用多种认知功能测试方法对两组肝硬化患者进行测试,提示显性HE患者在治疗后精神状态可有好转,但认知障碍的严重程度随显性HE发作次数增加而逐渐加重^[7,21],这种神经功能损伤是慢性积累且不易逆转的。几项回顾性研究表明,有显性HE病史的患者,即使在肝移植治疗后仍有持续的神经并发症^[22]。尽管既往发生过显性HE的患

者在肝移植后有更高的神经功能损害风险,为了尽可能防止HE对患者的进一步损害,对反复发生HE或治疗反应差的患者还是应该尽早接受肝移植治疗。

1.3 类淋巴系统/胶质淋巴系统 HE被认为是低度脑水肿的结果,其特征是脑细胞内外液体过度积聚。在外周组织中,水肿是淋巴管生成的强烈诱因,以清除过多间质液(interstitial fluid, ISF)^[23],因此引发思考:脑水肿是否与脑淋巴管生成相关。类淋巴系统是近年来发现位于颅内的一种与外周淋巴系统作用相仿的系统,称为“类淋巴系统”^[24,25],神经元和神经胶质细胞间有一个狭窄的细胞外间质,其中充满了ISF,其成分类似于脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF),淋巴系统将CSF从动脉周围引流至脑实质,再与含有代谢物、蛋白质的ISF混合进入静脉周围,并流入蛛网膜下腔。研究发现患有HE的肝硬化大鼠的淋巴系统功能发生了改变,其可能参与了HE的发生与发展^[24]。

电子显微3D重建显示脑血管旁有星形胶质细胞的末端足突相连构成“第二屏障”,小胶质细胞散在于血管壁及星形胶质细胞足突之间,因为这种胶质屏障表面有将近40%的面积覆盖有AQP4^[26],所以透水性比血脑屏障更高,能帮助大脑中ISF实现成分的快速转换,更好地满足脑细胞的高代谢要求。由于该屏障具有淋巴样功能,且依赖于胶质细胞促进的水交换运动,因此类淋巴系统又被称作“胶质淋巴系统”。类淋巴系统可在颅内辅助ISF实现水分交换及提高有毒物质的清除率,也有助于生长因子和神经调节剂等在大脑内的分布。近年的研究发现其与多种神经认知功能障碍的疾病相关,如阿尔兹海默症和急慢性肝病并发的HE^[24,27]。有研究发现衰老小鼠的淋巴管功能受损^[28],而随着年龄的增长,类淋巴系统功能将逐步减弱,这可能是由于星形胶质细胞的激活与AQP4的表达改变有关。若该系统出现功能障碍,由于其对水分等成分的高速运转受到阻碍,液体积聚在细胞内,脑细胞也将对应出现水肿及功能障碍,同时氧气、营养物质及废物在脑细胞外弥散的距离增加,进一步加重脑损伤^[29]。在HE患者中,脑ISF积聚的代谢废物及有害物质被认为与肝病相关,而这些物质的累积是由于大脑清除率降低所致。Hadjihambi等^[24]用动态增强磁共振对比HE和健康大鼠类淋巴系统的相对功能,连续采集造影剂在大脑实质中分布的过程,以便于评估淋巴回流的情况。研究中发现造影剂在HE大鼠的嗅球和前额叶皮质的渗透性显著降低,而易于流入海马区,表明在HE大鼠颅内淋巴管的流动发生了

改变,也表明慢性肝病和HE动物模型中的淋巴清除系统存在明显的功能障碍。研究者也在嗅球和前额叶皮质这两个最受影响的脑功能区进行了AQP4有关的免疫荧光分析,发现AQP4的表达下降在该机制中起重要作用,以上研究为类淋巴系统与HE发生发展间的关系提供了新机制,为今后的治疗提供了新靶点。

1.4 低钠血症 除了高氨血症与氧化/亚硝化应激之外,导致星形胶质细胞肿胀的因素还包括低钠血症。低钠血症在肝硬化患者中属于常见的电解质紊乱,其主要机制是由于内脏血管扩张后有效血容量不足,导致抗利尿激素的高分泌,而抗利尿激素作用于AQP4后引起水的重吸收增加。低钠血症是星形胶质细胞潜在的第二次渗透打击,因此,纠正低钠血症对预防或治疗HE非常重要。

1.5 锰沉积 锰是一种微量元素,在体内一些酶及代谢途径中发挥不可替代的作用,而有文献报道过量锰暴露会对中枢神经系统产生毒性,严重影响线粒体的功能,同时影响脑组织抗氧化代谢及引起氧化应激,在临床上表现为情绪异常、运动功能障碍及帕金森综合征^[30]。

锰引起的神经毒性可能参与了HE和星形胶质细胞肿胀相关的病理改变。血液中锰主要通过胆汁进行排泄,而肝硬化患者有不同程度的胆汁淤积,同时存在微循环异常,影响锰的排泄,锰随胆汁的排出减少,从而导致血及脑组织中锰的增加。研究表明肝硬化患者的血液及大脑中锰的水平最高可增加7倍。1996年已有磁共振成像相关研究证实锰的清除缺陷及其在苍白球中的沉积,苍白球中锰的沉积是胆道对其排泄减少和门脉分流增加全身分布所致,研究证实门脉分流及肝功能障碍是脑内锰沉积的共同促进因素,其中门脉分流是主要决定性因素^[31]。锰可通过增加脑内谷氨酸水平诱导肝硬化大鼠星形胶质细胞肿胀,进一步出现脑水肿^[32],从而导致HE的发生。还有研究发现有锰存在的情况下,即使是较低水平的氨,氨的毒性也会增加。当线粒体同时暴露于锰和氨时,脑线粒体脱氢酶活性显著降低、线粒体ATP含量减少,即使锰的浓度很低也会对线粒体功能产生不利影响,这更进一步证明脑锰含量升高在肝硬化患者发生HE中的重要作用。

2 小胶质细胞的活化

2.1 神经炎症 神经炎症是一种以中枢神经系统内促炎症介质形成为特征的疾病,其与阿尔兹海默症、帕金森病、肌萎缩侧索硬化及亨廷顿病等神经退行性疾病有关^[33],已成为当代神经学科的一个重要

主题。在大脑中,小胶质细胞是炎症因子的重要来源,小胶质细胞活化被认为是神经炎症的标志。神经炎症可改变神经传导和神经元连接,从而导致认知和运动功能的损害。虽然神经炎症通常与中枢神经系统损伤相关,但在全身感染、急性炎症反应、组织损伤等情况下,也会发生神经炎症^[33],其机制可能与促炎细胞因子对血脑屏障的破坏有关。高氨血症目前仍是HE神经功能改变的主要原因,多项研究表明高氨血症本身可引发全身炎症反应^[5,34,35]。有研究者检测高氨血症大鼠外周血炎症标志物如前列腺素E2 (prostaglandin E2, PGE2)、白细胞介素6 (interleukin-6, IL-6)、IL-10、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)等增减的程度及时间,同时将小胶质细胞染色并测定其活化时间,结果发现外周血炎症标志物升高先于小胶质细胞活化,高氨血症诱导外周炎症先于神经炎症,慢性高氨血症可通过外周炎症反应进一步引起神经炎症及认知功能障碍^[34]。近期研究证实,在急性或慢性肝衰竭的动物模型中,外周炎症和循环中细胞因子升高在脑功能障碍中发挥重要作用^[16]。而当高氨血症及外周炎症被消除时,或仅在外周炎症消退的情况下(如使用抗TNF- α),神经炎症也随之消退^[34],证明高氨血症诱导的神经炎症是可逆的。

目前在肝硬化HE患者的大脑尸检样本及HE动物模型中均证明存在小胶质细胞活化^[36,37],其在神经炎症中起核心作用。小胶质细胞是活性氮和氧、促炎细胞因子的重要来源,活化的小胶质细胞可能提供神经保护的作用,但其增殖并不能阻止疾病进展^[36],因小胶质细胞活化产生的促炎细胞因子会引发脑功能障碍,而根据刺激程度不同,小胶质细胞活化后会产生不同程度的促炎细胞因子,从而导致不同程度的脑功能障碍。研究发现肝硬化大鼠脑皮质区中小胶质细胞活化明显增加,神经炎症增加,且运动功能受损^[11]。目前关于大脑功能区域小胶质细胞活化的研究主要集中在调节认知和运动功能的两个主要部位:海马体和小脑。海马体主要通过谷氨酸N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isopropionic acid, AMPA)受体和谷氨酸神经传递调节空间学习及记忆能力,而小脑主要通过调节 γ -氨基丁酸和GABA能神经传递调节运动协调和学习能力。在动物实验中,高氨血症大鼠的海马区出现神经炎症,然后出现小胶质细胞活化,炎症细胞因子如IL-1 β 、IL-6等增加,而抗炎因子IL-10减

少,使大鼠的学习及运动功能受损。而使用萝卜硫素可减少大鼠的神经炎症,透过血脑屏障直接作用于小胶质细胞,使谷氨酸和GABA受体的膜表达正常化,改善其空间学习及记忆功能^[5,34,38]。因此,消除外周炎症或增强抗炎能力都可能改善HE患者的认知功能,为HE的治疗提供了新思路。

2.2 肠源性内毒素血症与胆汁酸 越来越多的研究证实肠道菌群与肝病的进展关系密切^[39],尤其是对肝病并发症中HE的影响。大多数肠道微生物群研究都是在非酒精性脂肪性肝病和酒精性脂肪性肝病中进行^[40],多项研究评估了酒精性肝病患者的粪便和唾液微生物群,记录从饮酒的健康对照者到患有酒精性肝病的患者菌群变化情况,这些变化与细菌和真菌的组成及其产物(如次生胆汁酸)符合^[41]。肝硬化和酒精性肝病患者持续滥用酒精会进一步恶化菌群失调,改变胆汁酸的代谢,而肝病严重程度与菌群失调加剧相关,形成恶性循环。若患者成功戒酒,肠道菌群变化及肠道通透性会有不同程度逆转。

肠道微生物群的稳态与平衡对人体适应性免疫的功能和稳定有重要作用,肠道菌群失调后细菌碎片或产物易位进入血液中,会激活免疫系统并诱发全身炎症反应。在肝硬化患者中,因肠道菌群失调引发细菌过度生长^[42]、肠黏膜通透性增加导致菌群易位等引起肠源性内毒素血症^[43]。内毒素入血后可诱发全身炎症,如TNF- α 、IL-6和IL-8增高,进一步导致肝脏损伤并破坏血脑屏障,直接损害神经系统或引起神经炎症,导致小胶质细胞活化,从而诱发HE^[44]。

肠道菌群改变与胆汁酸释放减少也有一定关联,胆汁酸的抗菌特性已被证明可防止肠道细菌过度生长,保护肠道黏膜屏障的完整性。肝硬化患者的口腔致病菌同食物进入肠道,而胆汁酸分泌减少使得肠道更容易受到致病菌的侵犯。正常情况下外周血中胆汁酸含量很少,但肝损伤时胆汁酸入血增多,导致其在外周血中蓄积,循环中胆汁酸水平升高会损伤血管内皮细胞间的紧密连接,破坏血脑屏障,促使产生神经毒性^[12,45]。肠道致病菌的过度生长导致血氨增加及内毒素血症的发生,而血氨增加引发星形胶质细胞肿胀,内毒素血症引发全身炎症及神经炎症导致小胶质细胞活化^[46,47],两者进一步促进HE的发生。

针对肠道菌群的治疗可改善HE^[48]。近期1篇Meta分析涵盖14项随机对照试验,共有1132例患者,该分析总结发现使用益生菌降低了患者体内氨

和内毒素水平,改善了隐性HE的临床症状,并防止其向显性HE进展^[49]。多个研究证实乳果糖可降低肠道pH^[50],增加不产氨的乳酸杆菌的数量,此外还有渗透性增加排泄作用,从而增加氨的排出。另一项研究观察利福昔明对20例肝硬化患者肠道微生物群的影响,患者口服利福昔明8周,测得肠道菌群、血清及尿液中代谢物的变化,发现利福昔明可减少肠道微生物产生的有毒代谢物,同时对胆汁酸及微生物群产生影响,降低血清中促炎细胞因子的水平,这项研究也发现利福昔明增加花生四烯酸及亚油酸水平,其对大脑功能会产生有益影响,从而缓解内毒素血症及改善认知^[51]。肝硬化患者使用的药物如利福昔明、乳果糖、质子泵抑制剂和其他抗生素可部分改变微生物群的结构和功能,而目前也有临床研究开展并证明粪菌或肠道微生物移植可通过改善HE患者的肠道菌群失调,从而改善其认知功能。

3 展望

HE给医疗资源的合理分配、患者及护理人员均带来巨大的负担^[52,53],如何有效地预防HE的发生和降低住院率、病死率成为当务之急。在过去30年中,HE的病理生理学认识在不断加深,但致病因素与HE严重程度间缺乏直接相关性,从而很难选择合适的治疗方法。目前还没有针对HE患者认知改变的具体治疗方法,几乎所有治疗方案都侧重于降氨或消除诱因,如利福昔明或乳果糖^[54],包括现在正在研究开发的鸟氨酸苯乙酸酯也是一种减氨剂^[7],目前缺乏直接针对大脑病理生理过程的治疗,治疗效果尚不能令人满意。对于HE的治疗应该是全方位、多方面、多系统的各种方法共同参与,在去除致病诱因的基础上,更多地认识到免疫及炎症反应带来的损伤。本文通过对星形胶质细胞功能障碍和小胶质细胞活化与HE不同发病机制间联系的总结,希望为将来的治疗提供更多可行性和新靶点,如对抗大脑氧化/亚硝化应激、保护内皮细胞、增强淋巴回流、降低外周炎症或神经炎症、调节肠道菌群、调节胶质细胞AQP4等靶向病理的治疗,调控星形胶质细胞及小胶质细胞的功能状态等,均可帮助提高HE患者的生活质量及改善预后。

参考文献

- [1] LEE G H. Hepatic encephalopathy in acute-on-chronic liver failure[J]. *Hepatol Int*,2015,9(4):520-526.
- [2] KARANFILIAN B V, PARK T, SENATORE F, et al. Minimal Hepatic Encephalopathy[J]. *Clinics in Liver Disease*,2020,24(2):209-218.
- [3] KRISHNARAO A, GORDON F D. Prognosis of hepatic

- encephalopathy[J]. *Clin Liver Dis*,2020,24(2):219-229.
- [4] MONTAGNESE S, BAJAJ J S. Impact of hepatic encephalopathy in cirrhosis on quality-of-life issues[J]. *Drugs*,2019,79(Suppl 1):11-16.
- [5] CABRERA-PASTOR A, LLANSOLA M, MONTOLIU C, et al. Peripheral inflammation induces neuroinflammation that alters neurotransmission and cognitive and motor function in hepatic encephalopathy: Underlying mechanisms and therapeutic implications[J]. *Acta Physiol (Oxf)*,2019,226(2): e13270.
- [6] JAFFE A, LIM J K, JAKAB S S. Pathophysiology of hepatic encephalopathy[J]. *Clin Liver Dis*,2020,24(2):175-188.
- [7] RAHIMI R S, BROWN K A, FLAMM S L, et al. Overt hepatic encephalopathy: current pharmacologic treatments and improving clinical outcomes[J]. *Am J Med*,2021,134(11):1330-1338.
- [8] LONG L, LI H, DENG G, et al. Impact of hepatic encephalopathy on clinical characteristics and adverse outcomes in prospective and multicenter cohorts of patients with acute-on-chronic liver diseases[J]. *Front Med (Lausanne)*,2021,8:709884.
- [9] SAAB S. Evaluation of the impact of rehospitalization in the management of hepatic encephalopathy[J]. *Int J Gen Med*,2015,8:165-173.
- [10] ALSAHHAR J S, RAHIMI R S. Updates on the pathophysiology and therapeutic targets for hepatic encephalopathy[J]. *Curr Opin Gastroenterol*,2019,35(3):145-154.
- [11] HSU S J, ZHANG C, JEONG J, et al. Enhanced meningeal lymphatic drainage ameliorates neuroinflammation and hepatic encephalopathy in cirrhotic rats[J]. *Gastroenterology*,2021,160(4):1315-1329.
- [12] CLAEYS W, VAN HOECKE L, LEFERE S, et al. The neuroglial vascular unit in hepatic encephalopathy[J]. *JHEP Rep*,2021,3(5):100352.
- [13] 中华医学会肝病学会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2018,10(4):17-32.
- [14] FIATI KENSTON S S, SONG X, LI Z, et al. Mechanistic insight, diagnosis, and treatment of ammonia-induced hepatic encephalopathy[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2019,34(1):31-39.
- [15] SEPEHRINEZHAD A, ZARIFKAR A, NAMVAR G, et al. Astrocyte swelling in hepatic encephalopathy: molecular perspective of cytotoxic edema[J]. *Metab Brain Dis*,2020,35(4):559-578.
- [16] HaUSSINGER D, BUTZ M, SCHNITZLER A, et al. Pathomechanisms in hepatic encephalopathy[J]. *Biol Chem*,2021,402(9):1087-1102.
- [17] GÖRG B, KARABABA A, SCHÜTZ E, et al. O-GlcNAcylation-dependent upregulation of HO1 triggers ammonia-induced oxidative stress and senescence in hepatic encephalopathy[J]. *J Hepatol*,2019,71(5):930-941.
- [18] GÖRG B, KARABABA A, SHAFIGULLINA A, et al. Ammonia-induced senescence in cultured rat astrocytes and in human cerebral cortex in hepatic encephalopathy[J]. *Glia*,2015,63(1):37-50.
- [19] BUSSIAN T J, AZIZ A, MEYER C F, et al. Clearance of senescent glial cells prevents tau-dependent pathology and cognitive decline[J]. *Nature*,2018,562(7728):578-582.
- [20] CHASTRE A, JIANG W, DESJARDINS P, et al. Ammonia and proinflammatory cytokines modify expression of genes coding for astrocytic proteins implicated in brain edema in acute liver failure[J]. *Metab Brain Dis*,2010,25(1):17-21.
- [21] BAJAJ J S, SCHUBERT C M, HEUMAN D M, et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy [J]. *Gastroenterology*,2010,138(7):2332-2340.
- [22] OCHOA-SANCHEZ R, TAMNANLOO F, ROSE C F. Hepatic encephalopathy: from metabolic to neurodegenerative[J]. *Neurochem Res*,2021,46(10):2612-2625.

- [23] CUDALBU C, TAYLOR-ROBINSON S D. Brain edema in chronic hepatic encephalopathy[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2019, 9(3): 362-382.
- [24] HADJIHAMBIS A, HARRISON I F, COSTAS-RODRIGUEZ M, et al. Impaired brain glymphatic flow in experimental hepatic encephalopathy[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): 40-49.
- [25] ILIFF J J, LEE H, YU M, et al. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3): 1299-1309.
- [26] NAGELHUS E A, OTTERSEN O P. Physiological roles of aquaporin-4 in brain[J]. *Physiol Rev*, 2013, 93(4): 1543-1562.
- [27] LOUVEAU A, SMIRNOV I, KEYES T J, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels[J]. *Nature*, 2015, 523(7560): 337-341.
- [28] AHN J H, CHO H, KIM J H, et al. Meningeal lymphatic vessels at the skull base drain cerebrospinal fluid[J]. *Nature*, 2019, 572(7767): 62-66.
- [29] THRANE A S, RANGROO THRANE V, NEDERGAARD M. Drowning stars: reassessing the role of astrocytes in brain edema[J]. *Trends Neurosci*, 2014, 37(11): 620-628.
- [30] HEIDARI R, JAMSHIDZADEH A, OMMATI M M, et al. Ammonia-induced mitochondrial impairment is intensified by manganese co-exposure: relevance to the management of subclinical hepatic encephalopathy and cirrhosis-associated brain injury[J]. *Clin Exp Hepatol*, 2019, 5(2): 109-117.
- [31] ROSE C, BUTTERWORTH R F, ZAYED J, et al. Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction[J]. *Gastroenterology*, 1999, 117(3): 640-644.
- [32] RIVERA-MANCÍA S, RÍOS C, MONTES S. Manganese and ammonia interactions in the brain of cirrhotic rats: effects on brain ammonia metabolism[J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(5): 1074-1084.
- [33] O'CALLAGHAN J P, MILLER D B. Neuroinflammation disorders exacerbated by environmental stressors[J]. *Metabolism*, 2019, 100S: 153951.
- [34] BALZANO T, DADSETAN S, FORTEZA J, et al. Chronic hyperammonemia induces peripheral inflammation that leads to cognitive impairment in rats: Reversed by anti-TNF- α treatment[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(3): 582-592.
- [35] RUMMEL C, SACHOT C, POOLE S, et al. Circulating interleukin-6 induces fever through a STAT3-linked activation of COX-2 in the brain[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006, 291(5): R1316-R1326.
- [36] DENNIS C V, SHEAHAN P J, GRAEBER M B, et al. Microglial proliferation in the brain of chronic alcoholics with hepatic encephalopathy[J]. *Metab Brain Dis*, 2014, 29(4): 1027-1039.
- [37] BUTTERWORTH R F. Hepatic encephalopathy in cirrhosis: pathology and pathophysiology[J]. *Drugs*, 2019, 79(Suppl 1): 17-21.
- [38] HERNÁNDEZ-RABAZA V, CABRERA-PASTOR A, TAORO-GONZÁLEZ L, et al. Hyperammonemia induces glial activation, neuroinflammation and alters neurotransmitter receptors in hippocampus, impairing spatial learning: reversal by sulforaphane[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13: 41.
- [39] ARAB J P, MARTIN-MATEOS R M, SHAH V H. Gut-liver axis, cirrhosis and portal hypertension: the chicken and the egg[J]. *Hepatol Int*, 2018, 12(Suppl 1): 24-33.
- [40] SOOKOIAN S, SALATINO A, CASTAÑO G O, et al. Intrahepatic bacterial metatranscriptomic signature in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Gut*, 2020, 69(8): 1483-1491.
- [41] BAJAJ J S, KHORUTS A. Microbiota changes and intestinal microbiota transplantation in liver diseases and cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(5): 1003-1027.
- [42] WEIR V, REDDY K R. Nonpharmacologic management of hepatic encephalopathy: an update[J]. *Clin Liver Dis*, 2020, 24(2): 243-261.
- [43] NICOLETTI A, PONZIANI F R, BIOLATO M, et al. Intestinal permeability in the pathogenesis of liver damage: From non-alcoholic fatty liver disease to liver transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(33): 4814-4834.
- [44] WOODHOUSE C A, PATEL V C, SINGANAYAGAM A, et al. Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(2): 192-202.
- [45] DEMORROW S. Bile acids in hepatic encephalopathy[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2019, 9(1): 117-124.
- [46] DAVERN T J. Predicting prognosis in acute liver failure: ammonia and the risk of cerebral edema [J]. *Hepatology*, 2007, 46(6): 1679-1681.
- [47] SHAWCROSS D L, SHARIFI Y, CANAVAN J B, et al. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with Grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2011, 54(4): 640-649.
- [48] 蒲新霖, 蒋昭友. 益生菌对轻微肝性脑病疗效的Meta分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022, 14(1): 19-26.
- [49] MANGINI C, MONTAGNESE S. New therapies of liver diseases: hepatic encephalopathy[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(18): 4050.
- [50] 李新立, 徐力力. 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊联合乳果糖治疗肝性脑病疗效分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2013, 5(3): 18-20.
- [51] BAJAJ J S, HEUMAN D M, SANYAL A J, et al. Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60042.
- [52] YANNY B, WINTERS A, BOUTROS S, et al. Hepatic encephalopathy challenges, burden, and diagnostic and therapeutic approach[J]. *Clin Liver Dis*, 2019, 23(4): 607-623.
- [53] HIRODE G, VITTINGHOFF E, WONG R J. Increasing burden of hepatic encephalopathy among hospitalized adults: an analysis of the 2010-2014 national inpatient sample[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(6): 1448-1457.
- [54] 贺秋凤, 胡蓉, 曾义岚, 等. 乳果糖联合利福昔明治疗肝性脑病患者优于单用乳果糖: 一项Meta分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019, 11(4): 32-36.

收稿日期: 2022-03-11

龙丽媛, 黄燕. 星形胶质细胞和小胶质细胞在肝性脑病发病机制中研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2023, 15(3): 28-33.