

肝肾综合征的发病机制的研究进展

王静艳, 刘沛

王静艳, 刘沛, 中国医科大学第二临床学院传染科 辽宁省沈阳市 110004
国家自然科学基金资助, No. 30270607
项目负责人: 刘沛, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街 36 号, 中国医科大学附属第二医院感染科. sylupei@yahoo.com
电话: 024-83956962 传真: 024-83956451
收稿日期: 2004-07-20 接受日期: 2004-08-25

摘要

肝肾综合征(HRS)是严重肝病时发生的一种进行性、功能性肾功不全. 尽管从1950年就开始了对其进行研究, 但到目前为止其发病机制仍不十分清楚. HRS发生主要为肾血流量减少, 肾小球滤过率降低而导致的尿量减少和尿素氮增高. 随着跨膜信息传递机制研究的进展, 对HRS的研究热点集中到了肾血流量减少的机制上, 就此加以综述.

王静艳, 刘沛. 肝肾综合征的发病机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2004; 12(11):2668-2670

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2668.asp>

0 引言

肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)是严重肝病时发生的一种进行性、功能性肾功不全. HRS不同于原发有肾脏疾病的肾衰竭, 他缺乏后者所具有的临床、实验室和组织学的改变. 多见于肝硬化晚期、重型肝炎、暴发性肝衰竭等慢性肝病终末期. 80-100%的患者在诊断后1 mo内死亡. 目前认为HRS的发生是由于肾血管收缩而造成的肾脏明显低灌注的结果, 肾脏的低灌注是动脉循环灌注不足的表现, 而後者的出现是全身动脉扩张的极端表现^[1]. 早在19世纪末期就有人对HRS的临床表现进行了描述. 肝硬化患者并胃肠出血、血容量不足时, 放腹水或外科手术等, 极易诱发肾功损伤而引起HRS. 患者通常由于体循环的损害, 动脉压降低, 导致肾小球滤过率(GFR)降低. 将肝硬化并发HRS患者的肾脏移植给慢性肾衰竭的患者, 能够使其重新获得正常的肾功能. 肝移植可使肝硬化合并HRS的肾脏重新获得正常的肾功能. 由此证实了HRS时肾功的损伤为功能性肾衰竭. 1996年国际腹水club举行了研讨会, 对HRS做了明确的定义, 即在慢性肝病、进展性肝功衰竭和门脉高压的患者存在损害肾功能的因素-动脉循环和内源性血管活性物质的异常; 在肾内循环, 肾血管明显收缩使GFR明显降低, 而肾外循环, 动脉血管舒张, 导致整个机体血管阻力下降和低血压. 因此, HRS的研究主要集中在寻找影响肾血管收缩和体循环血管舒张的体液因子上. 现在已经明确血管紧张素II、

内皮素、前列腺素等血管活性因子在HRS中起着一定的作用. 但是, HRS的病理生理和发病机制尚未完全阐明, 有些观点也存在较大争议. 本文就HRS的研究进展结合我们的研究成果综述如下.

1 HRS发病机制的两种学说

1.1 肝-肾直接相关 基于两种诱发肾血管收缩的机制, (1)肝源性的血管收缩因子的合成或释放的增加和血管舒张因子的减少, 导致肾血管收缩, 进而肾脏血流减少^[2]; (2)通过实验动物来判定肝脏通过肝-肾反射影响肾功能. 在实验动物中, 肝低压感受器接受刺激, 心肺和肾传入交感神经活性增高, 使颈内静脉瓣关闭; 肝脏去神经后, 增加的肾神经活性也被去除; 同样, 将谷氨酰胺注入正常大鼠的门脉系统, 能引起明显的GFR降低和尿量减少, 将迷走神经切除或肾神经切除, 这种作用消失, 根据这些发现认为HRS是由于肝硬化时肝肾反射持续激活的结果.

1.2 动脉舒张假说 这一假说认为, 全身动脉血管舒张, 引起全身循环包括肾低灌注. 应用肾动脉造影术、¹³³ 氙冲洗技术、双氨基马尿酸清除率和最近的双重多谱勒超声显像技术^[3], 发现在没有达到HRS诊断标准的肝硬化患者已经存在轻度或中度的肾血管收缩, 肾血管收缩主要在肾皮质, 说明在HRS发生前肾血管阻力已经增加, 所以, 如果肾血流进一步降低将增加HRS发生的危险性. 早期对肝硬化血液动力学的研究认为肾血管收缩同时并不存在与肾血流量相关的心输出量和血容量的降低, 后来, 许多研究肯定了HRS患者的血液动力学模式是高心输出量和全身血管阻力的降低, 肾血流减少是全身血液循环改变的反应. 按照这一理论, HRS是动脉循环低灌注恶性进展的结果, 进一步引起压力感受器介导的全身血管收缩因子(肾素-血管紧张素、交感神经、抗利尿激素和精氨酸血管加压素)活性增强, 导致肾循环和其他血管床的血管收缩(上、下肢末梢血管), 内脏可能由于血管扩张因子的作用而暂时逃避血管收缩因子的作用, 引起明显的血管持续扩张, 且与血管收缩因子的作用形成恶性循环, 最终因血管扩张因子的作用对抗不了血管收缩因子的作用而导致血管收缩和肾脏低灌注, 逐渐发展成HRS.

2 HRS的发病机制

低肾血流是HRS的标志. 大量的实验证明, HRS患者存在明显的肾血管收缩和体循环阻力血管舒张. HRS时

肾血管收缩和体循环阻力血管舒张的机制尚不清楚,可能是多因素综合作用的结果。

2.1 肾血管收缩因子

2.1.1 血管紧张素Ⅱ 在HRS中血管紧张素Ⅱ是对肾血管起主要收缩作用的因子^[4]。临床实验和实验性急慢性肾功衰竭的研究证实,血管紧张素Ⅱ对肾循环具有强有力的缩血管活性。但在急性实验性肾功能衰竭发生机制的研究中发现:血管紧张素Ⅱ具有增加入球小动脉交感神经活性的功能,由此引起实验动物肾血管收缩,肾血流减少,肾小球滤过率下降。血管紧张素Ⅱ在肾脏产生,作为局部血管收缩机制,血管紧张素Ⅱ可能通过肾素-血管紧张素系统参与肝硬化时肾血管收缩的发生。

2.1.2 AVP 精氨酸血管加压素(arginine vasopressin, AVP)或抗利尿激素在下丘脑视上核和室旁核合成,在肾循环具有血管收缩的活性,肝硬化合并腹水的患者血浆AVP水平增加,并与肾血浆流量(RBF)和GFR呈负相关,推测这些激素可能在HRS的发病机制中发挥作用。

2.1.3 内皮素 内皮素是由21个氨基酸组成的肽,他是引起肾血管和肾小球系膜细胞收缩的活性物质,尽管他与肾血管收缩的关系仍有争议,但在肝硬化时,其血浆水平明显增高,且增高的水平与肾功能衰竭的程度平行^[5]。Soper给3例HRS的患者快速投用内皮素受体BQ123拮抗剂,结果显示肾功能明显改善。肝硬化时血浆内皮素浓度增加的原因可能是由于在肝脏和内脏循环肽产生增加的结果,这时肾脏局部内皮素是否增加还不清楚。

2.1.4 腺苷 HRS中,腺苷是另外一种血管活性物质,在肺和肾引起血管收缩,而在其他器官导致血管舒张。腺苷可能增强血管紧张素Ⅱ的活力,因为腺苷产生增加与器官的低灌注有关,所以在HRS中,腺苷可能是一致肾血管收缩的因子^[6]。

2.1.5 内毒素 肝硬化患者的内毒素来自于肠道内异常增生的革兰阴性杆菌和并发腹水感染的细菌;肝功衰竭时,库氏细胞的功能减低,肝脏功能减退,对肠源性内毒素的屏障作用消失,或通过门脉高压后形成的门体侧枝循环,致使内毒素不经肝脏直接入血形成内毒素血症。有人观察给清醒大鼠注射内毒素,引起GFR和尿量明显减少,而血压没有降低。内毒素具有强烈的缩血管作用,使肾血管收缩、肾皮质缺血而引起肾血液动力学障碍,同时他能刺激多种缩血管物质如内皮素、白三烯等的合成和释放,导致肾血流量进一步减少。

2.1.6 其他 白三烯C₄和D₄、血栓素A₂(TXA₂)在肾缺血时产生,具有较强的血管收缩作用,并可使肾小球系膜细胞收缩。尽管HRS患者血液中白三烯的水平很低,可能对肾循环不起作用,但肾脏合成的白三烯可能参与了肾功能的调节^[7]。有资料表明,血栓素合成酶抑制剂抑制TXA₂的合成并不能改善肾功能,表明他在HRS发病机制中可能不是一个主要的血管收缩因子。

2.2 肾血管舒张因子

2.2.1 前列腺素 最重要的肾内血管扩张因子是花生四烯酸的代谢产物,特别是前列腺素(PGs)。他是肾内最重要的血管扩张因子,能够抵消因血管收缩因子水平的增高而影响肾功能。在正常生理条件下PGs没有或几乎没有调节肾血流的作用,因为在正常生理条件下投给健康人和实验动物非甾体类消炎药(NSAIDs,可抑制肾脏合成PGs)不能引起肾脏功能的变化。当盐缺乏、出血性低血容量、血管紧张素Ⅱ、肾脏神经系统活性增高和抗利尿激素水平升高使肾血管收缩,导致肾脏缺血时,抑制PG的合成能减少肾血流^[8]。所以PGs是一个能抵抗肾血管收缩因子的作用,保护肾脏功能,维持机体功能正常的因子。有学者认为,肝硬化腹水患者,虽然肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和交感神经系统(SNS)的活性及其他血管收缩因子水平增高,但因肾脏合成PGs增多,肾灌注仍可维持正常,从而不发生肾功衰竭。而严重肝病合并HRS时,其RBF和GFR下降可能是肾血管收缩增强,肾PGs合成和释放不足所引起的。

2.2.2 一氧化氮 在肝硬化中维持肾脏血流的肾血管扩张的另一因子是一氧化氮(NO),但仅为实验室证据。在肝硬化并腹水的大鼠,NO的产生增加,而引起NO产生增加的主要原因则是iNOS的诱导激活^[9],用四氯化碳诱导的肝硬化腹水大鼠肾脏NOSⅢ蛋白表达增加,免疫组化证实他主要位于肾小动脉内皮细胞。由于肾脏PG合成的代偿性增加,投给肝硬化并腹水的大鼠NO合成抑制剂不能引起肾血管收缩。当NO和PG合成同时受到抑制时,出现肾血管的明显收缩,说明在肝硬化时,NO和PG相互作用共同维持肾血液动力学改变。

2.2.3 利钠肽 自1950年Kisch首先从豚鼠的心房细胞中发现了新型的体液调节激素-心房利钠肽(ANP)以来,有相继发现 α 、 β 、 γ 型ANP, BNP, CNP^[10],他们均具有排钠利尿、增加GFR和降低血压的作用, VNP较ANP具有更强的活性,但VNP尚未在人体中发现。应用选择性拮抗剂HS-142-1快速阻断促尿钠排泄多肽A和B受体引起广泛的肾血管扩张而对全身血液动力学无影响,说明在肝硬化时这些多肽参与维持肾灌注。

2.3 交感神经系统的活性 1980年以来,人们认识到肝肾神经反射在HRS发生中的作用,并证明HRS时患者的交感神经高度活跃,肾动脉和静脉的缩血管物质(尤其是去甲肾上腺素)与肾血浆流量呈负相关;而麻醉阻滞腰交感神经,使肾交感神经活性降低,可部分地逆转HRS患者的肾功能衰竭,表明交感神经系统作为重要的神经体液因素参与了HRS的发病。HRS时肾交感神经兴奋,去甲肾上腺素分泌增加是保钠储水,恢复血容量的一种代偿机制^[11]。然而,交感神经兴奋导致肾血流灌注减少和血流分布不均匀、不稳定,可能是HRS发生的病理基础。总之,在肝硬化时肾血管活性因子水平和

交感神经兴奋性是增加的,在调节肾血流中起重要作用。

3 肾血管收缩和舒张的调节

血管平滑肌的收缩和舒张调节机体各脏器的血流量。但目前HRS发生时肾血管收缩的机制还不十分清楚。随着细胞内第二信使传递机制的深入研究和信息传递及跨膜信息传递机制的阐明, HRS 发生机制研究的焦点也集中到了细胞内第二信使传递在肾皮质血流量减少方面作用的研究上。1, 4, 5-三磷酸肌醇(Inositol 1, 4, 5-Trisphosphate, IP_3)是细胞间跨膜信息传递的一个第二信使, IP_3 通过和其受体结合激活细胞内储备 Ca^{2+} 库,使细胞内 Ca^{2+} 释放,以调节各种细胞的生物活性。血管平滑肌的收缩和舒张调节功能也是受 IP_3 和 IP_3Rs 介导的细胞内储备 Ca^{2+} 释放水平调节^[12]。急性肝功衰竭和肝硬化腹水患者的血浆内皮素和血管紧张素 II 等的血管收缩因子水平显著高于对照^[13]。这些血管活性物质可以通过由磷脂酰肌醇 4, 5-二磷酸磷酸化产生的 IP_3 来促进细胞内 Ca^{2+} 水平增高,使肾小球前小动脉平滑肌收缩,调节肾血管的收缩和舒张,从而影响肾血流。

最近,实验研究发现许多细胞因子不但影响免疫细胞的生物活性,而且对其他宿主细胞的生物行为也有影响。Sharma *et al*报告: $TGF\beta$ 对肾小球系膜细胞内的 I 型 IP_3 受体表达有抑制作用。Fas 抗原与 Fas 配体结合引起心肌细胞凋亡过程有可能是通过促进 IP_3 浓度增加促使细胞发生凋亡的^[14]。I 型和 III 型 IP_3R 表达参与心肌细胞凋亡的发生。TNF- α 是单核细胞产生的一种细胞因子,在感染性休克和重型肝炎、慢性肝炎和肝硬化的发病中起到重要的作用^[15-18],并在许多病理和病理生理过程中起着细胞间信息传递的重要作用。严重肝损伤患者体内 NO 产生增多,可能与 TNF- α 诱导平滑肌细胞内 NO 的合成有关^[19]。TNF- α 可以使 NF- κB 活化以传递各种信息进入细胞核内,诱导 NO 等物质产生。NO 被认为是肝硬化患者血管扩张的早期因子。在腹水形成早期,由于血管舒张因子合成或激活增加,肾血管维持正常或接近正常水平,但随着病情的进展,全身或肾脏血管舒张因子高度活化仍不能抵消血管收缩因子的作用。最近,我们发现 TNF- α 可以增加肾小球前小动脉平滑肌细胞(RASM)内 I 型 IP_3R 和 I 型 IP_3R mRNA 的表达^[20]。结果提示: TNF- α 诱导 IP_3R 过表达可能构成肾小球前小动脉平滑肌收缩的病理生理基础。

总之, HRS 的发生是综合性因素参与的结果,并非单一因素独立起作用,在具体的患者中,则可能某些因素占主导地位。

4 参考文献

- Bataller R, Gines P, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Clin Liver Dis* 2002;4:487-507
- Jimenez-Saenz M, Soria IC, Bernardez JR, Gutierrez JM. Renal sodium retention in portal hypertension and hepatorenal reflex: from practice to science. *Hepatology* 2003;37:1494-1495
- Bardi A, Sapunar J, Oksenberg D, Ponischik J, Fernandez M, Paolinelli P, Orozco R, Biagini L. Intrarenal arterial doppler ultrasonography in cirrhotic patients with ascites, with and without hepatorenal syndrome. *Rev Med Chil* 2002;130:173-180
- Arroyo V. Reviewarticle: hepatorenal syndrome—how to assess response to treatment and nonpharmacological therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 (Suppl 3):49-54
- Anand R, Harry D, Holt S, Milner P, Dashwood M, Goodier D, Jarmulowicz M, Moore K. Endothelin is an important determinant of renal function in a rat model of acute liver and renal failure. *Gut* 2002;50:111-117
- Ming Z, Smyth DD, Lauth WW. Decreases in portal flow trigger a hepatorenal reflex to inhibit renal sodium and water excretion in rats: role of adenosine. *Hepatology* 2002;35:167-175
- Farzaneh-Far R, Moore K. Cysteinyl-leukotrienes and the liver. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2003;72:35-50
- Capella GL. Anti-leukotriene drugs in the prevention and treatment of hepatorenal syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003;68:263-265
- Turkay C, Yonem O, Arikian O, Baskin E. Nitric oxide and renal functions in liver cirrhosis. *Turk J Gastroenterol* 2004;15:73-76
- Gulberg V, Moller S, Henriksen JH, Gerbes AL. Increased renal production of C-type natriuretic peptide (CNP) in patients with cirrhosis and functional renal failure. *Gut* 2000;47:852-857
- Uriz J, Gines P, Ortega R, Jimenez W, Cardenas A, Calahorra B, Sort P, Fernandez J, Bataller R, Arroyo V, Rivera F, Rodes J. Increased plasma levels of neuropeptide Y in hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2002;36:349-355
- Vermassen E, Van Acker K, Annaert WG, Himpens B, Callewaert G, Missiaen L, De Smedt H, Parys JB. Microtubule-dependent redistribution of the type-1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor in A7r5 smooth muscle cells. *J Cell Sci* 2003;116(Pt 7):1269-1277
- Yan Y, Zhang BL. Clinical study of renal blood flow and endothelin in cirrhotic patients. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2004;12:278-280
- Binah O, Shilkut M, Yaniv G, Larisch S. The Fas receptor-1,4,5- IP_3 cascade: a potential target for treating heart failure and arrhythmias. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1015:338-350
- 董满库, 崔彦, 陈昌玮, 周立艳, 刘子沛, 李晓鸥, 吉敏. 大鼠肝脏缺血再灌注损伤中 TNF- α 的变化. *世界华人消化杂志* 2001;9: 354-355
- Dong Y, Zhang HF, Chen H, Yang XJ, Li J, Shu CL, Cheng Y. The cytokine secretion of peripheral blood mononucleocytes from patients infected with HCV. *Xibao Yu Fenzi Mianyixue Zazhi* 2004;20:331-333
- Wang JY, Wang XL, Liu P. Detection of serum TNF- α , IFN- γ , IL-6 and IL-8 in patients with hepatitis B. *World J Gastroenterol* 1999;5:38-40
- 臧国庆, 俞红, 周霞秋, 廖丹, 谢青, 王斌. TNF- α 体外介导小鼠肝细胞凋亡和坏死. *世界华人消化杂志* 2000;8:303-306
- Nakamura M, Yoshida H, Arakawa N, Saitoh S, Satoh M, Hiramori K. Effects of tumor necrosis factor-alpha on basal and stimulated endothelium-dependent vasomotion in human resistance vessel. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36:487-492
- 王静艳, 孙锦春, 吕斌, 刘沛. 肿瘤坏死因子- α 增强肾小球前小动脉平滑肌细胞内 I 型三磷酸肌醇受体的表达. *中华内科杂志* 2002;41:86-89