

- different genetic animal models for depression [J]. *Behav Brain Res*, 2006, 175(2):408-414.
- [11] Bilkei-Gorzó A, Gyertyán I, Lévy G. mCPP-induced anxiety in the light-dark box in rats—a new method for screening anxiolytic activity [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1998, 136(3):291-298.
- [12] 谭德讲,武永敬明,小友进,等. ddy 小鼠替代大鼠的经济简便的抗焦虑药筛选改进模型——间氯苯哌嗪诱导的小鼠明暗箱焦虑模型[J]. *实验动物科学与管理*, 2003, 20(21):65-69.
- [13] Vogel JR, Beer B, Clody DE. A simple and reliable conflict procedure for testing anti-anxiety agents [J]. *Psychopharmacologia*, 1971, 21(1):1-7.
- [14] Thorsell A, Michalkiewicz M, Dumont Y. Behavioral insensitivity to restraint stress, absent fear suppression of behavior and impaired spatial learning in transgenic rats with hippocampal neuropeptide Y overexpression [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(23):12852-12857.
- [15] D'Amato FR, Rizzi R, Moles A. A model of social stress in dominant mice: effects on sociosexual behavior [J]. *Physiol Behav*, 2001, 73(3):421-426.
- [16] Post RM, Leverich GS, Xing G, et al. Developmental vulnerabilities to the onset and course of bipolar disorder [J]. *Dev Psychopathol*, 2001, 13(3):581-598.
- [17] Fernández Espejo E. Structure of the mouse behaviour on the elevated plus-maze test of anxiety [J]. *Behav Brain Res*, 1997, 86(1):105-112.
- [18] Sun CY, Qi SS, Lou XF, et al. Changes of learning, memory and levels of CaMK II, CaM mRNA, CREB mRNA in the hippocampus of chronic multiple-stressed rats [J]. *Chin Med J*, 2006, 119(2):140-147.
- [19] Conrad CD, Grote KA, Hobbs RJ, et al. Sex differences in spatial and non-spatial Y-maze performance after chronic stress [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2003, 79(1):32-40.
- [20] 刘晓伟,曲宏达,张红梅,等. 怒恐伤气大鼠血浆 ACTH CORT IL-2 IL-8 变化的比较研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2006, 33(2):239-240.
- [21] Takeuchi T, Iwanaga M, Harada E. Possible regulatory mechanism of DHA-induced anti-stress reaction in rats [J]. *Brain Res*, 2003, 964(1):136-143.
- [22] Conrad CD, Mauldin-Jourdain ML, Hobbs RJ. Metyrapone reveals that previous phronic stress differentially impairs hippocampal-dependent memory [J]. *Stress*, 2001, 4(4):305-318.

[文章编号] 1000-2200(2010)02-0208-03

· 综述 ·

细胞因子与急性肺损伤的关系

段立彬 综述,何先弟 审校

[关键词] 呼吸窘迫综合征;急性肺损伤;细胞因子;综述

[中国图书资料分类法分类号]

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是多种原因引起的、以进行性呼吸困难和难以纠正的低氧血症为主要表现的肺部继发性损伤,是肺组织失控性炎症反应的结果。目前,严重的 ALI 即急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的病残率仍高达 40% 以上^[1]。ALI 时肺部炎症反应的特征性标志是多形核中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophil, PMN)的大量聚集和凋亡延迟,细胞因子(cytokine, CK)在此过程中起着至关重要的作用。近年来的研究^[2]证实,促炎性和抗炎性 CK 网络失衡在 ALI/ARDS 的发病过程中起关键作用^[2],而如何调控炎症性 CK 的过度释放,使促炎和抗炎性 CK 网络恢复平衡状态也已成为研究热点^[3]。本文就促炎和抗炎性 CK 之间的平衡与 ALI 的关系作一综述。

1 CK 及其分类

CK 是由免疫细胞和某些非免疫细胞经刺激而合成、分泌的一类具有广泛生物学活性的小分子蛋白质,作为细胞间信号的传递分子,主要参与调节免疫应答、免疫细胞分化发育、介导炎症反应刺激造血功能、组织修复等。根据 CK 在炎

性反应中的作用不同可分为促炎性 CK 和抗炎 CK^[4]。促炎性 CK 主要有:肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-8、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)等,与炎症的发生、发展关系密切。抗炎性 CK 主要有:IL-4、IL-10、IL-13 等,其有拮抗炎性介质,抑制炎症发展的作用。也可以据 CK 的生物学功能分类,主要可分为 IL、IFN、集落刺激因子(colony stimulating factor, CSF)、TNF、生长因子、转化生长因子、化学趋化因子等^[5]。

2 ALI 中各种 CK 的变化

2.1 核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) NF- κ B 是由 Sen 和 Baltimore 于 1986 年首先在成熟 B 细胞核提取物中发现的一种与免疫球蛋白 κ 轻链基因增强子中特定 DNA 位点结合的蛋白。它不仅存在于 B 淋巴细胞,而且几乎存在于所有细胞中,且与炎症和免疫反应关系密切的很多 CK、黏附分子等的基因启动部位都含有 κ B 位点。因此, NF- κ B 能够和许多 CK、黏附分子、炎症介质等启动子区域的固定核苷酸序列相结合从而启动其基因转录,在机体的炎症反应、免疫应答及细胞的生长、分化、黏附、凋亡中起着重要的调节作用^[6]。NF- κ B 是由多肽链 p50 和 p65 两个亚基组成的二聚体。在静息状态下, NF- κ B 家族蛋白以同源或异二聚体的形式与家族抑制蛋白 I κ B(NF-I κ B)结合,并以非活性形式存在于细胞质中,非活性 NF- κ B 复合物和有活性 NF- κ B 在细胞

[收稿日期] 2009-06-05

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 ICU,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 段立彬(1981-),男,硕士研究生。

质和细胞核之间形成动态平衡^[7],多种外界炎性信号的刺激可激活靶细胞,使其中的 I κ B 发生磷酸化并降解与 NF- κ B 解离,进而 NF- κ B 进入细胞核内,其亚基形成的环状结构与靶基因特定部位迅速结合,从而启动和调控众多 CK 以及炎症介质的转录,在炎症反应中起着重要作用^[8]。NF- κ B 的活化还具有调节细胞凋亡的作用,能够抑制中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等炎性细胞的凋亡,导致炎性细胞数量迅速增加,从而释放过多的炎性介质,加重组织损伤。近年来,核转录因子“圈套/诱骗”(decoy)技术的研究似乎让人们看到了实现治疗 ALI 的希望。其基本原理是^[9]:合成与顺式元件相一致的双链寡聚脱氧核苷酸(称为圈套 ODNs),通过载体转染入细胞,圈套 ODNs 竞争性抑制反式因子(转录因子)与顺式元件的结合,干扰转录因子的 DNA 结合活性及其后续基因的表达。彭勇等^[10]用圈套 ODNs 技术对移植后肝脏 Kupper 细胞中的 NF- κ B 活性进行动物实验的体外干预,取得较好的抑制效果。李志清等^[11]在大鼠烧伤模型中证实,严重烧伤后肺组织 NF- κ B 活化,从而启动细胞黏附因子和趋化因子的合成和释放,导致 PMN 在肺组织中聚集,引起肺血管组织细胞损伤,应用 NF- κ B 抑制剂吡咯烷二硫代氨基甲酸盐(PDTC)干预组与对照组相比,明显减少 PMN 在肺组织中的积聚,从而减轻肺损伤。

2.2 促炎性 CK

2.2.1 TNF- α TNF- α 是机体对创伤、烧伤、炎症等炎症反应中的最主要的促炎性 CK。ALI/ARDS 肺部炎症的特征性标志是 PMN 的集聚,PMN 在肺部集聚的过程都需要来自肺泡巨噬细胞的 TNF- α 介导。炎症反应初期,TNF- α 不但能动员血循环中的 PMN 向炎症部位聚集,而且还能动员骨髓白细胞进入血液循环,同时能激活内皮细胞。内皮细胞受 TNF- α 刺激时,释放 E 选择素、细胞间黏附分子 1 等,进一步诱导 IL-1、IL-6 等 CK 的分泌,共同参与炎症反应。当 PMN 被激活后,TNF- α 又能增强 PMN 的吞噬能力,同时抑制纤溶活性,损害毛细血管的抗凝功能,引起微血管舒缩异常和微血栓形成。在此过程中,TNF- α 又能激活单核-巨噬细胞及 PMN 自身再次释放 TNF- α 、IL-1 等炎性介质,进一步启动、放大全身或局部炎症反应,呈现级联反应,最终导致炎症失控。阻断包括 TNF- α 在内的炎性因子的效应,可能对 ALI 有治疗作用。Oba 等^[12]研究表明,小剂量的糖皮质激素可以降低顽固性低氧血症和休克患者血浆中的 TNF- α 、IL-6 等的水平,从而发挥抗感染作用。但并没有明确的研究显示在临床病例中通过单独拮抗 TNF- α 对 ALI/ARDS 有治疗作用。

2.2.2 IL-1 β IL-1 β 是另一种早期阶段 CK,与 TNF- α 一起共同启动炎症反应。其可由多种细胞类型产生,如单核细胞、巨噬细胞等。它生成的诱导物包括革兰阳性菌、革兰阴性菌的细胞壁产物以及其他 CK 等(如 TNF)。IL-1 β 的作用主要表现在以下几个方面:(1)激活 PVEC 表达细胞黏附因子,介导内皮细胞与 PMN 和单核细胞黏附、浸润。(2)诱导巨噬细胞产生多种趋化因子如单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、IL-8 等。趋化单核巨噬细胞和 PMN 到达炎症局部,在局部释放溶酶体酶和产生多种 CK。(3)激活中性粒细胞,使其细胞表面表达蛋白

分化抗原 CD11/CD12 水平增高。通过其上述作用,使白细胞与内皮细胞间相互作用,从而促进 PMN 的聚集、黏附,释放炎性介质破坏结缔组织,成纤维细胞等释放胶原酶分解胶原蛋白,加重 PVEC 损伤,使内皮细胞完整性破坏,导致水和大分子成分外渗,形成肺水肿。Johnston 等^[13]研究发现在气管内滴入 IL-1 后 4 h 肺泡灌洗液中的 PMN 数量明显增加,加重肺损伤。有研究^[14]表明,在 ALI/ARDS 中 IL-1 β 还参与了损伤的肺泡上皮的修复,但长期大量试验研究显示其仍以促炎作用为主。

2.2.3 IL-8 IL-8 是一种强而有力的中性粒细胞趋化和活化因子,主要由肺巨噬细胞产生,其他如中性粒细胞、淋巴细胞等也可以产生。IL-8 对 PMN 具有明显趋化作用,它能够促进中性粒细胞形态改变,触发脱颗粒、表面黏附分子的表达及活性氧分子产物生成增加,激活 PMN 释放大量的超氧化物酶等物质,增加 PMN 的穿透力,通过直接或间接的途径促使 PMN 进入组织间隙和炎症区域。IL-8 还能促进黏附分子(CD11a、b、c/CD18)的表达,增强中性粒细胞与内皮细胞以及内皮下基质蛋白的黏附作用;并能进一步趋化嗜碱性粒细胞,促进其释放组胺与白三烯,从而引起肺泡毛细血管膜损伤,导致大量蛋白和细胞成分渗透到肺血管外,促进肺水肿的形成与发展,是肺损伤过程中起重要作用的 CK。Amat 等^[15]的研究表明,在 ALI 过程中支气管肺泡灌洗液中的 IL-8 水平显著升高,并且发病早期的 IL-8 水平即可作为 ALI 病死率的标志物,提示 IL-8 参与 ALI 的炎症反应,可能成为判断预后的指标。Bourous 等^[16]在研究中发现 ARDS 患者血浆和肺泡灌洗液中均检测到 IL-8 浓度较对照组显著升高。研究^[17]推测 IL-8 与 ALI 的机制可能为 IL-8 的主要靶细胞多形核白细胞是在 ALI 中发挥重要作用的粒细胞群,它可广泛地影响粒细胞的生物活性而参与肺损伤。

2.3 抗炎性 CK

2.3.1 IL-10 IL-10 在人 IL-10 主要来源于 CD4⁺、CD45RO⁺ 记忆性 T 细胞,另外还有单核巨噬细胞、B 细胞及正常气道上皮细胞也可产生。IL-10 是一种重要的抗炎因子。通过多种机制下调炎症反应的程度^[18]。IL-10 还能抑制单核巨噬细胞产生 TNF- α 、IL-1、IL-8、粒细胞 CSF (granulocyte-colony stimulating factor, GM-CSF) 等,抑制 Th1 产生 IL-2 和 IFN- γ ,并能下调单核细胞表达主要组织相容性复合物 II 类分子;有研究^[19]表明,抗 IL-10 治疗可以使 IL-6 mRNA 表达增强。李利等^[20]在 LPS 诱导的大鼠 ALI 模型中证实用前列腺素 E1 干预后的治疗组肺泡灌洗液中 TNF- α 浓度明显低于模型组,而 IL-10 明显高于模型组;治疗组肺损伤的程度明显低于模型组。因此,IL-10 在全身性炎症反应过程中起保护作用。

2.3.2 IL-4 IL-4 是由 Th₂ 细胞生成并通过正反馈作用促进 CD4⁺ 细胞分化为 Th₂ 细胞,是重要的抗炎因子之一,在抗原呈递及体液免疫中起关键作用。此外,IL-4 能够下调 Th₁ 细胞的生成,并能抑制 TNF、IL-1、IL-8、前列腺素 E₂ 的生成。

2.3.3 IL-13 IL-13 和 IL-4 生物学作用类似,但不能直接作用于 T 细胞。IL-13 抑制环氧化酶 2 的活性,从而促进抗炎介质脂氧素 A4 的生成。IL-13 还可增加 IL-1ra 的生成并

可以减弱白细胞内皮细胞的相互作用,从而抑制炎症反应,减轻肺损伤的程度。Corne 等^[21]研究高氧含量肺损伤时用 IL-13 高表达的转基因小鼠和非转基因小鼠对照,在纯氧中非转基因小鼠在 4~5 天全部死亡,而所有 IL-13 高表达的转基因小鼠存活超过 7 天,从而证明 IL-13 在高氧含量的肺损伤中具有保护作用。

3 CK 在 ALI/ARDS 中平衡失调

ALI/ARDS 发病机制复杂,随着失控的炎症反应引发多器官功能不全综合征理论的出现,人们对 ALI/ARDS 认识开始转向对炎症发生、调控方面,ALI/ARDS 是全身炎症反应在肺部的表现,是炎症级联反应发展过程中的一个阶段。在炎症反应中,促炎性介质与抗炎介质经常处在此消彼长的动态变化之中。促炎介质和抗炎介质的不平衡是加重炎症反应,促进 ALI/ARDS 发生、发展的关键因素。在 ALI/ARDS 发生过程中促炎和抗炎性 CK 均增高,但抗炎因子相对浓度低,且时间滞后。Stüber 等^[22]研究发现 ARDS 患者第 1 天和第 3 天肺泡灌洗液中 IL-10 浓度明显升高,同时灌洗液中 TNF- α /IL-10 减小,而在 ARDS 进展期上升。

4 展望

我们都知道,ARDS 从发生、发展、恶化到死亡是一个迅速的过程,并且在其发展过程中尚无有效而特异的药物或治疗方法。大量的 ALI/ARDS 相关 CK 研究发现,促炎和炎症 CK 的失衡是关键,因此重建 CK 的平衡有望成为治疗 ALI/ARDS 的突破点。通过补充外源性抗炎因子,抑制炎症 CK 的产生,以及补充促炎性 CK 特异性抗体等,目前较多的是抗内毒素抗体,如抗 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 等抗体及抗黏附分子的抗体,针对细胞信号转导通路调控策略等,如对核因子 NF- κ B 的“圈套/诱骗”策略等,但目前相关研究仍局限于动物试验阶段,应用到临床后并未取得预期的疗效。主要原因是由于 CK 种类及其数量繁多,且相互作用形成了一个级联的网络系统,仅针对几种 CK 治疗难以阻断 ALI/ARDS 的进一步发展。因此,需要对 CK 及其网络信号机制进行深入研究,争取在 ALI/ARDS 治疗上取得突破。

[参 考 文 献]

- [1] Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, *et al.* Incidence and outcomes of acute lung injury [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353 (16):1685-1693.
- [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] Bhatia M, Mochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome [J]. *J Pathol*, 2004, 202 (2):145-156.
- [4] Gosain A, Gamelli RL. A primer in cytokines [J]. *J Burn Care Rehabil*, 2005, 26 (2):7-12.
- [5] 顾兴,金发光,傅恩清,等. 细胞因子在 ARDS 发病机制中的作用 [J]. *现代生物医学进展*, 2007, 7 (9):1383-1386.
- [6] Askar I, Saray A, Gurlek A, *et al.* Effects of some pharmacological agents on the survival of unipedicled venous flaps: an experimental study [J]. *Microsurgery*, 2001, 21 (8):350-356.
- [7] Wang J, Wang X, Hussain S, *et al.* Distinct roles of different NF- κ B subunits in regulating inflammatory and T cell stimulatory gene expression in dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2007, 178 (11):6777-6788.
- [8] Xiao W. Advances in NF- κ B signaling transduction and transcription [J]. *Cell Mol Immunol*, 2004, 1 (6):425-435.
- [9] Isomura I, Morita A. Regulation of NF- κ B signaling by decoy oligodeoxynucleotides [J]. *Microbiol Immunol*, 2006, 50 (8):559-563.
- [10] 彭勇,李敬东,彭祥玉,等. 核因子- κ B 圈套对 Kupper 细胞活化的抑制作用及其机制 [J]. *中华实验外科杂志*, 2006, 23 (7):815-817.
- [11] 李志清,黄跃生,杨宗城,等. 核因子- κ B 对大鼠烧伤早期中性粒细胞在肺组织聚集中的作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2007, 23 (9):1764-1766.
- [12] Oba Y. The use of corticosteroids in SARS [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348 (20):2034-2035.
- [13] Johnston CJ, Oberdorster G, Gelein R, *et al.* Endotoxin potentiates ozone-induced pulmonary chemokine and inflammatory responses [J]. *Exp Lung Res*, 2002, 28 (6):419-433.
- [14] Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342 (18):1334-1349.
- [15] Amat M, Barcons M, Mancebo J, *et al.* Evolution of leukotriene B₄, peptide leukotrienes, and interleukin-8 plasma concentrations in patients at risk of acute respiratory distress syndrome and with acute respiratory distress syndrome: mortality prognostic study [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28 (1):57-62.
- [16] Bourous D, Alexandrakis MG, Antoniou KM, *et al.* The clinical significance of serum and bronchoalveolar lavage inflammatory cytokines in patients at risk for acute respiratory distress syndrome [J]. *MC Pulm Med*, 2004, 4:6.
- [17] Misumi T, Tanaka T, Mikawa K, *et al.* Effects of sivelestat, a new elastase inhibitor, on IL-8 and MCP-1 production from stimulated human alveolar epithelial type II cells [J]. *J Anesth*, 2006, 20 (3):159-165.
- [18] Petit-Bertron AF, Fitting C, Cavaillon JM, *et al.* Adherence influences monocyte responsiveness to interleukin-10 [J]. *J Leukoc Biol*, 2003, 73 (1):145-154.
- [19] Schneider CP, Schwacha MG, Chaudry IH. The role of interleukin-10 in the regulation of the systemic inflammatory response following trauma-hemorrhage [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1689 (1):22-32.
- [20] 李利,方强,何非方,等. 前列腺素 E1 对脂多糖诱导的大鼠急性肺损伤的拮抗作用 [J]. *中国病理生理学杂志*, 2007, 23 (4):810-811.
- [21] Corne J, Chupp G, Lee, CG, *et al.* IL-13 stimulates vascular endothelial cell growth factor and protects against hyperoxic acute lung injury [J]. *J Clin Invest*, 2000, 106 (6):783-791.
- [22] Stüber F, Wrigge H, Schroeder S, *et al.* Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury [J]. *Intensive Care Med*, 2002, 28 (7):834-841.