

• 综 述 •

损伤相关分子模式在慢加急肝衰竭中的研究进展*

陈小梅¹综述,于 森¹,徐向红^{2△}审校

1. 甘肃省人民医院临床研究与转化医学研究所,甘肃兰州 730000;2. 甘肃省人民医院生物治疗中心,甘肃兰州 730000

摘要:慢加急肝衰竭(ACLF)是在慢性肝病的基础上,由各种急性触发因素引起的一组与严重急性肝功能障碍和多器官功能衰竭有关的临床综合征。由于其病情严重、进展迅速、病死率高,因此越来越受到关注。最近的研究表明,ACLF 的发病机制主要包括直接损伤和免疫损伤。在免疫损伤中,损伤相关分子模式(DAMPs)引起的肝内浸润和免疫细胞功能亢进是导致 ACLF 发生的重要因素。DAMPs 可以作为 ACLF 早期诊断和治疗的生物靶分子,如高迁移率族蛋白 1、热休克蛋白等。该文将综述近年来 DAMPs 与 ACLF 预后关系研究的进展,参考文献主要通过 PubMed 和 CNKI 搜索确定,包括 2023 年 6 月之前发布的相关研究,总结了 DAMPs 作为 ACLF 预后标志物的文献报告。

关键词:慢加急肝衰竭; 损伤相关分子模式; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.16.022

中图法分类号:R575.3

文章编号:1673-4130(2023)16-2029-06

文献标志码:A

Research progress of damage-related molecular patterns in acute-on-chronic liver failure*

CHEN Xiaomei¹, YU Miao¹, XU Xianghong^{2△}

1. The Institute for Clinical Research and Translational Medicine, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2. Biotherapy Center, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China

Abstract: Acute-on-chronic liver failure (ACLF) refers to a range of clinical syndromes characterized by significant acute liver impairment and multi-organ failure induced by a variety of acute triggers underlying longstanding liver disease. Because of its severity, quick progression, and high fatality rate, it is causing growing worry. According to recent research, the pathophysiology of ACLF is mostly caused by direct injury and immunological injury. Among the immunological damage, damage-related molecular patterns (DAMPs)-induced intrahepatic infiltration and immune cell hyperfunction are major factors in the development of ACLF. DAMPs can be used as biological target molecules for early diagnosis and treatment of ACLF, such as high mobility group protein 1, heat shock protein, etc. This review reviews the recent progress in studies on the prognostic relationship between DAMPs and ACLF. The references were mainly identified through PubMed and CNKI searches, including relevant studies published before June 2023, and summarizes the literature reports on DAMPs as a prognostic marker for ACLF.

Key words: acute-on-chronic liver failure; damage-related molecular patterns; prognosis

慢加急肝衰竭(ACLF)是在慢性肝病的基础上,由各种急性触发因素引起的一组与严重急性肝功能障碍和多器官衰竭相关的复杂临床综合征,其特点是病情严重、进展迅速、病死率高^[1]。在我国,HBV 相关的 ACLF (HBV-ACLF)占 ACLF 病例的 70% 以上^[2-3]。ACLF 是一个高度动态的过程;因此,对反映住院期间肝功能衰竭过程的生物标志物进行连续评估可能会加强对 ACLF 患者的管理^[4]。近年来,越来越多的研究表明,损伤相关分子模式(DAMPs)可以作为慢加急肝功能衰竭潜在的预后生物标志物。

DAMPs 是大量具有生理功能的细胞内分子,存在于细胞核、线粒体或细胞质中,包括核酸、蛋白质和糖类^[5]。在正常生理条件下,免疫系统无法识别 DAMPs,但当细胞受到应激或死亡时,DAMPs 会被释放出来。一些研究表明,ACLF 患者的血液中 DAMPs 的水平明显升高,包括高迁移率族蛋白 1 (HMGB1)和白细胞介素(IL)-33 等^[6-7]。DAMPs 的水平可能与 ACLF 的治疗和预后有关。本文综述了 ACLF 中各种 DAMPs 的作用机制和预后相关性研究进展。

* 基金项目:甘肃省自然科学基金项目(21JR7RA594);甘肃省科协青年科技人才托举工程项目(GXH202220530-17)。

△ 通信作者,E-mail:inbeing@163.com。

1 DAMPs 在 ACLF 中的作用机制

DAMPs 在 ACLF 的发生和发展中起着重要作用, 释放到细胞外的 DAMPs 可激活免疫系统, 引起炎症反应和组织损伤^[8]。因此, 在肝脏疾病中, DAMPs 的释放可能是肝细胞坏死、肝纤维化和肝癌等疾病的原因之一, 可以通过血液检测这些分子来评估肝脏损伤的程度和预测患者的预后。DAMPs 的在 ACLF 中作用机制主要包括以下 3 个方面。

1.1 促进炎症反应 在 ACLF 中, 炎症反应是一个重要的病理过程。DAMPs 具有无菌的促炎功能, 释放到细胞外的 DAMPs 可以与免疫细胞表面的受体结合, 激活免疫系统, 引起炎症反应^[9-10]。并能刺激白细胞的募集、细胞因子和趋化因子的生成, 调节白细胞的黏附和迁移, 进一步放大和维持炎症反应^[10]。例如 HMGB1、热休克蛋白(HSPs)、S100 等 DAMPs 可以与 Toll 样受体 4(TLR4) 结合, 激活炎症反应^[10]。虽然局部炎症反应在组织修复和再生中起着重要作用^[8], 但是过度或持续的炎症也可能导致全身性和不受控制的炎症反应, 使急性失代偿性肝硬化易于发展为 ACLF^[11]。

1.2 促进肝细胞凋亡 DAMPs 可以促进肝细胞凋亡, 导致肝细胞死亡和肝脏功能损伤。在 ACLF 中, 肝细胞凋亡是一个重要的病理过程。研究表明, HMGB1、线粒体 DNA(mtDNA) 等 DAMPs 可以促进肝细胞凋亡, 与肝脏功能的恶化密切相关^[12]。调节细胞凋亡这一过程涉及凋亡细胞释放各种 DAMPs, 而 DAMPs 也可以促进细胞凋亡, 导致组织损伤^[13]。另外, DAMPs 是描述凋亡为免疫原性的必要先决条件, 凋亡细胞释放的 DAMPs 连同细胞因子和趋化因子, 使凋亡细胞具有免疫原性, 从而能够引起 CD8⁺ T 细胞介导的反应^[12]。

1.3 促进血管内皮细胞损伤 当 DAMPs 释放到细胞外环境时, 不仅可以激活先天免疫细胞, 还可以激活非免疫细胞, 如上皮细胞、内皮细胞和成纤维细胞^[14]。在 ACLF 中, 血管内皮细胞损伤是一个重要的病理过程, DAMPs 可以促进血管内皮细胞损伤, 导致血管通透性增加和组织水肿^[15]。这是由于 DAMPs 可以激活炎症反应, 引发血管内皮细胞的炎症反应, 导致内皮细胞损伤; 另外, DAMPs 可以促进血管内皮细胞的氧化应激, 导致细胞损伤和死亡。HUANG 等^[16]证实 mtDNA 可通过 Hippo 信号通路抑制内皮细胞增殖, 间接导致炎症损伤中存活的内皮细胞的再生能力受损。

2 与 ACLF 相关的 DAMPs 的类型和功能

2.1 HMGB1 HMGB1 是研究最深入的 DAMPs 之一。HMGB1 由免疫活性细胞主动分泌或从凋亡的坏死细胞被动释放, 激活免疫反应, 促进炎症和癌症的发展^[17]。HMGB1 通过与多种受体结合传递危

险信号, 从而加剧一系列与炎症性疾病、自身免疫性疾病和癌症密切相关的细胞反应^[18]。细胞外 HMGB1 通过与其经典受体的相互作用向周围细胞传递危险信号。例如 HMGB1 可以与晚期糖基化终产物受体(RAGE)结合^[19], 并与 toll 样受体 2/4/9(TLR-2/4/9)一起诱导炎症^[20]。HMGB1 是许多炎症性疾病中重要的促炎分子, 与 ACLF 早期肝损伤、免疫激活以及进一步的免疫损伤密切相关。

一些临床实验表明, 血清或组织 HMGB1 水平的升高与 ACLF 炎症的发生发展呈正相关。JHUN 等^[21]研究表明, 重型 HBV 患者肝组织中 HMGB1、RAGE、IL-17 的表达升高, HMGB1/RAGE 轴诱导的 IL-17 表达进一步加重了 HBV 患者外周血细胞的炎症反应, 下调 HMGB1/RAGE 轴可以减轻炎症反应。然而, WU 等^[22]发现 ACLF 患者的促炎细胞因子水平显著升高, 而血清 HMGB1 水平没有变化, HMGB1 的水平可能反映炎症和组织损伤的严重程度, 表明 HMGB1 可作为 ACLF 的生物标志物和阻断炎症通路的潜在靶点。

HMGB1 参与 ACLF 发生的机制已得到部分证实。XU 等^[23]使用脂多糖(LPS)或 TNF- α 刺激胆管癌细胞 4 h, 发现 HMGB1 开始逐渐升高, 直至刺激结束; 由于缺血缺氧, 炎症刺激导致初始肝细胞死亡, HMGB1 释放, 表明 HMGB1 在 ACLF 相关的全身性炎症中起关键作用。在用富含 lncRNA 的转录-1(NEAT1)相关腺病毒处理的 ACLF 小鼠中, 血清促炎细胞因子 IL-22、IL-6 和 HMGB1 的水平显著降低, 因为 NEAT1 阻断了 ACLF 大鼠模型中 TRAF6 的泛素化, 从而抑制了炎症反应^[23]。FANG 等^[24]报道槲皮素通过抑制 HMGB1 及其易位减少氧化应激和细胞凋亡, 从而减轻 ACLF 大鼠的肝损伤; YANG 等^[25]发现血浆可溶性 T 细胞免疫球蛋白和含黏液结构域分子-3(sTim-3)在 ACLF 中显著增加, 抑制 HMGB1 的释放, 通过促进自噬和调节单核/巨噬细胞功能减轻炎症反应和肝损伤。最新研究结果显示 HMGB1 诱导肝细胞热凋亡可增强炎症反应加重 ACLF, 体内抑制 HMGB1 可明显改善 ACLF 大鼠肝功能和凝血功能, 表明 HMGB1 是 ACLF 治疗的潜在治疗靶点^[7]。总之, HMGB1 在 ACLF 中的作用机制尚不完全清楚。用一定的药物或小分子制剂阻断 HMGB1 的产生, 可以减轻 ACLF 过程中的炎症反应, 可能是 ACLF 新的靶向治疗策略。

2.2 IL-1 家族细胞因子 IL-1 超家族成员参与许多炎症疾病, 如肥胖、心血管疾病、癌症、病毒或寄生虫感染、自身炎症综合征和肝脏疾病^[26]。IL-1 超家族在肝脏疾病中的作用可以是保护性的, 也可以是促炎性的, 研究最多的两个成员, 即 IL-33 和 IL-1 α , 被认为是双功能细胞因子, 即它们具有细胞内转录调节因子

和细胞外炎症有效调节因子的双重作用^[26]。

2.2.1 IL-1 α IL-1 α 是 IL-1 超家族的一员,在细胞损伤或凋亡过程中,通过 RIPK3/胱天蛋白酶-8 凋亡信号转导以胱天蛋白酶 1 依赖的方式从经历 TNF 诱导的坏死性死亡的巨噬细胞或凋亡小体中释放。作为一种常见的促炎因子,IL-1 α 在肝损伤中得到了深入的研究,主要涉及急性肝衰竭(ALF),较少涉及 ACLF。MONTEIRO 等^[11] 研究和其他动物模型的研究证实,代偿性肝硬化中 ACLF 的发展与 IL-1 α 和 IL-1b 的增加有关。全身炎症很容易导致 ACLF,这可能与炎症小体的激活有关。IL-1 α 与 IL-1 α 受体(IL-1R)结合可以触发炎症反应,它们向下游传递炎症信号,诱导免疫细胞的积累并促进炎症细胞因子的分泌^[27]。IL-1 α /IL-1R1 轴促进肝细胞大规模坏死和炎症细胞浸润肝组织从而导致器官衰竭^[26]。研究发现在慢性感染期间,IL-1R $^{-/-}$ 小鼠的 ALF 症状明显减轻,且存活率高于野生型小鼠,这是由于前者的炎症反应减弱,使它们能够从恶病质中恢复^[28],提示 IL-1 α 在小鼠暴发性肝功能衰竭的发病机制中起着核心作用。罗伊氏乳杆菌 DSM 17938 是一种潜在的预防或治疗肝功能衰竭的益生菌,在一项研究中,在用罗伊氏乳杆菌 DSM 17938 治疗的大鼠模型中,血清 IL-1 α 水平、炎症状态和急性肝损伤显著降低^[29]。GEHRKE 等^[30] 研究表明使用 IL-1 α 的会加重肝损伤的程度,但是通过用 IL-1ra 阻断 IL-1R1 可以减轻 ALF 的严重程度。总之,通过阻断 IL-1 α /IL-1R 轴是可能是一种治疗 ALF/ACLF 的方法。

2.2.2 IL-33 作为一种组织衍生的核细胞因子,IL-33 主要来源于炎症过程中的内皮细胞、上皮细胞和成纤维细胞。IL-33 可以通过结合抑瘤性膜受体 2 (ST2)刺激细胞的先天免疫和适应性免疫。ST2 是 Toll 样受体超家族的成员,在许多免疫细胞的表面表达^[31]。目前,关于 ACLF 中 IL-33/ST2 轴的研究很少。

部分研究认为 IL-33 具有抗炎活性。KOTSIUO 等^[32] 总结了先前的研究,发现急性大规模肝损伤可能导致细胞释放 IL-33,IL-33 可能是组织自我保护和修复的激活剂或 M2 巨噬细胞的抗炎因子标志物^[33]。根据 VOLAREVIC 等^[34] 研究,刀豆蛋白 A 诱导的急性肝损伤可以通过激活 IL-33/ST2 轴来减轻,ST2 缺陷小鼠出现更严重的肝炎和更多的肝脏炎症细胞浸润,这表明 IL-33/ST2 轴有可能是一种保护因子。

然而,IL-33 作为一种肝纤维化因子,在慢性肝损伤中加重肝脏恶化^[33]。这是由于 IL33/ST2 促进核因子(NF)- κ B、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)或细胞外信号调节激酶(ERK)/p38MAPK 途径的激活,以产生促炎细胞因子和 Th2 型相关细胞因子^[35],对肝细胞造成毒性损伤。DU 等^[6] 研究报道,ACLF 患者

的血清和肝组织中 IL-33/ST2 的表达水平显著升高,并且发现血清 IL-33 的水平与肝病的严重程度有关。YUAN 等^[36] 的研究表明,与 CHB 组相比,CHB-ACLF 组的血清 IL-33 和 sST2 明显升高。这些研究提示血清 IL-33 和 sST2 在可作为评估疾病严重程度和早期识别的标志物。总之,丰富的临床证据和实验数据表明,IL-33/ST2 通路和各种急性肝病的发生和发展有关,但 IL-33/ST1 轴在 ALF/ACLF 中的作用仍存在争议。

2.3 HSPs HSPs 由热休克、缺血、缺氧和其他应激因素产生,参与蛋白质的正确折叠、修饰和成熟;有助于老化蛋白质的降解;在细胞应激期间表达;并在调节抗原呈递、炎症信号转导和细胞凋亡中发挥重要作用^[5,37-39]。HSPs 在癌症细胞的增殖、侵袭、转移和凋亡逃避中起着重要作用,并促进疾病的发展。到目前为止,关于 HSPs 在 ACLF 中的机制的研究很少,已经进行的研究主要与急性肝损伤(ALI)和 ALF 有关。

长期以来,HSPs 被认为是 ALI 和 ALF 发生的保护因素。如前列腺素^[40]、双环醇^[41] 护肝的部分机制是通过增强肝脏中 HSP70 的产生来预防肝损伤或衰竭;盐酸杜鹃花微藻能增加 HSP25,改善肝性脑病患者的脑组织病理学变化,有利于 ALF 的预后^[42];日本味噌提取物可以增强葡萄糖调节蛋白(GRP)78 的表达,抑制甲肝病毒(HAV)的复制,减少 ALF^[43];山奈酚在 ALF 小鼠模型中的保护作用是通过增加 GRP78 的表达来抑制肝细胞的凋亡^[44]。

虽然在大多数研究中提示 HSPs 是肝组织损伤修复的重要保护因子,其水平的提高有助于患者的预后和疗效预测,但对一些机制仍有争议。一些研究报道,GRP78 和 GRP94 是急性肝损伤或肝衰竭的重要因素。例如 BAUDI 等^[45] 发现 IFN- α 介导的病毒感染引起的急性肝损伤可以通过抑制 GRP78 来缓解,其机制是 IFN- α 通过减少未折叠蛋白反应(UPR)诱导内质网应激相关的细胞死亡,GRP78 促进 UPR 高表达,减少 IFN- α 介导的小鼠肝损伤。ZHANG 等^[46] 发现过氧化物酶体增殖体激活受体 α (PPAR α)可以改善 ALF 引起的肝损伤;其机制主要是通过调节内质网应激和减少 GRP78、GRP94 和其他蛋白的表达来减少肝细胞凋亡。对 HSPs 家族在 ALF/ACLF 中的研究相对较少,HSPs 在肝组织损伤过程中的作用仍不清楚。由于缺乏基础实验,需要对 HSPs 进行更多的研究来阐明其机制。

2.4 组蛋白类 组蛋白是真核染色质的重要结构成分,有助于调节基因转录。组蛋白被认为是全身性炎症疾病的关键介质,可诱导内皮损伤和血小板聚集,激活凝血和细胞因子的产生,并可能导致败血症、严重创伤、血管炎和急性肝、肾、脑和肺损伤^[47-48]。近年来,人们越来越关注组蛋白作为 DAMPs 分子在

ACLF 中的作用,以寻找潜在的新的生物标志物和治疗靶点。在 ALF 小鼠模型中,丙酮酸脱氢酶复合体和乳酸脱氢酶转移到细胞核中,导致细胞核中乙酰辅酶 A 和乳酸浓度增加,促进组蛋白 H3 乙酰化和损伤相关基因的表达,而酶抑制剂藤黄和槲黄素可以减轻 ALF 小鼠的肝损伤,提高生存率^[49],表明细胞外组蛋白是诱导全身炎症、细胞损伤和多器官衰竭的主要介质。

虽然对 ACLF 中细胞外 H3 和 H4 的研究较少,机制尚不清楚,但一些实验表明,细胞外组蛋白在肝损伤中起着不可替代的作用。组蛋白作为促炎蛋白在 ACLF 中的重要性有待进一步探讨。

2.5 S100 蛋白 S100 蛋白在炎症状态下由多种细胞释放的钙结合蛋白,具有促进炎症相关基因的表达和细胞损伤作用,其中 S100B 是这类蛋白中最早被发现的成员,主要在大脑中由星形胶质细胞表达,尽管一些神经元群体也有表达^[50]。S100 蛋白家族是启动和维持炎症的关键介质,不仅放大初始炎症信号,诱导炎症反应,而且在一定条件下还能减缓炎症,促进组织修复,调节炎症、细胞增殖和分化、能量代谢、凋亡、钙稳态、细胞骨架功能和微生物耐药。该家族也正在成为识别和监测各种疾病的新的诊断标记^[50]。目前对 ACLF 的研究主要集中在血清学实验上,其作用机制有待进一步阐明。

早期研究发现,暴发性肝炎患者、ACLF 或 ALF 患者血清 S100b 水平明显高于肝硬化患者和正常对照,但与生存率无关^[51]。在小儿急性肝衰竭(PALF)患儿中,血清 S100b 水平可能与疾病的严重程度呈正相关^[51]。另有研究发现 M2 巨噬细胞可通过抑制 S100A9 蛋白相关的坏死炎症轴,减轻 ACLF 小鼠的肝损伤并发挥保护作用,这为 ACLF 患者的治疗提供了新的思路^[52]。在临床实验的基础上,S100 蛋白可作为 ACLF 新的潜在炎症标志物,辅助 ACLF 的诊断或评估其预后。

3 小 结

ACLF 是一种全身炎症的疾病模型,对 DAMPs 和 ACLF 之间相互作用的研究将为先天免疫和适应性免疫反应的研究增加价值,这些研究可以扩展到 ACLF 以外的其他炎症疾病。随着新研究工具的发展,如单细胞 RNA-seq 和其他尖端技术的发展,ACLF 发展的免疫学特征将进一步确定,DAMPs 如何影响免疫细胞极化及其对 ACLF 的后续影响将被揭示。总之,研究者对 DAMPs 及其在 ACLF 中的相互作用进行了文献综述,以增加对这一研究领域的理解,并为寻找合适的 ACLF 免疫干预措施提供了新的思路。未来的研究应该重点关注 DAMPs 与 ACLF 的发病机制、治疗和预后之间的关系,以便更好地管理和治疗 ACLF。

参考文献

- [1] WU D, ZHANG S, XIE Z, et al. Plasminogen as a prognostic biomarker for HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(4): 2069-2080.
- [2] CHANG Y, LIU Q Y, ZHANG Q, et al. Role of nutritional status and nutritional support in outcome of hepatitis B virus-associated acute-on-chronic liver failure[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(29): 4288-4301.
- [3] YANG K, PAN Y, JIN L, et al. Low serum soluble transferrin receptor levels are associated with poor prognosis in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2023, 201(6): 2757-2764.
- [4] ZHANG H, YANG K, WANG Q, et al. Prealbumin as a predictor of short-term prognosis in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16(1): 2611-2623.
- [5] MURAO A, AZIZ M, WANG H, et al. Release mechanisms of major DAMPs[J]. *Apoptosis*, 2021, 26(3/4): 152-162.
- [6] DU X X, SHI Y, YANG Y, et al. DAMP molecular IL-33 augments monocytic inflammatory storm in hepatitis B-precipitated acute-on-chronic liver failure[J]. *Liver Int*, 2018, 38(2): 229-238.
- [7] HOU W, WEI X, LIANG J, et al. HMGB1-induced hepatocyte pyroptosis expanding inflammatory responses contributes to the pathogenesis of acute-on-chronic liver failure (ACLF)[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14(1): 7295-7313.
- [8] 晏黎, 饶亚华, 黄伟, 等. 损伤相关分子模式与组织修复[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(7): 872-877.
- [9] CHAUDHRY S R, HAFEZ A, REZAI J B, et al. Role of damage associated molecular pattern molecules (DAMPs) in aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH)[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 2035.
- [10] SERNA-RODRIGUEZ M F, BERNAL-VEGA S, DE LA BARQUERA J, et al. The role of damage associated molecular pattern molecules (DAMPs) and permeability of the blood-brain barrier in depression and neuroinflammation[J]. *J Neuroimmunol*, 2022, 371(1): 577951.
- [11] MONTEIRO S, GRANDT J, USCHNER F E, et al. Differential inflammasome activation predisposes to acute-on-chronic liver failure in human and experimental cirrhosis with and without previous decompensation[J]. *Gut*, 2021, 70(2): 379-387.
- [12] LIU R, XU F, BI S, et al. Mitochondrial DNA-induced inflammatory responses and lung injury in thermal injury murine model: protective effect of cyclosporine-A[J]. *J Burn Care Res*, 2019, 40(3): 355-360.
- [13] BIRMPILIS A I, PASCHALIS A, MOURKAKIS A, et al. Immunogenic cell death, DAMPs and prothymosin alpha as a putative anticancer immune response biomarker[J]. *Cells*, 2022, 11(9): 1415.

- [14] LIU X, LU F, CHEN X. Examination of the role of necroptotic damage-associated molecular patterns in tissue fibrosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13(1):886374.
- [15] TRIANTAFYLLOU E, WOOLLARD K J, MCPHAIL M, et al. The role of monocytes and macrophages in acute and acute-on-chronic liver failure [J]. *Front Immunol*, 2018, 9(1):2948.
- [16] HUANG L S, HONG Z, WU W, et al. mtDNA activates cGAS signaling and suppresses the YAP-mediated endothelial cell proliferation program to promote inflammatory injury[J]. *Immunity*, 2020, 52(3):475-486.
- [17] WANG S, ZHANG Y. HMGB1 in inflammation and cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):116.
- [18] PAUDEL Y N, ANGELOPOULOU E, PIPERI C, et al. Enlightening the role of high mobility group box 1 (HMGB1) in inflammation; updates on receptor signaling[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 858(1):172487.
- [19] HUDSON B I, LIPPMAN M E. Targeting RAGE signaling in inflammatory disease[J]. *Annu Rev Med*, 2018, 69(1):349-364.
- [20] YANG H, WANG H, ANDERSSON U. Targeting inflammation driven by HMGB1 [J]. *Front Immunol*, 2020, 11(1):484.
- [21] JHUN J, LEE S, KIM H, et al. HMGB1/RAGE induces IL-17 expression to exaggerate inflammation in peripheral blood cells of hepatitis B patients [J]. *J Transl Med*, 2015, 13(1):310.
- [22] WU W, SUN S, WANG Y, et al. Circulating neutrophil dysfunction in HBV-Related acute-on-chronic liver failure [J]. *Front Immunol*, 2021, 12(1):620365.
- [23] XU Y, CAO Z, DING Y, et al. Long non-coding RNA NEAT1 alleviates acute-on-chronic liver failure through blocking TRAF6 mediated inflammatory response [J]. *Front Physiol*, 2019, 10(1):1503.
- [24] FANG P, DOU B, LIANG J, et al. Quercetin reduces oxidative stress and apoptosis by inhibiting HMGB1 and its translocation, thereby alleviating liver injury in ACLF rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021(1):2898995.
- [25] YANG Y, YING G, WU F, et al. sTim-3 alleviates liver injury via regulation of the immunity microenvironment and autophagy[J]. *Cell Death Discov*, 2020, 6(1):62.
- [26] BARBIER L, FERHAT M, SALAME E, et al. Interleukin-1 family cytokines: keystones in liver inflammatory diseases[J]. *Front Immunol*, 2019, 10(1):2014.
- [27] FRANK D, VINCE J E. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(1):99-114.
- [28] MELCHOR S J, SAUNDERS C M, SANDERS I, et al. IL-1R regulates disease tolerance and cachexia in *Toxoplasma gondii* infection [J]. *J Immunol*, 2020, 204(12):3329-3338.
- [29] JIANG H, YAN R, WANG K, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 alleviates d-galactosamine-induced liver failure in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133(1):111000.
- [30] GEHRKE N, HOVELMEYER N, WAISMAN A, et al. Hepatocyte-specific deletion of IL1-RI attenuates liver injury by blocking IL-1 driven autoinflammation [J]. *J Hepatol*, 2018, 68(5):986-995.
- [31] CAYROL C. IL-33, an Alarmin of the IL-1 family involved in allergic and non allergic inflammation: focus on the mechanisms of regulation of its activity [J]. *Cells*, 2021, 11(1):107.
- [32] KOTSIUO O S, GOURGOULIANIS K I, ZAROGIAN-NIS S G. IL-33/ST2 axis in organ fibrosis [J]. *Front Immunol*, 2018, 9(1):2432.
- [33] CAI S Y, GE M, MENNONE A, et al. Inflammasome is activated in the liver of cholestatic patients and aggravates hepatic injury in bile duct-ligated mouse [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2020, 9(4):679-688.
- [34] VOLAREVIC V, MITROVIC M, MILOVANOVIC M, et al. Protective role of IL-33/ST2 axis in Con A-induced hepatitis [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(1):26-33.
- [35] TAN Z, LIU Q, JIANG R, et al. Interleukin-33 drives hepatic fibrosis through activation of hepatic stellate cells [J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(4):388-398.
- [36] YUAN W, MEI X, ZHANG Y Y, et al. High expression of interleukin-33/ST2 predicts the progression and poor prognosis in chronic hepatitis B patients with hepatic flare [J]. *Am J Med Sci*, 2020, 360(6):656-661.
- [37] HAGYMASI A T, DEMPSEY J P, SRIVASTAVA P K. Heat-shock proteins [J]. *Curr Protoc*, 2022, 2(11):e592.
- [38] MARTINE P, REBE C. Heat shock proteins and inflammasomes [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18):4508.
- [39] ZININGA T, RAMATSUI L, SHONHAI A. Heat shock proteins as immunomodulants [J]. *Molecules*, 2018, 23(11):2846.
- [40] TOGO S, CHEN H, TAKAHASHI T, et al. Prostaglandin E1 improves survival rate after 95% hepatectomy in rats [J]. *J Surg Res*, 2008, 146(1):66-72.
- [41] CHEN X, ZHANG J, HAN C, et al. A sexual dimorphism influences bicyclol-induced hepatic heat shock factor 1 activation and hepatoprotection [J]. *Mol Pharmacol*, 2015, 88(1):38-47.
- [42] EL-BAZ F K, ELGOHARY R, SALAMA A. Amelioration of hepatic encephalopathy using *dunaliella salina* microalgae in rats; modulation of hyperammonemia/TLR4 [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021(1):8843218.
- [43] WIN N N, KANDA T, NAKAMOTO S, et al. Inhibitory effect of Japanese rice-koji miso extracts on hepatitis A virus replication in association with the elevation of glucose-regulated protein 78 expression [J]. *Int J Med Sci*, 2018, 15(11):1153-1159.
- [44] WANG H, CHEN L, ZHANG X, et al. Kaempferol protects mice from d-GalN/LPS-induced acute liver failure

by regulating the ER stress-Grp78-CHOP signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother. 2019, 111(1):468-475.

- [45] BAUDI I, ISOGAWA M, MOALLI F, et al. Interferon signaling suppresses the unfolded protein response and induces cell death in hepatocytes accumulating hepatitis B surface antigen[J]. PLoS Pathog, 2021, 17(5):e1009228.
- [46] ZHANG L, REN F, ZHANG X, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha acts as a mediator of endoplasmic reticulum stress-induced hepatocyte apoptosis in acute liver failure[J]. Dis Model Mech, 2016, 9(7):799-809.
- [47] YANG H, LUO Y Y, ZHANG L T, et al. Extracellular histones induce inflammation and senescence of vascular smooth muscle cells by activating the AMPK/FOXO4 signaling pathway[J]. Inflamm Res. 2022, 71(9):1055-1066.
- [48] LIGI D, DELLA F C, MANNELLO F. Novel mechanisms of thrombo-inflammation during infection: the harmful impact of circulating histones [J]. Res Pract Thromb

Haemost, 2023, 7(3):100141.

- [49] FERRIERO R, NUSCO E, DE CEGLI R, et al. Pyruvate dehydrogenase complex and lactate dehydrogenase are targets for therapy of acute liver failure[J]. J Hepatol, 2018, 69(2):325-335.
- [50] SREEJIT G, FLYNN M C, PATIL M, et al. S100 family proteins in inflammation and beyond[J]. Adv Clin Chem, 2020, 98(1):173-231.
- [51] TONEY N A, BELL M J, BELLE S H, et al. Hepatic encephalopathy in children with acute liver failure: utility of serum neuromarkers[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2019, 69(1):108-115.
- [52] BAI L, KONG M, DUAN Z, et al. M2-like macrophages exert hepatoprotection in acute-on-chronic liver failure through inhibiting necroptosis-S100A9-necroinflammation axis[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(1):93.

(收稿日期:2023-05-31 修回日期:2023-08-03)

• 综 述 •

血流细菌性感染诊断的研究进展*

郑娅琼¹, 刘 炎²综述, 刘 磊¹, 何颖雨², 刘万兵^{1△}审校

1. 中部战区总医院输血医学科, 湖北武汉 430070; 2. 南方医科大学第一临床医学院, 广东广州 510515

摘要:血流感染是病原微生物侵入血液循环系统导致的疾病, 可引起全身性炎症反应、凝血功能障碍、休克甚至死亡。血流细菌性感染的早期诊断, 对于及时控制感染、提高患者的生存率尤为重要, 因此, 临床上急需快速诊断技术。该文就血流感染的诊断方法的研究进展作一综述。

关键词:血流细菌性感染; 血培养; 诊断技术

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.16.023

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2023)16-2034-05

文献标志码:A

Advances in laboratory diagnosis of bloodstream infections*

ZHENG Yaqiong¹, LIU Yan², LIU Lei¹, HE Yingyu², LIU Wanbing^{1△}

1. Department of Transfusion Medicine, General Hospital of Central Theater Command of the PLA, Wuhan, Hubei 430070, China; 2. The First School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China

Abstract: Bloodstream infection is a serious disease caused by the invasion of pathogenic microorganisms into the blood circulation system, which can cause systemic inflammatory reactions, coagulation dysfunction, shock, and even death. The early diagnosis of bloodstream bacterial infections is particularly important for timely control of infection and improving patient survival. Therefore, rapid diagnostic techniques for bloodstream infection are urgently needed in clinical practice. This article provides a review of the research progress on diagnostic methods for bloodstream infections.

Key words: bloodstream infection; blood culture; diagnostic techniques

血流感染是指各种病原微生物侵入血液循环系统, 在其中生长、释放代谢产物和毒素, 引起机体产生

* 基金项目: 中国博士后科学基金项目(2022M723896); 湖北省卫生健康委科研项目(WJ2023M088)。

△ 通信作者, E-mail: wanbing1203x@163.com。