

· 综述 ·

胆汁淤积性肝病与脂溶性维生素相互作用研究进展

傅小霜^{1,2}, 李磊^{1,2}

(1. 蚌埠医学院研究生院, 安徽 蚌埠 233030; 2. 安徽省立医院感染病科, 安徽 合肥 230001)

关键词: 胆汁淤积性肝病; 维生素 A; 维生素 D; 维生素 K; 维生素 E

中图分类号: R575 文献标志码: C 文章编号: 1673-6087(2022)01-0084-04

DOI: 10.16138/j.1673-6087.2022.01.016

近年上海地区一项关于 4 600 例慢性肝病住院患者的研究发现, 胆汁淤积的总发生率为 10.26%, 且肝纤维化和肝硬化的发生风险也显著增加^[1]。胆汁淤积的发生机制比较复杂, 胆汁酸稳态失衡和排泄不畅是其发生基础。胆汁酸合成有经典途径和替代途径 2 条途径。胆固醇 7 α -羟化酶 (cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1) 是启动经典途径的关键酶。胆固醇在人体肝脏中转化为 2 种主要的胆汁酸, 即鹅去氧胆酸和胆酸。随后, 这些胆汁酸主要与人体内的甘氨酸和牛磺酸结合, 通过胆管运输到胆囊, 并与胆固醇和磷脂一起储存。胆汁酸的肠肝循环是指胆汁酸被分泌到肠腔后, 约 95% 在小肠末端被重吸收, 通过门静脉系统重新回到肝脏, 在胆汁淤积中发挥重要作用。在胆汁酸代谢调节中, 法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR)、孕烷 X 受体 (pregnane X receptor, PXR) 和维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 3 种核受体发挥关键作用^[2]。胆汁淤积时, 肝脏分泌胆汁障碍, 肠内胆盐减少, 造成脂溶性维生素吸收减少。研究表明, 将脂溶性维生素应用于胆汁淤积性肝病, 能够有效减轻肝脏损伤, 促进肝功能的恢复。

维生素 A

维生素 A 作为人体必需的脂溶性维生素之一, 在体内参与多种生理过程。哺乳动物自身无法完全合成所需维生素 A, 其主要来源是植物源性的类胡萝卜素和动物源性的视黄酯。维生素 A 在乳糜微粒的包裹下, 以维 A 酸的形式从肠道运输到肝脏, 并储存在肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 中^[3]。维生素 A 和胆汁酸之间存在复杂的相互作用, 视黄酸受体 (retinoic acid receptor, RAR)、维 A 酸 X 受体 (retinoid X receptor, RXR) 和 FXR 是调节维生素 A 和胆汁酸稳态的主要物质^[4]。在肝脏中, 维生素 A 及其代谢物激活 RAR 和 RXR, 生成 RAR/RXR 异二聚体, 调节胆汁酸的合成和代谢^[5]。另外, 维 A 酸对参与胆汁酸合成的基因也有抑制作用^[6], 其中 RAR 或 RXR 可能发挥了一定的作用。研究表明, 维生素 A 通过调节 FXR 蛋白水平, 影响成纤维细胞生长因子 19 (fibroblast growth factor 19, FGF-19) 的表达, 继而抑制胆盐合成限速酶 CYP7A1 的表达, 减少胆汁的生成; 而在人体中, 维生素 A 本身也可以通过非依赖 FXR 途径影响

FGF-19 的表达, 降低 CYP7A1 的表达水平^[7]。He 等^[8]研究证明, 与单用熊去氧胆酸相比, 联合全反式维 A 酸后能更有效地抑制 CYP7A1, 缩小胆盐池。在胆汁酸等有毒物质的转运过程中, 肝胆转运蛋白多药耐药相关蛋白 3 (multidrug resistance-associated protein 3, MRP3) 参与其中并发挥重要作用^[9]。维生素 A 的代谢产物 9-顺式维 A 酸可通过抑制 RXRa 的磷酸化显著提高 MRP3 的表达, 从而减轻胆汁淤积, 保护肝脏细胞和组织^[10]。在肝病进程中, 肝脏受损后触发 HSC 活化, 释放储存的维生素 A, 转化为肌成纤维细胞, 导致肝脏纤维化。维生素 A 一方面可抑制 HSC 活化, 预防肝损伤后的肝纤维化, 并通过抑制胆盐合成降低胆汁淤积的毒性。另一方面, 维生素 A 可诱导胆汁排泄, 减轻胆汁淤积。已有研究证明, 全反式维 A 酸能够缓解不同类型胆汁淤积动物模型的肝损伤, 包括胆管结扎大鼠、多药耐药 2 (multidrug resistant 2, MDR2) 蛋白缺乏的小鼠和 α -异硫氰酸萘酯治疗大鼠^[11-12]。

慢性胆汁淤积性疾病患者血清视黄醇水平低下被认为是由肠道内胆盐减少引起的, 因为肠道内胆盐水平降低会损害肠道对脂溶性维生素 A 摄取, 导致肝脏中视黄醇储存量减少, 从而使得释放到血液中的视黄醇量降低。患有胆汁淤积症的儿童血清和肝脏中视黄醇水平均较低。维生素 A 缺乏可能不仅反映了胃肠道对脂溶性维生素的吸收减少, 也可能参与胆汁淤积的病理发病机制。因此认为维生素 A 可能是治疗慢性胆汁淤积性肝病的有效药物, 但是不同的维生素 A 形式可能产生不同的作用, 其使用剂量也有待进一步研究。

维生素 D

近年越来越多的研究表明, 维生素 D 不仅参与了钙磷代谢和骨代谢的调节, 而且与肝脏的纤维化、炎症的进展以及肝肿瘤的细胞增殖均有关。维生素 D 是一种类固醇激素, 主要来源于皮肤内的 7-脱氢胆固醇生成的维生素 D₃, 饮食中也可以提供少量维生素 D, 维生素 D 在肝脏和肾脏经过 2 次羟基化分别转化成 25-OH-D₃ 和 1,25-(OH)₂-D₃。1,25-(OH)₂-D₃ 进入靶细胞后, 通过 VDR 发挥生物学效应。

动物实验发现, 维生素 D 可以降低 CYP7A1 的表达, 进而抑制胆汁酸合成^[13]。维生素 D 与 VDR 结合后, 诱导胆汁酸

解毒酶 CYP3A4 的激活,从而降低胆汁酸的毒性^[14]。实验证明,VDR 基因敲除的小鼠发生胆汁性肝硬化的风险更高^[15]。维生素 D、VDR 及其激动剂通过某些途径及信号通路抑制 HSC 的活化,减少细胞外基质的沉积,激活降解细胞外胶原基质的金属蛋白酶,并抑制金属蛋白酶组织抑制剂的表达^[16],而达到抗纤维化作用。在肝脏中,VDR 的表达局限于非实质细胞,如胆管上皮细胞等。在这些细胞中,VDR 可以诱导抗菌肽的表达,改善胆汁淤积环境,减轻炎症反应^[17]。此外,由维生素 D-VDR 轴触发的肝外信号也可以调控胆汁酸代谢及运输的相关基因表达,影响胆汁酸的合成、转运以保护肝细胞免受胆汁淤积的损伤^[18]。Firincieli 等^[19]发现 VDR 缺乏使胆管上皮细胞之间的连接断裂,破坏了胆管的完整性,以致肝实质与胆汁分泌的有毒物质之间的物理屏障消失,加重小鼠胆汁淤积性肝损伤。在胆管结扎的大鼠实验中发现,与正常大鼠相比,VDR⁺的大鼠在胆道型肝病中的肝损伤更严重。

胆汁淤积时,胆汁分泌减少,维生素 D₃ 在胃肠道吸收受到抑制,而且维生素 D 在肝脏的羟化过程受到影响,降低了 25-OH-D₃ 的活性,影响维生素 D 的生理作用。既往研究显示,绝大多数慢性肝病患者有维生素 D 缺乏,且胆汁淤积程度越严重,维生素 D 水平越低。几乎所有胆汁淤积症患者均伴有维生素 D 水平的下降。因此在胆汁淤积性肝病患者病程中补充维生素 D 有可能是延缓疾病进展的一种有效手段。

维生素 K

维生素 K 是 γ -谷氨酰羧化酶的辅助因子,除参与血液凝固和骨内稳态的调节外,还参与许多其他生理和病理过程,包括胆汁酸代谢等。维生素 K 在体内有维生素 K₁ 和维生素 K₂ 2 种生物活性形式,其中维生素 K₂ 为系列化合物,统称为甲基萘醌类(menaquinones,MK)。维生素 K₁、四烯甲萘醌(menaquinone-4,MK-4)及七烯甲萘醌(menaquinone-7,MK-7)分别占维生素 K 饮食摄入量的 60%、7%和 24%左右。在人体中,维生素 K₁ 可以转化为浓度最高的维生素 K 形式即 MK-4,随后通过丙烯酰化在肝脏中转化为维生素 K₂^[20]。

在人源化小鼠和野生小鼠的实验观察中发现,人源化小鼠中 MK-4 处理后会影响到某些参与胆汁酸合成的基因,显著抑制 CYP7A1 的表达水平,减少胆汁酸的合成^[21]。研究发现,MK-4 和石胆酸结合可以促进胚胎干细胞转化为肝细胞的代谢过程^[22]。MK-4 作为 PXR 的配体,可激活 PXR 参与体内多种生理功能。PXR 是核受体超家族成员之一,主要在解毒器官如肝脏、肠道中高表达。PXR 激活后可抑制肝癌细胞的增殖和侵袭能力,在抑制肝癌细胞的肝内转移中发挥重要作用^[23]。在胆管结扎的大鼠中,维生素 K 通过介导 PXR 激活作用,保护大鼠免受胆汁淤积的损伤,降低了病变的严重程度,延缓肝纤维化的进程^[24];相比于正常大鼠,PXR 缺陷的大鼠中大面积肝坏死及胆汁梗阻的程度更为严重^[25]。在肠道中,PXR 激活诱导 FGF-15/19(人类中为 FGF-19)的表达,抑

制肝脏中 CYP7A1 的表达,减少胆汁酸的合成^[26]。此外,PXR 可以减少肠道内胆汁酸的代谢细菌,发挥抗炎作用,维持胆汁酸稳态^[27]。维生素 K 可能通过上述一系列的作用机制减轻机体的胆汁淤积。

胆汁淤积症患者常并发维生素 K 缺乏症^[14]。在各种原因引起的肝病中,一般通过测定凝血酶原时间来诊断维生素 K 缺乏。在轻、中度慢性胆汁淤积性肝病患儿中,普遍存在维生素 K 缺乏,且其严重程度与胆汁淤积程度显著相关。妊娠期胆汁淤积患者中,也常见维生素 K 水平的降低。胆汁淤积时,肠道吸收脂溶性维生素受到影响,口服不能纠正。因此,慢性胆汁淤积症和严重肝衰竭时需要补充适量维生素 K。

尽管国际上对维生素 K 治疗各种原因所致慢性肝病的疗效仍存在争议,但不可否认的是维生素 K 在胆汁淤积中对肝脏具有一定保护作用。且在我国《肝衰竭诊治指南(2018 版)》中,分析了肌肉注射维生素 K 治疗对不同类型肝病(包括胆汁淤积性肝病)患者的疗效,对 48 周存活率的分析指出,维生素 K 降低了慢性肝衰竭患者的死亡率^[28]。因此,可以认为补充维生素 K 对胆汁淤积性肝病的治疗是有益的。

维生素 E

维生素 E 是一种具有抗氧化、抗炎和抗纤维化作用的脂溶性维生素。 α -生育酚(α -tocopherol, α -TOH)是人体内含量最高、活性最强的维生素 E 形式。现在普遍认为,维生素 E 主要通过抑制活性氧(reactive oxygen species,ROS)反应来保护机体免受氧化应激。ROS 不仅促进肝细胞凋亡,且与 HSC 的激活有关^[29]。氧化应激中,过度产生强氧化剂或细胞抗氧化防御机制的耗竭可导致蛋白质、核酸、碳水化合物和脂质的氧化损伤,在这个过程中,ROS 通常发挥主要作用。肝细胞作为主要代谢中心之一,具有产生 ROS 的巨大潜力,高水平的 ROS 可导致细胞结构破坏、生物分子功能丧失,甚至细胞死亡,这些均与各种肝脏疾病有关。维生素 E 是降低细胞内 ROS 水平最有效的因子,有助于减轻氧化应激造成的损伤,延缓肝硬化的进程^[30]。 α -TOH 在减轻纤维化和预防肝硬化方面具有有益作用^[31],进而可能在胆汁淤积性肝病中起到减缓胆汁淤积的作用,但相关报道和研究尚少。

胰脂类水解酶以及胆汁酸参与了肠道细胞吸收维生素 E 的过程。含维生素 E 的乳糜微粒最终到达肝脏,通过内吞作用进入肝细胞。然后,在 α -TOH 转移蛋白(α -tocopherol transfer protein, α -TTP)的帮助下,肝脏选择性分泌 α -TOH。据报道,妊娠期肝内胆汁淤积与维生素 E 水平降低有关^[32]。因此,胆汁淤积时,维生素 E 的吸收和分泌均有一定的障碍。虽然维生素 E 对胆汁淤积性肝病的作用机制尚无明确定论,但多项研究表明应用维生素 E 对减轻胆汁淤积具有一定的作用。因此,在临床上,对胆汁淤积性肝病可以给予补充适量的维生素 E 以减轻病症。

结 语

各种原因导致的胆汁淤积性肝病近年来逐渐增多,研究证实脂溶性维生素的缺乏不仅是其产生的结果,同时也参与了胆汁淤积性肝病的病理生理发病机制。越来越多的证据证明,脂溶性维生素在体内能直接利用,而不必经过各种生物转化,其治疗途径更为安全。脂溶性维生素 A、D、E、K 各自具有不同的生理功能,在减轻胆汁淤积、延缓肝纤维化过程中均发挥了一定作用。脂溶性维生素可能在辅助治疗胆汁淤积性肝病方面具有良好的应用前景,但其具体机制还有待进一步研究,且患者间存在个体差异,因此在应用选择、给药剂量、方式、治疗周期等方面都还有待进一步研究探讨。

[参考文献]

- [1] 曹甸甸,高月求,张文宏,等.基于上海市住院慢性肝病患者胆汁淤积患病率的调查研究[J].中华肝脏病杂志,2015,23(8): 569-573.
- [2] 张雪梅,李俊峰,毛小荣.胆汁酸代谢在肝硬化并发症中的研究进展[J].基础医学与临床,2021,41(1): 103-107.
- [3] Tessitore M, Sorrentino E, Schiano Di Cola G, et al. Malnutrition in pediatric chronic cholestatic disease[J]. Nutrients, 2021, 13(8): 2785.
- [4] Zoubek ME, Trautwein C, Strnad P. Reversal of liver fibrosis: from fiction to reality[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2017, 31(2): 129-141.
- [5] Li B, Cai SY, Boyer JL. The role of the retinoid receptor, RAR/RXR heterodimer, in liver physiology[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2021, 1867(5): 166085.
- [6] Mamoon A, Subauste A, Subauste MC, et al. Retinoic acid regulates several genes in bile acid and lipid metabolism via upregulation of small heterodimer partner in hepatocytes[J]. Gene, 2014, 550(2): 165-170.
- [7] Jahn D, Sutor D, Dorbath D, et al. Farnesoid X receptor-dependent and -independent pathways mediate the transcriptional control of human fibroblast growth factor 19 by vitamin A[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1859(2): 381-392.
- [8] He H, Mennone A, Boyer JL, et al. Combination of retinoic acid and ursodeoxycholic acid attenuates liver injury in bile duct-ligated rats and human hepatic cells [J]. Hepatology, 2010, 53(2): 548-557.
- [9] 于文静,师盼,潘琼,等.胆汁淤积下 FGF19-ERK 通路可上调 MRP3/4 表达减轻肝细胞损伤[J].中国细胞生物学学报,2019,41(8): 1588-1594.
- [10] Yuan Z, Wang G, Qu J, et al. 9-cis-retinoic acid elevates MRP3 expression by inhibiting sumoylation of RXR α to alleviate cholestatic liver injury[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(1): 188-194.
- [11] Yu D, Cai SY, Mennone A, et al. Cenicriviroc, a cytokine receptor antagonist, potentiates all-trans retinoic acid in reducing liver injury in cholestatic rodents[J]. Liver Int, 2018, 38(6): 1128-1138.
- [12] Takitani K, Kishi K, Miyazaki H, et al. Altered expression of retinol metabolism-related genes in an ANIT-induced cholestasis rat model[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(11): 3337.
- [13] Quach HP, Noh K, Hoi SY, et al. Alterations in gene expression in vitamin D-deficiency: down-regulation of liver CYP7A1 and renal Oat3 in mice[J]. Biopharm Drug Dispos, 2018, 39(2): 99-115.
- [14] Qin X, Wang X. Role of vitamin D receptor in the regulation of CYP3A gene expression[J]. Acta Pharm Sin B, 2019, 9(6): 1087-1098.
- [15] Keane JT, Elangovan H, Stokes RA, et al. Vitamin D and the liver-correlation or cause?[J]. Nutrients, 2018, 10(4): 496.
- [16] Sun S, Xu MH, Zhuang PJ, et al. Effect and mechanism of vitamin D activation disorder on liver fibrosis in biliary atresia[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 19883.
- [17] Asgharpour P, Dezfouli MRM, Nadealian MG, et al. Effects of 1, 25-dihydroxy vitamin D₃ on clinical symptoms, pro-inflammatory and inflammatory cytokines in calves with experimental pneumonia[J]. Res Vet Sci, 2020, 132: 186-193.
- [18] Zhao G, Elhafiz M, Jiang J, et al. Adaptive homeostasis of the vitamin D-vitamin D nuclear receptor axis in 8-methoxypsoralen-induced hepatotoxicity[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2019, 362: 150-158.
- [19] Firincieli D, Zúñiga S, Rey C, et al. Vitamin D nuclear receptor deficiency promotes cholestatic liver injury by disruption of biliary epithelial cell junctions in mice[J]. Hepatology, 2013, 58(4): 1401-1412.
- [20] Yasin M, Butt MS, Zeb A. Vitamin K₂ rich food products [EB/OL]. 2017. <https://www.intechopen.com/chapters/51024>.
- [21] Sultana H, Watanabe K, Rana MM, et al. Effects of vitamin K₂ on the expression of genes involved in bile acid synthesis and glucose homeostasis in mice with humanized PXR[J]. Nutrients, 2018, 10(8): 982.
- [22] Avior Y, Levy G, Zimmerman M, et al. Microbial-derived lithocholic acid and vitamin K₂ drive the metabolic maturation of pluripotent stem cells-derived and fetal hepatocytes[J]. Hepatology, 2015, 62(1): 265-278.
- [23] Yoshinari K. Role of nuclear receptors PXR and CAR in xenobiotic-induced hepatocyte proliferation and chemical

- carcinogenesis[J]. Biol Pharm Bull, 2019, 42(8): 1243-1252.
- [24] Shizu R, Ishimura M, Nobusawa S, et al. The influence of the long-term chemical activation of the nuclear receptor pregnane X receptor (PXR) on liver carcinogenesis in mice[J]. Arch Toxicol, 2021,95(3): 1089-1102.
- [25] Jiao K, Sun Q, Chen B, et al. Vitamin K₁ attenuates bile duct ligation-induced liver fibrosis in rats[J]. Scand J Gastroenterol, 2014, 49(6): 715-721.
- [26] Zhao LY, Xu JY, Shi Z, et al. Pregnane X receptor (PXR) deficiency improves high fat diet-induced obesity via induction of fibroblast growth factor 15 (FGF15) expression [J]. Biochem Pharmacol, 2017, 142: 194-203.
- [27] Dempsey JL, Wang D, Siginnir G, et al. Pharmacological activation of PXR and CAR downregulates distinct bile acid-metabolizing intestinal bacteria and alters bile acid homeostasis[J]. Toxicol Sci, 2018, 168(1): 40-60.
- [28] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(1): 38-44.
- [29] Luangmonkong T, Suriguga S, Mutsaers HAM, et al. Targeting oxidative stress for the treatment of liver fibrosis [J]. Rev Physiol Biochem Pharmacol, 2018, 175: 71-102.
- [30] Barbakadze G, Khachidze T, Sulaberidze G, et al. Comparative analysis of efficiency of ursodeoxycholic acid and combination of vitamin E and vitamin C in treatment of non-diabetic nonalcoholic steatohepatitis[J]. Georgian Med News, 2019, 288: 81-85.
- [31] Banini BA, Sanyal AJ. Current and future pharmacologic treatment of nonalcoholic steatohepatitis[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2017, 33(3): 134-141.
- [32] 梁慧聪, 丁转南, 袁冠华, 等. 孕期维生素 A、E 水平与妊娠期肝内胆汁淤积症相关性研究[J]. 中国实用医药, 2020, 15(13): 75-77.
- (收稿日期:2021-11-21)
(本文编辑:王朝晖)

· 简讯 ·

《内科理论与实践》杂志征稿、征订启事

《内科理论与实践》杂志由国家教育部主管、上海交通大学医学院附属瑞金医院主办,为中国科技核心期刊,国内外公开发行,被“中文科技期刊数据库(全文版)”及“中国期刊全文数据库(CJFD)”收录。为广大医务工作者、特别是内科医师的学术交流、讨论提供更广阔的空间。

办刊宗旨: 提高临床内科医师的理论水平和诊治技能,拓宽临床诊断思维,丰富诊治经验,以综合提高对内科疾病分析、诊断、鉴别诊断、治疗、病情观察和预后判断的能力。

办刊特色: 以提高诊断、辨别和分析能力为目的,突出基础理论与临床实践相结合,重点报道和介绍内科跨专业或交叉性疾病,提高和拓展药理知识,系统介绍随时代发展要求临床内科医师需掌握的新知识。

栏目及内容: 述评、专家论坛、论著、临床疑难病例讨

论、临床药理、生理和病理生理讲座、综述、临床诊治经验、新技术应用。充分反映现代内科学的新理论、新知识、新技术、新方法和新治疗。

《内科理论与实践》杂志为双月刊,大 16 开,64 页,采用全铜版纸,每期定价 18 元,全年定价 108 元。国内统一连续出版物号:CN 31-1978/R, 国际标准连续出版物号:ISSN 1673-6087,邮发代号:4-797。欢迎广大医师积极投稿,并向当地邮政局或直接向杂志编辑部订阅!

地址:上海市瑞金二路 197 号瑞金医院科教大厦 15F

邮政编码:200025

电话:021-54653351,021-64370045-611532

E-mail:physirj@163.com

(《内科理论与实践》编辑部)