- [19] LI Z, WU Q, YAN Z, et al. The protection and therapy effects of bortezomib in murine acute Graft-Versus-Host disease[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(6):2527-2535.
- [20] KOURA D T, HORAN J T, LANGSTON A A, et al. In vivo T cell costimulation blockade with abatacept for acute Graft-versus-Host disease prevention: a First-in-Disease trial[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(11):1638-1649.
- [21] PIDALA J, KIM J, JIM H, et al. A randomized phase II study to evaluate tacrolimus in combination with sirolimus or methotrexate after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Haematologica*, 2012, 97(12):1882-1889.
- [22] CUTLER C, LOGAN B, NAKAMURA R, et al. Tacrolimus/sirolimus vs tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic HCT[J]. *Blood*, 2014, 124(8):1372-1377.
- [23] JIA H J, ZHAO T S, JI Y H, et al. Combined nifuroxazide and SAT05f therapy reduces graft-versus-host disease after experimental allogeneic bone marrow transplantation[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(12):1-8.
- [24] BRUNSTEIN C G, MILLER J S, MCKENNA D H, et al. Umbilical cord blood-derived T regulatory cells to prevent GVHD: kinetics, toxicity profile, and clinical effect[J]. *Blood*, 2016, 127(8):1044-1051.
- [25] CHOI S W, BRAUN T, CHANG L, et al. Vorinostat plus tacrolimus and mycophenolate to prevent graft-versus-host disease after related-donor reduced-intensity conditioning allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation: a phase 1/2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(1):87-95.
- [26] CHOI J, ZIGA E D, RITCHEY J, et al. IFN gamma R signaling mediates alloreactive T-cell trafficking and GVHD[J]. *Blood*, 2012, 120(19):4093-4103.

(收稿日期:2018-02-06 修回日期:2018-05-13)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.19.045

血清胆红素在慢性心力衰竭的研究进展*

何 凯 综述,张伦碧[△] 审校

(重庆市第十三人民医院心血管内科 400051)

关键词:心力衰竭; 胆红素; 血红素氧合酶; 老年

中图分类号:R446.11+2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)19-2984-04

随着社会的不断发展,人们生活质量的逐步提高,以及老年人口的持续增长,老年心力衰竭的潜在威胁逐渐增加,造成巨大的医疗压力,严重影响人们生命健康。老年慢性心力衰竭(CHF)是多种心血管疾病患者的主要死亡原因,发病率及病死率相对较高,是严重影响老年人生活质量的最主要疾病之一。机体通过血红蛋白(Hb)代谢后会产生胆红素,胆红素通过血红素氧合酶(HO)的作用下生成胆绿素,胆绿素在还原酶的作用下会又生成胆红素。既往研究认为胆红素是溶血性黄疸、肝细胞性黄疸以及梗阻性黄疸的肝功能检测指标之一。最近的研究表明,胆红素具有抗氧化、改善血管内皮功能的作用,在一定范围内胆红素水平变化会影响心血管疾病的发生率。有研究表明,胆绿素和胆红素能够维持血管的内皮细胞完整性,还可以阻止血管内皮细胞凋亡^[1]。还有研究发现胆红素在心力衰竭病理过程中发挥着作用^[2],对 CHF 发生及发展具有重要的保护性机制。本文将进一步阐述胆红素与 CHF 关系。

1 胆红素的代谢及结构

1.1 胆红素的代谢 在人体内 80%胆红素是由红细

胞释放出的血红蛋白分解后产生;胆红素是由二种酶催化生成,分别是 HO 与胆绿素还原酶。到目前为止,已知的 HO 同工酶分别是 HO-1、HO-2、HO-3;其中 HO-1 在体内的生理作用最为重要。在 HO-1 作用下,Hb 可以分解成 3 种主要产物:胆红素、一氧化碳(CO)和铁。在人体正常代谢状态下,其中有 10%的胆红素经肠道还原为尿胆原、粪胆原,大部分的胆红素通过肠道及肾脏代谢排出,极少的胆红素经过肠肝循环再次利用。通常在健康状态下,胆红素在机体的生成和排泄始终保持着动态的平衡,维持机体稳定的内环境。

1.2 胆红素的化学结构 胆红素分子在低氧环境中,以酮式和醇式两种形式存在,表现为特定的卷曲状的结构,包含具有延伸的共轭双键系统、不对称的蛋白结构。胆红素分子内氢键的形成使整个分子卷曲成稳定的构象。把极性基团封闭在分子的内部,使胆红素具有一定的亲脂和疏水特性。

2 胆红素的生物活性

2.1 抗氧化自由基作用 在 20 世纪 50 年代,研究发现机体胆红素具有一定的抗氧化作用。大量的人

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会科研项目(20143020)。

[△] 通信作者,E-mail:541996695@qq.com。

体研究及动物实验说明了胆红素均具有抗氧化性。不同的研究及实验均证明了胆红素家族所有成员都具有抗氧化自由基的作用^[3]。2002 年在活体细胞中首次证实了胆红素具有生理性的抗氧化作用与细胞的保护作用。胆红素分子具有不对称性的清蛋白结构,该结构特征是胆红素发挥抗氧化作用的关键,能够把胆红素 C10 位上无活性的氢原子转化为有活性的氢原子,结合超氧阴离子等的自由基,清除氧自由基,发挥抗氧化性质。人体组织的胆红素水平较低(20~50 $\mu\text{mol/L}$),比谷胱甘肽更低,但发挥抗氧化作用更强。胆红素是由胆绿素还原酶接触性扩增作用而发挥抗氧化性质,约占机体总的抗氧化能力的 30%,抗氧化效果远远强于维生素 E 及维生素 C,在机体出现氧化应激时,能有效减少自由基对细胞的损伤,使心血管系统得到更好的保护性作用^[3]。近年来大量研究表明,胆红素的抗氧化作用是通过机体自由基的清除,从而发挥胆红素更强的抗氧化等作用,进一步保护人体的组织和器官^[4]。

2.2 抗炎性反应 胆红素的抗炎性是通过 HO-1 的作用:在机体出现炎症反应时,HO-1 减少单核细胞、白细胞对血管壁的趋化、聚集以及黏附作用,维持血管内皮细胞的完整性。大量研究揭示了血清胆红素与白细胞活性之间的相关关系,当 HO-1 活性提高时,炎症反应快速消退,HO-1 活性降低时,机体的炎症反应程度加剧。在炎症出现时,结合的胆红素通过黏附血管壁,穿过血管壁进入组织,抑制单核巨噬细胞的损伤和补体系统的激活,防止炎症反应进一步发展,从而保护机体组织、器官,避免炎症介质引起的细胞损伤。有研究发现,在机体发生感染过程中,胆红素可以抑制补体反应的启动,表明胆红素在一定的程度上可以减轻机体的炎症反应^[5]。

2.3 稳定血管内皮细胞 当在环境温度达到 37 $^{\circ}\text{C}$ 时,研究发现经 2-丙基脒的双盐酸盐产生的氧自由基可以把低密度脂蛋白胆固醇转化为氧化型的低密度脂蛋白胆固醇。在实验当中加入胆红素,可以明显抑制低密度脂蛋白胆固醇被氧化,表明胆红素可以保护血管内皮细胞免被脂质损伤;通过降低血管内皮的通透性,抑制巨噬细胞受体的活化,减少白细胞介素-1 和肿瘤坏死因- α 等细胞因子的释放,避免诱导机体内血小板源生长因子基因在血管平滑肌细胞的表达,减少血管平滑肌细胞的增殖反应,从而保护血管内皮细胞,防止其损伤。

3 胆红素在 CHF 的研究

3.1 保护血管内皮 胆红素对血管内皮细胞的保护作用可能通过其抗炎、抗氧化途径实现。胆红素在抗炎性反应中发挥重要作用,能够抑制炎症反应,降低炎症介质 C 反应蛋白的水平。HWANG 等^[6]发现,胆红素水平与 C 反应蛋白呈负相关,可以推测 C 反应蛋白水平较低可能是因为胆红素具有抗氧化和抗炎

的性质,减少了 C 反应蛋白的生成。AKBOGA 等^[7]研究认为,总胆红素水平与病变的冠状动脉血管的严重程度有显著的相关性。冠状动脉病变程度、C 反应蛋白水平以及中性粒细胞/淋巴细胞比例与血清总胆红素水平呈负相关。以上的研究表明,冠状动脉粥样硬化发生和进展程度与机体血清胆红素水平有紧密的关系。胆红素能够减少机体过多的活性氧原子,清除自由基,抗血管壁氧化,抑制机体的血管平滑肌细胞增殖^[8]。胆固醇的氧化可促使动脉粥样硬化发展,研究表明胆红素可以抑制胆固醇的氧化,从而抑制动脉血管的粥样硬化病变程度。胆红素还可以减弱单核细胞的趋化作用,抑制白细胞的黏附和炎症细胞因子的生产^[9]。脂质代谢紊乱可以影响机体胆红素的水平,而 CHF 患者常伴有血脂水平的异常,表明胆红素对心力衰竭患者的血管具有一定保护作用。

有研究表明,机体血管内皮细胞在胆红素的抗氧化作用下,可以保持氧化与抗氧化的动态平衡,减轻心力衰竭导致的血管内皮细胞损伤。人纤维细胞内蛋白激酶 C 在胆红素的参与下,可以抑制其生物活性,减少炎症介质的释放,发挥保护血管内皮细胞的作用。胆红素主要通过抗自由基、免疫抑制、脂质溶解、细胞保护等作用,阻止动脉粥样硬化的发展^[10]。胆红素与氧化自由基结合的特殊结构特点,可减少自由基导致的损伤,进而防止血管内皮细胞受到氧化的损伤,阻止动脉粥样硬化的发生^[11]。胆红素还能削弱补体的生物活性,降低炎症因子的生物活性,进一步减弱炎症反应的强度,减轻动脉内膜的损伤程度。胆红素的一系列抗氧化作用机制减轻了炎症反应的活性,在一定程度上可以改善 CHF 的病理生理发展。

3.2 抗凋亡、保护心肌 在胆红素的心肌保护机制方面,目前研究主要集中在 HO/CO-胆红素系统的学说。哺乳动物体内存在的 HO 是微粒体氧化酶中的一种,Hb 通过还原型辅酶 II、氧分子和细胞色素 P450 还原酶共同参与下,裂解成胆绿素、CO 以及游离铁离子,胆绿素在还原酶催化作用下,降解胆绿素为胆红素。大量对胆红素的深入研究表明,HO/CO-胆红素系统在 CHF 病理过程中可能被激活,在此过程中对机体起到了重要的保护性作用^[12]。

目前已观察到 HO/CO-胆红素系统对整个心血管系统具有调节性作用^[13]。动物实验发现服用含有 HO 基质食物的自发性高血压大鼠模型,可以抑制心肌的重构改变^[14]。更有研究指出,在通过药物诱导 HO-1 表达的自发性高血压大鼠中,实验组大鼠的左心室质量与体质量的比值明显较对照组下降,进一步表明 HO/CO-胆红素系统具有保护心肌的作用,而 CO 的主要作用是扩张血管,因此心脏结构性的保护作用与胆红素系统有关^[15]。进一步研究发现胆红素具有的抗凋亡机制,可能是减少氧自由基的大量生成,增加细胞线粒体膜的稳定性,降低细胞凋亡相关

蛋白因子的释放等^[16]。胆红素是生理性抗氧化剂的一种,能减少氧自由基生成,降低脂质代谢对血管壁的氧化损伤,防止低密度脂蛋白胆固醇在血管内皮的沉淀与氧化,延缓动脉硬化的发展,保护患者的血管内皮细胞及心肌功能,减少心力衰竭的发生。COLLINO 等^[17] 研究结果发现,HO-1 增高组患者的生存率较高,经病理学检查发现心肌细胞凋亡明显减少,心肌坏死程度明显减轻;HO-1 抑制组患者的胆红素、CO 水平下降,患者的生存率降低。在狗右心衰竭模型中,HO-1 mRNA 在狗右心室组织内表达明显增强,HO-1 蛋白活性及其催化产物增高,环磷酸鸟苷水平也增高,表明胆红素对心脏结构和功能都具有一定的保护性作用。这种保护作用是通过 CO 扩张心肌内的小动脉血管及胆红素的抗氧化、减少自由基生成等作用而完成的。另一方面,由于 Hb 在机体内的分解代谢,减轻了对机体细胞的毒性作用。随着 HO-1 的增加,通过抑制心肌组织的炎性反应,减轻心肌细胞的氧化应激反应,从而实现抑制心肌细胞的肥厚和左心室的重构。

3.3 抑制血管收缩 近几年的研究表明 HO/CO-胆红素系统对血管具有保护性作用,心力衰竭患者的 HO/CO-胆红素系统主要通过 CO 实现其作用。CO 是一个重要的具有扩张血管的小分子,通过环磷酸鸟苷发挥其生物学作用,是机体内的一种强效内源性的血管扩张剂,引起血管平滑肌松弛,实现血管扩张,减轻心力衰竭患者的心脏负荷。有研究表明,通过建立原发性高血压大鼠模型,运用 HO-1 作为诱导剂,发现可以使血管扩张而使血压下降。由于发生心力衰竭时,患者体内血流动力学改变与神经内分泌系统的激活,引起各类炎症介质的释放、细胞因子大量的产生,诱导 HO-1 水平增加。由此可以推测,在心力衰竭病理生理过程中,通过 HO 及其代谢产物,如 CO、胆红素等增加,激活了机体内源性保护系统,抑制血管收缩,降低外周血管的阻力,减轻心脏的后负荷,增加心脏的射血分数,降低心肌耗氧量,改善心功能,从而减少心力衰竭的发生。

4 预后评估

CHF 是各类心脏病患者的最终致死原因和结局^[18],治疗效果及预后极差。CHF 是由于心输出量下降而引起肝脏淤血、中心静脉压上升,可引发肝脏淤血性水肿,导致肝内细小胆管的胆汁排出受阻,患者血液中的胆红素水平迅速上升,同时患者表现为病情加重^[19-20]。在临床工作中,通常根据检测胆红素在体内变化,进行肝功能损伤程度的评价。然而,最近研究显示可以把胆红素作为评价心力衰竭预后的重要指标,血清胆红素的变化水平与心血管疾病严重程度有关^[21]。在一定范围内,随着血清胆红素水平升高,患者与心血管疾病发病风险降低,当血清胆红素水平小于 $10 \mu\text{mol/L}$,可以作为心血管疾病远期预后

不良的预测因素^[22]。血清胆红素水平在 CHF 患者中并不会持续升高,随着心力衰竭得以及时纠正,约 7 d 后肝脏淤血减轻,肝脏的功能可以恢复。CHF 患者 HO/CO-胆红素系统的激活是引起心力衰竭患者血清胆红素水平升高的其中一个因素^[23]。CHF 患者血清胆红素水平升高体现机体的自我保护性应激系统激活^[24]。胡司淦等^[25] 研究发现,血清胆红素水平升高多与 CHF 患者肝脏淤血、右心室负荷上升引起的 HO-1 激活有关。孙丽杰等^[26] 研究表明,CHF 可导致血清胆红素增高,同时血清胆红素增高对 CHF 产生一定的影响。血清胆红素增高在一定范围内对 CHF 产生保护作用,但高胆红素血症对心脏产生的负面影响有待进一步研究。进一步研究证明,CHF 患者的血清胆红素的指标可以作为独立的评估远期预后的因子。

老年心力衰竭患者的血清胆红素变化水平与心力衰竭的临床症状、病情的严重程度有着紧密的联系。因此,通过有效地监测 CHF 患者胆红素变化水平,可以作为心力衰竭病情严重程度的评价、治疗以及远期预测有效的指标。

5 小结

胆红素参与 CHF 发生、发展的病理生理过程,是机体 HO/CO-胆红素系统激活的结果,减轻血管内皮的损伤,保持血管壁抗氧化和致氧化因素之间的平衡,维持血压稳定,抑制自由基对心肌的损伤。对胆红素进一步的研究对目前 CHF 的预防和治疗及远期预测都具有重大意义。胆红素在生理范围内较高的水平可降低心力衰竭的发病率,有效地预测心力衰竭远期的风险,改善心力衰竭患者的预后。然而,目前对胆红素的应用还处在研究阶段,要在临床上通过有效的胆红素药物剂量来治疗心力衰竭还有待进一步探讨。另一方面,病理状态下的胆红素水平,是否对机体以及其他器官有损伤作用有待进一步论证。随着研究的进一步深入,可以通过调控 HO-1 基因来增加血浆或组织的胆红素水平而治疗某些心血管疾病。临床上血清胆红素检测方便、简单、安全、具有可重复性,早期快速检测血清胆红素水平,并进行动态监测,可提高心力衰竭患者的生活质量,减少心血管疾病并发症的发生及发展。

综上所述,血清胆红素能够通过多种方式、多种途径直接或间接减少心力衰竭疾病的发生,将血清胆红素变化水平作为 CHF 严重程度的预测指标,对其进行连续的监测,更加适用于社区大规模人群随访,为治疗、监测和预防心力衰竭的发生、发展提供一个新的临床管理的指标。

参考文献

- [1] VAN DEURSEN V M, DAMMAN K, HILLEGGE H L, et al. Abnormal liver function in relation to hemodynamic

profile in heart failure patients[J]. J Card Fail, 2010, 16(1):84-90.

[2] XI A Q, ZHAO W R, LIAO B X, et al. Study on hemoxygenase (HO)-1/CO-bilirubin system in elderly patients with congestive heart failure at different altitude[J]. J Am Geriatr Soc, 2014, 62(9):359-366.

[3] ERDOGAN T, CICEK Y, KOCAMAN S A, et al. Increased serum bilirubin level is related to good collateral development in patients with chronic total coronaryocclusion[J]. Intern Med, 2012, 51(1):249-255.

[4] DULLAART R P, GRUPPEN E G, CONNELLY M A, et al. A pro-inflammatory glycoprotein biomarker is associated with lower bilirubin in metabolic syndrome[J]. Clin Biochem, 2015, 48(16/17):1045-1047.

[5] VÍTEK L. The role of bilirubin in diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases[J]. Front Pharmacol, 2012, 3(1):55.

[6] HWANG H J, LEE S W, KIM S H. Relationship between bilirubin and C-reactiveprotein[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(11):1823-1828.

[7] AKBOGA M K, CANPOLAT U, SAHINARSLAN A, et al. Association of serum total bilirubin level with severity of coronary atherosclerosis is linked to systemic inflammation[J]. Atherosclerosis, 2015, 240(1):110-114.

[8] SONG S, WANG S, MA J, et al. Biliverdin reductase/bilirubin mediates the anti-apoptotic effect of hypoxia in pulmonary arterial smooth muscle cells through ERK1/2 pathway[J]. Exp Cell Res, 2013, 319(13):1973-1987.

[9] DE SAUVAGE NOLTING P R, KUSTERS D M, HUTTEN B A, et al. Serum bilirubin levels in familial hypercholesterolemia; a new risk marker for cardiovascular disease[J]. J Lipid Res, 2011, 52(9):1755-1759.

[10] KIM K M, KIM B T, PARK S B, et al. Serum total bilirubin concentration is inversely correlated with framingham risk score in koreans[J]. Arch Med Res, 2012, 43(4):288-293.

[11] ZIBERNA L, MARTELANC M, FRANKO M, et al. Bilirubin is an endogenous antioxidant in human vascular endothelial cells[J]. Sci Rep, 2016, 6(6):29240.

[12] 杜新芳. 胆红素作用于冠心病的前景探讨[J]. 河北医学, 2010, 16(8):985-986.

[13] 薛盛龙, 陈绍奉, 陈明华. 高血压合并左室射血分数正常心力衰竭患者的 E/E 比值与血浆脑钠肽水平的相关性研究[J]. 现代实用医学, 2013, 25(4):392-393.

[14] 钟志娟, 许坚锋, 陈红涛, 等. 冠心病患者超敏 C 反应蛋白及总胆红素检测的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(20):2544-2545.

[15] 马珂, 禄林欣, 冯玫, 等. 慢性心力衰竭患者血清胆红素水平变化与心功能的关系[J]. 临床急诊杂志, 2014, 7(7):4304-4331.

[16] 姚海木, 沈德良, 赵晓燕, 等. 血清总胆红素对心绞痛患者经皮冠状动脉介入治疗后的预后价值研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(4):408-412.

[17] COLLINO M, PINI A, MUGELLI N, et al. Beneficial effect of prolonged heme oxygenase 1 activation in a rat model of chronic heart failure [J]. Dis Model Mech, 2013, 6(4):1012-1020.

[18] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:166.

[19] 郝素芳, 侯翠红, 裴娟慧, 等. 血红蛋白、胆红素在预测心力衰竭患者全因死亡风险中的作用[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2012, 12(5):271-276.

[20] 苏文亭. 血清肝功能指标与心力衰竭患者预后的相关性研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2012.

[21] 王要鑫, 孟照娜, 刘洁云, 等. 胆红素与心血管疾病关系的研究现状与进展[J]. 广东医学, 2014, 35(10):1622-1623.

[22] 廉银珠, 张聘聘, 秦秀娇, 等. 胆红素与冠心病关系的研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(1):76-79.

[23] 梁萍, 甘剑挺. 中老年冠心病患者血清总胆红素水平研究[J]. 右江民族医学院学报, 2015, 37(3):390-396.

[24] 李如意, 许玉芳, 袁华兵. 慢性心力衰竭患者左心房结构及功能与近期心血管不良事件的关系[J]. 疑难病杂志, 2014, 13(8):771-773.

[25] 胡司浚, 邵杉, 吴士礼, 等. 肝功能异常水平对慢性心力衰竭患者的预测价值[J]. 岭南心血管病杂志, 2013, 19(2):178-181.

[26] 孙丽杰, 张福春, 李丹, 等. 总胆红素水平对住院慢性心力衰竭患者远期预后影响[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(9):677-679.

(收稿日期:2018-02-10 修回日期:2018-05-26)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.19.046

肿瘤来源外泌体的肿瘤免疫抑制机制的研究进展

徐伟综述, 王珊审校

(兖矿集团总医院济东院区检验科, 山东济宁 272072)

关键词: 外泌体; 肿瘤; 免疫抑制

中图分类号: R730.3

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)19-2987-04

在过去的十年中, 学者们对于肿瘤诱发的免疫抑制进行了广泛的研究。实际上, 肿瘤免疫逃逸是免疫

疗法失败的主要原因。许多肿瘤衍生的因子或信号改变可以调节抗肿瘤免疫从而促进肿瘤的发生、发