

急性呼吸窘迫综合征发病机制的研究进展

师世超¹ 侯运辉^{2*}

1 承德医学院附属沧州市人民医院 2 沧州市人民医院 全科医学科

DOI:10.12238/bmtr.v6i4.8520

[摘要] 急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS)是一种临床较为常见的肺部疾病,主要是由于肺部炎症或非心源性水肿导致的以顽固性低氧及呼吸困难为主的临床表现的一组综合征,病因可分为肺内因素(直接因素)和肺外因素(间接因素)。ARDS是一种综合征诊断,而不是一种独特的病理实体,因此ARDS 具有很大的异质性。该研究从ARDS发病机制出发,旨在尽早干预肺内外各种因素导致急性呼吸窘迫综合征等方面的研究提供参考。

[关键词] 急性呼吸窘迫综合征; 诊断标准; 病理生理学机制; 内皮素-1; 细胞外囊泡; 肾素-血管紧张素系统; 信号通路

中图分类号: R36 文献标识码: A

Advances in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome

Shichao Shi¹ Yunhui Hou^{2*}

1 Cangzhou People's Hospital Affiliated to Chengde Medical College, Cangzhou City

2 General Medicine Department of Cangzhou People's Hospital

[Abstract] Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a group of non-cardiogenic syndromes of acute respiratory failure with pulmonary edema. The etiology can be divided into intrapulmonary factors (direct factors) and extrapulmonary factors (indirect factors). ARDS is a syndrome diagnosis rather than a distinct pathological entity, so ARDS is highly heterogeneous. Starting from the pathogenesis of ARDS, this study aims to provide reference for early intervention of various factors inside and outside the lung causing acute respiratory distress syndrome.

[Key words] acute respiratory distress syndrome; diagnostic criteria; Physiopathology; ET-1; EVs; RASS; signal pathway

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)以低氧血症、胸部影像学提示双侧肺浸润及氧合指数(PaO_2/FiO_2) ≤ 300 mmHg或(SpO_2/FiO_2) ≤ 315 mmHg为主要表现,根据ARDS新全球定义的诊断标准^[1]: ARDS是一种由肺炎、非肺部感染、创伤、输血、烧伤或休克等诱发危险因素引发的急性弥漫性炎症性肺损伤。这些损伤会导致肺血管和上皮通透性增加、肺水肿和重力依赖性肺不张,出现通气肺组织的损失,引起通气/血流比例失调。新版ARDS的诊断标准主要分成三大类:非插管ARDS、插管ARDS及资源有限环境下的ARDS,首先三大类ARDS的诊断标准要求脉搏血氧饱和度(SpO_2) $\leq 97\%$ 。第一、非插管ARDS: PaO_2/FiO_2 ≤ 300 mmHg或 SpO_2/FiO_2 ≤ 315 mmHg,若使用高流量湿化氧疗(HFNO)要求氧流量 ≥ 30 L/min,或使用无创辅助通气(NIV)时CPAP/PEEP在5cmH₂O以上;第二、插管ARDS: $200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300$ 或 $235 \leq SpO_2/FiO_2 \leq 315$ 为轻度, $100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$ 或 $148 \leq SpO_2/FiO_2 \leq 235$ 为中度, $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ 或 $SpO_2/FiO_2 \leq 148$ 为重度;第三、资源有限环境下的ARDS: $SpO_2/FiO_2 \leq 315$,在有限环境下,诊断不需要

呼气末正压或最小氧流量。掌握和了解ARDS的发病机制是至关重要的。如今,基本明确的ARDS发病机制有过度炎症反应、肺泡内皮和上皮通透性增加、氧化和抗氧化失衡、环境和遗传因素、水通道蛋白受损等,本文就ARDS部分发病机制的研究现状综述如下。

1 ARDS的病理生理学机制

ARDS主要病理生理改变是弥漫性肺泡损伤,包括对肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞的永久性损伤^[2]。特征是肺泡毛细血管屏障的急性弥漫性炎症损伤,血管通透性增加,顺应性降低,影响气体交换,引起低氧血症。病理学可分成三个阶段:渗出期、增殖期和纤维化期。

1.1 炎症细胞和炎症介质启动早期炎症反应与过度激活

在ARDS早期,机体启动炎症反应,正常情况下,炎症反应可以帮助机体清除、破坏及捕获致病微生物,但若产生过度的炎症反应则可以破坏自身的肺泡上皮细胞及血管内皮,使其通透性增加,产生肺水肿^[3];此外,肺部受损后,凝血酶、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及血管内皮生长因子(VEGF)可使维持肺部微血管

内皮屏障的VE-钙黏蛋白不稳定,加重了内气细胞通透性的增加和肺水的聚集^[4]。最近,有关ARDS相关肺泡编程的临床试验表明,受损肺部的广泛炎症反应是由肺泡巨噬细胞募集驱动的。在ARDS发生后的36小时内可观察到巨噬细胞池在显著增加,在未消退的肺损伤中可能持续长达28天。ARDS患者的支气管肺泡灌洗液(BALF)的结果显示,超过90%的细胞群由巨噬细胞和中性粒细胞组成,进一步强调了它们在ARDS炎症发生、进展和消退中的关键作用^[5]。

1.2 ARDS可降低肺泡液体清除能力

肺泡液体的清除机制是通过肺泡上皮的主动离子运输产生了一个渗透梯度从而清除肺泡液体^[6]。此过程可通过Na(+)-K(+)-ATP酶产生的电化学梯度驱动,肺上皮细胞的主动Na(+)-再吸收限制了ARDS或ALI患者的肺泡水肿程度,Cl(-)离子以准细胞或跨细胞的方式传输,以保持电中性,因此Cl(-)分泌和Na(+)-吸收的协调作用对于维持肺泡液体至关重要,可促进肺部液体的再吸收和建立最佳的气体交换^[7]。此外,ARDS时机体产生大量促炎因子,例如白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)及转化生长因子-β(TGF-β1)可引起肺泡损伤从而降低肺泡液体清除率。

2 内皮素-1(ET-1)在ARDS发病机制中的作用

内皮素-1(ET-1)是含有21个氨基酸的肽类,属于内皮素家族的亚型之一,是一种有效的平滑肌张力丝裂原调节剂和炎症介质。在ARDS发病早期,血浆ET-1浓度可反映患者肺血管通透性乃至病情严重程度,有必要进行动态监测^[8]。研究表明,在ARDS早期,患者ET-1水平升高^[9]。血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)参与粒细胞移行过程,调节组织炎症的发生和扩大。然而,ET-1刺激了人气管平滑肌细胞(HTSMC)上VCAM-1基因的表达,其通过用ET受体,ET-1通过增强ET受体途径中的VCAM-1表达来促进ARDS病理学相关气道炎症的发生和扩增^[10]。此外,有研究表明内皮型一氧化氮合酶(eNOS)可维持肺泡-毛细血管屏障的完整性,而ET-1增加可使eNOS磷酸化,失去活性,从而引起屏障功能损伤,导致ARDS^[11]。

3 细胞外囊泡(EVs)在ARDS发病机制中的作用

细胞外囊泡(EVs)是一类由细胞释放的具有磷脂双分子层结构的小泡,EVs可以分为三类:外泌体、微泡(MVs)及凋亡小体(ABs),最新研究表明,EVs可通过促进炎症反应及调节免疫来介导ARDS的发生^[12]。在ARDS时,EVs可来源于肺泡巨噬细胞和I型肺泡上皮细胞^[13],而肺泡巨噬细胞可释放炎症介质,促进中性粒细胞向肺泡腔内转移,介导炎症反应,EVs便可促进肺泡巨噬细胞富集,加剧炎症反应;在盐酸诱导小鼠发生ARDS的模型实验中,可发现小鼠的支气管肺泡灌洗液中有大量的MVs,且发现miR-17和miR-221显著升高,因miR-17和miR-221可促进肺泡巨噬细胞β1整合素的循环,进而引起巨噬细胞募集,介导ARDS的发生发展^[14]。

4 肾素-血管紧张素系统在ARDS发病机制中的作用

当机体受到损害,可激活肾素-血管紧张素系统(RASS),首先增加血管紧张素II(Ang II)促进血管收缩,其次增强血管紧张素转换酶2(ACE2)活性以减轻炎症反应^[15]。在新型冠状病毒感染

流行期间,ACE2可被认为是冠状病毒的膜结合受体,可与SARS-CoV-2衣壳上的S蛋白结构蛋白刺突S1结合而进入宿主细胞,激活解整合素-金属蛋白酶17,使得ACE2从细胞表面脱落,导致局部组织Ang II和透明质酸升高,从而引起相应损伤^[16]。在生理情况下,体内两个平衡轴ACE/Ang II/AT1R和ACE2/Ang-(1-7)/Mas受体(MASR)轴可维持促炎和抗炎平衡,病理情况下,平衡轴被破坏,引起Ang II明显升高,进而发挥血管收缩、促炎及促纤维化的作用过度,引起ARDS的发生。

5 ARDS发病机制相关的信号通路

目前关于ARDS发病机制相关的信号通路已有大量研究报道,像NF-κB、PI3K/Akt、MAPK、AMPK、RhoA/ROCK及Wnt/β-catenin信号通路均参与ARDS的发病过程,单独或协同参与调节ARDS的炎症反应过程^[18]。

5.1 NF-κB信号通路

NF-κB(nuclearfactorκB)是一种二聚体转录因子,常见激活形式是P65/P50,是其诱导相关反应发生的主要成员。该通路可参与机体内绝大多数的反应及代谢过程,其在发挥防御作用的同时还兼顾着机体的修复。当ARDS时,NF-κB可诱导炎症细胞因子基因的表达,从而以自分泌方式进一步激活NF-κB信号级联通路,进一步放大炎症反应,因此,抑制NF-κB通路诱导的炎症因子风暴可能是治疗靶点。

5.2 PI3K/Akt信号通路

PI3K/Akt信号通路可调控细胞的增殖、分化、凋亡以及迁移等过程。参与了ARDS病理全过程,其中Akt的Ser473位点被磷酸化后通常介导炎症反应,有研究表明,成熟的树突状细胞可通过调控高迁移率族蛋白1(HGBM1)激活PI3K/Akt信号通路,并上调PI3K、Akt以及相应磷酸化蛋白的表达,从而加重ARDS病理反应HMGB1/PI3K/Akt/mTOR信号通过调节树突状细胞的成熟度和功能参与ARDS的病理过程,因此抑制Akt磷酸化和减少成熟的树突状细胞可有望缓解ARDS和作为治疗ARDS的一个靶点。

5.3 MAPK信号通路

MAPK也称有丝分裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase),属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,可调节细胞增殖、生长、凋亡等。其包括细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)和Jun N末端激酶(JNK),有研究表明,脂多糖诱导小鼠发生ARDS时,体内p-JNK蛋白表达水平显著增加。脂多糖可刺激中性粒细胞释放中性粒细胞胞外陷阱(NETs),其可捕获致病微生物,但过量的NETs可产生大量的活性氧可造成ARDS,因此,抑制NETs的形成,可改善ARDS。

5.4 AMPK信号通路

AMPK也称腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase)也属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,可调节细胞能量状态。肺泡-毛细血管屏障的完整性在ARDS中至关重要,ARDS时,产生的脂多糖、巨噬细胞均可破坏维持肺泡-毛细血管屏障稳定性的VE-钙黏蛋白,使其磷酸化,抑制屏障受损,失去清除肺液的能力,导致肺水肿。有研究发现Apelin-13激活AMPK调节线粒体生物发生

和自噬,可产生新的线粒体并降解受损的线粒体,导致线粒体能量和功能上调并改善肺泡-毛细血管屏障受损,进而改善ARDS。

5.5 RhoA/ROCK信号通路

RhoA/ROCK信号通路与血管和组织的通透性、收缩和生长活性等生理基础有关。有研究发现,激活RhoA通路可以增加脂多糖刺激肺血管内皮细胞的通透性、应力纤维形成、肌动蛋白收缩和细胞旁间隙的形成来破坏ARDS小鼠的肺屏障功能。可得知,抑制此通路的激活可降低肺血管通透性,进而改善ARDS。

5.6 Wnt/ β -catenin信号通路

Wnt/ β -catenin作为经典信号通路调控细胞增殖、分化和迁移等过程,属于分泌型糖蛋白家族。有研究发现,在脓毒症引起ARDS的动物模型中,此通路可引起肺组织内大量炎性细胞浸润,通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路可改善肺损伤。因此,开发抑制此通路的药物,可作为潜在治疗ARDS的治疗方式。

6 结语

综上所述,ARDS是多种因素影响的复杂病理生理过程,其临床表现主要是顽固低氧血症、动静脉分流增加、肺泡死腔通气增加和肺顺应性降低引起的弥漫性放射性浑浊;ET-1和EVs既可调节炎症反应促进炎性介质的释放,又可作为ARDS诊断的生物标志物,需充分了解其发病机制,从而针对治疗;RASS系统内的两个平衡轴维持机体生态平衡,但在病理情况,平衡轴被破坏,引起机体免疫功能紊乱,引起ARDS;充分掌握与ARDS发病相关的信号通路,可针对信号通路上的关键靶点研发特异性的药物,从而更加精准地对ARDS进行治疗;本文归纳总结ARDS相关的病理生理学、内皮素-1、细胞外囊泡、肾素-血管紧张素系统及ARDS发病机制相关信号通路的发病机制,以帮助临床提高诊疗策略,扩展ARDS的治疗方式。

[参考文献]

[1]Giacomo G,S C C,Luigi C, et al.ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies.[J].Intensive care medicine, 2023,49(7):727-759.

[2]Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. Respir Med. 2021 Jan;176:106239. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106239. Epub 2020 Nov 19. PMID:33246294; PMID:PMC7674971.

[3]唐敏,李娜.急性呼吸窘迫综合征发病机制及相关生物标志物的研究进展[J].中国现代医学杂志,2022,(05):1-6.

[4]Imai Y,Kuba K,Neely G,etal. Identification of Oxidative Stress and Toll-like Receptor 4 Signaling as a Key Pathway of Acute Lung Injury[J].Cell,2008,133(2):235-249.

[5]Vichare, Riddhi.,Janjic,Jelena M..Macrophage-Targeted Nanomedicines for ARDS/ALI: Promise and Potential.Inflammation, 2022.

[6]A M M,G H F,Christine C .Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema.[J].Physiological review,2002,82(3):569-600.

[7]Sadis M ,Rafal B ,FJ C.Role of epithelial sodium channels in the regulation of lung fluid homeostasis.[J].American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology, 2015,309(11):L1229-38.

[8]封珊,王云鹏,成翕悦,等.急性呼吸窘迫综合征患者血浆内皮素-1浓度变化的分析[J].中华麻醉学杂志,2023,43(4):441-444.

[9]El Sayed M, Sherif L, Said RN, El-Wakkad AS, El-Refay A, Aly H. Endothelin-1 and L-arginine in preterm infants with respiratory distress. Am J Perinatol. 2011 Feb;28(2):129-36. doi:10.1055/s-0030-1263295IF:1.5Q2. Epub 2010 Aug 10. PMID:20700864.

[10]Chih-Chung L,Wei-Ning L,Wei-Chen H,et al.Endothelin-1 induces VCAM-1 expression-mediated inflammation via receptor tyrosine kinases and Erk/p300 in human tracheal smooth muscle cells.[J].American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology,2015,309(3):L211-25.

[11]Xiong R,Lu X,Song J,Li H, Wang S. Molecular mechanisms of hydrogen sulfide against uremic accelerated atherosclerosis through cPKC β II/Akt signal pathway. BMC Nephrol. 2019 Sep 14;20(1):358.doi:10.1186/s12882-019-1550-4IF:2.2Q2. PMID:31521120;PMCID:PMC6744675.

[12]祁梦雷,刘维英,刘茹悦,等.细胞外囊泡在急性呼吸窘迫综合征中的研究进展[J].中国呼吸与危重监护杂志,2021,20(5):372-375.

[13]Heedoo L,Duo Z,L D L,etal.Functional Evidence of Pulmonary Extracellular Vesicles in Infectious and Noninfectious Lung Inflammation.[J].Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950),2018,201(5):1500-1509.

[14]Merit R ,Nancy M ,Gerardo G , et al.beta1 and beta2 integrins activate different signalling pathways in monocytes. [J].Biochemical journal,2002,363(Pt 2):273-80.

[15]彭李娜,何军华.肾素-血管紧张素系统在急性呼吸窘迫综合征发病机制中的重要作用探讨[J].中国全科医学,2023,26(S1):109-113.

[16]Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19:A pathological review for clinicians.Respir Med.2021 Jan;176:106239.doi:10.1016/j.rmed.2020.106239IF:3.5Q2.Epub 2020 Nov 19. PMID: 33246294; PMID: PMC7674971.

作者简介:

师世超(1998--),女,汉族,中国河北省邯郸市人,硕士在读,全科医学。

通讯作者:

侯运辉(1979--),女,汉族,中国河北省唐山市人,硕士,急危重症。