

急性呼吸窘迫综合征的发病机制 及其与免疫调节机制关系的研究进展

王锦秀, 富学林*

(桂林医学院附属医院急诊内科, 广西 桂林 541001)

摘要: 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 发病较急, 发病原因有肺内和肺外两大因素, 严重时会导致患者呼吸系统衰竭。目前缺乏对 ARDS 有效的治疗方案, 因而其病死率较高。研究显示, 免疫调节机制紊乱是引发该疾病的主要原因之一。因此, 需要深入掌握免疫调节机制与急性呼吸窘迫综合征之间的联系, 深入研究该疾病治疗方案与措施。本文从免疫调节机制出发, 对免疫调节与 ARDS 发病机制关系进行综述。

关键词: 急性呼吸窘迫综合征; 发病机制; 免疫调节; 研究进展

中图分类号: R563.8

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.16.0137.04

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 作为一种急性疾病, 可在短时间内发生, 且发病速度较快, 并伴随着严重的呼吸急促、顽固性低血氧症等临床表现, 恶化后可发展为呼吸系统衰竭。引

起 ARDS 的发病原因很多, 不同的病因导致该疾病的发病机制有所不同, 现阶段由于受到治疗方案与措施的限制, 导致死亡率居高不下^[1]。有研究发现, ARDS 关键的发病机制是免疫调节机制中免疫细胞介导的炎症反应^[2]。

作者简介: 王锦秀, 大学本科, 住院医师, 研究方向: 临床危重症研究。

通信作者: 富学林, 大学本科, 主任医师, 研究方向: 临床危重症研究。E-mail: fxl-1973@163.com

患者进行修复时, 会产生应激反应, 使炎性因子水平急剧升高^[12]。口腔种植修复技术使用的人工牙根在植入牙槽骨后, 可避免对骨黏膜张力造成损伤; 同时由于嵌合骨质形成效果良好, 因此对口腔内组织的刺激较小, 能对牙列功能起到一定的保护能力^[13]。本研究结果中, 试验组患者龈沟液 TNF- α 、IL-8、IL-6 水平均低于对照组, 说明口腔种植修复联合心理行为干预能够降低牙列缺失患者的龈沟液炎性因子水平, 减轻炎症反应, 进而促进机体恢复。

综上, 口腔种植修复联合心理行为干预治疗牙列缺失, 可有效提高临床疗效, 减轻炎症反应, 从而改善患者牙功能, 提高患者生活质量水平, 值得进一步推广研究。

参考文献

- [1] 马骏, 马晨麟, 杜玉霞, 等. 甲硝唑联合固定义齿修复重建对重度磨损牙列缺失患者临床症状、咀嚼功能和语音功能的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(17): 1758-1761.
- [2] 毓天昊, 贾兴亚, 薛燕青, 等. 两种 (牙合) 型全口义齿对老年无牙颌患者口腔健康相关生活质量的影响 [J]. 中华老年口腔医学杂志, 2017, 15(2): 87-90, 106.
- [3] 陈慧, 陈冰. 围手术期心理干预对口腔种植手术患者的影响分析 [J]. 福建医药杂志, 2018, 40(3): 153-154.
- [4] 毛渝. 临床综合牙科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 99-121.
- [5] 贝特曼. 牙周手术临床指南 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2011: 155-200.
- [6] 王岩, 朱琳, 陈鹏. 肿瘤患者生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30 维文版评价 [J]. 中国卫生统计, 2015, 32(3): 512-513.
- [7] 黄会杰, 陈贵丰. 口腔种植修复与常规修复治疗牙列缺失的效果比较 [J]. 广东医学, 2016, 37(4): 583-584.
- [8] 韦彦锋, 刘艳春, 白琴, 等. 口腔种植修复与常规修复对牙列缺损患者的治疗效果及预后影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(21): 2171-2173.
- [9] 梁娜, 黄忠现. 固定-活动义齿联合修复牙列缺损的临床效果 [J]. 广西医学, 2019, 41(2): 186-189.
- [10] 罗静, 姚严琦, 徐晨. 口腔种植修复治疗牙列缺损的临床效果及舒适度分析 [J]. 贵州医药, 2020, 44(2): 229-231.
- [11] 吴建瓴, 马文盛, 陈文静. 心理干预对口腔固定矫治器患者心理行为影响及疗效观察 [J]. 河北医药, 2020, 42(10): 1592-1594.
- [12] 罗蓉, 罗军, 夏罗英. 口腔种植修复在牙列缺失患者中的应用效果及对龈沟液中 TNF- α 、IL-6、IL-8 的影响 [J]. 上海口腔医学, 2017, 26(3): 324-327.
- [13] 潘磊, 沈宏一, 郑伶俐, 等. 口腔种植修复与常规修复对牙列缺失患者生活质量及龈沟液细胞因子水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(6): 1141-1145.

明确这一关键,就需要深入了解免疫细胞和肺部环境之间的关系,并制定出对该疾病的有效预防措施。以下就免疫机制调节与ARDS之间的关系展开综述,为ARDS患者临床治疗与预防措施提供参考,现综述如下。

1 ARDS 免疫细胞的调节

1.1 肺巨噬细胞 当肺巨噬细胞在病原体中充分暴露时,巨噬细胞既可以吞噬杀伤病原体,也具有加工处理抗原的作用,提呈抗原,激活周围的巨噬细胞,启动机体适应性免疫应答。被活化的肺泡巨噬细胞主要是M1和M2型巨噬细胞。M1型巨噬细胞会释放大量炎性细胞因子,如白细胞介素-12(IL-12)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (INF- γ)、干扰素- β (INF- β)、一氧化氮合酶(NOS)等,促进炎症反应的发生。M2型巨噬细胞具有抗炎作用,可释放大量的抗炎细胞因子如白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-13(IL-13)等,对机体组织进行修复^[3]。单核细胞与巨噬细胞在肺泡内聚集,受到一些刺激因子的刺激后被激活,活化的M1型巨噬细胞会对凋亡细胞进行吞噬,促进T细胞增殖;M1型巨噬细胞还会释放如NOS、过氧化物及蛋白酶等有毒物质,TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子,可激活中性粒细胞,使得免疫细胞、内皮细胞、血管细胞等表层黏附分子1(ICAM-1)过表达,影响肺泡环境,引发ARDS^[4]。另外,由M1型巨噬细胞转变为M2型巨噬细胞的过程中也会引发炎症因子的释放。机体清除病原体后,M2型巨噬细胞分泌抗炎因子对炎症反应与肺泡损伤起到缓解的作用,其中转化生长因子,对缓解免疫反应和修复创口有促进作用;IL-10对患者机体产生的促炎因子有抑制作用,可有效预防肺损伤。ARDS患者肺组织中IL-10、TNF- α 水平是判定炎症反应程度的指标,理论上改变巨噬细胞极化状态就能改变M1型巨噬细胞和M2型巨噬细胞的分布,达到治疗ARDS的目标,同时根据M1和M2型巨噬细胞的特点,通过抑制剂或者阻断通路针对性调控巨噬细胞表达M2型,为ARDS/ALI的治疗明确方向^[5]。

1.2 中性粒细胞 中性粒细胞是ARDS炎症微环境的关键组成部分。中性粒细胞大量聚集会造成血管通透性增加、组织缺氧,还会引起严重炎症反应,导致患者预后不良。活化的淋巴细胞与巨噬细胞能释放出细胞因子,并对中性粒细胞产生活化作用,促使其积聚在肺泡腔内。释放的细胞因子与活性氧,可提高肺泡毛细血管通透性,并导致组织损伤。浸润肺泡腔的中性粒细胞活化后将吞噬病原微生物,同时分泌出细胞因子,这类细胞因子不仅具有抗病原体作用,还可激活内皮细胞,并对机体内白细胞进行招募,但中性粒细胞大量的肺内浸润和过度的活化可损

伤肺组织^[6]。中性粒细胞能够释放出分泌小泡、明胶酶颗粒、特异性颗粒及嗜天青颗粒,在ARDS患者发病时促进局部炎症反应的发生。大量中性粒细胞分泌的蛋白酶存在于ARDS患者血浆、支气管肺泡灌洗液内。弹性酶与酶蛋白能促使上皮细胞产生促炎因子,同时经蛋白酶激活P53信号通路、核转录因子- κ B等。相关研究显示,中性粒细胞释放活性氧类物质(ROS)、蛋白酶会形成胞外诱捕网,进行胞外诱捕网诱捕过程^[7]。中性粒细胞遭受刺激后释放且产生胞外诱捕网,其组成成分包括胞浆细胞、颗粒蛋白、组蛋白、DNA骨架,参与病原体捕捉消灭过程,但胞外诱捕网伴有的多肽、酶、组蛋白能够直接对宿主细胞产生毒性。中性粒细胞表面受体与肺泡内病原体结合,通过膜通道开放、内质网释放,能使胞质内Ca²⁺浓度增加;另外,Ca²⁺聚集活化了蛋白激酶C,形成ROS,引发氧化应激反应,氧化应激造成颗粒膜和核膜破裂,继而引起肺损伤。有研究结果显示,如果肺组织内ROS水平过高,将促使肺组织学变化,提高肺泡毛细血管通透性,进而导致肺损伤^[8]。邱敏珊等^[9]研究指出,ROS也能够促使肺泡上皮细胞和血管内皮细胞死亡,使肺组织内气体交换受到影响。

1.3 T淋巴细胞与B淋巴细胞 活化的抗原细胞募集T淋巴细胞与B淋巴细胞,诱发炎症级联反应。内皮细胞释放白细胞介素-16(IL-16),并募集CD4⁺细胞,CD4⁺释放的IL-10对中性粒细胞进入病变区域起到阻止作用。病毒的RNA、DNA,细菌的碎片、脂多糖结合T淋巴细胞与B淋巴细胞表面受体后,能促使其激活并释放炎症介质与抗菌物质,如促炎因子、干扰素等^[10]。但目前尚未完全明确T淋巴细胞与B淋巴细胞在ARDS生理病理学上的作用。一项研究发现,在急性肺损伤(acute lung injury,ALI)小鼠模型研究中,与对照组相比,缺乏T淋巴细胞与B淋巴细胞的小鼠肺损伤、细胞凋亡程度更高,提示在ALI中,T淋巴细胞与B淋巴细胞具有保护作用^[11],但上述结论仍需要多项研究予以证实。

2 ARDS 分子调节机制

2.1 Rho与Rho激酶I(ROCK)信号通路 Rho激酶是一种三磷酸尿苷(GTP)酶,多种炎症介质与细胞因子可激活Rho激酶,而Rho/ROCK可以被凝血酶、白细胞介素-1(IL-1)、转化生长因子- β (TGF- β)及血管紧张素II(Ang II)激活。研究显示,实验小鼠用ROCK类型的Y-27632抑制剂处理因毒素引发的肺水肿,使水肿的程度与游离的中性粒细胞水平有效降低,在此研究中,ROCK可对入血管中的内皮钙黏蛋白与连环蛋白复合体发生直接作用,闭合蛋白1、4对细胞间的黏附与连接有调节作用,尤其是两种细胞之间的是黏附和紧密连接的关系^[12]。这

类细胞因子与活性物质促进各种炎症反应的发生,由这些物质传播的炎性信号通路可与 Rho/ROCK 通路信号进行有机结合,在 ARDS 中介导损伤血管内皮。

2.2 闭合蛋白信号通路 闭合蛋白是紧密连接蛋白中重要的组成蛋白之一,具有维持上皮细胞极性、调节细胞之间的黏附性、接受并传递细胞信号等生物学功能。在上皮组织紧密连接中,闭合蛋白起到选择性地装运离子、调节并维持电势及在上皮-内皮间交换物质的作用,对维持屏障功能具有重要意义。因此闭合蛋白失调会破坏屏障结构和功能,进一步增加血管通透性,进而加重肺水肿和炎症反应^[13]。当肺组织处于缺血缺氧状态时,细胞氧化磷酸化的过程将会受到影响,进一步消耗线粒体中的腺嘌呤核苷三磷酸(ATP),减少细胞能量,维持细胞质稳定的钠钾三磷酸腺苷酶(NKA)受到破坏,导致肺细胞水肿的发生;钠离子、水及 NKA 通道功能受到抑制,对肺泡积液的主动转运造成影响,而闭合蛋白对肺泡上皮细胞间紧密连接产生影响,进而肺水肿严重程度进一步加重,肺上皮屏障稳定表达闭合蛋白的基础是离子通道功能正常^[14]。NKA 功能与细胞极性具有一定的相关性,这种细胞的极性依靠紧密连接形成与外源性 E-钙黏蛋白的产生。NKA 对 RhoA 介导的肌肉蛋白聚集有一定的调节作用,肌动蛋白聚集激活剂可为其顶端和底层膜紧密连接发生位移提供动力^[15]。总的来说,NKA 功能在形成紧密连接和维持中发挥着极其重要的作用,其作用机制主要依靠细胞内中的离子平衡以及完整的上皮组织结构。

3 ARDS 免疫调节机制治疗

基于免疫调节机制与 ARDS 之间的关系,其中可用于 ARDS 缓解和治疗的关键有以下几点,首先,核转录因子信号通路所致的细胞凋亡,进一步加剧 ARDS 的进展,故需要阻断这类通路,进而起到延缓 ARDS 进展的作用;其次,多类型的 miRNA 在 ARDS 免疫通路中的调控作用极其重要,其可通过影响细胞因子的表达与调节免疫通路达到改变 ARDS 患者肺组织免疫反应状态的目的;第三,调节因子在形成与维持中性粒细胞胞外诱捕网水平上作用突出^[16]。综上,相关调节因子、转录因子及信号通路可影响 ARDS 患者免疫调节系统,对 ARDS 进展起到缓解和阻止作用,因此,可通过探寻相关靶点和潜在的治疗药物对其进行分子治疗,这将成为治疗 ARDS 的新的突破点。

4 保护性肺通气策略

保护性肺通气策略是治疗 ARDS 的主要方法。采用呼气末正压、无创正压通气、小潮气量通气和肺复张等治疗措施,能使塌陷的肺泡快速复张,从而使肺顺应性与肺泡通气量得到改善;另外,还能改善患者的血流、通气,纠正低氧血症,降低耗氧量,减轻心肺负荷^[17]。

4.1 呼气末正压 目前临床对于最佳呼气末正压尚无统一标准,临床开展治疗时,一般是通过对患者 P-V 曲线的拐点进行测量,从而合理设置呼气末正压,在改善患者肺组织氧合的同时,最大程度减轻对肺组织血流动力学的影响。《急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断与治疗指南(2006)》^[18]建议开展高呼气末正压治疗时,应将平台压调节 $<35\text{ cmH}_2\text{O}$ ($1\text{ cmH}_2\text{O}=0.098\text{ kPa}$),同时行小潮气量通气治疗。

4.2 无创正压通气 ARDS 患者早期适合采用无创正压通气治疗,但这种治疗方法有一定要求,即患者依从性非常高,若治疗期间对一些参数检查不准确,将会造成治疗效果不佳,还有可能加重患者的病情。故无创正压通气不适用于血流动力学特征不稳定、不耐受及重症 ARDS 患者的临床治疗。

4.3 小潮气量通气 传统治疗 ARDS 的方法主要为大潮气量通气,通常潮气量为 $12\sim15\text{ mL/kg}$ 体质量,但由于患者肺顺应性降低,因此采取大潮气量通气极易引起气压伤与肺组织容积伤,不利于患者病情的恢复^[19]。对于肺顺应性良好的患者,行大潮气量通气治疗能取得更理想的效果。故在临床实际治疗中,需结合患者病情实际情况选择适宜的潮气量。

4.4 肺复张 肺复张适用于早期 ARDS 患者和以渗出为主肺外源性病变患者的治疗中。俯卧位通气法和呼气末正压递增法为临床常用肺复张方法,前者是通过改变 ARDS 患者体位,借助重力复张塌陷的肺泡,提供血流与通气之比,从而增强氧合效果;后者则是在患者肌肉放松、镇静状态下,将呼吸机调节为压控模式,其后持续提高呼气末正压,至患者恢复到肺复张前水平^[20]。

5 小结与展望

ARDS 作为一种重症疾病,发病机制较为复杂,免疫调节反应是其中一个重要的发病机制。在多类型免疫细胞与通路的免疫分子影响下,释放大量的毒性的物质与细胞因子,使得肺上皮与血管内皮受到破坏;Rho/ROCK、闭合蛋白的信号通路使得破坏细胞间连接,肺血管内皮屏障损伤,肺气体交换功能受到影响,引发 ARDS。深入了解 ARDS 中免疫反应的作用,不仅可了解 ARDS 中免疫调节的分子机制,还可为 ARDS 的缓解与治疗提供突破点。

参考文献

- [1] 王志勇,徐磊.急性呼吸窘迫综合征存活者长期结局研究进展[J].天津医药,2018,46(6):600-605.
- [2] 薛明,黄英姿,邱海波,等.Th17/Treg 在急性呼吸窘迫综合征中免疫调节作用的研究进展[J].中华重症医学电子杂志,2019,5(1):64-67.

头孢哌酮钠舒巴坦钠联用阿奇霉素治疗 社区获得性肺炎的临床研究

卜瑞¹, 程鹏^{2*}

(1. 西北有色医院药剂科; 2. 西北有色医院内科, 陕西 西安 710054)

摘要: **目的** 分析头孢哌酮钠舒巴坦钠联用阿奇霉素对社区获得性肺炎患者白细胞计数 (WBC) 及血清降钙素原 (PCT)、C-反应蛋白 (CRP) 水平的影响。 **方法** 选取西北有色医院 2019 年 3 月至 2020 年 6 月收治的 63 例社区获得性肺炎患者, 按照随机数字表法分为对照组 (31 例, 阿奇霉素单药治疗) 和观察组 (32 例, 头孢哌酮钠舒巴坦钠联用阿奇霉素治疗), 均治疗 14 d。比较两组患者治疗后治疗效果、症状转归时间及治疗前后 WBC 及血清 PCT、CRP 水平。 **结果** 治疗后观察组患者的临床治疗总有效率高于对照组; 咳嗽消失时间、肺部湿啰音消失时间、气促停止时间、退热时间及住院时间均短于对照组; 治疗后两组患者 WBC 及血清 PCT、CRP 水平均较治疗前降低, 且观察组低于对照组 (均 $P < 0.05$)。 **结论** 头孢哌酮钠舒巴坦钠联合阿奇霉素可以有效提高社区获得性肺炎患者的临床疗效, 缩短患者症状转归时间, 降低患者体内的炎性因子水平。

关键词: 社区获得性肺炎; 头孢哌酮钠舒巴坦钠; 阿奇霉素; 炎性因子

中图分类号: R563.1

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.16.0140.03

作者简介: 卜瑞, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向: 临床药学。

通信作者: 程鹏, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 内科常见病、多发病的规范性诊治。E-mail: 281958657@qq.com

- [3] 张实, 谢剑锋, 邱海波. 巨噬细胞极化在早期急性呼吸窘迫综合征炎症反应中的作用 [J]. 中华内科杂志, 2019, 58(6): 472-475.
- [4] 张海月, 刘潺. 间充质干细胞治疗急性呼吸窘迫综合征作用研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2020, 19(10): 1057-1062.
- [5] 郑莉, 王盛, 杨浩, 等. 间充质干细胞调控巨噬细胞 M1/M2 平衡减轻急性呼吸窘迫综合征的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(4): 509-512.
- [6] 朱健云, 陈晓军. 中性粒细胞淋巴细胞比值对急性呼吸窘迫综合征患者预后价值的研究 [J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(3): 200-204.
- [7] 徐佳丽, 张丽梅, 刘彦虹. 活性氧在 Anti- β 2GP I / β 2GP I 诱导中性粒细胞外诱捕网产生中的作用机制研究 [J]. 国际免疫学杂志, 2019, 42(6): 553-557.
- [8] 岳冬梅, 佟雅洁, 薛辛东. 肺组织肺泡表面活性物质相关蛋白与高氧肺损伤肺水肿的关系 [J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(12): 1036-1040.
- [9] 邱敏珊, 蔡立华, 陈洁, 等. 他汀类药物在脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征中应用的研究进展 [J]. 中国急救医学, 2018, 38(9): 823-826.
- [10] 陈怡, 周发春. MicroRNA-34a 在脂多糖诱导急性呼吸窘迫综合征中的表达及作用机制 [J]. 重庆医科大学学报, 2019, 44(6): 752-758.
- [11] 庄文珺, 谢炎, 顾剑玲, 等. 调节性 T 细胞在间接性急性肺损伤小鼠中的作用与机制 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(12): 959-966.
- [12] 林碧, 张琼, 戴一洳, 等. 人参皂甙 Rb1 通过 Rho/Rho 激酶通路影响低氧诱导大鼠肺动脉平滑肌细胞增殖及 SERT 和 5-HT(1B)R 表达 [J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(10): 1848-1853.
- [13] 吕嘉文, 胡国栋. 肺微血管内皮细胞屏障功能调控与修复机制研究进展 [J]. 广东医学, 2017, 38(8): 1287-1290.
- [14] 黄艳, 朱光发. Nrf2 信号通路在急性呼吸窘迫综合征关系的研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(18): 1419-1423.
- [15] 刘琳, 包广洁. 肌动蛋白聚合抑制剂对细胞骨架的作用 [J]. 重庆医学, 2020, 49(4): 654-659.
- [16] 谢芳, 姚滢, 顾炎, 等. 肺泡上皮细胞在急性呼吸窘迫综合征中的作用 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2017, 38(10): 943-946.
- [17] 王君兰, 梁宗安, 李凯. 肺内和肺外源性 ARDS 患者行肺保护性通气临床资料对比研究 [J]. 医学研究杂志, 2017, 46(2): 23-26.
- [18] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征诊断与治疗指南 (2006) [J]. 中华内科杂志, 2007, 46(5): 430-435.
- [19] 蒋永彦. 应用小潮气量机械通气对急性呼吸窘迫综合征患者脱机后氧合指数的影响 [J]. 山西医药杂志, 2019, 48(1): 86-88.
- [20] 卢惠丹, 李懿璐, 李颖, 等. 白细胞介素 17A 及其信号通路在急性呼吸窘迫综合征的研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(6): 462-464.