

α -肾上腺素能受体在脓毒症致 ARDS 中的作用机制

吕向鹏 丛竹凯 李丹 陶一凡 朱曦

100191 北京大学第三医院危重医学科(吕向鹏、丛竹凯、李丹、朱曦),麻醉科(陶一凡)

通讯作者:朱曦, Email: xizhucm@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.01.016

【摘要】 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是由严重创伤、感染、休克等多种非心源性因素导致的急性低氧性呼吸功能不全或衰竭,是多器官功能衰竭(MOF)在肺部的表现;其最常见的病因是能够引起机体失控反应的脓毒症。严重感染状态作为一种强烈的应激源,可引发机体强烈的应激反应。应激反应时,下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴及交感-肾上腺髓质轴兴奋,通过产生促肾上腺皮质激素(ACTH)、糖皮质激素(GC)、肾上腺素及去甲肾上腺素(NE)参与应激反应的发生发展。作为应激反应主要物质基础的儿茶酚胺(肾上腺素和NE)与肾上腺素能受体(AR)结合后,可通过复杂的信号转导途径发挥作用。因此,探讨 α -AR激活后的信号转导途径对于揭示脓毒症致ARDS具有重要意义。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征; 脓毒症; 应激反应; α -肾上腺素能受体

基金项目: 国家自然科学基金(81372043);北京市自然科学基金(7162199)

Effect mechanism of α -adrenoceptor on sepsis-induced acute respiratory distress syndrome Lyu Xiangpeng, Cong Zhukai, Li Dan, Tao Yifan, Zhu Xi

Department of Intensive Care Unit, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China (Lyu XP, Cong ZK, Li D, Zhu X); Department of Anesthesiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China (Tao YF)

Corresponding author: Zhu Xi, Email: xizhucm@163.com

【Abstract】 Acute respiratory distress syndrome (ARDS), characterized by acute hypoxic respiratory dysfunction or failure, is a manifestation of multiple organ failure (MOF) in the lung, which often caused by various non-cardiac reasons, included severe trauma, infection, shock; and the most common risk factor is sepsis which would cause uncontrolled host response to infecting factors. As a strong stressor during sepsis, the severe infectious state of the body triggers serious stress reaction. The hypothalamus-pituitary-adrenal cortical (HPA) axis and sympathetic-adrenal medulla axis were activated and participated the initiation and progression of the stress response through the production of adrenocorticotrophic hormone (ACTH), glucocorticoid (GC), epinephrine and norepinephrine (NE). As the main hormones during sepsis, catecholamines (CA), including epinephrine and NE, could bind to adrenergic receptor (AR). After the binding, CA could play its role through the complicated signal way. Therefore, to explore the signal transduction pathway of α -AR, during sepsis, is important for revealing the mechanism of sepsis-induced ARDS.

【Key words】 Acute respiratory distress syndrome; Sepsis; Stress; α -adrenergic receptor

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81372043); Beijing Municipal Natural Science Foundation (7162199)

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)已成为危害全球的公共卫生问题。流行病学资料显示,在美国每年大约有15万ARDS患者;约10.4%的重症加强治疗病房(ICU)患者合并ARDS,其中由严重感染所致的ARDS约占发病总数的25%~50%,病死率高达41.9%~50.4%^[1]。ARDS是由严重感染、休克、创伤等多种非心源性因素导致的急性低氧性呼吸功能不全或衰竭;其主要发病基础是由各种损伤因素引起的肺泡上皮细胞(AEC)及毛细血管内皮细胞的严重损伤,导致血气屏障破坏及肺毛细血管通透性增加,进而引起富含蛋白的液体渗出到肺泡腔,发生急性肺水肿,常伴有双肺浸润及肺顺应性降低,其基本特征是难治性低氧血症。ARDS在分子水平上表现为:多种炎性因子和炎性介质过度释放,促炎/抗炎反应失衡;在细胞水平上表现为:单核/巨噬细胞、中性粒细胞等炎性细胞聚集和浸润;临床上表现为:急性低氧性呼吸衰竭(呼衰)。

脓毒症是机体对感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍,这主要与其引起的内皮细胞功能障碍有关^[2]。严重脓毒症常伴有多器官功能障碍,严重威胁患者的生命^[3]。近年来研究显示,脓毒症的发病不仅与炎性细胞的聚集、活化及炎性介质的合成、释放有关,而且与自主神经系统功能失调有关^[4]。虽然有研究表明,降钙素原(PCT)对于脓毒症的早期诊断具有很好的应用价值^[5],但是由于其发病迅速,病情严重,临床上目前还没有预防脓毒症发生的有效手段。

自主神经包括交感神经和副交感神经,两者均可在炎症反应中发挥作用。已有研究表明,刺激迷走神经可以抑制炎症反应^[6]。儿茶酚胺(CA)与肾上腺素能受体(AR)结合后可以发挥促炎和抗炎双重作用,其中交感神经系统兴奋释放的去甲肾上腺素(NE)与单核细胞上的 β_2 -AR结合后可发挥抗炎作用^[7],与 α -AR结合后可发挥促炎作用^[8],可见其信号转导的复杂性。交感神经系统在炎症反应中的作用已

成为急性器官损伤发病机制研究的一个新热点。现对 α -AR 激活在脓毒症致 ARDS 中的作用进行综述。

1 ARDS 的发病机制

随着小潮气量通气策略、及时复苏、抗菌药物、限制性输液策略及预防误吸和院内感染等方法的应用, ARDS 的发病率显著降低^[9]。近年来虽然在 ARDS 发病机制研究中投入了大量的人力、物力、财力,并且有了新的认识,但是其治疗仍无突破性进展,病死率仍高达 41.9%~50.4%^[1],主要是由于 ARDS 的发病机制尚未完全阐明。

目前关于 ARDS 的发病机制主要包括以下 4 个学说:

① 内毒素学说:内毒素与相应受体结合后可通过多种信号转导途径启动核转录因子 κ B(NF- κ B)和 p38 丝裂素活化蛋白激酶(p38MAPK)信号,促进大量炎症细胞因子释放,造成 ARDS^[10]。② 细胞凋亡学说:受致炎因子刺激后,肺血管内皮细胞凋亡增加,导致血管通透性增加;而中性粒细胞在炎症因子的作用下寿命成倍延长,其凋亡延迟也可加重肺损伤^[11]。③ 肺泡巨噬细胞(AM)学说:ARDS 时 AM 急剧增加,与 ARDS 程度及预后直接相关。清除 AM 可降低外周血中白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,抑制肺组织 TNF- α 表达^[12];降低 ARDS 肺毛细血管渗漏,减少肺水肿发生^[13]。因此,AM 在 ARDS 初始炎症反应发生中占有重要地位。④ 交感神经学说:交感神经兴奋启动了 ARDS 炎症反应的发生发展。作为交感神经系统的重要神经递质,NE 在炎症反应过程中的作用成为新的研究热点^[4]。上述 4 种机制从不同侧面反映了 ARDS 的发病情况,但均不能完全解释 ARDS 的发病机制。目前认为,ARDS 的根本病因是致病因子激活细胞和体液因素引起的肺内过度、失控的炎症反应。目前对于 ARDS 有效的治疗方法主要是肺保护性通气策略,而肺移植术后患者合并 ARDS 时,经鼻高流量氧疗(HFNC)可以明显提高患者存活率^[14]。

2 脓毒症与应激反应

2.1 脓毒症与器官损伤:脓毒症是机体对抗感染因素而引起的失控反应,是感染、创伤、烧伤、休克及大手术患者可能发生的严重并发症。脓毒症时,机体通过产生大量促炎因子、趋化因子及其他炎性介质对抗病原体,进入“炎性因子风暴”状态,大量炎性因子随血液循环到达各组织器官,引起组织器官损伤^[4]。脓毒症时除炎症反应活化外^[15],还包括非免疫系统改变,如心血管系统、神经系统、内分泌系统以及代谢、凝血等过程的变化^[16],表明了脓毒症对机体损害的复杂性和广泛性。ARDS 是严重脓毒症并发序贯性器官功能不全时最常见的并发症^[17],这与脓毒症作为一种强烈的应激源,引发机体强烈的应激反应,导致炎症反应的放大和失控,从而引起器官和组织损伤有关。同时,肺脏作为机体的一道防线,在脓毒症致器官损伤中是最早受累的器官之一。

2.2 应激反应:应激反应也称狩猎式反应,指机体突然受到各种内外环境刺激时(如创伤、手术、失血、感染、中毒、缺氧、饥饿等)发生的非特异性反应,最早由加拿大生理学家 Selye 提出。随着对应激反应研究的不断深入,生理学家

Axelrod 和 Reisine^[18]发现,有多种激素参与了应激反应,主要包括由肾上腺髓质释放的 CA、由肾上腺皮质释放的糖皮质激素(GC)及由垂体释放的促肾上腺皮质激素(ACTH),这些激素通过不同的机制作用于循环、免疫及代谢等系统。一般情况下,机体受到自身或外界环境变化的刺激时都会发生应激反应,这是一种适应性反应,是生物体的本能反应,有利于机体维持内环境稳定;而当应激反应剧烈并且长时间持续时,就会导致内环境紊乱,引起各器官系统功能障碍,造成器官组织损伤^[19]。当机体处于严重疾病或感染状态时,会发生强烈的应激反应,甚至引起全身炎症反应综合征(SIRS)及多器官功能障碍综合征(MODS)^[20]。

2.3 脓毒症引起应激反应中 CA 的变化:交感神经兴奋是机体应对外界刺激时发生的最基础的应激反应,脓毒症及急性肺损伤(ALI)也不例外。作为交感神经系统的重要神经递质,NE 在炎症反应过程中的作用已成为继“胆碱能抗炎途径”后一个研究新热点^[4]。Zhang 等^[21]研究表明,交感神经兴奋毒性启动了脓毒症全身炎症反应的发生和失控;抑制交感神经活性可抑制内毒素血症的炎症反应。同时,我们在本课题组前期研究中也发现,ALI 模型大鼠血浆中 NE 含量升高,并与炎症反应程度呈正相关^[22]。

肾上腺素、NE 和多巴胺(DA)同属 CA 类神经递质,有相似的代谢途径,生物合成的主要部位均在神经末梢。酪氨酸进入神经细胞后,经酪氨酸羟化酶(TH)催化生成多巴,再经多巴脱羧酶(DDC)催化生成 DA。DA 进入囊泡,经多巴胺 β -羟化酶(DBH)催化转化为 NE,并储存于囊泡中。在肾上腺素能神经元或肾上腺髓质内,胞质中的 NE 在苯乙醇胺氮位甲基移位酶(PNMT)的作用下甲基化生成肾上腺素。脓毒症时,交感神经曲张体中 TH 含量增加,去甲肾上腺素转运蛋白(NET)表达下降,导致循环中 CA 含量明显增加。此外在脓毒症状态下,组织器官释放的 NE 含量也明显增加,尤其以肠源性的 NE 增加为主。这些增加的 NE 作为一种强烈的刺激因子,可放大脓毒症对组织造成的损伤作用^[4]。

3 α -AR 在脓毒症致 ARDS 中的作用

3.1 α -AR: α -AR 是一种 G 蛋白耦联的膜表面受体,它可直接激活 G 蛋白,其生理配体为交感神经递质 NE 以及肾上腺素,与配体结合后,通过调控第二信使或离子通道引起胞内一系列反应。 α -AR 共有 7 个跨膜域,每个跨膜域由 20~26 个氨基酸组成 α 螺旋,其中疏水性氨基酸形成 1 个“口袋”,决定受体与配体结合的特异性。 α -AR 分为 α_1 和 α_2 两种,在神经组织和非神经组织中均存在。 α_1 -AR 包括 3 种亚型,即 α_{1A} -AR、 α_{1B} -AR、 α_{1D} -AR。 α_1 -AR 能够介导平滑肌收缩,在调节血压方面起重要作用, α_1 -AR 兴奋剂可以引起血管收缩,因此可用于治疗血压过低,其拮抗剂则可在高血压时降低血压^[23]。 α_2 -AR 也包括 3 种亚型,即 α_{2A} -AR、 α_{2B} -AR、 α_{2C} -AR。 α_2 -AR 激动剂的经典效应包括低血压、心动过缓、镇静和镇痛。Berkowitz 等^[24]通过核糖核酸酶保护实验检测 α_2 -AR mRNA 在人体组织器官中的分布发现, α_2 -AR mRNA 在肾脏中表达最高,其次是主

动脉、脾、心脏或肺。受体亚型基因功能研究表明, α_{2A} -AR 参与中枢抑制交感神经活动, 调节神经递质的释放, 发挥镇静、抗癫痫效应; α_{2B} -AR 与外周血管收缩和 N_2O 的镇痛效应有关; α_{2A} -AR 可以单独被激活, 也可与 α_{2C} -AR 共激活, 其中 α_{2A} -AR 参与控制动脉血管收缩, 而 α_{2C} -AR 主要控制静脉血管收缩^[25]。在外周神经系统中, α_{2C} -AR 可调节交感神经纤维释放 NE^[26]。

Rassler等^[27]通过动物实验发现, 持续输入 NE 或 α -AR 激动剂后, 可导致肺泡及肺间质水肿的发生, 并且伴有大量淋巴细胞浸润及肺不张等病理学改变, 支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中蛋白含量升高, 肺组织中 IL-1 β 、IL-6 的 mRNA 表达及血清中 IL-1 β 、IL-6 的水平显著增加, 提示 α -AR 与 ARDS 发病密切相关。目前研究表明, α_2 -AR 主要介导炎症反应中关键的促炎细胞因子 TNF- α ^[28] 和 IL^[29] 的产生。Wu 等^[30] 在内毒素诱导大鼠 ALI 的模型研究中发现, 选择性拮抗 α_2 -AR 可抑制脂多糖 (LPS) 所致血浆 TNF- α 水平升高; Shi 等^[31] 利用同样的模型发现, 阻断 α_2 -AR 可显著提高内毒素血症大鼠的存活率。Miksa 等^[32] 在脓毒症大鼠模型中发现, α_{2A} -AR 与配体的亲和力增高; 并且 α_{2A} -AR 的基因表达增加, 而 α_{2B} -AR、 α_{2C} -AR 的基因表达无变化。Ji 等^[33] 的研究也显示, 应用 α_{2A} -AR 拮抗剂马来酸阻断受体后, 可改善脓毒症介导的 ALI。因此, α_{2A} -AR 的活化在脓毒症引起的器官损伤中发挥主要作用。

3.2 炎性细胞在脓毒症致 ARDS 中的作用

3.2.1 巨噬细胞: 固有免疫反应在 ARDS 的发生发展中发挥重要作用。大量免疫细胞参与了脓毒症介导的炎症反应, 如中性粒细胞、巨噬细胞^[34]。AM 在 ARDS 的发生发展过程中具有始动作用^[35]。ARDS 时, 肺泡内的巨噬细胞可分为两类: 一类是 AM, 它们是肺泡的常驻细胞, 每个肺泡内大约有 7 个^[36]。一般情况下, 它们选择性表达一种活化的表型, 降低无害病原体的炎症反应; 也可保护肺脏, 使其免于有害病原体的伤害^[37]。另一类是肺部受到病毒等感染时, 血管中的单核细胞在趋化因子的作用下募集到肺泡腔内分化成的巨噬细胞, 这些细胞的数量远大于 AM^[36]。在脓毒症等状态下, 巨噬细胞可合成释放出 TNF- α 、IL-1 β 等多种促炎细胞因子及 NE, 从而发挥促炎作用。

3.2.2 中性粒细胞: 在炎症因子的作用下, 血管中的中性粒细胞通过滚动、黏附、迁移的方式渗出到肺泡腔内^[38]。龚艳杰等^[39] 研究表明, ALI 时血管生成素-2 (Ang-2) 在诱导中性粒细胞向肺内募集中发挥重要作用。中性粒细胞到达肺泡腔后, 被局部的炎症因子和病原体激活, 激活的中性粒细胞可以吞噬病原体。中性粒细胞的胞质内有许多含有毒性化合物的颗粒成分, 这些毒性化合物可以杀灭吞噬的病原体。在受到不能消化的物质, 如基底膜沉积的免疫复合物、膜裂解产物等刺激时, 中性粒细胞将这些颗粒性物质释放到胞外并将其破坏^[40]。除吞噬作用外, 中性粒细胞还可通过合成中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 杀灭病原体。NETs 主要是由胞外包绕着组蛋白的 DNA、染色质和抗微生物的

化合物组成^[41]。张芳晓等^[42] 研究表明, NETs 对于脓毒症的早期诊断具有重要价值。另外, 中性粒细胞释放的炎症因子也可损伤气血屏障。Weiland 等^[43] 研究显示, ARDS 时 BALF 中的中性粒细胞含量与疾病严重程度呈正相关。这些炎性细胞通过合成并释放各种蛋白酶、活性氧簇 (ROS)、磷脂和花生酸类物质以及细胞因子等有害物质, 促进炎症反应的发生。此外, 这些炎性因子还可破坏 II 型肺泡上皮细胞 (AEC II) 的结构并诱导其死亡, 从而减少肺泡表面活性物质的合成及释放, 抑制肺泡上皮正常的离子转运功能^[34]; 最终导致肺组织结构及气体交换的严重破坏^[44]。目前, 利用放射性配基结合法, 并结合特异性 AR 配体, 已检测出中性粒细胞和巨噬细胞的细胞膜上有 α_2 -AR 表达^[45]。

4 脓毒症致 ARDS 中的 α_2 -AR 及其信号通路

α_2 -AR 为 Gi/o 蛋白耦联的受体, 激活后可抑制腺苷酸环化酶-环磷酸腺苷-蛋白激酶 A (AC-cAMP-PKA) 信号途径, 从而抑制 PKA 的生物学效应^[46], 这是 α_2 -AR 信号转导的经典途径, 即抑制 AC 后降低 cAMP, 最终抑制 PKA 活化引起的生物学效应; cAMP 信号传递后, 可被 cAMP 特异的磷酸二酯酶 (PDE) 分解灭活, 终止信号, 而 PDE 的活性可受到 cAMP 信号途径中多种组分的调节。虽然抑制 AC-cAMP 降低、PKA 活化减少的信号途径在神经系统研究中较常见, 但在急性炎症反应中研究较少。由于在不同细胞中 PKA 底物蛋白各不相同, 即靶细胞不同, cAMP 的效应也不同。现有文献表明, 抑制 AC 通路可发挥促炎和抗炎双重作用。Zhou 等^[47] 研究显示, 激活 NE 与 α_2 -AR 后, 可激活其经典的信号转导途径, 上调肝脏库普弗细胞表达 IL-1 β ; Singh 等^[48] 研究则显示, 下调 cAMP 后可使单核细胞源性的巨噬细胞分泌 IL-10 水平下降; 此外, Avni 等^[49] 研究表明, 激活巨噬细胞非肾上腺素受体耦联的 AC, 可以通过激活 PKA 后抑制 TNF- α 表达, 促进抗炎因子 IL-10 的表达。这些研究都表明抑制 AC 可发挥促炎作用。

Kang 等^[50] 研究表明, 抑制 AC 可发挥抗炎作用: 特异性激活脾脏巨噬细胞 α_2 -AR 联合 AC 激活剂, 可通过抑制信号通路中 p38MAPK 活性, 继而抑制抗炎细胞因子 IL-12 表达。因此, 不同细胞中 α_2 -AR 活化后, AC 既可介导促炎细胞因子的产生, 也可介导抗炎细胞因子的产生, 提示 α_2 -AR 活化后, AC-cAMP-PKA 信号转导在不同细胞中具有复杂性, 如何维持抗炎与促炎的平衡仍有待于深入研究。

Mishima 等^[51] 研究表明, α_2 -AR 激活后可以活化磷脂酶 C-二酰甘油-蛋白激酶 C (PLC-DAG-PKC) 途径, 但相关研究主要集中在神经系统, 有关炎症的研究较少。由于 PKC 是 p38MAPK 的上游信号分子^[52], 且后者为调控促炎细胞因子产生的重要蛋白酶, 因此, PKC 途径激活可能通过活化 p38MAPK 发挥促炎作用, 但其具体机制尚不明确。

5 展望

脓毒症的发生发展是一个受多种因素影响和调节的复杂过程, 目前认为其发病机制的主要特点是固有免疫系统的失衡及功能紊乱^[53]。对于脓毒症诱导的器官损伤, 临床上

曾使用阻止炎症级联反应的多种细胞因子抗体及炎性介质拮抗剂来进行抗炎治疗,但结果并不理想^[4],至今尚无有效的治疗措施。根据脓毒症 3.0 的诊断标准,序贯器官衰竭评分(SOFA)对脓毒症患者的诊断及预后都有较高的价值^[54],这对我们的临床工作具有很好的指导意义。脓毒症时,严重感染状态作为一种强烈的应激源,可引发机体强烈的应激反应,导致交感神经系统活性增加。“交感神经兴奋毒性”作为一种重要的调节因子参与了脓毒症引起器官损伤的发生发展。随着对神经系统调节炎症反应分子机制认识的不断提高,尤其是 α -AR 激活对脓毒症致器官损伤发病机制多方面影响的深入研究,人们可能会从新的角度重新认识急性器官损伤的发生发展和调节机制,从而为防治脓毒症引起的器官损伤提供新的思路和途径。

参考文献

- 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.
- 杨霞,李香琴,马晓媛,等.脓毒症血管内皮损伤及调节策略的研究进展[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(1):108–110. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.01.028.
Yang X, Li XQ, Ma XY, et al. Research progress on vascular endothelial injury and regulation strategy in sepsis [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2016, 23 (1): 108–110. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.01.028.
- 亢宏山,白艳,刘淑红,等.严重脓毒症并发急性肾损伤的诊治进展[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(4):445–448. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.033.
Kang HS, Bai Y, Liu SH, et al. Progress in diagnosis and treatment of acute sepsis complicated with acute renal injury [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2015, 22 (4): 445–448. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.033.
- Miksa M, Wu R, Zhou M, et al. Sympathetic excitotoxicity in sepsis: pro-inflammatory priming of macrophages by norepinephrine [J]. *Front Biosci*, 2005, 10: 2217–2229. DOI: 10.2741/1691.
- 朱星成,段勇,王冬菊,等.PCT、hs-CRP、SAA 检测在脓毒症血症早期诊断的临床应用价值[J].实用检验医师杂志,2014,6(1):27–30. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.01.007.
Zhu XC, Duan Y, Wang DJ, et al. Clinical application of serum PCT, hs-CRP and SAA in sepsis diagnosis [J]. *Chin J Clin Pathol*, 2014, 6 (1): 27–30. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.01.007.
- Wang H, Yu M, Ochani M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation [J]. *Nature*, 2003, 421 (6921): 384–388. DOI: 10.1038/nature01339.
- Vizi ES, Elenkov IJ. Nonsynaptic noradrenaline release in neuro-immune responses [J]. *Acta Biol Hung*, 2002, 53 (1–2): 229–244. DOI: 10.1556/ABiol.53.2002.1-2.21.
- Yang S, Koo DJ, Zhou M, et al. Gut-derived norepinephrine plays a critical role in producing hepatocellular dysfunction during early sepsis [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2000, 279 (6): G1274–G1281. DOI: 10.1097/00024382-200005000-00039.
- Beitler JR, Schoenfeld DA, Thompson BT. Preventing ARDS: progress, promise, and pitfalls [J]. *Chest*, 2014, 146 (4): 1102–1113. DOI: 10.1378/chest.14-0555.
- 黄希.急性肺损伤中信号通路及相关受体研究进展[J].医学综述,2010,16(20):3054–3057. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2010.20.006.
Huang X. The advancement in signaling pathways and related receptors of acute lung injury [J]. *Med Rec*, 2010, 16 (20): 3054–3057. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2010.20.006.
- 邓秋明,陈爱和,尚东. Bcl-xL 及 Bax 表达变化在大黄素影响脓症患者中性粒细胞凋亡中的作用[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(2):129–132. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.02.006.
Deng QM, Chen AH, Shang D. The role of Bcl-xL and Bax expression changes in emodin effect on polymorphonuclear neutrophil apoptosis in patients with systemic inflammatory response syndrome [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2016, 23 (2): 129–132. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.02.006.
- Gaca JG, Palestrant D, Lukes DJ, et al. Prevention of acute lung injury in swine: depletion of pulmonary intravascular macrophages using liposomal clodronate [J]. *J Surg Res*, 2003, 112 (1): 19–25. DOI: 10.1016/S0022-4804(03)00142-2.
- Moraes LB, Murakami AH, Fontes B, et al. Gut ischemia/reperfusion induced acute lung injury is an alveolar macrophage dependent event [J]. *J Trauma*, 2008, 64 (5): 1196–1200; discussion 1200–1201. DOI: 10.1097/TA.0b013e31816c5ca6.
- 陈耿靖,陈亮,许红阳,等.经鼻高流量吸氧在肺移植术后患者呼吸衰竭的应用[J/CD].实用器官移植电子杂志,2017,5(5):340–342. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2017.05.005.
Chen GJ, Chen L, Xu HY, et al. Application of high-flow nasal cannula in respiratory failure patients after lung transplantation [J/CD]. *Prac J Organ Transplant (Electronic Version)*, 2017, 5 (5): 340–342. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2017.05.005.
- Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (21): 2063. DOI: 10.1056/NEJMc1312359.
- Singer M, De Santis V, Vitale D, et al. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation [J]. *Lancet*, 2004, 364 (9433): 545–548. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16815-3.
- Hirano Y, Aziz M, Yang WL, et al. Neutralization of osteopontin attenuates neutrophil migration in sepsis-induced acute lung injury [J]. *Crit Care*, 2015, 19 (1): 53. DOI: 10.1186/s13054-015-0782-3.
- Axelrod J, Reisine TD. Stress hormones: their interaction and regulation [J]. *Science*, 1984, 224 (4648): 452–459. DOI: 10.1126/science.6143403.
- 邱敏珊,尹海燕.脓毒症应激反应的研究进展[J].中华烧伤杂志,2016,32(12):765–768. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.12.014.
Qiu MS, Yin HY. Advances in the research of sepsis-related stress response [J]. *Chin J Burns*, 2016, 32 (12): 765–768. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.12.014.
- Cuesta JM, Singer M. The stress response and critical illness: a review [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40 (12): 3283–3289. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31826567eb.
- Zhang F, Wu R, Qiang X, et al. Antagonism of alpha 2A-adrenoceptor: a novel approach to inhibit inflammatory responses in sepsis [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2010, 88 (3): 289–296. DOI: 10.1007/s00109-009-0555-z.
- 林英,朱曦,和宇,等.颈脊髓切断对内毒素血症大鼠急性肺损伤的影响[J].中华危重病急救医学,2008,20(10):621–624,插3. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2008.10.014.
Lin Y, Zhu X, He Y, et al. Effects of transection of cervical spinal cord on lipopolysaccharide induced acute lung injury in rat [J]. *Chin Crit Care Med*, 2008, 20 (10): 621–624, insert 3. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2008.10.014.
- Docherty JR. Subtypes of functional alpha 1-adrenoceptor [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67 (3): 405–417. DOI: 10.1007/s00018-009-0174-4.
- Berkowitz DE, Price DT, Bello EA, et al. Localization of messenger RNA for three distinct alpha 2-adrenoceptor subtypes in human tissues. Evidence for species heterogeneity and implications for human pharmacology [J]. *Anesthesiology*, 1994, 81 (5): 1235–1244. DOI: 10.1097/00005542-199411000-00018.
- Civantos CB, de Artiñano AA. Alpha-adrenoceptor subtypes [J]. *Pharmacol Res*, 2001, 44 (3): 195–208. DOI: 10.1006/phrs.2001.0857.
- Bergmann M, Sautner T. Immunomodulatory effects of vasoactive catecholamines [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2002, 114 (17–18): 752–761.
- Rassler B, Reissig C, Briest W, et al. Catecholamine-induced pulmonary edema and pleural effusion in rats: alpha- and beta-adrenergic effects [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2003, 135 (1): 25–37. DOI: 10.1016/S1569-9048(03)00062-4.
- Gerlach UA, Atanasov G, Wallenta L, et al. Short-term TNF-alpha inhibition reduces short-term and long-term inflammatory changes post-ischemia/reperfusion in rat intestinal transplantation [J]. *Transplantation*, 2014, 97 (7): 732–739. DOI: 10.1097/TP.000000000000032.
- Fisher AB. The serpentine path to a novel mechanism-based inhibitor of acute inflammatory lung injury [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2014, 116 (12): 1521–1530. DOI: 10.1152/jappphysiol.00246.2014.
- Wu X, Wang Z, Qian M, et al. Adrenaline stimulates the proliferation and migration of mesenchymal stem cells towards the LPS-induced lung injury [J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18 (8): 1612–1622. DOI: 10.1111/jcmm.12283.
- Shi QQ, Wang H, Fang H. Dose-response and mechanism of protective functions of selective alpha-2 agonist dexmedetomidine on acute lung injury in rats [J]. *Saudi Med J*, 2012, 33 (4): 375–381.

- [32] Miksa M, Das P, Zhou M, et al. Pivotal role of the alpha 2A-adrenoceptor in producing inflammation and organ injury in a rat model of sepsis [J]. *PLoS One*, 2009, 4 (5): e5504. DOI: 10.1371/journal.pone.0005504.
- [33] Ji MH, Zhu XL, Liu FF, et al. Alpha 2A-adrenoreceptor blockade improves sepsis-induced acute lung injury accompanied with depressed high mobility group box-1 levels in rats [J]. *Cytokine*, 2012, 60 (3): 639-645. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.08.002.
- [34] Han S, Mallampalli RK. The acute respiratory distress syndrome: from mechanism to translation [J]. *J Immunol*, 2015, 194 (3): 855-860. DOI: 10.4049/jimmunol.1402513.
- [35] Aggarwal NR, King LS, D'Alessio FR. Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 306 (8): L709-725. DOI: 10.1152/ajplung.00341.2013.
- [36] Short KR, Kroeze EJBV, Fouchier RAM, et al. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14 (1): 57-69. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70286-X.
- [37] Holt PG. Down-regulation of immune responses in the lower respiratory tract: the role of alveolar macrophages [J]. *Clin Exp Immunol*, 1986, 63 (2): 261-270.
- [38] Huber D, Balda MS, Matter K. Transepithelial migration of neutrophils [J]. *Invasion Metastasis*, 1998, 18 (2): 70-80. DOI: 24500.
- [39] 龚艳杰, 魏明, 涂玲, 等. 输血相关急性肺损伤对大鼠血浆和肺组织血管生成素-2表达的影响 [J]. *实用检验医师杂志*, 2016, 8 (3): 175-180. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.03.015.
- [39] Gong YJ, Wei M, Tu L, et al. Expression of angiopoietin-2 in plasma and lung tissue of rats with transfusion-related acute lung injury [J]. *Chin J Clin Pathol*, 2016, 8 (3): 175-180. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.03.015.
- [40] Stinchcombe JC, Griffiths GM. Regulated secretion from hemopoietic cells [J]. *J Cell Biol*, 1999, 147 (1): 1-6. DOI: 10.1016/0042-6822(81)90167-7.
- [41] von Köckritz-Blickwede M, Nizet V. Innate immunity turned inside-out: antimicrobial defense by phagocyte extracellular traps [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2009, 87 (8): 775-783. DOI: 10.1007/s00109-009-0481-0.
- [42] 张芳晓, 章志丹, 马晓春. 脓毒症患者中性粒细胞胞外诱捕网的水平及临床意义: 附一项前瞻性观察性研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (2): 122-126. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.006.
- [42] Zhang FX, Zhang ZD, Ma XC. Plasma level of neutrophil extracellular traps in septic patients and its clinical significance: a prospective observational study [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29 (2): 122-126. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.006.
- [43] Weiland JE, Davis WB, Holter JF, et al. Lung neutrophils in the adult respiratory distress syndrome. Clinical and pathophysiological significance [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1986, 133 (2): 218-225. DOI: 10.1164/arrd.1986.133.2.218.
- [44] Castro CY. ARDS and diffuse alveolar damage: a pathologist's perspective [J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 18 (1): 13-19. DOI: 10.1053/j.semtcvs.2006.02.001.
- [45] Panosian JO, Marinetti GV. alpha 2-Adrenergic receptors in human polymorphonuclear leukocyte membranes [J]. *Biochem Pharmacol*, 1983, 32 (14): 2243-2247. DOI: 10.1016/0006-2952(83)90233-2.
- [46] Keularts IM, van Gorp RM, Feijge MA, et al. alpha 2A-adrenergic receptor stimulation potentiates calcium release in platelets by modulating cAMP levels [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275 (3): 1763-1772. DOI: 10.1074/jbc.275.3.1763.
- [47] Zhou M, Das P, Simms HH, et al. Gut-derived norepinephrine plays an important role in up-regulating IL-1beta and IL-10 [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1740 (3): 446-452. DOI: 10.1016/j.bbdis.2004.11.005.
- [48] Singh U, Devaraj S, Dasu MR, et al. C-reactive protein decreases interleukin-10 secretion in activated human monocyte-derived macrophages via inhibition of cyclic AMP production [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26 (11): 2469-2475. DOI: 10.1161/01.ATV.0000241572.05292.fb.
- [49] Avni D, Philosoph A, Meijler MM, et al. The ceramide-1-phosphate analogue PCERA-1 modulates tumour necrosis factor-alpha and interleukin-10 production in macrophages via the cAMP-PKA-CREB pathway in a GTP-dependent manner [J]. *Immunology*, 2010, 129 (3): 375-385. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03188.x.
- [50] Kang BY, Lee SW, Kim TS. Stimulation of interleukin-12 production in mouse macrophages via activation of p38 mitogen-activated protein kinase by alpha2-adrenoceptor agonists [J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 467 (1-3): 223-231. DOI: 10.1016/S0014-2999(03)01628-5.
- [51] Mishima K, Otani H, Tanabe T, et al. Molecular mechanisms for alpha2-adrenoceptor-mediated regulation of synovocyte populations [J]. *Jpn J Pharmacol*, 2001, 85 (3): 214-226. DOI: 10.1254/jjp.85.214.
- [52] Loubani M, Galinanes M. Pharmacological and ischemic preconditioning of the human myocardium: mitoK(ATP) channels are upstream and p38MAPK is downstream of PKC [J]. *BMC Physiol*, 2002, 2 (1): 1-13.
- [53] 王昌理, 薄禄龙, 邓小明. 单核/巨噬细胞代谢在脓毒症中的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (4): 381-384. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.020.
- [53] Wang CL, Bo LL, Deng XM. Research progress on metabolism of monocytes and macrophages in sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29 (4): 381-384. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.020.
- [54] 宋麦芬, 张羽, 郭玉红, 等. Sepsis3.0对ICU脓毒症患者诊断及预后评估的验证 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (1): 6-9. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.003.
- [54] Song MF, Zhang Y, Guo YH, et al. Test of Sepsis 3.0 for diagnosis and prognosis of the septic patients in the intensive care unit [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2017, 24 (1): 6-9. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.003.

(收稿日期: 2017-08-03)

• 科研新闻速递 •

经鼻高流量氧疗对急性呼吸衰竭患者恢复过程中呼吸功的影响

近年来经鼻高流量氧疗(HFNC)在呼吸衰竭(呼衰)患者中的应用逐渐增加,然而其对患者呼吸功的影响却知之甚少。为评估成人 HFNC 对呼吸功指数的影响,近期有学者开展了一项随机对照交叉试验。该研究共纳入 12 例中度呼吸窘迫患者(急性发作后部分恢复且可进行生理测量),分别于常规氧疗及 20、40、60 L/min HFNC 4 种条件下对患者进行评估。研究的主要评价指标为呼吸功指数,包括食道压(Pes)变化及每分钟食道压力-时间乘积和呼吸功。次要评价指标为潮气量(VT)、呼吸频率(RR)、分钟通气量、动态肺顺应性(Cdyn)、吸气阻力和血气分析。结果显示:60 L/min HFNC 条件下患者 Pes 从基线值 9.8 (5.8, 14.6)cmH₂O (1 cmH₂O=0.098 kPa)下降至 4.9(2.1, 9.1)cmH₂O (P=0.035),每分钟食管压力-时间乘积从基线值 165(126, 179)cm H₂O · s · min⁻¹下降至 72(54, 137)cm H₂O · s · min⁻¹ (P=0.033),每分钟呼吸功从基线值 4.3(3.5, 6.3)J 下降至 2.1(1.5, 6.3)J (P=0.031)。各氧疗条件下呼吸参数和血气分析结果比较差异无统计学意义。在 60 L/min HFNC 条件下,患者 Cdyn 从基线值 38(24, 64)mL/cmH₂O 增加至 59(43, 175)mL/cmH₂O (P=0.007),吸气阻力从基线值 9.6(5.5, 13.4)cmH₂O · L⁻¹ · s⁻¹ 下降至 5.0 (1.0, 9.1)cmH₂O · L⁻¹ · s⁻¹ (P=0.07)。研究人员据此得出结论:60 L/min HFNC 可显著降低成年急性呼衰患者的呼吸功指数,且这种效应可能与呼吸力学的显著改善有关。

彭霞, 喻文, 编译自《Crit Care Med》, 2017, 45 (12): 1981-1988

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28857852>