

创伤应激与肝细胞凋亡

廖永晖, 千年松, 张毅, 窦科峰

廖永晖, 千年松, 张毅, 窦科峰, 中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科 陕西省西安市 710032
全军医药卫生科研基金资助项目, No. 08Z030
作者贡献分布: 本文综述由廖永晖完成; 张毅参与搜集整理文献; 窦科峰与千年松审校。
通讯作者: 窦科峰, 教授, 710033, 陕西省西安市, 中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科, gdwkgwx@fmmu.edu.cn
电话: 029-84771094
收稿日期: 2010-02-02 修回日期: 2010-04-29
接受日期: 2010-05-10 在线出版日期: 2010-05-28

Traumatic stress and hepatocyte apoptosis

Yong-Hui Liao, Nian-Song Qian, Yi Zhang, Ke-Feng Dou

Yong-Hui Liao, Nian-Song Qian, Yi Zhang, Ke-Feng Dou, Department of Hepatobiliary Surgery, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710033, Shaanxi Province, China
Supported by: the Medical and Health Research Foundation of Chinese PLA, No. 08Z030
Correspondence to: Professor Ke-Feng Dou, Department of Hepatobiliary Surgery, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710033, Shaanxi Province, China. gdwkgwx@fmmu.edu.cn
Received: 2010-02-02 Revised: 2010-04-29
Accepted: 2010-05-10 Published online: 2010-05-28

Abstract

Trauma can cause stress in organisms and may promote cell apoptosis and lead to pathological damage. A variety of factors are involved in this process. The mechanisms responsible for traumatic stress-induced apoptosis are complex and controversial, especially in non-nervous organs. The liver plays a key role in metabolism and is one of the target organs of severe stress. Stress-induced hyperglycemia, calcium overload, oxidative stress, ischemia/reperfusion, inflammatory response, and immunosuppression caused by traumatic stress may lead to hepatocyte apoptosis. Thus, it is of great significance to explore the relationship between traumatic stress and hepatocyte apoptosis.

Key Words: Trauma stress; Apoptosis; Stress-induced hepatic injury

Liao YH, Zhang Y, Qian NS, Dou KF. Traumatic stress and hepatocyte apoptosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*

2010; 18(15): 1569-1576

摘要

创伤会使机体产生应激, 在多种因素作用下, 可能促使细胞凋亡导致病理损伤, 创伤应激致细胞凋亡的机制复杂, 仍有很多存在争议的问题, 尤其是对那些非神经系统器官而言。临床上很多肝脏疾病均受应激因素的影响, 导致肝细胞凋亡而产生肝损伤。目前应激损害研究主要集中在应激对心理造成的损害, 而对肝、脑、肺、肾等实质脏器的损害研究不多, 机制尚不明确。肝脏是人体新陈代谢的总枢纽, 是严重应激损伤的核心靶器官, 受创伤应激后的应激性高血糖、钙超载、氧化应激、缺血再灌注、炎症损伤和免疫抑制等因素影响, 可发生肝细胞凋亡等病理性损害, 故研究创伤应激与肝细胞凋亡的内在联系具有重要意义。

关键词: 创伤应激; 凋亡; 应激性肝损害

廖永晖, 千年松, 张毅, 窦科峰. 创伤应激与肝细胞凋亡. 世界华人消化杂志 2010; 18(15): 1569-1576
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1569.asp>

0 引言

应激是机体对有害刺激所做出的适应性综合反应, 是机体对抗有害刺激的适应性保护机制。重症创伤刺激可引起机体出现明显的应激反应。机体遭受强烈刺激将产生一系列生物学反应, 致使机体内稳态破坏并出现细胞代谢障碍甚至死亡。应激与神经系统疾病、心血管病和肿瘤的发生有密切关系, 已有研究证实, 应激可以造成一些神经系统依赖的精神疾病^[1], 而且可以造成如心、肝等神经系统以外器官的结构改变^[2]。如束缚应激可以造成大脑结构的损害, 从而损害空间学习和记忆能力^[3]; 脑部创伤后除脑组织特异性损伤外, 一系列细胞生化级联反应可以导致全身性损害, 对其他器官功能产生负面影响, 并可能导致继发性损伤, 如常见的应激性溃疡等^[4]; 脊髓创伤、烧伤、冻伤、手术创伤和机械性损伤等创伤应激性损伤均有报道^[5-9]。应激

■背景资料

机体在创伤应激后产生一系列生物学反应, 致使机体内稳态破坏并出现细胞代谢障碍甚至死亡。目前应激损害研究主要集中在心理方面, 而对肝脏等重要实质脏器的损害研究不多, 肝脏在应激反应的调节中处于核心地位, 创伤应激与肝细胞凋亡之间的联系, 值得进一步研究。

■同行评议者

李胜, 研究员, 山东省肿瘤防治研究院肝胆外科

■ 研发前沿

创伤应激引起肝脏等实质器官多方面的功能障碍,影响患者的治疗和预后,影响因素涉及多个方面,炎症损伤和免疫抑制等在创伤应激性肝细胞凋亡中可能起主导作用

反应对于生命的重要性显而易见,关于应激病理生理学的细胞分子机制,尤其是对那些非神经系统器官而言,应激反应如何影响正常脏器的功能及其分子机制仍缺乏系统研究.我们对创伤应激引起肝细胞凋亡方面的机制作一综述.

1 肝细胞凋亡

肝脏是人体内各种营养代谢和储存的总枢纽,是维持人体生理活动的重要器官,在应激反应中起着决定性作用,是机体调节应激反应的核心.机体遭受创伤刺激时,肝脏血流量减少致肝脏缺血缺氧,肠黏膜屏障受损,内毒素通过门静脉入肝,加重肝脏损害,肝Kupffer细胞激活后,进一步促进炎性介质分泌,引起“瀑布效应”,加重肝和肠道的损伤,并引起其他重要器官损伤^[10,11].

肝细胞凋亡是调节肝组织正常细胞更新、增殖以及再生的重要机制,肝细胞凋亡有对抗感染、肿瘤及防止肝细胞自身免疫反应等作用,而肝细胞过度凋亡则会导致肝衰竭,同时肝细胞凋亡也是造成肝脏损伤和肝脏疾病的中心环节.多种因素可以诱导肝细胞凋亡,包括外源性化学物质、细胞生长因子缺乏、电离辐射、病毒感染和氧化性损伤等^[12].

人类创伤在直接造成局部器官组织损伤的同时,创伤应激后机体会产生一系列的生物学反应,通过应激变化、炎症反应等多种途径导致全身其他组织器官的功能改变^[13],以脊髓损伤为例,创伤大致有3个不同阶段:急性期,继发性损伤期及慢性期.急性期从受伤至数天内.在这个阶段发生电解质失衡,动作电位改变,局部水肿和脊髓休克.继发性损伤在数分钟之内开始,并持续数周进入慢性期.急性期的缺血和炎症反应则在第二阶段占主导地位.在受伤的最初15 min,兴奋性神经递质浓度的增加,最重要的是谷氨酸,细胞死亡时通常达到正常的6-8倍.谷氨酸介导的受体激活使脂质过氧化和细胞凋亡.创伤后体循环中的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)浓度开始增加并在8 h后达到高峰^[5].TNF- α 在诱导细胞凋亡的过程中有重要作用,TNF- α 在肝脏主要由激活的Kupffer细胞产生,TNF- α 诱导肝细胞凋亡可能是肝组织损伤的重要启动因素^[14].

2 创伤应激致肝细胞凋亡的影响因素

创伤应激会影响非神经系统器官的功能,甚至产生损伤,如应激性肝损害(hepatic stress injury, HSI),其发病机制并不清楚,可能是多因素共同

作用的结果^[15-18],一系列代谢紊乱包括钙(Ca^{2+})内流,自由基生成、脂质过氧化和炎性因子释放等多种因素直接或间接参与了创伤后HSI的发病过程^[19-21].

2.1 应激性高血糖 创伤应激性会使儿茶酚胺、胰高血糖素、生长激素和糖皮质激素等应激激素释放,机体葡萄糖利用能力下降以及胰岛素相对不足而导致糖代谢紊乱.创伤后高血糖在临床相当常见^[22],应激性高血糖对于患者是一把双刃剑,而以往认为应激性高血糖对机体是不利的.创伤后早期机体处于消落期(ebb phase),高血糖可能属于机体自我保护的“良性应激”,在创伤应激后葡萄糖氧化利用能力下降是一个主动过程,亦是一种保护机制,通过优先利用脂肪供能而保留葡萄糖,其目的可能在于维持高血糖,以供葡萄糖依赖组织,如血细胞之用.这对机体的恢复有一定的好处,但随着机体进入应激代谢反应的起涨期(flow phase),创伤的机体内糖原不断消耗,糖原合成受抑制,供不应求,糖原逐渐消耗殆尽,糖原合成不足,能量供给不能满足需要,氧消耗及氧运输增加,组织器官缺血缺氧,最终是肝糖原耗竭,出现肝损伤^[23].

高血糖状态对外周循环主要是缩血管效应,加重局部缺血^[24-26].另外,应激性高血糖还可通过刺激细胞因子的释放加重胰岛素抵抗和糖耐量异常使血糖进一步升高,造成能量营养的供应障碍^[27].应激性高血糖可以通过抑制免疫系统,增加细胞毒T细胞生成而损害组织细胞,持续的应激性高血糖与患者感染并发症和多器官功能不全综合征的发生率增加有关^[28].

2.2 钙超载 在生理状态下, Ca^{2+} 在维持细胞增殖、分裂、能量代谢和氧代谢等过程中发挥着重要作用,在肝细胞外液 Ca^{2+} 浓度约为细胞内液的1万倍,细胞内 Ca^{2+} 维持稳定对于生命活动是至关重要的.细胞内钙超载对细胞结构和功能造成多方面甚至不可逆损伤,进而整个器官变性、死亡.维持细胞内外钙梯度相对稳定方面,主要依赖于 Ca^{2+} -ATP酶.细胞内钙排除是耗ATP的过程,肝脏应激缺血时,在缺血期氧的缺乏,干扰了细胞内氧化能量的产生,导致ATP水平的下降,随着ATP含量的下降,细胞膜 Ca^{2+} -ATP酶活力及钙摄取能力下降;细胞内钙离子和ATP的变化都将干扰线粒体内膜的静息电位,胞质中钙离子的浓度增高即可使得高电导性通道-通透性转换孔(permeability transition pore, PTP)开放,大量的钙离子进入线粒体,线粒体

也将出现钙超载^[29]. 最终导致PTP开放的关键因素就是线粒体钙超载, 尤其是同时伴有氧化应激^[30]. 氧自由基对质膜产生的脂质过氧化反应, 使膜的渗透性发生改变并可使质膜形成新的钙通道, 促使 Ca^{2+} 大量内流, 同时, 氧自由基破坏线粒体结构、干扰氧化磷酸化功能、加速ATP等高能磷酸化合物的耗竭, 使依赖能量的离子泵活性降低, 这些均使细胞内 Ca^{2+} 增加. 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)及过氧化氢酶(catalase, CAT)可使 Ca^{2+} -ATP酶活性增高, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换下降; 而黄嘌呤及黄嘌呤氧化酶使 Ca^{2+} -ATP酶活性受明显抑制, 胞质 Ca^{2+} 明显增高. 氧自由基能直接作用于 Ca^{2+} -ATP酶和 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换载体蛋白, 促使钙超载. 另有研究表明, 高浓度的线粒体 Ca^{2+} 和氧自由基能使PTP开放, 允许线粒体 Ca^{2+} 外流, 减少ATP形成, 并导致触发凋亡的膜间蛋白释放入胞质. Ca^{2+} 内流及线粒体跨膜电位降低处于caspase级联反应的上游^[31]. 在创伤应激性对神经系统的损伤中, 积聚的 Ca^{2+} 是缺血性神经元出现谷氨酸依赖性兴奋性中毒的重要因素之一. 钙超载在细胞凋亡, 甚至在肝中毒性损伤中具有启动作用.

2.3 氧化应激及自由基损伤 机体在创伤应激状态下, 由于创伤局部组织微循环系统的损害和组织细胞的代谢功能受损, 导致SOD和GSH含量下降, 丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量升高, 机体抗氧化应激的能力下降. SOD活性下降引发脂质过氧化, 脂质过氧化是氧化应激引起的最常见的氧化损伤, 即脂肪的多不饱和脂肪酸的侧链通过自由基链反应而自动氧化, 是组织受创伤后发生远隔器官损伤的主要原因. 创伤后细胞受自由基攻击, 形成大量脂质过氧化物(lipid peroxide, LPO), LPO在金属离子存在下催化裂解产生MDA, MDA可以间接反映组织内的自由基水平及细胞损伤程度. MDA对细胞有毒性作用, 可与DNA反应而导致突变或蛋白质反应引起结构功能的变化, 损伤细胞膜, 最终造成肝细胞损害^[32].

细胞中因氧化应激产生的活性氧引发氧化还原平衡失调时, 氧化应激诱导肝细胞凋亡时, 细胞基因表达变化和多种酶的活性改变受多种调控机制的影响, 包括: MAPK(mitogen-activated protein kinase, MAPK)丝裂原活化蛋白激酶通路、核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB)、天冬氨酸特异的半胱氨酸蛋白酶caspase、Bcl-2家

族及死亡受体(death receptor, DR)等, 可能诱发凋亡但也可能会释放促使正常细胞增殖的相应信号^[33], 可能受应激程度的影响.

自由基与凋亡的关系已经被研究了很多年, 活性氧自由基在线粒体介导的凋亡中有重要作用^[34,35]. 细胞内线粒体、内质网、细胞核和细胞内液中都可产生氧自由基, 异常情况下过量产生的氧自由基会对组织细胞造成损害^[36]. 氧化性损伤时经常发生谷胱甘肽(glutathione, GSH)缺乏和MDA蓄积, 是线粒体膜通透性转变(mitochondrial permeability transition, MPT)的重要诱因^[37,38], 一旦发生MPT, 将促使多种和凋亡相关的细胞因子释放, 如细胞色素C、凋亡诱导因子和核酸内切酶G等^[39,40]. 氧化应激主要作用于内质网(endoplasmic reticulum, ER)及钙泵, 氧化性DNA损伤和氧化介导的内质网应激(ER stress, ERS)也是氧化应激所激活的重要的凋亡信号级联反应, 氧自由基(reactive oxygen species, ROS)和氮自由基(reactive nitroxide species, RNS)被发现可以通过ERS介导的JNK激活、CHOP转录激活及caspase激活等来直接激活不同的信号级联通路, 诱导凋亡^[41]. 多种肝脏疾病的发生与ERS介导的肝细胞凋亡有关^[42], 严重的ERS会引起从ER到线粒体的凋亡信号传导, 最终激活caspases导致细胞凋亡^[43,44]. caspase-12是ERS介导凋亡途径的关键蛋白酶, 有研究发现, ERS介导caspase-12活化参与了炎症性急性肝功能衰竭肝细胞凋亡的过程, 而通过维持细胞钙平衡和减少自由基生成可以抑制ERS途径启动的caspase-12活化, 可能有助于保护肝细胞免于凋亡^[45]. 最近有报道认为电离辐射触发ERS, 而介导自体吞噬^[46]. 自体吞噬是一种与细胞器蛋白降解有关的受控通路^[47], 被认为是细胞适应氧化应激和维持内环境稳定的一个必要功能. 自体吞噬和凋亡是两个既相互独立又密切联系的过程, 自体吞噬可能具有促进凋亡或抗凋亡的双重功能, 他在细胞程序性死亡的早期阶段起到一个抗凋亡的保护性作用, 在后期则可能促进细胞凋亡^[48].

2.4 缺血再灌注损伤 创伤刺激时, 应激性高血糖和钙超载会在一定程度上促进血管收缩, 肝脏血流量减少致肝脏缺血缺氧, 会使肝脏产生缺血再灌注(ischemia reperfusion, IR)损伤, 肝脏IR损伤在临床上十分常见, 肝脏移植手术时, 缺血再灌注损伤是必然遇到的问题. IR发病机制十分复杂, 其中钙离子超载是一个重要的原因. 也有

■相关报道

已有研究证实, 重症创伤刺激可引起机体出现明显的应激反应, 可以造成一些神经系统依赖的精神疾病, 而且可以造成如心、肝等神经系统以外器官的结构改变.

■创新盘点

本文旨在综述创伤应激与肝细胞凋亡之间的联系,并较为全面地阐述了相关的影响因素和临床意义,概述了相关的最新研究进展,对进一步研究其机制有指导作用。

研究认为氧自由基及其引发的脂质过氧化反应在其发生机制上有重要作用。缺血和再灌注后不断产生的氧自由基损伤了细胞膜和线粒体膜,干扰了细胞内氧化能量的产生,导致ATP水平下降, Ca^{2+} -ATP酶活性不断降低, ATP大量耗损,并最终导致线粒体钙通道的开放,钙离子内流,形成细胞内钙超载。再灌注期线粒体迅速水肿,胞质 Ca^{2+} 增加引起磷脂酶触发的膜损伤,尤以再灌注后为重。再灌注时,胞质 Na^{+} 超载可以导致线粒体中 Ca^{2+} 释放,从而使胞质 Ca^{2+} 浓度增高。使不能将胞内的 Ca^{2+} 泵出胞外,从而导致细胞内的 Ca^{2+} 浓度明显增加^[49]。

近年有文献报道肝脏缺血再灌注会激活Kupffer细胞,增强表达致炎因子、细胞黏附分子及活性氧自由基。TNF- α 和IL-1来源于活化的Kupffer细胞,在肝缺血再灌注损伤中起重要作用。这些细胞因子能够上调黏附分子释放,促使多形核中性白细胞(polymorphonuclear neutrophils, PMN)黏附聚集并进一步产生活性氧。线粒体被认为是活性氧的主要来源。活性氧的大量生成与肝细胞和肝窦内皮细胞凋亡在肝I/R损伤中发挥核心作用^[50]。在IR损伤中,PTP的开放加重了钙超载、氧化应激和ATP的耗损^[51]。而PTP的开放可以引起凋亡前体蛋白、化学毒物及细胞色素C的释放,激活凋亡信号通路,如天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspases)系统。caspases-9前体是由其激活酶和凋亡激活因子-1(apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1)组成。细胞色素C在脱氧ATP的存在下,激活Apaf-1,从而使前体caspases-9成为有活性的caspases-9,进而激活caspases-3^[52]。caspases-3是凋亡的执行人,最终诱导肝细胞凋亡。

2.5 炎性损伤和免疫抑制 严重创伤引起的严重应激性损害可介导大量细胞因子生成和释放,并发生级联放大效应^[53]。适度的应激反应,特别是糖皮质激素(glucocorticoid, GC)的适度表达,有利于机体对抗有害刺激的作用,重症创伤合并创伤失血性休克时,包括神经系统在内的各组织、器官均可出现显著的微循环障碍,组织器官功能呈现出明显的低下状态,体内糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)可被迅速消耗,GC效应明显降低,神经组织严重损伤致使促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)和促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)生成与释放不

足,导致GC生成和释放减少对白介素-1(interleukin1, IL-1)、肿瘤坏死因子等细胞因子分泌的抑制作用减弱,可导致炎性细胞因子的增多,加重组织损害^[54]。各种创伤早期即有白细胞和内皮细胞的进行性增加,血管内皮细胞释放多种细胞黏附分子,促进PMN黏附和聚集,激活的PMN可分泌髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO),血浆及组织中MPO活性的高低基本上可定量反映PMN的聚集及组织损伤程度^[55]。

当机体受到外源性损伤或感染毒性物质的打击时,可促发初期炎症反应,同时机体产生的内源性免疫炎性因子并形成“瀑布效应”,创伤后肠道菌群易位和内毒素入血循环至肝脏,可损害肝细胞和Kupffer细胞^[13]。危重患者因机体代偿性抗炎反应能力降低以及代谢功能紊乱,还可能引发全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),并可导致发生多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。据报道,肿瘤坏死因子受体介导的毒性作用在大脑缺血后被上调,超氧化物歧化酶和其他抗氧化剂的大量表达可以明显降低TNF- α 水平^[56]。TNF- α 在肝脏主要由激活的Kupffer细胞产生,诱导肝细胞凋亡可能是肝组织损伤的重要启动因素,当大量凋亡的肝细胞不能为吞噬细胞清除时,中性粒细胞受到内源性递质TNF- α 的吸引而移动至肝脏,并受到没有被迅速清除的凋亡细胞的激活,中性粒细胞的激活可能是引起肝细胞损伤甚至凋亡的最后过程^[57,58]。

身体和心理上的应激会对免疫系统产生影响,很早就有研究认为应激影响了白细胞的细胞构成和免疫应答并使机体对多种疾病易感。严重创伤常伴随一系列免疫系统反应,在大型手术如肝移植术后,机体处于应激和高分解状态,移植肝受热缺血、冷缺血及再灌注损伤的影响加上术中创伤及术后免疫抑制剂的使用造成免疫功能低下,并可能导致继发性器官损伤和感染性并发症^[59]。创伤应激会使细胞或体液中免疫抑制性因子活动增强。免疫反应相关的巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞(dendritic cells, DC)在相关因子介导和细胞相互作用下触发了这种免疫抑制反应,免疫抑制期的特征是细胞凋亡增加^[60]。细胞程序性死亡不仅发生在器官本身,而且还会发生在那些和宿主免疫应答相关的细胞上。应激机体神经内分泌系统功

能的变化对免疫系统的有抑制作用, 神经免疫内分泌网络的异常改变不仅使机体内稳态失衡, 而且可引起多种靶细胞, 特别是心脑血管中多种细胞因子如TNF、IL-1、2及ET-1等的分泌^[61]. 机体内稳态的失衡及细胞因子的分泌直接导致了细胞的死亡, 并通过对下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(HPA轴)的负反馈调节对机体产生更广泛和更严重的影响. 交感神经系统尤其是去甲肾上腺素能受体通过凋亡机制参与了创伤应激诱导的免疫功能障碍, Fas抗原的表达增加起了重要作用^[62]. Fas抗原是属于TNF受体家族和神经生长因子受体家族的一种I型跨膜蛋白, 他在活化的T细胞、B细胞、肝细胞和卵巢上皮细胞等多种细胞上均有表达. Fas是细胞表面重要的死亡受体, Fas-FasL在免疫系统调节中处于关键地位, 在肝细胞凋亡中有重要作用, 最近的研究表明创伤应激可以增加Fas在淋巴细胞中的表达^[63]. 交感/去甲肾上腺素能系统和HPA轴间有相互作用, 其机制尚待深入研究.

3 临床研究

肝脏是严重的应激损伤的核心靶器官, 创伤应激可以引发肝脏损伤, 并导致其他重要脏器的继发性损伤. 机体受到创伤后, 基因参与的全身性和细胞间的稳定性调节对机体的恢复发挥了重要作用. 细胞因子的信使RNA(mRNA)表达水平与细胞器官受到的创伤程度有关^[64], 而microRNAs通过完全或不完全的碱基互补绑定到mRNA上, 通过一种目前未知的机制抑制蛋白合成来保证mRNA的稳定性^[65], 对于多种功能蛋白的转录和表达调控具有重要作用, 继而产生一系列应激相关的生物学效应, microRNA是近年的研究热点, 对于创伤应激的研究有重要意义, 有助于发现新的应激基因和效应蛋白, 进一步明确应激损伤机制, 找到有效的干预手段.

创伤应激后机体内已知的应激性蛋白如热休克蛋白(heat-shock protein, HSP)、ER应激蛋白和HO-1等具有抗凋亡的作用. 如热休克蛋白具有保护神经细胞, 提高细胞对缺血缺氧的耐受性, 使变性损伤的蛋白得以迅速的处理和恢复, 维持细胞的稳定. HSP的发现及其在应激反应中的作用是应激医学研究中一个十分突出的研究热点. 几乎所有的应激原均可活化HSP基因, 应激机体中HSP表达增强, 可以有效地提高机体的应激适应能力^[66]. 最近HO-1和他的反应产物CO, 作为潜在的细胞抗凋亡机制吸引了很多关注,

尤其在缺血再灌注和移植排斥方面^[67]. 应激蛋白保护细胞免于凋亡的机制可能作为一个切入点, 在应激损伤的治疗中发挥重要作用, 对于新药研究也有指导意义.

在受到应激因素影响后, 应激细胞的增殖或凋亡受多个细胞信号传导通路参与调控, 如氧化应激可以介导c-Jun氨基末端激酶(JNK)和p38蛋白激酶(MAPK)激活并使肝细胞凋亡, 凋亡信号调节激酶1(apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1)可以调控这个过程^[68]; MAPK家族的3种主要蛋白激酶可以对不同细胞类型或诱导因子形成的凋亡过程产生正或负向调节的作用. 以JNK为例, 在同类细胞他的激活动力学不同也可能有双向调节作用^[69,70]. 另有报道认为JNK和p38在肝细胞凋亡过程中有重要作用, 他们的持续激活可能导致肝脏疾病的发生, 并证实p38激酶抑制剂可以减轻肝脏的缺血再灌注损伤^[71]. 有报道更多的信号通路参与创伤后的应激反应, 这些信号通路之间可以相互影响, 且具体机制复杂, 尚待进一步研究, 也正因此, 对于创伤应激所造成的多器官功能损害的治疗效果也尚不能令人满意.

对于应激性损伤的预防和治疗, 医学家们十分注重心理疏导, 采用了诸如参加体育和娱乐活动, 音乐疗法等多种方式, 间或使用一些抗抑郁药物等. 还有资料表明, 有人已根据对应激相关活性因子的认识, 研制减缓应激损伤的免疫类制剂. 我国传统中药常在一些诊断非常困难的疾病中保持令人惊异的治疗效果, 故中药在创伤应激中的作用及机制研究对临床应用有重要意义, 近年来, 许多研究发现, 多种植物具有减缓应激性损伤的作用. 已经有确定作用的植物类有: 银杏叶、麻醉椒、人参等10余种, 这类制剂将有望用于面临高应激负荷的人群, 发挥群体防护功能, 但尚待深入研究. 目前, 国外应激损伤防治方法的主要趋势在于保健食品和抗应激药品的使用, 多种草药如西番莲、麻醉椒等在西欧国家已用于应激损伤的预防, 并获准进入市场; 我们在最新的研究中证实中药方剂四逆散在慢性束缚应激模型中可以保护肝脏免受功能损害^[2], 对创伤应激的研究有参考价值.

4 结论

应激刺激与细胞凋亡关系密切, 在对应激与疾病发生发展关系的探索中, 学者们发现机体遭受创伤等强烈刺激后所产生的生物学级联反应

■应用要点

创伤等应激对实质器官的损害日益受到重视, 通过研究创伤应激与肝损害的关系, 可以改善相关患者治疗和预后, 有重要的临床意义, 也为进一步研究其机制开拓了思路.

■名词解释

应激性肝损伤(HSI): 是机体遭受强烈刺激后产生一系列生物学反应, 致使机体内稳态破坏, 并出现非神经系统器官细胞代谢障碍甚至死亡, 形成如应激性肝损伤等隐性损伤。

可以造成如心、肺、肝等神经系统以外器官的结构改变。在肝细胞凋亡的研究进展很快, 临床上各种肝脏疾病, 如肝癌、肝移植排斥反应、药物性肝炎、自身免疫性肝病、乙醇性肝病等均受应激因素的影响。肝应激性损伤的预防和治疗临床意义重大, 可以有效改善创伤机体的预后, 对传统中药等抗应激治疗的研究, 有广阔的临床应用前景。

5 参考文献

- Bryant RA, O'Donnell ML, Creamer M, McFarlane AC, Clark CR, Silove D. The psychiatric sequelae of traumatic injury. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 312-320
- Kilicoglu B, Eroglu E, Kilicoglu SS, Kismet K, Eroglu F. Effect of abdominal trauma on hemorrhagic shock-induced acute lung injury in rats. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3593-3596
- Yazihan N, Uzuner K, Salman B, Vural M, Koken T, Arslantas A. Erythropoietin improves oxidative stress following spinal cord trauma in rats. *Injury* 2008; 39: 1408-1413
- 王娟, 杨昭徐, 崔培林. 铝碳酸镁预防大鼠急性脑外伤后应激性溃疡的作用. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 2115-2118
- Yazihan N, Uzuner K, Salman B, Vural M, Koken T, Arslantas A. Erythropoietin improves oxidative stress following spinal cord trauma in rats. *Injury* 2008; 39: 1408-1413
- Jayaraman A, Maguire T, Vemula M, Kwon DW, Vannucci M, Berthiaume F, Yarmush ML. Gene expression profiling of long-term changes in rat liver following burn injury. *J Surg Res* 2009; 152: 3-17, e1-e2
- Fujimura M, Morita-Fujimura Y, Noshita N, Yoshimoto T, Chan PH. Reduction of the DNA base excision repair protein, XRCC1, may contribute to DNA fragmentation after cold injury-induced brain trauma in mice. *Brain Res* 2000; 869: 105-111
- Kara T, Canyigit M. Relationship between abdominal trauma or surgery and mesenteric panniculitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 6139
- Huser CA, Peacock M, Davies ME. Inhibition of caspase-9 reduces chondrocyte apoptosis and proteoglycan loss following mechanical trauma. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14: 1002-1010
- Suzuki M, Takeuchi H, Kakita T, Unno M, Katayose Y, Matsuno S. The involvement of the intracellular superoxide production system in hepatic ischemia-reperfusion injury. In vivo and in vitro experiments using transgenic mice manifesting excessive CuZn-SOD activity. *Free Radic Biol Med* 2000; 29: 756-763
- Tselepidis S, Papazoglou L, Dessiris A, Vlemas I, Papageorgiou G, Stournara A, Minas A. Liver injury after ischemia and reperfusion: the role of oxygen free radicals. *Mil Med* 2004; 169: 531-535
- Sims NR, Muyderman H. Mitochondria, oxidative metabolism and cell death in stroke. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1802: 80-91
- 阴英, 蓝宇, 孙成栋. 创伤后肝功能变化及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 217-220
- Kodama Y, Taura K, Miura K, Schnabl B, Osawa Y, Brenner DA. Antiapoptotic effect of c-Jun N-terminal Kinase-1 through Mcl-1 stabilization in

TNF-induced hepatocyte apoptosis. *Gastroenterology* 2009; 136: 1423-1434

- Ott L, McClain CJ, Gillespie M, Young B. Cytokines and metabolic dysfunction after severe head injury. *J Neurotrauma* 1994; 11: 447-472
- Kamei H, Yoshida S, Yamasaki K, Tajiri T, Ozaki K, Shirouzu K. Severity of trauma changes expression of TNF-alpha mRNA in the brain of mice. *J Surg Res* 2000; 89: 20-25
- Fang CW, Yao YM, Zhai HX, Yu Y, Wu Y, Lu LR, Sheng ZY, Sheng CY. Tissue lipopolysaccharide-binding protein expression in rats after thermal injury: potential role of TNF-alpha. *Burns* 2004; 30: 225-231
- Xie GQ, Jiang JX, Chen YH, Liu DW, Zhu PF, Wang ZG. Induction of acute hepatic injury by endotoxin in mice. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002; 1: 558-564
- Antoine DJ, Mercer AE, Williams DP, Park BK. Mechanism-based bioanalysis and biomarkers for hepatic chemical stress. *Xenobiotica* 2009; 39: 565-577
- Musso G, Gambino R, Cassader M. Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Prog Lipid Res* 2009; 48: 1-26
- Roma MG, Sanchez Pozzi EJ. Oxidative stress: a radical way to stop making bile. *Ann Hepatol* 2008; 7: 16-33
- Digman C, Borto D, Nasraway SA Jr. Hyperglycemia in the critically ill. *Nutr Clin Care* 2005; 8: 93-101
- Hager P, Permert J, Wikström AC, Herrington MK, Ostenson CG, Strömmer L. Preoperative glucocorticoid administration attenuates the systemic stress response and hyperglycemia after surgical trauma in the rat. *Metabolism* 2009; 58: 449-455
- Esposito K, Marfella R, Giugliano D. Stress hyperglycemia, inflammation, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2003; 26: 1650-1651
- Choi SW, Benzie IF, Ma SW, Strain JJ, Hannigan BM. Acute hyperglycemia and oxidative stress: direct cause and effect? *Free Radic Biol Med* 2008; 44: 1217-1231
- Xing Y, Hua Y, Keep RF, Xi G. Effects of deferoxamine on brain injury after transient focal cerebral ischemia in rats with hyperglycemia. *Brain Res* 2009; 1291: 113-121
- Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliaro L, Ceriello A, Giugliano D. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002; 106: 2067-2072
- Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373: 1798-1807
- Belous A, Knox C, Nicoud IB, Pierce J, Anderson C, Pinson CW, Chari RS. Altered ATP-dependent mitochondrial Ca²⁺ uptake in cold ischemia is attenuated by ruthenium red. *J Surg Res* 2003; 111: 284-289
- Gomez L, Chavanis N, Argaud L, Chalabreysse L, Gateau-Roesch O, Ninet J, Ovize M. Fas-independent mitochondrial damage triggers cardiomyocyte death after ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H2153-H2158
- Ruiz-Stewart I, Tiyyagura SR, Lin JE, Kazerounian S, Pitari GM, Schulz S, Martin E, Murad F, Waldman SA. Guanylyl cyclase is an ATP sensor coupling nitric oxide signaling to cell metabolism. *Proc Natl*

- Acad Sci U S A* 2004; 101: 37-42
- 32 Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci P. Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radic Biol Med* 2005; 39: 841-852
 - 33 Xu J, Long YS, Gozal D, Epstein PN. Beta-cell death and proliferation after intermittent hypoxia: role of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2009; 46: 783-790
 - 34 Krähenbühl S, Talos C, Lauterburg BH, Reichen J. Reduced antioxidative capacity in liver mitochondria from bile duct ligated rats. *Hepatology* 1995; 22: 607-612
 - 35 Battaglia V, Compagnone A, Bandino A, Bragadin M, Rossi CA, Zanetti F, Colombatto S, Grillo MA, Toninello A. Cobalt induces oxidative stress in isolated liver mitochondria responsible for permeability transition and intrinsic apoptosis in hepatocyte primary cultures. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41: 586-594
 - 36 朱玉群, 栾伟华, 王燕斌, 王天懿, 杨昭徐. 氧化应激在大鼠创伤性脑损伤后应激性肝损害中的作用. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3433-3436
 - 37 Beddowes EJ, Faux SP, Chipman JK. Chloroform, carbon tetrachloride and glutathione depletion induce secondary genotoxicity in liver cells via oxidative stress. *Toxicology* 2003; 187: 101-115
 - 38 Herrera B, Alvarez AM, Sánchez A, Fernández M, Roncero C, Benito M, Fabregat I. Reactive oxygen species (ROS) mediates the mitochondrial-dependent apoptosis induced by transforming growth factor (beta) in fetal hepatocytes. *FASEB J* 2001; 15: 741-751
 - 39 van Gurp M, Festjens N, van Loo G, Saelens X, Vandenabeele P. Mitochondrial intermembrane proteins in cell death. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 304: 487-497
 - 40 Hengartner MO. Apoptosis. DNA destroyers. *Nature* 2001; 412: 27, 29
 - 41 Franco R, Sánchez-Olea R, Reyes-Reyes EM, Panayiotidis MI. Environmental toxicity, oxidative stress and apoptosis: ménage à trois. *Mutat Res* 2009; 674: 3-22
 - 42 吴涛, 季光, 郑培永, 柳涛. 内质网应激与肝细胞凋亡. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2507-2515
 - 43 Szegezdi E, Logue SE, Gorman AM, Samali A. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *EMBO Rep* 2006; 7: 880-885
 - 44 Boyce M, Yuan J. Cellular response to endoplasmic reticulum stress: a matter of life or death. *Cell Death Differ* 2006; 13: 363-373
 - 45 Voccoli V, Mazzoni F, Garcia-Gil M, Colombari L. Serum-withdrawal-dependent apoptosis of hippocampal neuroblasts involves Ca^{++} release by endoplasmic reticulum and caspase-12 activation. *Brain Res* 2007; 1147: 1-11
 - 46 Moretti L, Cha YI, Niermann KJ, Lu B. Switch between apoptosis and autophagy: radiation-induced endoplasmic reticulum stress? *Cell Cycle* 2007; 6: 793-798
 - 47 Chen N, Debnath J. Autophagy and tumorigenesis. *FEBS Lett* 2010; 584: 1427-1435
 - 48 Moore MN, Allen JI, Somerfield PJ. Autophagy: role in surviving environmental stress. *Mar Environ Res* 2006; 62 Suppl: S420-S425
 - 49 Fernández V, Tapia G, Varela P, Gaete L, Vera G, Mora C, Vial MT, Videla LA. Causal role of oxidative stress in liver preconditioning by thyroid hormone in rats. *Free Radic Biol Med* 2008; 44: 1724-1731
 - 50 Giakoustidis DE, Giakoustidis AE, Iliadis S, Koliakou K, Antoniadis N, Kontos N, Papanikolaou V, Papageorgiou G, Kaldrimidou E, Takoudas D. Attenuation of liver ischemia/reperfusion induced apoptosis by epigallocatechin-3-gallate via down-regulation of NF-kappaB and c-Jun expression. *J Surg Res* 2010; 159: 720-728
 - 51 Tang XH, Gao J, Fang F, Chen J, Xu LZ, Zhao XN, Xu Q. Hepatoprotection of oleanolic acid is related to its inhibition on mitochondrial permeability transition. *Am J Chin Med* 2005; 33: 627-637
 - 52 Chan WH, Yu JS, Yang SD. Apoptotic signalling cascade in photosensitized human epidermal carcinoma A431 cells: involvement of singlet oxygen, c-Jun N-terminal kinase, caspase-3 and p21-activated kinase 2. *Biochem J* 2000; 351: 221-232
 - 53 Titsworth WL, Liu NK, Xu XM. Role of secretory phospholipase a(2) in CNS inflammation: implications in traumatic spinal cord injury. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2008; 7: 254-269
 - 54 Perdrizet GA, Giles DL, Dring R, Agarwal SK Jr, Khwaja K, Gao YZ, Geary M, Cowell VL, Berman M, Brautigam R. Major hepatic trauma: warm ischemic tolerance of the liver after hemorrhagic shock. *J Surg Res* 2006; 136: 70-77
 - 55 Wong CH, Liu TZ, Chye SM, Lu FJ, Liu YC, Lin ZC, Chen CH. Sevoflurane-induced oxidative stress and cellular injury in human peripheral polymorphonuclear neutrophils. *Food Chem Toxicol* 2006; 44: 1399-1407
 - 56 Yamagishi S, Inagaki Y, Nakamura K, Abe R, Shimizu T, Yoshimura A, Imaizumi T. Pigment epithelium-derived factor inhibits TNF-alpha-induced interleukin-6 expression in endothelial cells by suppressing NADPH oxidase-mediated reactive oxygen species generation. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 37: 497-506
 - 57 Oguma K, Sano J, Kano R, Watari T, Hasegawa A. In vitro effect of recombinant human tumor necrosis factor-alpha on canine neutrophil apoptosis. *Res Vet Sci* 2006; 80: 162-166
 - 58 Montalvo-Jave EE, Escalante-Tattersfield T, Ortega-Salgado JA, Piña E, Geller DA. Factors in the pathophysiology of the liver ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res* 2008; 147: 153-159
 - 59 Gourishankar S, Halloran PF. Late deterioration of organ transplants: a problem in injury and homeostasis. *Curr Opin Immunol* 2002; 14: 576-583
 - 60 Hietbrink F, Koenderman L, Althuisen M, Leenen LP. Modulation of the innate immune response after trauma visualised by a change in functional PMN phenotype. *Injury* 2009; 40: 851-855
 - 61 Stahel PF, Smith WR, Moore EE. Role of biological modifiers regulating the immune response after trauma. *Injury* 2007; 38: 1409-1422
 - 62 Li-Weber M, Krammer PH. Function and regulation of the CD95 (APO-1/Fas) ligand in the immune system. *Semin Immunol* 2003; 15: 145-157
 - 63 Zhang Y, Foster R, Sun X, Yin Q, Li Y, Hanley G, Stuart C, Gan Y, Li C, Zhang Z, Yin D. Restraint stress induces lymphocyte reduction through p53 and PI3K/NF-kappaB pathways. *J Neuroimmunol* 2008; 200: 71-76
 - 64 Dai W, Cheng HL, Huang RQ, Zhuang Z, Shi JX. Quantitative detection of the expression of mitochondrial cytochrome c oxidase subunits mRNA in the cerebral cortex after experimental

同行评价

本文综述了创伤应激与肝细胞凋亡之间的联系, 具有一定的临床参考价值。

- traumatic brain injury. *Brain Res* 2009; 1251: 287-295
- 65 de Kloet ER, Fitzsimons CP, Datson NA, Meijer OC, Vreugdenhil E. Glucocorticoid signaling and stress-related limbic susceptibility pathway: about receptors, transcription machinery and microRNA. *Brain Res* 2009; 1293: 129-141
- 66 Kalmar B, Greensmith L. Induction of heat shock proteins for protection against oxidative stress. *Adv Drug Deliv Rev* 2009; 61: 310-318
- 67 Morse D, Lin L, Choi AM, Ryter SW. Heme oxygenase-1, a critical arbitrator of cell death pathways in lung injury and disease. *Free Radic Biol Med* 2009; 47: 1-12
- 68 Yan W, Arai A, Aoki M, Ichijo H, Miura O. ASK1 is activated by arsenic trioxide in leukemic cells through accumulation of reactive oxygen species and may play a negative role in induction of apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 355: 1038-1044
- 69 Shen HM, Lin Y, Choksi S, Tran J, Jin T, Chang L, Karin M, Zhang J, Liu ZG. Essential roles of receptor-interacting protein and TRAF2 in oxidative stress-induced cell death. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 5914-5922
- 70 Ventura JJ, Hübner A, Zhang C, Flavell RA, Shokat KM, Davis RJ. Chemical genetic analysis of the time course of signal transduction by JNK. *Mol Cell* 2006; 21: 701-710
- 71 Kobayashi M, Takeyoshi I, Yoshinari D, Matsumoto K, Morishita Y. P38 mitogen-activated protein kinase inhibition attenuates ischemia-reperfusion injury of the rat liver. *Surgery* 2002; 131: 344-349

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志(国际标准刊号ISSN 1009-3079, 国内统一刊号CN 14-1260/R, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology)》, 是一本由来自国内23个省、市、自治区、特别行政区的496位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。