

• 综述 •

细胞黏附分子与急性肺损伤

季宪飞(综述) 黄亮(审校)

【关键词】 细胞黏附分子; 肺损伤, 急性; 多形核白细胞

中图分类号: R563 文献标识码: A 文章编号: 1003-0603(2004)07-0444-03

细胞黏附分子(cell adhesion molecule, CAM)是一类介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质间相互结合的重要活性物质,它在维护正常组织的稳定、介导炎症细胞的迁移、血栓的形成以及肿瘤转移等过程中起重要的作用。近年来的研究表明,多形核白细胞(PMN)对内皮细胞(EC)的黏附、跨越血管内皮、在肺内大量“扣押”以及 PMN 的激活、释放蛋白酶、氧自由基致肺组织损伤都需要多种黏附分子的参与^[1,2]。现就有关 CAM 与急性肺损伤(acute lung injury, ALI)关系的研究进行综述,旨在为进一步揭示 ALI 的发病机制和制订相应的治疗措施提供理论基础。

1 黏附分子概述

1.1 选择素(selectin)家族:选择素家族包括 L 选择素、P 选择素、E 选择素,均为高度糖基化的单链跨膜糖蛋白,主要存在于白细胞、血小板和血管内皮细胞(VEC),可以介导白细胞与血管壁黏附的第一阶段即可逆性阶段,使白细胞流动减慢,形成滚动,为进一步黏附创造条件。

1.2 整合素(integrin)超家族:整合素超家族是一组细胞表面糖蛋白受体,均为由跨膜糖蛋白 α 和 β 亚单位通过非共价键连接而成的异二聚体,可识别细胞外基质成分和血小板黏附蛋白上的特定的氨基酸序列,介导细胞之间及细胞与周围物质的黏附。

1.2.1 VLA 组($\beta 1$ 整合素):广泛分布于各种组织细胞,介导白细胞与 VEC 结合,是白细胞移向炎症组织的重要黏附分子。

1.2.2 LFA 组($\beta 2$ 整合素):仅于白细胞表面表达,主要与免疫球蛋白超家族

成员作用,促进白细胞黏附渗透。包括:①淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1),即 CD11a/CD18,配体是细胞间黏附分子-1、2、3(ICAM-1、-2、-3);②巨噬细胞分化抗原-1(Mac-1),即 CD11b/CD18;③gp150/95,即 CD11c/CD18。

1.3 免疫球蛋白超家族

1.3.1 ICAMs:其中包括①ICAM-1(CD54):为 76~114 ku 的单链糖蛋白,主要分布于 EC、淋巴细胞和其他一些白细胞,参与 T 细胞-T 细胞、T 细胞-基质细胞以及杀伤细胞-靶细胞间相互作用,增强白细胞与 VEC 间的黏附作用,促进炎症的发生与发展。②ICAM-2(CD102):分布于 EC 和某些间质细胞,在白细胞组织渗透过程中起重要作用。③ICAM-3(CD50):是一种高度糖基化的膜蛋白分子,对免疫应答的诱导阶段具有重要作用。

1.3.2 血管细胞黏附分子(VCAM-1, CD106):表达于细胞因子活化的 EC 或平滑肌细胞、巨噬细胞等表面,介导淋巴细胞与 EC 间的黏附作用,参与白细胞外渗。

1.3.3 血小板内皮细胞黏附分子-1(PECAM-1):在 EC、血小板和其他细胞表达,85%分布在 EC 的连接处,与单核细胞和 PMN 的 $\beta 2$ 整合素受体结合,介导白细胞向血管壁募集的第三阶段,即穿越 EC 进入内皮下;还介导 EC 间的黏附以及血小板黏附到 EC 的过程,参与白细胞整合素和其他免疫球蛋白超家族成员间的相互作用。

1.4 Ca^{2+} 依赖型家族:是一种依赖 Ca^{2+} 的跨膜单链糖蛋白,通过同种亲和性结合介导同种细胞间的反应。该家族现已发现以下成员:E、P、N、R、B、V、T、M、EP-钙依赖黏附素以及桥粒黏附素。钙依赖黏附素在胚胎发育和分化、维持 EC 黏附连接中起重要作用,其表达减少与肿瘤的转移和恶性表型密切相关。

1.5 H^+ 细胞黏附分子超家族:如 CD44

等,为单向跨膜蛋白,作用类似于蛋白聚糖的核心蛋白质和软骨细胞外部分的连接蛋白,介导细胞黏附,调节细胞移动和形态。

2 细胞黏附分子在 ALI 中的作用

ALI 是一种失控的炎症反应,以肺 VEC 及肺泡上皮细胞广泛损伤为其病理特征。PMN 于肺内大量“扣押”及其释放各种蛋白酶、氧自由基以及促炎症细胞因子引起组织损伤是导致上述改变的关键,而细胞黏附分子在此过程中发挥着不可替代的作用^[3]。众多学者对有关黏附分子在 ALI 发病中的作用进行了大量研究。Ashitani 等^[4]报道 ALI 患者血浆中可溶性 E 选择素、P 选择素、ICAM-1、VCAM-1 含量比健康志愿者显著升高,L 选择素含量大大下降,他们认为血浆中可溶性黏附分子可作为 ALI 病情监测的标志物。Sakamaki 等^[5]通过酶联免疫吸附测定(ELISA)法分别对 19 例 ALI 患者、29 例患有其他肺部疾病(如特发性肺纤维化、肺炎、结节病、脓毒血症)的患者及正常人的血浆可溶性 P 选择素的浓度做了测定,结果发现 ALI 组患者的 P 选择素浓度明显高于非 ALI 组,也高于正常对照组,二者之间有显著性差异($P < 0.05$),且血浆 P 选择素的浓度与 ALI 评分呈显著相关性,死亡的 7 例 ALI 患者的平均 P 选择素水平 $[(841.0 \pm 252.4) \mu\text{g/L}]$ 比存活的 12 例患者 $[(208.0 \pm 109.2) \mu\text{g/L}]$ 高得多,从而提示 P 选择素可以反映 ALI 的严重程度,并对其预后的评估有重要的参考价值。动物实验证实 P 选择素单克隆抗体可抑制髓过氧化物酶(MPO)的活性,减轻肺出血^[6],改善肺气体交换功能^[7]。也有研究表明,ALI 患者产生的内皮损伤是 ICAM-1 所致,而不是炎症细胞因子直接的细胞毒性所引起^[8],阻止 ICAM-1 表达上调或应用 ICAM-1 抗体,可减轻脂多糖(LPS)引起的肺、肾、肝等多器官损伤^[9]。Nagase 等^[10]发

作者单位:330006 南昌,江西医学院第一附属医院急诊科(季宪飞现在山东省威海市立医院急救中心)

作者简介:季宪飞(1976-),男(汉族),山东省济宁市人,硕士,医师。

现 ICAM-1/LFA-1a 通路在 ALI 发病中起重要作用, 抗 ICAM-1 和 LFA-1a 抗体治疗 ALI 不但可以使 ICAM-1 表达减轻, 而且可使肺阻力、肺湿/干质量比、肺泡灌洗液蛋白浓度和 PMN 数均减少。Kuebler 等^[11]观察了抗 L 选择素抗体 HuDreg 200 对兔内毒素 ALI 模型肺泡毛细血管中 PMN 聚集及血流动力学的影响。他们发现, 当注入 LPS 后, PMN 在肺泡毛细血管中大量“扣押”, 且肺泡毛细血管灌流量、功能性毛细血管床减少, 而预先给予 HuDreg 200 可完全阻断上述反应。他们认为 L 选择素介导的 PMN 与 EC 间的相互作用是 PMN 在内毒素 ALI 动物模型中肺泡毛细血管“扣押”的必要先决条件。

3 细胞黏附分子参与 ALI 发病的机制

3.1 介导 PMN 与 EC 的黏附: PMN 必须首先和微血管内皮细胞黏附才能跨血管迁移并于炎症部位积聚, 这是肺损伤的起始步骤。在 PMN 与 EC 黏附中, 二者产生的黏附分子及二者之间的相互作用极为重要, 是介导炎症和免疫反应的关键环节^[12]。已证明, 在 C5a、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、LPS 或白细胞介素 (IL-1) 等刺激后, PMN 和 EC 黏附性均增高。细胞黏附分子介导的 PMN 与 EC 间黏附过程是一种“级联”事件, 可分为 4 个连续步骤: 滚动、激活、牢固黏附和穿越内皮。局部产生的 TNF- α 、IL-2、LPS 等激活 EC, 并使其上调表达 P 选择素、E 选择素以及 ICAM-1 和 VCAM-1 等, 与 PMN 同时表达的 L 选择素相互作用, 促使 PMN 产生沿内皮的滚动效应^[3]。PMN 的滚动在组织损伤后几分钟内即可发生, 这一过程中, EC 表达的 P 选择素和 PMN 表达的 L 选择素均起重要作用, 这一作用被认为是启动黏附。初始黏附发生后, PMN 在具有特殊趋化活性的细胞因子 (如 IL-8) 刺激下被激活, β_2 整合素包括 LFA-1、Mac-1、gp150/95 分子等在 PMN 表面表达增加, 同时 L 选择素从细胞表面脱落。PMN 表面的 β_2 整合素亚族与其配体——EC 表面的 ICAM-1、VCAM-1 相互作用, 导致 PMN 完成牢固黏附并跨内皮移行至血管外, 由趋化因子 C3a、C5a、C567、白三烯 B₄ (LTB₄) 等将其吸引并趋化至炎症部位, 从而导致 PMN 在肺内大量“扣押”^[13]。一般认为, 在黏附的起始阶段, β_2 整合素并不发挥作

用, 但对于巩固初始阶段形成的细胞间黏附及后续的 PMN 脱黏附和跨内皮移行具有重要作用^[14]。

3.2 诱导 PMN 产生多种炎症介质

3.2.1 诱导 PMN 释放过氧化氢 (H₂O₂): 当受到趋化因子的刺激后, PMN 释放出大量 H₂O₂。Mac-1 介导的中性粒细胞与 EC 的黏附则大大放大了这种反应^[15]。由于 Mac-1 的黏附需要趋化因子刺激, 因而趋化刺激和 Mac-1 的黏附似乎存在协同效应, 反过来又显著地放大了 PMN 的“呼吸爆发”效应^[16]。Berton 等^[16]提出 LFA-1 作为一种信号分子可能也促进了 PMN 产生 H₂O₂。Lu 等^[17]则进一步证实 LFA-1 能触发 PMN 的“呼吸爆发”, 且不需要外源性趋化因子的刺激, H₂O₂ 产生的速度更快, 但释放的数量仅是 Mac-1 介导黏附触发的 40%。

3.2.2 诱导 PMN 产生多种前炎症细胞因子: Walzog 等^[18]研究了 β_2 整合素介导的人 PMN 黏附是否对细胞因子的产生有影响。他们发现野生型小鼠 PMN 与稳定性血纤维蛋白原共同孵育可导致巨噬细胞炎症蛋白-2 (MIP-2) mRNA (人 IL-8 的一种同族体) 的明显增加, 相比之下缺乏 CD18 基因小鼠的 PMN 却不能诱导 MIP-2 mRNA 的产生, 说明 PMN 膜表面的 CD18 在这一过程中起关键性的作用。他们又通过 ELISA 法检测 IL-8、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α mRNA 在 Mac-1 介导的与稳定性血纤维蛋白原黏附的 PMN 中的表达, 与对照组相比, IL-8、IL-1 mRNA 表达显著增强, 而 IL-6 mRNA 的表达没有变化, TNF- α mRNA 也在可测出的下限 (10 ng/L) 以下。因此, β_2 整合素可诱导 PMN 表达不同的细胞因子。

4 抗黏附分子在 ALI 防治中的应用

由于细胞黏附分子在 ALI 发病早期阶段具有重要作用, 以抑制其表达和合成为目标的研究为 ALI 的防治提供了一条新途径。Zhou 等^[13]应用阳离子脂质体的方法把中性粒细胞抑制因子 (NIF, β_2 整合素的特异拮抗剂) 的基因转染至鼠肺微血管 EC 结果发现肺血管表达的 NIF 显著减轻了 LPS 所致的 PMN 在肺内的浸润、向肺泡腔迁移以及肺血管内皮损伤。Hamaguchi 等^[19]研究发现, 敲除编码 L 选择素和 ICAM-1 的基因可抑制胶原沉积及 PMN 在肺内的

“扣押”, 明显减轻博来霉素所致大鼠肺损伤及肺纤维化, 提示这些黏附分子不仅在肺损伤中起作用, 也参与了组织修复过程, 可能是治疗 ALI 和肺纤维化的潜在靶点。此外, 针对各种黏附分子的单抗 (如抗 CD11-CD18 单抗、抗 L 选择素单抗、抗 ICAM-1 单抗等) 在各种类型的 ALI 动物模型中也取得了较好的治疗效果^[11, 20, 21]。但有关黏附分子的单抗在 ALI 中的疗效也有不同的观点, Welty-Wolf 等^[22]报告抗 ICAM-1 的单抗并没有改善脓毒症所致的 ALI, 相反, 却增加了病死率。

5 展望

近年来, 抗黏附治疗是治疗 ALI 的新途径之一。大量动物实验表明, 以单抗、反义核酸或其他拮抗剂, 如核因子- κ B 拮抗剂等阻断内皮细胞黏附分子的表达或功能及 PMN 与内皮的黏附, 可显著减轻肺组织损伤^[23], 但还仅局限在动物实验, 其在临床上的真实疗效还有待验证。相信随着对细胞黏附分子参与 ALI 的发病机制研究的不断深入, 针对黏附分子设计的药物及其单克隆抗体的应用一定会给临床 ALI 的治疗带来新的突破。

参考文献:

- 1 Arigas A, Bernard G R, Carlt J, *et al*. The American - European conference on ARDS[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157: 1332-1347.
- 2 Aldridge A J. Role of the neutrophil in septic shock and the adult respiratory distress syndrome[J]. Eur J Surg, 2002, 168: 204-214.
- 3 Lazarov S, Balutsov M, Ianev E. The role of cell adhesion molecules and proinflammatory mediators in the pathogenesis of endotoxin adult respiratory distress syndrome[J]. Vutr Boles, 2000, 32 (4): 18-24.
- 4 Ashitani J, Mukae H, Ihiboshi H, *et al*. Serum-soluble adhesion molecules in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and acute respiratory distress syndrome [J]. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi, 1997, 35: 942-947.
- 5 Sakamaki F, Ishizaka A, Handa M. Soluble form of P-selectin in plasma is elevated in acute lung injury[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 151: 1821-1826.
- 6 Ohnishi M, Imanishi N, Tojo S J, *et al*. Protective effect of anti-P-selectin monoclonal antibody in lipopolysaccharide-

- induced lung hemorrhage [J]. *Inflammation*, 1999, 23: 461 - 469.
- 7 Hayashi H, Koike H, Kurata Y, *et al.* Protective effects of sialyl Lewis X and anti - P - selectin antibody against lipopolysaccharide - induced acute lung injury in rabbits [J]. *Eur J Pharmacol*, 1999, 370: 47 - 56.
 - 8 萧正伦, 徐远达, 黄海鹭, 等. 黏附分子和白介素-8 在早期急性呼吸窘迫综合征中的作用研究 [J]. *中国危重病急救医学*, 2001, 13: 102 - 106.
 - 9 闫文生, 阎文宏, 黄巧冰, 等. 脂多糖诱导小鼠脏器中细胞间黏附分子-1 的表达 [J]. *生理学报*, 2002, 54: 71 - 74.
 - 10 Nagase T, Ohga E, Sudo E, *et al.* Inter-cellular adhesion molecule - 1 mediates acid aspiration - induced lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 154: 504 - 510.
 - 11 Kuebler W M, Borges J, Sckell A, *et al.* Role of L - selectin in leukocyte sequestration in lung capillaries in a rabbit model of endotoxemia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161: 36 - 43.
 - 12 孙中吉, 卢青, 李银平. 急性呼吸窘迫综合征发病中的细胞因子和炎性介质 [J]. *中国危重病急救医学*, 2003, 15: 186 - 189.
 - 13 Zhou Mingyuan, Siu K. Lo, Mangous Bergenfeldt. In: Vivo expression of neutrophil inhibitory factor via genetrasfer prevents lipopolysaccharide - induced lung neutrophil infiltration and injury by a $\beta 2$ integrin - dependent mechanism [J]. *J Clin Invest*, 1998, 101: 2427 - 2437.
 - 14 Jessica L D, Christie M B, Arthur L B, *et al.* Control of leukocyte rolling velocity in TNF - α - induced inflammation by LFA - 1 and Mac - 1 [J]. *Blood*, 2002, 99: 336 - 341.
 - 15 Shappell S B, Toman C, Anderson D C, *et al.* Mac - 1 (CD11b/CD18) mediates adherence - dependent hydrogen peroxide production by human and canine neutrophils [J]. *J Immunol*, 1990, 144: 2702 - 2711.
 - 16 Berton G, Laudanna C, Sorio C, *et al.* Generation of signals activating neutrophil functions by leukocyte integrins: LFA - 1 and gp150/95, but not CR3, are able to stimulate the respiratory burst of human neutrophils [J]. *J Cell Biol*, 1992, 116: 1007 - 1017.
 - 17 Lu Huifang, Christie B, Smith C W. LFA - 1 (CD11a/CD18) triggers hydrogen peroxide production by canine neutrophils [J]. *J Leukocyte Biol*, 2000, 68: 73 - 80.
 - 18 Walzog B, Weinmann P, Jeblonski F. A role for $\beta 2$ integrins (CD11/CD18) in the regulation of cytokine gene expression of polymorphonuclear neutrophils during the inflammatory response [J]. *FASEB J*, 1999, 13: 1855 - 1865.
 - 19 Hamaguchi Y, Nishizawa Y, Yasui M, *et al.* Inter-cellular adhesion molecule - 1 and L - selectin regulate bleomycin - induced lung fibrosis [J]. *Am J Pathol*, 2002, 161: 1607 - 1618.
 - 20 Gardinali M, Borrelli E, Chiara O, *et al.* Inhibition of CD11 - CD18 complex prevents acute lung injury and reduces mortality after peritonitis in rabbits [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161: 1022 - 1029.
 - 21 Yokomura I, Iwasaki Y, Nagata K. Role of inter-cellular adhesion molecule 1 in acute lung injury induced by candidemia [J]. *Exp Lung Res*, 2001, 27: 417 - 431.
 - 22 Welty - Wolf K E, Carraway M S, Huang Y C, *et al.* Antibody to inter-cellular adhesion molecule 1 (CD54) decreases survival and not lung injury in baboons with sepsis [J]. *Am Respir Crit Care Med*, 2001, 63: 665 - 673.
 - 23 Harlan J M, Winn R K. Leukocyte - endothelial interactions: clinical trials of anti - adhesion therapy [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(5 suppl): s214 - s219.

(收稿日期: 2004 - 04 - 21)

(本文编辑: 郭方)

• 启事 •

《急诊急救医学常用方法图解》、《英汉现代医院质量管理词汇》 和《现代医院医疗质量管理》征订启事

由解放军第一五五医院任真年院长著述的《急诊急救医学常用方法图解》、《英汉现代医院质量管理词汇》和《现代医院医疗质量管理》3 本书已由人民军医出版社出版。

《急诊急救医学常用方法图解》一书由中国人民解放军总后勤部卫生部白书忠部长和中华医学会急诊医学专业委员会主任委员江观玉教授作序。该书中的 133 种预案和程序, 基本包括了目前最常见的急诊急救疾病和意外伤害种类, 能使各级医务人员在各种环境中, 依此及时地处理各类急诊急救患者, 将有效地减少急、危、重症患者的病死率, 提高其抢救成功率。本书图解直观, 编排新颖, 预案科学, 程序规范, 条理清晰, 层次分明, 内容丰富, 资料翔实, 实用性、指导性较强。

《英汉现代医院质量管理词汇》一书参考百余种国内外最新的管理和质量管理专著、报刊、杂志, 共收集英汉现代医院质量管理参考词汇近万条, 基本涵盖了与现代医院质量管理相关的全部英汉词汇, 并突出了目前国内外最常用的质量管理、质量认证、计算机网络词汇等。全书求新、求实、求全, 内容新颖, 词汇丰富, 查阅方便, 是医院管理者必备的工具书, 也可供医疗机构医务人员、医学院校师生参阅。

《现代医院医疗质量管理》一书由中国人民解放军总后勤部卫生部白书忠部长作序, 吸收了国内外医院管理, 特别是质量管理的最新理论。该书结合医院实际情况, 借鉴了国外研究的“顾客满意度”、“全面质量经营”、“质量文化”等最新研究成果, 为现代医院医疗质量管理探索了新思路、新方法, 适用于医院管理人员和质量控制人员, 临床科室和医技科室主任、护士长、医生和护生参考, 亦可供医学院校师生阅读参考(备注: 该书已第 5 次印刷)。

定价: 《急诊急救医学常用方法图解》每本 45 元; 《英汉现代医院质量管理词汇》每本 30 元; 《现代医院医疗质量管理》每本 24 元。欲购者请与解放军第一五五医院信息科联系。联系地址: 河南省开封市医院前街 3 号解放军第一五五医院信息科; 邮编: 475003; 联系电话: (地方线) 0378 - 3971015, (军线) 0431 - 58875、58870; 联系人: 殷春燕。