

流感并发肝损伤的研究进展

李晓玲¹ 孙凤霞¹ 袁 梦¹ 王 琮¹ 刘清泉^{1,2,3}

(1 首都医科大学附属北京中医医院,北京,100010; 2 中医感染性疾病基础研究北京市重点实验室,北京,100010; 3 北京市中医研究所,北京,100010)

摘要 综述流感并肝损伤的发生概况,分析流感并发肝损伤的主要发生机制,为流感并发肝损伤患者的治疗提供一定依据。

关键词 流感;肝损伤;机制

Progress in the Study of Influenza Companied with Liver Injury

Li Xiaoling¹, Sun Fengxia¹, Yuan Meng¹, Wang Cong¹, Liu Qingquan^{1,2,3}

(1 Beijing Chinese Medicine Hospital affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China; 2 Beijing Key Laboratory of Basic Research on Infectious Diseases of TCM, Beijing 100010, China; 3 Beijing Institute of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100010, China)

Abstract This paper reviewed the general situation of influenza companied with liver injury, and analyzed the main mechanism of that kind of influenza and provided basic evidences for the treatment of influenza companied with liver injury.

Key Words Influenza; Liver injury; Mechanism

中图分类号:R511.7 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.10.006

1 概述

随着现代医学的发展,临床研究发现导致肝损伤的原因主要是病毒感染、服用药物不当、食物添加剂、乙醇摄入过量、误服有毒食物、放射线损伤等。当肝功能受到损害时,其代谢、解毒、排泄、凝血、血量调节等作用减低,肝血流量减少,发生内环境紊乱,进而造成肝损伤。流感作为一种急性呼吸道传染病,肺脏是其主要的靶器官,部分患者病情重,进展迅速,可出现呼吸衰竭、甚至呼吸窘迫综合征。但在抗流感病毒治疗的过程中发现,流感病毒除侵及肺脏外,还易累及心脏和肝脏,严重时甚至出现多脏器功能损伤甚至衰竭。袁雅冬教授^[1]发现甲型 H1N1 流感患者可以导致肝脏损伤,主要表现为 LDH、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 γ -谷氨酰基转移酶(GGT)显升高,血清总蛋白(TB)降低。但是流感合并肝损伤的临床系统性研究较少,故本文将简要分析流感引起肝损伤的发病情况及发病机制。

2 发病情况

目前临床研究发现,H1N1 流感、H7N9 流感^[2]、H5N1 流感的患者中发现肝功能异常,但流感并肝损伤的研究临床尚缺乏大规模的流行病学调查。流感并肝损伤的发病率情况目前结果不一,Carrillo-Esper

R 等^[3]报道约有 3% 的 H1N1 患者出现肝脏损伤。国内段丽等^[4]发现 27 例甲型 H1N1 流感患者中 12 例(44.4%)肝功能异常。袁雅冬教授^[1]等发现 59 例 H1N1 型流感患者肺脏、肝脏同时受损者为 6 例(10.17%)。对于不同流感类型并肝损伤的程度的研究,在陈智瑾等调查的流感患者中,H1N1 组、H7N9 治愈组和 H7N9 死亡组 AST、ALT、GGT 升高,ALP、TP 降低。且与 H1N1 组比较,H7N9 治愈组血清 ALT、ALP、GGT 较 H1N1 组明显升高,血清 TP 较 H1N1 组明显下降,但 TB 变化 2 组间无差异。周大明等^[5]研究发现,319 例甲型 H1N1 入选患者共检测肝功能异常 39 例,肝功能异常率为 12.2%,其中 31 例为轻度肝损害,8 例中度肝损害,未见有重度肝损害患者,提示甲型 H1N1 流感存在一定的轻中度肝脏损害并发的可能。Cao 等^[6]报道 2009 年 5 月 10 日至 6 月 30 日我国 20 个省市的 61 家医疗机构共收治甲型 H1N1 流感患者 426 例,其中 ALT 异常者占 8.8%,AST 异常者占 10.1%。Mu 等^[7]报道上海地区确诊的 224 例甲型 H1N1 流感患者 ALT、AST、TBil、乳酸脱氢酶、 γ -GT、ALP 异常率分别为 7.6%、4.0%、1.9%、4.9%、2.0%。国外研究数据表明甲型 H1N1 流感合并肝功能损害病例的比例小于 3%,这可能是国内甲型 H1N1 流感的一个特点^[3]。

基金项目:北京市科委绿色通道项目(编号:Z141100006014056),北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(编号:2013-3-024);所属实验室:中医感染性疾病基础研究北京市重点实验室(编号:BZ0320)

通信作者:刘清泉(1956—),男,主任医师,教授,E-mail:liuqingquan2003@126.com

3 临床特点

周大明等^[5]从肝功能的变化特点进行研究发现,39 例甲型 H1N1 并发肝功能异常者 ALT 检测值在起病初时最高,后逐渐下降,至起病后 3 周时基本恢复正常或以往基线水平。对于既往存在有病毒性肝炎病史的 8 例患者,ALT 水平升高更为敏感,3 例显示为轻度肝功能轻度损害,5 例显示为肝功能中度损害,而 ALT 随病程下降时,既往有病毒性肝炎病史的患者下降相对较慢,提示原有病毒性肝炎等既往肝病史的甲型 H1N1 流感患者,应注意在甲型 H1N1 流感病毒感染后肝功能损伤加重的可能,尤应重视保肝治疗。袁雅冬教授^[1]等观察发现流感并肝损伤治疗后 ALT、AST、LDH5 和 LDH5/LDH4 均有明显下降,提示患者肝脏损伤可以逆转,预后较好。

4 发病机制

4.1 肝损伤发病机制 肝损伤的发生机制颇为复杂,一般可分为化学性和免疫性。免疫机制是指因免疫应答所导致的肝细胞病变,导致肝细胞病变的重要因素是免疫应答中产生的细胞因子(cytokines),其异常分泌和生成能引起机体许多病理性紊乱。细胞因子中与免疫性肝损伤发病相关的有白细胞介素类、 γ -干扰素(IFN- γ)、T 细胞、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。另外,一氧化氮、补体及免疫变态反应也参与肝损伤的发生,病理性细胞凋亡也属其中之一。

白细胞介素是强促炎性反应细胞因子,可激活血管内皮细胞和中性粒细胞表达黏附分子,并促进其他细胞因子如 IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-18 等的释放而产生炎症反应。不同炎症因子因功能不完全相同,在疾病发展过程中出现不一致的变化。IL-2 由 CD4⁺T(Th1) 细胞分泌的一种细胞因子,它是免疫应答起始阶段重要的 T 细胞生长因子。对免疫细胞的活化、激活巨噬细胞(M ϕ)、调节性 T 细胞(Treg)发育、增殖分化、免疫应答的调控和免疫耐受诱导、功能表达等方面起重要作用。IL-6 既是免疫调节因子又是炎症递质。肝病患者存在的内毒素激发单核细胞产生大量 IL-6 导致肝细胞在感染的基础上大量坏死。IL-6 也可增加自然杀伤细胞(NK)杀伤靶细胞的能力,它也是急性期反应蛋白如 C 反应蛋白(CRP)的强力诱导剂,后者的升高可加重肝脏的病理性损伤。IL-8 能刺激 T、B 细胞,自然杀伤细胞(NK)和单核细胞使其功能活性增强,并与抗原及病毒感染后改变了的肝细胞膜成分发生反应,造成肝细胞坏死和转氨酶升高。IL-10 是抗炎症细胞因子和免

疫抑制因子,其主要参与减轻炎症反应性肝损伤,延缓肝再生反应,直接减少胶原形成及增加胶原酶和降低 TNF- α 水平等来阻止肝纤维化。IL-18 可诱导辅助性 T 细胞和自然杀伤细胞(NK)产生 IFN- γ ,故一度被称为 IFN- γ 诱生因子(IGIF)。

IFN- γ ^[8]具有显著的抗病毒和抗肿瘤效应,IFN- γ 主要由 T 细胞(Th1)及 NK 细胞所分泌,它是巨噬细胞强大的激活剂,能增加巨噬细胞吞噬能力,更能杀死细胞内病原,但其持续释放或生成过多,则会致肝脏造成损害。

病毒感染机体后可引起免疫应答反应,可分为 B 细胞介导的体液免疫应答和 T 细胞介导的细胞免疫应答两种类型。T 细胞介导的细胞免疫反应可直接损伤和破坏肝细胞。根据人外周血 T 淋巴细胞表面分子受体的表达不同,主要分为三大亚群,分别为:CD3⁺T、CD4⁺T 和 CD8⁺T 淋巴细胞。CD3⁺T 细胞为主要参与免疫反应的 T 细胞,是总 T 细胞的标志;CD4⁺T 细胞功能可包括辅助性 T 细胞和迟发型超敏性 T 细胞,能促进 B 细胞、T 细胞和其他免疫细胞的增殖与分化,协调免疫细胞间的相互作用;CD8⁺T^[9]免疫性肝损伤的研究进展。细胞包括抑制性 T 细胞和杀伤性 T 细胞,CD8⁺T 功能变化是引起各种免疫功能异常的重要原因之一,CD8⁺T 细胞的增高可能预示着病情加重。研究证明,与正常人相比,免疫性肝损伤患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺CD8⁺明显降低,CD8⁺明显升高,这说明免疫性肝损伤患者存在着细胞免疫功能低下及 T 淋巴细胞网络紊乱。

细胞凋亡(Apoptosis)是细胞死亡的形式之一,亦称程序性细胞死亡(Programmed Celldeath)。近年来的研究表明,细胞凋亡在肝细胞损伤中发挥着重要的作用,部分肝细胞以细胞凋亡的形式被清除,损伤的肝细胞与凋亡有关。药物性肝损伤研究显示,毒性药物和一些抗肿瘤药物,均能诱导正常肝细胞过度凋亡。

化学机制主要通过胞色素 P450 酶活性的增强或减弱及结合反应产生的中间代谢产物产生损伤,如改变质膜的完整性、线粒体功能失调、细胞内离子浓度变化、降解酶的活性和自由基的作用。化学毒物损伤肝脏的机制主要有脂肪变性、脂质过氧化反应及胆汁淤积反应等。

细胞色素 P450 酶活性的改变包括酶活性增强和酶活性减弱。研究中发现,当服用大剂量扑热息痛时^[10],可激活 CYP450 的活性,CYP450 的亲电子基、自由基、氧基等代谢物大大增多,使肝脏失代偿,

代谢产物在体内蓄积,对细胞膜和其他细胞组分产生化学毒性。某些化合物可抑制 CYP450 酶的活性,CYP450 酶失活将导致细胞中的 ATP 减少,各种氧自由基增多,损伤细胞膜、线粒体膜以及导致蛋白质功能障碍,从而造成肝损伤。影响肝功能的细胞内离子主要是 Ca^{2+} 浓度的改变,胞内 Ca^{2+} 的浓度和稳态对细胞的生存极为重要。当细胞内 Ca^{2+} 浓度超量时,可形成大量氧自由基,引发脂质过氧化反应及通过影响 ATP 合成而影响细胞能量代谢障碍。这些因素导致肝损伤进一步加重。另外,乙醇等可通过活性氧引起肝脏损伤。NO 具有较强的细胞毒和血管扩张作用,可导致肝损伤的发生。

4.2 流感并肝损伤发生机制 甲型 H1N1 流感病毒对肝脏会造成继发性损伤^[11],从肝损伤的免疫机制上来说,H1N1 感染的免疫应答反应可能导致患者肝细胞损伤;在抗流感病毒感染治疗的临床观察研究中发现, CD4^+ T、 CD8^+ T 淋巴细胞参与其中。甲型 H1N1 流感患者在发病期 CD^+ T、 CD4^+ T、 CD8^+ T 淋巴细胞亚群较恢复期明显下降,提示 CD3^+ T、 CD4^+ T、 CD8^+ T 淋巴细胞参与了病毒清除过程。而在上文论述肝损伤机制中,我们已知 T 细胞介导的细胞免疫反应可直接损伤和破坏肝细胞。流感患者 CD3^+ T、 CD4^+ T、 CD8^+ T 淋巴细胞数量的转变提示免疫应答反应可能导致患者肝细胞损伤。临床还有研究认为流感并肝损伤与^[12]严重感染,包括细菌及其内毒素激活中性粒细胞释放细胞活素、蛋白酶、脂类代谢产物和蛋白类物质等有关。内毒素进入血液后形成内毒素血症,内毒素血症可引起肝微循环与肝血流改变,进而导致肝细胞缺血缺氧,在此基础上合并有肝细胞的能量代谢障碍同时引起肝功能损伤,内毒素直接对库普弗细胞的损伤作用,同时内毒素可引起炎症因子如 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-1、IL-6 等的变化加重对肝功能造成损伤,脓毒症时氧自由基的大量释放和脂质过氧化产物丙二醛的毒性作用引起肝细胞膜和线粒体膜完整性的破坏,引起肝功能损伤,血小板活化因子的作用,肝细胞凋亡,以及其他一些肝损伤的发生机制共同引起内毒素血症时肝损伤。

从肝损伤的化学机制上来说,刘欣等^[1]认为肺炎发生后导致的其通气/血流比例失调,肝脏血流灌注失调,可能是导致或加重肝损伤的重要因素;茹永新^[13]等认为严重的流感病毒感染还可发生病毒直接侵犯肝脏,H1N1 死亡患者尸检中肝脏受损组织曾查见流感病毒颗粒。肝细胞脂肪变性,汇管区少量淋巴单核炎性反应细胞浸润。气道黏膜和平滑肌、肺

脏、心脏、肝脏组织细胞的损伤和坏死是许多甲型流感并发肺炎的患者血中 LDH 等酶显著升高的原因之一。Polakos 等^[14]研究结果表明流感病毒感染可造成肝枯否细胞及 CD8^+ T 淋巴细胞免疫机制的异常,而这些因素介导了肝脏损伤的发生。周大明等^[5]研究发现 IL-2 和 $\text{TNF-}\alpha$ 与肝功能异常的发生密切相关。

5 总结

综上所述,流感并肝损伤在机制上相互联系,流感患者的免疫应答反应、毒素的直接损害作用等因素产生肝损伤,应该有选择性地保肝治疗,对原有病毒性肝炎病史的流感患者应重视保肝治疗,流感并肝损伤治疗后肝脏损伤可以逆转,预后较好。目前尚缺乏流感并肝损伤系统性临床和动物实验研究,这一领域是我们将来努力的方向,为临床诊治提供参考。

参考文献

- [1] 刘欣. 甲型 H1N1 流感病毒性肺炎病例分析及 LDH 在流感病毒多脏器损伤机制中的意义[D]. 石家庄:河北医科大学,2011.
- [2] 陈智瑾,李海聪,方欢英. H7N9 禽流感患者生化指标的变化及其临床意义[J]. 检验医学,2013,28(9):749-753.
- [3] Carrillo-Esper R, Pérez-Bustos E, Ornelas-Arroyo S, et al. Liver involvement in severe human influenza a H1N1[J]. Ann Hepatol,2010,9(1):107-111.
- [4] 段丽. 27 例甲型 H1N1 流感临床资料分析[D]. 重庆:重庆医科大学,2013.
- [5] 周大明,姜继军,宗文宏,等. 甲型 H1N1 流感合并肝损害的临床特点分析[J]. 中华肝脏病杂志,2010,18(12):940-941.
- [6] Cao B, Li XW, Mao Y, et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China[J]. N Engl J Med,2009,361:2507-2517.
- [7] Mu YP, Zhang ZY, Chen XR, et al. Clinical features, treatments and prognosis of the initial cases of pandemic influenza H1N1 2009 virus infection in Shanghai China[J]. QJM,2010,103:311-317.
- [8] 邢杰,陈英利,陶淑华. 免疫性肝损伤相关细胞因子研究进展[J]. 中国病原生物学杂志,2009,4(1):72-73.
- [9] 刘松灿,彭勃. 免疫性肝损伤的研究进展[J]. 光明中医,2009,24(10):2045-2047.
- [10] 徐鑫. 药物性肝损伤机制[J]. 医学综述,2008,14(5):747-749.
- [11] Papic N, Pangercic A, Vargovic M, et al. Liver involvement during influenza infection: perspective on the 2009 influenza pandemic[J]. Influenza Other Respi Viruses,2012,6(3):2-5.
- [12] 田惠玉,齐会卿. 重症脓毒血症患者血清胆碱酯酶水平与病情严重程度及预后的联系[J]. 临床荟萃,2009,24(6):526-527.
- [13] 茹永新,杨敬平,李月川. 重症甲型 H1N1 流感病毒肺炎患者多脏器病理研究[J]. 天津医药,2012,40(2):118-121.
- [14] Polakos NK, Comejo JC, Murray DA, et al. Kupffer cell-dependent hepatitis occurs during influenza infection[J]. Am J Pathol,2006,168:1169-1178.