

• 综述 •

中性粒细胞在肠缺血/再灌注损伤诱发多器官功能障碍综合征中的作用

牛梅梅(综述) 邱方 胡森(审校)

【关键词】 中性粒细胞; 缺血/再灌注损伤, 肠; 多器官功能障碍综合征

脓毒症和多器官功能障碍综合征(MODS)是创伤及感染后最严重的并发症,发病率逐年增高,目前其病死率居外科重症加强治疗病房(SICU)中的首位^[1]。大量临床和实验研究的结果表明,肠缺血/再灌注(I/R)损伤是严重创伤、烧伤后全身炎症反应综合征(SIRS)、脓毒症及 MODS 发生发展的重要诱因^[2]。其中中性粒细胞(PMN)在肠内的激活、趋化、聚集、释放炎症介质和细胞因子等系列反应,在肠 I/R 损伤诱发的 SIRS、脓毒症和 MODS 中起关键作用,本文拟对此作较详细的综述。

1 肠 I/R 损伤在 MODS 中的作用

20 世纪 80 年代末,国外多个创伤研究中心认为,细菌移位(BT)是 MODS 发病的重要机制^[3]。有人复制了肠 I/R 诱发急性肺损伤(ALI)的非致死性动物模型以模拟脓毒症的临床状态。结果显示,虽然肠 I/R 组和假手术组血浆脂多糖(LPS)水平升高相同,但假手术组未发生 ALI^[4]。用 LPS 单克隆抗体预处理中和 LPS 后,并不能降低肠 I/R 诱发 ALI 的发病率。因此,肠 I/R 损伤是独立于 BT 诱发 ALI 和继发 MODS 炎症介质的早期来源。Moore 等^[5]所进行的一系列实验证实,休克能导致不同程度的内脏低灌注,而肠道低灌注和再灌注能诱发远隔器官损伤。多项临床研究显示,在创伤休克复苏环境下,持续肠道低灌注后即使给予充分复苏,依然会导致 MODS 甚至死亡。因此,肠 I/R 损伤是

引起 MODS 发病的重要始动因素^[6]。近期的实验研究表明,在休克导致肠道低灌注状态下,肠道是细胞因子产生的重要器官,肠道细菌在此过程中起重要作用。Gonzalez 等^[7]研究显示,肠系膜淋巴结是肠源性炎症介质的作用场所,包括 PMN 激活、PMN 黏附分子 CD11b 表达增加、内皮细胞黏附分子-1 表达增加等。失血性休克前进行淋巴转流能减轻再灌注后肺损伤的发生^[8]。通过体外实验证实,失血性休克后同一动物的肠系膜淋巴液(而不是门静脉血液)能导致内皮细胞损伤。总结以上研究得出结论,在 MODS 高危患者,休克可造成肠道低灌注和再灌注后,肠道是放大 SIRS 和介导早期 MODS 的致炎介质的来源。

2 PMN 在肠 I/R 损伤诱发 MODS 中的作用

近年来的大量研究表明,PMN 作为炎症反应的主要细胞,不仅参与机体的防御功能和免疫反应,而且其过度的激活能介导 SIRS 乃至 MODS 的发生。严重创伤、感染、休克后出现肠 I/R 损伤时,肠血流可作为 PMN 的“预激床”,在激活因子[包括细菌、毒素、免疫复合物、补体、氧自由基(ROS)、白细胞介素类(ILs)等]作用下,激活循环中的 PMN。激活的 PMN 可释放趋化因子和上调炎症细胞因子的表达,并释放 ROS 和蛋白酶等物质,直接损伤血管内皮细胞和器官实质细胞,参与介导 SIRS 和 MODS 的发生发展。

2.1 PMN 在肠血管中的聚集和活化:关于 PMN 聚集在肠 I/R 损伤中的作用机制虽然进行了较多研究,但触发其聚集的确切机制仍不清楚。最初有人认为,黄嘌呤氧化酶(XO)依赖的活性氧代谢产物(ROMs)是组织损伤时 PMN 直接或间接的化学趋化因子。但之后的研究提示,I/R 损伤能不依赖于 XO 而活化胞浆型磷脂酶 A₂(c-PLA₂),后者产生的血小板活化因子(PAF)以及其他类花生四烯酸衍生物是 PMN 的化学趋化因

子^[9]。另外,组织巨噬细胞和肥大细胞也能促进 PMN 聚集。PMN 活化和介导组织损伤的先决条件是 PMN 与内皮细胞的黏附连锁反应,其过程主要包括滚动、紧密黏附、移出。肠 I/R 损伤后,经过炎症及应激反应的机体产生大量炎症介质及细胞因子,这些物质激活了血管内皮细胞,激活的内皮细胞通过 P-选择素与循环中 PMN 固有的 L-选择素发生反应,产生 PMN 沿血管内皮的间歇黏附及滚动。同时,激活的内皮细胞产生 IL-8 及 PAF,这些趋化因子促使 PMN 固有的 L-选择素脱落及 CD11/CD18 表达,之后内皮细胞后期表达的细胞间黏附分子-1(ICAM-1)与 PMN 的 CD11/CD18 结合,使 PMN 与内皮细胞间牢固黏附^[10]。吕艺等^[11]证明,肠 I/R 损伤可导致 PMN 的 CD11b/CD18 及血管内皮细胞上 ICAM-1 表达上调,并认为由此介导的 PMN 在局部聚集、活化可能是造成肠黏膜上皮细胞损伤和通透性增加的病理生理学基础。PMN 和内皮细胞黏附,一方面能够使 PMN(吞噬细胞)渗出和移动到炎症部位,另一方面当黏附作用过度发生时,具有细胞毒性的 PMN 将聚集在内皮细胞和实质细胞上,造成细胞和组织的损伤。在烧伤、失血以及 I/R 损伤等基础实验模型研究中,通过给予特异单克隆抗体阻断 PMN 的 CD11/CD18 与 ICAM-1 间交互作用,可以预防 PMN 介导的内皮细胞损伤,改善器官功能。

2.2 PMN 凋亡:肠缺血期,外周血 PMN 总数的减少表明有大量 PMN 在组织中扣押,参与缺血期肠损伤过程。由于扣押在组织中的 PMN 不会再进入血液循环,故再灌注后全血 PMN 数量的恢复可能与骨髓释放增加有关。有实验表明,肠 I/R 损伤后 PMN 的凋亡率较正常时下降^[12],循环中的 PMN 数量明显增加,为 PMN 聚集到组织中引发 SIRS 提供有利条件,加重组织和器官的损伤,因此,PMN 凋亡率的变化是 PMN 聚

基金项目:军队医药卫生“十一五”专项课题(06Z005)

作者单位:100037 北京,解放军总医院第一附属医院全军烧伤研究所(牛梅梅,胡森);063000 唐山,华北煤炭医学院附属医院(邱方)

通讯作者:胡森,医学博士,研究员,主要从事休克和 MODS 研究 (Email:hs82080@yahoo.com.cn)

作者简介:牛梅梅(1978-),女(汉族),陕西省人,硕士研究生,医师。

集、活化引起组织损伤的重要影响因素。

2.3 活化的 PMN 造成组织和器官的损伤

2.3.1 ROMs 对器官和组织的损伤:

肠 I/R 损伤可激活存在于 PMN 膜上的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶,诱导 PMN 发生“呼吸爆发”,通过催化 O_2 的消耗产生大量 ROMs,如超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)、羟自由基($\cdot OH$)、过氧化氢(H_2O_2)、次氯酸($HOCl$)等。缺血和再灌注均可抑制细胞内抗 ROS 的重要防御体系谷胱甘肽氧化还原系统,使谷胱甘肽过氧化物酶活性下降、还原型谷胱甘肽合成减少,细胞清除 ROS 能力降低,导致大量毒性 ROS 在组织细胞内堆积。小肠对 ROS 的损伤极为敏感,肠 I/R 损伤后 ROS 通过脂质过氧化反应破坏肠黏膜屏障,并促进 PMN 聚集于受损组织的炎症反应,导致严重的肠黏膜损伤^[13]。肠道通透性的增加,可导致肠腔内细菌/内毒素移位,一方面引起器官(如胰、肺)感染、菌血症和脓毒症,另一方面细菌/内毒素可能过度激活单核/巨噬细胞系统,产生一系列炎症介质和细胞因子,协同循环中激活的 PMN,随着血流到达远隔器官组织,引发严重的全身炎症反应,导致多器官功能损害。

2.3.2 PMN 产生的各种酶对器官和组织的损伤:

肠 I/R 损伤激活的 PMN 可释放大量的髓过氧化物酶(MPO),与 H_2O_2 协同作用, H_2O_2 与血清 Cl^- 结合形成氧化剂 $HOCl$,能破坏许多生物分子及细胞膜,损害机体防御系统。吕艺等^[11]的研究观察到,肺是缺血后 MPO 水平升高最早、持续时间最长的器官,提示休克引起 PMN 在肺内聚集、活化是肠 I/R 损伤后导致肺损伤的重要因素,可能是再灌注后急性呼吸窘迫综合征(ARDS)发生的重要病理学机制。活化的 PMN 通过脱颗粒作用产生大量的颗粒酶,如弹性蛋白酶、胶原酶、基质金属蛋白酶、葡萄糖苷酶等,其中弹性蛋白酶是最具破坏力的酶,它可通过降解弹性蛋白,分解细胞外基质(ECM),分解连接组织的其他成分,如胶原蛋白、纤维连接蛋白等;降解免疫球蛋白、凝血因子等血浆蛋白;裂解补体。它还能诱导细胞因子的表达,如 IL-8、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、血小板生长因子 B、转化生长因子- β 和内皮素等,而这些物质又

能吸引和激活 PMN 释放更多的弹性蛋白酶,形成恶性循环,加重组织损伤。

2.3.3 细胞因子对器官和组织的损伤:

活化的 PMN 除自身释放各种炎症介质外,还可刺激单核/巨噬细胞、淋巴细胞、肠上皮细胞及内皮细胞等产生炎症介质和细胞因子,如 PAF、白细胞三烯、IL-1、IL-2、IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等。李春艳等^[13]研究显示,幼鼠发生肠 I/R 损伤时,门静脉和外周血清 TNF- α 水平显著升高,在 I/R 30 min 时达到峰值,所以, TNF- α 可能是肠 I/R 损伤时的关键性炎症介质之一。Cuzzocrea 等^[14]发现,肠 I/R 损伤时使用 IL-6 抗体可明显下调组织中 P-选择素和 ICAM-1 的表达,减少肠组织中 PMN 聚集,降低 MPO 活性,提示 IL-6 在 I/R 损伤中的重要作用。除此之外,亦有实验证实其他细胞因子在肠 I/R 损伤中发挥了重要作用。

综上所述,肠 I/R 损伤过程中,激活 PMN 向炎症部位游走、聚集,释放大量炎症介质和细胞因子,损伤组织细胞,破坏肠道黏膜屏障,导致细菌/内毒素移位。循环中激活的 PMN、细菌/内毒素、单核/巨噬细胞系统产生的大量炎症介质和细胞因子共同作用,损伤肠道及远隔器官组织,诱发全身炎症反应、脓毒症及多器官功能障碍。因此,肠道既是导致 MODS 时失控性炎症反应的始动器官,又是 MODS 时受损的靶器官。其中 PMN 在肠 I/R 损伤后引起的肠道局部和全身炎症反应及多器官功能障碍中起到了关键作用。

3 防治肠 I/R 损伤引发 MODS 的研究进展

严重创伤、烧伤后发生的肠 I/R 损伤可诱发 SIRS 及 MODS,其重要机制已基本阐明。基础研究及临床治疗中亟待解决的问题是寻找能够减轻肠 I/R 损伤后肠道局部及全身炎症反应、改善肠动力障碍、调节循环血白细胞功能状态的药物和手段。以往的研究发现,应用白细胞趋化物 PAF 拮抗剂 WE2170、抗 CD11/CD18 单克隆抗体、非甾体消炎镇痛剂双氯灭痛、 γ -羟基丁酸、休克蛋白 73 及外源性一氧化氮可特异性抑制白细胞的激活、趋化及与内皮细胞的黏附作用。Hakguder 等^[12]通过大鼠小肠 I/R 损伤模型的研究,提出抗 ICAM-1 单克隆抗体可以明显改善肠 I/R 损伤大鼠小

肠黏膜的组织病理学损害,而起到保护肠道的作用,因此阻止白细胞的激活、趋化以及白细胞向内皮细胞的黏附可以减轻 I/R 组织的损伤。随着对核转录因子- κB (NF- κB)的发现和深入研究,认识到 NF- κB 也是肠 I/R 损伤的重要因素。NF- κB 活化后能调控一系列基因的表达,具有这些启动子/增强子的基因有 IL-6、TNF- α 、诱生型一氧化氮合酶(iNOS)、ICAM-1 等,而这些物质都能直接或间接地参与 I/R 损伤。Hassoun 等^[15]发现, I/R 损伤后 NF- κB 的活性显著升高, iNOS 表达与肠黏膜损伤明显相关。Zou 等^[16]发现, I/R 损伤可通过 NF- κB 依赖性机制诱导 ICAM-1 表达,可直接引起血管内皮细胞和肠上皮细胞的损伤,而抑制 NF- κB 的活化可减轻肠黏膜的损伤程度。近年来,己酮可可碱(PTX)作为一种新的抗炎制剂亦试图用于脓毒症及脓毒性休克的早期干预。PTX 系甲基黄嘌呤衍生物、非选择性磷酸二酯酶抑制剂,可抑制 TNF 基因表达,对多种炎症介质及 PMN、黏附分子均有广泛影响^[17]。随着对 SIRS 和 MODS 防治研究的深入,从外源性免疫制剂阶段逐渐转向对机体自身神经、内分泌免疫机制的调动。胆碱能抗炎通路是新近发现的一条新的神经、内分泌抗炎途径,其作用机制和药物治疗的研究日益受到人们关注。卡巴胆碱是胆碱能激动剂的一种,多项研究表明,卡巴胆碱能增加肠黏膜血流、促进胃肠蠕动,具有强大的抗炎作用,可多靶点干预肠 I/R 损伤的基本病理环节^[18]。吕艺等^[19-21]进行的大量动物实验证实,卡巴胆碱能减少肠缺血时淋巴细胞的凋亡,抑制肠 I/R 损伤大鼠体内促炎细胞因子的产生,调节肠 I/R 损伤时外周血白细胞中致炎和抗炎细胞因子表达失衡,在防治 SIRS、脓毒症和 MODS 中具有潜在临床应用价值。

4 今后的研究方向

到目前为止,国内外对 PMN 在 I/R 损伤中的作用机制进行了诸多研究,已初步阐明了 PMN 在肠 I/R 损伤诱发 MODS 中的作用,以后仍需进一步深入研究和探索。与临床相关的防治肠 I/R 损伤后诱发 SIRS 和 MODS 的研究也很多,并发现和提出了很多观点与方法,但迄今为止并没有取得真正有效的预防和治理措施,因此在这一领域我们任重而

道远,需要更多的努力和投入以期找到更有效的防治 MODS 的途径。

参考文献:

- 1 盛志勇,胡森.多器官功能障碍综合征[M].北京:科学出版社,1999:1-63.
- 2 Stallion A, Kou T D, Latifi S Q, et al. Ischemia/reperfusion: a clinically relevant model of intestinal injury yielding systemic inflammation [J]. J Pediatr Surg, 2005, 40(3): 470-477.
- 3 Wang Z T, Yao Y M, Xiao G X, et al. Risk factors of development of gut-derived bacterial translocation in thermally injured rats [J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(11): 1619-1624.
- 4 Rush B F Jr, Sori A J, Murphy T F, et al. Endotoxemia and bacteremia during hemorrhagic shock: the link between trauma and sepsis [J]? Ann Surg, 1988, 207(5): 549-554.
- 5 Moore E E, Moore F A, Franciose R J, et al. The postischemic gut serves as a priming bed for circulating neutrophils that provoke multiple organ failure [J]. J Trauma, 1994, 37(6): 881-887.
- 6 Hassoun H T, Kone B C, Mercer D W, et al. Post-injury multiple organ failure: the role of the gut [J]. Shock, 2001, 15(1): 1-10.
- 7 Gonzalez R J, Moore E E, Ciesla D J, et al. Post-hemorrhagic shock mesenteric lymph activates human pulmonary microvascular endothelium for in vitro neutrophil-mediated injury: the role of intercellular adhesion molecule-1 [J]. J Trauma, 2003, 54(2): 219-223.
- 8 Zallen G, Moore E E, Tamura D Y, et al. Hypertonic saline resuscitation abrogates neutrophil priming by mesenteric lymph [J]. J Trauma, 2000, 48(1): 45-48.
- 9 Koike K, Moore E E, Moore F A, et al. Gut phospholipase A₂ mediates neutrophil priming and lung injury after mesenteric ischemia-reperfusion [J]. Am J Physiol, 1995, 268(3 Pt 1): 397-403.
- 10 Burne M J, Elghandour A, Haq M, et al. IL-1 and TNF independent pathways mediate ICAM-1/VCAM-1 up-regulation in ischemia reperfusion injury [J]. J Leukoc Biol, 2001, 70(2): 192-198.
- 11 吕艺, 盛志勇, 郭振荣. 肠缺血再灌注大鼠远隔器官受损与中性粒细胞粘附扣留的关系 [J]. 中华医学杂志, 2001, 81(4): 244-245.
- 12 Hakguder G, Akgur F M. Effects of the anti-ICAM-1 monoclonal antibody, allopurinol, and methylene blue on intestinal reperfusion injury [J]. J Pediatr Surg, 2004, 39(6): 1001.
- 13 李春艳, 肖福大, 于明. 幼鼠肠缺血再灌注损伤时 TNF- α 的产生及作用 [J]. 中国医科大学学报, 2002, 31(4): 241-243.
- 14 Cuzzocrea S, De Sarro G, Costantino G, et al. IL-6 knock-out mice exhibit resistance to splanchnic artery occlusion shock [J]. J Leukoc Biol, 1999, 66(3): 471-480.
- 15 Hassoun H T, Kozar R A, Kone B C, et al. Intraischemic hypothermia differentially modulates oxidative stress proteins during mesenteric ischemia/reperfusion [J]. Surgery, 2002, 132(2): 369-376.
- 16 Zou L, Attuwaybi B, Kone B C. Effects of NF- κ B inhibition on mesenteric ischemia reperfusion injury [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2003, 284(4): G713-721.
- 17 王丽芳, 姚咏明. 己酮可可碱治疗脓毒症的研究进展 [J]. 国外医学·外科学分册, 2001, 28(1): 23-27.
- 18 姜小国, 石德光, 胡森, 等. 迷走神经及其递质乙酰胆碱的抗炎作用研究进展 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(1): 59-61.
- 19 吕艺, 姜小国, 王海滨, 等. 卡巴胆碱对肠缺血/再灌注大鼠外周血白细胞凋亡及细胞因子表达的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(2): 113-116.
- 20 胡森, 曹卫红, 孙丹, 等. 卡巴胆碱对肠部分缺血/再灌注损伤所致全身炎症反应和多器官功能障碍的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(1): 49-52.
- 21 姜小国, 胡森, 石德光, 等. 肠内注射卡巴胆碱对缺血/再灌注大鼠血浆炎症介质的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(2): 90-92.

(收稿日期: 2006-09-27)

修回日期: 2007-06-20)

(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国危重病急救医学》杂志第四届编委会名单

总编辑: 王今达

副总编辑: 黄志强(中国工程院院士) 盛志勇(中国工程院院士) 王士雯(中国工程院院士)

王正国(中国工程院院士) 曹尔澄 陈士奎 王宝恩 沈洪 付小兵 姚咏明

沈中阳 李宗浩 雪琳 李银平

编辑部主任: 李银平

编辑委员: (按姓氏笔划为序)

Ake Grenvik M(美国) John C. Marshall(加拿大) John R. Hewson(加拿大)

Norma J. Shoemaker(美国) 大卫·彼达(美国) 于汉力 马遂 方桢 火树华

王左 王辰 王佩显 王佩燕 王其芳 王家良 王鲁宁 任新生 刘大为 匡调元

朱元珏 吴仪 吴恩惠 张宏 张人华 张文智 张淑文 李天德 李忠诚 李春盛

杨国栋 杨涵铭 杨瑞和 邱明才 邱海波 陈文彬 陈树勋 陈德昌 周宝桐 周荣斌

林洪远 金丽娟 侯灿 郝希山(中国工程院院士) 钟南山(中国工程院院士) 俞森洋

胡森 费舟 贺石林 席修明 郭仓 郭大任 高长青 崔玉芳 黄邦汉 黄体钢

黄敬孚 景炳文 蔡映云 樊寻梅 黎占良

专业组委员: (按姓氏笔划为序)

马朋林 王凤楼 王学谦 王家泰 任群 刘克强 孙根义 乔佑杰 张赛

张久山 张宪文 张望云 杜斌 杨士琨 陈乃生 陈宝元 罗涛 金鸿宾

秦英智 钱绍诚 高企贤 翟德佩 黎宝莲 黎檀实