

肝移植术后感染研究进展

李明霞 彭贵主 王忍 王彦峰 熊艳 李玲 叶啟发

【提要】 肝移植是终末期肝病的有效治疗手段。术后感染是肝移植失败的主要原因。有效防治移植术后常见、重要感染并发症的发生有助于提高患者手术生存率和术后生活质量。本文就肝移植术后感染的危险因素,细菌、真菌、巨细胞病毒感染的临床表现及其诊断方法、预防措施和治疗方案做一综述。

【关键词】 肝移植; 感染; 细菌; 真菌; 巨细胞病毒

Research updates on infections after liver transplantation Li Mingxia, Peng Guizhu, Wang Ren, Wang Yanfeng, Xiong Yan, Li Ling, Ye Qifa. Zhongnan Hospital of Wuhan University; Institute of Hepatobiliary Diseases of Wuhan University; Transplant Center of Wuhan University; Hubei Key Laboratory of Medical Technology on Transplantation, Wuhan 430071, China
Corresponding author: Ye Qifa, Email: yqf_china@163.com

【Abstract】 Liver transplantation is a standard life-saving procedure for end-stage liver diseases. The therapeutic potential of this procedure may be limited by post-operative infectious complications. A better understanding on the common important infectious complications may improve the life quality and survival rate after liver transplantation. In this article, we review the progress on infectious complications after liver transplantation, with particular emphasis on risk factors, clinical manifestations, diagnostic methods, prevention measures and specific treatments for bacterial, fungal, cytomegalovirus infections.

【Key words】 Liver transplantation; Infection; Bacteria; Fungal; Cytomegalovirus

肝移植是终末期肝病的唯一有效治愈手段。随着外科技术水平的提高,对同种异体免疫排斥反应认识的不断深入及其治疗的不断改进与优化,手术成功率逐渐提高。目前,排斥反应已不再是肝移植手术成功的主要障碍,术后感染已成为肝移植失败的主要原因^[1-2]。据统计,约 80% 的患者术后一年至少有过一次感染^[3]。本文就肝移植术后感染的危险因素,细菌、真菌、巨细胞病毒感染特点及其防治研究进展做一综述。

一、感染的危险因素

移植术后感染的危险因素涉及移植手术、供体、受者三个方面。移植手术方面主要包括缺血再灌注损伤、大量免疫

抑制剂的应用、术中大量输血、排斥反应、胆道引流、气管插管、大量抗生素及抗病毒药物的应用。供体因素主要包括感染(供者长期住院导致的院内感染以及戊型肝炎病毒和登革病毒等一些未知病毒感染)、供肝质量(脂肪肝等)。受者因素主要包括终末期肝病模型评分(MELD) > 30、肝功能衰竭、肾功能衰竭、免疫力降低、病毒感染(巨细胞病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人乳头瘤病毒、艾滋病病毒)^[4-5]。

最新研究表明,凝集素补体激活和 toll 样受体的表达是感染的风险因素^[6]。由此可见,肝移植术后感染是多种复杂因素共同作用的结果,我们可通过预防和控制这些因素来有效降低感染率。

二、细菌感染

肝移植手术的复杂性使受者术后极易发生细菌感染^[7-8]。细菌感染可发生在术后任何时期,但通常在术后第一个月发生率最高^[3-9]。Kim 等研究表明,术后第一个月的细菌感染率约为 30.2%,术后两年随访期间的感染率为 67.9%。术后细菌感染的常见病原菌包括肠球菌、链球菌、金黄色葡萄球菌、肠杆菌属^[7]。术后细菌感染最常发生于手术部位,但腹腔感染、血液感染、肺部感染及其他部位感染也较常见^[10]。细菌感染的诊断大多依赖细菌培养,临床通常依据药敏学结果来选择用药。随着耐药菌株的增多,临床上对于细菌的控制难度也逐渐增大。因此早期诊断和及时用药对于控制细菌感染来说十分重要。

1. 手术部位感染:手术部位感染在肝移植术后感染中最常见,可增加患者病死率,延长患者住院时间,增加患者治疗费用^[7,10]。在过去几十年间,虽然手术技术有所提高,免疫治疗和术后管理也有了很大改善,但手术部位感染仍未得到明显控制。Hellinger 等对 1 036 例肝移植患者进行调查,结果 166 例有手术部位感染。其中表浅部位感染 41 例,深部感染 16 例,脏器感染 109 例^[11]。手术部位感染常见病原菌主要是金黄色葡萄球菌、肠球菌等革兰氏阳性球菌,其次是鲍曼氏不动杆菌、大肠杆菌、绿脓杆菌等阴性菌。手术部位感染多表现为局部红斑、硬结、积脓、压痛。少数患者可表现为白细胞增多或发热。由于手术部位多重感染发生较少,因此临床主要依据细菌培养结果选择用药,同时进行手术部位清创引流。必要时可进行个体化的药物预防治疗^[3,11-14]。

2. 腹腔感染:早期腹腔感染的发生率约为 27% ~ 47%,可导致移植物功能丧失,甚至患者死亡^[3]。常见的诱发因素包括肠吻合口瘘、肝动脉血栓形成、动脉狭窄、血液透析、再次手术、手术时间过长、巨细胞病毒感染等。肝癌肝移植术后腹腔感染更是一个常见并发症。尤其当血红蛋白 < 90 g/L、术后出血量 > 400 ml/72 h 时,腹腔感染率会明显增加,分别增加 8.121% 和 5.911%^[15-17]。腹腔感染常见病

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2015.07.018

基金项目:武汉市自体肝移植工程技术研究中心(2013060705010326)

作者单位:430071 武汉大学中南医院 武汉大学肝胆疾病研究院 武汉大学移植医学中心 移植医学技术湖北省重点实验室

通信作者:叶啟发,电子信箱:yqf_china@163.com

原菌为耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌、假单胞杆菌、肠杆菌、克雷伯杆菌等。临床多表现为术后几周出现脓肿、胆管炎、腹膜炎,也可见腹痛、发热、白细胞升高等。腹腔感染常用超声或 CT 来诊断,多采用经皮或开放腹腔引流,并结合药敏学结果给予长时间抗菌治疗^[3,4]。

3. 血液感染:血液感染多发生于术后第一个月。随着免疫抑制剂、广谱抗菌药物的广泛使用以及手术患者各种留置导管的增多,菌血症发病率逐年增高。肝移植术后血液感染的发生率 24% ~ 36% 不等,发生菌血症的患者 14 天和 30 天病死率分别为 24% 和 27.8%。血液感染的高危因素主要包括供者年龄较大以及受者置管时间过长、糖尿病、低蛋白血症等。但也有研究认为,菌血症引起的死亡与血液透析、糖尿病、长期重症监护、侵入性置管、肾衰并无明显关系^[7,18-19]。Iida 等研究表明,肝功能 C 级、肝性胸水、大量腹水、巨细胞病毒感染是感染的危险因素,而供者年龄较大则是血液感染的独立危险因素^[3,7,20]。胃肠道和胆道感染是菌血症的常见来源,因此其致病菌多为肠球菌、链球菌、革兰氏阴性杆菌。临床上主要表现为寒战、高热,伴白细胞增高及器官特异症状。菌血症中的革兰氏阴性菌的耐药率较高,临床上主要是预防并控制其危险因素,同时结合药敏学检测给予抗感染治疗。及时拔除尿道插管及静脉置管,清除腹腔脓肿及潜在感染灶也是治疗菌血症的常用手段^[3,21]。

4. 肺部感染:尽管肝移植患者术后早期即予抗感染和经验性治疗,但细菌性肺炎的发生率仍然较高^[22]。细菌性肺炎的发生率约为 11% ~ 28%,其中医院获得性肺炎占 50% ~ 75%,社区获得性肺炎占 25% ~ 50%^[7]。肺部感染多与长时间手术、大量输血、免疫抑制、术后排痰困难、营养不良、术中失血 > 10 L,机械通气 > 3 d 等因素有关。据 Ikegami 等研究,革兰氏阴性菌引起的细菌性肺炎约占 84%,短期病死率可达 42%。假铜绿单胞菌、粘质沙雷氏菌、克雷伯杆菌、流感嗜血杆菌、肠杆菌属等所致的细菌性肺炎也有报道^[7,23-24]。军团菌属引起的肺炎是肝移植术后的罕见并发症,但致死率较高^[25]。结核杆菌感染在成年肝移植患者中的发病率约为 0.47% ~ 2.3%。由于其临床表现不明显,潜伏期较长,因此其诊断和治疗都比较困难^[26]。高分辨率 CT 是诊断或排除肺部感染的金标准,同时也可通过痰培养、咽拭子培养明确感染的病原菌。临床上常给予敏感性抗生素治疗,同时减少或停止免疫抑制剂的使用。肺结核的抗结核疗程仍有争议,目前对其主要是经验性治疗和个体化治疗^[22,26-27]。

5. 其他部位感染:肝移植术后肠道感染多表现为腹泻,发生率占 10% ~ 43%,多发于术后前两个月。常见病原菌为艰难梭状芽孢杆菌。男性、血肌酐 > 1.5 g/L、白细胞计数 > 25 000/L 是肠道感染的独立危险因素。临床上主要依据早期血清学检测、乙状结肠镜检以及 CT 诊断、鉴别腹泻。治疗主要是应用抗生素,利福昔明治疗腹泻效果明显。也有研究表明早期处理对于治疗腹泻十分重要^[7,28]。

尿道感染在肝移植术后晚期的发病率较高,长期留置尿管是尿道感染的常见原因。而老龄、女性、糖尿病也是诱发尿道感染的危险因素。该感染常见病原菌为大肠杆菌、粪肠球菌、金黄色葡萄球菌、克雷伯杆菌等。术后应尽早拔出尿管。

一旦感染,应给予复方新诺明和甲氧嘧啶治疗^[7]。

三、真菌感染

由于缺乏有效的抗真菌治疗措施,肝移植患者术后侵袭性真菌感染的发生率可达 42%^[29-30]。尽管真菌感染的种类很多,但主要是念珠菌感染,其次是曲霉菌感染^[3]。回顾性分析 232 例肝移植患者资料,术后第一个月有 33 例真菌感染,其中念珠菌感染 23 例,曲霉菌感染 12 例。真菌感染部位主要在肺部和尿道。了解危险因素以及合理的抗真菌治疗对于预防和控制真菌感染十分重要^[29,31]。

1. 念珠菌感染:侵袭性念珠菌感染多发生于术后第 1 ~ 3 个月,致死率可达 77%。白色念珠菌是最常见的病原菌,但近年来非白色念珠菌的感染率也逐渐增高。念珠菌感染最常表现为鹅口疮,也可表现为手术部位感染,腹膜炎、眼内炎、食管炎、尿道或吻合口感染^[3]。白色念珠菌感染的危险因素主要包括移植手术时间长、长时间使用抗生素、再次手术、巨细胞病毒感染。Briegel 等的研究表明,大量输血和血液透析是引起念珠菌感染的两个独立危险因素^[32]。由于念珠菌感染的症状及标志物缺乏特异性,因此早期诊断十分困难。美国移植协会建议对念珠菌感染的高危人群(急性肝功能衰竭、移植手术、透析、巨细胞病毒感染、术中输血 > 40 U)要进行预防性抗真菌治疗,但疗程长短没有具体标准,多数研究中心认为是 4 周。对于低危人群,考虑到可能产生耐药菌株和药物毒性,不建议使用预防性抗真菌治疗。对于侵袭性念珠菌的治疗主要是使用抗真菌药物,清除感染病灶,减少免疫抑制剂用量。对于潜在的感染病灶(如眼和骨骼),当出现视物模糊或骨痛时应及时进行检查^[3,29]。

2. 曲霉菌感染:手术技术的提高和药物治疗的改进并未降低侵袭性曲霉菌的感染率,其发病率为 1% ~ 9.2%,而一旦感染其致死率可达 90%。对美国 23 所移植机构进行调查发现,曲霉菌最常见的感染部位是肺,多在术后第 3 个月才能明确诊断^[3,32]。曲霉菌感染也可表现为中枢系统及其他部位的感染。曲霉菌感染的危险因素包括肾功能不全、透析、血小板减少、巨细胞病毒感染、免疫排斥、再次手术、中性粒细胞减少^[33-34]。及早诊断并开始抗真菌治疗,同时减少免疫抑制剂用量是治疗曲霉菌感染的最佳方案。目前的指南支持伏立康唑作为治疗侵袭性曲霉菌感染治疗的一线药物,两性霉素 B 作为二线药物。卡泊净芬是美国食品药品监督管理局(FDA)批准的抢救侵袭性曲霉菌感染的治疗药物。最佳疗程应根据治疗反应及自身的免疫状态确定,但至少应持续 12 周,必要时对感染部位清创或切除^[3]。

四、病毒感染

长期乙肝或丙肝病毒感染可使肝移植患者感染病情进展更加迅速。病毒感染的种类可随季节变化而变化。在所有的病毒感染中,巨细胞病毒感染对患者的影响最大^[35-36]。

人群中巨细胞病毒的血清阳性率较高,可达 60% ~ 100%。巨细胞病毒定植在细胞内的能力使其在肝移植患者中感染率较高。免疫力正常的人群感染后无明显症状,而肝移植患者感染后可有明显的临床症状,甚至可导致死亡^[3,37]。巨细胞病毒感染可产生直接和间接影响。直接影响包括发热、单核细胞增多、组织及气管浸润。组织浸润通常在胃肠道,多表现为胃炎或肠炎。间接影响包括广泛的免

疫反应和血管反应, 移植物功能丧失。巨细胞病毒感染最常表现为持续发热和骨髓抑制^[3,35,37-39]。其他部位感染也有相应的临床症状, 肺部可表现为咳嗽和呼吸困难, 中枢系统可表现为头痛、躁狂、精神错乱等。临床诊断常依据 CMVPP65 抗原血症检测和 CMV-DNA 检测^[3]。最近更新的两个指南指出, 抗病毒预防疗法和先发疗法在中危患者中疗效相似, 对于高危患者(D + /R -) 抗病毒预防疗法优于先发疗法。但是抗病毒预防疗法只是推迟了高危患者的发病时间, 而晚发感染与病死率增高有明显关系。有专家建议可适当延长抗病毒疗程, 或是抗病毒预防治疗后给予先发治疗, 抑或根据免疫学指标来指导抗病毒治疗。巨细胞病毒感染的最佳治疗方案是静脉注射更昔洛韦或口服缬更昔洛韦。如果病情许可, 可减少免疫抑制剂的用量^[38-39]。

术后感染是影响肝移植患者预后的重要因素。因此, 可预测感染的有效预防、耐药菌株的识别、特殊风险因素的监测至关重要。对于肝移植术后患者, 预防交叉感染, 尽早拔除体内不必要的置管, 缩短住院时间, 合理饮食, 注意个人卫生, 预防感冒均是极其重要的环节^[40]。一旦发生感染, 应及时调节免疫抑制剂的用量并给予抗感染治疗。只有更好地了解肝移植术后常见及严重并发症并予以及时有效的预防和处理才能更好地提高患者的术后生存率和生活质量。

参 考 文 献

- Nafady-Hego H, Elgendy H, Moghazy WE, et al. Pattern of bacterial and fungal infections in the first 3 months after pediatric living donor liver transplantation: an 11-year single-center experience[J]. *Liver Transplantation*, 2011, 17(8):976-984.
- Watt, K. D. S., et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(6):1420-1427.
- Romero FA. Infections in liver transplant recipients[J]. *World J Hepatol*, 2011, 3(4):83.
- van Hoek B, de Rooij B, Verspaget HW. Risk factors for infection after liver transplantation[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 26(1):61-72.
- Roesler R, Halowe B CC, Elias G, et al. Chasingm: our journey to preventing surgical site infection[J]. *AORN J*, 2010, 91(2):224-235.
- Lee SO, Brown RA, Kang SH, et al. Toll-like receptor 2 polymorphism and Gram-positive bacterial infections after liver transplantation. *Liver Transplant*, 2011, 17(9):1081-1188.
- Kim SI. Bacterial infection after liver transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(20):6211.
- Li C. Analysis of infections in the first 3-month after living donor liver transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(16):1975.
- Santoro-Lopes G. Multidrug-resistant bacterial infections after liver transplantation: An ever-growing challenge [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(20):6201.
- Freire MP, Soares Oshiro IC, Bonazzi PR, et al. Surgical site infections in liver transplant recipients in the model for end-stage liver disease era: an analysis of the epidemiology, risk factors, and outcomes[J]. *Liver Transplant*, 2013, 19(9):1011-1019.
- Hellinger WC, Heckman MG, Crook JE, et al. Association of surgeon with surgical site infection after liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(9):1877-1884.
- Asensio A, Ramos A, Cordero E, et al. Effect of antibiotic prophylaxis on the risk of surgical site infection in orthotopic liver transplant[J]. *Liver Transplant*, 2008, 14(6):799-805.
- Berg A, Fleischer S, Kuss O, et al. Timing of dressing removal in the healing of surgical wounds by primary intention: quantitative systematic review protocol [J]. *J Adv Nurs*, 2012, 68(2):264-270.
- 李弦, 范林, 李玲, 等. 肝移植术后胆道并发症的病因、诊断与治疗[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2013, 19(6):469-472.
- Nie K, Ran R, Tan W, et al. Risk factors of intra-abdominal bacterial infection after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Cancer Res*, 2014, 26(3):309-314.
- Fagioli S, Colli A, Bruno R, et al. Management of infections pre- and post-liver transplantation: report of an AISF consensus conference[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(5):1075-1089.
- Wojcicki M, Milkiewicz P, Silva M. Biliary tract complications after liver transplantation: a review [J]. *Dig Surg*, 2008, 25(4):245-257.
- Elsharkawy AM, Sen G, Jackson R, et al. Use of a multilayered-stent for the treatment of hepatic artery pseudoaneurysm after liver-transplantation[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2012, 35(1):207-210.
- Hidaka M, Eguchi S, Okudaira S, et al. Multicentric occurrence and spread of hepatocellular carcinoma in whole explanted end stage liver[J]. *Hepatol Res*, 2009, 39(2):143-148.
- 万齐全, 明英姿, 马颖. 实体器官移植术后并发败血症 96 例临床分析[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2012(5):509-512.
- Al-Hasan MN, Razonable RR, Baddour LM, et al. Incidence rate and outcome of Gram-negative bloodstream infection in solid organ transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(4):835-843.
- Qin J, Xu J, Dong Y, et al. High-resolution CT findings of pulmonary infections after orthotopic liver transplantation in 453 patients[J]. *Br J Radiol*, 2012, 85(1019):959-965.
- Ikegami T, Shirabe K, Matono R, et al. Etiologies, risk factors, and outcomes of bacterial pneumonia after living donor liver transplantation[J]. *Liver Transplant*, 2012, 18(9):1060-1068.
- Weiss E, Dahmani S, Bert F, et al. Early-onset pneumonia after liver transplantation: microbiological findings and therapeutic consequences[J]. *Liver Transplant*, 2010, 16(10):1178-1185.
- Del Pozo J. Update and actual trends on bacterial infections following liver transplantation [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(32):4977.
- Yehia BR, Blumberg EA. Mycobacterium tuberculosis infection in liver transplantation [J]. *Liver Transplant*, 2010, 16(10):1129-1135.
- Van Hal SJ, Marriott DJ, Chen SC, et al. Candidemia following solid organ transplantation in the era of antifungal prophylaxis: the Australian experience [J]. *Transpl Infect Dis*, 2009, 11(2):122-127.
- Neff G, Zacharias V, Kaiser TE, et al. Rifaximin for the treatment of recurrent clostridium difficile infection after liver transplantation: a case series[J]. *Liver Transplant*, 2010, 8(16):960-963.
- Raghuram A, Restrepo A, Safadjou S, et al. Invasive fungal infections following liver transplantation: incidence, risk factors, survival, and impact of fluconazole-resistant candida parapsilosis 2003-2007[J]. *liver transplant*, 2012, 18(9):1100-1109.
- Irish WD, Arcona S, Bowers D, et al. Cyclosporine versus tacrolimus treated liver transplant recipients with chronic hepatitis C: outcomes analysis of the UNOS/OPTN database [J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(8):1676-1685.
- cobs F, Selleslag D, Aoun M, et al. An observational efficacy and safety analysis of the treatment of acute invasive aspergillosis using voriconazole[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012, 31(6):1173-1179.
- Liu X, Ling Z, Li L, et al. Invasive fungal infections in liver transplantation. *International J Infect Dis*, 2011, 15:e298-304.
- Baddley JW, DR Marr KA, Kontoyiannis DP, et al. Factors associated with mortality in transplant patients with invasive aspergillosis

- [J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(12):1559-1567.
- [34] Ou HY, Concejero AM, Yu CY, et al. Hepatic arterial embolization for massive bleeding from an intrahepatic artery pseudoaneurysm using N-butyl-2-cyanoacrylate after living donor liver transplantation[J]. Transpl Int, 2011, 24(3):19-22.
- [35] Marcelin JR. Cytomegalovirus infection in liver transplant recipients; Updates on clinical management[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(31):10658.
- [36] 蔡常洁. 肝移植术后感染时间表与病原学特点[J]. 中华肝胆外科杂志, 2012, 18(10):736-739.
- [37] Lee S. Current concepts on cytomegalovirus infection after liver transplantation[J]. World J Hepatol, 2010, 2(9):325.
- [38] Bruminhent J, Razonable RR. Prophylaxis versus preemptive therapy for cytomegalovirus disease in high-risk liver transplant recipients[J]. World J Hepatol, 2014, 6(9):370-383.
- [39] Bruminhent J. Management of cytomegalovirus infection and disease in liver transplant recipients[J]. World J Hepatol, 2014, 6(6):370.
- [40] 陈威, 易永祥, 张海斌, 等. 三种评分系统预测肝移植短期预后的效果评价[J]. 中华肝胆外科杂志, 2014, 20(8):557-561.
(收稿日期:2015-03-03)

自噬在急性胰腺炎发生发展中的作用

曲凤智 王刚 孙备 姜洪池

【提要】 急性胰腺炎(AP)的发病是一个复杂的、多因素介导的病理生理过程,各因素间既相互独立又相互影响,至今尚未完全阐明。自噬广泛存在于真核生物的多种生命现象中,贯穿于正常细胞的生长发育和病理、生理过程。自噬在AP早期胰腺腺泡细胞损伤及其发生、发展中发挥着重要作用,但其在AP中的作用机制仍存在争议。鉴于此,本文对自噬在AP发生发展中的作用研究进展做一综述,以期为其发病机制的深入理解提供参考。

【关键词】 自噬; 急性胰腺炎; 发病机制

Role of autophagy in occurrence and development of acute pancreatitis Qu Fengzhi, Wang Gang, Sun Bei, Jiang Hongchi. Department of Biliary & Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Wang Gang, Email: wgilu79@163.com

【Abstract】 The onset of acute pancreatitis (AP) is a complex pathophysiological process mediated by multifactors which are not only interdependent but also influencing each other. So far, the specific molecular mechanism remains uncertain. Autophagy widely exists in a variety of vital phenomena in eukaryotes including the growth, development and pathophysiological progression of normal cells. Autophagy plays an important role in the early damage of acinar cells as well as the development of AP. However, the mechanism is still in doubt. Thus, we overviewed the role of autophagy in the occurrence and progression of AP in order to further enrich the understanding on the pathogenesis.

【Key words】 Autophagy; Acute pancreatitis; Pathogenesis

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)临床常见,病程凶险、治疗棘手,预后差^[1-2]。近年来,AP综合治疗技术虽然不断的提高,但其治疗效果和预后仍然不理想。AP的发病是一个复杂的、多因素介导的病理生理过程,各因素间既相互独立,又相互影响,至今尚未完全阐明。自噬(autophagy)是广泛存在于真核生物中的生命现象,贯穿于正常细胞的生长发育和多种病理、生理过程中。随着对AP发病机制研究的不断深入,自噬在AP早期胰腺腺泡细胞损伤及其发生、发展中的作用正逐渐受到国内、外学者的广泛关注^[3]。Helin等在1980年首次描述了人类AP发病早期自噬现象的增多与酶原颗粒的激活同时出现,提示自噬与AP的病程演进存在着某种联系。如何通过有效途径调控AP早期自噬的过度形成及其与AP其他发病启动、恶化因素间的相互作用已成为阻止AP持续恶性发生、发展的关键环节,亦是决定AP转归的重要因素。为此,本文对自噬在AP中的研究进展做一综述,以期对AP发病机制的深入理解及有效提高其临床诊疗水平提供一定的参考。

一、自噬概述

自噬是细胞在能量缺乏、低氧等应激状态下的一种由溶酶体参与的、复杂的分解细胞内蛋白和亚细胞结构的代谢过程,具有高度的保守性。细胞可通过自噬清除受损、衰老及失去功能的细胞器和变性的蛋白质大分子等,从而为细胞更新、机体再循环提供能量。根据底物进入溶酶体内途径不同,可将自噬分为大自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬3种类型^[4]。根据自噬对降解底物的选择,可将其分为选择性自噬和非选择性自噬^[4],而通常所指的自噬即为非选择性大自噬。自噬的发生过程主要包括4个阶段^[5]:(1)自噬前体形成:胞浆内出现许多游离的双层膜结构(来源于内质网、线粒体或高尔基体等),逐渐形成杯状凹陷,即为自噬前体;(2)自噬体形成:自噬前体逐渐延伸、包裹待降解物形成泡状结构,称为自噬体,其中包裹着损伤、衰老的细胞器和部分胞浆;(3)自噬体运输、融合:自噬体将其包裹物运送到溶酶体腔,在溶酶体相关膜蛋白(LAMP)的作用下,与组织蛋白酶融合成自噬溶酶体;(4)自噬体降解:自噬体融合后,最终被溶酶体内水解酶降解,降解产物在细胞内被再循环利用。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2015.07.019

基金项目:国家自然科学基金(81100314,81170431,81370565,81372613);黑龙江省新世纪优秀人才培养计划(1253-NCET-017)

作者单位:150001 哈尔滨,哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科

通信作者:王刚,电子信箱:wgilu79@163.com