维普资讯 http://www.cqvip.com

色氨酸代谢异常与肝性脑病的关系

第二医院 易世林 综述 徐葆元 审校

色氨酸系人体的一种必需氨基酸，为维持细胞内核蛋白体的功能及作为烟酸、5-羟色胺的前体在生理上具有重要的意义[1]。临床及动物试验表示：血清色氨酸浓度和脑组织中吲哚胺浓度相平行，而5-羟色胺是一种神经递质，对中枢神经有兴奋和抑制两种作用，其代谢紊乱是某些精神病及肝性脑病的原因之一[2]。血清色氨酸浓度取决于色氨酸的摄取量和肝脏内色氨酸2、3-双加氧酶的活性。因此，肝脏损害时可发生色氨酸代谢紊乱，从而引起各种神经、精神症状。

一、色氨酸在体内的正常代谢

在人体内，95%以上的色氨酸由肝细胞内的色氨酸2、3-双加氧酶作用转化为甲酰犬尿氨酸，然后参与犬尿氨酸的代谢。据认为酒精可导致色氨酸2、3-双加氧酶活性的增高[3]。色氨酸在体内通过一系列的代谢，生成吲哚胺，即进入脑组织中的色氨酸，在脑干等部位经神经细胞内的色氨酸5-单氧酶作用，生成5-羟色氨酸，脱羧后生成5-羟色胺。5-羟色胺经单胺氧化酶和醛脱氢酶的作用而生成5-羟吲哚乙酸，最后从尿中排出。

二、肝脏疾病时色氨酸代谢的障碍

许多学者对各种肝脏疾病时血清色氨酸的改变已作了大量的探讨，发现重症肝炎、慢活肝、肝硬化、原发性肝癌及阻塞性黄疸时，血清游离色氨酸及游/总色氨酸比值多见明显增高，并与肝病的严重程度相平行[4-6]。血清总色氨酸浓度在暴发性肝炎时多见增高，肝硬化时大多在正常范围内，部分呈明显低值。血清游离色氨酸浓度与肝昏迷的程度及演变的关系密切，而在慢性肝性脑病时，血清游离色氨酸与肝性脑病的关系比血氨更为密切[7-10]。肝昏迷患者脑脊液色氨酸浓度也明显增高[11]。暴发性肝炎患者脑中色氨酸、5-羟色胺、5-羟吲哚乙酸含量均明显升高。在实验性肝昏迷动物模型，脑中色氨酸的增加常伴有5-羟色胺及5-羟吲哚乙酸的增加，并且脑脊液色氨酸浓度与5-羟吲哚乙酸浓度呈明显的线性关系，而脑中色氨酸、5-羟色氨、5-羟吲哚乙酸浓度的升高程度与昏迷程度相关[12]。实验研究表明：L-色氨酸的摄入对正常人、肝病患者、Eck瘘狗及同时灌注苯丙氨酸的正常狗都是一个致昏迷因子，并且Eck瘘狗昏迷时，血、脑5-羟吲哚化合物浓度增高[13]。对空腹血游离色氨酸变化不显著、程度较轻的肝病患者，可利用色氨酸耐量试验检出[14-15]。以上均表明体内色氨酸代谢的异常与肝病及肝性脑病有着密切的关系。

三、肝脏疾病时血清色氨酸增高的原因

肝功能损害时，色氨酸在肝脏中的主要

维普资讯 http://www.cqvip.com

代谢受阻，遂引起血清色氨酸浓度增高。由于血清白蛋白合成减少，结合型血清色氨酸减少，导致血清游离色氨酸浓度增高。肝功能损害时，血清游离脂肪酸及胆红素增高，通过与色氨酸竞争白蛋白的结合位点，促使血清游离色氨酸浓度增高[2,4,8]。重症肝炎时，坏死的肝实质细胞本身释放色氨酸，使血清色氨酸浓度增高[6]。

肝硬化时血清总色氨酸浓度大多正常，部分呈明显低值的原因可能是患者色氨酸摄入量较低之故、或者是增高的游离色氨酸易被体细胞摄取，致体内色氨酸总量反呈正常水平或略偏低。在酒精性肝硬化，酒精可导致色氨酸2、3-双加氧酶活性增高，增强色氨酸在肝脏内的分解代谢[3]。

四、色氨酸代谢异常与肝性脑病相互关系的机制

色氨酸易通过血脑屏障，其脑脊液内浓度常与血清中浓度相平行，尤其与血清游离色氨酸浓度密切相关[2,8,11,13,16,17]。因此，在严重肝病及肝昏迷时，由于血清游离色氨酸浓度的增高，从而导致脑内色氨酸含量的增高。

色氨酸在中枢神经系统积聚的另一机制是靠血脑屏障对中性氨基酸转运系统活力的增强来实现的。James首先证实脑中色氨酸含量增高的程度大于血清游离色氨酸浓度增高的程度[18]。门-体分流术后鼠脑对中性氨基酸摄取能力的增高也被假设性地归咎于中枢神经系统内谷氨酰胺的并行积聚。加之，血清色氨酸在通过血脑屏障时与其他中性氨基酸存在着竞争性抑制。肝硬化和肝昏迷患者又多显示血清支链氨基酸的减少和芳香族氨基酸的增多[7,19]。而苯丙氨酸、酪氨酸通过血脑屏障与色氨酸的竞争能力不如支链氨基酸，因而增高的苯丙氨酸、酪氨酸并不能抵消因支链氨基酸减少所致的色氨酸向脑中转运的增多。这一竞争性减少，遂导致色氨酸向脑中转运的增多。

色氨酸羟化酶是脑中5-羟色胺合成过程中的限速酶，此酶的km值远大于脑中色氨酸浓度，正常时此酶未被基质饱和[20]。在各种严重肝病时，由于血清色氨酸，尤其是游离色氨酸浓度的升高，以及血清支链氨基酸浓度的降低，使脑内色氨酸浓度增高，导致脑内色氨酸代谢亢进，脑内5-羟色胺、5-羟吲哚乙酸等代谢产物相应增多。5-羟色胺为胺类抑制性神经递质，它对人和动物的意识、行为、睡眠和体温调节都有重要的影响[2,20]。5-羟吲哚乙酸的作用尚未完全明了，但多认为是一种假性神经递质．这些吲哚胺类代谢产物对于神经细胞的毒性作用和对神经末梢递质传递过程的影响，可使患者产生各种神经精神症状、意识改变以至昏迷。但Cascino等从肝昏迷患者的静脉血浆氨基酸图型中，发现在统计学上与肝昏迷的程度和演变相关的唯一氨基酸是游离色氨酸，并发现游离色氨酸/芳香氨基酸-甲硫氨酸-支链氨基酸以及游离色氨酸/支链氨基酸的克分子浓度比值与神志障碍的程度密切相关[7]。从而认为游离色氨酸可能在肝昏迷的发病原因中起着关键性作用。这就是目前所认识的色氨酸代谢异常与肝性脑病的关系。

五、对色氨酸代谢异常与肝性脑病相互关系的评价

综上所述，色氨酸代谢异常与肝性脑病的相互关系确有一定的理论和实践价值。但由于肝性脑病并非单因素所致，所以不能认为色氨酸代谢异常就是引起肝性病的唯一原因。事实上，还有一些情况不能圆满地用色氨酸代谢异常来解释。例如，肝硬化患者脑脊液色氨酸浓度的增高与血清游离色氨酸或总色氨酸浓度无关，这一现象可能是由于脑内色氨酸含量不仅取决于血清游离色氨酸这

维普资讯 http://www.cqvip.com

一因素，还有赖于通过血脑屏障时色氨酸与支链氨基酸的竞争。血清支链氨基酸的减少，促进了色氨酸向脑中的转运。对个别肝昏迷患者进行动态观察的结果，亦发现患者意识的改善与血清游离色氨酸、脑脊液色氨酸及5-羟吲哚乙酸的变化不呈平行。对门-体分流术后鼠脑进行研究结果，发现5-羟色胺仅少量增加[8]。鉴于5-羟色胺的代谢几乎完全通过5-羟吲哚乙酸这一途径，因此，从理论上讲，用丙磺舒阻断5-羟吲哚乙酸的转运能较好地反映5-羟色胺的代谢速度[20]。但是，肝硬化并发肝性脑病患者给予丙磺舒后，脑5-羟色胺的代谢并未有所变化。从而推测高浓度的色氨酸可能抑制色氨酸羟化酶的活性[8]。Neckers也提出色氨酸和色氨酸羟化酶之间的反比关系[21]。据此推测给予人和动物大剂量色氨酸后所诱发的神经功能失调可能还有其他未知的机理，而不是5-羟色胺代谢的亢进[8]。作者的研究也证实血清5-羟色胺浓度在肝性脑病患者增高并不显著，而血清5-羟吲哚乙酸却显著增高。所以，有关色氨酸代谢异常与肝性脑病的关系尚需作进一步的研究与阐明。

参考文献

[1] 平山千里等. 日本临床 1982; 40:57

[2] Ono J, et al. Gastroenterology 1978; 74:196

[3] Badawy AA-B, et al. Biochem J 1976; 160:315

[4] Yoshida K, et al. Clin chim Acta 1980; 101:235

[5] Zoli M, et al. Scand J Gastroenterol 1981; 16:689

[6] Fisher JE, et al. Dig Dis Sci 1982; 27:97

[7] Cascino A, et al. Am J Dig Dis 1978; 23:591

[8] Salerno F, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver failure. plenum Press 1984; 95

[9] 胡放,等.中华消化杂志 1982; 2:141

[10] 胡放,等.中华消化杂志 1984; 4:69

[11] Hutson DG, et al. Gastroenterology 1976; 71(A16):912

[12] 王贤辅,等.四川医学 1982; 3:333

[13] Rossi-Fanelli F, et al. Gastroenterology 1982; 83:664

[14] 胡放,等.临床肝胆病杂志 1986; 2:34

[15] 朱舜时,等.中华消化杂志 1986; 6:7

[16] Cascino A, et al. Dig Dis Sci 1982; 27:828

[17] Hawkins RA, et al. Lancet 1981, 2: 803

[18] James Jh, et al. Lancet 1979; 2:772

[19] 张贤康,等.中华消化杂志 1981; 1:92

[20] 韩济生,等.中枢神经介质概论 科学出版社 1977

[21] Neckers LM, et al. J Pharmacol Exp Ther 1977; 201:116

简讯

新书重印预订

由重庆医科大学卫生统计教研室周燕荣副教授、王润华、王昌龄讲师编著的《医学检验统计学》内容全面，文字叙述深入浅，是医学院校检验系师生的必备教材，又是医学检验师与广大医学科研工作者，临床医师的工具书与参考书。本书以数理统计理论作指导，从医学检验实际工作出发，并着重论述了医学检验工作中的实验误差分析，数据转换、临床参考值与实验室质量控制等统计方法，新的统计和进展。书后并附习题集，以供读者练习思考。

原书于1987年2月由科学文献出版社重庆分社出版，现已脱销，为满足广大读者的需要，已再版重印，定于1990年元月底出书，定价4.90元。订阅处：重庆医科大学卫生统计教研室。联系人：钟晓妮。

（学报室供稿）