

脓毒症早期胆汁淤积发生机制的研究进展

唐良晟 唐朝晖

华中科技大学同济医学院附属同济医院创伤外科, 湖北武汉 430030

通信作者: 唐朝晖, Email: tangzh45@sina.com

【摘要】 脓毒症对肝脏的影响包括缺血和休克引起的缺氧性肝炎、过度炎症导致的肝细胞损伤以及胆汁代谢改变引起的胆汁淤积等, 其中胆汁淤积是脓毒症患者常见的早期并发症。脓毒症患者胆汁淤积与黄疸及肝损伤密切相关, 可导致感染风险及病死率增高。目前对脓毒症合并胆汁淤积发生的确切机制仍未明确。现就脓毒症早期胆汁淤积发生机制的研究进展予以简要综述。

【关键词】 脓毒症; 肝损伤; 胆汁淤积

基金项目: 国家自然科学基金(81873870)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201109-00707

Progress in the pathogenesis of cholestasis during the early stage of sepsis

Tang Liangsheng, Tang Zhaohui

Department of Traumatic Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei, China

Corresponding author: Tang Zhaohui, Email: tangzh45@sina.com

【Abstract】 The effects of sepsis on the liver include hypoxic hepatitis caused by ischemia and shock, liver cell damage caused by excessive inflammation, and cholestasis caused by changes in bile metabolism. Among them, cholestasis is a common complication in patients with sepsis. Cholestasis and jaundice in patients with sepsis are associated with an increased risk of infection, leading to an increased mortality rate. So far, the exact mechanism of sepsis with cholestasis is still unclear, so this article briefly reviews the mechanism of cholestasis during the early stage of sepsis.

【Key words】 Sepsis; Liver injury; Cholestasis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81873870)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201109-00707

脓毒症是指因感染引起的宿主反应失调导致的危及生命的器官功能障碍, 常导致脓毒性休克甚至多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 病死率高达 20%~40%^[1]。目前针对脓毒症时器官功能障碍的研究主要集中在心、肺及肾等器官^[2-3], 对脓毒症相关性肝脏损伤的认识直到近年来才被重视^[4]。肝脏在脓毒症诱发的病理生理改变中发挥着核心作用: 一方面, 肝脏通过清除病原菌、产生急性相蛋白和细胞因子, 帮助机体调节脓毒症后炎症代谢和免疫防御; 另一方面, 肝脏也是脓毒症损伤的重要靶器官, 主要表现为缺氧性肝炎、胆汁淤积、肝细胞损伤和继发性硬化性胆管炎等多种独特的肝脏功能受损表现^[5]。近年脓毒症合并肝损伤的研究主要集中于黄疸和高胆红素血症等晚期危重症。研究显示, 在脓毒症早期就可能出现各种肝功能异常的表现, 特别是胆汁淤积, 发生率约为 50%^[6]。脓毒症患者发生胆汁淤积与多重因素有关, 如细菌移位、胃肠道并发症、肾衰竭、手术及创伤打击等。研究表明, 脓毒症伴胆汁淤积患者的病死率较无胆汁淤积者显著增加, 可作为脓毒症患者预后不良的独立危险因素, 其重要性甚至超过了循环、呼吸、中枢神经系统等相关指标^[7]。目前对于脓毒症时胆汁淤积的发生机制及其对肝功能的影响所知不多, 与脓毒症导致的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)和急性呼

吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)相比, 临床上尚缺少特异性诊断方法, 治疗手段有限。现就脓毒症早期胆汁淤积发生机制相关研究的新进展进行简要综述, 希望能增加相关认识, 从而加强临床治疗及改善预后。

1 脓毒症时内毒素诱发炎症因子及一氧化氮(nitric oxide, NO)释放对胆汁淤积的影响

脓毒症时内毒素脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)释放与胆汁淤积及肝损伤密切相关。本课题组前期研究提示, 在脓毒症患者中, LPS 大量暴露后诱发肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、血管内皮素-1(endothelin-1, ET-1)以及 NO 等炎症因子的“瀑布样”释放, 对胆汁淤积和肝功能损伤的发生起着重要的作用^[8-9]。

TNF 和 IL-1 β 是肝细胞及胆管细胞胆汁运输的有效抑制剂, 可干扰肝细胞核因子-1 α (hepatocyte nuclear factor-1 α , Hnf-1 α)、类视黄醇 X 受体 α (retinoid X receptor α , RXR α) 和视黄酸受体 α (retinoic acid receptor α , RAR α) 等转录因子与钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白(Na⁺-taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)结合, 抑制基底外侧膜 Na⁺-K⁺-三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)酶活性, 使基底外侧膜上的 NTCP 功能下降, 基底外侧膜流动性下降, 不仅能够

减少胆汁的流动和摄取,同时还可以减少有机阴离子的排泄,从而导致胆汁淤积^[10]。有实验证实,内毒素血症肝损伤小鼠制模后24h即出现NTCP mRNA表达下调,而且下调幅度随LPS剂量的增加而加大^[11]。ET-1容易造成内皮细胞损伤,血流减少,形成血纤蛋白微血栓,进而影响胆管周围血管(或毛细血管丛)的血供,脓毒症还可以通过减少胃肠道血液导致门静脉血流量相应减少,这使得脓毒症导致肝脏门静脉和肝动脉双重血供的减少,并且脓毒症时肝脏处于高代谢状态,综合上述原因加重胆管损伤及肝细胞坏死,最终导致胆汁淤积的发生。

脓毒症时机体产生诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS),刺激肝细胞产生NO,NO与超氧化物反应生成羟基离子和其他有害自由基,导致肝细胞损伤,进而发生肝细胞坏死或凋亡。具体机制为:氧自由基诱导脂质过氧化反应,从而导致线粒体功能严重受损^[12]。已经有研究证实,脂质过氧化反应的产物丙二醛(malondialdehyde, MDA)将破坏线粒体膜的完整性^[13],可以使脓毒症小鼠肝细胞坏死和凋亡增强^[14]。肝脏iNOS的激活还可以导致机体严重低血压,损害肝脏的循环灌注,这也是肝细胞缺氧及坏死的重要原因。NO除了能够通过介导肝细胞的坏死导致胆汁淤积外,还可以通过抑制相关信号分子导致胆汁淤积^[15]。抑制相关信号分子的作用机制为:NO通过介导环磷酸鸟苷(cyclic guanosine acid, cGMP)抑制三磷酸肌醇(inositol 1,4,5-trisphosphate, IP3)受体/Ca²⁺通道的活性,进而干扰Ca²⁺信号,使胆管细胞内钙超载;直接损伤胆管的收缩进而导致胆汁淤积^[16]。

2 脓毒症时肝细胞及肝细胞骨架损伤对胆汁淤积的影响

肝细胞及肝细胞骨架损伤也是脓毒症时胆汁淤积发生的重要机制之一,表现为胆汁形成和分泌的缺陷。正如前文所述,脓毒症时炎症因子TNF和IL-1 β 的大量释放抑制了Hnf-1 α 和RXR α 等关键核转录因子^[10],导致肝细胞的小管摄取系统[包括NTCP和有机阴离子转运蛋白(organic anion transporters, OATP)]以及小管输出系统[包括胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)和多药耐药相关蛋白-2(multidrug resistance associate protein-2, MRP-2)]的核心蛋白表达异常^[6]。目前已在脓毒症胆汁淤积患者的肝脏中观察到,NTCP和OATP等小管摄取系统表达减少,而小管输出系统表达增强^[6]。

肝细胞间的正常通讯功能对胆汁分泌亦非常重要,在LPS诱导的炎症因子和局部缺血/再灌注诱导作用下,肝细胞间连接蛋白(connexins, Cx32、Cx26)的基因表达在肝细胞上显著降低,使细胞间通讯功能丧失,影响胆汁分泌和正常流动,导致胆汁淤积。LPS和LPS诱导的炎症因子还可直接损伤肝细胞紧密连接,使门静脉与胆管间出现分泌胆汁驱动力的渗透梯度降低,导致胆汁淤积^[17]。有研究者通过敲除小鼠肝脏中连环蛋白(catenins, β -catenin、 γ -catenin)的基因后发现,肝细胞间紧密连接的结构和功能的完整性遭到破坏,小鼠出现进行性胆汁淤积及早期死亡^[18]。

肝细胞骨架包括微管和微丝等结构。正如前文所述,LPS可抑制肝细胞基底外侧膜和小管膜上蛋白的表达,引起肝细胞骨架和细胞连接的超微结构改变,使组成微丝结构的肌动蛋白和肌钙蛋白丧失收缩活性,损害胆管收缩功能,导致胆管收缩和胆汁分泌障碍,造成胆汁淤积的发生^[17]。研究证实,凝集素可以通过控制微丝来维持肝细胞骨架结构稳定和减少细胞应激反应,进而减少脓毒症时机体胆汁淤积的发生^[19]。

3 脓毒症时胆管系统损伤对胆汁淤积的影响

脓毒症时胆管系统损伤是指胆汁分泌障碍和胆管上皮细胞紧密连接及屏障功能损伤。脓毒症时胆管细胞分泌促炎因子和趋化因子,大量释放的TNF、IL-1 β 和IL-6可以刺激iNOS诱导胆管细胞产生NO,NO通过活性氮氧化物(reactive nitrogen oxides, RNOS)抑制依赖环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, AMP)的HCO₃⁻和Cl⁻的分泌,使胆汁水化和碱度降低,进而出现胆汁淤积^[20]。 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)不仅能通过增强胆管细胞主要组织相容性复合物II(major histocompatibility complex II, MHC II)抗原的表达促进胆管上皮淋巴细胞浸润,而且可影响胆管细胞的转运功能,刺激其产生NO。这些影响因素都将加重胆管系统的炎症反应,导致胆汁淤积^[21]。

研究表明,在脓毒症患者中,尤其是在脓毒性休克和复苏后,由于机体感染和肝脏休克低灌注,胆管动脉血供不足和胆管反复感染容易导致硬化性胆管炎,胆管周围有大量中性粒细胞聚集,出现胆汁淤积;淤积的胆汁将进一步加重炎症及局部胆道损害,形成恶性循环^[22]。淤积的胆汁加重胆道损害的机制与胆盐及胆盐相关受体失调[主要是法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)和G蛋白耦联的膜结合受体减少]、磷脂输出泵下调致磷脂分泌减少以及游离胆汁酸对胆管的毒性和损伤等有关^[23]。以上因素都将加重胆管细胞的炎症反应,导致胆汁淤积。

4 脓毒症时溶血对胆汁淤积的影响

脓毒症时由于输血、细菌感染、毒素分泌、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、免疫炎症、红细胞自身缺陷及抗菌药物、解热镇痛相关药物等多种因素破坏红细胞,机体出现溶血现象。溶血释放大量胆红素,且脓毒症患者对胆红素摄取、加工、分泌等存在障碍,超过肝脏吸收和排泄胆红素的能力,胆红素代谢出现障碍,机体出现胆汁淤积。溶血还可通过产生血红蛋白加强LPS诱导的炎症效应,此种效应即为前文所提到的LPS直接诱发炎症因子及NO对胆汁淤积的影响。有研究表明,经LPS预处理后的小鼠静脉注射血红蛋白会增加其炎症因子水平,并导致胆汁淤积的炎症效应,且这种效应可以被血红蛋白抗体所抑制;其机制为血红蛋白可同LPS一样与Toll样受体结合产生协同作用,加重炎症反应。故溶血可以通过胆红素代谢障碍和加重LPS炎症效应导致胆汁淤积^[24]。

5 脓毒症时胃肠道功能障碍对胆汁淤积的影响

脓毒症时机体因为过度炎症反应或炎症失控,极易导致

机体胃肠道上皮细胞功能障碍、肠道免疫紊乱和胃肠道菌群的变化。胃肠道上皮细胞功能障碍使胃肠等相关激素分泌水平降低,不仅能抑制肠道的蠕动,而且可使肠道内细菌增殖和移位,这些都会降低胆囊的收缩性并加重胆汁淤积的形成。同时,胃肠道刚好是机体细菌及LPS最大的存储部位,脓毒症使肠道黏膜屏障受损和肠道菌群失调后,革兰阴性(Gram negative, G⁻)杆菌过度生长, LPS更容易进入血液,大量LPS入血后,超过肝脏吸收和代谢能力,可以减少肝脏血流量和影响肝细胞能量代谢,加重胆汁淤积的发生^[25]。这也就是“拯救脓毒症运动”(Surviving Sepsis Campaign, SSC)指南推荐脓毒性休克应该早期启动肠内营养(enteral nutrition, EN)的原因^[26]。

6 结语

脓毒症早期肝脏为易被侵害及损伤的器官,而肝脏损伤也会加剧脓毒症的严重程度,但其发生机制极其复杂,目前研究提示炎症因子、肝细胞损伤、胆管损伤、溶血和胃肠道功能障碍等多种因素可能参与其中,且相互影响、相互促进,但精确的调控机制仍有待于进一步研究。增加对脓毒症时胆汁淤积的病理发生机制的全面认识,将为脓毒症诱导肝损伤的预防和治疗提供重要理论基础,有针对性地采取措施,改善脓毒症患者的整体临床预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhang W, Coopersmith CM. Dying as a pathway to death in sepsis [J]. *Anesthesiology*, 2018, 129 (2): 238–240. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002271.
- [2] Li P, Zhou Y, Goodwin AJ, et al. Fli-1 governs pericyte dysfunction in a murine model of sepsis [J]. *J Infect Dis*, 2018, 218 (12): 1995–2005. DOI: 10.1093/infdis/jiy451.
- [3] Behjani ZZ, Ai J, Soleimani M, et al. Human unrestricted somatic stem cells ameliorate sepsis-related acute lung injury in mice [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (8): 13942–13950. DOI: 10.1002/jcp.28077.
- [4] Dizier S, Forel JM, Ayzac L, et al. Early hepatic dysfunction is associated with a worse outcome in patients presenting with acute respiratory distress syndrome: a Post-Hoc analysis of the ACURASYS and PROSEVA studies [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (12): e0144278. DOI: 10.1371/journal.pone.0144278.
- [5] Strnad P, Tacke F, Koch A, et al. Liver: guardian, modifier and target of sepsis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14 (1): 55–66. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.168.
- [6] Jenniskens M, Langouche L, Van den Berghe G. Cholestatic alterations in the critically ill: some new light on an old problem [J]. *Chest*, 2018, 153 (3): 733–743. DOI: 10.1016/j.chest.2017.08.018.
- [7] 周杰, 刘文明, 许峰嵘, 等. 脓毒症相关胆汁淤积性肝功能障碍的回顾性研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2018, 25 (4): 346–350. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.04.003.
- [8] Zhou J, Liu WM, Xu TR, et al. A retrospective research of sepsis associated with cholestasis of liver dysfunction [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2018, 25 (4): 346–350. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.04.003.
- [8] Wei Z, Li P, Yao Y, et al. Alpha-lactose reverses liver injury via blockade of Tim-3-mediated CD8 apoptosis in sepsis [J]. *Clin Immunol*, 2018, 192: 78–84. DOI: 10.1016/j.clim.2018.04.010.
- [9] Yao Y, Deng H, Li P, et al. α -Lactose improves the survival of septic mice by blockade of TIM-3 signaling to prevent NKT cell apoptosis and attenuate cytokine storm [J]. *Shock*, 2017, 47 (3): 337–345. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000717.
- [10] Garcia M, Thirouard L, Sedès L, et al. Nuclear receptor metabolism of Bile acids and Xenobiotics: a coordinated detoxification system with impact on health and diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (11): 3630. DOI: 10.3390/ijms19113630.
- [11] Azeltine MW, Chavez EJ, Nemecek KM, et al. Inflammation drives microRNAs to limit hepatocyte bile acid transport in murine biliary atresia [J]. *J Surg Res*, 2020, 256: 663–672. DOI: 10.1016/j.jss.2020.07.003.
- [12] 王丹阳, 刘美云, 吕欣. 脓毒症相关免疫细胞糖代谢重编程的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (9): 1167–1169. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.09.023.
- [12] Wang DY, Liu MY, Lyu X. Research progress in glycogen metabolism reprogramming in sepsis associated immune cells [J]. *Chin Crit Care Med*, 2019, 31 (9): 1167–1169. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.09.023.
- [13] Kim SJ, Park JS, Lee DW, et al. Trichostatin A protects liver against septic injury through inhibiting Toll-like receptor signaling [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2016, 24 (4): 387–394. DOI: 10.4062/biomolther.2015.176.
- [14] 邱春芳, 吴健锋, 裴飞, 等. 血浆氧化应激因子水平与脓毒症患者预后的相关性研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (7): 847–851. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.07.010.
- [14] Qiu CF, Wu JF, Pei F, et al. Correlation between oxidative stress factors and prognosis of patients with sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2019, 31 (7): 847–851. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.07.010.
- [15] Dou J, Zhou Y, Cui Y, et al. AST-to-platelet ratio index as potential early-warning biomarker for sepsis-associated liver injury in children: a database study [J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 331. DOI: 10.3389/fped.2019.00331.
- [16] Lemos FO, Florentino RM, Lima Filho A, et al. Inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor in the liver: expression and function [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25 (44): 6483–6494. DOI: 10.3748/wjg.v25.i44.6483.
- [17] Hernández-Guerra M, Hadjihambi A, Jalan R. Gap junctions in liver disease: implications for pathogenesis and therapy [J]. *J Hepatol*, 2019, 70 (4): 759–772. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.023.
- [18] Pradhan-Sunddt T, Zhou L, Vats R, et al. Dual catenin loss in murine liver causes tight junctional deregulation and progressive intrahepatic cholestasis [J]. *Hepatology*, 2018, 67 (6): 2320–2337. DOI: 10.1002/hep.29585.
- [19] Jirousova M, Nepomucka K, Oyman-Eyrimlez G, et al. Plectin controls biliary tree architecture and stability in cholestasis [J]. *J Hepatol*, 2018, 68 (5): 1006–1017. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.12.011.
- [20] Robichaux WG 3rd, Cheng X. Intracellular cAMP sensor EPAC: physiology, pathophysiology, and therapeutics development [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98 (2): 919–1053. DOI: 10.1152/physrev.00025.2017.
- [21] 向华夏, 康权. 垂盆草苷对幼龄肝内胆汁淤积大鼠的作用机制 [J]. *中国药科大学学报*, 2020, 51 (1): 84–91. DOI: 10.11665/j.issn.1000-5048.20200113.
- [21] Xiang HX, Kang Q. Mechanism of sarmentosin on juvenile intrahepatic cholestasis in rats [J]. *J China Pharm Univ*, 2020, 51 (1): 84–91. DOI: 10.11665/j.issn.1000-5048.20200113.
- [22] Gudnason HO, Björnsson ES. Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients: current perspectives [J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2017, 10: 105–111. DOI: 10.2147/CEG.S115518.
- [23] Deutschmann K, Reich M, Klindt C, et al. Bile acid receptors in the biliary tree: TGR5 in physiology and disease [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864 (4 Pt B): 1319–1325. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.08.021.
- [24] Effenberger-Neidnicht K, Hartmann M. Mechanisms of hemolysis during sepsis [J]. *Inflammation*, 2018, 41 (5): 1569–1581. DOI: 10.1007/s10753-018-0810-y.
- [25] 赵辉, 李荣发, 王凯, 等. 益生菌联合早期肠内营养对老年脓毒症患者炎症反应及免疫功能的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38 (10): 2425–2427. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.10.050.
- [25] Zhao H, Li RF, Wang K, et al. Effect of probiotics combined with early enteral nutrition on inflammatory response and immune function in elderly patients with sepsis [J]. *Chin J Gerontol*, 2018, 38 (10): 2425–2427. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.10.050.
- [26] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (3): 304–377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.

(收稿日期: 2020-11-09)