

[19] Yagi H, Soto-Gutierrez A, Navarro-Alvarez N, et al. Re-active bone marrow stromal cells attenuate systemic inflammation via sTNFR1 [J]. *Mol Ther*, 2010, 18 (10): 1857-1864.

[20] Li G, Ren J, Wang G, et al. T2 enhances in situ level of Foxp3⁺ regulatory cells and modulates inflammatory cytokines in Crohn's disease [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 18(2):244-248.

[21] Sun J, Han ZB, Liao W, et al. Intrapulmonary delivery of human umbilical cord mesenchymal stem cells attenuates acute lung injury by expanding CD4⁺ CD25⁺ Forkhead Boxp3(FOXP3)⁺ regulatory T cells and balancing anti-and pro-inflammatory factors[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2011, 27(5):587-596.

[22] 黄俊谦,李永春. 肺间质纤维化的发病机制和治疗现状 [J]. 齐鲁医学杂志, 2002, 17(1):90-92.

[23] Ionescu L, Byrne RN, van Haaften T, et al. Stem cell conditioned medium improves acute lung injury in mice: in vivo evidence for stem cell paracrine action[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 303(11):L967-L977.

[24] Edwards JP, Zhang X, Frauwirth KA, et al. Biochemical and functional characterization of three activated macrophage populations [J]. *J Leukocyte Biol*, 2006, 80 (6): 1298-1307.

[25] Ortiz LA, Dutreil M, Fattman C, et al. Interleukin 1 receptor antagonist mediates the antiinflammatory and antifibrotic effect of mesenchymal stem cells during lung injury[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104 (26): 11002-11007.

[26] Li LF, Liu YY, Yang CT, et al. Improvement of ventilator-induced lung injury by IPS cell-derived conditioned medium via inhibition of PI3K/Akt pathway and IP-10-dependent paracrine regulation[J]. *Biomaterials*, 2013, 34 (1):78-91.

[27] Garcia O, Carraro G, Turcatel G, et al. Amniotic fluid stem cells inhibit the progression of bleomycin-induced pulmonary fibrosis via CCL2 modulation in bronchoalveolar lavage[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e71679.

[28] How CK, Chien Y, Yang KY, et al. Induced pluripotent stem cells mediate the release of interferon gamma-induced protein 10 and alleviate bleomycin-induced lung inflammation and fibrosis[J]. *Shock*, 2013, 39(3):261-270.

[29] 孔琪,秦川. 肺纤维化的发病机制及关键靶点[J]. 国外医学:呼吸系统分册, 2005, 25(5):331-333, 336.

[30] Wang N, Shao YQ, Mei Y, et al. Novel mechanism for mesenchymal stem cells in attenuating peritoneal adhesion: accumulating in the lung and secreting tumor necrosis factor alpha-stimulating gene-6 [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2012, 3(6):51.

[31] Salazar KD, Lankford SM, Brody AR. Mesenchymal stem cells produce Wnt isoforms and TGF-β1 that mediate proliferation and procollagen expression by lung fibroblasts [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009, 297(5): L1002-L1011.

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.25.046

(收稿日期:2014-03-09 修回日期:2014-06-14)

细胞因子与慢加急性肝衰竭的关系及人工肝治疗的影响

张 聪 综述,曾爱中[△]审校

(重庆医科大学附属第一医院感染科 400016)

关键词:慢加急性肝衰竭;细胞因子;人工肝支持系统

中图分类号:R575.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-8348(2014)25-3379-03

我国为病毒性肝炎高发国家,其中以乙型肝炎病毒(HBV)感染最为常见。慢性乙型肝炎最终可发展为肝衰竭,这也是我国最常见的肝脏疾病死亡原因,临床表现以慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)为主^[1]。人工肝支持系统(artificial liver support system, ALSS)是目前治疗 ACLF 的有效方法之一,能显著清除各种有害物质,发挥暂时替代肝脏部分功能的作用,为肝细胞再生及肝功能恢复创造条件或等待时机进行肝移植,对改善患者的临床症状及生化指标疗效显著。目前,国内外均有研究证实机体免疫应答异常、细胞因子表达异常在 ACLF 的发病中起重要作用^[2-4]。这对病情进展与转归有着十分重要的内在联系,因此研究 ALSS 治疗 ACLF 患者细胞因子变化对于疗效评价及预后判断具有非常重要的意义。

1 细胞因子在 ACLF 发病机制中的作用

目前 HBV 相关 ACLF 发病机制尚不明确,肝细胞凋亡的“二重损伤”假说得到了绝大多数国内外专家的认可,该假说认为由于慢性肝炎病毒感染导致肝组织长期处于炎症状态;一方面,病毒直接或间接损伤肝细胞,使肝脏解毒能力下降,无法清除体内一系列毒性物质,导致内毒素血症加重肝脏损伤,另一方面,当肝细胞遭受 HBV 感染或内毒素刺激时,可进一步促进肝脏内库普弗细胞、单核巨噬细胞等大量增值并释放肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、白细胞介素(IL)等细胞因子或补体分子,激活由多种细胞因子介导的信号传导通路,从而诱导肝细胞凋亡、坏死,加速肝脏组织破坏^[3]。此外,炎症反应又可进一步发

作者简介:张聪(1989—),硕士研究生,住院医师,主要从事感染性疾病及各类肝病的诊治研究。 [△] 通讯作者, Tel:13500395969; E-mail: aizhong9@sina.com。

展,引起体内各级细胞因子失衡,引起细胞因子间“瀑布样级联反应”,诱发产生急性全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),使肝脏功能急性失代偿,最终引起肝衰竭以及全身多器官功能障碍的发生,诱发或加重肝性脑病,大大降低了肝移植的机会,预后极差^[5]。肝脏慢性炎症在急性诱因下,肝细胞大量坏死,解毒、代谢等多种能力下降,并释放大细胞因子,进一步加重肝脏损伤,“二重损伤”使得 ACLF 治疗相当棘手,其短期病死率高达 50% 以上^[6]。

2009 年亚太地区肝病会议(APASL)推出的《慢加急性肝衰竭共识》^[7]中明确指出促炎症细胞因子失衡,导致的肝细胞炎症、凋亡、坏死以及由促炎症细胞因子介导的 SIRS 是影响 ACLF 进程的重要机制之一;现已证实 TNF- α 、IL-6 及 IL-10 等多种细胞因子失衡与 ACLF 发生时免疫功能紊乱有着重要关系。Zou 等^[8]研究发现较正常人,ACLF 患者肝组织中,促炎因子 TNF- α 明显升高,存在细胞因子严重失衡,而给予适当治疗后,肝组织内 TNF- α 表达显著减少。杜思霖等^[9]研究同样发现肝衰竭患者血清 TNF- α 等是参与肝细胞免疫损伤的主要因素,其水平与疾病的严重程度及死亡风险率密切相关。

目前细胞因子在 ACLF 发病机制中的作用已逐渐得到了肯定。叶一农等^[10]总结近十年国内外有关肝衰竭免疫机制的最新研究成果后提出乙肝肝衰竭的“三重打击”学说,即免疫损伤、缺血缺氧性损伤及内毒素血症,此三重打击交替作用、互相影响,共同造成了乙肝肝衰竭的发生及病情的进展。研究证实细胞因子自始至终贯穿于“三重打击”之中;强调以内毒素-细胞因子轴-肝损害为核心的继发性损伤,当体内过多的内毒素通过与脂多糖结合蛋白结合,可经由 CD-14-TLR4-核因子- κ B-TNF- α 信号通路诱导肝细胞凋亡。同样,近年来定义的“免疫麻痹”理论也阐明了细胞因子的重要作用,Wasmuth 等^[11]在检测 ACLF 患者和重症脓毒血症患者血清中 TNF- α 、IL-6、IL-10 等免疫细胞因子,对比健康人及代偿期肝硬化患者后发现,ACLF 患者表现出与重症脓毒血症相类似的免疫抑制状态,认为“脓毒血症样免疫麻痹”是 ACLF 患者发生急性肝功能失代偿的独立病因之一,其与 ACLF 如此高的病死率有着密切的联系。然而,有学者提出 TNF- α 、IL-6 等细胞因子可能同样具有诱导肝细胞再生、增殖以及抗肝细胞凋亡的作用^[12]。Chou 等^[13]在运用肝部分切除术小鼠模型研究肝细胞再生机制时发现 IL-6 可通过介导 JAK/PI3K/Akt/CREB 信号通路诱导产生 Mcl-1L 蛋白,而 Mcl-1L 蛋白已被证明具有抗肝细胞凋亡作用,其可能为肝细胞再生机制之一。由此可以推测,IL-6 等细胞因子在肝细胞代谢机制中具有浓度及环境依赖性,高水平 IL-6 可能抑制肝细胞再生,甚至加重肝损伤,但较低水平 IL-6 同样可以发挥介导相关信号通路,促进肝细胞再生的作用。总而言之,高水平的细胞因子失衡,是导致 ACLF 急性进展、肝脏继发性损伤的重要因素;调节细胞因子平衡,抑制炎症细胞因子反应可能成为降低 ACLF 患者病死率的有效途径。

2 ALSS 治疗对细胞因子的影响

正因为细胞因子在 ACLF 中有着如此重要的作用,因此,如何降低体内诸多过量的促炎细胞因子或抑制其活性已成为治疗 ACLF 的一个重要方向。ALSS 是一种能模拟正常肝脏的部分或全部功能的体外装置,清除体内各种有害物质,代偿

肝脏相应的功能,现已成为治疗肝衰竭不可或缺的重要手段。经过半个世纪的发展,ALSS 日趋成熟,其有效性及安全性已得到证实;无论在亚太地区肝病会议、美国肝病会议,或是欧洲肝病会议等具有国际影响力的重大会议上,ALSS 均作为肝衰竭有效的治疗手段而被纳入肝衰竭治疗指南中。

自上世纪 90 年代开始,ALSS 对于细胞因子的影响逐渐受到关注,其清除体内过量促炎症细胞因子、调节细胞因子平衡的作用得到了肯定。Mao 等^[14]等运用血浆置换技术治疗 149 例 ACLF 患者,检测治疗前后患者血清细胞因子浓度水平变化时发现,ACLF 患者 IFN- γ 、IL-10、IL-4、IL-2 以及 TNF- α 浓度明显高于健康人,与肝脏炎症程度正相关,并发现血浆置换能够显著清除或降低肝衰竭患者体内细胞因子浓度水平,减轻炎症反应。金洁等^[15]在对比血浆置换单用及同步并联血液滤过两种不同模式人工肝系统对慢性重型肝炎细胞因子影响的研究中发现,两者都可显著清除 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-0 等细胞因子,并提示血浆置换同步并联血液滤过的清除作用较前者更为明显,提示在缓慢血浆置换同时,同步并联血液滤过,能够更好地清除各种炎症介质,从而减轻肝脏免疫反应,促进肝细胞修复,提高患者近期及远期疗效。随着体外清蛋白透析(ECAD)的应用,非生物型 ALSS 得到进一步发展,新型 ALSS 不断出现,不再依赖异体血浆置换,具有代表性的如分子吸附再循环系统(molecular adsorbent recycling system, MARS)、部分血浆分离和吸附系统(fractionated plasma separation and adsorption system, FPSA)等。新型 ALSS 对于 ACLF 的治疗效果已得到证实,其可有效地降低 ACLF 患者血清胆红素水平,缓解患者肝性脑病等临床症状,对患者的近期收益及临床实用价值得到了肯定^[16]。并且,相关研究已经表明,新型 ALSS,如 MARS、FPSA 等在清除血清高浓度促炎症细胞因子都具有显著作用,甚至在改善临床症状及生化指标、相关不良反应等方面更加优于血浆置换等 ALSS^[17-18]。可见血浆置换并不是 ALSS 发挥作用的必要方式,这为血源匮乏的今天选择不同类型的 ALSS 提供了依据。总之,ALSS 治疗对细胞因子的影响作用不可忽视,它可有效减轻毒素作用,改善患者临床症状,为患者肝细胞再生或过渡至肝移植提供时机。

值得关注的是,有研究证实 ALSS 对于细胞因子的影响不仅仅局限于清除体内高水平促炎症细胞因子;黄春光等^[19]在运用 MARS 治疗 87 例肝衰竭患者发现,体内细胞因子水平 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 在 ALSS 治疗后显著下降,而 IL-2 水平得到升高;IL-2 具有增强免疫细胞活性、促进细胞增殖分化及增强免疫细胞功能表达等作用,IL-2 水平的相对上升,侧面说明了患者细胞免疫功能得到改善。其机制可能是由于 MARS 在发挥解毒作用时,大量的炎症因子及内毒素被清除,使原本抑制状态的促肝细胞再生因子水平上升,为肝细胞再生提供机会。由此,可以看出 ALSS 对肝衰竭治疗并非仅为对炎症细胞因子的清除,而是对患者血清中炎症细胞因子与抑炎细胞因子间平衡的调节,即对患者免疫系统的调节,从而实现减轻肝脏损伤,提高生存率的治疗目的。

3 展 望

细胞因子在 ACLF 病理生理过程中的重要作用毋庸置疑;在肝损伤发生时,肝细胞会高水平分泌一系列的细胞因子,而这些细胞因子会同时激活肝细胞再生及凋亡信号通路;最终

结果如何取决于促炎症或抗细胞凋亡活性之间水平的高低。这为通过人工肝治疗调控细胞因子平衡治疗 ACLF 提供了实验依据。通过人工肝治疗 ACLF,清除过量的细胞因子,减轻肝组织损伤,促进肝组织再生,是治疗的目的之一。经过近十年的发展,ALSS 取得了一定的进展;但仍然尚未成熟,Stadlbauer 等^[20]在比较 MARS 和 FPSA 系统对肝衰竭患者细胞因子的影响时发现,滤过液中可检测到高水平的细胞因子,证实两种 ALSS 都可具有有效清除细胞因子的作用,然而比较治疗前后血清中细胞因子水平差异却无统计学意义,其原因可能与机体受到刺激后高效产生细胞因子有关。此外关于生物型人工肝系统对于治疗慢加急性肝衰竭患者血清细胞因子的研究尚不足,目前仍无明确证据表明其对清除细胞因子的有效性。综上所述,ACLF 患者体内各种细胞因子以网络的形式作用于疾病发展过程,ALSS 对细胞因子的清除作用值得肯定,然而其细胞因子网络全貌尚未能完全解读,且单一地影响某一细胞因子,不能有效地改善机体免疫状态,终止或逆转其病理生理过程。如何进一步明确肝衰竭患者需要净化或补充的物质,维持细胞因子内环境平衡等问题有待解决。正因为如此,从细胞因子水平研究 ACLF 发病机制,评价包括 ALSS 等的综合治疗效果,改进 ALSS 以及为治疗 ACLF 提供新的思路都有着重要的意义。

参考文献:

- [1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组.肝衰竭诊治指南(2012 年版)[J].中华肝脏病杂志,2013,21(3):177-183.
- [2] Chen M, Hu P, Peng H, et al. Enhanced peripheral $\gamma\delta$ T cells cytotoxicity potential in patients with HBV-associated acute-on-chronic liver failure might contribute to the disease progression[J]. J Clin Immunol, 2012, 32(4): 877-885.
- [3] Liu Q. Role of cytokines in the pathophysiology of acute-on-chronic liver failure[J]. Blood Purif, 2009, 28(4): 331-341.
- [4] 顾广祥,施晓雷,丁义涛.慢加急性肝衰竭病因及其病理生理机制研究进展[J].中华肝胆外科杂志,2011,17(10):861-864.
- [5] Graziadei IW. The clinical challenges of acute on chronic liver failure[J]. Liver Int, 2011, 31 Suppl 3: S24-26.
- [6] Laleman W, Verbeke L, Meersseman P, et al. Acute-on-chronic liver failure; current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2011, 5(4): 523-537.
- [7] Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, et al. Acute-on-chronic liver failure; consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL)[J]. Hepatol Int, 2009, 3(1): 269-282.
- [8] Zou ZS, Li BS, Xu DP, et al. Imbalanced intrahepatic cytokine expression of interferon-gamma, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-10 in patients with acute-on-chronic liver failure associated with hepatitis B virus infection[J]. J Clin Gastroenterol, 2009, 43(2): 182-190.
- [9] 杜思霖,章幼奕.肝衰竭患者血清 TNF- α 检测的临床意义[J].现代医药卫生,2010,26(4):522-523.
- [10] 叶一农,高志良.乙型肝炎肝衰竭发生机制中的三重打击[J].传染病信息,2009,22(5):276-279.
- [11] Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, et al. Patients with acute on chronic liver failure display 'sepsis-like' immune paralysis[J]. J Hepatol, 2005, 42(2): 195-201.
- [12] Drucker C, Gewiese J, Malchow S, et al. Impact of interleukin-6 classic and trans-signaling on liver damage and regeneration[J]. J Autoimmun, 2010, 34(1): 29-37.
- [13] Chou CH, Lai SL, Chen CN, et al. IL-6 regulates Mcl-1L expression through the JAK/PI3K/Akt/CREB signaling pathway in hepatocytes; implication of an anti-apoptotic role during liver regeneration[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e66268.
- [14] Mao WL, Chen Y, Chen YM, et al. Changes of serum cytokine levels in patients with acute on chronic liver failure treated by plasma exchange[J]. J Clin Gastroenterol, 2011, 45(6): 551-555.
- [15] 金洁,叶卫江,俞海燕,等.血浆置换单用及同步并联血液滤过对慢性重型乙型肝炎患者血清细胞因子影响的比较[J].中国医学科学院学报,2010,32(3):351-353.
- [16] Vaid A, Chweich H, Balk EM, et al. Molecular adsorbent recirculating system as artificial support therapy for liver failure; a meta-analysis[J]. ASAIO J, 2012, 58(1): 51-59.
- [17] Novelli G, Rossi M, Ferretti G, et al. Predictive criteria for the outcome of patients with acute liver failure treated with the albumin dialysis molecular adsorbent recirculating system[J]. Ther Apher Dial, 2009, 13(5): 404-412.
- [18] Rocen M, Kieslichová E, Merta D, et al. The effect of Prometheus device on laboratory markers of inflammation and tissue regeneration in acute liver failure management[J]. Transplant Proc, 2010, 42(9): 3606-3611.
- [19] 黄春光,杨洁飞,罗小娟.分子吸附再循环系统治疗肝衰竭患者细胞因子水平变化的应用研究[J].实验与检验医学,2013,31(2):141-142.
- [20] Stadlbauer V, Krisper P, Aigner R, et al. Effect of extracorporeal liver support by Mars and Prometheus on serum cytokines in acute-on-chronic liver failure[J]. Crit Care, 2006, 10(6): R169.