

重症急性胰腺炎肝损伤相关机制的研究进展

王荣¹ 尹毅霞^{2*} 郭若琳¹ 罗永¹

1. 右江民族医学院研究生院, 中国·广西 百色 533000
2. 右江民族医学院临床医学院, 中国·广西 百色 533000

摘要: 重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 是临床上常见的消化系统急性重症, 具有起病急、发展迅速、死亡率高的特点, 目前尚未有特效疗法, 全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 引发的多器官功能衰竭为 SAP 患者的主要的死亡原因, 肝脏作为与胰腺关系密切的器官也是 SAP 主要受损器官之一, 其受损程度可反映 SAP 患者的预后。肝脏损伤导致机体处理炎症因子及毒素的能力下降, 进一步加重患者病情。SAP 肝损伤的机制尚未完全阐明, 本综述将系统地阐述 SAP 肝损伤可能的机制, 为 SAP 合并多脏器损伤提供科学的诊疗思路。

关键词: 重症急性胰腺炎; 肝损伤; 炎症反应; 发病机制

Research Progress on the Mechanism of Liver Injury Related to Severe Acute Pancreatitis

Rong Wang¹ Yixia Yin^{2*} Ruolin Guo¹ Yong Luo¹

1. Graduate School of Youjiang University of Ethnic Medicine, Baise, Guangxi, 533000, China
2. Clinical Medicine School of Youjiang University of Ethnic Medicine, Baise, Guangxi, 533000, China

Abstract: Severe acute pancreatitis is a common acute severe disease of the digestive system in clinical practice, with the characteristics of acute onset, rapid development and high mortality, there is no specific therapy at present, and the multi-organ failure caused by systemic inflammatory response syndrome is the main cause of death of SAP patients, and the liver, as an organ closely related to the pancreas, is also one of the main damaged organs of SAP, and the degree of damage can reflect the prognosis of SAP patients. Liver damage leads to a decrease in the body's ability to process inflammatory factors and toxins, further aggravating the patient's condition. The mechanism of SAP liver injury has not been fully elucidated, and this review will systematically elaborate the possible mechanism of SAP liver injury and provide scientific diagnosis and treatment ideas for SAP complicated with multi-organ injury.

Keywords: severe acute pancreatitis; liver injury; inflammatory response; pathogenesis mechanism

0 前言

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是以各种原因致胰酶异常激活, 最终致消化胰腺自身及周围组织的一种炎症性疾病。根据修订版 Atlanta 分级可分为轻症急性胰腺炎 (mild acute pancreatitis, MAP), 中重症急性胰腺炎 (moderately severe acute pancreatitis, MSAP) 及重度急性胰腺炎。轻症胰腺炎病情轻, 预后效果好, 而重症急性胰腺炎伴有超过 48 小时的器官功能衰竭, 预后较差, 有研究表明, 发生 SAP 后的死亡率可达 20%~30%^[1]。现今 SAP 的治疗方案主要以对症为主, 目前暂无针对性的特效疗法, 且往往需要长期住院及侵入性操作的干预。在 SAP 早期, 胰腺及组织在自身消化过程中的坏死物质及所产生的致炎因子的通过血液、淋巴等途径扩散至全身, 引发 SIRS, 导致肝、肾、肺、脑及肠道在内多个器官功能衰竭, 这是重症急性胰腺炎患者死亡的主要原因。在众多脏器中, 肝脏的解剖位置与胰腺毗邻, 最先接受炎症因子及内毒素侵袭。本综述将系统地阐述 SAP 肝损伤可能的机制, 为 SAP 合并多脏器损伤提供科学

的诊疗思路。

1 SAP 肝损伤的可能机制

1.1 过度的炎症反应

过度的炎症反应是重症急性胰腺炎多器官功能损伤的核心环节。一方面, 胰腺炎的炎症反应和组织损伤可致细胞因子、炎症介质释放入血, 引起 SIRS, 而后机体随后产生代偿性抗炎反应综合征 (compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS), 将影响包括肝脏在内的全身多器官功能。这种严重的炎症反应常常发生于 SAP 的早期, 此为 SAP 死亡的第一个高峰期。如果病情不能加以控制, 进一步诱发全身多器官功能障碍综合征 (Multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 从而威胁患者的生命。在 SIRS 发生期间, 首先是炎症因子 TNF- α , LI-1 β 的激活, 导致核因子-kB (NF-kB) 的表达, LI-6、LI-8、 γ -干扰素等重要促炎因子依次链式激活, 大量炎症因子释放, 随后抗炎因子 IL-4、LI-10、LI-13 等也随之升高, SIRS 与 CARS 反应失衡, 最终导致包括肝脏在内全身器官的损害。肝脏

可产生炎症介质,也受到炎症介质的侵袭。Wang^[2]通过促炎细胞因子在门静脉和下腔静脉血液中的含量的检测,可检测它们到全身各个器官的分布情况,这更加表明了肝脏在胰腺炎炎症反应中的地位。肝脏内含有大量 Kupffer 细胞,是炎症反应中不可或缺的角色。第一, Kupffer 细胞可以清除内毒素、细菌等促发炎症的物质。第二,也可被内毒素及细菌激活,成为可溶性介质的来源。正常肝脏内皮细胞可自发产生 IL-1、IL-6,当内皮细胞暴露于内毒素时,IL-1 及 IL-6 的产生增加。SAP 期间,蛋白酶及脂肪酶及 IL-6、TNF- α 的释放,激活 Kupffer 细胞,它们通过白三烯及 TNF- α 将中性粒细胞吸引至肝脏,使其黏附分子-1 整合素上调,促进中性粒细胞的募集,中性粒细胞在 SAP 肝损伤中起重要作用,中性粒细胞附着在内皮上,随后可迁移到实质,在实质中产生活性氧自由基和蛋白酶,诱导肝细胞损伤。肝脏内的 Kupffer 细胞可分为两种形态:促炎作用 M1 型主要是促进免疫激活,抗炎作用的 M2 型促进组织修复并帮助机体实现免疫耐受。有研究表明 SIRS 的激活可能与 M1 型 Kupffer 细胞的过度激活有关,通过扭转 M1 与 M2 间的极化,可进一步减轻 SAP 所致的肝损伤^[3]。近年来还发现,IL-22 在炎症发展有着负向调节作用,IL-22 作为 IL-10 细胞因子家族的成员,为抑制炎症反应相关因子,其通过 STAT3/Erk/Akt 通路调节 Kupffer 细胞极化以减轻肝脏损伤^[4]。过度炎症反应损伤肝脏的机制可能有:① LPS 分解后产生脂质 A,其结合单核细胞和组织巨噬细胞上的 TLR4 受体以触发 NF- κ B 蛋白家族,引起一系列炎症反应损伤肝细胞^[5];② TNF 结合 TNF-R 可诱导蛋白酶水解 DNA,导致 DNA 表达异常,使得细胞凋亡及细胞激酶异常,最终导致不受控制的细胞死亡和器官功能障碍;③ 直接对肝细胞质膜造成损伤;④ 补体级联反应损伤肝脏细胞;⑤ 炎症反映肝血流异常,导致 DIC 及缺血再灌注损伤的发生。另一方面,急性重症胰腺炎引起的炎症反应和代谢紊乱,可能导致胰液外渗,进而影响胆道系统,导致肝内外胆汁淤积,从而引发肝损伤^[6]。

1.2 氧化应激

人体内存在氧化平衡,当氧化-抗氧化系统失衡后,其通过活性氧(reactive oxygen species, ROS)、过氧化物、含氧自由基等氧化副产物对细胞分子,如脂类、蛋白质、DNA 造成损伤。肝脏有强大的抗氧化能力,归因于大量抗氧化物质,如谷胱甘肽等,但大量的氧自由基亦是来自肝脏中产生,如二胺氧化酶、醛脱氢酶、细胞色素 P450 酶等系统,它们参与氧化和解偶联的反应。ROS 在病理条件下由多种途径产生,但中性粒细胞是重要的 ROS 发生器,负责局部组织损伤。SAP 时,中性粒细胞浸润,大量消化酶的进入血液循环,产生大量活性氧,同时氧自由基清除能力下降,ROS 经过血液运送到肝脏,可造成肝脏内皮细胞受损,肝脏凝血功能障碍,血管张力及毛细血管通透性增加,导致肝损伤进一步加剧^[7]。Saori Nagao 等研究发现^[8],通过抑制中性粒细胞浸润及 ROS 损伤,改善小鼠严重急性胰腺炎引起肝脏损伤,Wen-

Juan Qian 通过研究脓毒血症大鼠模型内质网应激发现^[9],在 MODS 中,氧化应激还可促进内质网应激发生,通过多种信号传导通路的作用,最终导致肝细胞损伤。在酒精性肝病和 CCl₄ 诱导的肝损伤的动物模型中^[10],姜黄素被证明可以增加谷胱甘肽的产生并减少 4-HNE 表达。转录因子 Nrf2 和激酶 AMPK 也参与细胞参与 SAP 肝损伤的氧化应激反应。研究称,AICAR 可通过 Nrf2 途径促进 AMPK 磷酸化介导的抗氧化作用和抑制 NLRP3 炎症小体活化有效抑制 SAP 大鼠肝脏氧化应激和炎症,减轻 SAP 对大鼠肝脏损伤^[11]。

1.3 肠道菌群失调及移位

肠道菌群是一个超过约有 40 万亿的细菌及 600000 个微生物基因组成的庞大的微生物群落,主要由厚壁菌门和拟杆菌门组成,占据肠道菌群的 80%~90%^[12]。肝脏与肠道解剖及功能上相互联系,肠道可以通过肠-肝循环从而对肝脏代谢。肝脏通过门静脉接收含有丰富营养的血液,同时受到移位细菌及其成分和代谢产物的影响,这构成了宿主与微生物相沟通的肠-肝轴^[13,14]。肠道菌群参与机体免疫、维持肠道正常功能、新陈代谢等众多生命活动。益生菌包括肠道中发现的共生菌的微生物,常见的有产生乳酸的双歧杆菌及乳酸杆菌益生菌,它们一方面可以通过使受干扰的微生物群和肠道正常蠕动、竞争性地排除病原体将未消化的膳食纤维分解为短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)的产生来提供各种健康益处。SCFAs 为肠道微生物分解难以消化的碳水化合物后生成的主要代谢产物,一方面可以被肠黏膜吸收成为能量来源,另外还参与信息分子的表达及基因的调控。丁酸梭菌的代谢产物丁酸就是典型的 SCFAs 之一,它们可以增强 ZO-1、claudin-1 蛋白水平表达,降低肠道的通透性^[15]。SAP 早期,一方面,其所导致的激素分泌使得肠道蠕动减少,内容物停留时间长,肠球菌、肠杆菌及志贺菌的数量显著增加。而肠道益菌例如双歧杆菌、乳酸杆菌的数目减少,从而 SCFAs 产生减少,肠道 pH 值上升,有利于病原微生物的生长^[16]。另一方面,肠屏障功能损害导致肠道缺血及血流量减少、ROS 等有害物质的激活,随后发生氧化应激会导致促炎介质的释放和上皮紧密连接的破坏,从而导致上皮通透性增加,最终导致致病性细菌易位。患者此时可表现为内毒素血症,血浆中代表肠漏的指标如连蛋白及 LPS 结合蛋白(LBP)水平升高^[17],细菌及其所形成的内毒素经过损伤的肠黏膜进入人体的循环系统,通过门静脉进入肝脏,引起肝脏损伤,而随着胰腺炎病情的恢复,肠道中的有害菌也会随之减少^[18]。

1.4 微循环障碍

胰腺炎引起的血液循环障碍和微循环障碍,也可能通过血液流体力学改变和局部缺血再灌注损伤等机制,影响肝脏的血流灌注,导致肝功能异常。微循环由直径 < 100 μ m 的小动脉、小静脉及毛细血管组成,广泛分布于肝脏、肾脏、肠道等重要脏器之间,小动脉给予一定的血管压力,毛细血管则负责供养组织的氧气输送,营养及新陈代谢的物质交换,当 SAP 发生时,腺泡细胞将各种趋化因子、细胞因子、各种黏附因子释放至循环之中,一方面介导免疫细胞浸润及损伤肝脏^[19],另一方面则引起肝脏内皮细胞的炎症反应及

氧化应激的产生,破坏肝脏内皮完整性,导致肝脏微循环障碍的发生。早期研究表明^[20],AP患者微循环障碍与黏附分子、一氧化氮、内皮素等血管活性物质相关。NO产生的作用对炎症期间肝脏的作用尚有争议,过度的NO产生过氧化氮可能会导致SAP期间肝损伤的发生,可引起介于血管内微血栓与弥散性血管内凝血之间的凝血障碍。SAP期间,具有促凝血功能的炎症因子,如IL-1、IL-6和TNF等促进内皮细胞及单核细胞释放含TF的微粒。另外,活化的中性粒细胞释放蛋白酶激活受体-1诱导内皮细胞释放TF。此外,胰腺组织破坏导致TF的直接暴露。高浓度的TF结合因子VII(FVII)后,激活外源性凝血途径,最终形成凝血酶,产生纤维蛋白凝块。因此,TF在血管内的作用与临床研究结果一致,SAP多器官功能衰竭的患者,往往检测到高水平的FDP的表达^[21]。

2 总结与展望

SAP并发肝损伤是一个复杂的,炎症与多种损伤因子等多种因素参与作用的疾病的发展的过程,它们相互联系并共同促进疾病的发生与进展,其预后往往也预示SAP的预后及病情的走向,大量的研究也揭示了其可能发生的机制,然而仍未有研究得出确切的结论,且目前许多的结论仍处于动物实验阶段,应对其机制进行深入的探究并结合到临床验证之中,为临床的治疗提供有效的靶点。

参考文献:

[1] Ye S, Si C, Deng J, et al. Understanding the Effects of Metabolites on the Gut Microbiome and Severe Acute Pancreatitis[J]. *Biomed Res Int*,2021;1516855.

[2] Wang Y, Liu W, Liu X, et al. Role of liver in modulating the release of inflammatory cytokines involved in lung and multiple organ dysfunction in severe acute pancreatitis[J]. *Cell Biochem Biophys*,2015,71(2):765-776.

[3] Song Y, Wang Y, Qi X, et al. Da-Huang-Fu-Zi-Tang Ameliorates Severe Acute Pancreatitis by Elevation of M2 Kupffer Cells in Rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*,2021;5561216.

[4] Regulating Kupffer cell polarization through STAT3/Erk/Akt crosstalk pathways to extenuate liver fibrosis[J]. *Life Sci*,2021(264):118677.

[5] Yan C, Bao J, Jin J. Exploring the interplay of gut microbiota, inflammation, and LDL-cholesterol: a multiomics Mendelian randomization analysis of their causal relationship in acute pancreatitis and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Transl Med*,2024,22(1):179.

[6] Yang J, Tang X, Li B, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor 2 mediated early stages of pancreatic and systemic inflammatory responses via NF-kappa B activation in acute pancreatitis[J]. *Cell Commun Signal*,2022,20(1):157.

[7] Martí-Chillón G J, Muntión S, Preciado S, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stromal/stem cells in critical-care patients with systemic inflammatory response syndrome[J]. *Clin*

Transl Med,2023,13(1):e1163..

[8] Nagao S, Taguchi K, Sakai H, et al. Carbon monoxide-bound hemoglobin vesicles ameliorate multiorgan injuries induced by severe acute pancreatitis in mice by their anti-inflammatory and antioxidant properties[J]. *Int J Nanomedicine*,2016(11):5611-5620.

[9] Qian W J, Cheng Q H. Endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis signal pathway is involved in sepsis-induced liver injury[J]. *Int J Clin Exp Pathol*,2017,10(9):9990-9997.

[10] Siriviriyakul P, Chingchit T, Klaikeaw N, et al. Effects of curcumin on oxidative stress, inflammation and apoptosis in L-arginine induced acute pancreatitis in mice[J]. *Heliyon*,2019,5(8):e2222.

[11] Kong L, Zhang H, Lu C, et al. AICAR, an AMP-Activated Protein Kinase Activator, Ameliorates Acute Pancreatitis-Associated Liver Injury Partially Through Nrf2-Mediated Antioxidant Effects and Inhibition of NLRP3 Inflammasome Activation[J]. *Front Pharmacol*,2021(12):724514.

[12] Zhang C X, Wang H Y, Chen T X. Interactions between Intestinal Microflora/Probiotics and the Immune System[J]. *Biomed Res Int*,2019;6764919.

[13] Guan H, Zhang X, Kuang M, et al. The gut-liver axis in immune remodeling of hepatic cirrhosis[J]. *Front Immunol*, 2022(13):946628.

[14] Li S, Han W, He Q, et al. Relationship between Intestinal Microflora and Hepatocellular Cancer Based on Gut-Liver Axis Theory[J]. *Contrast Media Mol Imaging*,2022;6533628.

[15] Zhao H B, Jia L, Yan Q Q, et al. Effect of Clostridium butyricum and Butyrate on Intestinal Barrier Functions: Study of a Rat Model of Severe Acute Pancreatitis With Intra-Abdominal Hypertension[J]. *Front Physiol*,2020(11):561061.

[16] Ballesteros P M, González A E. Role of prebiotics and probiotics in the functionality of the microbiota in the patients receiving enteral nutrition[J]. *Nutr Hosp*,2018,35(Spec no2):18-26.

[17] Tsounis E P, Triantos C, Konstantakis C, et al. Intestinal barrier dysfunction as a key driver of severe COVID-19[J]. *World J Virol*,2023,12(2):68-90.

[18] Li X, He C, Li N, et al. The interplay between the gut microbiota and NLRP3 activation affects the severity of acute pancreatitis in mice[J]. *Gut Microbes*,2020,11(6):1774-1789.

[19] Gui M, Zhao B, Huang J, et al. Pathogenesis and Therapy of Coagulation Disorders in Severe Acute Pancreatitis[J]. *J Inflamm Res*,2023(16):57-67.

[20] Zhou Z G, Chen Y D. Influencing factors of pancreatic microcirculatory impairment in acute pancreatitis[J]. *World J Gastro enterol*,2002,8(3):406-412.

[21] Liu C, Zhou X, Ling L, et al. Prediction of mortality and organ failure based on coagulation and fibrinolysis markers in patients with acute pancreatitis: A retrospective study[J]. *Medicine (Baltimore)*,2019,98(21):e15648.