

·述评·

应提高对脓毒症肝损伤的认识

马晓春

脓毒症(sepsis)是重症监护病房(ICU)的常见问题,由脓毒症导致的多器官功能障碍是危重患者死亡的主要原因,相比脓毒症所致的急性呼吸窘迫综合征(ARDS)及急性肾损伤(AKI)有明确的共识和标准,但目前对脓毒症肝损伤的发生机制认识尚不完全清楚,临床无确定的诊断标准。在我国提到肝损伤/肝衰竭,更多的临床医生想到的是病毒性肝炎引发的肝脏相关问题。然而,脓毒症肝损伤并不同于病毒性肝炎的肝损伤。脓毒症肝损伤更常见于腹腔感染、革兰阴性(G⁻)菌血症的 ICU 患者,其发生率与脓毒症的严重程度和持续时间直接相关,主要表现为血清碱性磷酸酶升高和高胆红素血症,以直接胆红素升高为主,血清转氨酶升高不明显^[1],与其他肝损伤以转氨酶升高为首要表现的临床特点不同。脓毒症肝损伤的发生机制主要涉及肝脏微循环功能障碍、炎症反应和胆汁代谢异常,肝细胞损伤往往是轻度的。深入理解脓毒症肝损伤的病理生理学特点,对于提高临床诊断和治疗水平显然是非常必要的。

1 脓毒症肝脏微循环的变化

脓毒症时机体处于高动力循环状态,表现为心排量正常或异常增高,外周血管阻力下降,平均动脉压降低,内脏血流再分布^[2],早期即出现门静脉及肝动脉血流降低。有研究显示脓毒症可导致肝脏大循环及微循环明显改变,尤其是在休克时全身、肠系膜上动脉及肝脏微循环血流可降低约 50%,液体复苏虽然能使全身及肠系膜血流增加 3 倍,但仅能使肝脏微血管灌注轻微增加,这可能与血管活性物质[如一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)、一氧化碳(CO)及儿茶酚胺]的作用失衡,以及肝脏库普弗细胞和肝窦内皮细胞发生结构和功能改变相关^[3]。

NO 是调节肝脏微循环灌注的关键物质,生理状态下内皮型一氧化氮合酶(eNOS)具有保护肝脏微循环、抗血小板、抑制白细胞与内皮细胞相互作用、调节红细胞流变学、清除微生物、中和过多超氧阴离子的作用。脓毒症时肝细胞、库普弗细胞和内皮细胞中诱生型一氧化氮合酶(iNOS)表达上调,产生过量和失控的 NO,导致血管扩张、低血压、心肌抑制、对儿茶酚胺反应降低^[4]。

ET-1 是由内皮细胞产生的多肽,感染性休克时为了代偿全身血管扩张、维持血管收缩,ET-1 产生增多,肝脏微循环对 ET-1 敏感性升高^[5],可导致窦状间隙星形细胞介导的肝窦血管持续收缩、肝窦灌注明显降低^[6]。

CO 由血红素氧化酶(HO)催化血红素降解产生,通过激活鸟苷酸环化酶发挥作用,松弛星形细胞使肝窦扩张。有动物实验显示,早期缺血/再灌注模型中给予外源性 CO 可保护肝微血管,维持肝细胞形态完整和肝细胞氧化还原状态,但 CO 对人体肝脏微循环的影响机制尚不明确^[7]。

儿茶酚胺如肾上腺素、去甲肾上腺素尽管能提高灌注压、增加全身血流,但其可使肠系膜循环血流量和胃肠道血流量减少,收缩肝血管床,削弱肝脏的血流调节作用;还能通过诱导全身炎症反应综合征(SIRS)使肝细胞功能恶化,加重肝损伤。有研究显示,应用升压药物的危重患者发生肝损伤是导致死亡的独立危险因素^[8]。

血管活性物质共同作用可导致肝脏血流再分布,使血液由收缩的血管流向扩张的血管,血流灌注的肝窦面积减少。

库普弗细胞和肝窦内皮细胞是接触门静脉和肝动脉中细菌、细菌产物、微生物废物的第一道防线。脓毒症时,激活的库普弗细胞释放炎症因子、血管活性介质可直接或间接导致组织损伤;肝窦内皮细胞除通过产生血管活性物质调节肝脏大循环和微循环血管张力,造成细胞自身的肿胀、破坏,导致白蛋白、血浆渗漏,炎性细胞进入组织间隙,引起直接组织损伤;同时激活的内皮细胞失去正常抗凝状态,表面表达黏附分子,引起大量血小板和白细胞聚集,最终导致肝窦中纤维蛋白沉积、微血栓形成^[9],致使已经发生低灌注的肝窦血流速度进一步降低,炎症和持续发展的凝血病导致肝脏微循环缺血,肝脏微循环功能衰竭。

2 内毒素及炎症反应在脓毒症肝损伤中的作用

2.1 内毒素对肝细胞的直接损伤作用:内毒素脂多糖(LPS)早期即可直接诱导肝细胞凋亡;LPS 与肝细胞线粒体膜的双磷脂酰甘油结合,而内毒素能激活磷脂酶 A₂ 介导的膜磷脂降解与脂质过氧化,引起线粒体结构紊乱与损伤;内毒素可直接插入细胞膜脂质双层或与膜受体结合,启动膜肌醇磷脂代谢,产生大量磷脂酸和三磷酸肌醇,使胞外 Ca²⁺ 进入细胞内,胞质游离 Ca²⁺ 升高,导致肝细胞变性、坏死^[10]。

2.2 炎症反应对肝细胞的损伤作用:脓毒症时细菌及毒素刺激肝内外单核/巨噬细胞,一方面直接吞噬致病微生物及异物、清除内毒素,维持肝脏内环境稳定;另一方面,吞噬了大量病原微生物、内毒素或组织碎片的库普弗细胞通过“呼吸爆发”产生自由基和脂质过氧化物,可引起肝细胞及库普弗细胞自身损伤,同时还可产生多种细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)、白细胞三烯、血小板激活因子、前列腺素等,促进肝细胞变性、坏死。

Ashare 等^[11]的实验显示,应用三氯化钆(GdCl₃)预处理轻度脓毒症小鼠后,其肝脏的细菌清除能力明显降低,脓毒症

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.003

作者单位:110001 辽宁沈阳,中国医科大学附属第一医院重症医学科

通信作者:马晓春,Email:xcma2972@sina.com

加重,且伴有丙氨酸转氨酶(ALT)及肝细胞凋亡的增加。Traeger 等^[12]的实验则显示,库普弗细胞缺失虽可在腹腔脓毒症中起到局部保护性作用,例如减轻肝脏炎症反应及肝细胞凋亡,但同时造成了全身性 IL-10 缺乏、TNF 升高,全身炎症与抗炎反应失衡,最终导致生存率降低。上述实验从不同角度论证了脓毒症时炎症反应既有免疫防御作用,又能导致肝细胞损伤。

3 脓毒症肝损伤中的胆红素、胆汁代谢紊乱

碱性磷酸酶升高和高胆红素血症是脓毒症肝损伤最常见的临床表现,这表明脓毒症时存在胆红素、胆汁代谢异常。在 Koskinas 等^[13]的研究中,15 例无基础肝脏疾病的脓毒症患者死亡后立即进行的细针肝活检组织学检查结果发现,9 例存在门静脉、肝小叶炎症,其余 6 例合并不同程度的胆汁淤积、胆管增生、胆管或毛细胆管炎。Gilroy 等^[1]的研究也发现,脓毒症时肝脏组织学检查常见炎症和显著的胆管增生或不典型的浸润(嗜酸粒细胞和肉芽肿形成),小胆管内胆汁淤积,常见轻度的中性粒细胞或单核细胞炎性浸润,或肝细胞脂肪变性。上述病理改变支持脓毒症肝损伤存在淤胆。脓毒症胆红素及胆汁代谢紊乱主要涉及的机制有:溶血导致胆红素生成过多;肝细胞功能障碍导致胆汁形成异常、肝内淤胆。

早期的研究认为溶血是脓毒症时发生黄疸的主要原因。脓毒症发生溶血可能与以下原因相关:细菌产生磷脂酶 C 使红细胞膜上的脂蛋白释放溶血卵磷脂,或产生蛋白水解外毒素导致细胞膜溶解^[6];磺胺类、青霉素、头孢菌素等抗菌药物导致溶血^[14];感染导致脾功能亢进,使红细胞破坏增多;针对红细胞抗原产生的抗体导致免疫介导的红细胞损伤;葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺陷导致红细胞还原型辅酶 II(NADPH)储存减少,降低氧化应激损伤发生的阈值;感染引起弥散性血管内凝血(DIC)导致微血管病性溶血^[15]。但这并不能解释脓毒症肝损伤以直接胆红素升高为主的现象。

更多的研究证实肝细胞对胆红素的摄取、转运、分泌功能降低,导致胆汁形成异常、肝内淤胆是脓毒症肝损伤的最主要发生机制。肝细胞具有极性,细胞膜分为 3 个结构和功能不同的区域:基质膜(窦状膜)、侧膜、胆管膜。肝细胞膜上存在多种转运蛋白,介导胆汁酸、有机阴离子和阳离子、水和电解质、前列腺素的转运。

基质膜上的转运途径有 4 种:①钠离子依赖的胆汁酸盐摄取途径:钠离子/牛磺胆盐共转运体(NTCP)是细胞膜整合糖蛋白,参与 80%以上结合胆红素的摄取,对非结合型胆红素的摄取少于 50%^[16]。实验证实 NTCP 在转录水平上受到核激素受体、肝细胞核转录因子、维甲酸受体(RAR)以及它们的配体调控,向大鼠注射内毒素后 NTCP mRNA 和蛋白水平降低,可能是 LPS 通过 IL-1 β 抑制了核激素受体和配体的结合,从而抑制了 NTCP mRNA 转录^[17]。②非钠离子依赖的有机阴离子摄取途径:有机阴离子转运多肽超家族(OATPs)可转运多种与白蛋白结合的亲水、亲脂性有机化合物或药物,如结合型或非结合型胆红素、中性类固醇、葡萄糖醛酸、甲状腺激素、线性或环状肽类、抗组胺药物、阿片类、地高辛、羟甲基

戊二酰辅酶 A(HMG CoA)还原酶抑制剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或抗代谢药物等^[18]。动物实验发现,LPS 使肝细胞对磺溴钠酞摄取降低,而胆红素的转运与磺溴钠酞均通过 OATPs 实现,这表明 LPS 可以减少肝细胞膜上 OATPs 对胆红素的摄取^[15]。③小分子亲水性有机化合物转运途径:有机阴离子/阳离子转运蛋白(OAT/OCT)属于由 OATPs 分离出来的一个基因家族,OAT1 是该家族中唯一只在人类肝脏表达、具有肝脏特异性的转运体,OCT1 表达于肝、肾、小肠和结肠^[19]。脓毒症时由 OATPs 和 OCT 介导的有机阴/阳离子摄取均减少^[1]。④ATP 依赖的转运途径:肝细胞质膜上存在的多重耐药相关蛋白(MRPs,包括 MRP1、MRP3、MRP4、MRP5、MRP6)介导有机阴离子的跨膜转运,使有机阴离子流出肝细胞^[20]。上述转运途径在脓毒症时出现功能异常,最终使肝细胞质膜对胆红素的摄取减少。

胆盐和胆汁其他成分的分泌由肝细胞胆管膜上的多种转运体介导,主要包括胆盐输出泵(BSEP)、多重耐药蛋白 3(MDR3)、MRP2。BSEP 和 MDR3 是 ATP 依赖的转运体,参与亲胆汁性化合物由肝细胞向小胆管的分泌。生理状态下,MDR3 能将磷脂酰胆碱由胆管膜的内侧转运至外侧,BSEP 主要介导肝细胞胆盐(结合型胆红素、牛磺酸或甘氨酸结合的胆酸钠、鹅去氧胆酸、脱氧胆酸)的分泌,该步骤为胆汁形成的关键限速步骤。内毒素可使 BSEP mRNA 和蛋白水平降低 30%以上,注射 LPS 可减少 ATP 依赖的胆盐分泌^[21]。

MRP2 是唯一表达在肝细胞胆管膜上的 MRP 家族成员,是胆盐通过胆管膜分泌的主要驱动力,实验研究发现,脓毒症时还原型谷胱甘肽和牛磺酸在胆管膜转运减少,提示 MRP2 活性下降^[15],这可能与内毒素或 LPS 明显降低 MRP2 mRNA 和蛋白水平,LPS 介导 MRP2 从胆管膜到细胞内的重新分布相关^[22]。

脓毒症肝损伤是肝脏微循环功能障碍、炎症反应及胆红素、胆汁代谢紊乱综合作用的结果,目前对这一疾病的病理生理机制仍处于探索研究中。临床上对于肝衰竭除进行肝移植和人工肝外,尚缺乏其他有效的支持治疗手段,通过随机对照试验得出数据并用于指导治疗的方案极少^[23]。因此,需加强对脓毒症肝损伤的认识,早期发现并给予及时合理的支持治疗,可能逆转暂时、轻度的肝损伤,避免肝衰竭的发生。

参考文献

- [1] Gilroy RK, Mailliard ME, Gollan JL. Gastrointestinal disorders of the critically ill: cholestasis of sepsis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2003, 17: 357-367.
- [2] Spanos A, Jhanji S, Vivian-Smith A, et al. Early microvascular changes in sepsis and severe sepsis. *Shock*, 2010, 33: 387-391.
- [3] Spapen H. Liver perfusion in sepsis, septic shock, and multiorgan failure. *Anat Rec (Hoboken)*, 2008, 291: 714-720.
- [4] Cobb JP, Danner RL. Nitric oxide and septic shock. *JAMA*, 1996, 275: 1192-1196.
- [5] Baveja R, Kresge N, Ashburn JH, et al. Potentiated hepatic microcirculatory response to endothelin-1 during polymicrobial sepsis. *Shock*, 2002, 18: 415-422.
- [6] Quinton LJ, Jones MR, Robson BE, et al. Mechanisms of the hepatic acute-phase response during bacterial pneumonia. *Infect Immun*, 2009, 77: 2417-2426.

[7] Wunder C, Brock RW, Frantz S, et al. Carbon monoxide, but not endothelin-1, plays a major role for the hepatic microcirculation in a murine model of early systemic inflammation. *Crit Care Med*, 2005, 33:2323-2331.

[8] Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, et al. Impact of hypoxic hepatitis on mortality in the intensive care unit. *Intensive Care Med*, 2011, 37:1302-1310.

[9] Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med*, 2010, 38:S26-34.

[10] 于乐成, 顾长海, 韩德五. 免疫分子、细胞因子、化学介质与肝损伤, 内毒素血症与肝功能衰竭 // 顾长海, 王宇明. 肝功能衰竭. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 75-134.

[11] Ashare A, Monick MM, Powers LS, et al. Severe bacteremia results in a loss of hepatic bacterial clearance. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173:644-652.

[12] Traeger T, Mikulcak M, Eipel C, et al. Kupffer cell depletion reduces hepatic inflammation and apoptosis but decreases survival in abdominal sepsis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 22: 1039-1049.

[13] Koskinas J, Gomas IP, Tiniakos DG, et al. Liver histology in ICU patients dying from sepsis: a clinico-pathological study. *World J Gastroenterol*, 2008, 14: 1389-1393.

[14] Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009: 73-79.

[15] Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology*, 2007, 45:230-241.

[16] Hagenbuch B, Dawson P. The sodium bile salt cotransport family SLC10. *Pflugers Arch*, 2004, 447: 566-570.

[17] Lee JM, Trauner M, Soroka CJ, et al. Expression of the bile salt export pump is maintained after chronic cholestasis in the rat. *Gastroenterology*, 2000, 118: 163-172.

[18] Hagenbuch B, Meier PJ. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. *Pflugers Arch*, 2004, 447: 653-665.

[19] Koepsell H, Endou H. The SLC22 drug transporter family. *Pflugers Arch*, 2004, 447: 666-676.

[20] Borst P, Elferink RO. Mammalian ABC transporters in health and disease. *Annu Rev Biochem*, 2002, 71: 537-592.

[21] Schmitt M, Kubitz R, Lizun S, et al. Regulation of the dynamic localization of the rat Bsep gene-encoded bile salt export pump by anisoosmolarity. *Hepatology*, 2001, 33: 509-518.

[22] Kubitz R, Wettstein M, Warskulat U, et al. Regulation of the multidrug resistance protein 2 in the rat liver by lipopolysaccharide and dexamethasone. *Gastroenterology*, 1999, 116: 401-410.

[23] Trotter JF. Practical management of acute liver failure in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*, 2009, 15: 163-167.

(收稿日期: 2012-11-29)
(本文编辑: 李银平)

·专家论坛·

学科的发展要注重融合与创新

武秀昆

从 1979 年美国急诊医师协会成立作为急诊学科诞生的纪元开始, 迄今已有 34 年的历史。急诊学科从无到有, 从小到大, 已发展成为医学领域不可缺少的重要组成部分, 在医学实践中发挥着越来越重要的不可替代的作用。

学科的创建与发展通常都要经历 3 个时期: 在初创时期要注重借鉴与探索; 在发展时期要注重传承与融合; 在成熟时期要注重创新与提高。无论从时间进程还是经验累积看, 急诊学科正处于发展时期与成熟时期的过渡阶段, 进一步发展需要注重融合与创新, 在急诊医学这样跨专业的新兴学科尤为如此。

急诊学科的发展为什么要融合? 这与学科的基本构成和发展需求密切相关。从体系集成讲, 急诊医学包括院前急救和院内急救, 其组织单元是跨部门、跨学科、跨专业的集合体; 从服务对象讲, 患者多、病情重、病种杂是其基本特征, 诊疗救治需要采取多学科、跨专业的综合措施。因此, 发展急诊学科需要进行融合。

融合什么取决于急诊医学的变革与服务对象的需求, 以及我们的认识水平和实践能力。应急医学、救援医学、灾难医

学、军事医学、交通医学、航空医学、航海医学等与急诊学科密切相关的学科与专业都是融合的对象, 其中还包括能为我所用、促进急诊学科发展、当今社会人类所发明创造的最新科学理论与科学技术。这种融合的本质就是取长补短, 博采众长。

怎样融合要因地制宜, 注重实效。融合其实就是交流, 交流的过程也就是融合的过程。实地考察、座谈沟通、观摩体验、换位思考等都是开展融合的不同方式。特别强调的是, 融合还要注意可靠性、连续性、稳定性、专业性和创新性, 有效或理想的融合必须超越自我, 体现杂交优势。

创新是以新思维、新发明和新描述为特征的一种概念化过程, 是人类主观能动性的高级表现形式, 也是改变和发展的源动力。医学科学是一门实用科学, 说一千道一万, 最重要的是要体现在患者身上, 因此, 创新不仅要有理论创新, 还要在专业技术、专业技能和专业应用上创新, 同时也要在应用范围即时空领域创新。

综上所述, 融合是为了博采众长, 创新是为了发展提高。青出于蓝胜于蓝, 长江后浪推前浪, 处于发展时期的急诊学科要通过博采众长来进一步发展提高, 使之茁壮成长, 后来居上, 实现跨越式发展。

(收稿日期: 2013-01-14)
(本文编辑: 李银平)