

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240719

· 综 述 ·

肝性脑病发病机制及治疗研究进展

邓明杰, 蔡加荣, 时培美, 尹 川, 宁北芳*

海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院消化内科, 上海 200003

[摘要] 肝性脑病(HE)是一种由急慢性肝功能衰竭或门体分流异常引起的、以代谢紊乱为基础的神精精神异常综合征,表现为不同程度的认知功能障碍。HE是肝硬化患者常见的并发症和死亡原因之一。尽管HE的确切发病机制尚未完全阐明,但近年来对其病理生理学的理解日益加深,治疗方法也在不断进展。本文综述HE的发病机制和治疗进展,以提升临床医师对该病的认识和诊疗水平。

[关键词] 肝性脑病;发病机制;高氨血症;炎症;治疗

[引用本文] 邓明杰, 蔡加荣, 时培美, 等. 肝性脑病发病机制及治疗研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2025, 46(6): 784-789. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240719.

Pathogenesis and treatment of hepatic encephalopathy: research progress

DENG Mingjie, CAI Jiarong, SHI Peimei, YIN Chuan, NING Beifang*

Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

[Abstract] Hepatic encephalopathy (HE), a neuropsychiatric syndrome caused by acute or chronic liver failure or portosystemic shunting, is characterized by metabolic disturbances and varying degrees of cognitive dysfunction. HE is one of the most common complications and is the leading cause of mortality in cirrhotic patients. Although the exact pathogenesis of HE has not yet been fully elucidated, recent advances have improved our understanding of its pathophysiology, leading to evolving therapeutic strategies. This review summarizes the mechanisms underlying HE and the latest progress in its treatment, aiming to enhance the knowledge and improve diagnosis and therapy.

[Key words] hepatic encephalopathy; pathogenesis; hyperammonemia; inflammation; therapy

[Citation] DENG M, CAI J, SHI P, et al. Pathogenesis and treatment of hepatic encephalopathy: research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(6): 784-789. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240719.

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是一种复杂的神经精神异常综合征,常见于急慢性肝功能衰竭或门体分流异常的患者^[1]。HE的发生与肝功能的损害程度、门体分流的严重性及年龄的增长等因素密切相关。HE的常见诱因包括感染、急性肾损伤、消化道出血、糖尿病、电解质和酸碱平衡紊乱、癫痫、肌营养不良、便秘、小肠细菌过度生长、饮酒以及使用质子泵抑制剂、苯二氮草类药物、阿片类药物等^[2]。

HE是失代偿期肝硬化患者的主要并发症之一,也是导致患者死亡的重要因素。尽管目前对HE的发病机制有了较深入的认识,临床治疗策略也日趋完善,但仍有部分患者治疗效果不佳,生命

受到严重威胁。因此,开发针对HE关键发病环节的新疗法,以提高疗效并减少不良反应显得尤为重要。本文梳理最新的HE发病机制,并探讨基于这些机制的潜在临床治疗策略。

1 HE发病机制研究进展

HE的病理生理学基础是复杂且多因素的,尚未完全阐明。目前认为,HE的临床表现是多种因素如高氨血症、促炎细胞因子、低钠血症以及苯二氮草类药物等相互作用的结果。这些因素可能触发星形胶质细胞内的渗透应激和氧化/亚硝化应激,导致星形胶质细胞肿胀、脑部氧化应激、小胶质细胞激活及神经传递改变等,这些是HE的典型病理

[收稿日期] 2024-10-24 [接受日期] 2025-04-23

[作者简介] 邓明杰,硕士生. E-mail: 1191946833@qq.com

*通信作者(Corresponding author). E-mail: ningbeifang@163.com

生理特征,共同推动了疾病的进展^[2]。此外,肝硬化患者常见的病理状态,如肝损伤、慢性炎症、持续的高氨血症、肠道屏障功能破坏和肠道微生物群失衡,可能单独或共同引发外周炎症,并通过多种机制传递给大脑,触发神经炎症,改变神经传递^[3]。

1.1 高氨血症 在人体内,氨主要经由小肠上皮细胞中的谷氨酰胺酶作用以及结肠中细菌的代谢产生,并大部分在肝脏中被清除^[4]。肌肉中的谷氨酰胺合成酶也参与氨的代谢,是氨清除的重要代偿机制。肝硬化患者往往存在肠道菌群失衡,增加氨的产生,同时肠道通透性增加,导致更多氨进入血液。此外,肝脏功能受损、门体分流及肌肉减少症均将进一步加剧高氨血症的风险^[5]。氨能够以其质子化和去质子化的形式轻松穿过血脑屏障,引发脑内一系列病理变化,包括星形胶质细胞渗透应激、氧化/亚硝化应激、能量代谢障碍和神经炎症,这些均与HE的发展密切相关^[6]。肝性脊髓病作为肝硬化患者的另外一种罕见的神经系统并发症,以进行性下肢痉挛性瘫痪为特征性临床表现,常伴有肝性脑病的反复发作。其发病机制主要也与氨代谢紊乱密切相关,长期高血氨通过抑制能量代谢、诱导氧化应激及胶质细胞水肿,引发锥体束脱髓鞘与轴索变性^[7]。

1.2 渗透应激和氧化/亚硝化应激 大脑内的星形胶质细胞,作为数量众多且功能复杂的神经胶质细胞,通过谷氨酰胺合成酶将氨转化为谷氨酰胺,发挥着大脑氨解毒的关键作用^[8]。通过质子磁共振波谱分析和大脑水分定量成像研究发现肝硬化和HE患者存在轻度脑水肿^[9],而死后的大脑样本分析揭示了大脑内存在氧化/亚硝化应激现象^[10]。在肝硬化患者中,高氨血症引发的渗透应激可能是由于星形胶质细胞内谷氨酰胺积聚,导致细胞内渗透压增加,进而引起细胞肿胀和脑水肿。轻度脑水肿时,星形胶质细胞可通过释放肌醇等物质进行体积代偿调节^[2]。但当这些调节物质耗尽时,脑水肿可能加剧,触发星形胶质细胞的氧化/亚硝化应激。此外,大脑内其他细胞(如神经元、小胶质细胞和血管内皮细胞)来源的活性氧/氮物质(reactive oxygen and nitrogen species, RONS),以及大脑外部来源的RONS,也可能促进星形胶质细胞肿胀,加重脑水肿^[2]。这些发现均证实了在HE的发病机制中,星形胶质细胞扮演着核心角色。

1.2.1 氧化/亚硝化应激来源 研究发现,利用氨或炎症细胞因子诱发大鼠星形胶质细胞膜去极化和/或细胞肿胀,进而引起的膜机械张力可激活N-甲基-D-天冬氨酸受体,触发其依赖的细胞内钙浓度增加,并分别通过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2形成超氧阴离子自由基和神经元型一氧化氮合酶合成一氧化氮^[11]。此外,线粒体作用也至关重要,有研究证实氨培养的HE动物模型中可能通过谷氨酰胺酶介导的谷氨酰胺线粒体水解来促进超氧阴离子自由基和活性氧的形成^[12]。氨还能上调烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4和血红素加氧酶1,增加细胞内游离亚铁离子和过氧化氢,并通过Fenton反应促进羟基自由基形成^[13]。

1.2.2 氧化/亚硝化应激影响 氨经过上述途径诱导产生RONS可影响多种蛋白质翻译后修饰。研究发现,RONS可触发大鼠星形胶质细胞内多种蛋白质酪氨酸硝化(protein tyrosine nitration, PTN)和羰基化,如谷氨酰胺合成酶的催化活性因PTN而受到抑制从而减弱氨清除能力,而 $\text{Na}^+ \cdot \text{K}^+ \cdot 2\text{Cl}^-$ 共转运蛋白1的转运活性则因PTN或羰基化被增强从而促进氨诱导的星形胶质细胞肿胀,加剧渗透应激和氧化/亚硝化应激之间的相互作用^[4,14]。此外,氨通过活性氧依赖的方式激活p53,最终加速了星形胶质细胞衰老^[13]。不仅如此,RONS的形成可影响星形胶质细胞和小胶质细胞中大量基因表达。转录组分析发现,在HE小鼠模型中,星形胶质细胞和小胶质细胞存在显著的转录反应,这些转录反应涉及氧化应激、炎症信号和炎症细胞因子的调控等^[15]。

综上所述,渗透应激与氧化/亚硝化应激的相互作用可导致一系列细胞内变化,如蛋白质翻译后修饰、蛋白质稳态、RNA氧化、细胞衰老、信号传导和基因表达等,这些变化将影响星形胶质细胞和神经元功能、突触可塑性,干扰大脑振荡网络,进而引起认知和运动功能障碍^[2]。重要的是,在肝硬化合并HE的患者大脑中发现了上述现象,但仅有肝硬化而没有HE的患者大脑中却未发现^[11]。

1.3 外周炎症 越来越多的证据表明,全身和中枢神经系统炎症在HE的发展中起着关键作用,炎症反应可能是决定HE进展、严重程度和结局的重要因素。在肝硬化患者中,无论是由感染还是肝损伤引起的炎症反应都较常见,常伴有促炎细胞因子如

TNF- α 、IL-1 β 和IL-6水平增加^[16]。尤其是轻微HE患者,血清IL-6水平的升高可能预示门体分流性HE的风险^[17]。肝硬化患者的全身炎症状态与免疫系统的变化密切相关,这些变化包括辅助性T细胞(helper T cell, Th) 17、Th22和滤泡辅助T细胞等的扩增和激活,这些通常会导致血清中促炎细胞因子(如IL-6、IL-21、IL-17、IL-18、TNF、IL-1 β 、IL-15、IL-22、C-C基序趋化因子配体20、C-X-C基序趋化因子配体13、C-X3-C基序趋化因子配体1等)水平升高^[18]。受损肝细胞和炎症细胞释放的细胞外囊泡也参与调控免疫功能,促进炎症反应,影响HE的发生^[19]。

1.4 神经炎症与神经传递 大脑的星形胶质细胞和小胶质细胞是中枢神经系统的关键神经胶质细胞,对大脑功能调控至关重要。胶质细胞参与神经递质如谷氨酸和 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的调控,对认知和行为有重要影响。而小胶质细胞是大脑的免疫细胞,其活化被认为是神经炎症的标志,与促炎因子的增加密切相关。

在HE动物模型中,研究发现大脑内多种促炎细胞因子水平异常升高。Oliveira等^[20]研究发现,经过硫代乙酰胺处理的小鼠大脑前额叶皮层中的干扰素 γ 和趋化因子配体2水平升高,海马区域中的TNF、IL-6、IL-12和趋化因子配体2水平也有所增加,这些变化与小胶质细胞和星形胶质细胞的激活密切相关。此外,大鼠海马中TNF和IL-1 β 水平的增加与高氨血症及HE有关,通过降低TNF水平或阻断IL-1受体可以恢复海马神经传递和大鼠的认知功能^[21]。这些发现揭示了神经炎症反应在HE发病机制中的重要作用。

神经炎症可诱导星形胶质细胞和小胶质细胞的细胞去极化和离子失衡,影响GABA能和谷氨酸能途径,进而影响认知和运动功能。GABA作为中枢神经系统中主要的抑制性神经递质,其变化可能导致运动功能障碍,而谷氨酸则是主要的兴奋性神经递质,参与学习和记忆过程^[22]。动物研究表明,高氨血症导致的神经炎症可引起促炎因子和谷氨酰胺酶增加,因而胶质细胞摄取谷氨酸增多,进而导致GABA释放增多,引起大鼠的小脑GABA能神经传递活跃,最终出现运动失调^[23]。此外,其他神经递质系统在HE中也发生了变化,如甘氨酸能、5-羟色胺能、胆碱能和多巴胺能系统^[2],但其具

体机制尚未完全明了。

1.5 其他 振荡性神经活动是大脑区域间大规模功能通信和整合的关键机制,也是脑网络互动的基础。HE患者的临床表现与大脑不同频段和功能区域的振荡网络改变相关,这种改变可能与神经化学变化有关^[2],具体机制有待进一步阐明。大脑中的胶质淋巴系统具有类似淋巴的功能,能够促进有毒物质的清除,其功能减弱可能与HE的发展有关^[24]。此外,肝硬化患者血清锰水平升高^[25]也被认为是HE发生、发展的相关因素。

总体而言,HE的发生是多种因素相互作用的结果。深入研究其发病机制不仅有助于更全面地理解HE,对于开发新的治疗策略也具有重要意义。

2 HE治疗研究进展

HE对肝硬化患者的生活和预后产生严重影响,其治疗受到广泛关注。多个国家已制定HE的临床管理指南,这些指南特别针对肝硬化患者的HE(即C型HE)提出了管理方法,包括一级预防、二级预防和对HE发作的治疗。目前药物治疗策略主要基于减少氨的吸收和/或改善氨的代谢,控制肠道微生物群和内毒素血症。被广泛认可且验证有效的药物主要包括不可吸收的抗生素(如利福昔明)和不可吸收的双糖(乳果糖和拉克替醇),其他常用药物还包括L-鸟氨酸L-天门冬氨酸、益生菌等。这些药物在部分患者中可改善症状、减少HE的复发,对于药物治疗反应不佳的严重HE患者,其治疗仍面临着挑战^[26]。

目前,针对降低血氨水平的新治疗方法正在积极探索中。聚乙二醇被认为与乳果糖具有类似的促进排便作用,尽管使用聚乙二醇治疗的研究显示它没有改变血氨水平,但能明显改善HE的严重程度^[27]。近年来,粪便移植在HE患者中的安全性得到了证明,并且可以改善肠道微生态失调,减少肠道氨的产生,增强肠道黏膜屏障功能。Bajaj等^[28]研究发现,与安慰剂组相比,粪便菌群移植组的HE患者认知功能有显著改善,肠道抗菌蛋白的表达有所增加,同时发现菌群移植增加了肠道有益菌群的丰度。幽门螺杆菌感染也被证实与HE的发生显著相关,根除幽门螺杆菌有助于HE的治疗和预防^[29]。鸟氨酸苯乙酸能够为谷氨酰胺合成提供谷氨酸,并通过形成苯乙酰谷氨酰胺去除谷氨酰胺,

促进氨的代谢。一项 IIb 期研究证实了鸟氨酸苯乙酸的安全性, 并且发现与安慰剂组相比, 实验组 HE 治疗时间显著缩短^[30]。后续研究进一步表明鸟氨酸苯乙酸呈剂量依赖性地降低血氨浓度, 并且与 HE 治疗好转明显相关^[31]。VS-01 是一种生物相容性微球, 用于吸附肠道中的氨, 一项 I b 期研究的初步结果证实了这种方法的安全性和可行性^[32], 但其疗效有待进一步证实。

除了高氨血症外, 全身炎症和神经炎症也是 HE 的重要发病机制。目前, 抗炎策略已显示出对神经系统的保护作用, 可能为 HE 治疗提供新策略。分子吸附循环系统的白蛋白透析在多中心随机对照试验中被证实, 相较于标准临床治疗, 能显著减少 HE 的治疗时间。DIALIVE 系统是一种新型透析设备, 能够替换功能障碍的白蛋白并去除损伤相关分子模式和病原体相关分子模式, 已初步证实可显著减轻急性肝衰竭患者的 HE 严重程度, 为未来临床应用提供依据^[33]。在一项为期 3 周的随机对照研究中, 新型小分子 GABA-A 受体拮抗剂 golexanolone 在改善隐匿性 HE 患者连续反应时间、HE 心理测试评分及动物命名测试等神经心理测试中显示出积极的趋势, 尽管与安慰剂相比差异不显著, 但提示 golexanolone 在治疗 HE 中可能具有潜在价值^[34]。一项双盲随机对照试验^[35]表明, 静脉输注白蛋白能够改善认知功能和社会心理生活质量, 这可能与全身炎症环境的改善有关。

另外, 一些药物通过作用于中枢和外周炎症, 已经在动物模型中显示出改善认知和运动功能的效果, 这为临床治疗提供了新的方向。英夫利西单抗是一种抗 TNF- α 药物, 能够预防高氨血症大鼠的外周炎症诱导, 降低其大脑海马的 IL-1 β 、TNF- α 水平和小胶质细胞活化, 改善空间认知能力^[36]。荷包牡丹碱是一种 GABA-A 受体拮抗剂, 可以减少高氨血症大鼠星形胶质细胞的激活, 降低 IL-1 β 水平, 并改善学习和记忆功能, 减少焦虑行为^[37]。磷酸二酯酶-5 的选择性抑制剂西地那非, 能够减少小胶质细胞激活, 降低大鼠小脑和海马 IL-1 β 及 TNF 水平, 改善 HE 大鼠的运动协调、记忆及空间学习等能力^[38]。萝卜硫素是一种具有抗氧化、抗炎和神经保护作用的天然化合物, 研究表明其能够抑制高氨饮食大鼠星形胶质细胞增生, 上调小脑中抗炎细胞因子如 IL-10 和 IL-4 的水平, 改善学习和

运动协调能力^[39]。此外, 在动物模型中, 使用 p38 抑制剂或 1-磷酸鞘氨醇受体 2 拮抗剂减少小胶质细胞激活和神经炎症, 以及通过提高环磷酸鸟苷水平或使用西地那非增加总环磷酸鸟苷, 这些抗炎策略均能改善 HE 模型的认知和运动功能^[21,40]。

这些研究进一步证实了炎症在 HE 发病机制中的关键作用, 并指出了潜在的新治疗策略。尽管部分治疗方法尚未在 HE 患者中进行测试, 但它们为未来的临床研究和治疗提供了有价值的参考。

3 小 结

HE 是一种复杂的神经精神综合征, 涉及多种因素, 包括高氨血症、渗透应激和氧化/亚硝化应激、炎症以及神经传递异常等。近年来, 尽管 HE 的确切发病机制尚未完全被阐明, 但研究已经取得了显著进展。这些研究不仅增进了研究者们对 HE 病理生理过程的理解, 而且推动了基于这些机制的潜在临床治疗策略的探索。特别是在抗炎治疗方面, 新策略已经展现出对神经系统的保护作用, 并可能为 HE 的治疗开辟新的途径。

[参考文献]

- [1] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(10): 705-718. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.10.004.
- [2] HAÜSSINGER D, DHIMAN R K, FELIPO V, et al. Hepatic encephalopathy [J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8(1): 43. DOI: 10.1038/s41572-022-00366-6.
- [3] LIMA L C D, MIRANDA A S, FERREIRA R N, et al. Hepatic encephalopathy: lessons from preclinical studies[J]. World J Hepatol, 2019, 11(2): 173-185. DOI: 10.4254/wjh.v11.i2.173.
- [4] FRIEG B, GÖRG B, GOHLKE H, et al. Glutamine synthetase as a central element in hepatic glutamine and ammonia metabolism: novel aspects [J]. Biol Chem, 2021, 402(9): 1063-1072. DOI: 10.1515/hsz-2021-0166.
- [5] JINDAL A, JAGDISH R K. Sarcopenia: ammonia metabolism and hepatic encephalopathy[J]. Clin Mol Hepatol, 2019, 25(3): 270-279. DOI: 10.3350/cmh.2019.0015.
- [6] LU K. Cellular pathogenesis of hepatic encephalopathy: an update [J]. Biomolecules, 2023, 13(2). DOI: 10.3390/biom13020396.
- [7] KOUL R, LAL B B, PAMECHA V, et al. Liver transplantation reverses hepatic myelopathy in 2 children with hepatitis a infection [J]. Child Neurol

- Open, 2021, 8. DOI: 10.1177/2329048X20983763.
- [8] ZIELIŃSKA M, POPEK M, ALBRECHT J. Neuroglia in hepatic encephalopathy[J]. *Handb Clin Neurol*, 2025, 210: 191-212. DOI: 10.1016/B978-0-443-19102-2.00011-9.
 - [9] CUDALBU C, TAYLOR-ROBINSON S D. Brain edema in chronic hepatic encephalopathy[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2019, 9(3): 362-382. DOI: 10.1016/j.jceh.2019.02.003.
 - [10] SIMICIC D, CUDALBU C, PIERZCHALA K. Overview of oxidative stress findings in hepatic encephalopathy: from cellular and ammonium-based animal models to human data[J]. *Anal Biochem*, 2022, 654: 114795. DOI: 10.1016/j.ab.2022.114795.
 - [11] HÄUSSINGER D, BUTZ M, SCHNITZLER A, et al. Pathomechanisms in hepatic encephalopathy[J]. *Biol Chem*, 2021, 402(9): 1087-1102. DOI: 10.1515/hsz-2021-0168.
 - [12] KOSENKO E, TIKHONOVA L, ALILOVA G, et al. Is NMDA-receptor-mediated oxidative stress in mitochondria of peripheral tissues the essential factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy?[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(3): 827. DOI: 10.3390/jcm11030827.
 - [13] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.020.
 - [14] TAHERIAN M, NOREMBERG M D, PANICKAR K S, et al. Additive effect of resveratrol on astrocyte swelling post-exposure to ammonia, ischemia and trauma *in vitro*[J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(5): 1156-1167. DOI: 10.1007/s11064-020-02997-1.
 - [15] CLAEYS W, VAN HOECKE L, LERNOUT H, et al. Experimental hepatic encephalopathy causes early but sustained glial transcriptional changes[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 130. DOI: 10.1186/s12974-023-02814-w.
 - [16] SANTOS R P C, TOSCANO E C B, RACHID M A. Anti-inflammatory strategies for hepatic encephalopathy: preclinical studies[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2023, 81(7): 656-669. DOI: 10.1055/s-0043-1767819.
 - [17] GAIRING S J, ANDERS J, KAPS L, et al. Evaluation of IL-6 for stepwise diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis[J]. *Hepatol Commun*, 2022, 6(5): 1113-1122. DOI: 10.1002/hep4.1883.
 - [18] MANGAS-LOSADAA, GARCÍA-GARCÍA R, URIOS A, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with expansion and activation of CD4⁺CD28⁻, Th22 and Tfh and B lymphocytes[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6683. DOI: 10.1038/s41598-017-05938-1.
 - [19] IZQUIERDO-ALTAREJOS P, MARTÍNEZ-GARCÍA M, FELIPO V. Extracellular vesicles from hyperammonemic rats induce neuroinflammation in hippocampus and impair cognition in control rats[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(4): 90. DOI: 10.1007/s00018-023-04750-7.
 - [20] OLIVEIRA N K, DE BRITO TOSCANO E C, SILVA OLIVEIRA B D, et al. Modified levels of renin angiotensin related components in the frontal cortex and hippocampus were associated with neuroinflammation and lower neuroprotective effects of NGF during acute hepatic encephalopathy in mice[J]. *Protein Pept Lett*, 2022, 29(12): 1042-1050. DOI: 10.2174/0929866529666220825150025.
 - [21] 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. DOI: 10.1111/apha.13270.
 - [22] LIMÓN I D, ANGULO-CRUZ I, SÁNCHEZ-ABDON L, et al. Disturbance of the glutamate-glutamine cycle, secondary to hepatic damage, compromises memory function[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 578922. DOI: 10.3389/fnins.2021.578922.
 - [23] MALAGUARNERA M, BALZANO T, CASTRO M C, et al. The dual role of the GABAA receptor in peripheral inflammation and neuroinflammation: a study in hyperammonemic rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6772. DOI: 10.3390/ijms22136772.
 - [24] HADJIHAMBI A, HARRISON I F, COSTAS-RODRÍGUEZ M, et al. Impaired brain glymphatic flow in experimental hepatic encephalopathy[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): 40-49. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.021.
 - [25] KOBTAN A A, EL-KALLA F S, SOLIMAN H H, 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. DOI: 10.1007/s12011-015-0405-5.
 - [26] 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. DOI: 10.1016/j.cld.2019.07.001.
 - [27] LI M, ZHANG Z, CHEN Q, et al. Comparative effectiveness and safety of polyethylene glycol electrolyte solution versus lactulose for treatment of hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2022, 56(1): 41-48. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001621.

- [28] BAJAJ J S, SALZMAN N H, ACHARYA C, et al. Fecal microbial transplant capsules are safe in hepatic encephalopathy: a phase 1, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Hepatology*, 2019, 70(5): 1690-1703. DOI: 10.1002/hep.30690.
- [29] LI J, YU H, WANG Y, et al. A meta-analysis of the association between *Helicobacter pylori* infection and risk of hepatic encephalopathy[J]. *J Public Health (Oxf)*, 2023, 45(2): 321-329. DOI: 10.1093/pubmed/fdac078.
- [30] RAHIMI R S, SAFADI R, THABUT D, et al. Efficacy and safety of ornithine phenylacetate for treating overt hepatic encephalopathy in a randomized trial[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(12): 2626-2635.e7. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.10.019.
- [31] SAFADI R, RAHIMI R S, THABUT D, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of *L*-ornithine phenylacetate in overt hepatic encephalopathy and the effect of plasma ammonia concentration reduction on clinical outcomes[J]. *Clin Transl Sci*, 2022, 15(6): 1449-1459. DOI: 10.1111/cts.13257.
- [32] USCHNER F E, SCHULZ M, TYC O, et al. Safety and preliminary efficacy and pharmacokinetics of intraperitoneal VS-01 infusions in patients with decompensated liver cirrhosis: a first-in-human, open-label, phase 1b clinical trial [J]. *Hepatology*, 2021, 74: 139A.
- [33] AGARWAL B, SALIBA F, TOMESCU D R, et al. P076 A multi-centre, randomized controlled study, to evaluate the safety and performance of the DIALIVE liver dialysis device in patients with acute on chronic liver failure (ACLF) versus standard of care (SOC) (ALIVER Consortium) [J]. *Gut*, 2021, 70(Suppl 3): A54-A54. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-BASL.84.
- [34] MONTAGNESE S, LAURIDSEN M, VILSTRUP H, et al. A pilot study of golexanolone, a new GABA-A receptor-modulating steroid antagonist, in patients with covert hepatic encephalopathy[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(1): 98-107. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.03.012.
- [35] FAGAN A, GAVIS E A, GALLAGHER M L, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of albumin in outpatients with hepatic encephalopathy: HEAL study[J]. *J Hepatol*, 2023, 78(2): 312-321. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.09.009.
- [36] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.01.008.
- [37] MALAGUARNERA M, LLANSOLA M, BALZANO T, et al. Bicuculline reduces neuroinflammation in hippocampus and improves spatial learning and anxiety in hyperammonemic rats. role of glutamate receptors[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 132. DOI: 10.3389/fphar.2019.00132.
- [38] LLANSOLA M, ARENAS Y M, SANCHE-ALONSO M, et al. Neuroinflammation alters GABAergic neurotransmission in hyperammonemia and hepatic encephalopathy, leading to motor incoordination. Mechanisms and therapeutic implications[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1358323. DOI: 10.3389/fphar.2024.1358323.
- [39] OTOO R A, ALLEN A R. Sulforaphane's multifaceted potential: from neuroprotection to anticancer action[J]. *Molecules*, 2023, 28(19): 6902. DOI: 10.3390/molecules28196902.
- [40] MCMILLIN M, FRAMPTON G, GRANT S, et al. Bile acid-mediated sphingosine-1-phosphate receptor 2 signaling promotes neuroinflammation during hepatic encephalopathy in mice[J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 191. DOI: 10.3389/fncel.2017.00191.

[本文编辑] 魏学丽