

早产儿静脉营养相关性胆汁淤积发病机制的研究进展

甄 宏(综述), 杜 华(审校)

基金项目: 广西卫计委科研课题(编号:Z2015323)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院儿科
作者简介: 甄 宏(1973-),女,医学博士,副主任医师,研究方向:新生儿疾病的诊治。E-mail:zhenhongzh@163.com

[摘要] 胆汁淤积是早产儿胃肠外营养最主要的并发症之一,其发病与早产发育不成熟、遗传易感性、静脉营养配方、内毒素血症、肠黏膜屏障等多方面因素有关。该文对早产儿静脉营养相关性胆汁淤积的发病机制作一综述。

[关键词] 胃肠外营养; 胆汁淤积; 早产儿

[中图分类号] R 722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2016)08-0745-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.08.28

Progress on the pathogenesis of cholestasis associated with intravenous nutrition in preterm infants ZHEN Hong, DU Hua. Department of Pediatrics, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Cholestasis is the main complication of parenteral nutrition in premature infants. The incidence of cholestasis associated with parenteral nutrition is related to premature, genetic susceptibility, parenteral nutrition formula, endotoxin, and intestinal mucosal barrier. In this paper, the pathogenesis of cholestasis associated with intravenous nutrition in preterm infants are reviewed.

[Key words] Parenteral nutrition; Cholestasis; Preterm infants

由于早产儿胃肠功能发育不成熟不能耐受完全肠道内营养,出生后一段时间内需要通过静脉营养[即胃肠外营养(parenteral nutrition, PN)]来满足机体代谢和生长发育的需要。PN 已经成为早产儿、尤其是出生后早期有效营养支持的重要手段。随着早产儿救治成功率的提高,PN 的副作用开始显现并日益被人们所重视。静脉营养相关性胆汁淤积是 PN 最主要和严重的并发症,在早产儿中发生率达 12.7%~14.8%^[1],即使在使用现代的 PN 溶液以后,仍无法完全避免^[2]。本文就早产儿静脉营养相关性胆汁淤积的研究进展作一综述。

1 定义和病理改变

静脉营养相关性胆汁淤积(即胃肠外营养相关性胆汁淤积,parenteral nutrition associated cholestasis, PNAC)是指使用静脉营养超过 2 周以上出现的黄疸和高结合胆红素血症,并除外感染、肝胆原发性疾病、遗传代谢性疾病、先天畸形或染色体疾病等原

因。PNAC 是 PN 相关肝功能损害的结果,其病理改变最初为肝细胞脂肪变性体积增大和(或)肝细胞内和肝小管内胆汁淤积,几周后发生肝门炎症和胆管增殖,严重者最终可以发展为门脉纤维化和肝硬化^[3]。胆汁淤积是所有静脉营养性肝损害最常见的病理表现。婴儿比儿童和成人更容易出现肝细胞损伤和纤维化,而肝细胞脂肪变性较成人少见,肝细胞损伤和纤维化的严重程度与临床指标如肝酶升高并无很大相关性,即不能凭临床指标来预测肝损害的严重程度^[4]。这些病理改变导致的临床症状,包括胆汁淤积、肝功能损害甚至衰竭、肝纤维化,可统称为胃肠外营养相关性肝病或肝损害(parenteral nutrition associated liver disease, PNALD; PN-associated liver injury, PNALI)。

2 病因及发病机制

PNAC 的病因和发病机制尚不完全清楚,目前认为 PNAC 可能是脓毒血症、肝脏发育不成熟、肠内

营养缺乏、肠外营养的毒素作用等多种因素相互作用或由某种突出因素造成的胆汁酸分泌受抑,致使胆管内胆汁流速及胆汁成分改变引起的一种综合征。一些临床研究通过病例对照研究分析早产儿发生 PNAC 的危险因素。PNAC 发生的常见危险因素包括出生体重更低,禁食时间长,需要机械通气时间或并发支气管肺发育不良,使用 PN 的持续时间长,氨基酸、脂肪乳每日最高用量和累积用量高,静脉营养热卡高,合并感染、贫血等^[5~8]。虽然不同研究在关于小于胎龄儿(small for gestational age, SGA)是否是 PNAC 的高危因素的发现不同^[7,8],但这些差异可能与各个研究的人群及使用的营养策略不同、以及混杂其中的感染、贫血等其他因素有关。几乎所有关于早产儿 PNAC 发病危险因素的临床研究都得出这样的结论,即禁食时间长和经肠道喂养的不足、使用 PN 的时间长是 PNAC 关系最密切的危险因素,而且 PN 使用时间越长,PNAC 发病率越高、程度越重。

2.1 早产儿器官功能不成熟 病理检查发现早产儿的 PNAC 较之大龄儿童和成人更早出现肝纤维化,而肝细胞脂肪变性相对程度轻。说明因为早产儿器官功能的不成熟而使得其在接受较长时间 PN 后的肝脏病变有其特点^[4]。胆汁的分泌排泄以及脂质代谢需要肝细胞的多种酶和膜转运器功能,早产儿的肝脏酶系统发育尚不成熟,肝脏对胆盐及脂肪的摄取、处理、排泌能力弱。胃肠道黏膜屏障弱,并常因出生时的应激情况或禁食时间长而出现胃肠功能障碍。这些因素均导致肝胆胃肠系统容易出现病变。早产儿的营养储备低,容易出现必需氨基酸、脂肪酸、维生素的缺乏,也导致肝脏内胆胆汁酸的结合、胆汁流易受阻而出现胆汁淤积。

2.2 静脉营养成分分配比不合适或潜在毒性作用 由于发现随 PN 时间延长,PNAC 的发生率和程度均增加,因而考虑 PN 营养成分对机体的损害而造成 PNAC 是符合逻辑的。某些氨基酸如蛋氨酸、苯丙氨酸、色氨酸等具有肝毒性,可加重胆汁淤积,因此 PN 中氨基酸总量过高容易导致 PNAC。脂肪乳使用总量高也与 PNAC 发生及严重度相关^[9],而限制脂肪乳剂量的静脉营养策略似乎能减少 PNAC 的发生^[10]。认为机制可能是高血脂高胆固醇影响了肝细胞膜的流动性,从而干扰胆汁的正常排泌^[11]。此外,脂肪乳对肝脏的损害,植物固醇可能起最主要作用。早在 20 年前人们已认识到脂肪乳剂中的植物固醇与 PNAC 相关,动物实验发现使用植物固醇后

动物出现肝功能异常,在长期 PN 的新生儿体内也发现血植物固醇水平升高^[12]。最近的研究揭示其中的机制,植物固醇可以抑制胆汁排泌的相关基因表达,并至少有以下 3 种途径影响肝脏功能:(1)植物固醇可以通过抑制核受体法尼醇受体(FXR)表达和拮抗其功能,引起胆盐输出泵(Abc11/BSEP, Abcc2/MRP2)表达的抑制,介导胆汁酸排出障碍,进一步病理表现为胆汁淤积和肝损害^[13];(2)通过抑制核受体 Lxr 表达和拮抗其功能,使得固醇高时固醇转运蛋白(Abcg5/g8/ABCG5/8)表达上调受抑制因而导致肝细胞的脂肪变性^[13];(3)影响肝脏枯否细胞的炎症反应。FXR 和 LXR 信号通路在枯否细胞内还有抗炎作用^[14,15]。植物固醇抑制 FXR 和 LXR 信号通路,则可进一步抑制枯否细胞内的抗炎作用而出现过度炎症反应^[13]。目前静脉营养液配置常用的脂肪乳剂多来源于豆油,含植物固醇尤其是豆固醇多;关于采用鱼油源性脂肪乳是否可以避免植物固醇对肝胆的毒性作用而避免 PNAC 发生的问题已引起学者们的关注。有大量的研究比较了不同成分来源的脂肪乳制剂对 PNAC 发病的影响。但遗憾的是,多数研究均未能发现全鱼油源性或添加鱼油成分的脂肪乳能避免或减少 PNAC 的发生^[1,16,17]。但在 PNAC 发生后使用鱼油源性脂肪乳可以减轻胆汁淤积和肝损害的程度^[18]。动物实验也提示虽然使用豆油源性脂肪乳出现的 PNAC 表现最重,但其他如鱼油、橄榄油源脂肪乳、中长链脂肪乳同样可以引起 PNAC^[19]。因此,目前的研究结果提示,改变豆油脂肪乳配方为鱼油配方不能避免或减少 PNAC 的发生,但在 PNAC 发生后,使用含鱼油配方能起到改善 PNAC 的治疗作用。其机制除了与减少植物固醇的继续伤害有关外,抑制肝细胞内脂肪应激也可能减少进一步的肝损伤^[20]。三大营养素的比例也被认为与 PNAC 发病相关。葡萄糖提供热卡过高与 PNAC 发病的相关性甚至比氨基酸、脂肪乳总量更密切^[21]。过量的葡萄糖可在肝脏内转化为甘油三酯。高浓度葡萄糖刺激机体分泌胰岛素,后者能促进脂肪生成,并抑制脂肪酸氧化限速酶——线粒体肉毒碱转氨酶,使得脂肪在肝内沉积^[21]。

2.3 个体的遗传易感性 三磷酸腺苷结合转运体 B4(ATP binding cassette transporter B4, ABCB4)基因编码多药耐药蛋白 3(MDR3),是一种磷脂输出泵,可将卵磷脂跨过毛细胆管膜转运至外侧。卵磷脂结合胆汁酸形成混合微胶粒,保护胆管黏膜免于游离胆汁酸造成的损伤。国内广州地区的人群资料发现

该基因 6 外显子 504C/T 及 485T/A 位点与 PNAC 发病相关^[22]。MDR3 的表达还可以被表观遗传修饰调节,因此研究该基因表达也许有助于了解 PNAC 发生的遗传学背景及机制。

2.4 胃肠道屏障障碍及内毒素血症 很早人们就发现婴儿存在胃肠功能障碍者更容易出现 PNALD。胃结肠膜屏障包括机械屏障、化学屏障、免疫屏障和微生物屏障四道屏障。病理情况下,肠黏膜细胞间紧密连接开放,细胞通透性和毛细血管屏障功能损害,肠内菌群紊乱、细菌易位并产生过多的内毒素(lipopolysaccharide, LPS),超出肝脏处理能力,造成肝脏免疫功能受损和慢性肝损伤。已知的 LPS 致肝损伤机制:LPS 对肝细胞的直接损伤;肝脏枯否细胞吞噬 LPS,释放一系列花生四烯酸产物及细胞炎症因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)和白细胞介素-6(IL-6)等;LPS 介导肝细胞线粒体损伤,导致细胞凋亡;LPS 被肝脏细胞 Toll 样受体 4 (Toll like receptor four, TLR4) 识别,激活核因子- κ B 途径促进炎症因子释放,激活丝裂原活化蛋白激酶信号通路,最终诱导转录激活因子蛋白 1 活化而发挥调节细胞增殖、转化、凋亡作用^[23]。动物实验在 PN 基础上给予 LPS,可以加重肝脏的脂肪变性^[24]。有学者通过小鼠动物模型模拟验证肠黏膜屏障损伤在 PNAC 中的作用机制^[25],给予小鼠口服右旋糖酐硫酸钠破坏肠黏膜屏障后继之以 7~28 d 的静脉营养出现 PNAC,7 d PN 时已出现胆汁淤积,至 PN 28 d 时则可发现肝细胞凋亡、坏死、小叶性肝炎等病理改变;而单纯口服右旋糖酐硫酸钠或单纯静脉营养的小鼠均未出现明显肝脏病变,说明了肠黏膜屏障破坏加上其后较长时间的静脉营养是 PNAC 的两个重要必备条件。该研究小组还通过检测肝脏枯否细胞及在 TLR4 敲除小鼠中重复上述实验证明了枯否细胞-TLR4 途径在 PNAC 过程中发挥重要作用。这个实验结果提示,在 PNAC 的始发阶段,肠黏膜屏障的破坏可能起到诱发、加重等关键作用^[25]。在 PNAC 动物模型检测到肠道菌群失调,证实了肠细菌易位-TLR4-肝巨噬细胞激活(枯否细胞 mRNA 上调)^[26]、LPS 和植物固醇协同作用,促进枯否细胞分泌前炎症因子(IL-6 等)^[13],导致 PNALD。

3 结语

由于早产儿器官功能发育不成熟,易发生静脉营养相关性胆汁淤积。其发病涉及遗传易感性、静脉营养配方、内毒素血症、肠黏膜屏障多方面因素,更深入地研究其发病机制有助于制定防治方案,保

护肝脏,提高早产儿生存质量。

参考文献

- 1 Teng J, Arnell H, Bohlin K, et al. Impact of parenteral fat composition on cholestasis in preterm infants[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2015, 60(6):702-707.
- 2 冯 琪. 新生儿肠道外营养相关性胆汁淤积的危险因素[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(7): 670-673.
- 3 Xu Z, Li Y, Wang J, et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids to reverse biopsy-proven parenteral nutrition-associated liver disease in adults[J]. Clin Nutr, 2012, 31(2):217-223.
- 4 Naini BV, Lassman CR. Total parenteral nutrition therapy and liver injury: a histopathologic study with clinical correlation[J]. Hum Pathol, 2012, 43(6):826-833.
- 5 赵军育, 吴立江, 刘晓莉. 监护室新生儿长期胃肠外营养致胆汁淤积症的表现及预后[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(9): 1317-1321.
- 6 李艳华, 王新利. 早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积综合征的危险因素研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(4): 254-258.
- 7 Lee SM, Namgung R, Park MS, et al. Parenteral nutrition associated cholestasis is earlier, more prolonged and severe in small for gestational age compared with appropriate for gestational age very low birth weight infants[J]. Yonsei Med J, 2013, 54(4): 839-844.
- 8 Robinson DT, Ehrenkranz RA. Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants[J]. J Pediatr, 2008, 152(1): 59-62.
- 9 Nayrouz MM, Amin SB. Cumulative amount of intravenous lipid intake and parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates with gastrointestinal surgical disorders[J]. Am J Perinatol, 2014, 31(5): 419-424.
- 10 Cober MP, Teitelbaum DH. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease: lipid minimization[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2010, 15(3):330-333.
- 11 韦晓东, 李 菁, 张 国. 胆汁淤积综合征的病因诊断及治疗进展[J]. 中国临床新医学, 2010, 3(12):1254-1256.
- 12 Kurvinen A, Nissinen MJ, Andersson S, et al. Parenteral plant sterols and intestinal failure-associated liver disease in neonates[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2012, 54(6):803-811.
- 13 El Kasmi KC, Anderson AL, Devereaux MW, et al. Phytosterols promote liver injury and Kupffer cell activation in parenteral nutrition-associated liver disease[J]. Sci Transl Med, 2013, 5(206): 206ra137.
- 14 Gadaleta RM, van Erpecum KJ, Oldenburg B, et al. Farnesoid X receptor activation inhibits inflammation and preserves the intestinal barrier in inflammatory bowel disease[J]. Gut, 2011, 60(4):463-472.
- 15 Hong C, Walczak R, Dhamko H, et al. Constitutive activation of LXR in macrophages regulates metabolic and inflammatory gene expression; identification of ARL7 as a direct target[J]. J Lipid Res, 2011, 52(3):531-539.
- 16 Lam HS, Tam YH, Poon TC, et al. A double-blind randomised controlled trial of fish oil-based versus soy-based lipid preparations

- in the treatment of infants with parenteral nutrition-associated cholestasis[J]. *Neonatology*, 2014, 105(4): 290 – 296.
- 17 Skouroliahou M, Konstantinou D, Agakidis C, et al. Cholestasis, bronchopulmonary dysplasia, and lipid profile in preterm infants receiving MCT/ ω -3-PUFA-containing or soybean-based lipid emulsions[J]. *Nutr Clin Pract*, 2012, 27(6): 817 – 824.
 - 18 Park HW, Lee NM, Kim JH, et al. Parenteral fish oil-containing lipid emulsions may reverse parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Nutr*, 2015, 145(2): 277 – 283.
 - 19 Vlaardingerbroek H, Ng K, Stoll B, et al. New generation lipid emulsions prevent PNALD in chronic parenterally fed preterm pigs [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(3): 466 – 477.
 - 20 Zhu X, Xiao Z, Chen X, et al. Parenteral nutrition-associated liver injury and increased GRP94 expression prevented by ω -3 fish oil-based lipid emulsion supplementation [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 59(6): 708 – 713.
 - 21 Gupta K, Wang H, Amin SB. Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis in Premature Infants: Role of Macronutrients [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2016, 40(3): 335 – 341.
 - 22 Yang XF, Liu GS, Yi B. Correlation between mutation of MDR3 gene exon 6 and parenteral nutrition-associated cholestasis of preterm infants[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(5): 1655 – 1659.
 - 23 Hakansson A, Molin G. Gut microbiota and inflammation[J]. *Nutrients*, 2011, 3(6): 637 – 682.
 - 24 Dickerson RN, Karwoski CB. Endotoxin-mediated hepatic lipid accumulation during parenteral nutrition in rats[J]. *J Am Coll Nutr*, 2002, 21(4): 351 – 356.
 - 25 El Kasmi KC, Anderson AL, Devereaux MW, et al. Toll-like receptor 4-dependent Kupffer cell activation and liver injury in a novel mouse model of parenteral nutrition and intestinal injury[J]. *Hepatology*, 2012, 55(5): 1518 – 1528.
 - 26 Harris JK, El Kasmi KC, Anderson AL, et al. Specific microbiome changes in a mouse model of parenteral nutrition associated liver injury and intestinal inflammation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110396.
- [收稿日期 2016 - 06 - 06] [本文编辑 谭 毅 黄晓红]

新进展综述

分子靶向药物联合治疗 EGFR-TKIs 继发性耐药肺癌的研究进展

黄东明(综述), 冯国生(审校)

作者单位: 530001 南宁, 广西中医药大学研究生院(黄东明); 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院临床肿瘤中心(冯国生)

作者简介: 黄东明(1979 -), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 肿瘤化疗及综合治疗。E-mail: 719101688@qq.com

通讯作者: 冯国生(1962 -), 男, 医学硕士, 硕士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 肿瘤化疗及综合治疗。E-mail: 772918088@qq.com

[摘要] 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)是晚期非小细胞肺癌 EGFR 敏感突变患者的一线治疗方案。然而, 继发性耐药的出现不可避免。继发性耐药有多种机制, 其中以 EGFR T790M 突变为主要机制之一。目前, 靶向药物联合是治疗 EGFR-TKIs 继发性耐药肺癌的重要策略。该文对其近年研究概况作一综述。

[关键词] 非小细胞肺癌; EGFR-TKIs 继发性耐药; 研究进展

[中图分类号] R 73 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674 - 3806(2016)08 - 0748 - 05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.08.29

Advances of combinations of different molecular targeted drugs in lung cancer secondary resistant to EGFR-TKIs HUANG Dong-ming, FENG Guo-sheng. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China

[Abstract] EGFR-TKIs is the first-line treatment of EGFR sensitive mutations in patients with advanced non-small cell lung cancer. However, the emergence of acquired drug resistance is inevitable. There are a variety of mechanisms for secondary drug resistance, of which EGFR T790M mutation is one of the main mechanisms. Currently, combinations of different molecular targeted drugs in the treatment of lung cancer secondary resistant to EGFR-TKIs are the important strategies. Their research progress is reviewed in this paper.

[Key words] Non-small cell lung cancer; Secondary drug resistance to EGFR-TKIs; Advanced research