

• 综述 •

中性粒细胞弹性蛋白酶致急性肺损伤机制的研究进展

高冬娜(综述) 张戎(审校)

【关键词】肺损伤,急性; 急性呼吸窘迫综合征; 中性粒细胞弹性蛋白酶

急性肺损伤(ALI)和急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是机体遭受严重创伤、休克、酸中毒及严重感染,如严重急性呼吸综合征(SARS)等因素引起的继发性弥漫性肺实质损伤,临床表现为呼吸窘迫和顽固性低氧血症^[1-4]。目前认为,ALI/ARDS发病的根本原因是肺内过度、失控的炎性反应。ALI和ARDS同属急性呼吸衰竭(ARF)范畴,是临床常见呼吸系统危急重症,其病因及发病机制错综复杂,致病环节多,病死率高,已成为临床危重病研究的热点和难点。

中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)是引起ALI炎症级联反应的终效应因子^[5],主要是通过损伤毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞、消化和降解细胞外基质(ECM)以及上皮连接结构,参与和启动ALI的发生。现将NE在ALI发病中的作用及治疗对策综述如下。

1 NE的生物学特性

1.1 NE的生物学效应:NE是含218个氨基酸残基和4个二硫键的单链糖蛋白,属于丝氨酸蛋白酶超家族,主要来源于中性粒细胞(PMN),在单核细胞、T细胞和肥大细胞中少量存在^[6]。生理情况下,NE被储存于细胞的嗜天青颗粒中或表达于被细胞因子初次激活的细胞表面。其基因由50 kb构成,定位于人19号染色体短臂末端,该基因的高水平转录只限于早幼粒细胞阶段。NE空间结构中含有一个由3个氨基酸残基(组氨酸-41,天冬氨酸-88,丝氨酸-173)构成的保守活性中心,此区域的丝氨酸具有高度的亲核特性,并且对低电荷的氨基酸具有高度的亲合性^[7]。当细胞活化、呼吸爆发及细胞裂解时,NE迅速释放到细胞外,其活性受到多种内源性弹性蛋白酶抑制剂的调控。

基金项目:辽宁省大连市科技计划项目资助(2003B2NS214)

作者单位:116022 辽宁,大连医科大学附属第一医院

作者简介:高冬娜(1978-),女(汉族),辽宁大连人,硕士研究生。

1.2 NE的生物学效应归纳起来有以下几方面。

1.2.1 NE是最具破坏性的酶类之一,可降解多种蛋白,约占全部蛋白水解酶总水解活力的80%。生理情况下,主要参与对革兰阴性(G⁻)杆菌的杀灭作用,构成机体防御体系的重要一环。炎症情况下,炎性细胞活化、呼吸爆发及细胞裂解时释放的NE可降解ECM成分,如弹性蛋白、胶原蛋白、纤维连结蛋白等。除此之外,NE可降解肺泡表面活性物质(PS)及可溶性血浆蛋白,如凝血因子、补体因子及免疫球蛋白等。

1.2.2 NE诱导内皮细胞产生的趋化性细胞因子,如白细胞介素-8(IL-8)以及NE分解蛋白形成的片段(纤维蛋白和层黏蛋白的片段)对PMN具有趋化和激活作用^[8]。

1.2.3 NE上调血管内皮细胞黏附分子-1(VCAM-1)及细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的表达,促进PMN与内皮细胞黏附^[9];NE与整合素C3R(CD11b/CD18, Mac-1, aMb2)相结合,可降解ICAM-1,促进炎性细胞迁移。

1.2.4 NE可诱导上皮细胞释放多种促炎细胞因子,如粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、IL-6、IL-8、转化生长因子(TGF-β),引起激肽释放酶原、纤维酶原、高分子激肽原、H因子等分解而形成活化产物,放大炎症反应强度。NE可通过影响PMN的黏附和迁移及降解多种前炎症细胞因子,如IL-1、肿瘤坏死因子(TNF)、IL-2、IL-6及可溶性补体受体,抑制炎症反应进程^[10]。NE可削弱T细胞的黏附及迁移,抑制其功能,影响机体免疫,调控炎症反应^[7]。

1.2.5 NE是一种潜在的黏液腺细胞和杯状细胞的黏液分泌剂,能增加黏蛋白合成及黏液分泌。

2 内源性弹性蛋白酶抑制剂

体液中含有多种高浓度的蛋白酶抑制剂,如α₁-蛋白酶抑制剂(α₁-Pi)、α₂-巨球蛋白(α₂-M)、分泌性白细胞

蛋白酶抑制剂(SLPI)、特异性蛋白酶抑制剂(Elafin, ESI)、α₁-抗糜蛋白酶(α₁-ACT)以及金属蛋白酶抑制物(TIMP)等^[6,11]。α₁-Pi是人血浆中最主要的蛋白酶抑制因子,主要由肝细胞合成,肺内的肺泡巨噬细胞及上皮细胞亦有少量合成,主要定居于下呼吸道,发挥92%抗NE的作用。α₂-M由肝脏的淋巴细胞、单核细胞及纤维母细胞合成和释放,亦存在于血浆中,对NE具有持续性抑制作用,反应的同时被NE灭活^[6]。SLPI是一种嗜中性弹性蛋白酶阳离子抑制剂,为黏膜分泌的非糖基化单链多肽蛋白,SLPI来源于肺、皮肤及其他器官的上皮细胞、PMN、肥大细胞及巨噬细胞。人类SLPI的免疫组化定位研究显示,其定居于皮肤、上呼吸道、唾液腺、生殖腺和泪腺。在肺内,SLPI主要由黏膜表面上皮细胞、I型肺泡细胞、单核细胞、肺泡巨噬细胞和PMN合成,在呼吸道上皮表面发挥抗NE作用,同时SLPI还具有抗菌、抗病毒、抗炎特性。Elafin又被称为弹性蛋白酶特异性抑制因子(elastase-specific inhibitor),在呼吸道,Elafin主要由肺泡上皮细胞、Clara细胞及肺泡巨噬细胞在炎症刺激诱导下表达,与SLPI具有40%的同源性^[12]。新近研究表明,Elafin对肺部炎性细胞具有趋化作用^[13]。SLPI及ESI均为低分子质量蛋白酶抑制剂,同属抗白细胞蛋白酶家族成员。研究表明,SLPI及ESI是肺内重要的蛋白酶抑制剂,构成重要的抗蛋白酶保护屏障,在对抗NE介导的肺损伤中起重要作用。

3 NE与ALI/ARDS

3.1 NE在ALI/ARDS发病机制中的作用:研究表明,NE在ALI/ARDS的发病过程中起重要作用。支持这种观点的事实有:①ALI/ARDS患者及动物模型的血清及支气管肺泡灌洗液(BALF)中NE含量及活性增加;②在体内、外应用NE可产生典型的ALI症状;③预先用NE抑制剂处理可降低ALI/ARDS动物

参考文献:

- 张秋金, 沈洪, 张维, 等. 纳洛酮与甲基泼尼松龙联用对急性肺损伤大鼠肺组织核转录因子- κ B 表达的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 370-372.
- 郑则广, 陈荣昌, 吴华, 等. SARS 患者康复期肺功能的变化[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 329-331.
- Lee W L, Downey G P. Neutrophil activation and acute lung injury[J]. Curr Opin Crit Care, 2001, 7: 1-7.
- 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: 289-317.
- 袁晓红, 周向东. 蛋白酶抑制剂对肺炎性损伤的保护作用[J]. 临床肺科杂志, 2004, 9: 665-667.
- 王殿华, 刘旭, 凌亦凌. 中性粒细胞弹性蛋白酶与急性肺损伤[J]. 国外医学·呼吸系统分册, 2004, 24: 368-370.
- Lee W, Downey G P. Leukocyte elastase: physiological functions and role in acute lung injury[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164: 896-904.
- Kawabata K, Hagio T, Matsumoto S, et al. Delayed neutrophil elastase inhibition prevents subsequent progression of acute lung injury induced by endotoxin inhalation in hamsters[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161: 2013-2018.
- 吴其标, 万毅刚, 曹世宏. 中性粒细胞弹性蛋白酶在支气管扩张症发病机制中的作用[J]. 中医学刊, 2003, 21: 1722-1723.
- 徐晓艳, 周向东. 中性粒细胞弹性蛋白酶与黏蛋白[J]. 中国药物与临床, 2004, 4: 741-744.
- Kurdowska A K, Geiser T K, Alden S M, et al. Activity of pulmonary edema fluid interleukin-8 bound to $\alpha(2)$ -macroglobulin in patients with acute lung injury[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2002, 282: S1092-1098.
- 黄晓军, 王选锐. 急性肺损伤抗氧化治疗的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2004, 21: 652-654.
- Sallenave J M, Cunningham G A, James R M, et al. Regulation of pulmonary and systemic bacterial lipopolysaccharide responses in transgenic mice expressing human elafin[J]. Infect Immun, 2003, 71: 3766-3774.
- Günther A, Ruppert C, Schmidt R, et al. Surfactant alteration and replacement in acute respiratory distress syndrome[J]. Respir Res, 2001, 2: 353-364.
- 揭志军, 罗勇, 徐卫国, 等. 急性肺损伤患者血清中中性粒细胞弹性蛋白酶活性的变化[J]. 中华急诊医学杂志, 2005, 14: 497-499.
- Kawabata K, Hagio T, Matsuoka S. The role of neutrophil elastase in acute lung injury[J]. Eur J Pharmacol, 2002, 451: 1-10.
- Greene C M, McElvaney N G, O'Neill S J, et al. Secretory leucoprotease inhibitor impairs Toll-like receptor 2- and 4-mediated responses in monocytic cells[J]. Infect Immun, 2004, 72: 3684-3687.
- Henriksen P A, Devitt A, Kotelevtsev Y, et al. Gene delivery of the elastase inhibitor elafin protects macrophages from neutrophil elastase-mediated impairment of apoptotic cell recognition[J]. FEBS Lett, 2004, 574: 80-84.
- 罗佛全, 傅华群. 生长激素对急性肺损伤的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 523-526.
- Kuraki T, Ishibashi M, Takayama M, et al. A novel oral neutrophil elastase inhibitor (ONO-6818) inhibits human neutrophil elastase-induced emphysema in rats[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166: 496-500.
- Miyazaki Y, Inoue T, Min K Y, et al. Effects of a neutrophil elastase inhibitor (ONO-5046) on acute pulmonary injury induced by tumor necrosis factor α (TNF- α) in activated neutrophils in isolated perfused rabbit lungs[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157: 89-94.
- Hagio T, Matsumoto S, Nakao S, et al. Elastase inhibition reduced death associated with acid aspiration-induced lung injury in hamsters[J]. Eur J Pharmacol, 2004, 488: 173-180.
- Hagio T, Matsumoto S, Nakao S, et al. Sivelestat, a specific neutrophil elastase inhibitor, prevented phorbol myristate acetate-induced acute lung injury in conscious rabbits[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2005, 18: 285-290.
- 郑修艳, 曹立莉, 杜冠华. 新型弹性蛋白酶抑制剂西维来司钠临床前药理及机制研究[J]. 中国新药杂志, 2004, 13: 292-295.
- 徐凌, 蔡柏菁, 单渊东, 等. 弹性蛋白酶抑制剂对严重急性呼吸综合征急性肺损伤有效性和安全性随机开放平均对照多中心临床研究[J]. 中华内科杂志, 2005, 44: 147-148.

(收稿日期: 2005-10-11)

修回日期: 2006-07-20

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

烧伤复苏时心排血量、每搏量、中心静脉压、腹内压和总循环血容量的关系

德国科研人员进行了一项 18 个月的研究, 旨在观察严重烧伤休克复苏治疗时, 心排血量指数(CI)、每搏量指数(SVI)、中心静脉压(CVP)、腹内压(IAP)及总循环血容量指数(TBVI)之间的相关性。该研究纳入 16 例平均烧伤面积为 46% 总体表面积(TBSA, 26%~67% TBSA)、平均烧伤严重程度指数为 8.9(7.0~11.0)的烧伤患者, 进行为期 18 个月的前瞻性研究。利用 COLD Z-021 系统(德国慕尼黑 Pulsion 医疗系统)测量 CI、SVI 和 TBVI, 烧伤后 4 d 内测量 234~278 组数据, 分析其相关性。分析结果显示: CI 与 TBVI [$r=0.550, r(s)=0.518$], SVI 与 TBVI [$r=0.606, r(s)=0.626$], CVP 与 IAP [$r=0.487, r(s)=0.474$] 之间相关性有统计学意义; 而 CI 与 CVP [$r=0.401, r(s)=0.352$], CVP-呼气末正压(PEEP)与 IAP [$r=0.255, r(s)=0.272$], TBVI 与 IAP [$r=-0.120, r(s)=-0.169$], TBVI 与 CVP [$r=0.025, r(s)=-0.036$], TBVI 与 CVP-PEEP [$r=-0.046, r(s)=-0.101$], CI 与 CVP-PEEP [$r=0.088, r(s)=0.092$], IAP 与 CI [$r=0.050, r(s)=0.034$] 之间相关性较小或不相关。分析还显示, TBVI 与 MAP [$r=-0.095, r(s)=-0.136$] 之间相关性不显著。以上结果表明, 与患者血管内血容量的影响相比, CVP 受外周血压 IAP 的影响更大, 不适合作为液体复苏的参考指标; 而 TBVI 在液体复苏时与 CI 及 SVI 的变化呈正相关, 因此可作为液体复苏的理想参考指标, 但仍需进一步研究确认其对预后判断有无负面影响。

车晋伟, 编译自《Resuscitation》, 2006, 70: 37-43; 胡森, 审校