

吴锐,丁珺,程翹,等. 星形胶质细胞参与肝性脑病发病机制的研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(3): 110–115.
Wu R, Ding J, Cheng C, et al. Astrocytes play a major role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(3): 110–115.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.03.014

星形胶质细胞参与肝性脑病发病机制的研究

吴 锐¹, 丁 珺¹, 程 翹^{1*}, 喻 田²

(1. 遵义医科大学附属医院麻醉科, 贵州 遵义 563000;
2. 遵义医科大学麻醉与器官保护基础研究省级重点实验室, 贵州 遵义 563000)

【摘要】 肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE) 发病机制复杂。近年来越来越多的研究发现 HE 的发生发展伴随着星形胶质细胞的形态及功能改变, 而且作用于星形胶质细胞的药物可有效缓解 HE, 因此星形胶质细胞可能是 HE 的一个潜在治疗靶点。本文主要对星形胶质细胞参与肝性脑病发病机制的研究进展加以简要综述, 为治疗 HE 提供新思路。

【关键词】 肝性脑病; 星形胶质细胞; 氨; 谷氨酰胺; 能量代谢; 衰老; 自噬

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 03-0110-06

Astrocytes play a major role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy

WU Rui¹, DING Jun¹, CHENG Chi^{1*}, YU Tian²

(1. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China.

2. Guizhou Key Laboratory of Anesthesia and Organ Protection, Zunyi Medical University, Zunyi 563000)

【Abstract】 Hepatic encephalopathy (HE) is a neuropsychiatric syndrome that frequently occurs in the course of acute or chronic liver diseases or an abnormal portal shunt. Astrocytes play a critical role in the pathogenesis of HE. In recent years, HE has been found to be accompanied by morphological and functional changes of astrocytes and HE is effectively alleviated by drugs that act on astrocytes. Therefore, astrocytes may be a potential therapeutic target for HE. This article reviews the role of astrocytes in HE to provide new clinical ideas for treatment.

【Keywords】 hepatic encephalopathy; astrocyte; ammonia; glutamine; energy metabolism; senescence; autophagy

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE) 是急、慢性严重肝功能损害或门体分流异常导致的机体代谢紊乱综合征, 主要表现为不同程度的神经功能受损。目前认为氨中毒是 HE 最主要的致病因素之一。正常情况下, 来自胃肠道的含氮代谢产物经肠道菌群分解产生氨, 然后汇入门静脉入肝, 肝将氨解毒成尿素后通过尿素循环经肾排出体外。肝功

能不全时, 高浓度氨以非离子形式 (NH_3) 透过脂膜穿越血脑屏障影响神经功能, 进而出现 HE^[1]。在中枢神经系统中, 星形胶质细胞参与多种生理学功能, 是大脑中氨解毒的重要场所, 参与调节中枢微环境, 因此深入研究星形胶质细胞参与 HE 的发病机制具有重要意义。本文主要对星形胶质细胞参与肝性脑病发病机制研究进展作一综述。

【基金项目】 国家自然科学基金 (82060128); 贵州省高层次人才创新创业择优资助项目 (高层次人才择优资助合同 (2021) 06 号); 遵义市科学技术基金 (遵市科合 HZ (2021) 37 号); 遵义医科大学博士启动基金 (院字 (2022) 10 号)。

【作者简介】 吴锐 (1989—), 男, 硕士研究生, 研究方向: 麻醉学。E-mail: 172457746@qq.com

【通信作者】 程翹 (1980—), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 麻醉与器官保护。E-mail: chengchi001@163.com

1 星形胶质细胞的结构与功能

星形胶质细胞是中枢神经系统中神经胶质细胞的一种亚型,该细胞具有许多突起,伸展充填在神经元的胞体及其突起之间,为神经元提供了稳定的支持框架,同时也是血脑屏障物理结构的一部分。研究表明星形胶质细胞参与调节离子浓度、神经递质、能量代谢和神经元突触网络,维持大脑的动态平衡,而大脑动态失衡是大脑疾病的潜在原因^[2]。星形胶质细胞与神经退行性疾病的发生有着密切联系,帕金森时纹状体星形胶质细胞的缝隙连接耦合较少,内向 K^+ 电流减少;阿尔兹海默症时星形胶质细胞钙离子通道异常,功能减退影响 $A\beta$ 淀粉样蛋白清除等^[3-4]。近年来越来越多的研究发现 HE 的发生发展伴随着星形胶质细胞的形态及功能改变。例如 HE 时星形胶质细胞发生水肿样改变,其胞内的骨架蛋白胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 减少,削弱血脑屏障功能^[5-6],星形胶质细胞之间的缝隙连接增加,细胞间损伤信号传递增强^[7],星形胶质细胞所释放的相关细胞因子发生改变,影响其周围神经元突触的完整性等^[8]。研究表明作用于星形胶质细胞的药物可有效缓解 HE,因此星形胶质细胞可能是 HE 的一个潜在治疗靶点,见图 1。

2 星形胶质细胞与谷氨酰胺

近年来发现,HE 神经功能异常的主要原因之一是脑水肿,它的发生与星形胶质细胞水肿密切相关^[9]。在脑组织中,谷氨酰胺主要在星形胶质细胞合成,通过谷氨酰胺合成酶的作用,氨和谷氨酸反应,消耗三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 生成谷氨酰胺,从而缓解氨带来的中枢神经损害。但是过量的谷氨酰胺堆积于星形胶质细胞,将会增加细胞内渗透压,导致细胞水肿。近期 Braissant 等^[10]发现大鼠胆总管结扎 (bile duct ligation, BDL) 2~4 周就开始出现脑内谷氨酰胺增加,第 4 周可以观察到星形胶质细胞形态改变。溶质转运蛋白 (solute carriers, SLC) 超家族是细胞膜上重要的转运蛋白家族之一,主要介导各种溶质 (如葡萄糖、氨基酸和脂类) 的跨膜转运并维持细胞内环境稳定。溶质转运蛋白 38 (Slc38) 在星形胶质细胞中参与转运谷氨酰胺。高氨状态下,铵离子可以同谷氨酰胺竞争与 Slc38a3 和 Slc38a5 的结合,从而抑制星形胶质细胞

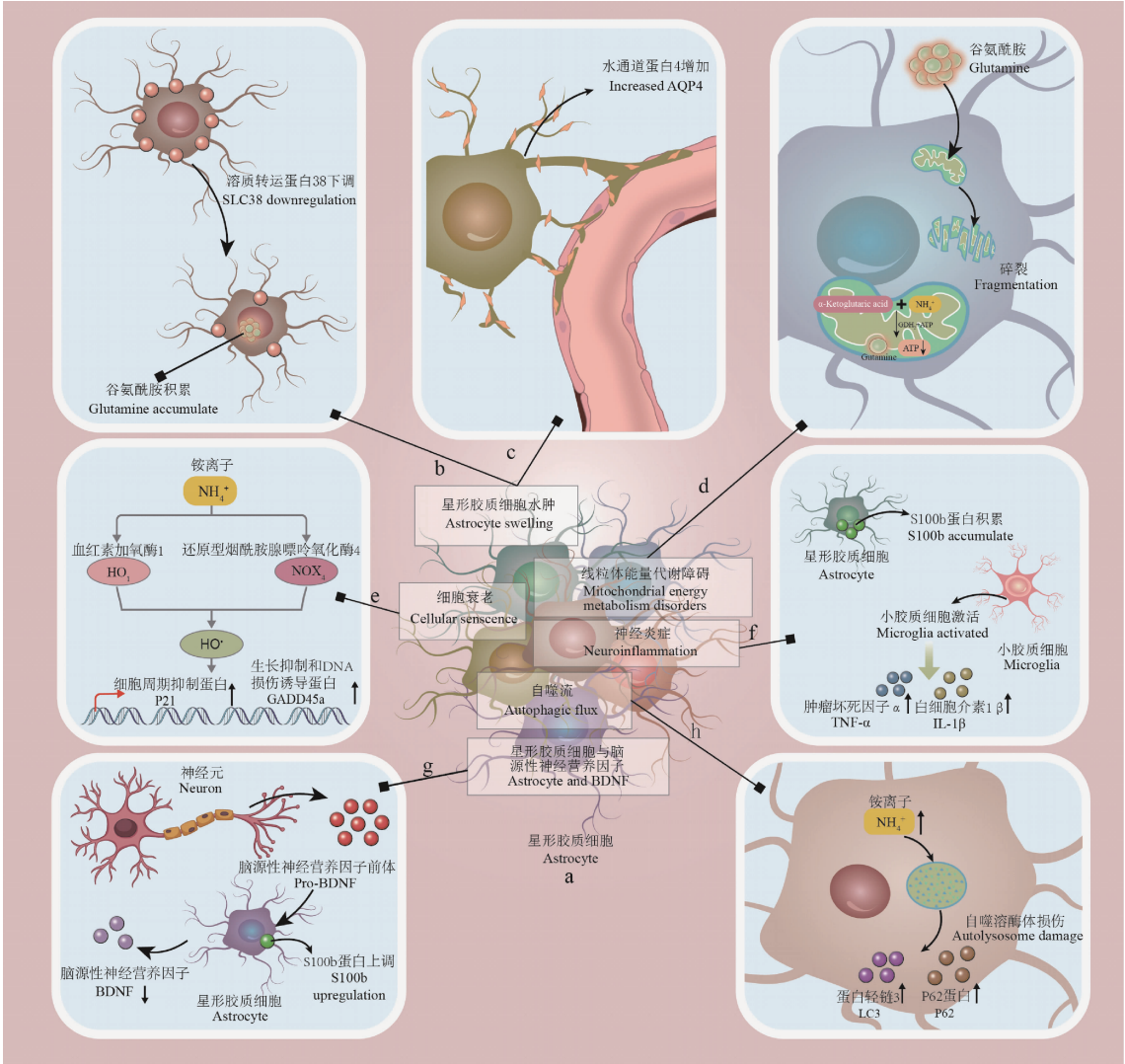
中谷氨酰胺的双向转运。Hamdani 等^[11]发现在氧化偶氮甲烷 (azoxymethane, AOM) 诱导的小鼠急性肝功能衰竭模型中,Slc38a3 蛋白表达明显降低,中枢和外周血氨水平升高。局部沉默正常小鼠额叶皮质 Slc38a3 基因,发现星形胶质细胞释放谷氨酰胺受抑制,并出现细胞水肿。以上这些研究说明了谷氨酰胺是调节渗透压并维持星形胶质细胞形态的重要因素,而溶质转运蛋白可能是调控星形胶质细胞水肿的一个靶点。

3 星形胶质细胞与水通道蛋白 4

在星形胶质细胞终足上存在水通道蛋白 4 (aquaporin 4, AQP4),星形胶质细胞通过该蛋白控制血脑屏障内外的水运输。Dhanda 等^[12]利用大鼠胆总管结扎建立 HE 模型发现,相较于正常组,BDL 大鼠血脑屏障功能受损,出现脑水肿和离子失衡,同时 AQP4 表达量在海马、纹状体和小脑明显升高。在小鼠急性 HE 模型中,AQP4 敲除可显著降低 HE 小鼠大脑含水量,同时改善小鼠神经功能^[13]。Hadjihambi 等^[14]采用 BDL 大鼠模型首次发现 HE 时胶质淋巴系统受损,其原因与特定脑区如嗅球、前额叶皮层的 AQP4 表达降低有关。从以上的结果可以看出 AQP4 在 HE 过程中发挥了重要作用,但是 AQP4 在 HE 中的相关功能研究尚缺乏临床数据支持。

4 星形胶质细胞与线粒体能量代谢障碍

在星形胶质细胞中,合成谷氨酰胺是清除氨的主要方式,然而其转运至线粒体内分解代谢可能损害线粒体功能,进一步导致星形胶质细胞失活^[15]。Norenberg 等^[16]利用细胞模型发现,谷氨酰胺 (4.5~7.0 mmol/L) 可促进星形胶质细胞自由基生成,而谷氨酰胺酶抑制剂 6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸可以完全阻断自由基的形成和线粒体的通透性变化,说明谷氨酰胺在线粒体内水解产生的高浓度氨是线粒体通透性改变的原因。线粒体碎片是线粒体功能障碍的早期标志之一,Drews 等^[17]发现 5 mmol/L NH_4Cl 处理大鼠原代星形胶质细胞 1~6 h 内可迅速诱导线粒体破碎,这主要是因为 NH_4^+ 在线粒体谷氨酸脱氢酶 2 (glutamate dehydrogenase 2, GDH2) 催化下将 α -酮戊二酸还原生成谷氨酸,这一过程可以快速抑制三羧酸循环,从而造成线粒体三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 生成不足,而下调



注:a:星形胶质细胞;b:溶质转运蛋白 38(Slc38)在星形胶质细胞中参与转运谷氨酰胺,Slc38 蛋白表达降低引起谷氨酰胺堆积产生细胞水肿;c:AQP4 调控星形胶质细胞内外水平平衡,AQP4 过表达诱发细胞水肿。AQP4:水通道蛋白 4;d:谷氨酰胺转运至线粒体内分解代谢损害线粒体功能, NH_4^+ 在线粒体谷氨酸脱氢酶 2 催化下将 α -酮戊二酸还原生成谷氨酸,损害线粒体的能量代谢。GDH2:线粒体谷氨酸脱氢酶 2;e:氨诱导星形胶质细胞相关氧化反应增强, HO_1 及 NOX_4 促进细胞衰老相关基因 P21 及 GADD45a 表达。 HO_1 :血红素加氧酶 1; NOX_4 :还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4;f:星形胶质细胞 S100B 蛋白表达增加促进细胞炎症因子释放,星形胶质细胞与小胶质细胞共同参与神经炎症的过程。g:氨导致星形胶质细胞毒性损害,星形胶质细胞加工合成 BDNF 的功能减弱。BDNF:脑源性生长因子;h:氨导致星形胶质细胞自噬流减弱,自噬溶酶体酶受损,LC3、P62 自噬相关蛋白表达增加。

图 1 星形胶质细胞参与 HE 的发病机制

Notes. a, Astrocyte. b, The downregulation of Slc38 protein impeded astroglial glutamine release, glutamine accumulation leads to cell swelling. c, A potential causal event in the evolution of astrocyte swelling is the water channel protein AQP4. AQP4 is increased in experimental models of HE and in ammonia-treated cultured astrocytes. AQP4, aquaporin protein 4. d, Under hyperammonemia GDH2 catalyzes the removal of ammonia by reductive amination of α -ketoglutarate and impairs energy metabolism in mitochondria. GDH2, glutamate dehydrogenase 2. e, Ammonia enhances the oxidative response of astrocytes, HO_1 and NOX_4 promote the expression of cellular senescence related genes P21 and GADD45a. HO_1 , heme oxygenase1, NOX_4 , nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4. f, The increased expression of S100B protein in astrocytes promotes the release of inflammatory cytokines. Astrocytes and microglia are involved in the process of neuroinflammation together. g, Ammonia caused toxic damage to astrocytes and weakened the function of processing and synthesizing BDNF. BDNF, Brain-derived neurotrophic factor. h, Ammonia induced decreased autophagic flux in astrocytes, impaired autolysosome, and increased expression of LC3 and P62 autophagy-related proteins.

Figure 1 Mechanisms of astrocytes in Hepatic encephalopathy

GDH2 基因,或者过表达沉默信息调节因子 4 (sirtuin 4, SIRT4) 来抑制线粒体 GDH2 活性,均可减轻 NH_4^+ 诱导的线粒体呼吸抑制。因此,HE 时星形胶质细胞的线粒体能量代谢障碍是星形胶质细胞功能减退的重要原因,通过改善线粒体的能量代谢有望成为治疗 HE 的一种手段。

5 星形胶质细胞衰老

星形胶质细胞是大脑中主要的胶质细胞类型,在突触的形成、成熟、稳定和消除中起着重要作用,星形胶质细胞的状态可以影响突触的信息处理,以及神经元之间的信号传递。Görg 等^[18]发现在肝硬化 HE 患者脑组织中衰老相关基因 mRNA 表达增加,并且细胞实验显示 NH_4Cl 可诱导星形胶质细胞氧化应激反应增强、与衰老相关的 β -半乳糖苷酶活性增加,同时细胞周期抑制基因 (GADD45a, p21 和细胞增殖抑制因子等) 表达增加,该研究说明了星形胶质细胞衰老参与了 HE。目前认为星形胶质细胞衰老的机制与血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HO1) 和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4, Nox4) 有关。抑制 HO1 和 Nox4 基因的表达可以有效减轻氨诱导的星形胶质细胞衰老^[19]。衰老的星形胶质细胞不但正常功能受损,还可能对神经元产生不利影响。Limbad 等^[20]共培养星形胶质细胞和神经元发现,衰老的星形胶质细胞回收清除谷氨酸的能力下降,谷氨酸堆积将会诱发神经元死亡。因此,星形胶质细胞衰老可以解释临床 HE 患者的症状在急性发作后可能不会完全消失的现象。

6 星形胶质细胞与神经炎症

神经炎症被认为是 HE 的致病因素之一,既往研究认为 HE 的神经炎症主要由小胶质细胞调控^[21],然而近期研究发现星形胶质细胞在中枢神经炎症中发挥着重要作用,并且与 HE 有着密切联系^[22]。高氨血症触发氧化应激和氧自由基过度产生,诱导神经炎症反应,加速激活小胶质细胞和星形胶质细胞,并放大神经炎症^[23]。Agusti 等^[24]研究发现,HE 运动功能障碍主要由小脑中神经炎症引起。小脑中炎症因子白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β) 主要在星形胶质细胞中产生,小胶质细胞和星形胶质细胞的激活共同促进肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和 IL- 1β 释放,进而影响神经元膜上 γ -氨基丁酸转运蛋白 1 (γ -

aminobutyric acid transporter 1, GAT1) 和 γ -氨基丁酸转运蛋白 3 (γ -aminobutyric acid 3, GAT3) 的表达,使神经元胞外 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 浓度增加, GABA 能神经传递紊乱,最终导致运动功能受损。最近一项研究发现 HE 大鼠星形胶质细胞中 S100B 蛋白的表达和自分泌均显著增加, S100B 通过 Toll 样受体 (toll-like receptors, TLR) 和晚期糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE) 发挥作用,刺激血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达,进一步促进 VEGF 受体和环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 相互作用,诱导核转录因子 (nuclear transcription factor- κB , NF- κB) 激活,最终导致星形胶质细胞发生炎症反应并影响神经元存活和生长^[25]。以上研究证实了星形胶质细胞直接参与 HE 神经炎症的病理过程。

7 星形胶质细胞与脑源性生长因子

脑源性神经生长因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 是由 119 个氨基酸残基组成的分泌型成熟多肽,为一种碱性蛋白质,主要是在中枢神经系统内表达,也可透过血脑屏障入血, BDNF 对谷氨酸能和 GABA 能突触的正常形成和功能成熟至关重要。现发现海马和大脑皮层中的 BDNF 对突触活动和长期电位增强有积极影响^[26-27]。近期一项临床研究结果显示,肝硬化患者血清 BDNF 比健康对照低两倍,且 HE 患者血清 BDNF 水平较健康对照组和单纯肝硬化组低^[28]。Dhanda 等^[29]发现,相较于正常组, BDL 大鼠的 BDNF mRNA 在皮质、海马和纹状体的表达显著下降,分别为 75.4%、88.3% 和 84%,而且 BDL 大鼠认知功能下降与 BDNF 及其上游转录因子环磷酸腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 表达降低相关,这些证据表明 BDNF 的改变参与 HE 病理过程。BDNF 主要由神经元产生,而星形胶质细胞也可以分泌这种神经营养因子, BDNF 可以以其前体形式分泌在细胞外空间被星形胶质细胞吸收,并循环回收加工为成熟形式。Galland 等^[30]利用豚鼠诱导大鼠高氨血症模型,发现模型组大鼠海马星形胶质细胞摄取谷氨酸减少, BDNF 含量降低,同样大鼠海马脑片和原代大鼠星形胶质细胞被 NH_4Cl 处理以后,星形胶质细胞 BDNF 的含量降低,星形胶质细胞 S100B 蛋白分泌增加,这说明海马很容易遭受氨的毒性,其原因可能与星形胶质细胞内 BDNF 减少有关。因此,我们

可以发现星形胶质细胞功能受损将减少 BDNF 分泌,这将进一步促进 HE 的发展。

8 星形胶质细胞与自噬

自噬是一种广泛存在于真核细胞中的生命现象,细胞在发育、老化过程中通过自噬可以有效地清除受损的细胞器,从而维持蛋白代谢平衡及细胞环境稳定,研究表明自噬与大量神经退行性疾病相关^[31],星形胶质细胞通过正常的自噬现象清除相关疾病蛋白来缓解疾病发展^[32]。HE 时,氨对星形胶质细胞的自噬流可能产生不同影响。低浓度氨($\approx 1 \text{ mmol/L}$)会促进星形胶质细胞的自噬流,这有助于受损细胞的自我修复,然而高浓度氨($3 \sim 5 \text{ mmol/L}$)将抑制自噬流,进一步影响细胞内氨基酸循环,导致受损星形胶质细胞修复能力下降^[33]。Lu 等^[34]利用基因组数据库分析发现自噬相关基因 *TGM2* 在肝硬化 HE 患者中表达上调,且自噬标记物 LC3 (microtubule-associated protein light chain 3, LC3) 增加。利用 5 mmol/L NH_4Cl 处理原代大鼠星形胶质细胞,发现自噬溶酶体受到损害,LC3 表达增加,提示自噬流明显受到抑制。P62 蛋白(sequestosome 1, P62)是一种重要自噬标记蛋白,自噬流的削弱将导致 P62 积累。Gelpi 等^[35]利用免疫组化病理染色发现所有 HE 患者星形胶质细胞呈 P62 阳性染色,而正常组则没有这种明显变化。以上研究说明自噬流减弱可能是 HE 时星形胶质细胞功能降低的又一重要原因。

9 星形胶质细胞与相关治疗药物

鉴于星形胶质细胞在 HE 病理过程中的重要作用,利用相关药物来改善星形胶质细胞的功能可能是治疗 HE 的一种潜在策略。牛磺酸是一种含硫氨基酸,具有清除活性氧的作用,提高线粒体 ATP 水平^[36],可以降低氨诱导的星形胶质细胞自噬溶酶体的损伤,减轻氨对星形胶质细胞的毒性^[34]。精氨酸加压素受体 1a (arginine vasopressin receptor 1a, AVPR1a) 表达于星形胶质细胞,可以调控 AQP4, Park 等^[37]利用该受体的抑制剂 OPC-21268 有效降低了 AQP4 的表达,减轻急性 HE 的神经损害。内源性硫化氢(H_2S)是一种气态介质和信号传递分子,在人类和哺乳动物的神经系统中有多种调控作用,它的外源性供体 NaHS 对于神经系统具有保护作用, Zhuge 等^[38]发现在 HE 的细胞模型中,采用 NaHS 治疗可以减少大鼠原代星形胶质细胞炎症因子 $\text{TNF-}\alpha$ 的释放,进而缓解神经元损伤。

10 总结与展望

星形胶质细胞参与 HE 发病的机制十分复杂,细胞水肿、能量代谢障碍、衰老、BDNF 的减少以及自噬功能障碍等均会导致星形胶质细胞功能异常,进而干扰正常神经网络功能,参与 HE 的发病过程。相关针对星形胶质细胞为靶点的药物实验已取得了一定的成果,这表明改善星形胶质细胞的功能对于 HE 的治疗可能是有益的。值得我们注意的是,目前关于星形胶质细胞功能方面的研究大部分局限于体外实验,我们需要注意到星形胶质细胞所在的回路或脑核团的特殊性,因为不同病理级别的 HE 其回路及脑核团发生的改变可能有所不同,这可能需要更为复杂的实验来阐明星形胶质细胞在不同大脑区域的具体改变情况。此外,HE 时星形胶质细胞与神经元之间的突触结构变化,小胶质细胞的激活与星形胶质细胞相互作用,星形胶质细胞产生神经元相关毒性产物等这些科学问题都需要深入探究。随着对星形胶质细胞参与神经网络信息传递以及神经网络微环境调控的具体机制不断深入,星形胶质细胞有望成为临床治疗和干预 HE 的新靶点。

参考文献:

- [1] Oja SS, Saransaari P, Korpi ER. Neurotoxicity of ammonia [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(3): 713-720.
- [2] Verkhatsky A, Zorec R, Parpura V. Stratification of astrocytes in healthy and diseased brain [J]. *Brain Pathol*, 2017, 27(5): 629-644.
- [3] Acosta C, Anderson HD, Anderson M. Astrocyte dysfunction in Alzheimer disease [J]. *J Neurosci Res*, 2017, 95(12): 2430-2447.
- [4] Booth H, Hirst WD, Wade-Martins R. The role of astrocyte dysfunction in Parkinson's disease pathogenesis [J]. *Trends Neurosci*, 2017, 40(6): 358-370.
- [5] Yang N, Liu H, Jiang Y, et al. Lactulose enhances neuroplasticity to improve cognitive function in early hepatic encephalopathy [J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(9): 1457-1462.
- [6] Thumbaru KK, Dhiman RK, Vasishta RK, et al. Expression of astrocytic genes coding for proteins implicated in neural excitation and brain edema is altered after acute liver failure [J]. *J Neurochem*, 2014, 128(5): 617-627.
- [7] Bobermin D, Arús BA, Leite MC, et al. Gap junction intercellular communication mediates ammonia-induced neurotoxicity [J]. *Neurotox Res*, 2016, 29(2): 314-324.
- [8] Jayakumar AR, Tong XY, Curtis KM, et al. Decreased astrocytic thrombospondin-1 secretion after chronic ammonia treatment reduces the level of synaptic proteins: *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *J Neurochem*, 2014, 131(3): 333-347.

- [9] Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, et al. Hepatic encephalopathy: novel insights into classification, pathophysiology and therapy [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(6): 1526–1547.
- [10] Braissant O, Rackayová V, Pierzchala K, et al. Longitudinal neurometabolic changes in the hippocampus of a rat model of chronic hepatic encephalopathy [J]. *J Hepatol*, 2019, 71(3): 505–515.
- [11] Hamdani EH, Popek M, Frontczak-Baniewicz M, et al. Perturbation of astroglial Slc38 glutamine transporters by NH₄⁺ contributes to neurophysiologic manifestations in acute liver failure [J]. *FASEB J*, 2021, 35(7): e21588.
- [12] Dhanda S, Sandhir R. Blood-brain barrier permeability is exacerbated in experimental model of hepatic encephalopathy via MMP-9 activation and downregulation of tight junction proteins [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(5): 3642–3659.
- [13] Rama Rao KV, Verkman AS, Curtis KM, et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces encephalopathy and brain edema in experimental acute liver failure [J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 63: 222–228.
- [14] Hadjihambi A, Harrison IF, Costas-Rodríguez M, et al. Impaired brain glymphatic flow in experimental hepatic encephalopathy [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): 40–49.
- [15] Heidari R. Brain mitochondria as potential therapeutic targets for managing hepatic encephalopathy [J]. *Life Sci*, 2019, 218: 65–80.
- [16] Norenberg MD, Rama Rao KV, Jayakumar AR. Ammonia neurotoxicity and the mitochondrial permeability transition [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2004, 36(4): 303–307.
- [17] Drews L, Zimmermann M, Westhoff P, et al. Ammonia inhibits energy metabolism in astrocytes in a rapid and glutamate dehydrogenase 2-dependent manner [J]. *Dis Model Mech*, 2020, 13(10): dmm047134.
- [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] 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.
- [20] Limbad C, Oron TR, Alimirah F, et al. Astrocyte senescence promotes glutamate toxicity in cortical neurons [J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0227887.
- [21] Seyan AS, Hughes RD, Shawcross DL. Changing face of hepatic encephalopathy: role of inflammation and oxidative stress [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(27): 3347–3357.
- [22] Linnerbauer M, Wheeler MA, Quintana FJ. Astrocyte crosstalk in CNS inflammation [J]. *Neuron*, 2020, 108(4): 608–622.
- [23] Chen Z, Ruan J, Li D, et al. The role of intestinal bacteria and gut-brain axis in hepatic encephalopathy [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 595759.
- [24] Agusti A, Hernández-Rabaza V, Balzano T, et al. Sildenafil reduces neuroinflammation in cerebellum, restores GABAergic tone, and improves motor in-coordination in rats with hepatic encephalopathy [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2017, 23(5): 386–394.
- [25] Ding S, Wang C, Wang W, et al. Autocrine S100B in astrocytes promotes VEGF-dependent inflammation and oxidative stress and causes impaired neuroprotection [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2021, 9: 10565.
- [26] Korte M, Carroll P, Wolf E, et al. Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92(19): 8856–8860.
- [27] Gottmann K, Mittmann T, Lessmann V. BDNF signaling in the formation, maturation and plasticity of glutamatergic and GABAergic synapses [J]. *Exp Brain Res*, 2009, 199(3–4): 203–234.
- [28] Stawicka A, Swiderska M, Zbrzeźniak J, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a potential diagnostic marker in minimal hepatic encephalopathy [J]. *Clin Exp Hepatol*, 2021, 7(1): 117–124.
- [29] Dhanda S, Gupta S, Halder A, et al. Systemic inflammation without gliosis mediates cognitive deficits through impaired BDNF expression in bile duct ligation model of hepatic encephalopathy [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 70: 214–232.
- [30] Galland F, Negri E, Da Ré C, et al. Hyperammonemia compromises glutamate metabolism and reduces BDNF in the rat hippocampus [J]. *Neurotoxicology*, 2017, 62: 46–55.
- [31] 马瑞, 胡海燕. 神经退行性疾病中的自噬与再生研究进展 [J]. *神经解剖学杂志*, 2019, 35(6): 680–684.
- [32] Sung K, Jimenez-Sanchez M. Autophagy in Astrocytes and its Implications in Neurodegeneration [J]. *J Mol Biol*, 2020, 432(8): 2605–2621.
- [33] Zimmermann M, Reichert AS. Rapid metabolic and bioenergetic adaptations of astrocytes under hyperammonemia—a novel perspective on hepatic encephalopathy [J]. *Biol Chem*, 2021, 402(9): 1103–1113.
- [34] Lu K, Zimmermann M, Görg B, et al. Hepatic encephalopathy is linked to alterations of autophagic flux in astrocytes [J]. *EBioMedicine*, 2019, 48: 539–553.
- [35] Gelpi E, Rahimi J, Klotz S, et al. The autophagic marker p62 highlights Alzheimer type II astrocytes in metabolic/hepatic encephalopathy [J]. *Neuropathology*, 2020, 40(4): 358–366.
- [36] Niknahad H, Jamshidzadeh A, Heidari R, et al. Ammonia-induced mitochondrial dysfunction and energy metabolism disturbances in isolated brain and liver mitochondria, and the effect of taurine administration: relevance to hepatic encephalopathy treatment [J]. *Clin Exp Hepatol*, 2017, 3(3): 141–151.
- [37] Park J, Masaki T, Mezaki Y, et al. Alpha-1 antichymotrypsin is involved in astrocyte injury in concert with arginine-vasopressin during the development of acute hepatic encephalopathy [J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0189346.
- [38] Zhuge W, Zhuge Q, Wang W, et al. Hydrogen sulphide ameliorates dopamine-induced astrocytic inflammation and neurodegeneration in minimal hepatic encephalopathy [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(23): 13634–13647.