• 综述 •

急性肺损伤时一氧化氮与宗气关系的探讨

刘 炜, 杨明会

(解放军总医院中医科, 北京 100853)

【关键词】 急性肺损伤; 一氧化氮; 宗气

中图分类号: R223.14 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.06.030

急性肺损伤(ALI)是临床常见危重急症,是由多种肺外致病危险因素导致的、以肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤造成弥漫性肺间质及肺泡水肿,引起急性低氧性呼吸功能不全或衰竭,进而发展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS),其发病机制复杂,现仍不十分清楚。但近年来研究表明,一氧化氮(NO)作为重要的生物介质参与ALI的多个致病环节。宗气在中医中被称为胸中之大气,走息道而行呼吸,与肺关系密切。气体信号分子NO已成为当今的研究热点,但其与中医传统宗气理论有何关系值得我们探讨。现从NO生物特点、生成、在ALI中的作用机制三方面入手,探讨NO与宗气的关系。

1 NO生物学特点与宗气的关系

NO为化学结构简单的小分子气体物质,具有分子量小、持续产生、弥散迅速、作用广泛等特点,能自由通过各种生物膜,彼此相互作用。这一特性与中医“气”的概念相似。中医“气”可定义为:人体内具有生命活力、不断运动、无形有征的精微物质^[1],这与NO的理化特征是何等的相似。宗气作为中医“气”中的一种,当然同样具有“气”的特性。

2 NO生成与宗气的关系

NO可由哺乳动物的肺毛细血管内皮细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞、肥大细胞、成纤维细胞等产生。NO由一氧化氮合酶(NOS)催化L-精氨酸产生,体内共存在3种NOS同工酶,包括诱生型一氧化氮合酶(iNOS)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)及神经型一氧化氮合酶

(nNOS)。iNOS多存在于巨噬细胞、肺内皮细胞中,在炎症刺激下,催化产生过量的NO,参与炎症反应;而eNOS、nNOS多参与生理状态下NO的生成,维持机体正常生理功能。iNOS的表达必须被细胞因子、细菌内毒素以及紫外线、创伤等诱导。机体通过对Ca²⁺水平的控制使结构型一氧化氮合酶(cNOS,包括nNOS和eNOS)在生理状态下即呈低水平持续表达,使含cNOS部位的NO能在低浓度情况下发挥重要的生理功能,iNOS一旦被诱导,即大量产生NO^[2]。

生成NO的底物L-精氨酸主要来自血液,中医认为血液的基本物质来源于脾胃的水谷精微,是经脏腑气化活动的产物。《灵枢·决气》曰:“中焦受气,取汁,变化而赤,是谓血。”中医认为NO的产生亦是水谷精微经脏腑气化而成。

宗气亦是由自然界清气和水谷精气结合而成。《灵枢·五味篇》曰:“谷始入于胃,其精微者,先出于胃之两焦,以溉五脏,别出两行营卫之道,其大气之持而不行者,积于胸中,命曰气海。”可见NO与宗气在中医理论中当属同一起来源。在中医理论中,NO从属于宗气,或其功能的发挥依赖于宗气的支持。

3 NO在ALI中的作用机制及其与宗气的关系

NO和ALI关系十分密切,但NO在肺损伤中的作用还不十分明确。NO对ALI是“双刃剑”,有利有弊。NO作用于ALI主要通过以下途径。

3.1 核转录因子-κB(NF-κB)的核因子途径: NF-κB是一种核转录调节因子,存在于多种细胞中,是由P50与P65组成的异源二聚体,在多种炎症细胞因子基因的启动子区都有NF-κB的结合位点,这些因子的转录受到NF-κB的调控,包括肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和白细胞介素-1β(IL-1β)的转录因子,已证明由脂多

糖(LPS)引起的ARDS患者肺泡巨噬细胞NF-κB是活化的。低浓度NO活化NF-κB,IL-6、IL-8等促炎细胞因子的产生亦增多;高浓度NO则抑制NF-κB活性,IL-6、IL-8等促炎细胞因子的产生亦减少^[3]。郭振辉等^[4]通过NO来抑制NF-κB活性,下调TNF-α等炎症因子表达,从而发挥抗炎和防治ALI的作用。邱海波等^[5]研究表明,吸入5×10⁻⁶和20×10⁻⁶NO可抑制LPS介导NF-κB活化,下调炎症因子表达,改善ALI,但吸入40×10⁻⁶NO可加重肺损伤。张蕾等^[6]报道,吸入20mg/LNO可减轻肺损伤的程度,而吸入100mg/LNO则可使肺组织IL-6、环氧合酶-2(COX-2)含量增加,加重肺损伤程度。孙兵等^[7]研究发现,ALI早期吸入NO治疗可显著促进ALI肺泡液体清除,改善肺泡液体渗出,减轻肺水肿,改善氧合和降低气道压;其中相对较低浓度(10×10⁻⁶)吸入治疗可能更有益。

但对于NO高浓度与低浓度之间的界限仍有争议。Connelly等^[8]的实验表明:0.03~3μmol/L的二乙胺氧化二氮可以产生0.001~2μmol/L的NO,该剂量相当于cNOS在生理状态下催化产生的NO量。这种低水平的NO可以使P21ras硝基化,活化细胞内的信号转导通路,最终活化NF-κB而产生适量的炎症介质,维持机体正常的防御功能。但是更高量的NO(30~300μmol/L)会抑制iNOS mRNA和蛋白的合成及表达。可见NO作用于NF-κB核因子途径与其浓度相关,但其数值仍存在很大争议。

3.2 iNOS途径: NOS中iNOS可参与炎症反应。李立萍等^[9]研究表明,与对照组比较,LPS组iNOS mRNA表达随时间延长而增强,eNOS mRNA随时间延长而降低,3h时差异均有统计学意义(P均<0.05);而nNOS mRNA在观察

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30873344)

通信作者: 杨明会, Email: ymh9651@yahoo.com.cn

作者简介: 刘 炜(1984-),女(汉族),河北省人,硕士研究生。

时间内没有变化。另有研究表明:各时间点肺组织 eNOS mRNA 表达量与正常对照组比较差异均无统计学意义^[10]。夏中元等^[11]研究表明,肺组织 iNOS 表达增强和 eNOS 表达降低是内毒素性 ALI 的重要机制,亦对内毒素性 ALI 的防治作用可能与抑制肺组织 iNOS 异常高表达和增加 eNOS 表达有关。

ALI 时 iNOS mRNA 与蛋白表达明显增加,活性也增强。iNOS 活性增加后,中性粒细胞在肺泡腔及肺间质的聚集明显增加,活性增强^[12]。余追等^[10]研究表明:内毒素性 ALI 肺组织 iNOS mRNA 大量表达,导致内源性 NO 爆发式产生,从而介导肺损伤。NO 的生成量在静脉注射内毒素后 2 h 达到高峰,以后呈下降趋势。多组实验亦证明,在 LPS 所致大鼠 ALI 动物模型中,LPS 组较对照组 iNOS 表达显著增强、血清中 NO 亦明显增加,肺泡灌洗液中中性粒细胞比例、蛋白含量、肺组织丙二醛(MDA)等与肺损伤有关的生物学标志物水平也随之增多^[11,13-15]。另有报道指出,在人和动物脓毒症并发 ALI 时,许多类型的肺组织 iNOS 表达,产生大量的 NO 使肺损伤加重,或在肺损伤的发病过程中起重要的作用。注入 NOS 抑制剂可减轻由内毒素血症导致的肺损伤和微血管渗漏,因而认为 NO 和 iNOS 可加重肺损伤;但又有报道指出,NO 在体外可抑制 LPS 诱导的 TNF- α 、 γ -干扰素(IFN- γ)释放,从而减轻肺损伤^[16]。在 ALI 时应用 iNOS 抑制剂可使肺水肿增加,加剧肺损伤,由此证明 iNOS 是有益的。

有报道认为高浓度 NO 抑制 iNOS mRNA、蛋白的表达,降低 iNOS 的活性;低浓度 NO 促进 iNOS mRNA、蛋白的表达,增强酶活性。也有研究认为,在临床试验中,应用 NOS 抑制剂会增加感染患者的病死率^[3]。NO 的双向作用可能不仅与 NO 的浓度有关,还依赖于组织促炎与抗炎的平衡状态及机体氧化应激的严重程度^[17]。不同时间抑制 NO 的产生会影响其作用效果。Connelly 等^[8]早期阶段(LPS 刺激的同时)抑制 NOS,减少 NO 产生,可抑制 NF- κ B 核移位,减少促炎细胞因子产生;而在 LPS 刺激后的晚期阶段(LPS 刺激活化巨噬细胞后 9 h)抑制 NOS,则 NF- κ B 活性及细胞因子表达增加,缺血/再灌注致肺损伤大鼠在吸入 NO 后 30 min 内损伤是加重

的,而在 4 h 后则有保护作用,推测早期 NO 的损伤作用是由于与 O₂⁻ 结合产生强毒性物质,后期则是由于减少了肺中性粒细胞的浸润所致^[18]。

有关 NO 的作用机制还包括 NO 对中性粒细胞、巨噬细胞及肺血管内皮的作用等。从 NF- κ B 核因子途径及 iNOS 途径可以看出,NO 在 ALI 中的作用是关键性的,其机制复杂,对 ALI 的利弊至今尚无莫衷一是的说法。但从中可以归纳总结出:NO 在 ALI 的发生机制中是因为机体遭遇到了危险因素由 iNOS 而产生,而两种酶 eNOS、nNOS 所产生的 NO 是正常生理所需的。NO 的利弊同时也受其浓度的制约,一定量的 NO 对 ALI 是有益的,但是过量即会产生反作用。另外,NO 作用结果也有时效性。

暂且抛开西医的微观理论,从中医的角度来看待 NO 在 ALI 中的作用机制。中医是运用整体观来解释人体的生理病理变化。健康人在正常状态下体内也会产生 NO,并且在人体内发挥着重要的生物活性,维持人体生命活动。而在 ALI 时 NO 则会发生改变。因为一些危险的致病因素打破了人体的平衡,也可以说信号分子这个平衡也被打破了,NO 在机体内所占的比例发生了变化,引起机体病变。就如同宗气与其他的生理之气一样,皆可因病理产物堵塞而导致其发生生理变化。除此之外,风、湿、痰、癖、毒等外邪之气或病理产物均可痹阻大气,使其发生功能障碍^[19]。

“阴平阳秘,精神乃治,阴阳离绝,精气乃绝”(《黄帝内经·素问·生气通天论》)。造成人体阴阳失衡的原因为外感六邪和内伤。中医认为 ALI 的致病因素是外感风、湿、痰、癖、毒等外邪。正所谓“正气存内,邪不可干”、“邪之所凑,其气必虚”。正气内虚、脏腑阴阳失调是 ALI 的一个病理状态,此所谓“积之成者,正气不足,而后邪气踞之”。肺气耗损而不足;或七情所伤,气逆气滞,升降失调;或劳累过度,肺气、肺阴亏损,外邪乘虚而入,客邪留滞不去,气机不畅,终致肺部血行瘀滞,气血不通而发病。可见是由于人体本身之“正气不足”给了外邪可乘之机。而此正气是何种“气”呢?将之细化,可以联想到胸中之大气,即宗气。

《灵枢·邪客篇》中所言:“宗气积于胸中,出于喉咙,以贯心脉,而行呼吸焉。营气者,泌其津液,注之于脉,化以为血,

以荣四末,内注五脏六腑……卫气者,出其悍气之骛疾,而先行于四末分肉皮肤之间,而不休者也……行于五脏六腑。”由此可见,脏腑经络、四肢百骸、五官九窍、骨肉筋脉,皆靠宗气以养;营卫之气、经络之气、五脏之气、六腑之气,皆靠宗气以生;先天之气也要靠宗气的滋养和补充。宗气的功能可概括为走息道以行呼吸,贯心脉以行气血,统诸气而安脏腑,汇元气以全生机^[20]。心肺功能的正常需靠宗气的激发与推动,若宗气亏虚,肺气亦亏,肺功能必然会受到影晌,产生一系列病变,若有外邪加之则发为急证。同时肺脏虚弱不能吸入清气,则导致宗气更加衰弱,如此反复恶性循环。同时精、气、血、津液的布散亦要靠宗气功能的正常。若宗气功能虚弱,其功能不能正常发挥,则气机逆乱,五脏不安,化生为病。NO 既属“气”,又是由“血”所化,同时是在 ALI 中所导致的变化,可知其正常功能的发挥亦是靠宗气的激发与推动,若宗气一旦虚弱,NO 的生成紊乱,不能发挥正常的生理功能,导致病理变化的发生。

近年来用中医益气中药治疗 ALI 的研究较多,何新华等^[21]研究表明地塞米松和生脉饮对 LPS 诱导的 ALI 具有保护作用,其机制可能是通过抑制 NO 水平和 iNOS 活性实现的。李臣鸿等^[22]发现黄芪可减少 NF- κ B 在大鼠肺泡上皮细胞核内的表达,调控 IL-6 mRNA 表达以减少 IL-6 产生。张书杰^[23]报道,清开灵注射液和黄芪注射液均可以减轻肺水肿;改善 ALI 的通气,减轻呼吸窘迫程度;抑制 TNF- α 和 IL-1 β 等前炎症因子的表达;升高 CD4⁺ 细胞数目,调节 CD4⁺/CD8⁺ 比值;对 ALI 的修复过程具有协同作用。研究表明,黄芪可通过升高超氧化物歧化酶(SOD)活性,降低 MDA 含量,促进肝细胞生长因子(HGF)的表达来促进 ALI 的修复,从而对内毒素性 ALI 兔肺组织起到保护作用^[24-25]。许益笑和王万铁^[26]研究认为,葛根素可通过提高体内 NO 水平,降低氧自由基水平,减轻脂质过氧化反应,下调天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(caspase-3)的 mRNA 和蛋白表达,从而抑制再灌注后肺组织细胞的异常凋亡,减轻肺缺血/再灌注损伤。于振香等^[27]报道,失血-内毒素二次打击时 NO 产生过多可能参与了 ALI 的发生,而人参二

醇皂苷(PDS)可通过抑制 NO 的产生从而达到保护肺脏的作用。以益气化痰立法的黄芪、丹参复方成分可舒张血管、降低外周阻力、改善胎盘循环的作用可能是通过促进内皮细胞分泌 NO 而实现的^[28]。杨海贤等^[29]研究发现,活血化痰治疗可影响 LPS 刺激所诱导的血中内皮素-1(ET-1)、NO、TNF- α 和 SOD 浓度改变,其在内毒素休克过程中对内皮细胞等靶细胞释放细胞因子具有重要的调节作用。虽然目前尚不能确定 NO 在 ALI 中的利弊,但其与 ALI 发生发展的多个环节均有密切关系,深入研究有助于揭示 ALI 的发病机制。与此同时,中医宗气理论与气体信号分子 NO 的关系也是对中医理论的再次创新,为临床治疗 ALI 提供新的有效手段。虽然目前益气中药对 NO 等一系列气体信号分子作用的研究较少,但我们相信,循着这条理论思路研究下去,一定会有所斩获。

参考文献

[1] 王洪图. 内经学[M]. 北京:中国中医药出版社,2004;108-109.
 [2] 周卫东,章如新,李兆基,等. 豚鼠鼻黏膜一氧化氮合酶表达[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2001,36(1):64-65.
 [3] 李娜,邱海波. 一氧化氮在急性肺损伤炎症反应中的双向调节作用[J]. 国际呼吸杂志,2006,26(3):209-212.
 [4] 郭振辉,邹霞英,樊满齐. 一氧化氮吸入治疗急性肺损伤的作用机制[J]. 中华实验外科杂志,2001,18(6):556-558.
 [5] 邱海波,杨毅,周韶霞,等. 吸入不同浓度一氧化氮对急性肺损伤小鼠肺组织炎症反应的影响[J]. 江苏医药,2004,30(12):894-897.
 [6] 张蕾,张建初,白明,等. 一氧化氮对急性肺损伤大鼠白细胞介素-6、环氧合酶-2 的影响[J]. 实用临床医药杂志,2008,12(1):51-54.
 [7] 孙兵,王辰,庞宝森,等. 吸入一氧化氮治疗对内毒素所致急性肺损伤肺泡液体清除影响的实验研究[J]. 中国危重

病急救医学,2008,20(2):80-83.
 [8] Connelly L, Palacios-Callender M, Ameixa C, et al. Biphasic regulation of NF-kappa B activity underlies the pro-and anti-inflammatory actions of nitric oxide [J]. J Immunol, 2001, 166(6):3873-3881.
 [9] 李立萍,张建新,李兰芳,等. LPS 性肺损伤大鼠一氧化氮合酶表达和肺细胞凋亡变化[J]. 中国病理生理杂志, 2007,23(10):1996-2001.
 [10] 余追,许友芝,周晓阳,等. 大鼠急性肺损伤时 iNOS mRNA 和 eNOS mRNA 表达的时相变化[J]. 武汉大学学报(医学版),2003,24(1):24-27.
 [11] 夏中元,陈畅,王晓圆. 赤芍对内毒素急性肺损伤大鼠肺诱导型血红素氧化酶和诱导型一氧化氮合酶表达的影响[J]. 中华创伤杂志,2005,21(9):675-678.
 [12] Razavi HM, Wang Le F, Weicker S, et al. Pulmonary neutrophil infiltration in murine sepsis, role of inducible nitric oxide synthase [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 170(3):227-233.
 [13] 李春盛,桂培春,何新华,等. NO 和 iNOS 在内毒素诱导的大鼠急性肺损伤的作用及大黄对其影响[J]. 中国急救医学,2000,20(2):65-68.
 [14] 余追,许喜泳,李银萍,等. 地塞米松对急性肺损伤大鼠肺组织 iNOS mRNA 表达的影响[J]. 医学新知杂志,2004,14(4):245-246,249.
 [15] 李海龙,陈海龙,张波,等. 一氧化氮对急性肺损伤发病过程中核因子- κ B 活化的调节作用[J]. 世界华人消化杂志, 2006,14(3):273-279.
 [16] Yang S, Porter VA, Cornfield DN, et al. Effects of oxidant stress on inflammation and survival of iNOS knockout mice after marrow transplantation[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2001, 281(4):L922-930.
 [17] Eppinger MJ, Ward PA, Jones ML, et al. Disparate effects of nitric oxide on lung ischemia-reperfusion injury [J]. Ann Thorac Surg, 1995, 60(5):1169-

1175.
 [18] 张维,王金海. “肺脾皆为后天之本”论[J]. 浙江中医杂志,1995,30(4):180.
 [19] 张智伟.《黄帝内经》宗气理论及张锡纯对宗气理论贡献的应用研究[D]. 黑龙江:黑龙江中医药大学,2007.
 [20] 温武兵,张珍玉. 论宗气的生理功能[J]. 山东中医药大学学报,2000,24(4):247-250.
 [21] 何新华,李春盛,桂培春. 生脉饮对内毒素诱导急性肺损伤大鼠一氧化氮及其合酶的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2006,13(3):175-178.
 [22] 李巨鸿,刘晓晴,张珍祥,等. 急性肺损伤时黄芪对核因子 κ B 及白细胞介素 6 mRNA 表达的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志,2002,25(3):189-190.
 [23] 张书杰,黄芪及清开灵注射液对急性肺损伤大鼠的治疗作用及机制的研究[D]. 河南:南华大学,2007.
 [24] 李瑜,李琳璋,王世端,等. 黄芪对兔内毒素急性肺损伤的保护作用[J]. 中国中西医结合急救杂志,2006,13(6):348-350.
 [25] 余维巍,刘晓晴. 黄芪对内毒素急性肺损伤大鼠肝细胞生长因子表达的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005,12(5):309-311.
 [26] 许益笑,王万铁. 葛根素对缺血/再灌注损伤肺组织天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3 变化的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2008,15(2):104-107.
 [27] 于振香,左孟华,彭丽萍,等. 人参二醇皂苷对失血性休克-内毒素二次打击大鼠肺组织一氧化氮含量的影响[J]. 中国老年学杂志,2008,28(1):7-9.
 [28] 刘正刚,王若光,尤昭玲,等. 一氧化氮合成阻滞大鼠模型血浆一氧化氮变化及益气化痰干预作用[J]. 实用预防医学,2002,9(6):650-652.
 [29] 杨海贤,白景文,张宏. 活血化痰药对内毒素休克大鼠细胞因子释放的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2001,8(1):6-8.
 (收稿日期:2009-09-08)
 (本文编辑:李银萍)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国中西医结合急救杂志》中、英文摘要写作要求

论著类文稿需附中、英文摘要,其他类别稿件(如研究报告、经验交流、治则·方剂·针灸、病例报告、综述等)不附中、英文摘要。

中、英文摘要应按结构式摘要格式撰写,采用第三人称,内容包括目的(Objective)、方法(Method)、结果(Results)和结论(Conclusions),其中结果部分应包括关键性或主要的数据。摘要中不列图表,不引用文献,不加评论和解释。

由于《中国中西医结合急救杂志》被《化学文摘》(CA)等多个国际著名检索系统收录,为了便于国外读者了解该项研究的重要内容,增进对外交流,因此英文摘要内容可相对具体一些(一般在 600 个实词以内),以适当增加英文信息量。英文摘要应包括文题、作者姓名(汉语拼音,姓氏字母均大写,名字首字母大写,双字名中间加连字符)、单位名称、所在城市名和邮政编码及国名。应列出全部作者姓名,如作者工作单位不同,只列出第一作者的工作单位,在第一作者姓名右上角加“*”,同时第一作者的单位名称首字母左上角加“*”。