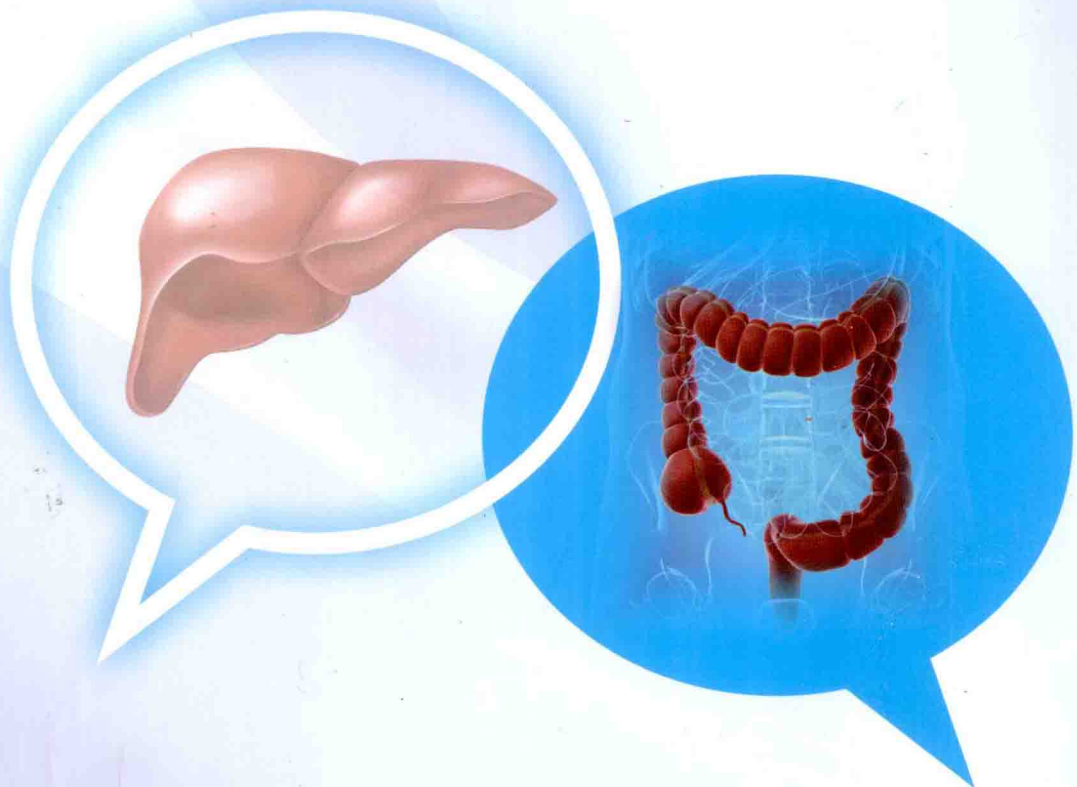


HOLISTIC INTEGRATIVE HEPATO-ENTEROLOGY
—CROSSTALK BETWEEN LIVER AND GUT

整合肝肠病学

——肝肠对话

主 编 刘玉兰



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

Holistic Integrative Hepato-enterology
—Crosstalk between Liver and Gut

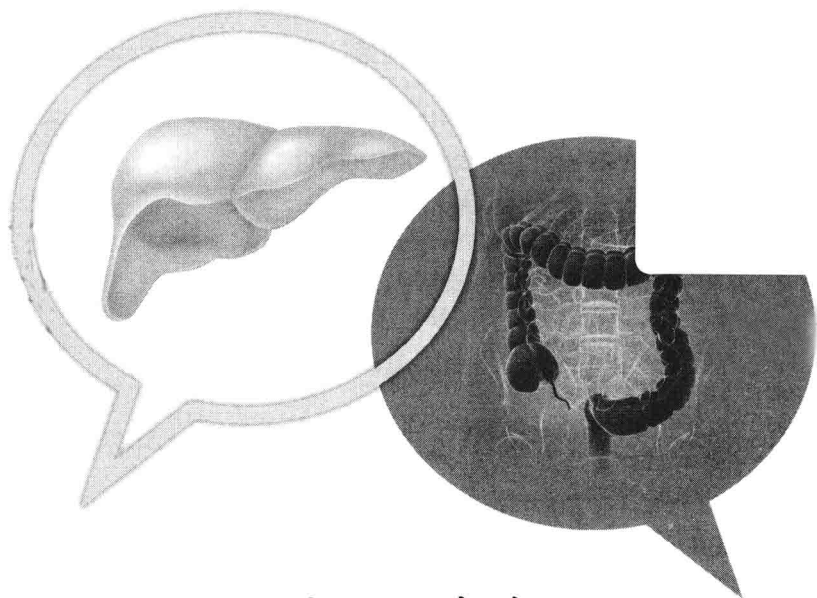
整合肝肠病学

——肝肠对话

主编 刘玉兰

编者 (按姓氏汉语拼音排序)

| | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 陈 宁 | 陈红松 | 迟毓婧 | 邓利华 | 冯 云 | 高 莉 |
| 何晋德 | 黄 勍 | 蒋 绚 | 蒋伟伟 | 李 晶 | 李 夏 |
| 李晓雪 | 刘玉兰 | 邱新运 | 王江源 | 王晶桐 | 王峻瑶 |
| 王雪梅 | 王智峰 | 吴 芸 | 吴 哲 | 武 娜 | 薛 倩 |
| 姚 岚 | 张 凤 | 赵晓蕾 | 周建华 | 朱元民 | |



人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

整合肝肠病学: 肝肠对话 / 刘玉兰主编. —北京: 人民卫生出版社, 2014

ISBN 978-7-117-18894-4

I. ①整… II. ①刘… III. ①肝疾病-研究②肠疾病-研究 IV. ①R575②R574

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 071789 号

| | | |
|-------|--|---------------------------------|
| 人卫社官网 | www.pmph.com | 出版物查询, 在线购书 |
| 人卫医学网 | www.ipmph.com | 医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯 |

版权所有, 侵权必究!

整合肝肠病学——肝肠对话

主 编: 刘玉兰

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 16 插页: 1

字 数: 389 千字

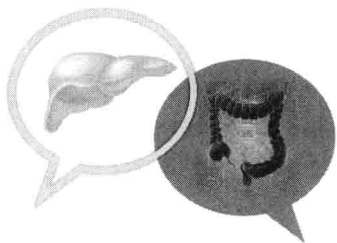
版 次: 2014 年 5 月第 1 版 2014 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-18894-4/R · 18895

定 价: 48.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)



序

学医前,从动物身上知道了肝的位置。学医后,从动物和人体知道了肝的微细结构、生理功能及肝受损所致的不同疾病。但对肝与其他脏器间的高度关注还是直到我的花甲之年才开始的。

关于肝与其他脏器的关系,小时看小说就知有“肝脑涂地”、“肝肠寸断”、“肝胆相照”或“肝胆照人”……后来又从中医典籍中发现“醒肝明目”或“肝胃不合”……然毗邻最近,故最被人重视的两个器官是肝与胆,目前写成的唯一专著也只有《肝胆病学》。而对肝-脑、肝-肺、肝-心、肝-肾、肝-胰、肝-肠……之间的关系了解甚少,亦罕有相关书籍出版。

2014年,第一本《整合肝肠病学——肝肠对话》出版了。此时,我不知道刘玉兰教授及其同事花了多少功夫,付出了多少心血,因为整合医学这样的专著无样书可鉴,全靠大家一点一滴从文献中去收集和整理并分析成章,然后整合而成,在写作方式上亦无前人可仿。

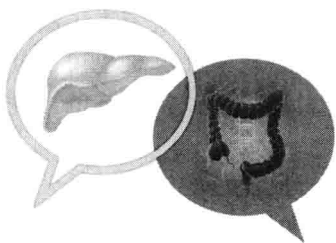
2014年,第一本《整合肝肠病学——肝肠对话》出版了。此时,我不知道她涉及的相关内容是否完全,分析和注解是否深刻,比如在肝肠有独特的血液循环;有独特的免疫网络;有独特的营养供给;有独特的胆汁酸循环等等。一时半时,一篇两篇是说不完道不尽的。但最根本的是她瞄准医学未来发展的必然方向和必由之路,开启了整合医学的征程。道路当然是曲折的,而前途肯定是光明的。

2014年,第一本《整合肝肠病学——肝肠对话》出版了。此时,我不知道她潜在的意义和将来的影响有多大。但我深信,她本身就是一个先行者,作为一种范本,激发起更多同行对整合医学的热情和实践。预计,在不久的将来,一本又一本“整合肝脑病学”、“整合肝肺病学”、“整合肝心病学”、“整合肝肾病学”、“整合肝胰病学”“整合肝胃病学”……将会不断面世。继之,一本又一本“整合肠肾病学”、“整合肠肺病学”、“整合肠脑病学”、“整合肠心病学”……将会陆续出世。再接着,一本又一本“整合胰脑病学”、“整合胰心病学”、“整合胰肺病学”、“整合胰肾病学”……将会争相问世。再接着……到了那时,一个整合医学的医界,一个整合医学的时代必将到来。是为序。

中国工程院副院长

西京消化病院院长

2014年5月1日



前言

从医学的启蒙开始,我们获取的知识就是肠道的主要功能为消化和吸收营养物质,肝脏的主要功能为物质代谢和解毒。我们治疗疾病的原则也是针对靶器官的治疗,如肝功能异常,我们要给予患者“保肝”治疗,如肠道疾病的患者,我们要给予治疗肠道的药物等。

但是,随着医学的发展,近年来,对于两个器官的功能有了新的认识。

关于肠道:除了消化吸收营养物质外,肠道的免疫及屏障功能愈来愈得到认识。肠道相关淋巴组织是机体最大的免疫器官,其免疫细胞占机体免疫细胞的70%。肠道具备屏障功能,肠道通过其化学屏障、生物屏障、机械屏障、免疫屏障保护机体免遭外源性物质的损伤。当肠道功能出现障碍或衰竭时会引起全身炎症反应及多脏器衰竭,因此有人把肠道屏障在疾病发生发展中的作用喻为“发动机”,即一触而动全身!

关于肝脏:是机体最大的实质性器官,也是机体重要的免疫器官,其中肝细胞占肝脏总细胞数的三分之二,其他由淋巴细胞(包括T淋巴细胞,B淋巴细胞,NK细胞),库普弗细胞、内皮细胞及胆管上皮细胞等非实质细胞构成。越来越多的研究显示肝脏的非实质细胞在肝脏的保护及损伤中起到了非常重要的作用。

关于“肝-肠轴”:肠道和肝脏之间在胚胎起源及解剖学上密切关联,这两个器官有共同的胚胎起源,均起源于前肠,肠道相关淋巴组织的前体起源于发育中的肝脏。解剖学上,两个器官通过门静脉相互关联,肝脏80%的血供来自门静脉。门静脉中有来自肠道的一系列细菌产物、食物抗原及环境毒素等。不仅如此,肠黏膜淋巴细胞在两个脏器之间迁移防御病原体,穿过肠黏膜屏障到达肝脏,肠道的免疫反应释放的大量促炎细胞因子可以通过门静脉进入肝脏;同时,肝脏自身对肠道来源的淋巴细胞具有一定的调节功能。因此,肠道和肝脏对机体免疫防御功能也是相互影响、相互调节、密不可分的。

肠黏膜屏障作为机体的第一道防线保护机体免遭肠腔中大量细菌、食物抗原、毒素等外源性物质的损伤,而肝脏作为机体第二道防线,抵御逃逸肠黏膜免疫监视的抗原和炎性因子等损伤因素,肝肠共同筑起机体的防御系统。鉴于此:Marshall于1998年正式提出了的肝肠轴概念。

大量临床资料显示肠道疾病和肝脏疾病可同时伴发,如肝硬化患者发生自发性细菌性腹膜炎是肝硬化患者肠黏膜屏障受损导致细菌移位最具特征性的表现,是肝肠之间相互影响的范例。

“肝-肠轴”概念的提出使我们对于肠道和肝脏之间密切关系有了新的认识,肝脏疾病

和肠道疾病存在相互关联的发病机制,那么对于肝脏疾病及肠道疾病的治疗就带来了新的理念,不再是只关注靶器官本身的治疗,关注肠道可以使肝脏疾病获益;关注肝脏也可能使肠道疾病获益。而且由于对肠肝循环免疫机制的深入认识,一些新型抗体或拮抗剂的出现使肝肠共患疾病可以同时得到治疗。

从胚胎起源到生理解剖,从基础到临床,肝肠对话诠释了整合肝肠病学的内涵!

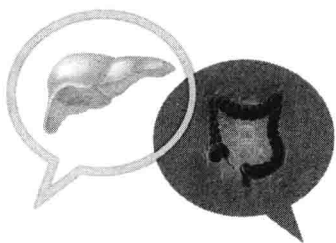
目前,关于肝-肠之间相互作用的研究越来越多,虽然还有很多问题悬而未决,但我愿意第一时间将最新的概念与研究呈献给大家分享!

本书有很多不完善之处,诚请同仁指正!

衷心感谢为此书的撰写及出版付出极大心血的作者及编辑们!衷心感谢樊代明院士为本书作序,他的“序言”是我们做好“整合医学”的动力!



2014年5月于北京



目 录

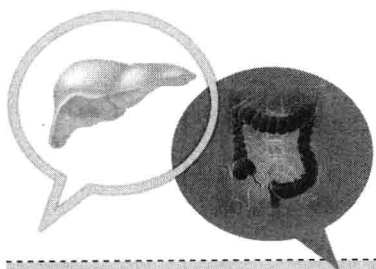
| | |
|---|-----|
| 第一章 肝脏生理及免疫学功能 | 1 |
| 第一节 肝脏的代谢功能 | 1 |
| 第二节 肝脏的免疫学功能 | 10 |
| 第二章 肠道生理和免疫学功能 | 24 |
| 第一节 肠道的主要生理功能 | 24 |
| 第二节 肠黏膜屏障——化学屏障与机械屏障 | 34 |
| 第三节 肠黏膜屏障——免疫屏障 | 44 |
| 第四节 肠黏膜屏障——生物屏障 | 81 |
| 第五节 肠黏膜屏障的检测方法 | 106 |
| 第六节 肠道功能异常对机体的影响 | 113 |
| 第三章 肝 - 肠轴与相关疾病 | 122 |
| 第一节 肝 - 肠轴概述 | 122 |
| 第二节 肠道和肝脏生理解剖关系 | 125 |
| 第三节 胆汁代谢 | 129 |
| 第四节 肠道和肝脏免疫系统相互调节 | 136 |
| 第五节 胃肠激素与肝脏疾病 | 141 |
| 第四章 肝 - 肠轴在疾病发生发展中的作用 | 148 |
| 第一节 肝 - 肠轴与非酒精性脂肪肝 | 148 |
| 第二节 肝 - 肠轴与酒精性肝病 | 159 |
| 第三节 肝 - 肠轴与慢性病毒性肝炎 | 168 |
| 第四节 肝 - 肠轴与肝纤维化、肝硬化 | 173 |
| 第五节 肝 - 肠轴与肝细胞癌的潜在关系 | 179 |
| 第六节 肝 - 肠轴与硬化性胆管炎、炎症性肠病 | 184 |
| 第七节 IgG ₄ 相关性胆管炎 / 自身免疫性胰腺炎 / 药物性肝损害 | 189 |
| 第八节 急性肝衰竭与肠黏膜屏障 | 192 |



整合肝肠病学

——肝肠对话

| | |
|---------------------------------------|------------|
| 第九节 肠道手术后肝脏疾病谱的变化 | 194 |
| 第十节 肠道疾病的肝脏损伤 | 200 |
| 第十一节 肝 - 肠轴与摄食行为变化 | 204 |
| 第五章 肝 - 肠轴与疾病治疗的进展 | 211 |
| 第一节 改善肠黏膜屏障功能对肝脏疾病治疗的进展 | 211 |
| 第二节 改善肠黏膜屏障功能对机体免疫性疾病治疗的进展 | 219 |
| 第三节 自身免疫性疾病的消化道表现及其与肝 - 肠轴的潜在关系 | 227 |
| 中英文名词对照 | 237 |



第一章

肝脏生理及免疫学功能

第一节 肝脏的代谢功能

肝脏是人体最大的消化器官,行使旺盛的新陈代谢功能,在机体糖、脂及蛋白质的代谢和储存过程中起着重要的生理作用。同时,肝脏对胆汁的分泌、药物解毒等生物化学过程有着重要的意义。肝脏内所进行的生物化学反应达 500 种以上,由此可见,肝脏是身体内以代谢功能为主的一个器官。

一、能量代谢

肝脏位于机体多种物质代谢通路的交叉点,通过其强大的储存功能和对机体营养物质利用的调节源源不断地向机体供应能量。在机体不同的营养状态下,肝脏通过调节糖类、脂类等能量物质的代谢,为机体提供能量,从而维持机体正常生理需求。

(一) 糖代谢

肝脏对糖类的贮存、分布和调节具有重要意义。在正常情况下,血液中葡萄糖的浓度恒定,空腹时血糖的含量约为每 100ml 血液中 80~100mg。饱餐后,食物在胃肠道内分解成葡萄糖,一部分直接入血液循环供人体利用,大部分经肝细胞合成肝糖原,贮存于肝脏。在饥饿、劳动或发热等生理或病理情况下,血糖浓度下降,此时肝细胞又能把肝糖原分解成葡萄糖,进入血液循环,提高血糖的浓度,维持血糖的正常平衡(图 1-1)。

1. 葡萄糖的代谢 葡萄糖的主要来源是食物中的淀粉,经消化道淀粉酶催化水解成葡萄糖,经小肠黏膜吸收入血,由肝细胞上的葡萄糖转运体 2 (glucose transporter-2, GLUT2) 输送至肝细胞内。该转运体亲和力低,数量多,因此肝脏内血糖浓度主要受血浆葡萄糖浓度的影响。肝细胞表面还存在另一种转运体——GLUT1,它亲和力高,数量少,且禁食状态下其表达可上调,可以确保在血糖浓度低时,肝细胞仍然能够摄取葡萄糖。

进入肝细胞内的葡萄糖首先在葡萄糖激酶的催化下迅速转变成 6-磷酸葡萄糖 (glucose-6-phosphate, G-6-P),它参与三条独立的代谢途径:①合成肝糖原:肝糖原是肝内碳水化合物的主要储存形式,供空腹时供能之用;②磷酸戊糖途径:经过脱氢、脱羧、变构生成 5-磷酸核糖和 NADPH,前者可作为合成核苷酸和核酸的原料,后者可供还原性生物合成反应使用;

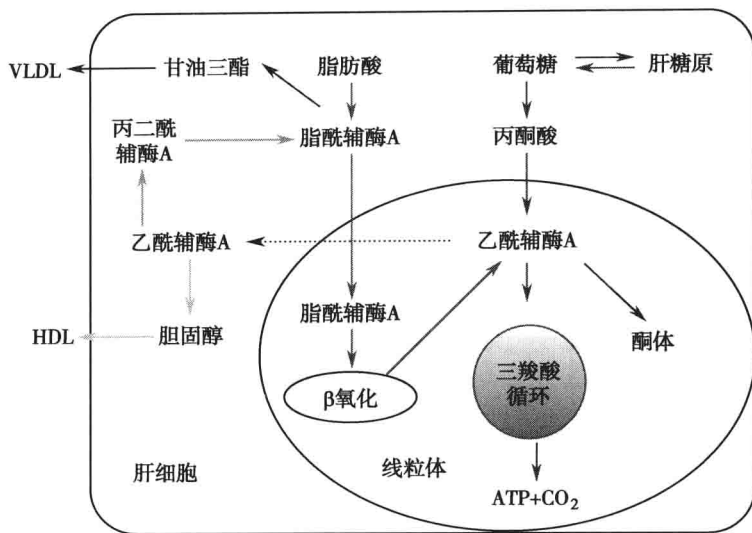


图 1-1 肝脏糖脂代谢主要过程

③糖酵解:生成丙酮酸进入线粒体三羧酸循环,彻底氧化分解。

空腹期间,肝细胞可利用氨基酸、乳酸、丙酮酸、甘油等前体物质合成葡萄糖,此过程叫做糖异生。糖异生作用对于那些以葡萄糖为首选供能原料的细胞和组织(如脑、红细胞、肾上腺皮质、晶状体等)的能量供应至关重要。

2. 糖原的代谢 肝细胞内的 6-磷酸果糖在磷酸葡萄糖变位酶催化下转变为 1-磷酸葡萄糖,后者与尿苷三磷酸在 UDP-葡萄糖焦磷酸化酶的催化下生成 UDP-葡萄糖(UDP-glucose,UDPG)。UDPG 是糖原合成过程中葡萄糖的供体。糖原合成酶催化 UDPG 的葡萄糖残基转移到糖原引物分子的非还原末端,形成 α -1,4 糖苷键,使原来的糖原分子增加一个分子葡萄糖糖基单位。由此,肝细胞摄取的葡萄糖以肝糖原形式贮存在肝细胞内。

肝糖原的分解由降低的血糖浓度触发,糖原在糖原磷酸化酶的催化下分解为 1-磷酸葡萄糖。后者在磷酸葡萄糖变位酶作用下转化为 6-磷酸葡萄糖,在葡萄糖-6-磷酸酶的催化下生成葡萄糖,经 GLUT2 进入血液循环供全身利用。

(二) 脂类代谢

脂肪酸的从头合成主要发生在肝脏和脂肪组织,两者对于脂肪酸合成的贡献程度在不同物种之间有着较大的差异,在人类,两者几乎处于相同的地位。肝脏的脂肪酸代谢调节受到包括核受体、酶类等多重调节,核转录因子位于肝脏脂肪酸代谢的上游,因而其在脂肪酸代谢的过程中起到核心的作用:富余的葡萄糖能够转变成脂肪酸,储存在肝脏或合成脂蛋白运输至脂肪组织。此过程在肝脏满足其他器官能量代谢过程中起着关键作用。

1. 脂肪酸的合成 乙酰辅酶 A 是肝细胞合成脂肪酸的原料,主要在线粒体生成,大部分来自碳水化合物的代谢,少部分来自氨基酸的分解。乙酰辅酶 A 通过柠檬酸-丙酮酸循环这种穿梭转移机制透过线粒体膜到达胞浆内,之后在乙酰辅酶 A 羧化酶的催化下生成丙二酰辅酶 A,提供脂肪酸碳链延长的基础,经过碳链延长等过程,合成脂肪酸。合成的脂肪酸可与甘油发生酯化反应生成甘油三酯,新合成的甘油三酯可与蛋白质通过共价连接构成脂蛋白,以脂蛋白的形式被运往远处组织用于储存或利用。在这个过程中,代谢性核受体中

的过氧化物酶体增殖物活化受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR, 在肝脏中最主要为 PPAR- α)、固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding protein, SREBP)这两种核受体可以直接影响脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)、乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC), 在肝脏脂质代谢中起到至关重要的作用。肝脏能够调控机体与脂类代谢紧密相关的甘油三酯和酮体的水平, 通过调控脂肪酸的吸收、酯化为甘油三酯和 β 氧化来满足机体需要脂肪的平衡与能量的储备和消耗。研究报道食物中的脂肪含量会影响大鼠 PPAR- α 基因的表达。增加食物中的脂肪含量会加重肝脏脂质代谢负荷, 肝脏甘油三酯及总胆固醇含量显著增加。

PPAR- α 所调控的靶基因上游启动子区(有时为靶基因的内含子区)通常含有被一个核苷酸间隔的 AGGTCA 重复的核心序列, 称为过氧化物酶体增殖应答元件(peroxisome proliferator response elements, PPRE)。PPAR- α 与配体结合后, 与另一核受体视黄醛 X 受体(retinoid X receptor, RXR)形成二聚体并与靶基因启动子区的 PPRE 结合, 启动下游靶基因的转录, 进而参与调控脂质代谢过程, 这些过程包括脂肪酸的摄取(脂肪酸转运蛋白)、转运(脂肪酸结合蛋白)、氧化(过氧化物酶体酰基 CoA 氧化酶、肉碱酯酰转移酶等)以及酮体生成(3-羟-3-甲基戊二酰 CoA 合成酶), 脂肪酸去饱和($\Delta 5$ 、 $\Delta 6$ 、 $\Delta 9$ 去饱和酶)及脂蛋白代谢(载脂蛋白 AI 与 CIII)等。

2. 脂肪酸的氧化 脂肪酸 β 氧化是许多器官供能的主要方式, 主要发生在线粒体和过氧化物酶体。此处主要介绍线粒体氧化。

胞液中的脂肪酸被位于线粒体外膜的脂酰-CoA 合成酶催化生成脂酰 CoA, 借助肉碱转移入线粒体内。而后从其羧基端的 β 碳原子开始, 经过“脱氢、加水、再脱氢、硫解”, 每氧化 1 次断裂脱去 2 个碳原子, 烃链的 β 碳原子被氧化成羧基, 另生成一分子乙酰辅酶 A, 称为“ β 氧化”。如此反复多次, 最后全部转化为乙酰辅酶 A。

乙酰辅酶 A 进入三羧酸循环, 彻底氧化释放能量供机体使用; 或者在肝线粒体 3-羟-3-甲基戊二酰辅酶 A 的催化下, 形成酮体。酮体是肝脏中脂肪酸氧化的正常中间代谢产物, 也是肝脏输出能源的一种方式, 糖供给不足时, 酮体将成为脑组织的主要能源。

3. 脂肪酸的转运 脂肪酸通过与不同的载脂蛋白结合形成脂蛋白。脂蛋白能够介导脂质从肝脏到血浆、远处组织或者从血浆到肝脏的转运。肝细胞表达循环中脂蛋白的受体, 并且能够调控血液中这种大分子的水平。最近的数据显示, 过量的游离脂肪酸在肝脏的储存可能导致内毒素血症和肝细胞凋亡。

4. 脂蛋白的合成 脂蛋白由脂质和载脂蛋白(apolipoprotein, apo)构成, 根据其相对密度可以分为: 高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、中间密度脂蛋白(intermediate-density lipoprotein, IDL)、极低密度脂蛋白(very-low-density lipoprotein, VLDL)、乳糜微粒(chylomicron, CM)等。其中 HDL 和 LDL 以胆固醇酯为内核, VLDL 和 CM 以甘油三酯为内核。

载脂蛋白是脂蛋白组成中的结构蛋白, 共有 10 余种之多, 其中具有重要意义的有 apoAI、apoB、apoC、apoD、apoE 等。每种载脂蛋白还有亚型。apoAI 在肝内及肠内合成, 是 HDL 的主要组成部分, 其主要功能是将组织内过多的胆固醇运回肝脏内降解, 活化卵磷脂胆固醇酰基转移酶, 使胆固醇转化成胆固醇酯。apoB 是 VLDL 的结构蛋白, 由肝脏合成。apoC 是 HDL、IDL、VLDL 的组分。

在肝脏疾病状态下,载脂蛋白合成明显减少。研究提示肝细胞有实质性病变时,血清脂蛋白和脂质水平均可明显下降,且随病情的进展其下降愈加明显。

(三) 能量代谢的调节

肝脏的能量代谢主要是依靠营养物质的可利用性和激素信号来调节。

1. 进食后,饮食中的葡萄糖经小肠吸收入血,被机体各组织利用。过量的葡萄糖被 GLUT2 摄取,通过糖原合成以糖原形式储存。进一步的储存形式是通过与脂质合成代谢通路的联合,最终被以 VLDL 的形式转运出肝脏并储存在白色脂肪组织中。这个过程中胰岛素通过调节关键酶的活性发挥着关键作用:使糖原生成过程中的糖原合成酶激活,糖原合成酶激酶失活;使糖原分解过程中的磷酸果糖激酶激活,L 型丙酮酸激酶活化;使脂肪酸合成酶、乙酰辅酶 A 羧化酶等的基因转录激活,进而促进脂质生成通路的激活。与此转录过程相关的最重要的调控分子有:固醇调控元件结合蛋白(sterol regulatory element binding protein 1c, SREBP-1c)和碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate response element binding protein, ChREBP)。

2. 空腹状态下,胰高血糖素浓度增高、胰岛素浓度降低,这对增强糖原分解产生葡萄糖是很关键的。糖原分解和糖异生的限速酶通过翻译后修饰或者别构激活,使肝脏葡萄糖产量增加来维持血糖浓度,从而保障能量供应。胰高血糖素可以激活单磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)活化的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK),AMPK 进而通过磷酸化作用使乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase1, ACC)失活。这阻滞了丙二酰辅酶 A 的合成,同时激活丙二酰辅酶 A 脱羧酶来增强丙二酰辅酶 A 的降解。这种联合作用能够减少脂肪酸合成并且诱导酮体生成。此外,肝脏 PPAR α 的表达上调对于胰高血糖素介导的脂肪酸氧化至关重要。

3. 饥饿状态下,机体主要通过激活糖异生过程,促进脂肪酸氧化来保障能量供应。糖异生过程的“慢激活”是通过提高关键酶的转录水平从而增加其表达来实现的。这个过程的关键酶包括:葡萄糖-6-磷酸激酶、1,6-2 磷酸果糖激酶、丙酮酸羧化酶、磷酸烯醇丙酮酸羧激酶。此外,由于转录速率增加,这些酶的量也会随之增加,以此来维持血糖浓度,保障供能。

激素信号是糖异生调节的关键因素。胰高血糖素和糖皮质激素通过激活肝脏的信号通路来激活转录因子 cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)、核受体糖皮质激素受体、雌激素受体 γ 等促进糖异生。有研究把调节肝细胞糖异生的转录因子视为 2 型糖尿病治疗的潜在靶点。

在热量(能量)不足的状态下,去乙酰化酶基因家族,尤其是 SIRT1(sirtuin 1)和 SIRT3,通过组蛋白和其他转录因子的去乙酰化调节靶蛋白,来促进脂肪酸的氧化。在啮齿类动物,SIRT1 通过激活 PPAR α 和它的共激活物——过氧化酶体增植物激活受体共激活物(peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 α , PGC1 α)促进脂肪酸的氧化,同时通过抑制 SREBP1c 减少脂质生成。定位于线粒体的 SIRT3 通过激活脂肪酰辅酶 A 脱氢酶来促进脂肪酸的氧化。

二、物质转化

肝细胞含有丰富的细胞器,如溶酶体、微粒体等,其内许多酶的活性远高于其他组织,有

些甚至只存在于肝细胞内。此外,肝脏接受肝动脉和门静脉双重血供,从消化道吸收的营养物质首先经门脉进入肝脏接受“改造”,使有害物质得以清除。因此肝脏在物质转化方面发挥着重要作用。以下主要介绍肝脏对蛋白质、氨基酸的代谢及其对非营养物质的生物转化作用。

(一) 蛋白质、氨基酸代谢

肝脏是蛋白质和氨基酸代谢非常活跃的器官,处于蛋白质、氨基酸相互转换的中心地位。

1. 蛋白质分解 在肝脏内,蛋白质的降解主要通过两种方式:通过溶酶体降解内源性蛋白和其他细胞器来源的蛋白质——这是肝脏内蛋白质降解的主要方式,也可以被视为细胞重构的方式;在细胞液中,通过泛素/蛋白酶系统降解半寿期短的蛋白。

生理状况下,溶酶体系统主要受到血清内亮氨酸、谷氨酸、甲硫氨酸及组氨酸等氨基酸浓度的调节。它们可通过与细胞表面受体结合以及随后的信号通路来完成调节功能。目前,一项在限制热量摄入的小鼠饮食中添加亮氨酸的研究表明,在机体体重不断下降的状态下,饮食中添加亮氨酸能够阻止蛋白质的过度消耗。

此外,分子伴侣介导的自噬也是胞浆蛋白在溶酶体内降解的选择性调节机制。

2. 蛋白质合成 肝脏不仅能够合成自身结构蛋白,还参与合成、分泌多种血清蛋白(包括白蛋白、 α 和 β 球蛋白、凝血因子、纤维蛋白原、载脂蛋白等)。

(1) 白蛋白的合成:肝脏是合成白蛋白的唯一器官,其合成白蛋白的能力很强且很迅速,健康成人每日白蛋白合成速度为 200mg/kg 体重。白蛋白从合成到分泌仅需 $20\sim 30$ 分钟,其合成具有一般分泌蛋白的特征:首先合成分子质量较大的前白蛋白原(preproalbumin),经翻译后加工过程转变为白蛋白原(proalbumin),后者在肝细胞内质网腔中经过进一步加工,最终生成成熟的白蛋白。

血浆白蛋白含量为 $35\sim 45\text{g/L}$,是维持血浆胶体渗透压的最主要的蛋白质。肝功能严重受损时,白蛋白合成不足将导致血浆胶体渗透压降低,水分在组织或者皮下滞留从而出现腹水和水肿。营养状况、胶体渗透压、激素水平、机体炎症状态等都会影响肝脏白蛋白的合成。皮质类固醇、甲状腺激素等可通过增加白蛋白信使RNA(messenger RNA, mRNA)和转运RNA(transfer RNA, tRNA)的合成以及减少其降解来促进白蛋白的合成;酒精通过抑制多核糖体形成减少白蛋白合成;炎症状态下,白介素1(interleukin, IL-1)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)对白蛋白的合成有抑制作用。一项以大鼠为实验对象的研究表明,内毒素通过在转录水平抑制白蛋白mRNA的表达来抑制白蛋白的生成。这种抑制可能是通过细胞因子的介导实现的,与细胞内信号通路p38、ERK和核因子 κB (nuclear factor κB , NF- κB),等信号通路的激活密切相关。此研究阐明了感染时肝脏白蛋白合成下降的分子机制,为研究感染时肝脏急性相反应和低白蛋白血症治疗的探索提供了理论和方法学基础。

(2) 凝血因子的合成:肝脏参与除凝血因子Ⅲ和Ⅳ以外的11种凝血因子的合成,其中凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ的合成依赖维生素K的参与。肝病失代偿期,由于凝血因子合成不足造成凝血因子缺乏而引起凝血时间延长及出血倾向的发生。维生素K依赖的凝血因子的减少与肝细胞损害程度密切相关。研究表明,肝硬化时,凝血因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ随病情加重活性逐渐降低,可作为判断预后的指标;由于内毒素及免疫因素的刺激,凝血因子Ⅷ的合成和释放增多,研究结果显示凝血因子Ⅷ活性随病情加重而增高,只有发生弥散性血管内凝

血时,由于凝血消耗而减低。在慢性乙型肝炎阶段即有明显变化的是凝血因子Ⅱ和X,而非凝血因子V和Ⅶ。这说明在肝病的轻度阶段凝血因子Ⅱ和X的变化最为敏感。凝血因子Ⅷ活性增加是肝病患者疾病发展的敏感性指标,而凝血因子Ⅸ活性可能只是反映肝癌的敏感指标。

有意思的是,一项在猫身上进行的研究表明,维生素K缺乏对于凝血的影响并不显著,维生素K依赖的凝血因子,即使是半衰期最短的凝血因子Ⅶ,其活性也没有显著下降,而凝血因子Ⅷ的活性显著下降。

3. 氨基酸代谢 肝脏具有一种独一无二的的能力,几乎可以表达氨基酸代谢所需的全部酶。肝脏对氨基酸的代谢包括三个方面:分解氨基酸的碳链骨架为细胞提供能量或者作为糖异生的原料;合成必需氨基酸及其衍生物;通过鸟氨酸循环对体内的氨进行解毒,生成尿素,经血液循环到肾经泌尿道排出体外。肝脏对游离氨基酸的分解主要通过脱氨基作用进行,包括氧化脱氨基作用、转氨基作用和联合脱氨基作用,后者是肝细胞中氨基酸分解的主要方式。

(二) 生物转化

肝脏的生物转化作用是指各类非营养物质(主要指药物和毒物,也包括机体内产生的非蛋白质和肽类激素以及氨、胆红素等对机体有害的代谢产物)在肝内经氧化、还原、水解和(或)结合反应等过程,转变成极性较强,水溶性较大且容易排泄的物质的过程。

肝脏的生物转化的主要反应分为氧化、还原、水解、结合反应4种,具有连续性和多样性的特点。生物转化不等于解毒作用。通常情况下,毒物等经过生物转化后极性增强,活性丧失,生物转化表现为“解毒”或“灭活”。少数情况下,某些物质经过生物转化后毒性或生物活性增强或者溶解性降低不易排出体外,生物转化表现为“致毒”或“激活”。

以下将以胆红素和药物的代谢为例,介绍肝脏对内源性有害物质和外源性物质的生物转化作用。

1. 胆红素代谢 胆红素是卟啉类化合物的代谢产物之一,也是胆汁的主要色素,兼具亲水、疏水的特性,可自由通过细胞膜进入血液,主要通过与血浆白蛋白结合形成复合物运输,以此来增加溶解度,限制其毒性。肝脏对胆红素的摄取、结合、分泌有着重要作用。

白蛋白-配体复合物穿过内皮细胞微孔进入Disse间隙后,胆红素与肝细胞上的特殊载体蛋白结合迅速转运至肝细胞内,白蛋白返回循环中。肝细胞对胆红素的摄取机制尚不明确,但是有研究表明被动扩散与主动摄取同时存在。目前认为,有机阴离子转运肽(organic anion-transporting polypeptide, OATP)在肝脏对有机阴离子的摄取过程中起主要作用。

胆红素与肝细胞内的配体蛋白,即Y与Z蛋白结合形成复合物,这种结合使得胆红素不能反流入血,不断的摄入肝细胞。“胆红素-Y蛋白”、“胆红素-Z蛋白”复合物被运送至滑面内质网,这个过程是可逆的而且耗能。有研究表明,配体蛋白不是胆红素的胞浆转运蛋白,单体型胆红素可自发而快速地在肝细胞膜之间经水相扩散。由此推测,胆红素基本以连续跳跃方式在膜结构之间或通过它们之间的水相进行转运。

在肝脏滑面内质网中,葡萄糖醛酸基转移酶催化胆红素与配体蛋白分离,与葡萄糖醛酸以酯键结合,生成胆红素葡萄糖醛酸酯或胆红素葡萄糖醛酸二酯,后者是胆汁中结合胆红素的主要存在形式,占约80%。

一般情况下肝细胞可以有效地将结合胆红素排入毛细胆管,此过程是一个主动转运的

过程,需要运输体系并且消耗能量,它可能是胆红素代谢的限速步骤。随后胆红素经胆道排入肠道,并随粪便排出体外(转运过程详见第三章第三节胆汁代谢)。

2. 药物代谢

(1) 肝脏在药物代谢中的作用:肝脏主要通过以下方式将由门脉系统摄取的药物清除:

① I相反应:通过氧化还原、水解等反应参与药物毒物的生物转化,可加强药物或毒物的水溶性,有利于其排泄。② 结合反应:含有羟基、羧基、氨基等功能基团的药物、毒物或激素,在肝细胞内与内源性物质结合,从而增强其水溶性和极性,失去生物学活性而易于排出体外,称为结合反应。参与结合反应的内源性物质包括葡萄糖醛酸、硫酸、谷胱甘肽、甘氨酸、乙酰辅酶A等,其中葡萄糖醛酸结合反应最为普遍,通过能量依赖的方式将终产物分泌入胆汁排出。

(2) 肝药酶系统:肝细胞内参与生物转化的氧化酶类分为:微粒体氧化酶系、线粒体氧化酶系和胞液脱氢酶系。其中,微粒体氧化酶系在生物转化的氧化反应中最重要。肝微粒体氧化酶系统(简称药酶系统)主要位于肝细胞滑面内质网的亲脂膜上。药酶系统有三种主要功能成分:细胞色素 P450 酶(cytochrome P450, CYP),主要功能是催化底物的单氧加合作用;细胞色素 P450 还原酶,主要功能是作为氢的载体,将来源于 NAPDH 的电子传递给 P450;磷脂酰胆碱,加速电子的传递过程。任何异物的肝内代谢均需经过上述三种成分的参与。

人体 CYP 可被分为 18 个家族,44 个亚家族。其中 8 个亚家族参与有毒物质的代谢,分别是:CYP1A, CYP2A, CYP2B, CYP2C, CYP2D, CYP2E, CYP2F 和 CYP3A。CYP3A, CYP2C, CYP2D 和 CYP1A 参与大于 90% 的药物的代谢。CYP 同工酶的表达水平、存在类型以及体内活性直接关系到外源性物质的代谢状态。

(3) 肝药酶系统影响因素

1) 基因多态性:CYP 的表达是由基因决定的,有明显的种族差异和个体差异。

有些个体因缺乏某种特定的编码基因而缺乏特异的 CYP,如负责代谢哌克昔林的 CYP2D6。如缺乏某种药物的关键代谢酶,当给予常规剂量的此类药物时,可能发生严重的副反应。

2) 年龄、性别:随着年龄的增加,某些 CYP 的表达水平会下降,但这种变化与环境、遗传因素、肝脏的疾病状态相比,就显得较为轻微。另外,性别也会影响肝药酶水平。

3) 营养和疾病因素:个体的营养状况影响 CYP 的表达,肥胖、高脂饮食、禁食状态下, CYP2E1 的表达增加。糖尿病、甲状腺功能减退、垂体功能低下都能改变 CYP 水平。慢性肝病状态下, CYP 水平下降,但是不同的肝病,不同的 CYP 亚家族活性的改变也是不同的。这些改变主要通过转录水平和酶的活性的下调来实现。

4) 药物:有些脂溶性物质可使药酶的绝对量增加或使其活性增强,这种作用称为酶的诱导作用,其作用结果是加速药物的代谢,使药物作用减弱或缩短药物作用时间。这些物质称为酶诱导剂。有的药物可抑制药酶的活性或减少药酶的合成,其结果是延缓药物的代谢,使药物作用时间延长,甚至发生毒性作用。通常认为引起这种类型的药物相互作用的主要机制为可逆的竞争性抑制酶活性,当抑制剂在酶的作用部位达到足够浓度时就能产生可逆竞争性抑制作用。

5) 别构调节:有学者发现, CYP 的氨基酸残基可通过别构调节网络来调节不同 CYP 亚群的功能。通过分析发现了 4 个与特定的 CYP 功能相关的氨基酸交互作用网络:膜结合网络、血红素结合网络、催化网络和二聚化网络。

总之,肝药酶系统的活性受到多种因素的调节,掌握肝药酶的作用,发现肝药酶对于指导临床个体化用药、联合用药时合理配伍、提高疗效、减少不良反应有着重要意义。

3. 激素代谢 肝脏是激素作用和代谢的主要部位。肝脏可调控肽类、类固醇和甲状腺激素的中间代谢。肽类激素包括:促甲状腺激素、促卵泡激素、促黄体激素、生长激素、胰岛素、胰高血糖素、甲状旁腺激素等。类固醇激素包括:雄激素、雌激素、黄体酮、糖皮质激素、盐皮质激素、维生素 D 等。在正常情况下,人体分泌的激素在血液中都是保持一定含量的,多余的激素被肝细胞破坏失去活性。

肽类激素在与相应受体结合后被蛋白酶和脂质体蛋白酶破坏。糖蛋白在肝脏与葡萄糖醛酸或硫酸盐结合后排泄到胆汁中。约 50% 的胰岛素被肝脏的特异性受体结合和降解,80% 的胰高血糖素在肝脏内被降解。

肝脏是类固醇激素降解的主要场所,将类固醇核的双键还原变为亲水性、羟基化与葡萄糖醛酸或者硫酸盐结合随胆汁排出。此外,少部分雄激素在肝脏转化为雌激素,这是男性雌激素的主要来源。

肝脏是甲状腺激素代谢的主要场所,是四碘甲状腺原氨酸(tetraiodothyronine, T_4) 转换成三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T_3) 最重要的场所。肝脏摄取的 T_4 20% 被氧化脱氨基后降解,或者经葡萄糖醛酸化后随胆汁排出;80% 在肝脏内脱碘转化为具有高度活性的 T_3 、反式 T_3 (γT_3) 和一系列可能具有活性的其他产物,如脱羧基产物 T_3 - 胺、二碘甲状腺素等。活化的 T_3 被肝脏释放到血液中,与肝脏合成的蛋白质,如白蛋白、前白蛋白、甲状腺素结合蛋白结合,转运到靶器官。

由此认为,肝脏对维持体内激素水平有重要作用。当机体患肝脏疾病(如慢性肝炎,肝硬化等)时,因雌激素灭活发生障碍堆积在体内,可引起性征的改变,如男性乳房发育、女性月经不调、性功能低下等;因醛固酮和抗利尿激素灭活障碍可发生水肿。激素的紊乱可不同程度地反映出肝病时的肝功能状态及其预后。肝功能损害时,密切监测激素水平的改变,对判断肝病预后有临床意义。

4. 维生素代谢 肝脏参与维生素代谢过程,是维生素 A、D、E、K 和叶酸等多种维生素贮存和代谢的场所。肝脏分泌的胆汁是脂溶性维生素吸收的必要条件,合成的各种脂蛋白在脂溶性维生素血浆转运过程中起着关键作用。

肝脏可将胡萝卜素转变为维生素 A,并加以储存。当肝脏受到严重损伤时,即使有足够的胡萝卜素,也不容易转化为维生素 A。肝内维生素 A 储存减少,会导致皮肤粗糙、毛囊角化、夜盲症等。

维生素 D 是一种脂溶性维生素,作为固醇类衍生物,一定程度上起到类固醇激素的作用,包括调节钙磷代谢、维持骨稳态、免疫调节等。肝脏在维生素 D 的合成、代谢以及发挥生物学效应中起重要作用。在肝细胞内,维生素 D 在 25- 羟化酶催化下转化为 25(OH)D,血清中大部分的 25(OH)D 经肾小管上皮细胞线粒体 1α 羟化酶作用生成 $1\alpha, 25(OH)_2D_3$ 。后者灭活的主要方式是经 24 羟化酶分解为 24,25(OH) $_2$ D,在肝脏与葡萄糖醛酸结合后随胆汁排出。维生素 D 缺乏是慢性肝病人群中的常见问题。肝病的进展能影响到维生素 D 代谢及其生物学效应的发挥,而机体维生素 D 的状况也关系到肝病的进展与严重程度。

肝脏是维生素 E 储存、调控、代谢的主要场所,影响着机体对维生素 E 的利用。肝脏中存在生育酚关联蛋白(tocopherol-associated proteins, TAPs),可能负责维生素 E 在肝脏细胞中

各个部位间的转运。肝细胞胞浆内存在生育酚转运蛋白(α -tocopherol transfer protein, α -TTP),对 α -生育酚有极高的亲和力,可选择性结合 α -生育酚,通过影响其转运调节其在循环及外周组织中的水平,使其充分发挥抗氧化作用。

此外,维生素K在肝脏转化为环氧化叶绿醌,参与凝血因子(II、VII、IX、X)的合成(详见本章节凝血因子合成部分)。

综上,肝脏是人体重要的代谢器官,参与糖、脂代谢来维持机体的能量供应,通过生物转化作用清除有害物质、参与激素代谢,并且承担白蛋白、凝血因子等多种蛋白质的合成,从而维持机体的稳态。

(李晓雪 李晶 何晋德)

参 考 文 献

- Oh KJ, Han HS, Kim MJ, et al. Transcriptional regulators of hepatic gluconeogenesis. *Arch Pharm Res*, 2013, 36(2): 189-200.
- Kawano Y, Cohen DE. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*, 2013, 48(4): 434-441.
- Foster DW. Malonyl-CoA: the regulator of fatty acid synthesis and oxidation. *J Clin Invest*, 2012, 122: 1958-1959.
- Houtkooper RH, Pirinen E, Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13: 225-238.
- Pedroso JA, Nishimura LS, de Matos-Neto EM, et al. Leucine improves protein nutritional status and regulates hepatic lipid metabolism in calorie-restricted rats. *Cell Biochem Funct*, 2013, doi: 10.1002.
- Sticova E, Jirsa M. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(38): 6398-6407.
- 康春荣. 药物代谢酶对药物在体内生物转化的影响及临床意义. *中国现代药物应用*, 2011, 18(5): 69-70.
- 谭志荣, 周滢, 周宏灏. 慢性肝疾病对肝CYP450酶活性的影响. *中国新药杂志*, 2008, 14(17): 1203-1205.
- Liu J, Tawa GJ, Wallqvist A. Identifying cytochrome p450 functional networks and their allosteric regulatory elements. *PLoS One*, 2013, 8(12): e81980.
- 贾弘祺. 生物化学. 第3版. 北京: 北京大学医学出版社, 2002, 499-500.
- Namita RC, Jayanta RC. Liver physiology and energy metabolism. In: Mark F, Lawrence SF, Lawrence JB, et al. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 9th ed. Canada: Saunders Press, 2010, 1207-1225.
- Narci CT, Shivakumar C, Geoffrey CF. Liver disease caused by drugs. In: Mark F, Lawrence SF, Lawrence JB, et al. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 9th ed. Canada: Saunders Press, 2010, 1413-1446.
- 王宝恩, 张定凤. 现代肝脏病学. 北京: 科学出版社, 2003: 48-51.
- 王新颖, 李宁, 黎介寿, 等. 内毒素诱导大鼠肝细胞白蛋白表达下降的分子机制. *中华外科杂志*, 2004, 42(6): 362-365.
- 陈静, 段钟平, 白丽, 等. 不同类型肝病患者凝血因子变化规律及其与凝血状态的关系. *中华肝脏病杂志*, 2012, 20(3): 216-220.
- 丛玉隆, 魏玉香, 张立文, 等. 肝硬化患者凝血、抗凝及纤溶指标的变化与Child-Pugh分级的关系. *中华肝脏病杂志*, 2005, 13(1): 31-34.
- Dircks B, Nolte I, Mischke R. Haemostatic abnormalities in cats with naturally occurring liver diseases. *Vet J*, 2012, 193(1): 103-108.