

· 综 述 ·

炎症介质在急性呼吸窘迫综合征发病机制中的作用及研究进展

金丹 张剑

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是机体遭受严重感染、创伤、休克、以及有害气体吸入等多种因素打击后,出现弥漫性肺泡-毛细血管膜损伤所致肺水肿和肺不张等病理特征,临床表现为进行性呼吸困难和顽固性低氧血症的一种综合征^[1]。ARDS病死率极高,目前仍缺少有效的治疗手段,严重威胁重症患者的生存质量甚至影响其生命^[2]。因此,本次研究总结其发病机制,为探索新的临床治疗方案及进一步探索性实验研究提供理论依据。

1 ARDS的柏林定义

根据2012年提出的柏林标准,ARDS的诊断需符合以下4个条件:①存在一周之内急性起病或加重的呼吸系统症状;②氧合指数,即动脉氧分压(pressure of arterial oxygen, PaO₂)/吸入气中氧浓度分数(fraction of inspiration oxygen, FiO₂)在300 mmHg以下,且呼气末正压或持续气道正压 ≥ 5 cmH₂O;③正位X线胸片显示双肺均有浸润影,不能用胸腔积液、结节或者肿块来解释;④排除心功能不全或液体过负荷。同时依照氧合情况将疾病为三个阶段:轻度(26.6 kPa < PaO₂/FiO₂ $\leq$ 39.9 kPa)、中度(13.3 kPa < PaO₂/FiO₂ $\leq$ 26.6 kPa)、重度(PaO₂/FiO₂ $\leq$ 13.3 kPa)^[3]。

2 ARDS的发病机制

目前认为炎症反应在ARDS发生发展中发挥主要作用,各种打击因素产生的急性炎症反应引起血管内皮细胞及肺泡上皮细胞的通透性增加,继而各

种炎症细胞及富含蛋白的水肿液,甚至红细胞进入肺泡腔及肺间质,最终导致呼吸衰竭^[4]。炎症细胞主要包括多形核白细胞(poly-morphonuclear leukocytes, PMN)、单核巨噬细胞和血管内皮细胞等。参与ARDS发病的众多炎症介质中,最有影响的是肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)和白细胞介素(interleukin, IL),其他还包括参与凝血与纤溶过程的各种成分,活性氧(reactive oxygen species, ROS),脂类介质如花生四烯酸代谢产物、血小板活化因子等^[4,5]。

2.1 参与ARDS的炎症细胞

2.1.1 中性粒细胞 中性粒细胞是重要的炎症细胞,它不仅可以产生大量炎症因子和ROS直接损伤肺组织,还能够作为信号分子激活炎症细胞及炎症级联反应,造成肺内炎症反应失控,被认为是炎症反应的启动因子^[6]。

2.1.2 肺内巨噬细胞 肺泡巨噬细胞是肺内主要的居留性吞噬细胞,约占肺内巨噬细胞的90%,是肺部炎症反应的起始,也是炎症介质和细胞因子的源泉。在早期炎症阶段,肺泡巨噬细胞被激活后可释放多种中性粒细胞活化因子,如IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 等,这些早期炎症因子继而导致中性粒细胞的激活,同时进一步激活更多肺泡巨噬细胞的活化,继而产生炎症反应的“瀑布效应”^[7]。

2.1.3 肺血管内皮细胞 肺血管内皮细胞连续分布于整个肺血管的内表面,选择性地使循环血液与肺的微循环隔绝开来,它暴露于氧浓度最高的环境中,但所流经的血流压力却很低,由此不仅成为肺内气体交换的主要部位,更能与血源性细胞及血管活性物质充分发生作用^[8]。血管内皮细胞激活后,可分泌多种细胞因子,参与复杂的炎症反应,如干扰素- β 、IL-1、TNF- α 等,也可迅速上调细胞膜表面

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.05.017

基金项目:浙江省中医药科技计划项目(2016ZB073)

作者单位:310016 浙江杭州,浙江大学医学院附属邵逸夫医院重症医学科

通讯作者:张剑, Email: flyzj@zju.edu.cn

受体,如细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule, ICAM-1)、ICAM-2、L-选择素、P选择素,这些物质可促进中性粒细胞的迁移与黏附,继而启动炎症反应^[9]。

2.2 参与ARDS的炎症因子

2.2.1 IL-1 β IL-1 β 被认为是引起ARDS最重要的促炎细胞因子之一,主要来源于巨噬细胞,可激活中性粒细胞,上调内皮细胞黏附分子。IL-1 β 常与其它促炎因子一起协同作用发生生物学效应,如与TNF- α 可协同增加血管内皮细胞通透性,加重肺损伤^[5]。吕文杰等^[10]在中重度ARDS患者中的研究发现,早期血清IL-1 β 水平与ARDS的严重程度显著相关,且早期血清IL-1 β 水平越高,患者预后越差,IL-1 β 可能成为早期判断ARDS病情及预后的重要指标。

2.2.2 IL-8 IL-8主要由单核细胞、巨噬细胞和血管内皮细胞产生,作为一种前炎性反应介质,可驱使PMN在肺部浸润和聚集,引起细胞变形、脱颗粒,继而呼吸爆发、释放溶酶体,并形成超氧化物,迅速扩大炎性反应,并且可以与IL-6、ICAM-1等炎症介质相互促进,加速炎症反应^[4,5]。

2.2.3 IL-22 IL-22是一种抗炎症因子,主要是由3型固有淋巴细胞分泌(type 3 innate lymphoid cells, ILC3s)。在ARDS中,IL-22对控制炎症反应起了非常重要的作用。最近有研究发现当前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)表达上调时,通过PGE2受体介导,使ILC3分泌IL-22增多,继而抑制炎症反应的发生^[11]。PGE2/ILC3/IL-22途径的发现为寻找ARDS治疗新方案提供了新的方向。

2.2.4 IL-33 IL-33为最新发现的一种炎症因子,是IL-1家族中的成员,主要表达于肺、皮肤、胃肠道等屏障组织的血管内皮细胞和上皮细胞内,可溶性生长刺激表达基因2蛋白(suppression of tumorigenicity 2, ST2)是其特异性受体。当肺血管内皮细胞和上皮细胞受到损伤后,IL-33能较早的从细胞核内释放,与免疫细胞膜上的ST2受体结合,继而激活丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和核因子(nuclear factor, NF)- κ B,进一步促使炎症细胞释放大量炎症因子和趋化因子,即IL-33/ST2通路^[12]。国内有最新的研究发现,ARDS患者血浆IL-33的水平较对照组明显升高,IL-33对诊断ARDS有较高的特异性(79%)和敏感性(86%);而在动物模型中,脂多糖诱导的ARDS小鼠在接受抗IL-33抗体治疗后,肺部炎症反应明显好

转^[13]。IL-33有望成为诊断ARDS新的生物标志物。IL-33及ST2受体很可能是治疗ARDS的一个新靶点。

2.2.5 ICAM-1 ICAM-1可促进中性粒细胞在肺组织内与血管内皮细胞或肺泡上皮细胞间的黏附结合,促使中性粒细胞迅速释放致炎因子,在ARDS的发生发展过程中发挥着极其重要的作用^[14]。ARDS时,ICAM-1在血管内皮细胞的激活下迅速表达,与中性粒细胞和单核细胞表面的白细胞分化抗原(cluster of differentiation, CD)11/CD8复合体连接,促进ILs等炎性递质的释放和迁移,促进血管通透性的增加^[15]。

2.2.6 TNF- α TNF- α 是炎症反应级联中至关重要的始动因子,主要由巨噬细胞分泌,其表达变化要早于IL-1 β 和IL-8^[11]。TNF- α 可增强中性粒细胞的吞噬能力,并且上调ICAM-1的表达,进而激发中性粒细胞释放更多炎症因子,造成肺泡上皮细胞和血管内皮细胞的损伤^[14]。在损伤的肺毛细血管内皮细胞中,MAPK激活的蛋白激酶可经p38MAPK途径使人抗原从细胞核转移到细胞质,并使其磷酸化,继而激活TNF- α ,促使ICAM-1及IL-8的表达^[16]。

2.2.7 HMGB1与RAGE 血清高迁移率族蛋白B1(high mobility group box1-1, HMGB1)由活化的免疫细胞如巨噬细胞、单核细胞、成熟树突细胞以及自然杀伤细胞等主动分泌,通过作用于靶细胞表面受体,促使其释放多种细胞因子、黏附因子、趋化因子及ROS,造成组织损伤^[16]。有研究发现HMGB1与重症肺炎并发的ARDS患者的病情严重程度呈正相关,可能对评估病情及判断预后有一定的帮助^[17]。

HMGB1的受体有晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)和Toll样受体(toll like receptor, TLR)。TLRs是一种抗原识别受体,广泛存在于机体细胞表面,而RAGE属细胞表面分子免疫球蛋白超家族,主要位于I型肺泡细胞,是HMGB1的主要受体。HMGB1可经由RAGE活化NF- κ B通路,产生大量的细胞因子和趋化因子,继而介导中性粒细胞浸润而导致ARDS的发生。HMGB1同时还与TLRs结合发挥炎症激活作用。总之, HMGB1与炎性因子相互作用,炎性因子受到刺激后释放HMGB1,而HMGB1又可促使炎性因子释放许多炎性递质^[18]。

有研究发现使用抗HMGB1抗体治疗的ARDS小鼠,能够明显观察到中性粒细胞的聚集减少,肺

水肿的程度明显减轻,因此抗 HMGB1 抗体可能成为治疗 ARDS 的新方案^[19]。

另外,有些研究发现 RAGE 是 ARDS 的预后独立指标,其血浆水平与 ARDS 的严重性显著相关,RAGE 也可能成为判断 ARDS 预后的新指标^[18,20]。

2.3 ARDS 与凝血功能 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 等炎症介质可以直接或者间接损伤内皮细胞,诱发组织因子表达,从而激活外源性凝血途径^[1]。另外,当肺血管内皮细胞在炎症反应刺激下合成组织型纤溶酶原激活物明显减少,继而使纤溶系统活性受到抑制,降低纤溶能力。凝血和纤溶系统的这种失衡最终引起肺血管微血栓的形成,而微血栓的形成又会加重炎症反应和肺损伤,形成恶性循环^[21]。因此认为改善凝血和纤溶系统失衡对于控制炎症反应是非常有利的。

3 总结和展望

炎症介质引起 ARDS 的发病机制非常复杂,本文介绍了参与 ARDS 的几个最有影响力的炎症细胞和炎症因子,这些炎症因子可能在 ARDS 的早期诊断、病情严重程度及预后的评估过程中起着重要的作用。本次研究还着重介绍了炎症反应过程中 PGE2/ILC3/IL-22、IL-33/ST2、HMGB1-RAGE 三个重要的途径,这些途径的认识为寻找有效治疗 ARDS 的新方案提供了理论依据。另外介绍了凝血和纤溶系统与炎症反应的相互作用,对 ARDS 的治疗也有一定的帮助。

参考文献

- 姚尚龙,张诗海,徐允年.ALI/ARDS 发病机制与治疗进展[J].中国继续医学教育,2011,3(10):63-77.
- Tai P, Rubenfeld GD.The epidemiology of acute respiratory distress syndrome[J].Am J Respir Crit Care Med, 2017,195(7):860-870.
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition [J].JAMA, 2012,307(23):2526-2533.
- Bhatia M, Mochhala S.Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome[J].J Pathol, 2004,202(2): 145-156.
- 全宇航,王忠慧.Interleukin-8 在急性肺损伤中的作用机制研究进展[J].吉林医学,2015,36(16):3592-3595.
- 赵赞梅,赵金垣.中性粒细胞肺内集聚在急性呼吸窘迫综合征发病机制中的作用[J].中国工业医学杂志,2012,25(3):163-167.
- 韩李念,陈旭林.巨噬细胞在急性肺损伤的作用[J].中华损伤与修复杂志(电子版),2016,11(4):294-297.
- 江秀芳,陈泉,王德明.肺血管内皮细胞分泌功能的改变与急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征[J].临床与病理杂志, 2016,36(12):2071-2075.
- 赵云峰,姜艳平,吴学玲.肺血管内皮细胞通透性与急性呼吸窘迫综合征[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2013,4(6):173-175.
- 吕文杰,戢良银,任延飞,等.血浆白介素-1 β 水平对中重度急性呼吸窘迫综合征预后作用[J].临床肺科杂志, 2017,22(7):1259-1262.
- Felton JM, Duffin R, Robb CT, et al.Facilitation of IL-22 production from innate lymphoid cells by prostaglandin E prevents experimental lung neutrophilic inflammation[J].Thorax, 2018,73(11):1081-1084.
- 付娟,徐昉.白介素-33 在急性呼吸窘迫综合征中的研究进展[J].重庆医科大学学报,2016,41(4):425-428.
- Lin SH, Fu J, Wang CJ, et al, Inflammation elevated IL-33 originating from the lung mediates inflammation in acute lung injury[J].Clin Immunol, 2016,DEC(173): 32-43.
- 陈超,谷藏言,田惠玉.乌司他丁对 ALI /ARDS 患者血清细胞间 ICAM-1 及 TNF- α 的影响[J].河北医药,2012,34(13):2007-2008.
- 于海荣.TREM-1 与 ICAM-1 在内毒素致兔 ARDS 中的表达及其意义[J].临床急诊杂志,2018,19(5):325-329.
- Wu T, Shi J, Geng S, et al, The MK2/HuR signaling pathway regulates TNF- α -induced ICAM-1 expression by promoting the stabilization of ICAM-1 mRNA[J]. BMC Pulmonary Med, 2016,16(1):84-94.
- 高峰,徐昉.HMGB1 在急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征中的研究进展[J].重庆医科大学学报,2014,39(9):1193-1196.
- 史旻.HMGB1-RAGE 通路及其在急性呼吸窘迫综合征中的作用[J].临床急诊杂志,2016,17(5):409-412.
- Kao RL, Xu X, Xenocostas A, et al.Induction of acute lung inflammation in mice with hemorrhagic shock and resuscitation: role of HMGB1[J].J Inflammation (Lond), 2014,11(1):30-33.
- Jabaudon M, Pauline B, Prana T, et al.Receptor for advanced glycation end-products and ARDS prediction: a multicentre observational study[J].Sci Rep, 2018, 8(1): 2603-2613.
- 刘春艳,贾彤.ALI/ARDS 抗凝和纤溶治疗的研究进展[J].河北医药,2013,35(18):2829-2831.

(收稿日期 2019-01-20)

(本文编辑 蔡华波)