DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.12.040

文章编号:1000-5404(2003)12-1113-03

综述

炎性细胞因子细胞粘附分子与继发性急性肺损伤

Inflammatory cytokines, cell adhesion molecules and secondary acute lung injury

朱 刚 综述,王宪荣 审校 (第三军医大学附属西南医院神经外科,重庆 400038)

严重创(烧)伤、感染、中毒常引起急性肺损伤(Acute lung injury, ALI),近年认为ALI的实质是一个炎症反应和毛细血管通透性增加综合征[1]。其中由炎性细胞因子(Inflammatory cytokines, ICKs)和细胞粘附分子(Cell adhesion molecules, CAMs)介导的炎性损伤机制在ALI病理生理过程中的作用越来越受到重视。现就有关病理生理机制综述如下。

1 ICKs及CAMs的来源

ICKs是由各种免疫细胞和组织细胞分泌且具有调节炎性细胞功能及行为,影响炎症反应及转归的细胞活性物质。根据其对炎症反应的不同影响可分为前炎因子和抗炎因子两类[2]。前炎性因子,主要包括IL-1、IL-6、IL-8及TNF等,它们是机体正常防御系统的组成成分,具有促进炎症反应的作用,当各种原因引起这些ICKs产生过多时即可导致组织器官的损伤。研究发现ICKs持续升高是严重感染的标志;TNF-α、IL-1β体内注射可诱发严重感染的表现,预先注射这些炎性因子的特异性抗体可预防出现严重感染的表现。抗炎因子主要包括IL-10和IL-1ra,具有抑制炎症反应的作用。

CAMs是细胞膜表面的一类大分子糖蛋白,通过介导细胞与细胞间、细胞与细胞外基质的相互连接参与机体炎症及免疫反应。近年来CAMs介导的炎性损伤在继发性肺损伤病理过程中的作用越来越受到重视。在多种病理生理情况下,细胞大量表达分泌ICKs通过使CAMs的表达上调,进而引发一系列瀑布性炎症反应过程是ALI发生发展的重要原因之一[3]。参与肺损伤病理生理过程的ICKs和CAMs主要来源:①炎性细胞,如巨噬细胞、单核细胞,中性粒细胞和内皮细胞以及肺外一些组织细胞,如血管内皮细胞,胶质细胞、神经元、肝库普弗细胞等有多种CAMs表达分泌。②肺组织细胞,如肺血管内皮细胞、气道上皮细胞、支气管上皮细胞、肺泡Ⅰ型上皮细胞、肺间质细胞和侵入滞留于肺内的炎性细胞等有CAMs的分布。在继发性ALI的发生发展过程中,肺外ICKs在直接引起肺损伤的同时又刺激各种肺组织细胞表达释放肺源性ICKs和CAMs。而肺源性ICKs和CAMs通过激活、趋化炎性细胞,并使其侵入、滞留于肺组织,导致组织损伤[4]。

2 ICKs和CAMs增加的原因

感染是引起ICKs和CAMs增加的重要原因。败血症休克时动物血浆、肺、肝及脾等器官组织中TNF-α、IL-1、IL-6等前炎性因子显著升高,且水平与血压明显相关。小鼠腹腔注射细菌内毒素(LPS)后血循环中TNF、IL-1β和IL-6水平显著升高[5]。创伤也是影响ICKs及CAMs变化的重要因素。创伤程度积分(Injury severity score, ISS)小于或等于25分的轻、中度损伤IL-1β、IL-6、IL-8及NTF-α增加不显著;当ISS大于25时则上述ICKs明显增加并持续5 d以上。ICKs的增加程度与伤情及预后关系密切。烧伤后1~6 d,血浆NTF-α和IL-1β水平升高;分别是健康对照者的3.5倍和2.5倍;其中生存病人血浆IL-6水平在伤后1~3 d达高峰,以后逐渐下降;而死亡病人的血浆IL-6水平呈持续升高直至死亡。烧伤后7周NTF-α、IL-1β、IL-6的变化观察显示NTF-α与时间无明显关系;而IL-1β、IL-6的变化与时间呈负相关[6]。抗炎因子变化的研究表明,外伤病人的血浆可溶性TNF受体和IL-1受体拮抗剂显著高于健康对照者;且严重外伤病人(ISS≥16)的血浆sTNFRs和IL-1ra明显高于轻度外伤者(ISS≤16);死亡者与存活者相比血浆sTNFRs和IL-1ra显著增高[7]。因此,外伤后机体炎性因子与抗炎症因子的平衡可能是判断伤员伤情转归及预后好坏的指标。

3 ICKs、CAMs在ALI发生机制中的作用

近年来有学者认为ALI是由于各种原因引起的全身炎症反应综合征在肺部的表现,而成人呼吸窘迫综合征(Acute respiratory distriess syndrome, ARDS)只是ALI严重阶段,ARDS并非只见于成人,目前多数学者主张称其为急性呼吸窘迫综合征(Acute respiratory distress syndrome, ARDS)。ARDS病因繁多,发病机制还不清楚,最常见的病因是多发性创伤和脓毒血症。多发性创伤时ARDS的发生率为5%~8%[8];而脓毒血症时有25%~42%的病人发生ARDS[9]。检测显示ISS大于25分的病人伤后血浆IL-1,IL-6,IL-8及NTF-α水平显著升高;在发展为ARDS的病人中ICKs的升高程度更大,持续时间更长。在ARDS病人及ARDS高危病人支气管肺泡灌洗液中,IL-1β、白蛋白含量和PMN计数明显高于正常对照者。大鼠20%TBSA Ⅱ度烧伤引起血浆及肝、肺IL-1β升高,至伤后2.5 h肺NTF-α值大约是假烧伤组大鼠的5倍。严重创伤后IL-6,IL-1,IL-8的快速、大量分泌与ALI和多器官功能异常的发生发展有关[10]。失血后肺MC,MP中IL-1,IL-6,IL-10及IFN-γ mRNA表达增加;但外周同类细胞上述ICKs的基因表达不增加。失血3 d肺PMN,MC数目增加并伴有肺水肿、肺泡出血和肺纤维增生。结果提示外伤失血引起的前炎细胞因子增加在ALI的发生发展过程中起重要作用[11]。

在严重胰腺炎伴发ALI时,病人血浆和淋巴液中的IL-1、

作者简介:朱 刚(1960—),男,四川省崇州市人,博士,副主任医师,副教授,主要从事脑血管疾病的介入治疗和显微外科治疗方面的研究,发表论文22篇。电话:(023)68754153

收稿日期:2003-02-20;修回日期:2003-04-16

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

TNFα、IL-6、PMN 酶，如肺髓过氧化物酶（MPO）和胰酶显著升高；ICKs 和胰酶的浓度与 ALI 程度显著相关。大鼠气管内给予 IL-1 可增加肺灌洗液中 ICKs 诱导的 PMN 化学趋化剂浓度、MPO 活性、PMN 数目和肺白蛋白的漏出量。灌洗液中 PMN 的数目与 CINC 的浓度显著相关；CINC 的特异性抗体明显抑制上述指标的增高。研究表现合并 ARDS 的病人，其肺泡腔灌洗液中前炎性因子和抗炎性因子明显升高；有作者发现，在 ARDS 早期，抗炎性因子不足是病程恶化和加重组织损伤的重要原因；IL-10 和 IL-1ra 与存活率关系密切；抗炎性因子浓度过低是死亡率增高的原因之一[12]。促进抗炎性因子的表达分泌可能是治疗 ARDS 和其他炎症疾病的有益途径。

研究结果还表明 CAMs 与肺损伤发生密切相关。ALI 时常伴有 ICAM-1，VCAM-1，P-Selectin 等 CAMs 水平升高。大鼠体表总面积 25％～30％ Ⅱ度烧伤 4 h 引起烧伤局部和肺等远隔组织器官的毛细血管损伤；这种损伤与 PMN 在损伤组织聚集有关；ICAM-1，VLA-4 及 P-Selectin 和 E-Selectin 的特异性抗体明显减轻肺等组织器官的继发性炎性损伤[13]。内毒素滴注引起肺内 ICAM-1 mRNA 表达增加和 PMN 聚集，静脉注射针对 ICAM-1mRNA 反义寡聚核苷酸可明显抑制内毒素引起的肺内 ICAM-1 mRNA 表达和 PMN 聚集。研究还发现血浆可溶性 ICAM-1 不仅促进 PMN 在肺内聚集，而且可刺激 PMN 释放弹性蛋白酶和其他水解酶，加重组织损伤[14]。上述结果提示 CAMs 是继发性 ALI 发生发展过程中的重要介质。ICKs、CAMs 参与 ALI 发生发展过程调节的机制尚不完全清楚；较为一致的观点认为与它们促进炎症细胞，尤其是 PMN 在肺内聚集有关。

PMN 离开血流进入呼吸道是肺炎症过程的重要特征，研究发现死于 ARDS 的病人的肺微血管内有大量 PMN 截留；ARDS 患者的支气管肺泡灌洗液含有大量的 PMN。ARDS 病人经治疗后灌洗液中 PMN 的减少是治疗有效和预后较好的指标。损伤前 PMN 耗竭明显减轻肺损伤程度。目前认为 PMN 在肺内聚集是 ALI 的重要原因之一。人和动物模型的实验结果显示，脓毒血症发生后，放射性同位素标记的 PMN 迅速在肺中被截留[15]。研究发现气管内给予重组 IL-1 及富含 IL-1 的肉芽组织匀浆可明显增加支气管肺泡灌洗液中 PMN 的数量；用 IL-1β 基因转染人黑色素瘤细胞，明显增加瘤细胞在肺内的滞留；IL-1ra 可显著减少 IL-1 气管内滴入引起的灌洗液 PMN 增加、减轻血浆白蛋白在肺内的漏出和肺水肿形成[16]。IL-6，IL-8 是强力的 PMN 趋化因子，多发性创伤、严重感染及 IL-1，TNF，LPS 注射等可引起 IL-6，IL-8 在肺内增加；IL-6，IL-8 特异性抗体抑制 PMN 在肺内聚集，减轻肺水肿和肺损伤。在前 ICKs 的作用下肺毛细血管网络内皮细胞大量分泌 CAMs，导致内皮细胞粘附性增加是 PMN 等炎性细胞在肺内聚集的又一重要原因。研究显示 ICAM-1，VCAM-1，P-selectin 等 CAMs 的特异性抗体，以及 ICAM-1 mRNA 反义寡聚核苷酸明显抑制内毒素诱导 PMN 在肺内聚集和肺损伤[17]。

人肺大约有 277×10^9 个平均直径为 5 μm 的毛细血管节段，PMN 直径大于该直径，其必须变形后才能通过该毛细血管网络系统。当循环 ICKs 水平升高时肺毛细血管网络的内皮细胞被激活，其 ICKs 及 CAMs 表达分泌增加，导致毛细血管网络粘附性增强；同时 ICKs 激活 PMN，使细胞变形能力减弱。因此，ICKs 及 CAMs 表达分泌增加过多时 PMN 易于在肺内截留，并导致肺遭受炎性损伤，可能包括如下损伤机制：①机械性堵塞毛细血管导致肺缺血缺氧加重；②释放多种活性物质引起组织损伤；③通过释放前炎因子进一步“放大”炎症反应。

自由基在 ALI 的病理生理过程中也有重要作用，既往研究认为肺内自由基主要来源于肺内炎性细胞，如 PMN、巨噬细胞和单和细胞等。这些炎性细胞受 ICKs 刺激时可大量释放各种自由基。研究发现氧自由基在 IL-1 导致 ALI 过程起重要作用。气管内滴入 IL-1 后 4 h 肺支气管肺泡灌洗液中 PMN 数目及超氧阴离子含量显著增加并与肺损伤程度明显相关[18]。实验显示 PMN 加热 48 ℃ 10 min 抑制超氧阴离子（O_2^-）产生而不影响粘附和趋化蛋白的产生。气管内给予 IL-1β 后用加热处理的 PMN 灌注离体大鼠肺并不引起急性水肿性肺损伤。ARDS 患者每天给予自由基清除剂 N-乙烯-左旋-半胱氨酸 190 mg 可增加 PMN 谷胱苷肽的含量，减少自由基的产生、肺白蛋白漏出和肺损伤。反应性氧内调节剂是一种 $^-$OH 自由基的清除剂，可明显抑制炎性细胞 IL-8 表达分泌，减少 PMN 在肺内的聚集，减轻肺损伤[19]。以上实验结果提示肺内炎性细胞释放自由基在 ALI 觉得发生发展中具有重要作用；ICKs 通过促进炎性细胞释放自由基加重肺损伤；而自由基通过增加炎性因子的产生又进一步放大了炎症反应和加重组织损伤。

ICKs 与炎性细胞凋亡调节：炎性细胞凋亡是机体调节炎性反应，避免过度组织损伤的重要机制之一。有人发现 ARDS 恢复期病人的支气管肺泡灌洗液可以诱导培养的肺动脉内皮细胞和肺纤维母细胞的凋亡；而 ALI 急性期病人和正常人的支气管肺泡灌洗液无此作用。ICKs，如 IL-1 和 IL-1 转化酶及 ICAM-1，VCAM-1 等 CAMs 有抑制淋巴细胞等炎性细胞凋亡的作用。而 NTF-α、IL-4 则有促进炎性细胞凋亡的作用[20]。目前，有关 ICKs 及 CAMs 通过促进和抑制炎性细胞凋亡，调节组织炎性反应机制对 ALI 病理生理过程影响的研究较少。有关工作的深入研究有助于人们认识炎症的本质和炎症及炎症相关疾病的治疗。

4 趋势与展望

继发性 ALI 是各种原因引起的肺炎性反应的结果；是全身炎性反应的组成成分，在 ALI 的病理生理过程中 PMN 起着关键作用。严重创伤、感染、毒性物质等引起的 ICKs 和 CAMs 通过调节炎性细胞，尤其是 PMN 在肺内的侵入、聚集可能是 ALI 发病的重要原因之一。抑制全身及肺内前炎性因子及 CAMs 产生和促进抗炎因子的释放及炎性细胞的凋亡是平衡机体炎性反应、减轻或防止 ALI 的重要途径。最近应用 IL-1α、IL-6、IL-8 及 NTF-α 等 ICKs 和 ICAM-1、VCAM-1、P-selectin 等 CAMs 的特异性抗体，以及 ICAM-1 mRNA 反义寡聚核苷酸治疗 ALI 的实验研究已显示出良好前景。

关键词：炎性细胞因子；粘附分子；肺损伤
中图法分类号：R392.11；R563.02 文献标识码：A

参考文献：

[1] Fein A M, Calalang-Colucci M G. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in sepsis and septic shock[J]. Crit Care Clin, 2000, 16

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

(2): 289—317.

[2] Riffo-Vasquez Y, Spina D. Role of cytokines and chemokines in bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation[J]. Pharmacol Ther, 2002, 94(3): 185—211.

[3] Yokomura I, Iwasaki Y, Nagata K, *et al*. Role of intercellular adhesion molecule 1 in acute lung injury induced by candidemia[J]. Exp Lung Res, 2001, 27(5): 417—431.

[4] Rizzo M, SivaSai K S, Smith M A, *et al*. Increased expression of inflammatory cytokines and adhesion molecules by alveolar macrophages of human lung allograft recipients with acute rejection: decline with resolution of rejection[J]. J Heart Lung Transplant, 2000, 19(9): 858—865.

[5] Lappas M, Permezel M, Georgiou H M, *et al*. Nuclear factor kappa B regulation of proinflammatory cytokines in human gestational tissues *in vitro*[J]. Biol Reprod, 2002, 67(2): 668—673.

[6] Dehne M G, Sablotzki A, Hoffmann A, *et al*. Alterations of acute phase reaction and cytokine production in patients following severe burn injury[J]. Burns, 2002, 28(6): 535—542.

[7] Hattar K, Fink L, Fietzner K, *et al*. Cell density regulates neutrophil IL-8 synthesis: role of IL-1 receptor antagonist and soluble TNF receptors[J]. J Immunol, 2001, 166(10): 6287—6293.

[8] Miller P R, Croce M A, Kilgo P D, *et al*. Acute respiratory distress syndrome in blunt trauma: identification of independent risk factors[J]. Am Surg, 2002, 68(10): 845—850.

[9] Beck G Ch, Yard B A, Schulte J, *et al*. Inhibition of LPS-induced chemokine production in human lung endothelial cells by lipid conjugates anchored to the membrane[J]. Br J Pharmacol, 2002, 135(7): 1665—1674.

[10] Sasaki J, Fujishima S, Iwamura H, *et al*. Prior burn insult induces lethal acute lung injury in endotoxemic mice: effects of cytokine inhibition[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2003, 284(2): L270—278.

[11] Kentner R, Rollwagen F M, Prueckner S, *et al*. Effects of mild hypothermia on survival and serum cytokines in uncontrolled hemorrhagic shock in rats[J]. Shock, 2002, 17(6): 521—526.

[12] Tamura-Douglas Y, Moore-Ernest E, Partrick-David A, *et al*. Acute hypoxemia in humans enhances the neutrophil inflammatory response[J]. Shock, 2002, 17(4): 269—273.

[13] Muller A M, Cronen C, Muller K M, *et al*. Heterogeneous expression of cell adhesion molecules by endothelial cells in ARDS[J]. J Pathol, 2002, 198(2): 270—275.

[14] Wyman T H, Bjornsen A J, Elzi D J, *et al*. A two-insult *in vitro* model of PMN-mediated pulmonary endothelial damage: requirements for adherence and chemokine release[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2002, 283(6): C1592—603.

[15] Gonzalez R J, Moore E E, Ciesla D J, *et al*. Hyperosmolarity abrogates neutrophil cytotoxicity provoked by post-shock mesenteric lymph[J]. Shock, 2002, 18(1): 29—32.

[16] Oda J, Ivatury R R, Blocher C R, *et al*. Amplified cytokine response and lung injury by sequential hemorrhagic shock and abdominal compartment syndrome in a laboratory model of ischemia-reperfusion[J]. J Trauma, 2002, 52(4): 625—631, discussion 632.

[17] Cuzzocrea S, Mazzon E, Dugo L, *et al*. Absence of endogenous interleukin-10 enhances the evolution of acute lung injury[J]. Eur Cytokine Netw, 2002, 13(3): 285—297.

[18] Johnston C J, Oberdorster G, Gelein R, *et al*. Endotoxin potentiates ozone-induced pulmonary chemokine and inflammatory responses[J]. Exp Lung Res, 2002, 28(6): 419—433.

[19] Lang J D, McArdle P J, O'Reilly P J, *et al*. Oxidant-antioxidant balance in acute lung injury[J]. Chest, 2002, 122(6 Suppl): 314S—320S.

[20] Barazzone-Argiroffo C, Pagano A, Juge C, *et al*. Glucocorticoids aggravate hyperoxia-induced lung injury through decreased nuclear factor-kappa B activity[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2003, 284(1): L197—204.

(编辑 薛国文)

综述

文章编号: 1000-5404(2003)12-1115-03

肝部分切除术后肝细胞再生机制的探讨

Mechanisms of liver regeneration after partial hepatectomy

陈 平 综述, 韩本立 审校 (第三军医大学附属西南医院全军肝胆外科研究所、西南肝胆外科医院, 重庆 400038)

肝细胞再生的机制非常复杂, 影响因素众多, 目前对其机制还不完全清楚。肝细胞增殖有两种情况: 一种是代偿性肝细胞再生, 一种是肝细胞直接增生。前者常常由于外科手术引起肝组织的缺失, 或是化学物质引起的肝细胞坏死造成肝细胞代谢超载而诱发。后者常常是由于某种因素直接刺激肝细胞增殖, 造成肝细胞过量, 通过细胞凋亡而恢复细胞正常的功能。大量的研究均为前者, 即以肝部分切除术或化学药物损伤为模型进行研究。但是肝细胞再生是如何启动的, 又是如何中止, 肝细胞再生过程主要受何种因素的影响等等众多问题, 尚无很好的答案。现就肝部分切除术后肝细胞再生的有关问题进行综述。

1 研究肝再生的动物模型

目前对肝细胞再生的研究多采用肝部分切除造成肝脏部分缺失引起的肝脏损伤动物模型, 这种肝切除模型是 1931 年 Higgins[1] 和 Anderson 首先建立, 成为研究肝再生经典模型。即切除大鼠的左叶和中叶, 切除容量约占总肝容量的 60% ~ 70%。由于大鼠肝脏自然分叶, 因此切除大鼠肝脏非常容易,

作者简介: 陈 平(1964—), 男, 四川省眉山市人, 博士, 副主任医师, 副教授, 主要从事肝胆外科临床、腹腔镜外科及肝再生实验方面的研究。电话: (023)65318301-73083

收稿日期: 2003-01-23; 修回日期: 2003-04-10

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net