

·综述·

中性粒细胞弹性蛋白酶及其抑制剂在急性呼吸窘迫综合征中作用的研究进展

袁亮 朱曦

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是严重感染、休克、创伤、烧伤等非心源性肺内、外因素导致的,以进行性低氧血症和呼吸窘迫为特征的临床综合征。最新的柏林定义^[1]根据机体的氧合状况将 ARDS 分为轻、中、重 3 个层次,摒弃了急性肺损伤(ALI)这一说法。既往研究中所采用的“ALI/ARDS”这一术语,本文均以 ARDS 代替。ARDS 具有起病急、进展快、病情重、病死率高的临床特点。近年来,对于 ARDS 的研究虽然在其发病机制、病理生理和支持治疗方面有所进展,俯卧位通气^[2-3]、连续性高容量血液滤过^[4-5]等手段以及神经肌肉阻滞剂^[6]的应用,也为治疗 ARDS 提供了新思路,然而这些方法尚未被广泛认可,目前针对 ARDS 的常规治疗仍仅限于治疗原发病、机械通气支持、控制感染、改善营养等间接支持疗法,缺乏特异性的直接治疗方法。因此,ARDS 在重症监护病房(ICU)的病死率仍然居高不下,约为 30%,而老年患者的病死率高达 60%^[7]。研究表明,ARDS 最明显的病理生理表现是以中性粒细胞(或称多形核白细胞,PMNs)为最主要炎症细胞在肺部的广泛浸润^[8],而中性粒细胞所释放的以中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)为代表的酶类物质在 ARDS 发生发展中起至关重要的作用^[9]。NE 抑制剂的应用为 ARDS 的治疗找到了一个新的方向。

1 NE 与 ARDS

1.1 NE 的分子结构:人中性粒细胞弹性蛋白酶(hNE)是一种相对分子质量为 29 000 的细胞毒性蛋白酶,属于丝氨酸蛋白酶中的糜蛋白酶家族。Bode 等^[10]于 1986 年首次报道了用 X 线衍射的方法获得关于 hNE 分子结构的信息。hNE 是一条以 Ile 开始、以 Gln 结束的,由 218 个氨基酸残基组成的多肽链。后来 Macdonald^[11]、Koizumi^[12]及 Hansen^[13]等在关于 NE 抑制剂的研究中先后对 hNE 的分子结构进行了进一步的报道。与其他糜蛋白酶类似,hNE 含有 1 个折叠区域,这个折叠区由 2 个桶状结构组成,每个桶状结构由 6 个反向平行的 β - 折叠构成,6 个 β - 折叠之间有 4 个二硫键来维系其稳定结构。由 His-57、Asp-102、Ser-195 组成的裂解酰胺键的催化基团正是位于这两个桶状结构之间^[14]。

1.2 NE 的功能:NE 是 PMNs 产生的最重要的蛋白酶之一,是人体内最具破坏性的蛋白酶,它可以降解几乎所有的细胞外基质(ECM)蛋白和关键的血浆蛋白^[9]。正常情况下 NE 主要储存在 PMNs 的嗜天青颗粒中,它在嗜天青颗粒内的浓度

可超过 5 mmol/L,细胞内的总量约 3 pg^[15]。NE 在体内的功能有:①促进 PMNs 迁移^[9]。②抗菌作用,当病原体被 PMNs 吞噬后与嗜苯胺蓝颗粒融合,再被颗粒内贮存的 NE 破坏降解。③诱导内皮细胞产生趋化因子^[16],影响白细胞介素(IL-2、IL-6、IL-8)的表达^[17]。④下调炎症反应^[16-18]等。生理条件下,大部分 NE 被局限于细胞内或表达于被初次激活的细胞表面,不会消化体内正常的蛋白质。但 PMNs 被过度激活时,大量的 NE 也可被释放到细胞外,损伤正常的组织。在一般炎症反应时,人体内源性蛋白酶抑制因子可拮抗被释放到细胞外的各种蛋白酶,对保护组织起到关键作用。其中由肝脏合成的大分子质量的抗胰蛋白酶是血循环中主要的蛋白酶抑制因子,可以抑制溢出到细胞外的 NE 活性。此外,局部组织如肺泡等,也可表达合成一些小分子质量蛋白酶抑制因子,为机体提供重要的抵御蛋白酶降解的功能^[19]。

1.3 NE 在 ARDS 中的作用:研究显示 NE 在 ARDS 的发病过程中发挥十分重要的作用^[9],动物实验和临床试验都证实,ARDS 时 NE 水平会显著升高;体内、体外实验研究表明应用 NE 会引起典型的 ARDS 症状;用 NE 阻滞剂可减轻 ARDS 动物模型的症状。研究人员认为,血浆 NE 水平可作为一种标志物判断 ARDS 发生的可能性^[20],全身炎症反应综合征(SIRS)患者血浆 NE 水平超过 220 $\mu\text{g/L}$ 时很可能会发展为 ARDS。他们在研究中发现已发展至 ARDS 的患者血浆 NE 水平明显高于尚处于 SIRS 的患者,前者血浆 NE 水平高于 220 $\mu\text{g/L}$,而后者血浆 NE 水平持续低于 220 $\mu\text{g/L}$ 。

NE 在 ARDS 发病机制中的作用尚不完全清楚。相关理论主要涉及以下几个方面:①增加肺部血管通透性,促进炎症渗出。Ginzberg 等^[21]在体外实验中发现,NE 可以改变上皮细胞的骨架系统,从而改变其通透性。Chai 等^[22]研究证实,NE 在体内活性增强可以通过促进肺泡毛细血管渗出增加,促进中性粒细胞在肺组织内的积聚,增加 IL-8 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)分泌等,而 IL-8 及 TNF- α 均是参与 ARDS 的重要炎症介质^[23]。另外,细胞外的游离 NE 可以降解 ECM 蛋白和胶原,破坏 ECM 和基底膜,导致血管内皮损伤,这可能也是 NE 引起肺血管通透性增高的重要机制^[22]。②抑制炎症细胞凋亡。炎症灶内 PMNs 主要通过凋亡途径被清除,当这种清除减少时,PMNs 发生坏死的可能性就会增加,它们所含的多种破坏性物质,如各种酶类、活性氧类及炎症介质等就会溢出来,破坏组织,加重炎症反应^[24]。研究发现,NE 还可以抑制巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬^[22]。③促进 PMNs 迁移。胞外 NE 可结合整合素 C3R(CD11b/CD18、Mac-1、 αMb2),降低细

DOI: 10.3760/cma. j. issn.2095-4352. 2013. 05.019

基金项目:首都医学发展科研基金(2009-1014)

作者单位:100191 北京大学第三医院危重医学科

通信作者:朱曦,Email: xizhucm@163.com

胞间黏附分子-1 (ICAM-1), 进而促进炎性细胞的迁移^[9]。Kaynar 等^[25]在实验中证实, NE 是中性粒细胞迁移所需的重要条件, 并认为其机制与 NE 裂解 ICAM-1 有关, 这种裂解作用可以解除中性粒细胞与内皮细胞的牢固粘连, 使中性粒细胞更易溢出到血管外。④ 除此之外, NE 在炎症级联反应中也有重要的作用, 使 ARDS 中炎症逐步放大, 促进病情发展^[24]。⑤ NE-抗蛋白酶失衡。人体的多种内源性抗蛋白酶对 NE 具有抑制作用, 并维持相对的平衡状态。活化的 NE 在体内的半衰期约为 0.6 ms, 到 3 ms 时几乎全部的 NE 活性被抑制^[26]。当这种平衡被打破时, NE 在体内的活性增强, 并通过多种途径对机体造成破坏, 促进 ARDS 的发生发展^[27]。

2 NE 抑制剂

2.1 内源性 NE 抑制剂:

人体内含有多种能拮抗 NE 的内源性蛋白酶抑制剂, 包括 α_1 -抗胰蛋白酶(α_1 -AT)、中性粒细胞弹性蛋白酶抑制因子(NEI)、分泌性白细胞蛋白酶抑制因子(SLPI)、Elafin、前 Elafin、 α_2 -巨球蛋白等。它们能够维持体内蛋白酶-抗蛋白酶平衡, 防止 NE 破坏正常组织。

α_1 -AT 和 NEI 属于丝氨酸蛋白酶抑制剂超家族。 α_1 -AT 又称 α_1 -蛋白酶抑制剂, 是一种主要由肝细胞合成的相对分子质量为 52 000 的糖蛋白, 肺内的巨噬细胞和上皮细胞也有少量合成, 是血浆中最重要的蛋白酶抑制剂, 它比较容易通过肺血屏障, 主要定位于下呼吸道, 发挥抗 NE 的作用。它是肺组织内主要的 NE 抑制剂^[28]。NEI 是一种相对分子质量为 42 000 的快反应 NE 抑制剂, 除 NE 外还可以抑制组织蛋白酶 G 等其他蛋白酶。

SLPI、Elafin 和前 Elafin 是同属于丝氨酸蛋白酶抑制剂 Chelonianin 家族的小分子 NE 抑制剂。SLPI 是一种相对分子质量为 117 000、含有 107 个氨基酸残基的非糖基化多肽链, 主要来源于肺、皮肤及其他组织的上皮细胞、PMNs、肥大细胞、巨噬细胞等; 在肺内主要由黏膜上皮细胞、II 型肺泡上皮细胞、单核细胞、肺泡巨噬细胞及 PMNs 等合成和分泌, 发挥抗 NE 作用^[24]。SLPI 的表达和分泌受 NE 的影响, 低浓度 NE [(1~100) × 10⁻¹² mol/L] 能上调气道黏膜组织 SLPI mRNA 表达, 高浓度 NE [(1~10) × 10⁻⁸ mol/L] 则下调 SLPI mRNA 表达^[29]。前 Elafin 是一种含有 95 个氨基酸残基的阳离子型非糖基化多肽链。它有一个独特的富含谷氨酰胺和赖氨酸残基的氨基末端结构域, 包含几个分开的 Gly-Gln-Asp-Pro-Val-Lys 序列。这个结构域使前 Elafin 多肽链可以在谷氨酰胺转移酶的催化下与 ECM 蛋白共价结合, 从而使得这些蛋白免遭 NE 的酶解^[30-31]。Elafin 是由其前体前 Elafin 水解而来的一种相对分子质量为 6 000、含有 57 个氨基酸残基的多肽链, 它也有与其前体类似的富含谷氨酰胺和赖氨酸残基的氨基末端结构域。Elafin 和 NE 的结合特别紧密, 其解离平衡常数为 0.3 nmol/L^[32], 是 hNE 特异性抑制剂^[33], 在 ARDS 时意义重大。临床研究显示, 在诊断为 ARDS 之前, 患者 NE 水平稍有升高, 但 NE/Elafin 比例与非 ARDS 患者无明显差异; 而诊断为 ARDS 之初, 患者体内 NE 水平显著升高, Elafin 水平降低, NE/Elafin 比例升高; 在 ARDS 发展过程中, NE 维持在较高水

平, 而 Elafin 继续降低。研究者认为, NE、Elafin 及 NE/Elafin 可以作为 ARDS 的标志物, 来判断 ARDS 的发生和发展^[27]。动物实验证实, Elafin 与罹患 ARDS 的危险性密切相关, 而血中的 Elafin 水平与 Elafin 基因多态性有关。Elafin 的等位基因 rs2664581 变异会增加罹患 ARDS 的危险性^[34]。

α_2 -巨球蛋白是由肝脏的淋巴细胞、单核细胞及纤维母细胞合成和释放的一种高分子质量(720 000)的糖蛋白, 由 4 个 180 000 的亚单位通过二硫键连接形成, 具有独特的蛋白酶抑制机制, 通过空间捕获的方式抑制蛋白酶, 每个亚单位都含诱捕区域, 1 个四聚体分子可结合 2 个蛋白酶分子^[35], α_2 -巨球蛋白对 NE 有持续性的抑制作用^[24]。

2.2 人工合成 NE 抑制剂:

目前人工合成的 NE 抑制剂有西维来司钠(Sivelestat)、ONO-6818、GW311616A、EPI-HNE-4、Sc-39026、乌司他丁等^[24, 36-37]。其中一些已经应用于 ARDS 动物模型的实验研究中, 并在不同的模型中取得了较为一致的疗效^[38-41]; 乌司他丁^[37, 42]和西维来司钠已应用于临床治疗 ARDS。目前对西维来司钠的研究最为广泛深入。

西维来司钠(ONO-5046)是一种小分子 NE 特异性抑制剂, 它可以竞争性抑制人类、鼠类和兔的 NE 活性, 但不能抑制胰蛋白酶、纤溶酶、凝血酶、激肽释放酶、糜蛋白酶、组织蛋白酶 G 等其他蛋白酶类^[43]。西维来司钠对 hNE 的抑制常数为 46 nmol/L, 对血浆 hNE 的半数抑制率浓度(IC₅₀)为 22.8 μmol/L^[44]。日本于 2002 年批准西维来司钠用于 ARDS 的治疗。目前, 西维来司钠作为 NE 抑制剂的经典代表用于动物模型和临床研究, 以探索 NE 抑制剂对 ARDS 治疗的有效性和安全性。近 20 年来的动物实验大多证明 NE 抑制剂对 ARDS 有治疗作用, 而西维来司钠在临床应用的研究也取得了较大的进展。

3 人工合成 NE 抑制剂在 ARDS 中的治疗作用

3.1 动物实验研究:

目前国内外的动物实验从不同角度证实了西维来司钠对治疗 ARDS 的有效性。所用的动物模型涉及不同的种属、不同病因, 观察指标也不尽相同。

Miyazaki 等^[38]用兔 ALI 离体灌注的方法证实 ONO-5046 可以抑制中性粒细胞激活, 减少肺泡上皮及血管内皮细胞损伤, 从而抑制 ALI 的发生发展。Zeiber 等^[45]在文献汇总分析中得出的结论也支持西维来司钠对 ALI 的抑制作用, 多种 ARDS 动物模型相关研究都支持这一观点。之后 Hagio 等^[40]在仓鼠 ALI 模型中按 0.01、0.1、1.0 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 的梯度静脉应用西维来司钠, 结果发现实验组鼠死亡率显著低于对照组, 并且与用药剂量呈负相关性。Fujino 等^[46]在鼠模型中发现 ONO-5046 可以抑制肺损伤修复过程中胶原在肺实质中的沉积, 提高肺顺应性, 从而阻止肺纤维化的发展。他们认为 ONO-5046 在 ARDS 增生期仍有应用价值。Yoshikawa 等^[47]用 C57BL/6J 鼠进行放射性肺损伤研究, 他们在放射前后应用 ONO-5046, 发现它对放射引起的 ALI 有明显的保护作用。Ishii 等^[48]用 C57BL/6 鼠行双侧肾切除来模拟急性肾损伤(AKI), 进而发展为 ARDS, 并在实验中应用 ONO-5046。结果证实, ONO-5046 可以显著降低肺内 NE 的活性, 抑制中性粒

细胞的浸润,下调炎症细胞因子的表达。权明桃等^[49]的研究表明,西维来司钠雾化吸入可改善重度脑损伤大鼠肺损伤,对重度脑损伤大鼠肺组织有保护作用。

3.2 临床研究:早期日本 Ono 制药公司的科学家进行的临床研究显示,西维来司钠有利于 ARDS 患者脱机、脱离 ICU 治疗^[45]。2003 年我国严重急性呼吸综合征(SARS)流行期间也曾应用西维来司钠,之后一项多中心随机对照临床试验(RCT)研究报道显示,对于 SARS 患者,西维来司钠可显著提高脉搏血氧饱和度(SpO_2),明显缩小肺部阴影^[50]。Tamakuma 等^[51]也在临床研究中证实西维来司钠可以改善 ARDS 患者肺功能,提高呼吸机脱机率,缩短 ICU 治疗时间,但对患者的病死率无明显影响。

然而,后来的一项 RCT 研究却发现 ONO-5046 不仅不能降低 ARDS 患者病死率,而且对呼吸机脱机时间也无显著影响^[52]。似乎对西维来司钠治疗 ARDS 的临床疗效产生了否定。2004 年著名的 STRIVE 研究^[53]也得出了否定的结论。在这项日本以外地区进行的多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究中,研究者发现对于各种原因引起的 ARDS 患者,呼吸机低潮气量通气支持下,西维来司钠对 28 d 总病死率和呼吸机脱机时间并无明显影响。对于西维来司钠治疗 ARDS 的探索似乎遭到了巨大的挫折。然而,各国的学者们并没有停止研究的步伐。

之后,临床专家们对不同病因引起的 ARDS 患者进行了研究。Togo 等^[54]报道,胃肠道术后发生 ARDS 的患者应用西维来司钠可提高氧合指数(PaO_2/FiO_2),并能促进脱机。其他的一些研究也都观察到了类似的结果。Fujii 等^[55]证实,心肺转流术后发生 ARDS 的患者应用西维来司钠可提高 PaO_2/FiO_2 。而 Kaido 和 Uemoto^[56]的前瞻性临床研究显示,肝移植术后发生 ARDS 的患者应用西维来司钠可以提高 PaO_2/FiO_2 ,SIRS 的持续时间也比对照组显著缩短。Hayakawa 等^[57]进一步佐证了这样的结果。他们对由脓毒症引起的同时患有 ARDS 和弥散性血管内凝血(DIC)的患者给予西维来司钠治疗,结果显示西维来司钠组 PaO_2/FiO_2 逐渐升高,ARDS 评分得到改善,且 ICU 治疗时间比对照组明显缩短。此外多元回归分析显示,西维来司钠治疗可作为一项独立预测因子用于评估脓毒症引起 ARDS 和 DIC 患者的生存率。日本有关西维来司钠治疗 ARDS 的 III 期临床试验显示,西维来司钠对治疗 ARDS 是有益的^[58]。Aikawa 等^[58]报道,在日本进行的西维来司钠治疗 ARDS IV 期临床试验证实,西维来司钠治疗组呼吸机脱机率、ICU 脱离率以及 180 d 生存率均明显高于对照组,故认为西维来司钠治疗 ARDS 是有效的。最新的一项临床研究结果显示,西维来司钠对 ARDS 患者的生存率并无显著影响,但可明显延长呼吸机脱机时间,改善 PaO_2/FiO_2 ,并且在初始 $PaO_2/FiO_2 > 140$ mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)以及合并脓毒症的患者更为有效;对于血清初始降钙素原水平 ≥ 0.5 μ g/L 的患者,西维来司钠可显著延长生存时间和呼吸机脱机时间,改善 PaO_2/FiO_2 也更明显^[59]。

对于这些临床研究之间的分歧,Miyoshi 等^[59]认为,主要

是不同研究中纳入的患者特征不同所致,如年龄、基础肺功能状态、肺以外的功能衰竭器官数目以及脓毒症等。据报道,和 STRIVE 研究相比,纳入日本西维来司钠治疗 ARDS III 期临床试验的患者年龄相对较小,肺部基础疾病较少^[53]。日本西维来司钠治疗 ARDS III 期临床试验中排除了合并 4 个以上器官功能衰竭的患者^[51]。

Repine 等^[60]认为目前 ARDS 总体治疗效果欠佳,原因是多方面的,其中涉及治疗时机的选择。有 ARDS 危险因素的患者很多,而发展为 ARDS 的比例并不是很高,过早干预会因副作用大于治疗作用而使患者获益较少,但是待病情发展至 ARDS 阶段时再干预可能已丧失最佳干预时机。选择合适的干预时机,需要合适的 ARDS 生物标志物,协助判断 ARDS 病情由轻到重发展的转折点,以利于在病情转折以前及时干预而又不至于过早干预而增加副作用。然而目前尚无理想的生物标志物可以达到这一效果^[61]。因此笔者认为,西维来司钠治疗 ARDS 临床效果不一致可能与治疗时机的选择有一定的关系。

4 总结与展望

NE 在 ARDS 中的作用已被大量的研究证实。一些研究认为 NE 本身以及部分内源性 NE 抑制剂可作为 ARDS 的标志物。而以西维来司钠为代表的 NE 抑制剂治疗 ARDS 的有效性,目前在动物实验中取得了较为一致的肯定结论,而临床研究的结果不尽相同,日本最新的临床试验结果对西维来司钠的疗效予以了肯定。对于这些临床研究的分歧,仍需进一步分析、研究、验证。另外,寻找更加合适的 ARDS 生物标志物、合理选择干预时机也是需要解决的重要问题。

参考文献

- [1] Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(10):1573-1582.
- [2] 王文欣,徐波,马胡赛,等. 俯卧位通气对高海拔地区肺复张治疗无效急性呼吸窘迫综合征患者氧合的影响[J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(10):596-599.
- [3] 于湘友,杨春波,王毅. 侧卧位通气治疗肺内/肺外源性急性呼吸窘迫综合征的对比观察[J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21(3):249-251.
- [4] 张继承,楚玉峰,曾娟,等. 连续性高容量血液滤过治疗重度急性呼吸窘迫综合征的临床疗效[J]. *中国危重病急救医学*, 2013, 25(3):145-148.
- [5] 毛越,李寅,曹书华. 血液灌流联合高容量血液滤过治疗急性呼吸窘迫综合征的临床研究[J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(7):439-440.
- [6] 王爱田,高景利,李晓岚,等. 神经肌肉阻滞剂对急性呼吸窘迫综合征患者预后影响的荟萃分析[J]. *中国危重病急救医学*, 2013, 25(3):149-153.
- [7] 施卉,任成山. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征基础及临床研究进展[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2013, 6(4):50-55.
- [8] Weiland JE, Davis WB, Holter JF, et al. Lung neutrophils in the adult respiratory distress syndrome. Clinical and pathophysiologic significance[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1986, 133(2):218-225.
- [9] Kawabata K, Hagio T, Matsuoka S. The role of neutrophil elastase in acute lung injury[J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 451(1):1-10.
- [10] Bode W, Wei AZ, Huber R, et al. X-ray crystal structure of the complex of human leukocyte elastase (PMN elastase) and the third domain of the turkey ovomucoid inhibitor [J]. *EMBO J*, 1986, 5(10):2453-2458.

- [11] Macdonald SJ, Dowle MD, Harrison LA, et al. Discovery of further pyrrolidine trans-lactams as inhibitors of human neutrophil elastase (HNE) with potential as development candidates and the crystal structure of HNE complexed with an inhibitor (GW475151)[J]. *J Med Chem*, 2002, 45(18):3878-3890.
- [12] Koizumi M, Fujino A, Fukushima K, et al. Complex of human neutrophil elastase with 1/2SLPI [J]. *J Synchrotron Radiat*, 2008, 15(Pt 3):308-311.
- [13] Hansen G, Gielen-Haertwig H, Reinemer P, et al. Unexpected active-site flexibility in the structure of human neutrophil elastase in complex with a new dihydropyrimidone inhibitor [J]. *J Mol Biol*, 2011, 409(5):681-691.
- [14] Hajjar E, Broemstrup T, Kantari C, et al. Structures of human proteinase 3 and neutrophil elastase—so similar yet so different[J]. *FEBS J*, 2010, 277(10):2238-2254.
- [15] Sjö P. Neutrophil elastase inhibitors: recent advances in the development of mechanism-based and nonelectrophilic inhibitors [J]. *Future Med Chem*, 2012, 4(5):651-660.
- [16] 高冬娜, 张彧. 中性粒细胞弹性蛋白酶与急性肺损伤[J]. *中国急救医学*, 2006, 26(3):210-212.
- [17] Shang Y, Jiang YX, Ding ZJ, et al. Valproic acid attenuates the multiple-organ dysfunction in a rat model of septic shock [J]. *Chin Med J(Engl)*, 2010, 123(19):2682-2687.
- [18] DiCamillo SJ, Carreras I, Panchenko MV, et al. Elastase-released epidermal growth factor recruits epidermal growth factor receptor and extracellular signal-regulated kinases to down-regulate tropoelastin mRNA in lung fibroblasts[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(21):18938-18946.
- [19] Fitch PM, Roghanian A, Howie SE, et al. Human neutrophil elastase inhibitors in innate and adaptive immunity [J]. *Biochem Soc Trans*, 2006, 34(Pt 2):279-282.
- [20] Kodama T, Yukioka H, Kato T, et al. Neutrophil elastase as a predicting factor for development of acute lung injury [J]. *Intern Med*, 2007, 46(11):699-704.
- [21] Ginzberg HH, Cherapanov V, Dong Q, et al. Neutrophil-mediated epithelial injury during transmigration: role of elastase [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001, 281(3):G705-717.
- [22] Chai JK, Cai JH, Deng HP, et al. Role of neutrophil elastase in lung injury induced by burn-blast combined injury in rats [J]. *Burns*, 2013, 39(4):745-753.
- [23] 刘涛, 任成山. 炎症介质在急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征发病机制中的作用[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2013, 6(3):60-63, 70.
- [24] 高冬娜, 张彧. 中性粒细胞弹性蛋白酶致急性肺损伤机制的研究进展[J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(8):510-512.
- [25] Kaynar AM, Houghton AM, Lum EH, et al. Neutrophil elastase is needed for neutrophil emigration into lungs in ventilator-induced lung injury[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2008, 39(1):53-60.
- [26] 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(6):368-370.
- [27] Wang Z, Chen F, Zhai R, et al. Plasma neutrophil elastase and elafin imbalance is associated with acute respiratory distress syndrome (ARDS) development [J]. *PLoS One*, 2009, 4(2):e4380.
- [28] Tremblay GM, Janelle MF, Bourbonnais Y. Anti-inflammatory activity of neutrophil elastase inhibitors [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2003, 4(5):556-565.
- [29] Reid PT, Marsden ME, Cunningham GA, et al. Human neutrophil elastase regulates the expression and secretion of elafin (elastase-specific inhibitor) in type II alveolar epithelial cells[J]. *FEBS Lett*, 1999, 457(1):33-37.
- [30] Zani ML, Baranger K, Guyot N, et al. Protease inhibitors derived from elafin and SLPI and engineered to have enhanced specificity towards neutrophil serine proteases[J]. *Protein Sci*, 2009, 18(3):579-594.
- [31] Moreau T, Baranger K, Dadé S, et al. Multifaceted roles of human elafin and secretory leukocyte proteinase inhibitor (SLPI), two serine protease inhibitors of the chelonianin family [J]. *Biochimie*, 2008, 90(2):284-295.
- [32] Guyot N, Zani ML, Maurel MC, et al. Elafin and its precursor trappin-2 still inhibit neutrophil serine proteinases when they are covalently bound to extracellular matrix proteins by tissue transglutaminase[J]. *Biochemistry*, 2005, 44(47):15610-15618.
- [33] Tsunemi M, Matsuura Y, Sakakibara S, et al. Crystal structure of an elastase-specific inhibitor elafin complexed with porcine pancreatic elastase determined at 1.9 Å resolution [J]. *Biochemistry*, 1996, 35(36):11570-11576.
- [34] Tejera P, Wang Z, Zhai R, et al. Genetic polymorphisms of peptidase inhibitor 3 (elafin) are associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 41(6):696-704.
- [35] 马国尔, 郑金旭. 中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂研究现状[J]. *国际呼吸杂志*, 2006, 26(4):257-259.
- [36] 马鹏鹏, 朱丹, 刘北忠, 等. 中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂对 U937 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(6):507-511.
- [37] 顾金萍, 于健, 王俊松, 等. 乌司他丁在急性呼吸窘迫综合征的临床应用研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(14):2695-2697, 2705.
- [38] Miyazaki Y, Inoue T, Kyi M, et al. Effects of a neutrophil elastase inhibitor (ONO-5046) on acute pulmonary injury induced by tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) and activated neutrophils in isolated perfused rabbit lungs [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157(1):89-94.
- [39] 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(4):496-500.
- [40] 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(1-3):173-180.
- [41] 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(4):285-290.
- [42] 李振, 华艳梅. 乌司他丁联合血必净治疗急性呼吸窘迫综合征临床研究[J]. *国际呼吸杂志*, 2011, 31(2):106-108.
- [43] Kawabata K, Suzuki M, Sugitani M, et al. ONO-5046, a novel inhibitor of human neutrophil elastase [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991, 177(2):814-820.
- [44] Matsuzaki K, Hiramatsu Y, Homma S, et al. Sivelestat reduces inflammatory mediators and preserves neutrophil deformability during simulated extracorporeal circulation [J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 80(2):611-617.
- [45] Zeiher BG, Matsuoka S, Kawabata K, et al. Neutrophil elastase and acute lung injury: prospects for sivelestat and other neutrophil elastase inhibitors as therapeutics [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(5 Suppl):S281-287.
- [46] Fujino N, Kubo H, Suzuki T, et al. Administration of a specific inhibitor of neutrophil elastase attenuates pulmonary fibrosis after acute lung injury in mice[J]. *Exp Lung Res*, 2012, 38(1):28-36.
- [47] Yoshikawa N, Inomata T, Okada Y, et al. Sivelestat sodium hydrate reduces radiation-induced lung injury in mice by inhibiting neutrophil elastase[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(4):1091-1095.
- [48] Ishii T, Doi K, Okamoto K, et al. Neutrophil elastase contributes to acute lung injury induced by bilateral nephrectomy [J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(4):1665-1673.
- [49] 权明桃, 江智霞, 施久军, 等. 西维来司钠雾化吸入对重度脑损伤大鼠肺保护的作用研究 [J]. *中国急救医学*, 2012, 32(1):51-53, 后插 4.

- [50] 徐凌,蔡柏蔷,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、平行对照、多中心临床研究[J].中华内科杂志,2005,44(2):147-148.
- [51] Tamakuma S, Ogawa M, Aikawa N, et al. Relationship between neutrophil elastase and acute lung injury in humans [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2004, 17(5):271-279.
- [52] Kadoi Y, Hinohara H, Kunimoto F, et al. Pilot study of the effects of ONO-5046 in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Anesth Analg, 2004, 99(3):872-877.
- [53] Zeiher BG, Artigas A, Vincent JL, et al. Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: results of the STRIVE study [J]. Crit Care Med, 2004, 32(8):1695-1702.
- [54] Togo S, Matsuo K, Ishibe A, et al. Usefulness of a selective neutrophil elastase inhibitor (sivelestat) in septic ARDS patients after gastrointestinal surgery [J]. Hepatogastroenterology, 2008, 55(84):967-973.
- [55] Fujii M, Miyagi Y, Bessho R, et al. Effect of a neutrophil elastase inhibitor on acute lung injury after cardiopulmonary bypass [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2010, 10(6):859-862.
- [56] Kaido T, Uemoto S. Effects of neutrophil elastase inhibitor on progression of acute lung injury after liver transplantation [J]. Transplantation, 2010, 90(3):335-337.
- [57] Hayakawa M, Katabami K, Wada T, et al. Sivelestat (selective neutrophil elastase inhibitor) improves the mortality rate of sepsis associated with both acute respiratory distress syndrome and disseminated intravascular coagulation patients [J]. Shock, 2010, 33(1):14-18.
- [58] Aikawa N, Ishizaka A, Hirasawa H, et al. Reevaluation of the efficacy and safety of the neutrophil elastase inhibitor, Sivelestat, for the treatment of acute lung injury associated with systemic inflammatory response syndrome; a phase IV study [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2011, 24(5):549-554.
- [59] Miyoshi S, Hamada H, Ito R, et al. Usefulness of a selective neutrophil elastase inhibitor, sivelestat, in acute lung injury patients with sepsis [J]. Drug Des Devel Ther, 2013, 7:305-316.
- [60] Repine JJ, Crader KM, Elkins ND, et al. Preventing the acute respiratory distress syndrome [J]. Prev Med, 2012, 54 Suppl: S17-19.
- [61] Bhargava M, Wendt CH. Biomarkers in acute lung injury [J]. Transl Res, 2012, 159(4):205-217.

(收稿日期:2013-12-15)

(本文编辑:李银平)

·读者·作者·编者·

本刊常用的不需要标注中文的缩略语(二)

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)

呼吸机相关性肺损伤(ventilator induced lung injury, VILI)

呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)

社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)

医院获得性肺炎(hospital acquired pneumonia, HAP)

慢性阻塞性肺疾病

(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)

急性呼吸窘迫综合征

(acute respiratory distress syndrome, ARDS)

全身炎症反应综合征

(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)

代偿性抗炎症反应综合征

(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)

多器官功能障碍综合征

(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)

多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)

急性生理学与慢性健康状况评分系统

(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE)

序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)

格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma score, GCS)

高迁移率族蛋白 B1(high mobility group protein B1, HMGB1)

Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)

髓样分化抗原 88(myeloid differential protein-88, MyD88)

病原相关分子模式

(pathogen associated molecular pattern, PAMP)

白细胞介素-1 受体相关激酶 1

(interleukin-1 receptor-associated kinase 1, IRAK-1)

肿瘤坏死因子受体相关因子 6

(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF-6)

脉搏(经皮)血氧饱和度(percutaneous oxygen saturation, SpO₂)

氧合指数(oxygenation index, PaO₂ / FiO₂, OI)

丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)

天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)

乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)

总胆红素(total bilirubin, TBil)

活化部分凝血活酶时间

(activated partial thromboplastin time, APTT)

凝血酶原时间(prothrombin time, PT)

凝血酶时间(thrombin time, TT)

国际标准化比值(international normalized ratio, INR)

呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP)

同步间歇指令通气

(synchronized intermittent mandatory ventilation, SIMV)

自主呼吸试验(spontaneous breathing trial, SBT)

重症监护病房(intensive care unit, ICU)

危重病医学会(Society of Critical Care Medicine, SCCM)

欧洲危重病医学会

(European Society of Critical Care Medicine, ESICM)

拯救脓毒症运动(Surviving Sepsis Campaign, SSC)

欧美联席会议

(American-European Consensus Conference, AECC)

美国心脏协会(American Heart Association, AHA)

美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)

欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)

美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)

美国胸科医师协会

(American College of Chest Physicians, ACCP)

外科感染学会(Surgical Infection Society, SIS)