

• 综述 •

炎症反应在 ARDS 中的作用机制研究进展

何流漾 郑建洲 夏蕾 戚春建 王勇 杨明夏

213000 江苏常州,南京医科大学附属常州市第二人民医院心肺血管研究所(何流漾、郑建洲、夏蕾、王勇、杨明夏),中心实验室(何流漾、郑建洲、夏蕾、戚春建),呼吸与危重症医学科(杨明夏)

通讯作者:杨明夏,Email:cougermx@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.07.017

【摘要】 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)是由多种因素诱导的大面积炎症性肺损伤,目前缺乏有效的治疗方案,病死率居高不下。近年来对该病研究的不断深入,肯定了炎症反应在 ALI/ARDS 发生发展过程中的关键性作用。本文从炎症角度出发,依次从发病机制、炎症相关信号通路等方面阐述治疗 ALI/ARDS 的可行性方案,为临床诊治提供新思路。

【关键词】 肺损伤,急性; 呼吸窘迫综合征,急性; 炎症; 细胞因子

基金项目: 国家自然科学基金(81472199);江苏省自然科学基金(BK20141162)

Research advances of the role of inflammatory responses in ARDS He Liuyang, Zheng Jianzhou, Xia Lei, Qi Chunjian, Wang Yong, Yang Mingxia

Institute of Heart, Lung and Blood Vessel Diseases, Affiliated Changzhou No.2 People's Hospital of Nanjing Medical University, Changzhou 213000, Jiangsu, China (He LY, Zheng JZ, Xia L, Wang Y, Yang MX); Central Laboratory, Affiliated Changzhou No.2 People's Hospital of Nanjing Medical University, Changzhou 213000, Jiangsu, China (He LY, Zheng JZ, Xia L, Qi CJ); Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Changzhou No.2 People's Hospital of Nanjing Medical University, Changzhou 213000, Jiangsu, China (Yang MX)

Corresponding author: Yang Mingxia, Email: cougermx@126.com

【Abstract】 Acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS) is an inflammatory lung injury induced by a variety of factors, and these diseases are associated with high rates of mortality due to the lack of effective treatments. Based on the latest research in ALI/ARDS, it is widely accepted that generalized inflammatory responses play a critical role in initiating and developing process of ALI/ARDS. We make a brief review on the immune-pathogenesis and the signaling pathways of ALI/ARDS from the perspective of inflammation, thereby helping develop novel therapeutic strategy for treatment of patients with ALI/ARDS.

【Key words】 Acute lung injury; Acute respiratory distress syndrome; Inflammation; Cytokine

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81472199); Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20141162)

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)由急性肺损伤(ALI)发展而来,是重症加强治疗病房(ICU)常见危重病,因病死率居高不下(30%~50%)而备受关注^[1]。ARDS是由多种病因引起的肺内过度性、失控性炎症免疫反应,临床上主要以急性、缺氧性呼吸衰竭(呼衰)为特征,影像学上则以双肺渗出性病变及肺水肿为特征。随着近年来对ARDS的深入研究,发现,感染、创伤等原因引发的全身炎症反应综合征(SIRS)是导致ALI/ARDS的根本原因,因此“炎症是ARDS的本质”这一观点已被大多数学者所认可。现从ALI/ARDS的炎症本质出发,将免疫发病机制、与炎症相关的信号通路及免疫药物治疗等方面的最新研究进展进行综述。

1 ALI/ARDS的免疫发病机制

1.1 ALI/ARDS免疫发病机制中的炎症反应: 尽管ALI病因复杂,确切的发病机制也尚未完全阐明,但有研究表明,患者肺内大面积炎症反应是诱发ALI/ARDS的最主要原因^[2]。一旦出现炎症反应,机体的两大免疫系统即开始产生免疫细胞,抵御这种病理学损伤。在ALI/ARDS的初期阶段,尽管固有免疫系统细胞,如巨噬细胞、中性粒细胞、非特异性

T细胞及其他免疫蛋白等,首先作为一线效应器对不同大小抗原进行清除,并诱导损伤部位炎症反应,但这些免疫抗体在这一过程中并不能完全消除特定的抗原。随后特异性免疫细胞(T细胞、B细胞)的出现才得以有效控制炎症反应^[3]。在这个过程中,免疫细胞通过分泌细胞因子如白细胞介素(IL-1 β 、IL-6、IL-8)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等传递并交换信息,而这种高度活化的免疫现象导致的细胞因子不平衡(细胞因子风暴)可能是肺部进一步损伤的主要因素。除细胞因子外,某些促炎介质如蛋白酶、活性氧物质、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)等释放也反作用于炎性细胞,释放更多的炎性介质或细胞因子,导致“瀑布式”炎症反应,这种失控的肺内炎症反应的最终结果是肺泡上皮细胞(AEC)及毛细血管内皮细胞损伤,进而引起肺泡出血、肺水肿形成及透明膜的产生。

1.2 炎性因子在ALI/ARDS发展中的作用: 炎症反应过程中,由免疫细胞分泌的细胞因子不可避免地参与其中。由于促炎细胞因子如TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-10、 γ -干扰素(IFN- γ)等大量释放,抗炎细胞因子如IL-4、IL-10、IL-13、

IL-17、IL-1 受体拮抗剂(IL-1ra)过度抑制导致的促炎因子/抗炎因子失衡是维持 ALI/ARDS 持续发展的助推手^[4]。了解这些细胞因子在 ALI/ARDS 发展中的作用有利于从重建促炎因子/抗炎因子平衡着手治疗 ALI/ARDS。

1.2.1 IL-10: IL-10 是人体内有效的抗炎和免疫抑制因子,在很多与炎症相关疾病中能控制炎症及调节免疫反应。尽管早期已有研究肯定了 IL-10 对 ALI 动物的保护作用,但具体的免疫机制尚不明朗。Nie 等^[5]发现,在脂多糖(LPS)诱导的 ALI 小鼠支气管肺泡灌洗液(BALF)中 IL-10 水平显著低于对照组,且与趋化因子受体 CXCR3 水平呈负相关,而 CXCR3 被证实能通过募集 CD8⁺T 细胞至 ALI 部位引发炎症级联反应,并促进促炎因子 IFN- γ 和细胞因子 CXCL10 的分泌。最新的报道表明, M₂ 巨噬细胞亚型 M_{2c} 能通过活化酪氨酸激酶 1 (JAK1)/ 转录因子 STAT3 信号通路,下调细胞因子信号抑制物 SOCS3 的表达,诱导 IL-10 大量释放,因此与 M_{2A} 型巨噬细胞相比, IL-10 主要来源的 M_{2c} 型巨噬细胞更能减轻 ALI C57BL/6 小鼠肺部纤维化及损伤^[6]。

1.2.2 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 1 (caspase-1) 与促炎因子 IL-1 和 IL-18: 与炎症相关的 caspase-1 通过对促炎因子的加工和释放而调控细胞的炎症反应。通过炎性体活化后的 caspase-1 能切割 IL-1 β 前体(pro-IL-1 β) 和 IL-18 前体(pro-IL-18),活化促炎因子 IL-1 β 和 IL-18,而两者都是潜在的 ARDS 生物标志物^[7]。Dolinay 等^[8]研究表明, ARDS 患者血浆 caspase-1、IL-1 β 及 IL-18 水平均高表达;在随后的小鼠实验中发现,用 IL-18 中和抗体治疗或基因敲除 IL-18 及 caspase-1 抑制其表达后,能显著减轻 ALI 小鼠的肺部损伤。由于 IL-18 和 caspase-1 都能通过结合各自受体激活下游核转录因子 - κ B (NF- κ B) 信号通路,从而促进其他炎性因子如 IL-3、IL-5、IL-6、IL-13 等的释放,进而加剧 ALI 的发展,因此,控制 caspase-1 的炎性体活化可能是缓解 ALI 的手段之一。

1.2.3 IL-17: IL-17 是由辅助性 T 细胞 17 (Th17)、巨噬细胞及自然杀伤细胞(NK 细胞)等分泌的一种多功能促炎性细胞因子,已被证明与肺部感染、哮喘等肺部炎症性疾病密切相关^[9]。研究表明, IL-17 能通过诱导呼吸道上皮细胞分泌趋化因子 CXCL8、CXCL1、CXCL5、IL-6、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),逆向募集中性粒细胞至呼吸道^[10],从而证实 IL-17 是 LPS 诱导的呼吸道中性粒细胞增多症的必要因素。鉴于 IL-17 强大的募集中性粒细胞及促进多种细胞释放炎性因子的生物学功能,科研人员开始致力于研究 IL-17 在 ALI 发展中的潜在作用。研究表明, IL-17 家族中 IL-17A 和 IL-17F 在 LPS 诱导的 ALI 小鼠肺组织匀浆和 BALF 中的表达明显增加^[11],且 IL-17F 能明显增加肺微血管内皮细胞(PMVEC)的通透性^[12],由此推测, IL-17A 和 IL-17F 通过 PMVEC 参与了 LPS 诱导的 ALI。2016 年 Li 等^[13]用腺病毒载体外源性上调 IL-17 表达后,发现 ALI 小鼠的肺部炎症反应被扩大,而在 IL-17 缺失的小鼠体内肺部损伤明显减轻。

1.2.4 IL-8: 趋化因子 IL-8,又名 CXCL8,因其在 BALF 中的高浓度与 ARDS 患者病死率呈正相关而备受关注^[14]。IL-8 是一类具有吸引和趋化中性粒细胞至炎症部位,并抑制中性粒细胞凋亡的促炎性细胞因子。在 IL-8 募集中性粒细胞的机制研究中发现, IL-8 的生物活性由抗 IL-8 自身抗体所调控, IL-8 与其自身抗体结合后的复合物在肺中聚集,不仅能活化并趋化中性粒细胞,而且能通过免疫球蛋白 IgG 受体 Fc γ R IIa 的参与来抑制凋亡,从而延长中性粒细胞的寿命^[15],由此诱发肺部炎症反应。另有研究表明, IL-8 参与 ARDS 主要是通过趋化因子受体 CXCR2,该受体能调控中性粒细胞的迁移及穿透肺内皮细胞导致的肺部损伤^[16],抑制 CXCR1/2 能减少中性粒细胞向肺部的募集^[17]。

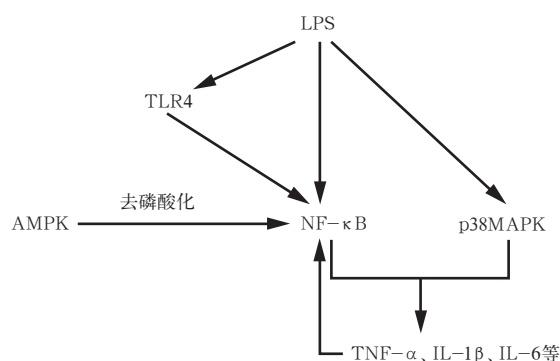
1.2.5 IL-6 和转化生长因子 - β (TGF- β): IL-6 是一种具有多重免疫调节功能的细胞因子,在 ALI 进程中发挥促炎效应,同时具备抗炎作用。研究表明, IL-6 能通过降低纤维原细胞的聚集而提高表皮细胞的存活率,对流感致肺损伤的肺组织起到修复作用^[18]。TGF- β 是有效的炎症调节因子,可诱导 IL-6 的产生^[19]。Woods 等^[20]发现,肺泡巨噬细胞来源的 IL-6 对 ALI HET 小鼠起保护作用,用 TGF- β 中和抗体处理后, BALF 中 IL-6 水平明显降低,进一步证明 HET 小鼠肺泡巨噬细胞产生 IL-6 是依赖 TGF- β 的。TGF- β 的参与机制是改变了上皮钠通道(ENaC)和钠-钾三磷酸腺苷酶的水平^[21]。研究表明,破坏 ENaC 复合物后,在 ARDS 增生期的肺水肿部位可以发现大量 TGF- β ^[22],因此证明 TGF- β 参与了 ALI/ARDS 的发生发展。由于 TGF- β 在维持健康组织中的复杂性和独特性,目前还没有证据表明激活 TGF- β 相关信号通路可使 ALI/ARDS 患者受益。

1.2.6 TNF- α : 在众多参与 ALI 的细胞因子中, TNF- α 作为早期反应细胞因子,具有触发进一步炎症反应的作用,因此,抗 TNF- α 制剂是最早进入 ALI/ARDS 临床试验的制剂。TNF- α 通过结合两种不同受体 p55 和 p57 启动下游信号通路,在 ARDS 肺水肿的形成过程中发挥不同作用,缺失 p55 对机械通气诱导的 ARDS 急性阶段起保护作用,而缺失 p75 的结果却相反^[23]。研究显示,活化 p55TNF 信号通路能引起早期 ARDS 肺泡表皮细胞紊乱,提高肺部渗透性及阻碍肺泡液再吸收^[24],通过结构域抗体 dAbTM 阻断 p55 能缓解酸吸入诱导的 ARDS 小鼠肺部损伤及肺水肿形成^[25],为以 p55 为临床靶点治疗 ARDS 提供了理论支持。

2 参与 ALI/ARDS 的炎症信号通路

与 ALI/ARDS 发生发展相关的炎症信号通路也备受关注,包括: ① Toll 样受体 4 (TLR4)-NF- κ B 信号通路; ② p38 丝裂素活化蛋白激酶(p38MAPK) 信号通路; ③ NF- κ B 信号通路。这些信号通路的激活与 ALI/ARDS 的发病机制密切相关(图 1)。

在众多 ALI 动物模型中, LPS 被广泛应用于诱发急性炎症反应的肺损伤^[26]。LPS 是革兰阴性菌外膜的主要组成部分,能通过被细胞膜上 TLR4 识别并结合转导信号,激活下游 NF- κ B 信号通路,该通路分为髓样分化因子 88 (MyD88)



注: LPS 为脂多糖, ALI/ARDS 为急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征, TLR4 为 Toll 样受体 4, NF-κB 为核转录因子-κB, AMPK 为腺苷酸活化蛋白激酶, p38MAPK 为 p38 丝裂素活化蛋白激酶, TNF-α 为肿瘤坏死因子-α, IL-1β、-6 为白细胞介素-1β、-6

图 1 参与 LPS 诱导 ALI/ARDS 的炎症信号通路

依赖途径和 MyD88 非依赖途径^[27]。在 MyD88 依赖途径中,通过 TLR4 上的 TIR 结构域与接头分子 MyD88 蛋白结构中的羧基端相互作用,激活 MyD88,活化的 MyD88 通过与 IL-1 受体相关激酶 (IRAK) 作用使 IRAK 发生自磷酸化而被活化,随后再激活 TNF 受体相关因子 6 (TRAF-6),进而通过激活 NF-κB 抑制蛋白激酶 (IKK),以经典 NF-κB 活化过程启动炎症因子的表达。在 MyD88 非依赖途径中, LPS 可通过对干扰素调节因子 3 (IRF3) 和 NF-κB 的激活来介导下游炎症因子表达,而不依赖于 MyD88 参与^[28]。

MAPK 家族中的 p38 信号通路也可被 LPS 刺激而激活,通过依次激活上游 MAPK 激酶激酶 (MAPKKK) 与 MAPK 激酶 (MAPKK) 使 p38 磷酸化,活化的 p38 从细胞质转入细胞核,参与炎症反应过程,尤其是 LPS 诱导的多种细胞因子的合成和转录。

NF-κB 被认为是应激反应尤其是炎症反应过程中关键的调控因子。除上游信号通路对 NF-κB 的激活外,其他炎症因子如 LPS、TNF-α、生长因子等也可通过 1 个或多个信号转导途径直接作用于上游蛋白激酶 IKK,随着 NF-κB 抑制蛋白 (IκB) 的磷酸化,有活性的 NF-κB 从胞质中解离并进入细胞核,从而调控与炎症相关基因的表达。由于 NF-κB 的激活,诱导上调的 TNF-α、IL-1β、IL-6 等细胞因子又能正反馈于 NF-κB,急剧增长的促炎因子和趋化因子介导了炎症细胞的募集,进一步增强炎症反应。

NF-κB 的活化还受上游腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 磷酸化的调控。AMPK 是细胞能量代谢的中心调节器,在维持活化的炎症细胞代谢中发挥重要作用,从而发挥对炎症反应的调控作用^[29]。这种三聚体激酶可通过 α 亚基上 Thr172 残基的磷酸化而被激活,并通过下游人类信息沉默因子 1 (SIRT1)、叉头蛋白转录因子 3a (FoxO3a)、p53 抑癌基因编码蛋白 (p53)、过氧化物酶体增殖激活受体 γ 共激活因子 1α (PGC-1α) 等蛋白抑制 NF-κB 的活性,从而阻碍炎症细胞因子的产生。因此, AMPK-NF-κB 信号通路在炎症反应中同样发挥重要作用。

3 ALI/ARDS 的免疫药物治疗进展

由于 ALI/ARDS 在临床上缺乏特效的治疗方案,只能根据临床表现,秉承消除原发病因、支持呼吸、维护重要器官功能的治疗原则进行针对性或支持性治疗。相对于肺保护性机械通气在降低 ALI/ARDS 病死率上取得的长足进步,药物的疗效与开发却差强人意。针对在 ALI/ARDS 患者体内启动的非正常免疫反应 (如细胞因子风暴) 引起的失控性炎症反应,以抑制免疫信号通路为目标的传统抗炎药物如皮质类固醇曾被寄予厚望,然而只有 ARDS 早期小剂量使用糖皮质激素才能改善预后,提高 28 d 存活率^[30],早期 ARDS 患者大剂量或晚期 ARDS 患者中、小剂量使用该激素对病情无显著改善^[31]。导致此类药物治疗失败的原因,除 ALI 本身发病机制的复杂性外,也可能与用药的时间和剂量有关。长期大剂量皮质类固醇治疗或免疫抑制剂也同样抑制了 ARDS 患者体内正常的免疫细胞,其中包括具有清除病原体抗原能力的 T 细胞和 B 细胞。因此,在由非特异性适应性免疫细胞引起的超免疫反应阶段,对 ARDS 病情的早期处理及用药极为关键。此外,心血管系统用药他汀类药物也因其抗炎抗菌等药理作用而被期待成为治疗 ALI/ARDS 的突破口,但近期研究人员对随机临床试验的荟萃分析结果显示,此类药物未能降低 ALI/ARDS 患者 ICU 住院率及病死率^[32]。

根据上述对炎症信号通路的深入探讨,以 NF-κB 为 ALI/ARDS 的治疗靶点成为可行性方案,通过抑制 IKK 活化、IκB 磷酸化及阻碍活化后的 NF-κB 入核启动转录表达等,以减轻 ALI 炎症反应的报道也屡见不鲜。储磊等^[33]研究表明,应用具有抗炎作用的黄芩素预处理能通过降低肠缺血 / 再灌注 (I/R) 致 ALI 小鼠核内 NF-κB 水平而抑制 NF-κB 活性,从而减轻肺损伤。此外,针对磷酸化 AMPK 来抑制下游 NF-κB 信号通路也被用于 ALI/ARDS 的治疗中。临床上治疗 2 型糖尿病的常用药物二甲双胍被认为能促进 AMPK 的磷酸化而控制炎症反应。Vaez 等^[34]实验证实,二甲双胍能通过活化 AMPK 减轻由 LPS 诱导的小鼠 ALI。最近, Bone 等^[35]获得了药物多巴胺受体 (D1R) 激动剂治疗 ALI 的新发现。该体外实验表明,非诺多泮 (fenoldpam) 能通过激活 D1R 活化腹膜巨噬细胞、人单核细胞及 AEC 内的 AMPK,从而减少促炎因子 TNF-α 及巨噬细胞炎症蛋白-2 (MIP-2) 等的释放;体内实验也证实, fenoldpam 能阻碍 ALI 小鼠肺组织内 AMPK 的去磷酸化,从而缓解 ALI。尽管上述药物在改善动物 ALI 模型中取得初步疗效,但由于动物与人的差异性,此类药物是否能作为治疗 ALI/ARDS 的新型药物还有待进一步临床验证。

除抑制炎症信号通路为治疗手段来减轻炎症反应外,控制通路下游靶基因编码的细胞因子也应用于 ALI/ARDS 治疗中。目前,抗细胞因子疗法开始被逐步开发,有进入临床使用的抗 TNF-α 和 IL-1 制剂也初步取得了良好的疗效。虽然单一使用抗炎药物未能给 ALI/ARDS 患者带来福音,但抑制炎症反应仍然是治疗该病的基本思路。在后续治疗过程中,或许可以针对 ALI 的多种发病机制,联合用药并结合

机械通气来寻求治疗突破。

综上所述,无论是直接性还是间接性肺部损伤引起的 ALI/ARDS,炎症反应始终贯穿整个 ALI/ARDS 发展过程,由免疫细胞释放的大量炎性因子是介导肺部炎症反应的关键。这些炎性细胞及其分泌的细胞因子构成了巨大的炎症反应体系,并通过激活下游不同的信号转导通路调控机体的免疫反应。然而,单从炎症角度出发的免疫疗法并未得到有效的临床证实,一方面,除炎症机制外,其他学说如细胞坏死与凋亡、凝血与纤溶系统失衡、氧化应激等也被报道参与了 ALI/ARDS 的发展过程;另一方面,人体内众多炎性介质相互制约又相互协调,现今公布的参与 ALI/ARDS 的炎性因子或许只是“冰山一角”,单纯抑制某一个或某一些炎性因子并不能改善庞大的炎症系统。因此,依据炎症本质并综合考虑上述因素有助于为临床治疗提供新思路。

参考文献

- [1] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 788–800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.
- [2] 钱桂生. 急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征研究现状与展望 [J]. *解放军医学杂志*, 2003, 28 (2): 97–101. DOI: 10.3321/j.issn.0577-7402.2003.02.001.
- [3] Qian GS. The status quo and prospect of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. *Med J Chin PLA*, 2003, 28 (2): 97–101. DOI: 10.3321/j.issn.0577-7402.2003.02.001.
- [4] Lee KY. Pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and early immune-modulator therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (2): DOI: 10.3390/ijms18020388.
- [5] 崔楠楠, 姚尚龙, 尚游. 消退素在炎症相关疾病中减轻炎症反应的作用机制 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (4): 373–376. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.018.
- [6] Cui SN, Yao SL, Shang Y. Mechanism of resolvins in reducing the inflammation reaction in inflammatory diseases [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29 (4): 373–376. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.018.
- [7] Nie L, Wu W, Lu Z, et al. CXCR3 may help regulate the inflammatory response in acute lung injury via a pathway modulated by IL-10 secreted by CD8⁺CD122⁺ regulatory T cells [J]. *Inflammation*, 2016, 39 (2): 526–533. DOI: 10.1007/s10753-015-0276-0.
- [8] Tang L, Zhang H, Wang C, et al. M_{2A} and M_{2C} macrophage subsets ameliorate inflammation and fibroproliferation in acute lung injury through interleukin 10 pathway [J]. *Shock*, 2017, 48 (1): 119–129. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000820.
- [9] Butt Y, Kurdowska A, Allen TC. Acute lung injury: a clinical and molecular review [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, 140 (4): 345–350. DOI: 10.5858/arpa.2015-0519-RA.
- [10] Dolinay T, Kim YS, Howrylak J, et al. Inflammasome-regulated cytokines are critical mediators of acute lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185 (11): 1225–1234. DOI: 10.1164/rccm.201201-0003OC.
- [11] 徐敏, 吴开松. IL-17 家族与气道慢性炎症性疾病 [J]. *国际免疫学杂志*, 2013, 36 (1): 45–48. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2013.01.011.
- [12] Xu M, Wu KS. IL-17 cytokine family and chronic airway inflammatory diseases [J]. *Intern J Immunol*, 2013, 36 (1): 45–48. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2013.01.011.
- [13] Nembrini C, Marsland BJ, Kopf M. IL-17-producing T cells in lung immunity and inflammation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123 (5): 986–994; quiz 995–996. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.03.033.
- [14] You QH, Zhang D, Niu CC, et al. Expression of IL-17A and IL-17F in lipopolysaccharide-induced acute lung injury and the counteraction of anisodamine or methylprednisolone [J]. *Cytokine*, 2014, 66 (1): 78–86. DOI: 10.1016/j.cyto.2013.12.019.
- [15] You QH, Sun GY, Wang N, et al. Interleukin-17F-induced pulmonary microvascular endothelial monolayer hyperpermeability via the protein kinase C pathway [J]. *J Surg Res*, 2010, 162 (1): 110–121. DOI: 10.1016/j.jss.2009.01.019.
- [16] Li Q, Gu Y, Tu Q, et al. Blockade of Interleukin-17 Restrains the Development of Acute Lung Injury [J]. *Scand J Immunol*, 2016, 83 (3): 203–211. DOI: 10.1111/sji.12408.
- [17] 谢汉华, 吴晓华, 姚英. 急性肺损伤及急性呼吸窘迫综合征患者血清 IL-8 水平的研究 [J]. *中国医师杂志*, 2003, 5 (3): 351–352. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2003.03.028.
- [18] Xie HH, Wu XH, Yao Y. Observation on serum IL-8 levels of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. *J Chin Physician*, 2003, 5 (3): 351–352. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2003.03.028.
- [19] Fudala R, Krupa A, Matthey MA, et al. Anti-IL-8 autoantibody: IL-8 immune complexes suppress spontaneous apoptosis of neutrophils [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 293 (2): L364–374. DOI: 10.1152/ajplung.00179.2006.
- [20] Konrad FM, Reutershan J. CXCR2 in acute lung injury [J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 740987. DOI: 10.1155/2012/740987.
- [21] Reutershan J, Morris MA, Burcin TL, et al. Critical role of endothelial CXCR2 in LPS-induced neutrophil migration into the lung [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116 (3): 695–702. DOI: 10.1172/JCI27009.
- [22] Yang ML, Wang CT, Yang SJ, et al. IL-6 ameliorates acute lung injury in influenza virus infection [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43829. DOI: 10.1038/srep43829.
- [23] Ge Q, Moir LM, Black JL, et al. TGF β 1 induces IL-6 and inhibits IL-8 release in human bronchial epithelial cells: the role of Smad2/3 [J]. *J Cell Physiol*, 2010, 225 (3): 846–854. DOI: 10.1002/jcp.22295.
- [24] Woods PS, Tazi MF, Chesarino NM, et al. TGF- β -induced IL-6 prevents development of acute lung injury in influenza A virus-infected F508del CFTR-heterozygous mice [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 308 (11): L1136–L1144. DOI: 10.1152/ajplung.00078.2015.
- [25] Frank J, Roux J, Kawakatsu H, et al. Transforming growth factor- β 1 decreases expression of the epithelial sodium channel α ENaC and alveolar epithelial epithelial sodium and fluid transport via an ERK1/2-dependent mechanism [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (45): 43939–43950. DOI: 10.1074/jbc.M304882200.
- [26] Peters DM, Vadasz I, Wujak L, et al. TGF- β directs trafficking of the epithelial sodium channel ENaC which has implications for ion and fluid transport in acute lung injury [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111 (3): E374–383. DOI: 10.1073/pnas.1306798111.
- [27] Wilson MR, Goddard ME, O'Dea KP, et al. Differential roles of p55 and p75 tumor necrosis factor receptors on stretch-induced pulmonary edema in mice [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 293 (1): L60–68. DOI: 10.1152/ajplung.00284.2006.
- [28] Patel BV, Wilson MR, O'Dea KP, et al. TNF-induced death signaling triggers alveolar epithelial dysfunction in acute lung injury [J]. *J Immunol*, 2013, 190 (8): 4274–4282. DOI: 10.4049/jimmunol.1202437.
- [29] Wilson MR, Wakabayashi K, Bertok S, et al. Inhibition of TNF Receptor p55 By a Domain Antibody Attenuates the Initial Phase of Acid-Induced Lung Injury in Mice [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 128. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00128.
- [30] 陶一帆, 田方敏, 郭向阳, 等. 不同剂量脂多糖在不同作用时间下诱导小鼠急性肺损伤的效果评价 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22 (2): 142–146. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.11.
- [31] Tao YF, Tian FM, Guo XY, et al. An evaluation of effects on induction of acute lung injury in mice by different doses of lipopolysaccharide and different durations [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2015, 22 (2): 142–146. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.11.
- [32] 陈洁, 姜虹. TLR4 信号通路与炎症反应 [J]. *医学综述*, 2009, 15 (19): 2902–2904. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2009.19.008.
- [33] Chen J, Jiang H. TLR4 signal pathway and inflammation reaction [J]. *Med Recapit*, 2009, 15 (19): 2902–2904. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2009.19.008.
- [34] 马丽霞, 袁青, 刘佳佳. Nod 样受体与 Toll 受体介导炎症的研究进展 [J]. *国际免疫学杂志*, 2009, 32 (5): 345–349. DOI: 10.3760/cma.j.issn.16734394.2009.05.005.
- [35] Ma LX, Yuan Q, Liu JJ. Progress in the study of TLRs- and NLRs-mediated inflammation [J]. *Intern J Immunol*, 2009, 32 (5): 345–349. DOI: 10.3760/cma.j.issn.16734394.2009.05.005.
- [36] O'Neill LA, Hardie DG. Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation [J]. *Nature*, 2013, 493 (7432): 346–355. DOI: 10.1038/nature11862.

- [30] 肖贞良, 周菁, 陈章, 等. 糖皮质激素治疗对急性呼吸窘迫综合征患者预后的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (1): 83-85. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.01.38.
- Xiao ZL, Zhou J, Chen Z, et al. Effects of glucocorticoids on outcome of patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (1): 83-85. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.01.38.
- [31] 邓水香, 曹同瓦, 夏志洁. 糖皮质激素治疗急性呼吸窘迫综合征 [J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22 (3): 335-336. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2013.03.029.
- Deng SX, Cao TW, Xia ZJ. Glucocorticoid treat acute respiratory distress syndrome [J]. Chin J Emerg Med, 2013, 22 (3): 335-336. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2013.03.029.
- [32] 陈明祺, 鲁俊, 陈秋华, 等. 他汀类药物对 ALI/ARDS 的系统回顾和 Meta 分析: 基于国际数据库的结果 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (1): 51-56. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.01.011.
- Chen MQ, Lu J, Chen QH, et al. Statin in the treatment of ALI/ARDS: a systematic review and Meta-analysis based on international databases [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (1): 51-56. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.01.011.
- [33] 储磊, 朱奋勇, 周文俊, 等. 黄芩素通过抑制核转录因子- κ B 活性减轻小鼠肠缺血/再灌注致急性肺损伤 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (3): 228-232. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.03.007.
- Chu L, Zhu FY, Zhou WJ, et al. Baicalein attenuates acute lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion via inhibition of nuclear factor- κ B pathway in mice [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (3): 228-232. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.03.007.
- [34] Vaez H, Najafi M, Toutounchi NS, et al. Metformin alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through suppressing Toll-like receptor 4 signaling [J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2016, 15 (6): 498-507.
- [35] Bone NB, Liu Z, Pittet JF, et al. Frontline Science: D1 dopaminergic receptor signaling activates the AMPK-bioenergetic pathway in macrophages and alveolar epithelial cells and reduces endotoxin-induced ALI [J]. J Leukoc Biol, 2017, 101 (2): 357-365. DOI: 10.1189/jlb.3HI0216-068RR.

(收稿日期: 2017-05-04)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊常用不需要标注中文的缩略语

医院获得性肺炎 (hospital acquired pneumonia, HAP)
 社区获得性肺炎 (community acquired pneumonia, CAP)
 急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)
 慢性肾衰竭 (chronic renal failure, CRF)
 终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD)
 多器官功能衰竭 (multiple organ failure, MOF)
 重症加强治疗病房 (intensive care unit, ICU)
 血栓弹力图 (thromboelastogram, TEG)
 自主呼吸试验 (spontaneous breathing trial, SBT)
 机械通气 (mechanical ventilation, MV)
 血液透析 (hemodialysis, HD)
 血液滤过 (hemofiltration, HF)
 血液灌流 (hemoperfusion, HP)
 连续性血液净化 (continuous blood purification, CBP)
 维持性血液透析 (maintenance hemodialysis, MHD)
 声门下分泌物引流 (subglottic secretions drainage, SSD)
 抗凝血酶 (antithrombin, AT)
 纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB)
 组织因子 (tissue factor, TF)
 血栓调节蛋白 (thrombomodulin, TM)
 血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF)
 肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF)
 肿瘤坏死因子 (Tumor necrosis factor, TNF)
 降钙素原 (procalcitonin, PCT)
 凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)
 空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)
 膈肌增厚率 (diaphragm thickening fraction, DTF)
 冠状动脉灌注压 (coronary perfusion pressure, CPP)
 浅快呼吸指数 (rapid shallow breathing index, RSBI)
 呼气末正压 (positive end-expiratory pressure, PEEP)
 支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF)
 肺泡上皮细胞 (alveolar epithelial cell, AEC)
 随机对照临床试验 (randomized controlled trial, RCT)

呼吸机相关性肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP)
 弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC)
 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)
 多器官功能障碍综合征
 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)
 老年多器官功能障碍综合征
 (multiple organ dysfunction syndrome in the elderly, MODSE)
 自主循环恢复 (return of spontaneous circulation, ROSC)
 同步间歇指令通气
 (synchronous intermittent mandatory ventilation, SIMV)
 人白细胞 DR 抗原阳性 (human leucocyte antigen-DR, HLA-DR)
 多药耐药相关蛋白 4 (multidrug resistance protein 4, MRP4)
 p42/44 丝裂素活化蛋白激酶
 (p42/44 mitogen-activated protein kinase, p42/44MAPK)
 序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA)
 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II
 (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)
 连续性肾脏替代治疗
 (continuous renal replacement therapy, CRRT)
 连续性动脉-静脉血液滤过
 (continuous arterio-venous hemofiltration, CAVH)
 连续性动脉-静脉血液透析
 (continuous arterio-venous hemodialysis, CAVHD)
 连续性静脉-静脉血液滤过
 (continuous veno-venous hemofiltration, CVVH)
 连续性静脉-静脉血液透析
 (continuous veno-venous hemodialysis, CVVHD)
 连续性动脉-静脉血液透析滤过
 (continuous arterio-venous hemodiafiltration, CAVHDF)
 连续性静脉-静脉血液透析滤过
 (continuous veno-veno hemodiafiltration, CVVHDF)
 高容量血液滤过 (high volume hemofiltration, HVHF)