

## 脾脏介导的炎症反应在创伤性 ARDS 中作用的研究现状

刘思佳 张天喜 孙田静 谢方可 姜栩恒 黄晓飞 张吉 张小军 喻安永

遵义医学院附属医院急诊科, 贵州遵义 563000

通信作者: 喻安永, Email: anyongyu@163.com

**【摘要】** 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 被认为是全身炎症反应综合征 (SIRS) 的肺部表现, 常作为疾病的并发症出现, 使患者的预后恶化。近年来, 创伤的发生率逐年升高, 严重创伤可导致 SIRS, 是 ARDS 的常见危险因素之一。脾脏作为机体最大的外周免疫器官, 所含有的大量免疫细胞及分泌的炎症因子在创伤性 ARDS 形成中起重要作用。近年来, 通过抑制脾源性炎症反应来治疗 ARDS 的益处逐渐被发现, 为 ARDS 的治疗提供了新思路。因此, 探讨脾脏介导的炎症反应在创伤性 ARDS 中作用的研究现状对于创伤性 ARDS 的防治有重要意义。本文总结脾脏介导的炎症反应在创伤性 ARDS 发生过程中的作用及 ARDS 救治方法的研究现状, 以探讨创伤性 ARDS 的防治新方法。

**【关键词】** 脾脏; 炎症反应; 创伤; 急性呼吸窘迫综合征

**基金项目:** 国家自然科学基金 (81560217); 贵州省科技计划项目 (2017-7098); 贵州省研究生工作站项目 (GZZ2017006)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.05.027

### Current status of spleen-mediated inflammatory response in traumatic acute respiratory distress syndrome

Liu Sijia, Zhang Tianxi, Sun Tianjing, Xie Fangke, Jiang Xuheng, Huang Xiaofei, Zhang Ji, Zhang Xiaojun, Yu Anyong

Department of Emergency, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563000, Guizhou, China

Corresponding author: Yu Anyong, Email: anyongyu@163.com

**【Abstract】** Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is considered to be a pulmonary manifestation of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), often occurring as a complication of disease, and worsening the prognosis of patients. In recent years, the incidence of trauma has increased year by year. Severe trauma can lead to SIRS, which is one of the common risk factors of ARDS. The spleen is the largest peripheral immune organ of the body, containing a large number of immune cells and secreting inflammatory factors. The inflammatory factors play an important role in the formation of traumatic ARDS. In recent years, the benefits of treating ARDS by inhibiting spleen-induced inflammatory response have gradually been discovered, providing new ideas for the treatment of ARDS. Therefore, the research status of spleen-mediated inflammatory response in traumatic ARDS is of great significance for the prevention and treatment of traumatic ARDS. This article reports the spleen-mediated systemic inflammatory response, the role of inflammatory mediators in the development of ARDS, and the current state of research on ARDS treatment to explore new approaches to the prevention and treatment of traumatic ARDS.

**【Key words】** Spleen; Inflammatory reaction; Trauma; Acute respiratory distress syndrome

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81560217); Guizhou Provincial Science and Technology Planning Project (2017-7098); Guizhou Provincial Graduate Workstation Project (GZZ2017006)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.05.027

创伤是急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的常见危险因素之一。创伤急性期大量促炎细胞因子的分泌及抗炎细胞因子水平的降低可能诱发全身炎症反应<sup>[1]</sup>, 约 25% 的严重创伤患者并发 ARDS<sup>[2]</sup>。20 年来, 重度 ARDS 的病死亡率几乎没有改变, 接近 40%<sup>[3]</sup>, 严重威胁人类健康。脾脏作为机体最大的外周免疫器官, 其介导的炎症反应近年来成为研究热点。研究证实, 抑制脾脏相关免疫功能可以减轻创伤后机体的炎症反应, 改善疾病预后。例如, Savas 等<sup>[4]</sup>发现, 切除脾脏可以降低肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6) 的水平, 减轻肺损伤的程度。随着对脾源性炎症反应研究的逐渐深入, 脾脏在创伤性 ARDS 治疗中的作用也开始得到关注。现对脾脏介导的炎症反应在创伤性 ARDS 中的作用机制及治疗方法研究现状进行综述。

### 1 脾脏介导的全身炎症反应

ARDS 常作为疾病的并发症出现, 其病理生理机制复杂, 发病机制尚未完全阐明。目前认为, ARDS 是由细胞因子和炎性介质诱导的肺部炎症反应, 导致肺部严重渗出性病变, 表现为严重低氧血症的临床综合征。从 20 世纪 80 年代末开始, 我国报告的道路交通伤害及其病死率显著增加<sup>[5]</sup>。最新调查表明, 我国每年因创伤就诊患者达 6 200 万例次, 每年因创伤致死患者约 70 万~80 万例<sup>[6]</sup>。创伤急性期大量促炎细胞因子的分泌及抗炎细胞因子水平的降低会诱发全身炎症反应<sup>[1]</sup>, 导致创伤性 ARDS 发生。Raymondos 等<sup>[7]</sup>发现, 多发伤发生 24 h 内, 62.5% 的高风险患者和 12.5% 的低风险患者分别在创伤后临床病程的 1 周、2 周出现 ARDS。

脾脏作为最大的周围免疫器官, 含有大量的淋巴细胞、

单核/巨噬细胞,可分泌 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-10 等多种细胞因子和炎性介质,参与机体的炎症反应及免疫应答。机体受到创伤和疾病打击时可促进炎症反应,加重机体损伤。在损伤肺部的经典单核细胞聚集和中性粒细胞外渗过程中,脾脏参与炎性损伤的早期阶段,促进肺部损伤<sup>[8]</sup>;而通过抑制脾脏免疫功能可以减轻 ARDS 的程度,改善预后。Laffon 等<sup>[9]</sup>发现,提前治疗性使用小鼠 IL-8 抗体可预防烟雾所致的急性肺损伤(ALI)。以上研究表明,脾脏在全身炎症以及 ARDS 的形成过程中有重要作用。

## 2 炎性介质和细胞因子在 ARDS 发生发展过程中的作用

作为机体重要的免疫器官,脾源性细胞因子和炎性介质,如 IL-1 $\beta$ 、IL-4、IL-10、TNF- $\alpha$  等在 ARDS 的形成中有重要作用。正常状态下,抑炎因子与促炎因子相互制衡,维持机体的稳态。严重创伤可引起全身炎症反应,二者平衡被打破是 ARDS 的常见诱因。研究表明,ARDS 患者的促炎细胞因子水平更高,存活的 ARDS 患者早期肺泡抗炎细胞因子水平更高<sup>[10]</sup>。以下分别从促炎路径和抑炎路径阐述细胞因子及炎性介质在 ARDS 形成过程中的作用。

### 2.1 促炎路径

**2.1.1 TNF- $\alpha$  途径:**脾脏巨噬细胞是 TNF- $\alpha$  在炎症刺激反应中的主要来源之一<sup>[11]</sup>。TNF- $\alpha$  作为免疫反应的主要早期介质,是参与 ARDS 的上游细胞信号,被认为是进一步释放相关炎性细胞因子的主要触发因素<sup>[12-13]</sup>,可促使炎性细胞黏附并分泌促炎细胞因子和趋化因子,进一步激活炎性细胞,产生炎症“瀑布效应”。在脂多糖(LPS)诱导的 ARDS 模型中,TNF- $\alpha$  呈高水平表达<sup>[14]</sup>。由白细胞表达的肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)可抑制 TNF- $\alpha$ <sup>[15]</sup>;在肺损伤模型中,TRAIL 缺乏可导致炎症和胶原沉积增加<sup>[16]</sup>。高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)作为 ARDS 病理过程中的晚期介质,可以介导多种促炎细胞因子产生<sup>[17]</sup>,TNF- $\alpha$  参与 HMGB1 的信号转导<sup>[18]</sup>。在 ALI/ARDS 小鼠模型中,HMGB1 表达水平明显升高,并与 ARDS 的严重程度呈正相关<sup>[19]</sup>;用甘草酸(HMGB1 的抑制剂)预处理后,HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6 等细胞因子的表达水平显著下降,肺损伤得到改善<sup>[20]</sup>;细胞信号转导抑制因子 3/转录激活子 3(SOCS3/STAT3)通路通过 SOCS3 抑制 STAT3 的激活,在 ALI/ARDS 中起保护作用,巨噬细胞中 SOCS3 的缺失可导致 LPS 诱导的 STAT3 活化增强,增加 TNF- $\alpha$  表达,加重 ARDS<sup>[21]</sup>。由上述研究结果可知,TNF- $\alpha$  在机体炎症反应中有正向促进的作用,是 ARDS 发生发展的重要原因之一。

**2.1.2 IL-1 $\beta$  途径:**实验表明,刺激和培养脾细胞后,小鼠脾细胞可产生 IL-1 $\beta$ <sup>[22]</sup>;促吞噬素(tufstin 因子)可刺激脾细胞 IL-1 $\beta$  的产生<sup>[23]</sup>;异位脾移植前后,脾脏单核细胞均表达高水平的 IL-1 $\beta$ <sup>[24]</sup>。IL-1 $\beta$  可刺激血管内皮细胞表达黏附分子,促使炎性细胞移行到感染发生部位。与低风险 ARDS 患者相比,高风险 ARDS 患者支气管肺泡灌洗液(BALF)中 IL-1 $\beta$  水平明显升高,并且 ARDS 的严重程度与肺泡 IL-1 $\beta$  水平相关<sup>[7]</sup>;Hoogerwerf 等<sup>[25]</sup>发现,IL-1 受体

相关激酶 M(IRAK-M)的缺乏使宿主防御能力得到很大改善,IRAK-M 缺乏的小鼠体内感染后肺内炎性因子水平并未升高。核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)作为关键的转录因子,参与多种炎症基因转录<sup>[26]</sup>。在 ARDS 动物模型中,LPS 通过 Toll 样受体(TLRs,主要是 TLR4)诱导 NF- $\kappa$ B 活化<sup>[14]</sup>,促进 ARDS 的发生发展。研究表明,吗啡可通过 TLR4 通路促进 IL-1 $\beta$  的合成<sup>[27]</sup>;白藜芦醇部分通过抑制 TLR4/髓样分化因子 88(MyD88)/NF- $\kappa$ B 信号通路抑制 IL-1 $\beta$  诱导的人关节软骨细胞炎症反应<sup>[28]</sup>;使用抗 TLR4 抗体预处理后,大鼠的肺损伤、炎症浸润、肺水肿、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  以及巨噬细胞的 TLR4 和 NF- $\kappa$ B 表达水平均明显降低,同时动脉血氧饱和度(SaO<sub>2</sub>)增加<sup>[29]</sup>。IL-1 $\beta$  在创伤后炎症反应和 ARDS 的发生发展过程中起促进作用,是 ARDS 发生的另一重要原因。

**2.2 抑炎路径:**抑炎途径主要是 IL-10 途径。大量的 IL-10 由脾边缘区成熟的活化 B 细胞产生<sup>[30]</sup>,其合成是重组血栓调节蛋白(rTM)延长 ARDS 小鼠的生存时间以及减轻 ARDS 程度的原因之一<sup>[31]</sup>。研究表明,在脓毒症中,树突细胞上的 TLR4 信号可促进 IL-10 的分泌,抑制炎症反应<sup>[32]</sup>;三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ABCA1)可抑制促炎细胞因子,上调 IL-10 表达,对抗炎症反应<sup>[33]</sup>。在 Hoegl 等<sup>[34]</sup>的实验中,与仅接受高压通气的大鼠相比,外源性给予 IL-10 可减轻高压通气大鼠肺损伤程度,降低促炎细胞因子水平,延长生存时间;Donnelly 等<sup>[10]</sup>发现,早期 ARDS 患者 BALF 中低水平的 IL-10 与预后不良密切相关;Toyama 等<sup>[35]</sup>研究显示,重组 IL-10(rIL-10)可提高 ARDS 小鼠的存活率,减轻肺组织损伤,完全阻断 BALF 中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的分泌,减少炎性细胞因子和趋化因子的产生。以上研究表明,IL-10 可作为抗炎细胞因子来抑制过度炎症反应的发展,控制 ARDS 的病情。

## 3 ARDS 的救治方法研究现状

目前 ALI/ARDS 主要依靠支持治疗,尚无药物在降低其病死率方面显示出疗效<sup>[36]</sup>。一些中心提出应用体外膜肺氧合(ECMO)可减少机械通气所造成的创伤,促进肺的休息和恢复,改善 ARDS 病情<sup>[37]</sup>。我国学者研究表明,ECMO 能够纠正低氧血症,改善氧代谢,在因肺部感染引起的成人 ARDS 病例中,与传统方法救治组比较,ECMO 救治组患者脱机率和生存率相对更高<sup>[38]</sup>。Schmidt 等<sup>[39]</sup>也报告了 67 例 ECMO 治疗成功的 ARDS 患者的各种长期疗效。但创伤性 ARDS 与创伤后机体的炎症应激反应密切相关,根源性抑制机体的炎症反应为 ARDS 的药物治理提供了新思路。已知脾脏介导的炎症反应在 ARDS 形成过程中有重要的作用,近年来脾抑制的相关药物试验已成为研究热点,其在治疗 ARDS 中的益处逐渐被发现。

### 3.1 抑制促炎路径

**3.1.1 TNF- $\alpha$  途径:**TNF- $\alpha$  在 ARDS 的发生过程中有重要作用,低浓度有利于机体清除病原体,高浓度可引起脓毒症。研究表明,TNF- $\alpha$  与 ARDS 的严重程度呈正相关,并且死亡组 TNF- $\alpha$  水平明显高于存活组<sup>[40]</sup>。脾切除术 TNF- $\alpha$

的表达水平降低,阻止细胞凋亡<sup>[12]</sup>;白细胞及组织细胞的 TRAIL 表达可限制疾病的相关特征,诱导白细胞凋亡,减轻肺部急性炎症反应,外源性 TRAIL 具有抗炎作用,有广泛的临床研究前景<sup>[16]</sup>。

**3.1.2 脾脏的炎性细胞:**研究表明,消退素(一种新型促炎症消退介质)作为研究抗炎新药物的新思路,在 ALI 动物模型中抗炎促消退的机制之一是下调巨噬细胞表达的促炎症细胞因子水平<sup>[41]</sup>。而 Xing 等<sup>[42]</sup>实验表明,在 ALI 大鼠模型中,炎性单核细胞和未成熟的单核细胞可以从骨髓及脾脏迁移到肺部,在脾切除术后小鼠模型中,肺部 CD43<sup>high</sup> 单核细胞减少了约 50%;且循环单核细胞耗竭可减轻 ALI 程度<sup>[19]</sup>。因此目前认为,基于单核细胞的操作新策略也是治疗炎症性疾病的一种有希望的治疗方法。

**3.2 加强抑炎路径:**IL-10 在 ARDS 的形成过程中起反向调节的作用。在 Wang 等<sup>[36]</sup>的实验中,接受 IL-10 过表达的间充质干细胞(IL-10-MS-C)注射的 ALI 小鼠的存活率明显提高,并且在 ALI 发生前和发生时注射 IL-10-MS-C 可使 ALI 小鼠存活率进一步升高。

**3.3 细胞信号路径:**信号转导是炎症发生发展的关键,近年来通过阻断信号通路来治疗 ARDS 的研究逐渐增多。Zhou 等<sup>[29]</sup>研究表明,抗 TLR4 单克隆抗体预处理可降低脓毒症相关 ARDS 诱导的炎症因子的合成和分泌,减轻炎症反应;Li 等<sup>[43]</sup>的实验表明,仙人掌苷元(ACGs)可抑制 TLR4/ 瞬时受体电位阳离子通道 6(TRPC6)信号通路在小鼠 ALI 模型中的激活,从而抑制急性炎症;Santos 等<sup>[14]</sup>的实验显示,新型噻唑烷二酮(TZDs)化合物 LPSF/GQ-2 预处理组的 NF-κB 磷酸化水平降低,可抑制丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)通路,在 ALI 中有抗炎作用;此外,STAT3 抑制剂 LLL12 可以选择性阻断 STAT3 的磷酸化激活和促炎症介质的产生,在 ARDS 中起保护作用<sup>[21]</sup>。近年来相关研究的逐渐深入,为 ARDS 的治疗提供了新方向。

综上所述,脾脏含大量炎性细胞,其分泌的细胞因子和炎症介质在 ARDS 的发生发展中有重要作用,调节创伤后早期炎症反应的新方法有助于防止多发伤患者的继发性肺损伤<sup>[7]</sup>。越来越多的实验证明,通过调节脾脏介导的炎症反应可以减少创伤或其他疾病并发 ARDS 或减轻 ARDS 病情程度,改善患者预后,为 ARDS 药物治疗提供了新的思路,研究前景光明。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**参考文献**

[ 1 ] Volpin G, Cohen M, Assaf M, et al. Cytokine levels (IL-4, IL-6, IL-8 and TGFβ) as potential biomarkers of systemic inflammatory response in trauma patients [J]. Int Orthop, 2014, 38 (6): 1303-1309. DOI: 10.1007/s00264-013-2261-2.

[ 2 ] Jin H, Tang LQ, Pan ZG, et al. Ten-year retrospective analysis of multiple trauma complicated by pulmonary contusion [J]. Mil Med Res, 2014, 1: 7. DOI: 10.1186/2054-9369-1-7.

[ 3 ] Phua J, Badia JR, Adhikari NK, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179 (3): 220-227. DOI: 10.1164/rccm.200805-7220C.

[ 4 ] Savas MC, Ozguner M, Ozguner IF, et al. Splenectomy attenuates

intestinal ischemia-reperfusion-induced acute lung injury [J]. J Pediatr Surg, 2003, 38 (10): 1465-1470. DOI: 10.1016/S0022-3468(03)00497-4.

[ 5 ] Jiang B, Liang S, Peng ZR, et al. Transport and public health in China: the road to a healthy future [J]. Lancet, 2017, 390 (10104): 1781-1791. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31958-X.

[ 6 ] 潘锋. 构建严重创伤救治体系的中国模式——访北京大学人民医院院长姜保国教授 [J]. 中国医药导报, 2018, 15 (13): 1-3. Pan F. Chinese model of constructing a serious trauma rescue system: an interview with Professor Jiang Baoguo, dean of Peking University People's Hospital [J]. China Med Her, 2018, 15 (13): 1-3.

[ 7 ] Raymondos K, Martin MU, Schmudlach T, et al. Early alveolar and systemic mediator release in patients at different risks for ARDS after multiple trauma [J]. Injury, 2012, 43 (2): 189-195. DOI: 10.1016/j.injury.2011.05.034.

[ 8 ] Venosa A, Malaviya R, Gow AJ, et al. Protective role of spleen-derived macrophages in lung inflammation, injury, and fibrosis induced by nitrogen mustard [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2015, 309 (12): L1487-1498. DOI: 10.1152/ajplung.00276.2015.

[ 9 ] Laffon M, Pittet JF, Modelska K, et al. Interleukin-8 mediates injury from smoke inhalation to both the lung endothelial and the alveolar epithelial barriers in rabbits [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 160 (5 Pt 1): 1443-1449. DOI: 10.1164/ajrcm.160.5.9901097.

[ 10 ] Donnelly SC, Strieter RM, Reid PT, et al. The association between mortality rates and decreased concentrations of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist in the lung fluids of patients with the adult respiratory distress syndrome [J]. Ann Intern Med, 1996, 125 (3): 191-196. DOI: 10.1097/00004411-199608000-00008.

[ 11 ] Henry G, Garner WL. Inflammatory mediators in wound healing [J]. Surg Clin North Am, 2003, 83 (3): 483-507. DOI: 10.1016/S0039-6109(02)00200-1.

[ 12 ] Jiang H, Meng F, Li W, et al. Splenectomy ameliorates acute multiple organ damage induced by liver warm ischemia reperfusion in rats [J]. Surgery, 2007, 141 (1): 32-40. DOI: 10.1016/j.surg.2006.03.024.

[ 13 ] 傅莹, 林锦乐, 张文武, 等. ARDS 生物标志物的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (7): 656-661. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.07.018.

[ 14 ] Fu X, Lin JL, Zhang WW, et al. Advances in biomarkers of ARDS [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (7): 656-661. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.07.018.

[ 15 ] Santos LAMD, Rodrigues GB, Mota FVB, et al. New thiazolidinedione LPSF/GQ-2 inhibits NFκB and MAPK activation in LPS-induced acute lung inflammation [J]. Int Immunopharmacol, 2018, 57: 91-101. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.02.011.

[ 16 ] Sheridan JP, Marsters SA, Pitti RM, et al. Control of TRAIL-induced apoptosis by a family of signaling and decoy receptors [J]. Science, 1997, 277 (5327): 818-821. DOI: 10.1126/science.277.5327.818.

[ 17 ] McGrath EE, Lawrie A, Marriott HM, et al. Deficiency of tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand exacerbates lung injury and fibrosis [J]. Thorax, 2012, 67 (9): 796-803. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200863.

[ 18 ] Wolfson RK, Mapes B, Garcia JGN. Excessive mechanical stress increases HMGB1 expression in human lung microvascular endothelial cells via STAT3 [J]. Microvasc Res, 2014, 92: 50-55. DOI: 10.1016/j.mvr.2013.12.005.

[ 19 ] Fan H, Jiang C, Zhong B, et al. Matrine ameliorates colorectal cancer in rats via inhibition of HMGB1 signaling and downregulation of IL-6, TNF-α, and HMGB1 [J]. J Immunol Res, 2018, 2018: 5408324. DOI: 10.1155/2018/5408324.

[ 20 ] Jiang Z, Zhou Q, Gu C, et al. Depletion of circulating monocytes suppresses IL-17 and HMGB1 expression in mice with LPS-induced acute lung injury [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2017, 312 (2): L231-242. DOI: 10.1152/ajplung.00389.2016.

[ 21 ] Fu J, Lin SH, Wang CJ, et al. HMGB1 regulates IL-33 expression in acute respiratory distress syndrome [J]. Int Immunopharmacol, 2016, 38: 267-274. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.06.010.

[ 22 ] Zhao J, Yu H, Liu Y, et al. Protective effect of suppressing STAT3 activity in LPS-induced acute lung injury [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2016, 311 (5): L868-880. DOI: 10.1152/ajplung.00281.2016.

[ 23 ] Kollárová Z, Rosocha J, Mikula I. Production of IL-1 beta and IL-6 by adherent spleen cells after the stimulation with lipopolysaccharides from *Salmonella enteritidis* strain [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 1996, 18 (3): 433-441. DOI: 10.3109/08923979609052745.

- [23] Spirer Z, Zakuth V, Tzevoval E, et al. Tuftsin stimulates IL-1 production by human mononuclear cells, human spleen cells and mouse spleen cells *in vitro* [J]. J Clin Lab Immunol, 1989, 28 (1): 27-31. DOI: 10.1002/jcla.1860030611.
- [24] Hsiao HM, Fernandez R, Tanaka S, et al. Spleen-derived classical monocytes mediate lung ischemia-reperfusion injury through IL-1 $\beta$  [J]. J Clin Invest, 2018, 128 (7): 2833-2847. DOI: 10.1172/JCI98436.
- [25] Hoogerwerf JJ, van der Windt GJ, Blok DC, et al. Interleukin-1 receptor-associated kinase M-deficient mice demonstrate an improved host defense during Gram-negative pneumonia [J]. Mol Med, 2012, 18: 1067-1075. DOI: 10.2119/molmed.2011.00450.
- [26] Yan C, Guan F, Shen Y, et al. Bigelovii a protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury by blocking NF- $\kappa$ B and CCAAT/enhancer-binding protein  $\delta$  pathways [J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016: 9201604. DOI: 10.1155/2016/9201604.
- [27] Liang Y, Chu H, Jiang Y, et al. Morphine enhances IL-1 $\beta$  release through toll-like receptor 4-mediated endocytic pathway in microglia [J]. Purinergic Signal, 2016, 12 (4): 637-645. DOI: 10.1007/s11302-016-9525-4.
- [28] Liu L, Gu H, Liu H, et al. Protective effect of resveratrol against IL-1 $\beta$ -induced inflammatory response on human osteoarthritic chondrocytes partly via the TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway: an *in vitro* study [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15 (4): 6925-6940. DOI: 10.3390/ijms15046925.
- [29] Zhou S, Wang G, Zhang W. Effect of TLR4/MyD88 signaling pathway on sepsis-associated acute respiratory distress syndrome in rats, via regulation of macrophage activation and inflammatory response [J]. Exp Ther Med, 2018, 15 (4): 3376-3384. DOI: 10.3892/etm.2018.5815.
- [30] Gotoh K, Fujiwara K, Anai M, et al. Role of spleen-derived IL-10 in prevention of systemic low-grade inflammation by obesity [Review] [J]. Endocr J, 2017, 64 (4): 375-378. DOI: 10.1507/endocrj.EJ17-0060.
- [31] Kudo D, Toyama M, Aoyagi T, et al. Involvement of high mobility group box 1 and the therapeutic effect of recombinant thrombomodulin in a mouse model of severe acute respiratory distress syndrome [J]. Clin Exp Immunol, 2013, 173 (2): 276-287. DOI: 10.1111/cei.12106.
- [32] Deng M, Ma T, Yan Z, et al. Toll-like receptor 4 signaling on dendritic cells suppresses polymorphonuclear leukocyte CXCR2 expression and trafficking via interleukin 10 during intra-abdominal sepsis [J]. J Infect Dis, 2016, 213 (8): 1280-1288. DOI: 10.1093/infdis/jiv562.
- [33] Ma L, Dong F, Zaid M, et al. ABCA1 protein enhances Toll-like receptor 4 (TLR4)-stimulated interleukin-10 (IL-10) secretion through protein kinase A (PKA) activation [J]. J Biol Chem, 2012, 287 (48): 40502-40512. DOI: 10.1074/jbc.M112.413245.
- [34] Hoegl S, Boost KA, Czerwonka H, et al. Inhaled IL-10 reduces biotrauma and mortality in a model of ventilator-induced lung injury [J]. Respir Med, 2009, 103 (3): 463-470. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.09.020.
- [35] Toyama M, Kudo D, Aoyagi T, et al. Attenuated accumulation of regulatory T cells and reduced production of interleukin 10 lead to the exacerbation of tissue injury in a mouse model of acute respiratory distress syndrome [J]. Microbiol Immunol, 2018, 62 (2): 111-123. DOI: 10.1111/1348-0421.12564.
- [36] Wang C, Lv D, Zhang X, et al. Interleukin-10-overexpressing mesenchymal stromal cells induce a series of regulatory effects in the inflammatory system and promote the survival of endotoxin-induced acute lung injury in mice model [J]. DNA Cell Biol, 2018, 37 (1): 53-61. DOI: 10.1089/dna.2017.3735.
- [37] Papazian L, Herridge M. Outcomes and risk stratification for severe ARDS treated with ECMO [J]. Intensive Care Med, 2013, 39 (10): 1857-1860. DOI: 10.1007/s00134-013-3067-9.
- [38] 李建伟, 梁宏开, 吴桂深, 等. 体外膜肺氧合在成人急性呼吸窘迫综合征中的临床应用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (1): 40-43. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.013.
- Li JW, Liang HK, Wu GS, et al. Clinical application of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of adult acute respiratory distress syndrome [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2017, 24 (1): 40-43. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.013.
- [39] Schmidt M, Zogheib E, Rozé H, et al. The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome [J]. Intensive Care Med, 2013, 39 (10): 1704-1713. DOI: 10.1007/s00134-013-3037-2.
- [40] 季明霞, 斯小水, 何建新, 等. NT-proBNP, TNF- $\alpha$ 、IL-6 在急性呼吸窘迫综合征严重程度及预后评估中的应用价值 [J]. 浙江医学, 2016, 38 (22): 1808-1810, 1841.
- Ji MX, Si XS, He JX, et al. Serum NT-proBNP, TNF- $\alpha$  and IL-6 levels in evaluation of severity and prognosis in patients with acute respiratory of distress syndrome [J]. Zhejiang Med J, 2016, 38 (22): 1808-1810, 1841.
- [41] 崔术楠, 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.
- 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.
- [42] Xing Z, Han J, Hao X, et al. Immature monocytes contribute to cardiopulmonary bypass-induced acute lung injury by generating inflammatory descendants [J]. Thorax, 2017, 72 (3): 245-255. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-208023.
- [43] Li K, He Z, Wang X, et al. Apigenin C-glycosides of *Microcos paniculata* protects lipopolysaccharide induced apoptosis and inflammation in acute lung injury through TLR4 signaling pathway [J]. Free Radic Biol Med, 2018, 124: 163-175. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.009.

(收稿日期: 2018-10-11)

## • 科研新闻速递 •

## 早期连续神经肌肉阻滞并不能改善中重度 ARDS 患者预后

早期连续神经肌肉阻滞对接受机械通气的急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 患者的益处仍不清楚。为此, 有学者进行了一项随机临床试验。研究人员将中度至重度 ARDS 患者随机分为两组, 一组连续 48 h 输注顺式阿曲库铵并予以深度镇静 (干预组), 另一组无常规神经肌肉阻滞并予以较浅的镇静 (对照组)。两组采用相同的机械通气策略, 包括高呼气末正压 (PEEP) 策略。主要终点是 90 d 内因任何原因导致的院内死亡。结果显示: 该试验在第 2 次中期分析中因治疗无效而停止。研究人员在中度至重度 ARDS 发病早期患者中招募了 1 006 例患者 (中位发病时间 7.6 h)。干预组 501 例患者中有 488 例 (97.4%) 早期接受连续输注顺式阿曲库铵 (中位输注时间 47.8 h, 中位剂量 1 807 mg); 对照组 505 例患者中有 86 例 (17.0%) 接受了神经肌肉阻滞剂 (中位剂量 38 mg)。在 90 d 时, 干预组 213 例患者 (42.5%) 和对照组 216 例患者 (42.8%) 在出院前死亡 [组间差异 -0.3%, 95% 可信区间 (95%CI) = -6.4 ~ 5.9,  $P=0.93$ ]。在医院期间, 干预组患者的身体活动较少, 并且心血管事件发生率高于对照组。研究人员据此得出结论: 在接受高 PEEP 机械通气策略治疗的中重度 ARDS 患者中, 接受早期连续顺式阿曲库铵输注的患者与接受常规治疗的患者 90 d 病死率无显著差异。

罗红敏, 编译自《N Engl J Med》, 2019-05-19 (电子版)