维普资讯 http://www.cqvip.com

综 述 文章编号:0253-3626(2007)08-0891-03

失血性休克后急性肺损伤的研究状况

朱贤林,但 伶

(重庆医科大学附属第二医院麻醉科,重庆 400010)

【中国图书分类法分类号】R563 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-01-29

失血性休克后,出现的急性、进行性呼吸困难和顽固性低氧血症称为急性肺损伤(Acute lung injury,ALI),可进一步恶化成为急性呼吸窘迫综合征 (Acute respiratory distresssyndrome,ARDS)。近来研究普遍表明,严重创伤失血性休克后,肠道缺血引起胃肠道粘膜屏障受损,细菌及内毒素移位到血液中,导致肠源性菌血症和内毒素血症,是诱发急性肺损伤或急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的重要因素[1]。随着人们对 ALI / ARDS 发病机制深入了解, 国内外学者普遍认为多形核白细胞(PMNs)在 ALI 及 ARDS 的病理过程中起重要作用[2]。PMNs 过度活化,肺内炎症反应失控,加上肺缺血-再灌注损伤以及细胞调亡是构成创伤失血性休克后 ALI/ARDS 的主要机制。肿瘤坏死因子-α(TNF-α),白细胞介素 (IL-1、IL-6、IL-8), 血小板激活因子 (PAF), 补体成分(C5a);粘附分子(CD11b/CD18、VCAM-1、ICAM-1)以及氧自由基(OFR)和花生四烯酸代谢产物(TLB4、PGI2)等炎症介质的过度表达,而抗炎介质(如 IL-4、IL-10)相对表达不足,导致炎症 / 抗炎失衡。核转录因子-κB(NF-κB)在炎症反应中起着核心作用[1-5]。NF-κB 的过度激活可引起上述炎症介质大量合成、释放,导致炎症瀑布效应,加快 ALI 及 ARDS 的进程[6]。

1 肺内炎症反应失控

1.1 促炎症细胞因子大量释放

在细菌和内毒素(LPS)的刺激下,激活的血小板、单核-巨噬细胞等肺内免疫细胞释放大量的促炎症细胞因子(TNF-α,IL-1,IL-6、IL-8,PAF,IFN-γ 等)。其中 TNF-α 是炎症网络中具有关键作用的细胞因子, 被认为是全身炎症反应的始动介质,可直接导致内皮细胞功能减退,增加血管通透性,降低循环阻力,并诱导 IL-1,IL-6、IL-8 等细胞因子及粘附分子的瀑布样释放, 构成炎性损伤的级联放大效应[7,8]。IL-8 是一种中性粒细胞趋化因子,可通过特异的 G 蛋白偶联受体对靶细胞产生生物效应,诱导 PMNs 粘附于内皮细胞和内皮下基质, 促进 PMNs 表面受体包括 CD11b / CD18 的表达, 并激活 PMNs 使其产生呼吸爆发和脱颗粒现象。IL-8 几乎参与 PMNs 所致 ALI 的所有环节[9]。

1.2 白细胞和血管内皮细胞表面粘附分子表达增高

促炎症细胞因子在激活白细胞和内皮细胞等效应细胞释放氧自由基和蛋白酶的同时,刺激白细胞和血管内皮细胞表面粘附分子表达增高。粘附分子是一类介导细胞与细胞间、细胞与细胞外基质间粘附的膜表面糖蛋白,包括选择素家族、整合素家庭、免疫球蛋白超家族等。

1.3 白细胞与血管内皮细胞粘附

聚集到炎症局部的白细胞,在粘附分子作用下,附着在血管内皮细胞上。白细胞(主要是 PMNs)与血管内皮细胞的粘附可分为两个步骤:即选择素介导的可逆性初次粘附和白细胞整合素介导的二次粘附(牢固粘附)。目前已了解的选择素主要有 L-选择素、P-选择素和 E-选择素。PMNs 表面存在 L-选择素,可与炎症部位内皮细胞表面配体相结合,活化的内皮细胞表面存在 P-选择素和 E-选择素,可与 PMNs 表面的受体结合,介导 PMNs 与内皮细胞的粘附[10]。整合素家族的粘附分子是由 α 和 β 亚基以非共价键结合形成的异二聚体。可分为 CD11a / CD18、CD11b / CD18 和 CD11c / CD18 三个亚类,参与二次粘附的整合素主要是 PMNs 表面的粘附分子 CD11b / CD18[11]。免疫球蛋白超家族包括细胞间粘附分子 (ICAM-1,ICAM-2,ICAM-3) 和血管细胞粘附分子 (VCAM-1) 等, 其中大部分为整合素的配体,ICAM-1 是 CD11b / CD18 的重要配体,CD11b / CD18 与内皮细胞表面同样上调的 ICAM-1 相互作用,使白细胞与血管内皮细胞发生牢固粘附。

1.4 白细胞的激活及其损伤作用

在 IL-8、PAF、C5a 等趋化因子的趋化下, 大量的白细胞和血浆蛋白穿过内皮进入肺间质与肺泡腔。其中,中性粒细胞(PMNs)占主体[4]。受 IL-8 激活 的 PMNs 可释放出大量氧自由基和花生四烯酸代谢产物 (如前列腺素、LTB4、TXA2 等)直接损伤肺血管内皮细胞,导致血管通透性增加和肺水肿。PMNs 游走出血管外到周围组织中通过释放弹性蛋白酶和组织蛋白酶等降解肺泡表面活性物质, 导致肺泡萎陷,肺顺应性降低, 肺泡通气 / 血流比例失调和弥散功能障碍,进

作者介绍: 朱贤林(1978-),男,硕士,住院医师,
主要研究方向:麻醉与体外循环。

维普资讯 http://www.cqvip.com

而引起进行性动脉氧分压下降和呼吸困难，即出现 ALI，甚至发生 ARDS。另外，PMNs 与内皮细胞发生粘附时，可导致微血管嵌塞，血流变慢，而血流中的 PMNs 在血流缓慢时更易于与内皮细胞粘附，形成恶性循环[7]。研究证实应用中性粒细胞粘附阻滞剂可明显降低肺血管阻力，减少白细胞、血小板在肺内聚集，虽然肺毛细血管通透性的改变仍持续存在，但明显减轻[12,13]。

2 肺缺血-再灌注损伤

失血性休克后，由于交感神经兴奋，肾素－血管紧张素系统和内皮细胞、白细胞以及血小板激活所产生的儿茶酚胺、血管紧张素、内皮素、白三烯、血栓素(TXA2)等，均有强烈的血管收缩作用[14]，加上凝血－纤溶系统的激活以及缓激肽的生成，致使肺血管强烈收缩、血流量急剧减少，毛细血管通透性改变，从而导致肺组织遭受缺血－再灌注损伤。自由基生成增多和细胞内钙超载，两者互为因果，是缺血－再灌注损伤的主要机制，并参与多器官功能衰竭的发生。

2.1 自由基生成增多

生物体内的自由基包括活性氧、氧自由基(OFR)与活性氮。氧自由基包括超氧阴离子(O_2^-)、羟自由基(OH^-)和过氧化氢(H_2O_2)。正常情况下，细胞在代谢过程中，仅产生少量氧自由基，同时还产生内源性抗氧化物，包括超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)、维生素 C 等。这些内源性抗氧化物能及时清除氧自由基，保护细胞免受损伤，维持一种动态平衡。创伤失血性休克后可通过黄嘌呤氧化酶形成增多，中性粒细胞呼吸爆发，儿茶酚胺自氧化增强等机制产生大量的氧自由基[14]。氧自由基化学性质活泼，氧化作用很强，一旦形成即能迅速攻击组成生物膜的脂类、糖、蛋白质(酶)及细胞内的核酸，使其遭受损伤。另外氧自由基可激活核因子(NF-κB)，导致促炎反应基因表达增强，诱导炎症介质产生[15]。关于 NO 在缺血－再灌注损伤中所扮演的角色，一直存在争议。许多学者认为缺血初释放的内源性 NO 对机体是起保护作用，也有学者认为肺缺血－再灌注损伤后由诱导型一氧化氮合酶(iNOS)催化产生的大量 NO 可与 O_2 结合生成过氧化亚硝酸盐，氧化蛋白质的巯基，使多种酶失活；NO 本身也是一种自由基，可造成膜脂质过氧化，并且 NO 和 O_2^- 反应生成毒性更强的 OH^- 和 NO_2^- 自由基，引起广泛的脂质过氧化及蛋白质酪氨酸硝基化反应，诱导 DNA 损伤，并可使呼吸链中重要酶的铁硫中心失活，使线粒体电子传递受阻，干扰细胞能量代谢；此外，NO 还作用于细胞凋亡信号通路诱导细胞凋亡，加重休克肺的损伤[16]。

2.2 Ca^{2+}超载

钙离子内流主要发生在休克后的再灌注期。目前认为钙超载的原因与 Na^+/Ca^{2+} 交换系统的激活、氧自由基对膜损伤后的 Ca^{2+} 漏流以及 ATP 的耗竭，钙泵活动的减弱等有密切关系。钙超载主要使线粒体功能受损，抑制 ATP 的合成，同时，细胞内钙超载激活钙依赖性磷脂酶、蛋白激酶和内切酶，促进膜磷脂分解，自由基的大量生成，使 DNA 裂解，诱导细胞凋亡[16]。

3 细胞凋亡

越来越多的研究发现凋亡与 ALI/ARDS 的病理和消退有关。细胞凋亡是基因介导的细胞程序性死亡，主要为凋亡性核酸内切酶介导的 DNA 降解，不诱发炎症反应。目前认为发生凋亡的机制主要有营养理论学说、基因学说，以及与钙超载、自由基、NO 和兴奋性氨基酸毒性作用有关[17]。内源性 TNF-α 是诱导细胞凋亡最重要的细胞因子之一[18]。靶细胞和免疫细胞的凋亡异常与 ALI/ARDS 关系密切，血管内皮细胞和肺泡上皮细胞过度调亡直接导致血管通透性增加，肺泡表面活性物质合成减少，肺泡闭陷而形成肺水肿。Fas/Fas 配体系统是介导肺泡上皮细胞凋亡的主要信号通路之一。中性粒细胞凋亡及凋亡的中性粒细胞清除率在炎症反应中扮演了重要角色，抑制中性粒细胞凋亡和抑制凋亡的中性粒细胞清除会明显延长肺部炎症反应。在人和动物的研究中发现，中性粒细胞凋亡在 ALI/ARDS 的早期是被抑制的，随着炎症的消退，中性粒细胞的生存时间恢复到正常。TNF-α、IL-6、IL-8、粒细胞集落刺激因子(G-CSE)和粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等均可导致中性粒细胞凋亡延迟。生理条件下，肺泡巨噬细胞(AM)是肺部防御病原微生物和肺损伤的第一道防线，由 LPS 和 TNF-α 诱发的肺泡巨噬细胞凋亡率的增加，则严重影响其功能的发挥，使之对调亡的 PMNs 及组织细胞的吞噬处理能力下降，致使这些细胞继发坏死、细胞内容物及毒性产物外泄，进一步加重肺损伤[19,20]。此外，细胞凋亡也可以被看作是机体对于较严重损伤的一个适应性机制，受损器官细胞凋亡的增高是该器官清除已损伤的细胞而避免发生更严重的细胞坏死。从这个观点来看，凋亡性细胞死亡在特定的环境下对机体是有利的[21]。

值得强调的是，输血作为失血性休克后的治疗措施之一，本身也可引起 ALI 即输血相关的急性肺损伤(TRALI)[22]。近期关于细胞激活的信号途径、细胞凋亡、Toll 样受体(TLRs)、蛋白激酶 C、G 蛋白和核因子 -kB 已成为研究热点。总之，失血性休克后 ALI 的发病是许多因素密切联系、相互影响、综合作用的复杂病理生理过程，虽然目前在认识其发病机制和治疗措施方面已经取得了巨大进步，然而，仍有许多细节不明晰，故需进一步探索和研究，这对于 ALI 的早期诊断和治疗都具有非常深远的意义。

(通讯地址：重庆市，重庆医科大学附属第二医院麻醉科；邮编：400010；电话：13883554361；E-mail：zhuxianlin8@sohu.com)

维普资讯 http://www.cqvip.com

参 考 文 献

[1] Burck R. Challenges of treating on the basis of knowledge:The ARDS Network trials and the ensuing controversy[J]. Crit Care Med, 2004;32(3):904-905.

[2] Goodman RB,Pugin J,Lee JS,et al. Cytokine-mediated inflammation in acute lung injury[J]. Cytokine Growth Factor Rev,2003;14(6):523-535.

[3] Tzouvelekis A,Pneumatikos I,Bouros D. Serum biomarkers in acute respiratory distress syndrome an ailing prognosticator[J]. Respir Res,2005;6(1):62.

[4] Puneet P,Moochhala S,Bhatia M. Chemokines in acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2005;288(1):L3-15.

[5] Souza AL Jr,Poggetti RS,Fontes B,et al. Gut ischemia/reperfusion activates lung macrophages for tumor necrosis factor and hydrogen peroxide production[J]. J Trauma,2000;49(2):232-236.

[6] Abraham E,Carmody A,Shenkar R,et al. Neutrophils as early immunologic effectors in hemorrhage- or endotoxemia-induced acute lung injury[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2000;279(6):L1137-1145.

[7] Borjesson A,Norlin A,Wang X,et al. TNF-alpha stimulates alveolar liquid clearance during intestinal ischemia-reperfusion in rats[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2000;278(1):L3-12.

[8] Al-Mehdi AB, Fisher AB. Invited editorial on "tumor necrosis factor-alpha in ischemia and reperfusion injury in rat lungs"[J]. J Appl Physiol,1998;85(6):2003-2004.

[9] 王晓杨. 肺缺血再灌注损伤中细胞因子的作用[J]. 医学理论与实践,2005;18(3):251-253.

[10] Adams DH,Nash GB. Disturbance of leucocyte circulation and adhesion to the endothelium as factors in circulatory pathology [J]. Br J Anaesth,1996;77(1):17-31.

[11] Ghielli M, Verstrepen WA, Nouwen EJ. Inflammatory cells in renal regeneration[J]. De Broe MERen Fail,1996;18(3):355-375.

[12] Boldt J,Kumle B,Papsdorf M,et al. Are circulating adhesion molecules specifically changed in cardiac surgical patients [J]? Ann Thorac Surg,1998;65(3):608-614.

[13] De Greef KE,Ysebaert DK,Ghielli M,et al. Neutrophils and acute ischemia-reperfusion injury[J]. J Nephrol,1998;11(3):110-122.

[14] 陈主初,主编.病理生理学[M]. 第 1 版,北京:人民卫生出版社,2005.190-206.

[15] Chow CW,Herrera Abreu MT,Suzuki T,et al. Oxidative stress and acute lung injury [J]. Am J Respir Cell Mol Biol,2003;29(4):427-433.

[16] 吴 青,陶宏凯,周祖玉,等.心肌缺血再灌注损伤时钙离子\氧自由基及一氧化氮变化的意义 [J]. 中华实用中西医杂志,2004;4(17):11,1629-1631.

[17] Jacobson MD. Reactive oxygen species and programmed cell death[J]. Trends Biochem Sci, 1996;21(3):83-86.

[18] uOsawa Y,Nagaki M,Banno Y,et al.tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 produc tion via NF-kappaB and phosphatidylinositol 3- kinase/Akt pathways inhibits cell apoptosis in human hepatocytes[J]. Infect Immun,2002;70(11):6294-6301.

[19] Matute-Bello G,Martin TR. Science review: apoptosis in acute lung injury[J]. Crit Care, 2003;7(5):355-358. Epub 2003 Apr 4.

[20] Lu Q,Harrington EO,ounds S. Apoptosis and lung injury[J]. Keio J Med, 2005;54(4):184-189.

[21] Scarabelli TM,Gottlieb RA. Functional and clinical repercussions of myocyte apoptosis in the multifaceted damage by ischemia/reperfusion injury:old and new concepts after 10 years of contributions[J]. Cell Death Differ,2004;11(2):S144-152.

[22] Curtis BR,McFarland JG. Mechanisms of transfusion-related acute lung injury(TRALI):anti-leukocyte antibodies[J]. Crit Care Med, 2006;34(5):S118-123.

(上接第 890 页)

[16] Baptista T,Alastye T. Effects of the antipsychotic drug sulpiride on reproductive hormones in healthy men: relationship with body weight regulation[J]. Pharmcopschiatry,1997;30:250-255.

[17] Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs [J]. Acta Psychiatr Scand,1999;100:3-16.

[18] Ruano G,Goethe JW. Physiogenomic comparison of weight profiles of olanzapine- and risperidone-treated patients[J]. Mol Psychiatry,2007;1:[Epub ahead of print] .

[19] Birkevedt GS,Thom E. Combination of diet,exercise and intermittent treatment of cimetidine on body weight and maintenance on weight loss[J]. Med Sci Monie,2000;6:699-703.

[20] 刘 燕,李华芳,王慧芳,等. 氯氮平、利培酮对精神分裂症病例血糖-胰岛素稳态的影响及相关因素分析[J].上海精神医学,2003;15(5):257-259.

[21] Greenpan FS,Gardner DG. 基础与临床内分泌学[M]. 第 1 版,北京:人民卫生出版社,2001.745-761.

[22] 刘新明,主编. 实用内分泌学[M]. 北京:人民军医出版社,2004.1593-1598.

[23] Werneke U,Taylar D. Options for pharmacological management of obesity in patients treated with atypical antipsychotics[J]. International Clinical Psychopharmacology,2002;17:145-160.

[24] Marius K,Cerstin Nickel. Influence of Topiramate on olanzapine-Related Adiposity in women[J]. Clinical Psychopharmacology,2005;25:211-217.