

文章编号:1005-6947(2008)05-0491-03

· 文献综述 ·

阻塞性黄疸与肝细胞能量变化

武飞 综述 关养时 审校

(广东省深圳市罗湖区人民医院 普通外科, 广东 深圳 518000)

摘要:阻塞性黄疸可以通过多种机制造成肝细胞损伤,近年来围绕阻塞性黄疸对肝细胞损伤机制的研究已取得很大的进展,但阻塞性黄疸对肝细胞能量方面的影响尚不是十分明确。笔者就此做一综述。

[中国普通外科杂志,2008,17(5):491-493]

关键词: 黄疸,阻塞性;肝细胞能量;NO;内毒素血症;胆汁酸;综述文献

中图分类号: R 657.3

文献标识码: A

阻塞性黄疸是指胆汁排泄受阻,胆汁不能排入到十二指肠内造成胆汁成分过多进入血液而引起黄疸及全身性病变的临床综合征。肝细胞线粒体是产生能量的主要细胞器,因此研究肝细胞的能量主要也围绕线粒体进行。肝细胞产生的能量由线粒体对葡萄糖等基质的氧化磷酸化所决定。线粒体的氧化还原状态决定其氧化磷酸化的强弱,线粒体能量的削弱,包括 β -脂肪酸氧化造成的功能障碍、线粒体呼吸的抑制作用和线粒体DNA的损伤。当各种因素对以上机制造成抑制或者破坏时,必然会导致肝细胞能量的变化。

1 肝脏有效循环不足和肝细胞缺氧导致能量代谢障碍

肝内有效血循环不足发生的机制:(1)心输出量和心排血指数下降,影响肝血流灌注。王晶等^[1]研究表明,阻塞性黄疸时血液动力学中心输出量和排血指数均明显下降,射血分数有下降趋势。(2)肝内胆管扩张压迫门静脉分支,使门静脉血流减少;

同时门静脉-下腔静脉侧支分流,使门静脉血流进一步减少。(3)肝血液动力学变化。黄晓强等^[2]研究表明,当胆总管梗阻胆管内压上升时,肝内动脉系统扩张,数量增多,肝动脉血流量增加,而门静脉血流量减少。王晶明等^[1]研究表明,阻塞性黄疸患者的肝动脉血流量(277 mL/min)约为正常人血流量(74 mL/min)的3倍多;而门静脉血流灌注量降低。(4)梗阻性黄疸时,随着梗阻程度的加重,胆道压力不断上升,胆汁逆流,肝血窦压力明显升高,门静脉和肝动脉阻力增加,导致有效灌注减少^[3]。

肝供血不足、肝细胞缺氧时对肝细胞能量代谢发生的影响:细胞内缺氧将导致钠离子内流,加速细胞肿胀,钾离子外流导致酶类合成障碍,将进一步影响离子泵的功能和ATP的生成。细胞内的氧80%~90%在线粒体内用于氧化磷酸化生成ATP,严重缺氧可影响线粒体内的脱氢酶,导致线粒体的呼吸功能下降,ATP减少。肝细胞缺氧的4h之内,ATP和能量迅速下降到最低水平,4h后缓慢恢复,呈双相型变化^[4]。

2 胆盐和胆汁酸损伤肝细胞线粒体

胆汁中主要有胆汁酸、胆盐、卵磷脂及胆固醇。胆盐是肝细胞分泌的胆汁酸与甘氨酸或牛磺酸结合形成的钠盐或钾盐。胆盐通过窦状隙基膜

上的特殊转运蛋白进入细胞内,以囊泡形式跨越细胞膜,从而由肝细胞胆管膜泌入胆汁,当胆汁流发生障碍引起胆汁淤积,胆盐进入胆汁受阻,导致胆盐在肝细胞内的聚集。在胆汁淤积患者血中以初级胆汁酸增加为主,鹅脱氧胆酸是初级胆汁酸,对肝细胞具有明显细胞毒作用^[5],另外,在胆汁淤积时,肝组织内鹅脱氧胆酸的浓度比其他毒性胆盐如脱氧胆酸和石胆酸要高^[6]。胆盐和胆汁酸的影响:胆盐直接损伤线粒体,线粒体在胆盐造成的肝毒性中起重要作用^[7]。胆汁酸的细胞毒作用可引起肝细胞能量衰竭:阻塞性黄疸时,肝细胞线粒体ATP合成能力明显下降,肝细胞内ATP含量明显减少,其线粒体呼吸Ⅲ期ADP激活明显减弱,而Ⅳ期基础得到增强。进一步的研究表明,胆汁酸的细胞毒作用机制为胆汁酸进入细胞,抑制线粒体的氧化磷酸化,细胞内ATP合成下降^[8-9]。Krähenbühl S等^[10]研究表明,亲脂类胆汁酸影响了肝细胞线粒体的电子传递链,造成ATP合成下降。胆汁中的主要成分之一的鹅脱氧胆酸对肝细胞线粒体渗透转换机制造成损伤^[5]。研究表明,胆汁酸造成了线粒体多方面的改变:(1)影响线粒体膜电位和呼吸作用,对 H^+ 膜渗透性和线粒体诱导型渗透转运通道造成影响,进而影响了线粒体的生物能量^[11];胆盐可促进肝细胞和线粒体内生活性氧(ROS)的活动,活性氧

收稿日期:2007-10-29

修订日期:2008-04-26。

作者简介:武飞,男,广东医学院硕士研究生,主要从事肝胆外科方面的研究。

通讯作者:武飞 E-mail:wufei00@sina.com

促进了线粒体 DNA 的变异并导致能量下降,而电子传递链上的复合酶 I 首当其冲^[12]。(2)胆盐能够提高诱导型一氧化氮合酶的表达^[13],通过 NO 途径引起线粒体损伤。(3)胆盐抑制 Kupffer 细胞活性,导致内毒素血症发生,内毒素血症损伤线粒体代谢。蔡伟等^[14]研究表明,当鹅脱氧胆酸(GCDC) > 50 $\mu\text{mol/L}$ 时,对 Kupffer 细胞的活性、吞噬功能及分泌功能均显示出浓度依赖性的抑制作用;GCDC 浓度达到 300 $\mu\text{mol/L}$ 后,其吞噬能力下降约 40%。在体外动物实验中也证实,梗阻性黄疸时血清中胆盐浓度升高,枯否细胞的清除率(KCCC)明显下降^[15],胆酸通过内毒素血症机制损伤线粒体。

3 NO 对肝细胞能量影响

肝脏中合成 NO 的酶主要有两类:固有型一氧化氮合酶(NOS)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)。NOS 主要分布于肝脏血管的内皮细胞和肝窦内皮细胞,在正常情况下生成 NO^[16],NO 引起平滑肌松弛、抑制血小板和白细胞的黏附与聚集,维持肝脏微循环的正常状态^[17-19]。iNOS(诱导型一氧化氮合酶)则主要分布于肝细胞、胆管细胞及 Kupffer 细胞中,正常情况下少有表达,病理情况下受到 LPS, TNF- α , IL-21, IL-26, INF 等细胞因子的诱导,肝脏 iNOS 呈高表达。Spirh 等^[20]证实,胆汁淤积时细胞因子 TNF- α 和 γ -IFN,协同刺激胆管上皮细胞诱导型 NOS 的高表达,进而产生大量 NO。

NO 对肝细胞有损害和保护的双重作用。损伤作用的机制包括:(1)NO 可抑制线粒体呼吸酶和细胞色素 P450 活性,抑制肝细胞内蛋白质的合成和线粒体的能量代谢。进一步研究表明,NO 会抑制细胞色素 P450 中的 3A4 mRNA 的表达^[21]。(2)大量 NO 破坏了肠黏膜上皮线粒体氧化代谢,导致肠黏膜上皮结构损害和功能障碍,通透增高,细菌移位率增加^[22],参与内毒素血症对肝细胞能量影响过程。(3)胆管结扎后,NO 介导的硝酸盐/亚硝酸盐高浓度集中,会产生大量氧自由基使得线粒体

干扰线粒体氧化和抗氧化平衡机制^[23-24]。(4)有研究证明,NO 对肝细胞尚有保护的作用,能够扩张肝脏的血管、抑制血小板和白细胞的黏附与聚集、改善肝脏的微循环以及其抗脂质过氧化损伤的用^[25]。

4 内毒素血症和肝细胞能量

梗阻性黄疸时内毒素血症产生机制为:(1)胆汁排出受阻,肝内胆汁减少,胆汁中去氧胆汁盐具有抑制 G-杆菌的作用^[26]及菌群失调、移位,同时胆盐还能与内毒素结合形成难吸收的复合物,阻止其透过肠壁向肠外组织迁移。(2)肠道屏障功能损伤。阻塞性黄疸时肠道黏膜的上皮细胞、细胞间的紧密连接构成的机械屏障受损,肠道化学、免疫屏障功能下降,导致内毒素吸收增加,从而造成恶性循环。(3)内毒素清除障碍。梗阻性黄疸时,网状内皮系统功能障碍,减少了内毒素的清除,从而导致门静脉和全身的内毒素血症。肝脏 Kupffer 细胞是网状内皮系统中是最大的巨噬细胞库,担负着重要的内毒素清除卫士的作用,并在维持肝脏内环境稳定上起关键作用。内毒素血症对肝细胞能量的影响:(1)内毒素的直接损伤作用。当肝细胞接触到一定量的内毒素或者内脂 A 后,内脂 A 与线粒体膜上的特异性受体结合,抑制合成 ATP 酶和脱氢酶使呼吸链电子传递受到影响^[27]。内毒素还可以通过磷脂酶 A2 启动肝细胞线粒体膜脂质过氧化作用进而影响肝细胞能量^[28]。(2)内毒素直接干扰作用。内毒素首先激活枯否细胞,后者激活多核粒细胞,产生大量氧自由基,从而导致肝脏的脂质过氧化损伤^[29]。(3)内毒素能使 ATP 生成减少。内毒素直接使丙酮酸进入三羧酸循环(TCA)减少,并导致三羧酸循环关键酶抑制,碳水化合物和脂肪等能量代谢底物消耗,ATP 生成减少;电子传递链亦被抑制,ADP 不能获取能量转变成 ATP,是脓毒血症小鼠细胞内 ATP 减少的另一原因。(4)内毒素血症介导细胞因子和炎症递质产生,使肝细胞微循环发生障碍。内毒素也可促使肝

窦内微血栓的形成,使肝脏内血管阻力升高导致门静脉压的升高^[30]。Schmidt 等^[31]还证实内毒素可介导肠微绒毛血流降低。Croner RS^[32]发现,肝脏血小板-内皮交互作用机制参加了微循环减小的过程。内毒素可以刺激血液和组织成分释放缩血管物质造成门静脉压升高^[33]。(5)内毒素血症生成的氧自由基破坏线粒体 DNA。梗阻性黄疸内毒素血症时,活性氧 ROS 生成增多,GSH 的平均含量及 SOD 的平均活性均下降,MDA 产生增多,脂质过氧化。氧自由基是线粒体 DNA 损伤的重要因素,线粒体 DNA 的损伤,必然影响线粒体功能^[34]。

5 展望

阻塞性黄疸可以通过多种机制造成肝细胞损伤,近年来围绕阻塞性黄疸对肝细胞损伤机制的研究已取得很大的进展,阻塞性黄疸所致的肝细胞能量代谢紊乱是由多因素参与的复杂过程,探讨影响肝细胞能量的各种机制有利于从微观水平来研究护肝机制,并为今后改善阻塞性黄疸肝细胞能量药物研究和临床应用提供广阔的前景。

参考文献:

- [1] 王晶明,贾力群,陈旭春,等.肝外梗阻性黄疸的血流动力学研究[J].中国医学影像学杂志,2001,9(6):412-413.
- [2] 黄晓强,杨可祯,黄志强,等.阻断胆管后肝微循环改变的实验研究[J].中华实验外科杂志,1987,4(4):151-153.
- [3] 杨忠,耿小平.阻塞性黄疸大鼠胆总管直径、压力及血清胆红素代谢变化的观察[J].肝胆外科杂志,2003,11(2):141-142.
- [4] 马正伟,汪士良,王凤军,等.不同缺氧条件下肝细胞能量代谢变化[J].消化外科,2002,1(5):311-314.
- [5] Rolo AP, Palmeira CM, Wallace KB. Mitochondrially mediated synergistic cell killing by bile acids[J]. Biochim Biophys Acta, 2003, 1637(1):127-132.

- [6] Crosignani A, Podda M, Battezzati PM, *et al.* Changes in bile acid composition in patients with primary biliary cirrhosis induced by ursodeoxycholic acid administration [J]. *Hepatology* 1991, 14 (6) : 1000 - 1007.
- [7] Palmeira CM, Rolo AP. Mitochondrially-mediated toxicity of bile acids [J]. *Toxicology*, 2004, 203 (1 - 3) : 1 - 15.
- [8] Rolo AP, Palmeira CM, Wallace KB. Mitochondrially mediated synergistic cell killing by bile acids [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1637 (1) : 127 - 132.
- [9] Nakajima T, Okuda Y, Chisaki K, *et al.* Bile acids increase intracellular Ca^{2+} concentration and nitric oxide production in vascular endothelial cells [J]. *Br J Pharmacol*, 2000, 130 (7) : 1457 - 1467.
- [10] Krähenbühl S, Fischer S, Talos C, *et al.* Ursodeoxycholate protects oxidative mitochondrial metabolism from bile acid toxicity: dose-response study in isolated rat liver mitochondria [J]. *Hepatology*, 1994, 20 (6) : 1595 - 1601.
- [11] Rolo AP, Oliveira PJ, Moreno AJ. Bile acids affect liver mitochondrial bioenergetics: possible relevance for cholestasis therapy [J]. *Toxicol Sci*, 2000, 57 (1) : 177 - 185.
- [12] Leanaz G, Bovina C, D' Aurelio M, *et al.* Role of Mitochondria in Oxidative Stress and Aging [J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2002, 959 : 199 - 213.
- [13] Bucher BT, Feng X, Jeyabalan G. Glycochenodeoxycholate (GCDC) inhibits cytokine induced iNOS expression in rat hepatocytes [J]. *Surg Res*, 2007, 138 (1) : 15 - 21.
- [14] 蔡伟, 李非, 孙家邦, 等. 胆盐对枯否细胞功能的影响 [J]. *首都医科大学学报*, 2000, 21 (4) : 327 - 328.
- [15] Van Bossuyt H, Desmaretz C, Gaeta GB, *et al.* The role of bile acids in the development of endotoxemia during obstructive jaundice in the rat [J]. *Hepatology*, 1990, 10 (3) : 274 - 279.
- [16] Wink DA, Mitchell JB. Chemical biology of nitric oxide: insights into regulatory, cytotoxic, and cytoprotective mechanisms of nitric oxide [J]. *Free Radic Biol Med*, 1998 (25) : 434 - 456.
- [17] Stoclet JC, Muller B, Andriantsitohaina R, *et al.* Over production of nitric oxide in pathophysiology of blood vessels [J]. *Biochemistry*, 1998 (7) : 826 - 832.
- [18] Liu P, Xu B, Hock CE, *et al.* NO modulates P-selectin and ICAM-1 mRNA expression of and hemodynamic alterations in hepatic I/R [J]. *Am J Physiol*, 1998 (275) : 2191 - 2198.
- [19] Tevaearai HT, Mueller XM, Tepic S, *et al.* Nitric oxide added to the sweep gas infusion reduces local clotting formation in adult blood oxygenators [J]. *ASAIO Journal*, 2000, 46 (6) : 719 - 722.
- [20] Spirlì C, Fabris L, Duner E, *et al.* Cytokine-stimulated nitric oxide production inhibits adenylyl cyclase and cAMP-dependent secretion in cholangiocytes [J]. *Gastroenterology*, 2003, 124 (3) : 737 - 753.
- [21] Hara H, Mitani N, Adachi T. Inhibitory effect of nitric oxide on the induction of cytochrome P450 3A4 mRNA by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in Caco-2 cells [J]. *Free Rad Res*, 2000, 33 (3) : 279 - 285.
- [22] Hsu CM, Liu CH, Chen LW. Nitric oxide synthase inhibitor ameliorates oral total parenteral nutrition-induced barrier dysfunction [J]. *Shock*, 2000, 13 (2) : 135 - 139.
- [23] Alptekin N, Mehmetcik G, Uysal M, *et al.* Evidence for oxidative stress in hepatic mitochondria of bile duct ligated rats [J]. *Pharmacol Res*, 1997, 36 (3) : 243 - 247.
- [24] Engin A, Bozkurt B, Altan N, *et al.* Nitric oxide-mediated liver injury in the presence of experimental bile duct obstruction [J]. *World Surg*, 2003, (27) : 253 - 255.
- [25] Masaya Shiomii, Yoshiyuki Wakabayashi, Tsuyoshi Sano. Nitric oxide suppression reversibly attenuates mitochondrial dysfunction and cholestasis in endotoxemic rat liver [J]. *Hepatology*, 1997, 27 (1) : 108 - 115.
- [26] 龙跃平, 肖谷欣, 戴立人, 等. 胆盐在胆道梗阻所致肠道细菌易位中的作用 [J]. *中华实验外科杂志*, 1995, (12) : 109 - 110.
- [27] De Maio A, Gingalewski C, Theodorakis NG, *et al.* Interruption of hepatic gap junctional communication in the rat during inflammation induced by bacterial lipopolysaccharide [J]. *Shock*, 2000, 14 (1) : 53 - 59.
- [28] Secchi A, Ortanderl JM, Schmid TW, *et al.* Effect of endotoxemia on hepatic portal and sinusoidal blood flow in rats [J]. *Surg Res*, 2000, 89 (1) : 26 - 30.
- [29] Shlbayama Y. Sinusoidal circulatory disturbance by microthrombosis as a cause of endotoxin-induced hepatic injury [J]. *Pathol*, 1987, 151 (4) : 315 - 321.
- [30] Bi XJ, Chen MH, Wang JH, *et al.* Effect of endotoxin on portal hemodynamic in rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2002, 8 (3) : 528 - 530.
- [31] Schmidt W, Tinelli M, Secchi A, *et al.* Milrinone improves intestinal villus blood flow during endotoxemia [J]. *Can J Anaesth*, 2000, 47 (7) : 673 - 679.
- [32] Croner RS, Hoerer E, Kulu Y, *et al.* Hepatic platelet and leukocyte adherence during endotoxemia [J]. *Crit Care*, 2006, 10 (1) : R15.
- [33] Tadros T, Traber DL, Hemdon DN. Opposite effects of prostacyclin on hepatic blood flow and oxygen consumption after burn and sepsis [J]. *Ann Surg*, 2004, 239 (1) : 67 - 74.
- [34] Tustsui H. Mitochondrial oxidative stress and heart failure [J]. *Intern Med*, 2006, (45) : 809 - 813.