

• 综 述 •

重症急性胰腺炎时 HMGB1 与肝损害的关系*

王洪亮 综述, 吴传新[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 400010)

关键词: 胰腺炎; 炎症介导素类; 肠源性细菌移位; 高迁移率族蛋白类

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.02.034

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)02-0210-02

肝脏是重症急性胰腺炎(SAP)最易受累及器官之一,其受损程度与胰腺炎愈后密切相关。SAP 早期在门静脉内可检出多种炎症因子,其中肿瘤坏死因子(TNF)- γ 的高表达所造成的网络效应可能是导致肝损害的重要机制^[1]。“早期”炎症因子是引起机体失控性炎症反应与组织损害的关键介质,如 TNF- γ 、白细胞介素(IL)-6、一氧化氮合酶(iNOS)、环氧合酶(COX-2)等。本文就胰腺炎时高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)与肝脏损害之间的关系进行综述。

1 HMGB1 与 TNF- γ

HMGB1 是一组非组蛋白核蛋白,因其在聚丙烯酰胺凝胶电泳中迁移率快而命名为高迁移率族蛋白,在人体分布广泛^[2]。HMGB1 的分泌机制有两种,其一为单核、巨噬细胞在炎症因子的刺激下释放,结合晚期糖基化终末产物受体(RAGE)并促进促炎介质释放,进一步使活化的单核-巨噬细胞释放 HMGB1,从而形成正反馈^[2-3],另一种为受损坏死的胰腺及其他组织细胞产生并结合未活化的单核-巨噬细胞,导致核转录因子(NF- κ B)核移位,使得促炎介质释放^[2,4-5]。HMGB1 一旦被释放到细胞外,即可成为一种促炎症介质或危险信号分子。细胞外 HMGB1 在内毒素致死效应和全身炎症综合反应中具有重要的病理生理作用^[6-7]。TNF- γ 是内毒素血症早期促炎因子之一,可诱导其他炎症介质,如 IL-1、IL-4、IL-6 等的表达,也是参与 SAP 病理损伤的重要细胞因子之一。HMGB1 作为一种晚期炎症介质,可刺激单核-巨噬细胞系分泌大量的 TNF- γ ,加重对胰腺及其外周器官的损伤^[8-9]。TNF- γ 的释放与 HMGB1 浓度间有显著的剂量依赖关系^[10],HMGB1 诱导 TNF- γ 的动力学特点与类毒素明显不同,呈双相性。在炎症网络中 TNF- γ 与 HMGB1 相互诱导,从而使炎症瀑布效应不断放大、加重,进而导致脓毒性休克、多器官功能衰竭等。血清 TNF- γ 在急性肝衰竭模型建立后 3 h 达高峰,12 h 即恢复正常,提示后期肝损伤与 TNF- γ 下游因子 HMGB1 有关^[11]。TNF- γ 在 D-氨基半糖/内毒素所致大鼠或小鼠急性肝衰竭模型早期发挥作用,诱导肝细胞的凋亡和坏死,导致严重肝损伤^[12],而给予药物治疗后, TNF- γ 表达水平明显下降,且胰腺及外周器官损伤明显减轻^[13-14]。除了 TNF- γ ,从胰腺组织内释放的各种活性物质,如细胞色素 P450、溶血卵磷脂、胰蛋白酶弹性蛋白酶、脂肪酶和血管活性胰凝乳等通过静脉回流入肝脏,在急性肝损伤中也发挥重要作用。

2 HMGB1 与肠源性感染

机体肠道内栖居有大量细菌,正常情况下可保持稳定的比

例关系;当肠道受刺激时,可破坏该微生物屏障。发生 SAP 时,血液中出现大量细胞因子,导致肠黏膜屏障受损^[15]。发生胰腺炎时,细胞连接复合体被破坏、解聚,使肠黏膜通透性增加^[16-17]。在 SAP 模型建立后 6-12 h 后,大鼠肠组织中 HMGB1 表达明显增高,于 24 h 达高峰,并可持续至 48 h, HMGB1 呈时间-剂量依赖性增加肠上皮通透性,故推测 HMGB1 可明显加重胰腺水肿和肠黏膜通透性增加的程度^[9]。由于肠黏膜屏障功能受损,细菌和内毒素移位,从而引发肠源性感染和内毒素血症,严重时可导致多器官功能衰竭^[18]。HMGB1 作为晚期炎症介质,分泌滞后且持续时间较长,在创伤应激或严重感染、脓毒症等病理情况下可大量表达并分泌至胞外,参与脏器损伤、细菌移位至胰腺,导致胰腺组织坏死,继发感染;细菌进入血循环也可激活更多的炎症介质,进一步刺激肝脏内枯否氏细胞(KC)产生更多的 TNF- γ ,加重肝损伤。

3 HMGB1 与微循环障碍的关系

在胰腺炎时, HMGB1 以时间-剂量依赖性增加细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)和 RAGE 的表达,促使 TNF- γ 、IL-8 等炎症因子的分泌,刺激产生更多的血小板活化因子(PAF),影响血管内皮细胞的功能,出现严重的微血管破坏和微血栓形成,影响血液流变学的变化^[19]。胰腺组织与肝解剖位置接近,肠系膜上静脉及脾静脉由肝门静脉入肝,在胰腺炎时, PAF、肠源性细菌及其他炎症介质均可通过血液循环到达肝脏,通过促进血小板聚集、活化,形成微血栓,导致肝细胞供血不足。在犬的 SAP 模型中, PGI2 的生产相对不足, 血栓素 A2(TXA2)/前列环素 I2(PGI2)比值增加。TXA2 作为促进微血管收缩和血小板聚集的因子,可诱导血小板变形、释放、分泌,而 PGI2 具有拮抗 TXA2 的作用。当 TXA2/PGI2 比例失调时,可导致胰腺血管运动功能紊乱,微血栓形成,内皮素(endothelin ET)/一氧化氮(NO)比例升高,均导致胰腺及外周器官血液循环障碍^[20]。应用 PAF 抑制剂后,肝脏内 KC 杀菌能力显著提高,可减少内毒素的产生和减轻肝损伤。PAF 也可通过 TNF- γ 、NK- κ B 信号转导系统激活内毒素的生物学作用,诱导产生其他介质,加重器官损伤^[21]。CT 扫描显示,在 SAP 早期,肝脏血流会短暂减少,由于微循环障碍及炎症介质对肝细胞线粒体的影响,肝细胞正常代谢平衡被破坏,引起代谢紊乱;在 SAP 后期,肝脏血流增加,部分氧化介质进一步加重肝损伤。

4 胰源性腹水对肝脏的损伤

在胰腺炎时,由于炎症介质及毒素的影响,细胞间隙增宽,

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(项目批准号:81071339);重庆市科委自然科学基金计划资助项目(项目编号:CSTC 2010BB5378);重庆市卫生局医学科研计划项目(项目编号:2010-2-131);重庆市卫生局中医药科技项目(编号:2009-2-148)。 [△] 通讯作者, E-mail: wuchuanxin@medmail.com.cn。

细胞膜通透性增加,使得大量体液渗出至第三间隙,而 HMGB1 作为晚期炎症介质进一步加重体液外渗,形成胰源性腹水(PAAF)^[22]。此时腹水中含有大量炎症介质和细胞毒素,这些炎症介质和毒素被认为是胰腺炎导致肝细胞损伤的重要原因之一^[23],其中血色素是最重要的一种物质。当肝细胞暴露于胰源性腹水中时,其增殖受抑;腹膜外注射 PAAF 则可诱导肝细胞凋亡。PAAF 可直接导致肝损伤,其具体机制尚不,可能是由于炎症介质及毒素损伤了肝细胞膜,使肝细胞膜稳定性降低,Na⁺、Ca²⁺大量进入胞内,导致细胞水肿和核固缩,诱发肝细胞凋亡。肝细胞 ATP 合成障碍、细胞色素 A 和 B 含量降低、氧化磷酸化作用受阻后大量酸性物质积累等因素均可使肝细胞能量代谢发生障碍,进一步损伤肝细胞^[24]。

5 其他原因

在胰腺炎时,炎性反应可引起壶腹部及其他部位胆管水肿,导致胆汁排泄受阻,引起胆汁肝内淤积,胆红素增加;合并有胆管结石时,胆汁可逆行进入胰腺及肝脏,胰管内压力增高,胰腺排泄受阻,这些因素均可加重胰腺损伤^[25]。胰腺炎时,普通光学显微镜观察,可发现肝细胞大量变性坏死、胆管炎性反应改变及肝小叶内线粒体和溶酶体破坏,电子显微镜下可发现大量肝细胞碎片、构成胆汁的物质淤积在扩张的胆小管内、脱落的细胞质淤积在 Disse 间质内^[25],同时部分患者胆管内还可见胆管结石的存在。

总之,肝功能损害是 SAP 严重并发症之一,其发病机制复杂,多种因素参与其中,急性胰腺炎时肝损害程度与病情严重性呈正相关。SAP 时促炎因子大量释放所诱发的全身性炎性反应是 SAP 造成多器官衰竭(MOF)的基础, HMGB1 作为晚期炎症介质参与了 SAP 及肝损害的发生。对于 HMGB1 的认识仍不全面,是否存在其他类似 HMGB1 的晚期炎症介质参与 SAP 及 MOF 的发生尚不明确。目前急性胰腺炎合并肝损伤的治疗以加强胰腺炎治疗为主,同时可适当辅以保护肝脏及防止肠源性细菌移位等对症治疗。

参考文献

- [1] 桂水清,罗旭.急性胰腺炎合并肝损害的临床分析[J].河北医学,2009,7(15):790-792.
- [2] 陈国千,邹荣良.胞外高迁移率族蛋白 B1 的研究进展[J].国际检验医学杂志,2006,27(4):300-346.
- [3] Youn JH,Shin JS. Nucleocytoplasmic shuttling of HMGB1 is regulated by phosphorylation that redirects it towards secretion[J]. J Immunol,2006,177(11):7889-7897.
- [4] Yang ZY,Ling Y,Yin T, et al. Delayed ethyl pyruvate therapy attenuates experimental severe acute pancreatitis via reduced serum high mobility group box 1 levels in rats[J]. World J Gastroenterol,2008,14(28):4546-4550.
- [5] 陈畅,张文俊,李兆申.晚期炎症介质高迁移率族蛋白 1 与重症急性胰腺炎[J].胰腺病学,2007,7(1):59-61.
- [6] Yang H,Tracey KJ. Targeting HMGB1 in inflammation[J]. Biochim Biophys Acta,2009,(3):149-156.
- [7] Gong Q,Yin H,Fang M, et al. Heme oxygenase-1 upregulation significantly inhibits TNF- α and Hmgb1 releasing and attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. Int Immunopharmacol,2008,8(6):792-798.
- [8] Kim JH,Kim SJ, Lee IS, et al. Bacterial endotoxin induces the release of high mobility group box1 via the IFN- β signaling pathway[J]. J Immunol,2009,182(4):2458-2466.

- [9] Sawa H,Ueda T,Takeyama Y, et al. Blockade of high mobility group box-1 protein attenuates experimental severe acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol,2006,12(47):7666-7670.
- [10] Rendon-Mitchell B,Ochani M,Li JH, et al. IFN- γ induces high mobility group box 1 protein release partly through a INF-dependent mechanism[J]. J Immunol,2003,170(7):3890-3897.
- [11] Karlsson S,Pettit V,Tenhunen J, et al. HMGB1 as a predictor of organ dysfunction and outcome in patients with severe sepsis[J]. Intensive Care Med,2008,34(6):1046-1053.
- [12] Miyahara S,Isaji S. Liver injury in acute pancreatitis and mitigation by continuous arterial infusion of an antibiotic via the superior mesenteric artery[J]. Pancreas,2001,23(20):204-211.
- [13] Zhang XP,Zhang L,Yang P, et al. Protective effects of baicalin and octreotide on multiple organ injury in severe acute pancreatitis[J]. Dig Dis Sci,2008,53(2):581-591.
- [14] Zhang ZW,Zhang QY,Zhou MT, et al. Antioxidant inhibits HMGB1 expression and reduces pancreas injury in rats with severe acute pancreatitis[J]. Dig Dis Sci,2010,55(9):2529-2536.
- [15] Ammori BJ,Fitzgerald P,Hawkey P, et al. The early increase in intestinal permeability and systemic endotoxin exposure in patients is not associated with systemic bacterial translocation; molecular investigation of microbial DNA in the blood[J]. Pancreas,2003,26(1):18-22.
- [16] 何忠野,葛春林,郭可建,等.热休克蛋白 27 在大鼠急性胰腺炎中的表达及其对细胞连接的影响[J].中国普通外科杂志,2007,16(5):429-432.
- [17] 栾正刚,张成,葛春林,等.重症急性胰腺炎大鼠 hmgb1 表达与肠黏膜屏障损害的关系[J].中国现代普通外科发展,2008,11(1):59-60.
- [18] Wang X,Zhao X,Shi C, et al. Potential mechanisms and significance of acute pancreatitis-associated liver injury[J]. Scand J Gastroenterol,2006;41(5):604-613.
- [19] Xia SH,Hu CX,Zhao ZL, et al. Significance of platelet activating factor receptor expression in pancreatic tissues of rats with severe acute pancreatitis and effects of BN52021[J]. World J Gastroenterol,2007,13(21):2992-2998.
- [20] Souza LJ,Shio MT,Molan NA, et al. Acute pancreatitis affects non-parenchymal liver cells by a mechanism dependent on platelet-activating factor[J]. Pancreatology,2007,7(1):67-73.
- [21] Yang R,Shauff AL,Killeen ME, et al. Ethyl pyruvate ameliorates liver injury secondary to severe acute pancreatitis[J]. J Surg Res,2009,153(2):302-309.
- [22] Wanten G,Kusters A,van Emst-de Vries SE, et al. Lipid effects on neutrophil calcium signaling induced by opsonized particles: platelet activating factor is only part of the story[J]. Clin Nutr,2004,23(4):623-630.
- [23] Murr MM,Yang J,Fier A, et al. Pancreatitis-associated ascitic fluid induces hepatocyte death independent of local cytokines. [J]. J Surg Res,2002,106(2):308-313.
- [24] Beger HG,Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management[J]. World J Gastroenterol,2007,13(38):5043-5051.
- [25] Karel J. Complications of bile-duct stones; acute cholangitis and pancreatitis[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol,2006,20(6):1139-1152.