

暴发性肝功衰竭

(Fulminant Hepatic Failure简称FHF)

Paul D. Berk及Hans Popper综述

1977年2月由美国几个医学学术性协会联合支持下,在美国国立健康研究院召开了一次有关暴发性肝功衰竭的国际性会议,其目的在于及时地报导1975年在英国伦敦举行的涉及急性肝衰的人工支持系统的国际性学术讨论论丛。此外,并复习了FHF的生理学、病理机制、病理生理以及治疗学方面的新近认识。

在为期三天的14个大小会议中,所议及的题目如下:

1. 肝细胞坏死及其微器官 (organelle) 的功能紊乱
2. FHF的临床生物化学
3. FHF时的脑部状态
4. 脑水肿
5. FHF中的其他脏器功能紊乱
6. FHF的病因学
7. 病情评定及预后
8. 肝再生, 正常的调节及再生异常
9. FHF的死亡原因
10. FHF的治疗
11. 人工肝支持系统

12. FHF病理生理的动物实验研究

13. 对照组试验之重要性

14. FHF和“人工肝支持系统”的有关研究途径：从慢性尿毒症治疗方案中获得的启示

此次会议有美国及其他10个国家参加，约60人发了言。除了肝脏病专家外，并包括生物化学、病理学、神经病学、神经生理学及生物医学工程学等多方面的学者。每篇论文及小组发言都留了充分的讨论时间以增进相互间的交流。

主持某次集会或在集会中发过言者，人名如下。（译者注：由于文章的正文中，主持者及发言者都已列出人名及工作单位，故此处略去不详，以省篇幅。）

伴有肝昏迷的急性肝衰正如临床肝脏病学家所描述过的，是使人印象最深的情况之一。而且尽管花了很大的力量去治疗和护理，仍未能使大多数病例免于死亡，颇使人灰心丧气。虽然，似乎有一种印象，好像经过精心护理的病人导致存活率稍有增加，但实际上缺乏统计数字支持此一印象。当病情已发展到Ⅳ度昏迷阶段，几乎80—90%的病例都将死亡。

FHF病人的持续不良的预后与尿毒症的近代治疗效果形成鲜明的对照，后者由于采用了不断改进的人工肾装置而使存活率得到极大的改善^(1,2)。这些装置所取得的成就导致一些肝脏病学家去探索FHF中类似的肝脏支持装置。1974年英国伦敦皇家大学医学院对人工肝脏支持系统首先进行系统性的研究。此一系统的研究成果就成为那次国际性的对急性肝衰的人工支持的学术性会议的讨论焦点⁽³⁾。由于取得了初步的成功和参加该项研究的工作人员具有浓厚的兴趣，于是

同意将来再次筹划举行一次学术性会议。

这次在美国国立健康研究院举行的会议就是那次筹划的结果。其目的正如前述是复习有关 FHF 的生物化学、病理机制、病理生理学和治疗方面的近代知识。在这次会议内容中曾企图尽可能地包括生物化学、病理学、神经病学、神经生理学、流行病学和生物医学工程等方面的专家，以便可以最大范围地听取专家们对此问题的意见。会议中有些论文是集中讨论Reye's综合征的病理形态、病理机制和治疗方面的观点的，因为这一综合征对极为典型的FHF也能阐明一些相类似的问题。

本文以下的内容是企图概括一下会议中所提出的各种较突出的事实，包括本文编者对会议中各个发言选出来的摘要以及各次集会的论述和讨论记录。最后的附录均系由发言者请求而列出的，可以代表此方面的现代文献。

暴发性肝功衰竭的形态学表现和发病机理

此次专题会议在纽约市大学西奈山医学院的 Hans Popper 医生主持下开幕，并首先由他作了肝细胞坏死机制的演讲⁽⁴⁻⁸⁾。暴发性肝功衰竭综合征既可能是细胞坏死所引起，也可能是仍有生命的肝细胞内微器官(organelle)的功能障碍。肝细胞坏死只有涉及到肝脏的大部份时才会在功能上显现出来。另一方面，微器官功能障碍是大多数肝脏病肝功缺陷的基础，包括在某些暴发性肝功衰竭，所见到的肝坏死范围并不足以与肝功损害的程度相一致。例如，在酒精中毒的妇女，肿大的肝脏内大片脂肪浸润，说明在几乎没有

肝坏死的情况下仍可发生暴发性肝功衰竭。类似的例证是Reye's综合征, 现在认为是由于除肝脏外还有其他许多器官的显著的代谢障碍所造成的更为复杂的疾患。在肝细胞坏死而引起的暴发性肝功衰竭时, 除了伴随缺氧之外, 对肝细胞坏死的机制仍然了解甚少。细胞死亡好像是一种伴随特殊的分子改变的, 接着发生的活跃过程。然而对初级靶细胞仍然是有争议的, 而且一旦细胞坏死过程被触发之后, 当前还没有已知的干预作用 (Intervention) 能使之停止或逆转。有相当的证据表明细胞膜损伤, 包括细胞内微器官膜损伤后, 钙离子的异常流入是细胞死亡的关键性事件。膜损伤既可由化学机制; 或当肝细胞的细胞膜含有HBsAg的情况下, 也可由于免疫学反应而发生。

法国的Jacques M. Scotto 医生所描述的致死性或重型病毒性肝炎⁽⁹⁻¹²⁾ 的形态学发现是根据从 78 例暴发性肝功衰竭患者所获得的 104 次肝活检的经验总结。这种组织学表现在性质方面和没有暴发性肝功衰竭的病毒性肝炎十分相似, 只是在数量方面更严重得多而已。即使未用皮质激素治疗, 脂肪性变也常发生。正如以往所报告的那样, 存活的肝细胞所占的体积数量与预后的关系十分密切, 特别是有可能在两次以上的连续活检中比较肝细胞所占体积比例 (hepatocytes volume fraction) 其意义更大。35 例患者取得的 45 次活检标本用电镜进行了检查。糖原体 (glycogen body) 的存在和最终恢复之间有明显的统计学关联。颗粒状、纤维状、非膜结合性包涵体也是常见的其他表现。只有一例主要是在细胞核内见到典型的 $22\mu\text{m}$ 病毒颗粒。在另外一些病例中可见到其它的病毒样颗粒, 但是它们的病毒性质仍未能被证实。

美国Emory大学医学院的John T. Galambos医生叙述了在暴发性肝功衰竭之后可发展为慢性肝病, 15例患者意识恢复之后很短时间内获得活检者中3例见到有此现象。随后的活检则显示无症状性纤维化、肝硬变及轻型慢性肝炎各发生一例。这些资料与过去的报告相反, 过去曾提出存活的病例常常发生组织学的完全恢复⁽¹³⁻¹⁵⁾。

美国Cincinnati儿童医院研究基金会的John C. Partin医生在讨论Reye's综合征中线粒体的超微结构⁽¹⁶⁻²⁰⁾时强调指出, 过去一贯认为Reye's综合征是由于肝细胞微器官功能障碍所造成的暴发性肝功衰竭的例证, 而并非肝细胞坏死所造成。他根据从Reye's综合征的患者所获得的活检材料的电镜研究为基础, 建议对上述概念要重新考虑。Reye's综合征组, 活检取自发生脑病最初36—48小时之内, 确是很少呈现炎症或坏死。其突出的超微结构损害是全小叶肝细胞线粒体受累, 伴有致密小体(dense bodies)的丢失, 基质间隙(matrix space)肿胀, 以及基质物质分离为粗糙的、小珠状的索条物。这种改变在各个细胞都很相似, 并且在一个细胞内所有的线粒体都是同样的受累。在严重病例, 这种改变可能伴有线粒体外膜的破裂。在锇结合的组织(osmium-fixed tissue)中, 明显地呈现线粒体的多形性(pleomorphism), 并变为阿米巴样形态。然而, 这种改变在戊二醛固定的材料则不太明显, 但这种固定法对确定与病情严重程度有关的糖元缺乏时则较好。当第4天或以后获得的活检, 可能也不易显现出超微结构阳性诊断的程度。这些线粒体的改变在其它类型的先天性和/或后天性肝性脑病的儿童并未见到。

特别有趣的是在三例由于脑水肿而施行颅骨切开术患者

的观察，绝大多数皮层神经原线粒体发生了类似改变，然而不发生在大脑支持细胞或血管内皮细胞。轻度线粒体损害也见于部份横纹肌的活检中。交换输血及葡萄糖输入常能迅速扭转肝损害，甚而对因脑细胞坏死而濒于死亡的病例也有效果。因此，再不应坚持Reye's综合征时的脑病乃继发于肝功能损害，宁可考虑这只是全身性线粒体损伤的一种表现。

美国Indiana大学医学院的Philip J. Snodgrass医生在对Reye's综合征进一步的认识上，描述了Reye's综合征时线粒体功能障碍的性质⁽²¹⁻²⁵⁾。病程早期，暂时性高氨血症的严重程度与存活率之间密切相关，并且高氨血症在脑病的形成中可能起到一定作用。观察病例的90%，高氨血症都伴有肝脏鸟氨酸氨甲酰基转移酶(Ornithine transcarbamylase)活性下降，60%的病例有氨甲酰基磷酸盐合成酶(Carbamyl phosphate synthetase)的降低。这两种酶在肝脏尿素循环中是线粒体酶，而另外三种胞浆尿素循环酶的活性则仍属正常。因此，这些发现支持以往的报告，从超微结构及组织化学方面证明Reye's综合征是一种特异性的线粒体损害。从其米氏常数(Kms)、最适宜PH(PH optima)及对热不稳定性的研究，不支持突变性酶类使某些儿童在发生学上对Reye's综合征易感的概念。除了影响尿素代谢之外，另外的线粒体功能受影响的程度是不清楚的。虽然曾怀疑有氧化磷酸化作用的损害，但Reye's综合征肝脏匀浆中ATP含量是正常的。再者，虽然在肝脏之外的器官中已发现其线粒体的外观变化，但这些器官的功能性异常则从未见报告。因此，仍然不太清楚在Reye's综合征中的脑病和脑水肿究竟是继发于肝功能障碍，或是由于肝脏之外的许多组织内线粒体的损

伤所致。

爆发性肝功衰竭时的临床及生化表现

法国的 Pierre Berthelet 医生主持此专题会议，美国退伍军人管理局医院的 Leslie Zieve 医生强调硫醇类 (mercaptans) 及其与各种有毒因素的协同作用在爆发性肝功衰竭所起的作用⁽²⁶⁻³⁰⁾。爆发性肝功衰竭时可发生多种生化紊乱，但仍不明了如果确是有的话，究竟是那一种能引起昏迷。硫醇类乃胆氨酸在肠道经过细菌作用而形成，通常可以完全地被肝脏从门脉中清除。正如铵盐和脂肪酸一样，给与硫醇类如硫化甲烷 (methanethiol) 可以导致实验动物的可逆性昏迷，而且在实验动物和慢性肝性脑病患者皆可见到此种物质在血中的浓度升高。硫化甲烷、 NH_4 及脂肪酸每一种物质都能增强另外两者导致实验动物昏迷的效果。当大白鼠发生急性大片肝坏死之后，这些化合物中的每一种在血液中的浓度都可升高，但每一种化合物的浓度还远远低于单独应用于正常大白鼠能够引起昏迷时所需要的浓度。然而，当对正常大白鼠联合给予硫化甲烷、 NH_4 及脂肪酸，使造成的血中浓度分别与大片肝坏死的大白鼠血中浓度相近时，正常大白鼠即可发生昏迷。因此，在实验性爆发性肝功衰竭时的脑病，可以用这三类毒性物质的协同性相互作用来解释，不必要再借助另外的假设性毒素。

美国 Massachusetts 公立医院外科的 Josef E. Fischer 医生谈到血液氨基酸及其在急、慢性肝病时不同方式的治疗应用⁽³¹⁻³⁵⁾。大脑神经介质的代谢与合成，部份地取决于中枢神经系统和血浆之间所含特殊类型氨基酸的关系，在实验动

和肝性脑病患者对两者的血浆氨基酸类型有所异常已经晓得了一段时间。现在已经确认在肝性脑病患者有两种明显不同的氨基酸类型的异常：1)慢性肝病恶化导致脑病的患者，其特征性表现为血浆苯丙氨酸、酪氨酸、游离（并不一定是自由的）色氨酸以及某种程度的蛋氨酸、谷氨酸盐及天门冬氨酸盐的升高。侧链氨基酸如缬氨酸、亮氨酸及异亮氨酸一般是降低的。升高的血浆氨基酸的主要来源认为是横纹肌，次要的则为肝脏；2)在暴发性肝功衰竭患者，所有氨基酸除侧链氨基酸外都升高，侧链氨基酸可完全正常或轻微下降。某些暴发性肝功衰竭的动物模型中，侧链氨基酸轻微上升，但比芳香族氨基酸的上升程度小得多。这种情况血浆氨基酸的来源主要是坏死的肝脏。

给门一腔静脉分流的狗以及失代偿性肝脏病患者，输入一种葡萄糖/氨基酸合剂，侧链氨基酸的比例高，芳香族氨基酸比例低，即使给予的氨基酸只用到120克/24小时，就迅速使其分解代谢逆转，并促使苏醒。因此，类似公式的合成氨基酸配餐，可以使慢性肝病或分流后的脑病患者很好耐受。反之，暴发性肝功衰竭时昏迷及其血浆氨基酸异常类型并不按照单独输液治疗而得以矫正，必须配合某种类型的人工肝支持系统（见后）。

英国伦敦皇家免费医院的 Marsha Morgan 医生评论了伴有脑病的肝硬化患者血浆氨基酸浓度的类型，通常与 Fischer 报告的慢性肝病伴脑病的患者相似。

瑞士 Benne 大学临床药理学科的 Rudolf Preisig 医生提出了氨基酸对胆道运输和淤胆作用的新的观察⁽³⁶⁻⁴⁰⁾。有关氨基酸胆道排泄的资料很少。在麻醉的大白鼠去测定胆汁与

血清所含氨基酸的浓度比例。这种比例对硷性氨基酸稳定地 <1.0 ，对酸性氨基酸则 >1.0 ，（谷氨酸盐以及天门冬氨酸盐分别为3.2及5.7），对所有中性氨基酸、除丙氨酸外，也都 >1.0 。由于胆道含半胱氨酸浓度远远高于血清含量，它在胆道的运输必定区别于肾和肠道内者，在肾和肠道内，它有与赖氨酸、精氨酸及鸟氨酸共有的转运机制。

当原位 (*in situ*) 灌流的大白鼠肝脏用 ^{14}C —蛋氨酸或 ^{14}C —环化亮氨酸(^{14}C -Cyclolucine, 一种不被代谢的氨基酸)输入, 可计算出最大的转输率 (transport maxima, T_m) 为 38.6 ± 6 (S.D.), 以及 $33.5 \pm 5 \mu\text{m}/\text{min.}/\text{每克肝脏}$ 。这些数值与BSP的 T_m 相似, 但仅有半磺胆酸 T_m 的15—20%。胆盐输入增强氨基酸的 T_m 达三倍之多。

当输入氨基酸期间, 在胆汁流量进行性降低之后或胆盐的非从属成份 (independent fraction)¹⁷ 几乎都消除之后, 即会出现最大胆汁内氨基酸浓度。在输入氨基酸浓度和所造成的胆汁流量之间呈反比关系。这些现象在完整的大白鼠身上可以复制出来。因此, 氨基酸引起的胆汁淤积症在临床上可能伴有某些氨基酸在血浆中的浓度明显升高。这种胆汁淤积综合征可发生于儿童静注水解旦白或氨基酸混合物之后, 就是一个例证。在暴发性肝功衰竭时这种现象可能抑制残留的仍有功能的组织将各种毒性物质排出, 因而导致损害的持续发生。

南非联邦开普顿大学内科的Stuart J. Saunders 医生随后论述了氨基酸对新生肝细胞的形成及其功能恢复的影响⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾。鉴于肝衰时升高的血浆氨基酸浓度, 以及在此种情况下采用氨基酸输入作为治疗手段的建议, 当大白鼠部份

肝切除术后采用氨基酸输入对肝功能（白蛋白合成）和肝再生（ ^{14}C —胸腺嘧啶掺入DNA内）的影响进行了研究。手术后，不论是11种主要氨基酸的混合物，单用侧链氨基酸或者是侧链氨基酸的酮族混合物，当用 ^{14}C 碳酸盐技术在体内测定时，发现都可使肝脏的白蛋白合成有显著增加。反之，这11种主要氨基酸的混合物可显著地抑制前体（Precursor）向DNA内掺入。因此，在肝迅速再生的情况下应用氨基酸可能刺激输出蛋白质（export protein）的合成，但也可抑制肝细胞再生的能力。

Stuart J. Saunders医生讨论的另一个题目是把Ligandin血症（Ligandin 见译注）作为肝细胞坏死的一种指征⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾。Ligandin 约占肝胞浆蛋白（hepatic cytosol protein）的5%因此，当肝细胞坏死期间可以发现其有相当的量释放入血循环。应用一种新的放射免疫测定，当给大白鼠 CCl_4 灌胃之后三小时，血浆Ligandin浓度上升到正常的12倍，24小时则上升到370倍。但SGOT在三小时仅上升到正常的1.3倍，24小时才达140倍。对大白鼠进行急性胆管结扎后12小时，可使Ligandin增加到正常的3.5倍，经过24小时后则恢复到正常值，而SGOT在这两个测定时间仍大约升高到正常的7倍。静脉注射的Ligandin迅速从血浆被清除，其部份清除率（fractional removal rates）为0.7—5.3/小时。因此，Ligandin的大量释放和迅速清除，使得Ligandin血症的测定成为观察肝细胞坏死的进展的一种颇有价值的检查方法。

（译者注：Ligandin暂译为“细胞内白蛋白”或“胞质蛋白配体结合蛋白”，即过去认为的肝细胞内作为胆红素载

体的Y蛋白。目前通过许多试验有力地提出在肝细胞质膜存在某种使胆红素在血管与细胞分隔之间作双向流动的、以载体为中介的转运机制。但关于这种载体机制的本质目前尚不清楚。并且仍未能证实有关 Ligandin 直接参与这种转运过程。本文似认为其为载体。)

美国退役军人管理局医院的Hyman J. Zimmerman 医生强调指出血清酶活性在暴发性肝功衰竭的鉴别诊断方面的重要性⁽⁴³⁻⁵⁴⁾。临床上的暴发性肝功衰竭主要伴有三种不同的组织学表现：急性大片坏死（病毒性或中毒性肝炎），急性脂肪性变（妊娠期脂肪性变，静注大剂量四环素后急性中毒性脂肪性变，Reye's综合征）以及脂肪性变坏死（steatonecrosis如酒精性肝炎，alcoholic hepatitis）。某些基本的血清生化试验对基础病变的诊断可能提供有用的线索。尤其是由于脂肪性变坏死而造成的肝功衰竭，与其它两种病变比较引起的SGOT（ $<300\text{K}-\text{A}$ 单位）和SGPT（常常正常，几乎稳定在 $<100\text{K}-\text{A}$ 单位）的升高，远远多见为轻度的。然而，在急性大片肝坏死伴有肝功衰竭时，SGOT和SGPT的升高，在某一时期，常在 $1000-4000\text{K}-\text{A}$ 单位的范围之内，而急性脂肪性变时，这些酶活性的升高倾向于稍少一些（ $300-2000\text{K}-\text{A}$ 单位）。急性脂肪性变时黄疸一般缺如或轻微，但急性肝坏死伴肝功衰竭时，如果病人能存活数天则黄疸可很深。再者，在Reye's综合征引起的急性脂肪性变时，可能因为肌肉或心肌损伤而有继发性CPK（肌酸磷酸激酶 creatine phosphokinase）的数值升高。现尚没有资料提示检测肝脏线粒体酶类在血清中的活性，如戊二酸酯脱氢酶

(glutarate dehydrogenase) 或 GOT 的线粒体部份，在诊断 Reye's 综合征时是有价值的。

瑞典 Erik's 医院的 Peter Fürst 医生讨论了肝功衰竭时细胞内代谢产物的测定⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾。当严重病人处于肝功衰竭时，其基本的代谢功能如能量的产生、氨基酸的代谢和通过细胞膜的运输都可能受到损害。这些细胞内过程可以通过皮肤穿刺活检肌肉组织的研究而加以判断。以前的关于细胞内 PH、电解质、环式核苷酸 (cyclic nucleotides)，氨基酸及能量代谢的研究，曾在尿毒症和许多其它分解代谢性疾患中进行过。经常见到的异常表现模式显然是特殊的分解代谢疾患所特有。例如尿毒症时细胞内游离氨基酸的类型即不同于手术后或饥饿的患者所见到的。肝功衰竭患者的初步观察，所见到的细胞内氨基酸类型的改变也不同于 Fisher 所报告的在血浆中的改变。肝功衰竭患者也呈现肌肉 ATP 和潜在势能负荷 (energy charge potential) 均较低的现象，这一特点更是分解代谢疾患及“病态细胞 (sick cells)”的一般共同特征。这些初步观察提示细胞内代谢异常不同于单纯在血浆中所观察到的改变，因而，更广泛地研究暴发性肝功衰竭时细胞内代谢，可能会对本病的各个方面提供重要的见解。

上述发言者继续报告的题目是异常代谢物在生物学体液内的筛检：从尿毒症研究所获得的启示⁽⁶⁸⁻⁶⁹⁾。在尿毒症和暴发性肝功衰竭患者的血液中积存了很多种物质。要对一种化合物做出有毒性的结论，应该有某些标准。这些标准包括：1. 结构方面能证明为同一物质，2. 在生物学体液中有对其定量测定的方法；3. 这种物质在尿毒症或暴发性肝功衰竭

患者血浆中的浓度高于作为对照的其它患者；4. 浓度升高与临床特有症状轻重之间相关；5. 用临床上那种浓度能够在动物或在体外系统复制出其毒性作用。作为尿毒症透析疗法的广泛性经验，可以把设想的尿毒症毒素分类为：“小分子量的” ($MW < 500$ ，对一般习用的透析膜为高度可透析性的)；

“中分子量的” ($MW 500-5000$ ，比较不太容易透过习用的透析膜，但能通过特殊的、多孔的膜而被清除)；“大分子量的” ($MW > 5000$ ，实际上是透析不过的)。类似的分类在暴发性肝功衰竭也可能是有用的。

对于上述疾患，大多数毒理学研究都集中在一种单一的化合物上（即尿毒症时的尿素、肌酐，暴发性肝功衰竭时的氨）。近来，对筛检生物学体液的技术已有发展，如尿毒症性血浆用联合性离子交换色素层析，溶媒提取法 (solvent extraction)，离子对提取法 (ion pair extraction)，超滤法 (ultra filtration)，凝胶过滤 (gel filtration) 等。单一化合物或一组化合物的分离、浓缩和制定结构，可能仅需要很少一点或为数极多的步骤，如为进行气体色素层析 (gas chromatography) 而合成衍生物或用偶联的 (coupled) 计算机控制的群体分光计检测法 (Computerized mass spectrometry)。向这种方向的进展已证明在尿毒症患者中有许多潜在性毒素，并且在暴发性肝功衰竭时也可能同样如此。最近确定其毒性还有待在动物或体外实验上显示出那些毒性作用。应用这些技术已证明在尿毒症时特异性的“中分子物质”，包括有甘氨酸、谷氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸和组氨酸等等的~~一种~~肽链（定名为7C峰）其在尿毒症患者血浆中的浓度为 $7\mu\text{g/ml}$ 以上，正常人血浆中则缺

如。当前所进行的研究在于探索这种物质的浓度与临床表现之间的关系，进而在体外进行研究以确定其潜在的毒性（例如这种化合物显著地抑制向母细胞转化（blast transformation），这可能与尿毒症患者免疫反应的损害有关。然而，这种复杂的系统性的筛检步骤手续，还未应用于暴发性肝功衰竭，为了探索迄今尚未被怀疑的毒性物质，并且需要人工肝支持装置才能清除的这类物质，采用这些方法进行检测可能证明是有价值的。

暴发性肝功衰竭时的大脑

本组专题会议由美国加州大学医学院的 Robert Fishman 医生主持。由英国伦敦 Middlesex 医院的 Nigel Stanley 医生作了关于暴发性肝功衰竭时通气量、脑循环及脑新陈代谢对于血液气体状态的敏感性的发言⁽⁶⁰⁻⁶²⁾。他强调指出暴发性肝功衰竭时常伴有严重的缺氧及低碳酸血症（hypoxapnia），并且伴有脑血流（CBF）和脑氧代谢率（CMRO₂）的降低。给因 CCl₄ 引起急性肝坏死的山羊吸入低氧或高浓度 CO₂ 的混合气体，从而引起通气量、脑血流和脑氧代谢率的改变，因此，测定这些改变可以对血液气体异常的影响进行研究。当肝功衰竭时，山羊呈低碳酸血症，它们的 CBF 下降 30%，脑氧代谢率下降 22%。尤其显著的是通气量和 CBF 对 CO₂ 的反应下降。给吸入 CO₂ 来纠正它们的低碳酸血症时，可引起 CMRO₂ 的进一步降低。通气量对短暂低氧血症的反应是增加 61%，提示外周化学感受器的敏感性增高。然而，对于长期的低氧血症，并不能使通气量的增加继续维持，这与呼吸中枢的低血氧性抑制是符合的。脑血流量对低氧血症的

反应是降低61%。当动脉和脑静脉氧张力远远高于它们通常的危险阈值，以致在健康状态也能产生低氧血症性脑氧代谢率的抑制时，就会出现脑氧代谢率的进一步降低。这些发现提示在暴发性肝功衰竭时，通常的低碳酸血症可能是有益的。再者，也可能还有稳定机制(homeostatic mechanism)的损害，包括对通气量和脑循环两者的调节，正常时这些都可缓冲脑组织以抵消动脉气体张力的改变。

有关脑脊液内 α -酮戊二酸单酰胺(alpha-Ketoglutaramate)的现代状况：美国纽约医院和 Cornell 内科中心的 Fred Plum 医生讨论了人类 $^{15}\text{NH}_3$ 的代谢动力学⁽⁶⁴⁻⁶⁵⁾。1974年，Vergara 等描述了这种过去尚未被认识的化合物，即在对照者和肝脏病患者的脑脊液内存在的 α -酮戊二酸单酰胺(α -KGM)。在脑脊液中 α -KGM浓度的升高与肝性脑病的关系比氨或谷氨酰胺(glutamine)浓度的升高更为密切。然而对 α -KGM的作用所进行的生理学和生物化学研究指出，这种化合物既不改变大脑皮层突触活性(synaptic activity)，也不损害大脑组织切片的新陈代谢。因此， α -KGM是脑氨代谢的一种无毒性的付产物，而不象是肝性脑病的致病性因素。在Reye's综合征时， α -KGM的浓度并不升高。在 Sloan-Kettering 纪念癌症中心的生物物理学实验室的协作之下，游离的(Carrier-free) $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ 已被合成，静脉注入可以示踪的剂量与5例正常人及15例肝脏病患者后，他们的动脉氨 $[\text{NH}_3]$ 范围为52—264 μm 。氨从血液中以很快的速度被清除， $^{15}\text{NH}_3$ 可自由地进入脑、肝及肌肉，并且当动脉 NH_3 的特异性活性下降至零后，器官内仍可保留最大的活性，提示 $^{15}\text{NH}_3$ 或是已经进入一个巨大的池库(pool)，或

是被代谢作用而留在组织中。头部的闪烁描记图 (Scintigraph) 显示, NH_3 与动脉浓度成比例地进入脑部, 并在灰质内浓度尤其较高。根据简单的假设, 可以估计脑部大约摄取了动脉血氨的50%。体内定量扫描则显示脑含有观察得到的 ^{15}N 总活性的 $7.4 \pm 0.3\%$, 横纹肌占50%, 肝占3—24%, 根据其投影面积而变动。正常时脑、肝及肌肉对 NH_3 的摄取和代谢, 当高氨血症时脑内氨含量增加。在恶病质时肌肉消瘦和门—腔静脉分流后含 NH_3 血液转移到肝脏, 这两种情况都要求脑对氨的解毒作用有所增加。

美国纽约医院—Cornell内科中心的Thomas E. Duffy医生谈到了氨中毒时的神经化学改变⁽⁶⁸⁾。人类慢性肝性脑病伴有高氨血症, 但是动物的急性氨中毒并不能复制出这种脑病的临床表现和神经病理学改变。将大白鼠制备成端侧 (end-to-side) 吻合的门—腔静脉分流, 以产生慢性高氨血症。术后8周, 假装做了手术的对照者以及门—腔分流手术的大白鼠都给与5mmol/kg的醋酸氨 (ammonium acetate), 以模仿肝脏病患者合并有氨中毒的状态。门—腔静脉分流的大白鼠, 在十分钟内的 NH_3 负荷造成昏睡, 30分钟时导致持续2—5小时的昏迷; 对照大白鼠仅只变得轻度迟钝, 并在30分钟后恢复。在门—腔静脉分流经 NH_3 处理的大白鼠, 脑电图表现出双侧慢波和三相 (Triphasic) 波。在轻度麻醉的瘫痪动物, NH_3 负荷引起脑部碳水化合物、氨基酸和能量代谢的障碍, 这些障碍与功能性改变在时间上相一致。当昏迷前期 (10分钟时), 多数糖酵解的中间产物增加, 乳酸盐/丙酮酸比值也增加。即使丙酮酸上升两倍, 枸橼酸盐仍下降, 提示丙酮酸转变为枸橼酸盐已受到损害。推想的神经传导介

质，如谷氨酸盐及天门冬氨酸盐，在昏迷前期已下降，但脑能量平衡仍属正常。当进入昏迷（60分钟）时，ATP在脑各个部位都下降。这个结果指出，慢性反复性氨中毒时的脑功能障碍不是由于原发性能量衰竭。而 NH_3 引起的谷氨酸和天门冬氨酸的缺乏、胞浆线粒体氢离子转输的抑制倒很象是主要的神经化学损害。

南非开普顿大学的Julien F. Biebuyck医生强调提出肝昏迷时血浆和脑部氨基酸与假定的神经介质改变之间相互关联的主张⁽⁶⁷⁻⁷¹⁾。肝昏迷时神经化学改变的研究，是在Long-Evans株雄性大白鼠先行门—腔静脉分流之后，再行肝动脉结扎而造成的动物模型中，用脑快速取样再冰冻的技术进行。可能影响结果的生理学参数如体温和血液气体状况等，都很好地先加以控制。本实验在于研究脑部氨基酸及其它假定的神经介质的变化和某些可变数包括氨基酸、葡萄糖及胰岛素在血浆中的浓度之间的相互关系。在肝昏迷时，虽然侧链氨基酸（缬、亮及异亮），蛋氨酸，酪氨酸及苯丙氨酸在血浆中的浓度增加以及血浆胰岛素增加，血浆游离色氨酸及脑中色氨酸仍是显著地升高的。这些改变伴随着脑中的氨、谷氨酰胺、酪氨酸及苯丙氨酸的升高，以及脑中谷氨酸盐的降低。至于脑中环磷酸腺苷（cAMP）和 γ -氨基丁酸（ γ -aminobutyric acid, GABA）浓度则未变。又发现血浆游离色氨酸及侧链氨基酸浓度只是在肝动脉结扎后才增加，而血浆蛋氨酸、酪氨酸及苯丙氨酸在仅作门—腔静脉分流后就已开始增加。当在门—腔分流时即开始静脉输入特殊的氨基酸合剂（Fo80, McGraw），在肝动脉结扎之后，脑中谷氨酰胺浓度则仍在正常范围（平均 $7.1\mu\text{mol/g. w. w.}$ ）。