

急性肺损伤发病机制及治疗的未来研究趋势

孙红双 吕菁君 魏 捷

摘 要 急性肺损伤 (ALI) 或急性呼吸窘迫综合征 (ARDS), 是导致急性呼吸衰竭甚至多器官衰竭的一大重要原因。ALI/ARDS 的发生是由多种原发病和诱因所致的, 包括来自各种类型肺炎和异物误吸而导致的直接损伤, 以及创伤、感染、休克导致的肺部间接损伤。起病急, 病情重, 且多数病程较长, 即使近年来, 先后有各种先进的治疗手段, 例如低潮气量通气、呼吸末正压通气等的应用, 疾病的病死率有所下降, 但对更加先进有效的治疗技术和手法的需要, 以及 ALI/ARDS 发病机制的认识和研究的深入仍是迫在眉睫。因此, 人们通过演变生物学、基因组学、遗传学等方法为疾病的深入研究探索新的视野, 通过动物和临床研究结合细胞和分子学的方法为这种复杂疾病在临床检测和治疗上创造更好的疗效。

关键词 急性肺损伤 急性呼吸窘迫综合征 发病机制 基因组学

中图分类号 R714.253

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.01.047

急性肺损伤 (ALI) 是由 Petty 以及他的同事们在 1967 年最先提出并定义的, 随后人们对 ALI 的发病机制以及病理生理做出了深入的研究并取得了巨大的进步^[1]。ALI/ARDS 是由多种炎性介质及效应细胞共同参与的, 并呈级联放大的瀑布样炎性继发性损伤与继发性弥漫性肺实质损伤。大量临床研究证实, 它是造成呼吸衰竭及多器官功能障碍的主要原因之一, 病死率高达 35% ~ 40%, 迫切希望从不同角度和多个领域为这种复杂疾病的治疗做出突破^[2]。因此本文从 ALI/ARDS 疾病的发病机制及治疗手段等方面, 对近年的研究进展及可能的研究趋势进行了探讨和概括, 希望为以后的研究奠定基础。

一、概 述

ALI/ARDS 是各种致伤因素导致的肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞损伤, 造成弥漫性肺间质及肺泡水肿, 导致的急性低氧性呼吸功能不全。它可发生于各个年龄段的患者, 年龄越高病死率越高。它来自于各种临床功能失调, 可以是对肺的直接损伤, 如严重感染 (肺内和肺外)、胃和口咽部内容物的误吸、肺严重创伤、肺炎 (细菌、病毒、真菌), 吸入有毒气体和淹溺等; 也可以是肺外因素通过全身炎性反应等对肺产生的间接损伤, 如重症胰腺炎、大量输血、弥散性血管内凝血、多发性骨折、烧伤和药物过量等。

ALI/ARDS 的临床诊断主要是依据动脉血氧的不足 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$) 以及心肺部影像学上表现的非均一性渗出性病变。近年来国内外研究者对 ALI

的诊断曾进行过多次讨论, 美国和欧洲 ARDS 评审会议于 1994 年制订了 ALI 的诊断标准^[3]。近 20 年来国际上所开展的大规模多中心临床研究均以此为诊断标准。但后有研究者发现, 用此诊断标准做出的研究往往差异无统计学意义, 说明经 AECC 标准诊断的 ARDS 患者之间存在着较大的不一致性。2011 年欧洲危重症协会, 联合美国胸科学会、美国危重症学会在柏林会议上共同修订了 ARDS 的新标准^[4]。在新标准草案中, 基于患者氧合状态提出了 3 个相对独立的 ARDS 诊断分度: $200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300\text{mmHg}$ 为轻度; $100\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200\text{mmHg}$ 为中度; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100\text{mmHg}$ 为重度。同时提出了重度 ARDS 的辅助诊断指标: 胸部 X 线的严重度; 呼吸系统顺应性; 经校正的呼出分钟通气量 ($< 10\text{L}/\text{min}$)。此标准对于预测 ARDS 病死率具有更高的有效度。

二、现有机制的理解

1. 血栓形成与炎性机制: 血管内血栓形成和凝血级联反应的激活, 是急性炎性应答的重要机制之一。已经证实 ALI/ARDS 的发生与肺泡和肺间质中凝血活动增强及纤溶活动减弱有关。并且在实验性研究中充分证实了肺损伤中, 微血栓形成与细胞内外蛋白质的异常沉积是炎性反应的早期表现。因此重组活性蛋白和重组血小板活性因子在临床治疗炎性扩散和微血栓形成的复杂疾病中起到越来越重要的作用。

研究已经证实固有免疫系统及止血过程与血栓形成在细胞中异常表达的机制, 对急性炎症的发生发展有着不可小觑的作用。Toll 样受体, 存在于天然免疫细胞和内皮细胞内, 又被称为病原相关分子模式识别受体, 是现如今研究出与炎症和损伤相关的最重要

作者单位: 430060 武汉大学人民医院急诊科

通讯作者: 吕菁君, 电子信箱: lvjingjun@gmail.com

的发现^[5]。TOLL样受体能够激活细胞内信号转导通路,进一步激活核因子- κ B家族,增加INF- α 等基因产物的产生。它们在人体防御外界刺激与创伤中起到很关键的作用。

2. 肺泡上皮与血管内皮:肺泡上皮和血管内皮形成的屏障系统在ALI/ARDS发病和预后中扮演着至关重要的角色。有效的清除肺泡内积聚的水肿液,维持腔内相对干燥的环境,对于气体交换的维持具有十分重要的意义。但是在炎症通路的各个阶段中,上皮细胞间的相互作用,细胞内分子信号转导通路以及基因产物的表达等具体机制仍是知之甚少。据研究,水通道蛋白(AQP)和酸敏感离子通道(ASIC)可以参与ALI/ARDS肺泡液的快速转运通道及肺泡内液体的清除^[6-8]。虽然血管内皮细胞可能是肺部受到感染和外伤后首先被连累,血管内皮的完整性在肺泡稳定的通透性和毛细血管内膜的修复及重塑方面也至关重要。ARDS的复杂性对血管内皮的异质性及如何调节肺部炎症的发生的机制,对肺损伤中影响肺内皮细胞分子机制的研究提出了必要性。

3. 凋亡、坏死和纤维化:细胞坏死与凋亡在中ALI/ARDS炎症的发生,微血栓的形成以及生物化学改变中起到重要的影响作用。在发病早期就可检测到染色体固缩、胞质变少的形态学改变,因此肺泡上皮和内皮细胞凋亡增加引起屏障系统的完整性破坏,能加快疾病的发展与迁移。由于炎症因子介导的肺内多形核细胞以及巨噬细胞等的激活并聚集,且细胞凋亡延迟,并持续释放毒性因子,加重炎症反应^[9]。部分患者的ALI/ARDS可发展为肺纤维化,肺泡过度损伤激活机体增值修复系统的启动,大量肺间质细胞、成纤维细胞填充到损伤的肺泡间质中并伴有新生血管的生成,引起肺泡过度修复进而导致纤维化。据研究显示,由肺泡内容物中取出并培养的成纤维化细胞中前胶原蛋白I型、转录增长因子 β 1(TGF- β 1)、巨噬细胞引诱蛋白(MCP-1)和白细胞介素-8(IL-8)都有所增加,从而刺激纤维化过程并上调了增殖修复机制通道^[10]。

三、临床治疗方向

1. 临床发病机制:通常情况下,促发ALI/ARDS形成的诱导因素通常都伴有全身症状,比如严重的感染、肺外的创伤以及休克等。而且,大量临床研究和动物模型表明,肺部炎症的扩散与感染常是导致系统性感染和全身炎症综合征的主要原因,并且肺部细胞表达反应的异常也会导致循环系统中的细胞因子、炎症因子和血栓性介质形成的增加。因此,大多数患有

难治性ALI/ARDS的患者实际上是死于多器官衰竭或者脓毒症,而并非只是慢性进行性的呼吸衰竭。这就为探索介导肺部损伤反应和全身炎症综合征的细胞和分子机制,同时介导肺部和全身损伤的体液因素和血细胞参与的控制因素,介导阶段性损伤以防止全身各部分和末梢器官的扩散的反馈机制奠定了基础^[11]。

2. 治疗趋势

(1)临床支持治疗:呼吸支持治疗是临床上治疗ALI/ARDS的重要的支持治疗措施,目的在于纠正顽固性缺氧,拮抗肺水肿,改善肺泡上皮和内皮之间的气体交换等。但如何在维持气体交换的同时尽量避免造成的并发症,仍是困扰临床医生的问题。近年来提出的肺保护性通气(LPVS)、小潮气量通气等的推广降低了病死率,但之后的一系列机械通气技术(如俯卧位通气,高频振荡通气等)和呼吸支持手段[如吸入NO、体外膜肺氧合、高呼气末正压(PEEP)等]研究结果的临床应用,均未得到期望的疗效^[12]。依据病情严重程度进行诊断分级并分别采取针对性的综合治疗方案,是ALI/ARDS临床治疗和改善预后的未来发展方向。

(2)药物治疗:针对减轻肺和全身炎症损伤的药物干预也是一直研究的热点。但至今未有一种药物达到可喜的进展。临床上被热门研究的药物,如糖皮质激素、肺泡表面活性物质、前列腺素 E_1 、 β 肾上腺素受体、N-乙酰半胱氨酸等,却被证实无法改善疾病的预后。这可能与ALI/ARDS的发病机制的复杂性和病理生理改变的异质性有关系。因此,寻找具有多重治疗机制的药物是未来的研究方向。国内也正探索利用中西医结合调节炎症和免疫机制^[13]。据许多文献报道他汀类药物因其丰富的药理学活性有可能会成为药物治疗成功的突破口^[14,15]。

(3)干细胞的治疗趋势:近年来,随着对干细胞多向分化潜能研究的深入,发现干细胞对ALI/ARDS的肺泡上皮细胞和血管内皮细胞中,结构的重建及功能的恢复,起到愈来愈关键的作用。通过内源的、外源的肺干细胞甚至经过基因修饰的干细胞使组织再生,是一个很有前途的新的治疗方法。例如,利用药物或细胞因子刺激内源性的干细胞;骨髓间充质干细胞中趋化因子受体的过表达或者趋化因子对损伤细胞快速应激^[16],加快组织的修护再生;体外移植外源性的干细胞辅助组织器官的修复;甚至把干细胞作为基因的载体,研究基因治疗对损伤的修复作用。可以看出,ALI/ARDS的干细胞治疗具有广阔的前景。

(4)基因组学、蛋白质组学、遗传学和其他新的方法:①基因组学:现代细胞与分子生物学技术的发展,为 ALI/ARDS 疾病获得更多的信息提供了重要的机会。基因组学中的基因芯片技术能够测定出多个 DNA 和 RNA 序列,被广泛应用在生物学调查和危重症医学方面,并且激光捕获显微切割技术、实时聚合酶链反应和其他额外的分析技术给基因芯片的应用提供了更大的便利^[17,18]。为研究多个基因对疾病表型的影响以及表达的显著差异,基因模块级分析、嵌合微阵列的方法、基因本体论等项目技术被普遍应用研究中。现有众多研究者利用知识背景推测可能的候选基因,由疾病相关研究和多中心对照等证实此基因型对临床表现多样性的影响。随着研究的深入和基因组技术的创新,一些可靠的分子靶点被挖掘出来,期待临床治疗的新位点的开发;②蛋白质组学:蛋白质学能够潜在的识别在单个分离细胞和复杂组织所表达的蛋白,调节翻译后的修饰、蛋白质间的相互作用以及调节在定义表型和细胞功能上的重要特点^[19]。现代蛋白质学方法运用了同位素标记技术,能够从复杂的混合物中量化出目的蛋白,因此人们就在描述和定位蛋白质学技术上获得了大量的信息。另外,蛋白质学分析技术也可广泛地应用到临床样本数据的分析综合之中。许多情况下,这些高新技术需要新的试剂,新的数据库,和能够处理大量复杂数据的生物信息学工具;③遗传学:众所周知,遗传因素与环境的多样性的相互影响决定了生物生长发育的表型,也决定了人们对 ARDS/ALI 易感性的差异。在感染,外伤,和其他应激状态下,给予等价的病理刺激往往导致 ARDS/ALI 发生的程度不同,表明遗传因素影响疾病的发生、发展。在 ARDS/ALI 中的遗传变异是有踪迹可循的。基因多态性是和炎症标志物(INF- α 、表面活性物质蛋白、IL-6 等)、血管紧张素转换酶和病原体受体(CD-14, Toll 样受体)相联系的,似乎也影响着 ARDS/ALI 发生与预后。据证实,编码 Toll/IL-1 受体衔接蛋白(TIRAP, 也称 Mal)的基因即其 SNPs 与感染性疾病和自身免疫性疾病的易感性相关,与 ALI/ARDS 的发病易感性尚属首次报道^[20]。定位克隆也成功的被应用到复杂基因疾病的研究中。另外,基因敲除、基因转移和基因突变策略的产生,全基因组分析以及动物的可操作性决定了动物模型在心血管等复杂疾病的研究中的作用,这些方法也将在肺损伤中的遗传多样性研究中得到广泛的应用。

四、疾病研究的未来趋势

人们为深入探索 ARDS/ALI 发病机制以取得更

先进的治疗方法,在临床研究、基础实验、协作调查等方面仍不懈的努力。有以下可能研究趋势:高质量多中心对照研究如多种药物处理因素,多元治疗方法支持,以及未来多种共存疾病的研究等;基因组学和蛋白质组学数据的有力分析,包括基因序列数据库,组织和种类特异性微阵列,数据的网上存档等;为解决异质性问题,准确的定义疾病的表型机制,生物化学和生物学标志物和临床指数的联合研究;细菌和病毒对宿主应答反应的遗传学研究;肺泡上皮细胞和内皮细胞之间信号转导机制以及炎症和血栓在应答反应中相互作用的研究等。

近年来 ALI/ARDS 在临床和基础研究方面取得了较大进步,但尚有很多前沿研究还在初步阶段,笔者的努力是深入基础实验研究,探索出有力的前瞻性的治疗方案,能够应用到临床实践中,共同解决临床上面临的疾病疑难问题,为临床治疗提供最佳方案和疗效。

参考文献

- 1 Su CF, Kao SJ, Chen HI. Acute respiratory distress syndrome and lung injury: pathogenic mechanism and therapeutic implication[J]. *World J Crit Care Med*, 2012, 1(2):50-60
- 2 Chen HI. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: experimental and clinical investigations [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2011, 8(1):44-54
- 3 Bernard GR, Artigas A, Bigham KL, *et al*. The American - European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination [J]. *Respir Crit Care Med*, 1994, 49: 818-824
- 4 The ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, *et al*. Acute respiratory distress syndrome, the Berlin definition [J]. *JAMA*, 2012, 307(23):2526-33
- 5 Meng D, Zhu W, Shi HN, Lu L, *et al*. Toll-like receptor-4 in human and mouse colonic epithelium is developmentally regulated: a possible role in necrotizing enterocolitis [J]. *Pediatr Res*, 2015, 77(3):416-424
- 6 曹春水,殷勤,黄亮,等. 血管紧张素 II 对急性肺损伤大鼠肺水道蛋白 1 表达的影响 [J]. *中国危重病急救医学*, 2010, 22(7):426-429
- 7 Ben Y, Chen J, Zhu R, *et al*. Upregulation of AQP3 and AQP5 induced by dexamethasone and ambroxol in A549 cells [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2008, 161(2):111-118
- 8 邵兰,陈研生,邱海波,等. 酸敏感离子通道-3 在急性肺损伤大鼠肺组织中的表达 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2009, 18(5):466-470
- 9 Clarke EV, Weist BM, Walsh CM. Complement protein C1q bound to apoptotic cells suppresses human macrophage and dendritic cell-mediated Th17 and Th1 T cell subset proliferation [J]. *J Leukoc Biol*, 2015, 97(1):147-160
- 10 Quesnel C, Nardelli L, Piednoir P, *et al*. Alveolar fibroblasts in acute lung injury: biological behavior and clinical relevance [J]. *Eur Respir*, 2010, 35(6):1312-1321

(转第 158 页)

的参与,血浆中血管紧张素Ⅱ型受体与其对应的自身抗体结合发挥免疫反应,对于高血压的发生和发展都有一定的作用^[5]。同时肿瘤坏死因子和内皮素作为常见的炎性因子,它们的分泌与 AT₂R 抗体存在一定的相互作用,间接影响到了高血压疾病的发展,这些作用也会对某些器官像肾脏肝脏等造成严重的损害^[6]。

本研究结果显示,血液中肿瘤坏死因子和内皮素水平在正常血压组、高血压前期组、高血压组 3 组人群中差异有统计学意义($P < 0.05$)。AT₂R 抗体与对应的受体结合后,能够激动受体,产生相应的生理学效应。肿瘤坏死因子和内皮素水平参与机体的炎性反应,可以收缩血管,升高血压,引发血管的炎性反应或者修复损伤。随着组间血压的升高,AT₂R 抗体水平随分组组别逐渐升高,肿瘤坏死因子和内皮素水平却逐渐降低,说明 AT₂R 抗体可以降低有关炎性反应的发生,降低它们的升血压作用,从而有利于修复炎症与受损的血管,提高应对损伤与疾病的能力。相关性分析结果为血浆中抗 AT₂R 水平与收缩压、舒张压、平均动脉压水平均呈负相关,协方差校正样本因素后,这种相关性依然存在($P < 0.05$,图 3)。把收缩压、舒张压、平均动脉压水平作为因变量,抗 AT₂R 为自变量,建立对应的相关曲线。对抗 AT₂R 随收缩压、舒张压、平均动脉压变化的相关曲线,进行多元线性回归分析结果相关系数 $r^2 = 0.5870$ 、 0.8429 、 0.9884 。因此可以得出结论,抗 AT₂R 水平与收缩压、舒张压、平均动脉压水平均呈负相关,抗 AT₂R 水平与血压存在密切的关系。

高血压患者尿液排泄过程中出现尿清蛋白排泄时,这标志着此患者已经伴有肾脏损害^[7]。因此在高血压患者监测时,需要一些指标来检测肾脏的损害

严重程度,此时,尿清蛋白排泄率和微量清蛋白尿阳性率都是可以反映肾脏损害程度的重要指标^[8]。正常血压组、高血压前期组、高血压组 3 组人群相比,随着血压的升高,尿清蛋白排泄率和微量清蛋白尿阳性率也都逐渐的升高,差异有统计学意义,只是升高的范围还没有达到肾脏损害的严重程度。而在高血压前期 1 组、高血压前期 2 组两组间比较,高血压前期 2 组的血压值更高,因此尿清蛋白排泄率和微量清蛋白尿阳性率更高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。因此 AT₂R、UAER (mg/24h)、Malb (%) 可以用于判断高血压患者早期出现的肾脏损害及损害程度,显示出血压升高的早期对肾脏功能的影响,对协助医生的临床诊断、控制疾病发展具有参考价值。

参考文献

- 1 曾庆俊. 血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂在抗高血压治疗中的临床应用[J]. 中国医刊, 2013, 48(1): 22-25
 - 2 邢丹, 张励才. 血管紧张素Ⅱ及其受体在疼痛中的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2015, 44(2): 158-159
 - 3 何秉贤. 体位性低血压诊治的现代概念[J]. 中华高血压杂志, 2008, 16(2): 101-102
 - 4 张双元. 尿清蛋白排泄率血清胱抑素 C 同型半胱氨酸对早期糖尿病肾病诊断价值的比较[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(18): 2552-2553
 - 5 李云, 杨鹏, 吴寿岭, 等. 服用不同抗高血压药物后肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性变化与血糖水平的关系[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(1): 58-60
 - 6 郝建兵, 郝丽荣, 孔德阳, 等. 醛固酮对高糖状态下肾小球系膜细胞血管紧张素Ⅱ受体基因表达的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 2009, 25(8): 31-32
 - 7 屠叶平, 施辉. 脂联素和胱抑素 C 在糖尿病肾病早期诊断中的临床意义[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(20): 2191-2193
 - 8 刘敏, 娄占本, 古丽鲜·热依木, 等. 尿清蛋白排泄率与血浆同型半胱氨酸在糖尿病肾病诊疗中的价值[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(3): 158-159 (收稿日期: 2015-04-11)
(修回日期: 2015-06-26)
- (接第 183 页)
- 11 Spragg RG, Bernard GR, Checkley W, *et al.* Beyond mortality: future clinical research in acute lung injury[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181(10): 1121-1127
 - 12 董亮, 邱海波. 急性肺损伤的治疗进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(3): 235-238
 - 13 魏凯峰. 急性肺损伤中西医发病机制及中医治疗研究[C]. 第九次全国中医药防治感染病学术交流大会论文集, 2009: 125-132
 - 14 Belli S, Basaran O, Ozdemir BH, *et al.* Protective role of simvastatin on lung damage caused by bum and cotton smoke inhalation in rats[J]. Surg Res, 2011, 167(2): 283-290
 - 15 Takano K, Yamamoto S, Tomita K, *et al.* Successful treatment of acute lung injury with pitavastatin in septic mice: potential role of glucocorticoid receptor expression in alveolar macrophages[J]. Pharmacol Exp Ther, 2011, 336(2): 381-390
 - 16 Yang JX, Zhang N, Wang HW, Gao P, *et al.* CXCR4 overexpression in mesenchymal stem cells facilitates treatment of acute lung injury in rats[J]. J Biol Chem, 2015, 290(4): 1994-2006
 - 17 Karatzas PS, Mantzaris GJ, Safioleas M. DNA methylation profile of genes involved in inflammation and autoimmunity in inflammatory bowel disease[J]. Medicine; Baltimore, 2014, 93(28): e309
 - 18 Pirrung MC, Southern EM. The genesis of microarrays[J]. Biochem Mol Biol Educ, 2014, 42: 106-113
 - 19 Kumar A, Baycin-Hizal D, Shiloach J, *et al.* Coupling enrichment and proteomics methods for understanding and treating disease[J]. Proteomics Clin Appl, 2015, 9(1-2): 33-47
 - 20 Song ZJ, Tong CY, Sun Z, *et al.* Genetic variants in the TIRAP gene are associated with increased risk of sepsis associated acute lung injury[J]. BMC Medical Genetics, 2010, 70, 34(3): 245-250
(收稿日期: 2014-12-21)
(修回日期: 2015-01-09)