· 呼吸科专栏 ·

脓毒症急性肺损伤的发病机制及治疗进展

薛燕红(综述),杨秀芬(审校)

(河北医科大学第一医院重症医学一科,河北 石家庄 050031)

[摘要] 在重症监护室,脓毒症诱导的急性肺损伤是常见的临床危重疾病,严重者会进展为急性呼吸窘迫综合征,其特征为肺泡毛细血管屏障破坏,血管通透性增高,进而出现顽固性低氧血症,具有较高的发病率和病死率,严重影响人类健康,目前尚无特效药物及有效治疗措施。本文就脓毒症相关性急性肺损伤的发病机制及最新治疗研究进展作一综述。

[关键词] 脓毒症;急性肺损伤;治疗 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.04.007

[中图分类号] R631 [文献标志码] A [文章编号] 1007-3205(2024)04-0406-07

脓毒症是指宿主对感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍,是一种常见的严重临床疾病,病死率高,尽管在 2021 年的"拯救脓毒症运动"推荐了针对脓毒症患者的个性化治疗策略和护理方法,但脓毒症患者的病死率仍然很高,每年全球约有 4 890 万脓毒症病例和 1 100 万脓毒症相关性死亡[1]。急性肺损伤(acute lung injury,ALI)或急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS)是脓毒症的常见临床并发症,是肺泡上皮和肺内皮损伤导致肺泡腔中富含蛋白质的炎性水肿液积聚的结果。与其他原因引起的 ALI/ARDS 相比,脓毒症相关的 ALI/ARDS 的病死率更高,为30%~40%,主要表现为弥漫性肺泡损伤、低氧血症和呼吸窘迫,严重危害人类健康,已成为巨大的公共卫生负担。其病理变化主要包括渗出期、康复期和纤维化期 3 个阶段。目前发病机制尚不是很明确,诊断只是基于共识的综合征标准,治疗尚缺乏特效药物和具体的治疗措施,目前治疗重点仍是依靠肺保护性通气、俯卧位通气和液体管理来缓解症状。最终即使可在 ALI/ARDS 中存活下来的患者,可留下持续的功能和(或)心理后遗症,包括运动受限、心理后遗症、生活质量下降及经济负担等[2]。故进一步阐明其发病机制,并积极寻找治疗 ALI/ARDS 的新靶点和方法刻不容缓。本文总结了脓毒症相关性 ALI/ARDS 的发病机制研究进展,并指出了新的治疗策略,旨在为未来的研究、诊断和治疗提供新的方向。

[收稿日期]2022-12-21

[基金项目]河北省医学科学研究课题计划(20210195)

[作者简介]薛燕红(1995-),女,河北尚义人,河北医科大学第一医院医师,医学硕士,从事急诊科疾病诊治研究。

1 脓毒症相关性 ALI/ARDS 的发病机制

1.1 过度炎症反应

1.1.1 促炎与抗炎失衡 脓毒症诱导的 ALI/ARDS 是由宿主对微生物病原体的炎症反应失调引发的。宿主反应可分为先天性免疫反应和适应性免疫反应。上皮细胞表面和胞内具有大量受体,能够检测病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns,PAMP)和宿主衍生危险相关分子模式,人类有 10 个 Toll 样受体(Toll-like receptor,TLR)家族成员,在配体结合后导致二聚体受体复合物的形成,可激活不同激酶途径,以启动信号级联,启动促炎信号事件[3]。其中包括核因子κB(nuclear factor κappa-B,NF-κB),被激活后进入细胞核内,促使多种细胞因子和趋化因子的产生和分泌增加,促进先天性和适应性免疫系统的细胞向感染或损伤部位募集。TLR1 多态性导致 TLR1 表面表达增加和 NF-κB 通路激活增加,进一步使炎症反应发生级联扩大效应,最终使脏器受损。其次是微生物分子的模式识别受体(pattern recognition receptor,PRR),广泛存在于监测细胞上,例如免疫细胞、上皮细胞和内皮细胞,这些细胞会对局部环境进行采样,即 PRR 与相应的 PAMP(如微生物核酸、细菌细胞表面脂蛋白和脂多糖)结合,在检测和引导病原体的炎症反应方面发挥着重要作用。除了微生物信号外,PRR 还识别脓毒症期间从细胞内和细胞外室释放的内源性损伤相关分子模型(damage-associated molecular patterns,DAMP)。PAMP 或 DAMP 激活先天免疫系统导致释放多种趋化因子以及促炎细胞因子和抗炎细胞因子,促炎细胞因子对病原体清除很重要,但高水平可导致肺

泡毛细血管屏障破裂[4]。肺泡毛细血管屏障被破坏后，肺泡液中的促炎效应物被释放到循环中，以促进进一步的炎症和免疫反应。除了先天免疫宿主防御机制外，适应性免疫系统有助于调节感染控制、清除与组织病理之间的平衡。B细胞对于中和病原体产生的抗体至关重要，T细胞对免疫反应进行编程，并用于清除肺部感染的细胞。中性粒细胞是脓毒症先天免疫反应的关键效应器，是具有强大抗微生物效应器功能的先天免疫细胞，通常第一批被招募到感染或损伤部位。中性粒细胞通过高度调节的趋化机制迁移出循环并进入组织，可释放多种丝氨酸蛋白酶，如中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase，NE)，这些蛋白酶具有抗微生物功能，但也会无差别地造成组织损伤。这些细胞还可以释放中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular trap，NETs)来促进病原体清除，NETs的形成以细胞外DNA、组蛋白、NE和其他中性粒细胞蛋白(如髓过氧化物酶)的活化诱导释放为特征，代表了中性粒细胞的另一种重要宿主防御机制，可能有助于病原体清除。然而，中性粒细胞凋亡延迟和中性粒细胞炎症延长可介导进一步的肺泡毛细血管屏障破坏。此外，血管内中性粒细胞和血小板活化可导致中性粒细胞－血小板聚集物的形成，导致中性粒的二次捕获，是中性粒细胞外渗和在多种炎症情况下进入炎症器官的先决条件[5]，进一步促进内皮细胞活化和屏障破坏。

1.1.2　补体系统的激活　补体激活是快速抗微生物反应的关键，伴随着先天免疫系统缺陷的发展而发生，既可直接破坏微生物，也可间接通过刺激细胞免疫防御。同时，补体的过度和失调激活与许多炎症和免疫疾病的发病机制有关，包括脓毒症、ARDS。PAMP或DAMP暴露导致促炎肽的产生，如C3a和C5a。C5a是由凝血酶与C5的相互作用产生的，是一种有效的促炎肽，作为白细胞的化学吸引剂和炎症反应的放大器发挥作用。其可引发中性粒细胞的氧化爆发，导致活性氧(reactive oxygen species，ROS)和颗粒酶的产生，从而导致组织损伤和屏障功能障碍，还可以促进中性粒细胞胞外陷阱形成。与吞噬细胞(多形核中性粒细胞、多形核白细胞、巨噬细胞)上的受体(C5aR、C5L2)相互作用，最终使丝裂原激活蛋白激酶信号通路的ERK1/2通路瘫痪。还可与多形核白细胞上的受体相互作用导致先天免疫受损，吞噬作用、趋化作用和呼吸爆发[与还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，NADPH)氧化酶，NOX2(吞噬细胞NADPH氧化酶的催化亚基)的激活相关]受到强烈抑制。并且使内皮细胞促炎表型(细胞内黏附分子1和组织因子)表达增加，巨噬细胞被激活并产生大量细胞因子/趋化因子，所有这些结果都依赖于C5a和C5a受体[6]。

1.1.3　凝血与纤溶失衡　严重脓毒症可激活凝血系统，大量细胞因子作用于肺血管内皮细胞，内皮细胞结构破坏后组织因子(tissue factor，TF)暴露，激活外源性凝血系统，导致凝血酶(凝血蛋白)的大量产生，将纤维蛋白原转化为纤维蛋白，并诱导纤维蛋白在肺泡及间质沉积从而使微血栓形成，导致肺血管血流障碍，通气血流比例失调，最终使通气功能障碍[7]。其次，凝血酶是血小板的主要活化剂，血小板进一步积聚到内皮损伤部位，与先天免疫细胞相互作用形成血小板和中性粒细胞聚集物，称为免疫血栓的形成[8]，可增强病原体的识别和破坏，并支持内皮完整性，但不受控制的免疫血栓形成可能会导致侧支组织损伤，并导致器官功能障碍。此外，中性粒细胞胞外陷阱和微粒可进一步促进免疫血栓形成，免疫血栓的过度激活以及炎症介质的触发释放对内皮细胞表面的损伤也可促进肺泡毛细血管屏障功能的丧失。ALI/ARDS患者血浆活化蛋白C(activating protein C，APC)水平降低，而纤溶酶原激活抑制物1(plasminogen activation inhibitor-1，PAI-1)水平升高，这表明促凝和纤溶失衡，纤溶状态被抑制。因此，微血管闭塞性血栓可能会增加，在更严重的脓毒症病例中，广泛的微血管血栓可导致弥散性血管内凝血(diffuse intravascular coagulation，DIC)，微血管内皮细胞的改变和广泛微血栓的形成会进一步加剧肺泡毛细血管屏障的损伤，从而通过灌注受损促进组织损伤和终末器官功能障碍。

1.1.4　巨噬细胞极化　肺中存在两类主要的巨噬细胞。第一类是肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages，AM)，位于肺泡腔内，主要功能是吞噬外来颗粒并分解代谢表面活性剂。是先天免疫系统中最重要的细胞，是抵御空气中微粒和微生物的第一道防线[9]，是ALI/ARDS发病机制中的关键协调器，是高度可塑的细胞，维持环境的稳定，识别病原体相关分子模式，并触发先天免疫和宿主防御。另一类是间质巨噬细胞，与组织重塑和修复、抗原呈递和树突状细胞功能调节相关。不管是哪一类均可根据病理生理条件及微环境刺激表现出多种功能表型，分化为几个不同的亚群，在不同病理阶段发挥不同的作用，通常主要为以下两种极化状态：经典活化

或炎症(M1)巨噬细胞和选择性活化或抗炎(M2)巨噬细胞。M1、M2巨噬细胞具有不同的功能和转录谱且二者的平衡决定了器官在炎症或损伤中的命运。在ALI/ARDS的急性渗出期,肺巨噬细胞呈M1极化,持续M1极化可释放肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor alpha,TNF-α)、白细胞介素1(interleukin-1,IL-1)、一氧化氮(nitric oxide,NO)和ROS,这些促炎因子随后可诱导中性粒细胞从血管内穿过内皮细胞和上皮细胞最后进入肺部和肺泡,以诱导严重的炎症反应,促炎因子和中性粒细胞的过度积累可导致肺组织损伤。进入康复阶段后,M2巨噬细胞在肺组织中日益突出,并作为调节肺组织损伤和修复以及促进疾病解决的关键协调器,但过度的M2极化导致ALI/ARDS后期纤维化增殖期的病理性纤维化反应和肺纤维化。

1.2 自噬与凋亡

1.2.1 自噬 脓毒症过程中先天免疫反应的激活受多种细胞途径的调节,包括自噬,这是一种高度保守的途径,包括自噬体形成的过程、自噬体溶酶体融合以及将可溶性大分子、细胞器和其他细胞质内容物输送至溶酶体进行降解[10]。长期以来,自噬被认为是一种细胞适应性和保护性生物过程,可限制脓毒症中的细胞损伤和凋亡。但自噬的益处是有限的,在脓毒症早期,自噬通过防止免疫细胞死亡、维持促炎细胞因子和抗炎细胞因子产生之间的稳态以及消除微生物感染来保护宿主。但在严重脓毒症条件下,自噬能力与疾病的严重程度成比例下降。最近相关研究发现,循环线粒体DNA(mitochondrial DNA,mtDNA)水平与脓毒症和ARDS的严重程度和预后密切相关,通过触发干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes,STING)途径(一种细胞内DNA传感模式识别受体)在细胞损伤和致死性脓毒症的机制中发挥基础作用,引发炎症风暴并扰乱自噬,从而导致远端器官损伤[11-12]。STING途径激活是一把双刃剑,STING诱导自噬消除细胞内微生物和亚细胞细胞器的机制,但STING信号的过度激活或STING中的功能获得突变已被证明会导致脓毒症,也会导致组织炎症和破坏。mtDNA进入细胞质,在细胞质中激活cGAS-STING,过量STING激活后,自噬通量减弱,出现过度的全身炎症反应,总之循环mtDNA通过激活STING途径和损害自噬来增强ALI/ARDS[13]。

1.2.2 凋亡 除了自噬,程序性细胞死亡在脓毒症诱导的ALI/ARDS中也起着重要作用。此前,细胞凋亡被认为是非炎症性的,被认为是程序性细胞死亡的唯一形式。最近,报道了其他形式的程序性细胞死亡,包括坏死性凋亡及焦下垂,两者都是促炎的。特别重要的两大类细胞死亡是含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteinyl aspartate specific proteinase,caspase)依赖性和caspase非依赖性机制,caspase依赖性途径可导致细胞凋亡或更具炎症性的细胞死亡,称为焦下垂[3]。巨噬细胞是发生焦下垂的主要细胞,在细菌感染的情况下,中性粒细胞的凋亡往往会延迟,而这些细胞会发生NETosis(中性粒细胞的炎性细胞死亡方式),中性粒细胞经历NETosis以产生大量NETs,这些NETs对上皮细胞具有直接细胞毒性,并被肺泡巨噬细胞吞噬,导致肺泡巨噬细胞中caspase-1依赖性焦脱,随后释放大量细胞因子和更多中性粒细胞浸润。总结来看,中性粒细胞衍生的NETs可能加剧肺泡巨噬细胞焦脱,另一方面,肺泡巨噬细胞焦脱可能导致NET形成后中性粒细胞的募集,故NET的形成和巨噬细胞焦下垂可能构成一个恶性循环,加剧细胞因子风暴和肺损伤[14]。除了调节凋亡和焦下垂的caspase依赖性分子机制外,还存在caspase非依赖性程序性细胞死亡机制。受体相互作用蛋白激酶1(protein kinase 1,RIPK1)和蛋白激酶3(protein kinase 3,RIPK3)是程序性坏死的中心,也称为坏死,通过RIPK1-RIPK3激酶复合物途径的激活来调节。RIPK1和RIPK3促进混合谱系激酶结构域样蛋白的后续磷酸化激活坏死,跨膜孔形成、细胞内容物释放,从而扩大炎症反应[15]。

1.3 免疫抑制与免疫麻痹 脓毒症诱导的免疫抑制源于先天性和后天性免疫紊乱,其特征是抗炎细胞因子的释放、免疫细胞的死亡、T细胞耗竭和免疫调节细胞的过度产生[16]。因此,在脓毒症引起的细胞因子风暴消退之后,免疫抑制可能是导致继发感染和多器官功能障碍综合征的关键因素。在全身炎症反应的早期阶段,如果免疫系统迅速清除病原体,免疫平衡可以迅速恢复。如果病原体没有及时清除,将导致免疫调节失衡。在这种情况下,患者容易发生继发性感染,导致长期免疫抑制、免疫崩溃,甚至身体残疾,也称为持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征。免疫抑制在很大程度上可归因于各种免疫细胞类型的功能障碍和多种信号通路的激活。脓毒症状态下,先天免疫细胞功能和数量发生了改变。中性粒细胞趋化性降低、迁移受损和氧化爆发减少,从而导致致病因子清除功能受损。其次由于促炎细胞因子的产生减少以及内毒素激发时释放抗炎介质的能力增强导致单核细胞的反应性降低、吞

噬能力严重受损，巡逻、趋化及抗原呈递能力也发生显著改变[17]。同时，巨噬细胞在脓毒症的发展过程中向免疫抑制表型进行重新编程，这也增强了脓毒症诱导的免疫抑制。再者是树突状细胞（dendritic cells，DC），被认为是最有效的抗原呈递细胞（antigen presenting cells，APC），由于脓毒症诱导的细胞凋亡，不论是浆细胞还是髓系 DC 计数均减少，且伴功能丧失，表现为细胞因子分泌减少和抗原依赖性反应减弱，以及其激活 T 细胞反应的能力降低，且有诱导 T 细胞耗竭的倾向[18]。最后是自然杀伤（natural killer，NK）细胞，在脓毒症发生过程中，由于内毒素耐受，NK 细胞产生的细胞因子大大减少，此外，其细胞毒性活性显著受损、计数也减少。适应性免疫也同时发生着变化，首先 T 淋巴细胞除了计数减少外，表型和功能状态的主缺陷导致严重的免疫抑制。特别是 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数显著下降、增殖能力降低、产生效应细胞因子的能力降低，以及抑制 T 细胞反应的各种共抑制受体表达上调[19]。而幼稚和记忆性 $CD8^+$ T 细胞表现出严重的衰竭，对新出现的抗原缺乏反应。其次影响非常规 T 细胞亚群（尤其是 Th17 亚群），导致 Th17 相关细胞因子分泌显著减少，Th17 和调节性 T 细胞（regulatory T cells，Tregs）平衡失调。B 淋巴细胞能够调节先天免疫和诱导细胞因子，并作为 APC 发挥作用。但在脓毒症过程中，由于细胞凋亡增加和 T 淋巴细胞缺乏，B 细胞计数也明显下降，因为 T 细胞的变化会损害 B 细胞依赖 T 淋巴细胞的外周成熟，并导致其功能丧失，使幼稚 B 细胞消耗也显著增加，这意味着 B 淋巴细胞无法建立有效的适应性免疫应答[20]。而免疫球蛋白作为 B 细胞的主要效应物，其水平也会大大降低，最终出现免疫抑制。此外，人类白细胞抗原 DR（human leukocyte antigen DR，HLA-DR）的表达减少和免疫检查点分子的表达增加[如程序性细胞死亡 1（programmed cell death，PD-1）、T 细胞免疫球蛋白和含黏蛋白结构域的蛋白 3（protein-3 with mucin domain，TIM-3）以及 B 和 T 淋巴细胞衰减器（B and T lymphocyte attenuators，BTLA）]进一步加重免疫抑制[16]。

2　脓毒症相关性 ALI/ARDS 的干预治疗

2.1　上皮和内皮的修复

2.1.1　上皮的修复　在肺泡区域，薄的Ⅰ型细胞（alveolar type Ⅰ，AT-Ⅰ）与内皮细胞紧密贴靠以进行有效的气体交换，同时存在产生肺表面活性物质蛋白的立方形Ⅱ型细胞（alveolar type Ⅱ，AT-Ⅱ）。肺上皮通常通过许多结构蛋白（包括紧密连接蛋白和局灶性黏附蛋白）的相互作用来维持不可渗透的网络，在稳态期间处于静止状态，周转率非常低。然而，当发生损伤时，上皮细胞可以产生强大的反应，许多细胞重新进入细胞周期以分裂和分化或去分化。在脓毒症诱导的 ALI/ARDS 期间，解决 ALI/ARDS 的第一步是重建功能性肺泡毛细血管屏障。肺上皮内有 3 种具有祖细胞潜力的细胞，包括基底细胞、分泌细胞和 AT-Ⅱ细胞。AT-Ⅱ细胞作为祖细胞可通过增殖分化形成 AT-Ⅰ细胞，其增殖受 Wnt-β-Catenin 诱导，依靠 FGF10-FGFR2B 信号维持，可以在肺损伤后产生基底细胞，并通过支气管上皮干细胞促进肺泡上皮细胞（alveolar epithelial cells，AEC）的再生[21]。其次 Hippo-YAP 信号通路通过磷酸化负调节其下游效应物 YAP 的转录活性，磷酸化的 YAP 在维持细胞增殖及凋亡稳态中起重要作用，且可调节 AT-Ⅱ细胞的增殖并参与 AT-Ⅱ向 AT-Ⅰ分化。表面活性 C 蛋白是肺的重要表面活性成分，已被发现在肺修复过程中通过减少 JAK2/STAT3 的活化来抑制炎症并促进肺再生。JAK2-STAT3 通路除了使炎症扩散外，另一方面可以促进 AT-Ⅱ细胞的增殖和分化，来促进受损肺的修复和再生，以抑制 ALI/ARDS 的进展[22]。在组织修复中影响上皮细胞的主要介质是生长因子，包括表皮生长因子（epidermal growth factor，EGF）、胰岛素生长因子（insulin growth factor，IGF）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）和转化生长因子（transforming growth factor，TGF）。表皮生长因子、表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）和上皮细胞增殖/修复之间的联系已得到充分证实，损伤后上皮细胞中 EGFR 增加，并与上皮细胞增殖增加相关。在脂多糖诱导的肺损伤小鼠模型中发现肺泡上皮通过 TGF-β 增加肺泡巨噬细胞 IGF-1 的产生，导致白细胞介素 1β（interleukin-1β，IL-1β）、TNF 和单核细胞趋化蛋白 1（monocyte chemotactic protein-1，MCP-1）产生减少，并促进凋亡细胞的上皮吞噬作用，以促进炎症的解决，加速炎症损伤的修复[23]。目前药物治疗研究也有新进展，褪黑素是松果体分泌的主要激素之一，可以通过去乙酰化酶 3（sirtuin 3，SIRT3）依赖性的超氧化物歧化酶 2（superoxide dismutase 2，SOD2）脱乙酰化来维持肺上皮细胞的线粒体质量，最终减轻脓毒症引起的损伤、炎症、氧化应激和细胞凋亡[24]。辛伐他汀通过上调 Bcl-xL 和 survivin/

NKB/p65信号通路，抑制细胞色素C和caspase-3介导的肺泡上皮细胞凋亡，提高上皮细胞的存活率[25]。腺苷是细胞应激后产生的一种核苷，是一种内源性抗炎介质，细胞外腺苷的水平可以被平衡核苷转运蛋白（equilibrative nucleoside transporters，ENTs）耗尽，但ENT1/ENT2抑制剂双嘧达莫通过腺苷受体a2b（adenosine receptor a2b，Adora2b）抑制腺苷再摄取，从而增强腺苷信号，Adora2b反过来阻止钙蛋白酶活性并保持上皮完整性。ADORA2B激动剂BAY 60-6583可促进屏障功能、减少血管渗漏、防止炎症和中性粒细胞浸润[26]。在近期研究中发现莲花清瘟可增强B淋巴细胞瘤2（B lymphoblastoma-2，Bcl-2）蛋白的表达，降低B淋巴细胞瘤2相关X（B lymphoblastoma-2-associated X，Bax）、caspase-9和caspase-3的表达，阻断细胞色素C的释放，可提高细胞活力，降低ROS生成，减少细胞凋亡。莲花清瘟和p53 siRNA治疗比单纯用莲花清温治疗更有效，其可抑制p53介导的肺泡上皮细胞凋亡，从而减轻脓毒症诱导的ALI/ARDS[27]。

2.1.2 内皮的修复 肺内皮细胞（endothelial cell，EC）紧密连接由跨膜蛋白组成，包括claudins、occludins和连接黏附分子，这些跨膜蛋白与细胞质蛋白[包括闭合带（zonula occludens，ZO）]相关。在脓毒症诱导的ALI/ARDS期间，肺EC通透性增加，导致细胞、富含蛋白质的液体和炎性信号分子向周围肺实质和肺泡的转运增加，故修复肺内皮是ALI治疗过程中必需的。最近的一项研究发现，抗精神病药物氟哌啶醇不仅可诱导的脑ECs中claudin-5的表达增加，还增加了肺EC claudin-5的表达并增强了与ALI相关的EC屏障完整性。还观察到另外2种紧密连接蛋白的上调，即闭塞素和ZO-1，此外，其还可诱导糖原合成酶激酶3β（Glycogen synthetase kinase-3β，GSK-3β）（一种丝氨酸/苏氨酸激酶）的激活，并使AMP依赖的蛋白激酶（adenosine 5′-monophosphate-activated protein kinase，AMPK）失活，从而抑制炎症反应[28]。血管内皮细胞连接的稳定性是由产生张力的肌动蛋白细丝及产生拉力的肌动蛋白应力纤维共同决定的，二者在生理状态下保持着动态平衡。内皮通透性在肺损伤期间通过刺激肌动蛋白－肌球蛋白细胞骨架和以Rho依赖性方式形成应力纤维而发展。通过抑制Rho途径激活来减少应力纤维形成，导致Rap1 GTPase的代偿激活。而Rap1的激活可导致黏附连接和屏障完整性的恢复。羟基-3-甲基戊二酰基-CoA（hydroxy-3-methylglutaryl-coA，HMG-CoA）还原酶抑制剂（即他汀类）除了可提高肺泡上皮细胞的存活率，也可保护内皮屏障，通过HMG-CoA还原酶和甲羟戊酸途径，以及随后阻断参与多种细胞过程（如凋亡或细胞存活）的下游底物的激活[29]。此前的一项研究表明，辛伐他汀还可通过抑制Bax、caspase-3和Toll样受体4/NF-κB信号通路，改善了内皮通透性，减轻了脓毒症诱导的ALI、氧化应激和细胞凋亡[25]。最近的一项研究表明，普伐他汀通过调节小窝蛋白1/内皮型一氧化氮合酶（endothelial nitric oxide synthase，eNOS）信号通路，改善脓毒症诱导的ALI，改善肺泡内皮屏障，并抑制肺实质细胞凋亡。P2Y12受体在炎症反应中起重要作用，而其抑制剂（替格瑞洛或氯吡格雷）使NO水平和eNOS磷酸化水平升高，eNOS表达增加和NO含量增加可下调NF-κB表达，对NF-κB/IκB-α信号通路具有抑制作用，且替格瑞洛或氯吡格雷治疗后血管内皮钙黏蛋白、ZO-1、Claudin 5和Occludin表达增加，从而降低炎症反应，促进迁移，改善内皮细胞功能和通透性[30]。

2.2 肺泡液的清除和炎症的解除 一旦一个个紧密的屏障被重建，下一步就是清除肺泡和间质间隙中的炎性细胞、碎片和水肿液。肺泡液体清除（alveolar fluid clearance，AFC）对于保持肺泡空间相对干燥，确保有效的气体交换至关重要。AFC由载体Na^+转运介导，依赖于肺上皮细胞顶膜和基底外侧膜中离子通道的主动转运清除，Na^+摄取主要通过顶部，AT1/2细胞中表达的上皮钠通道（epithelial sodium channel，ENaC）和Na^+通过基底外侧Na^+-K^+-ATP酶释放到间质空间。ENaC在其天然构型中由α、β和γ 3个亚基组成，并控制着经心尖Na^+转运的总体速率，对Na^+的吸收是AFC的关键驱动力，故对肺水肿的清除起关键作用[31]。AFC在ALI/ARDS患者中受损，由不同的细胞类型和几类主调节器共同协调解决和修复，其中包括常驻和募集的肺泡巨噬细胞和Tregs等细胞，这些细胞和其他细胞通过直接的细胞－细胞相互作用和分泌介质的释放发挥作用。近期研究发现，TNF在其结构中含有一个凝集素样结构域（由17个残基TIP肽模拟），代表肺泡毛细血管屏障保护的生理介质，在静水压和渗透性肺水肿动物模型中增加AFC，TIP肽与α亚基结合后，直接激活ENaC，在ALI/ARDS中可保护肺功能[32]。炎症细胞及碎片解除也很重要，有效的炎症解决不仅是指炎症反应的终止，组织完整性的恢复也是至关重要的。解决

炎症的一个重要过程是巨噬细胞吞噬死亡细胞，称为传出细胞增多症。这一功能是由专门的吞噬细胞受体、桥接分子以及信号之间复杂的相互作用网络介导的，例如磷脂酰丝氨酸（phosphatidylserine，PS），其存在于经历凋亡的细胞膜的外部，有助于吞噬突触的形成和传出细胞机制的运作。当炎症消退时，传出细胞巨噬细胞获得一种抑制炎症并促进组织完整性恢复的分解表型产生因子，如白细胞介素10（interleukin-10，IL-10）或转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）以及专门的促分解脂质介质（decomposition promoting medium，SPM），如甲脂溶素、脂蛋白和马瑞辛。SPM合成可进一步促进传出细胞增多，从而进一步增强炎症的解决。胞吐不仅作为废物处理机制（清除凋亡细胞），而且促进胞吐巨噬细胞中的促分解表型，从而终止炎症，为及时终止炎症反应铺平了道路，还促进了组织内稳态的恢复[33]。

2.3　肺屏障的修复和功能结构的重建

2.3.1　基质的沉积　肺修复开始于临时基质的沉积，肺上皮细胞损伤后导致促纤维化因子的释放，包括转化生长因子β1（transforming growth factorβ1，TGF-β1），其诱导人正常肺上皮细胞（human lung epithelial cells，BEAS-2B）的形态学改变和细胞迁移的显著增加，显著降低N-钙黏蛋白1（N-cadherin1，CDH1）mRNA表达，并显著诱导CDH2、腱糖蛋白C（tenascin C，TNC）、纤维连接蛋白（fibronectin，FN）、肌动蛋白α2（actin α2，ACTA2）和ⅠⅠ型胶原基因（L type Ⅰ collagen gene，COL1A1）的表达，即使成纤维细胞活化。活化的成纤维细胞（肌成纤维细胞）表达收缩蛋白，如ACTA2以及基质蛋白，如纤维连接蛋白和胶原，导致细胞外基质（extracellular matrix，ECM）沉积，导致肺重塑，过度的基质沉积可导致肺结构变形。而成纤维细胞生长因子2（fibroblast growth factor 2，FGF2）可增强TGF-β1诱导的CDH1抑制和ACTA2上调，且显著抑制TGF-β1诱导的COL1A1表达。此外，FGF2维持TGF-β1诱导的形态学改变，并增加TGF-β1处理的细胞的迁移。这表明FGF2通过抑制肺成纤维细胞和肺上皮细胞中胶原表达来抑制过度纤维化。二者相互作用在创伤愈合和损伤后组织修复中发挥重要作用。一旦肺结构和功能重建，临时基质被移除，成纤维细胞恢复到稳态和静止状态。

2.3.2　祖细胞增殖分化　随着肺屏障的恢复，祖细胞增殖和分化以恢复肺泡结构和功能。成人肺包含多个祖细胞龛，这些祖细胞作为干细胞发挥作用，并在损伤时增殖。基底细胞可以自我更新并在气道上皮中产生所有细胞类型。除此之外，间充质基质细胞（mesenchymal stromal cells，MSCs）具有免疫原性低、体外扩增能力强、遗传特性稳定、且易于获得的特点，且是自我复制的，具有多向分化功能，所以在组织修复中发挥着关键作用。基于其组织修复、抗炎、抗凋亡和免疫调节作用，MSCs为ALI/ARDS治疗开辟了新途径。治疗机制与它们的归巢能力、多向分化、抗炎作用、旁分泌信号、巨噬细胞极化、MSCs自身的极化以及MSCs衍生的外泌体有关。驻留在肺的MSCs可以与上皮细胞相互作用，促进肺泡细胞生长、分化和自我更新。此外，MSCs可以通过抑制NF-κB途径减轻肺损伤并逆转纤维化。MSCs在ALI/ARDS治疗中的机制是复杂的，治疗效果因肺损伤程度、肺损伤时间和各种病理生理因素而异。

3　总结与展望

脓毒症诱导的ALI/ARDS是一种严重的临床疾病，其发病机制非常复杂，涉及多种细胞因子和信号通路。宿主对感染反应的启动和随后的反应失调会导致屏障破坏，肺泡毛细血管屏障的破坏被认为是脓毒症诱导的ALI的病理生理特征。故上皮和内皮的修复对于脓毒症诱导的ALI的缓解至关重要。在治疗上目前仍没有有效和具体的治疗方法，需要进一步根据不同类型的病原体研究特定和有效的靶向抑制剂中断肺损伤，但相关途径中涉及的基因和蛋白质的研究仍处于初步阶段。所以未来，将能够通过信号通路分析不同蛋白质和基因之间的相互作用，来加深对所涉及机制的进一步理解，为开发治疗脓毒症诱导的ALI/ARDS的药物提供理论基础和启发。在此基础上，希望脓毒症ALI/ARDS患者信号通路相关临床药物的研究尽可能为新冠肺炎信号通路相关细胞治疗提供帮助。

[参考文献]

[1] Gong H，Chen Y，Chen M，et al. Advanced development and mechanism of sepsis-related acute respiratory distress syndrome[J]. Front Med（Lausanne），2022，9：1043859.

[2] Meyer NJ，Gattinoni L，Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet，2021，398（10300）：622－637.

[3] Long ME，Mallampalli RK，Horowitz JC. Pathogenesis of pneumonia and acute lung injury[J]. Clin Sci（Lond），2022，136（10）：747－769.

[4] Block H，Rossaint J，Zarbock A. The fatal circle of NETs and

NET-associated DAMPs contributing to organ dysfunction [J]. Cells,2022,11(12):1919.

[5] Dib P,Quirino-Teixeira AC,Merij LB,et al. Innate immune receptors in platelets and platelet-leukocyte interactions[J]. J Leukoc Biol,2020,108(4):1157－1182.

[6] Fattahi F,Zetoune FS,Ward PA. Complement as a major inducer of harmful events in infectious sepsis[J]. Shock,2020,54(5):595－605.

[7] Zhang H,Zhou Y,Qu M,et al. Tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps promote immunothrombosis and disease progression in sepsis-induced lung injury[J]. Front Cell Infect Microbiol,2021,11:677902.

[8] Ryan T,O′Neill L. Innate immune signaling and immunothrombosis: new insights and therapeutic opportunities[J]. Eur J Immunol,2022,52(7):1024－1034.

[9] Rayees S,Rochford I,Joshi JC,et al. Macrophage TLR4 and PAR2 signaling: role in regulating vascular inflammatory injury and repair[J]. Front Immunol,2020,11:2091.

[10] Liu Q,Wu J,Zhang X,et al. Circulating mitochondrial DNA-triggered autophagy dysfunction via STING underlies sepsis-related acute lung injury[J]. Cell Death Dis,2021,12(7):673.

[11] Zhang X,Wu J,Liu Q,et al. mtDNA-STING pathway promotes necroptosis-dependent enterocyte injury in intestinal ischemia reperfusion[J]. Cell Death Dis,2020,11(12):1050.

[12] Wu J,Liu Q,Zhang X,et al. STING-dependent induction of lipid peroxidation mediates intestinal ischemia-reperfusion injury[J]. Free Radic Biol Med,2021,163:135－140.

[13] Choudhuri S,Chowdhury IH,Garg NJ. Mitochondrial regulation of macrophage response against pathogens[J]. Front Immunol,2020,11:622602.

[14] Li H,Li Y,Song C,et al. Neutrophil extracellular traps augmented alveolar macrophage pyroptosis via AIM2 inflammasome activation in LPS-induced ALI/ARDS[J]. J Inflamm Res,2021,14:4839－4858.

[15] Li L,Tong A,Zhang Q,et al. The molecular mechanisms of MLKL-dependent and MLKL-independent necrosis[J]. J Mol Cell Biol,2021,13(1):3－14.

[16] Liu D,Huang SY,Sun JH,et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms,diagnosis and current treatment options[J]. Mil Med Res,2022,9(1):56.

[17] Venet F,Demaret J,Gossez M,et al. Myeloid cells in sepsis-acquired immunodeficiency[J]. Ann N Y Acad Sci,2021,1499(1):3－17.

[18] Nam JH,Lee JH,Choi SY,et al. Functional ambivalence of dendritic cells: tolerogenicity and immunogenicity[J]. Int J Mol Sci,2021,22(9):4430.

[19] Martin MD,Badovinac VP,Griffith TS. CD4 T cell responses and the sepsis-induced immunoparalysis state[J]. Front Immunol,2020,11:1364.

[20] Ma C,Liu H,Yang S,et al. The emerging roles and therapeutic potential of B cells in sepsis[J]. Front Pharmacol,2022,13:1034667.

[21] Kong X,Lu L,Lin D,et al. FGF10 ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice via the BMP4-autophagy pathway[J]. Front Pharmacol,2022,13:1019755.

[22] Li W,Li D,Chen Y,et al. Classic signaling pathways in alveolar injury and repair involved in sepsis-induced ALI/ARDS: new research progress and prospect[J]. Dis Markers,2022,2022:6362344.

[23] Mu M,Gao P,Yang Q,et al. Alveolar epithelial cells promote IGF-1 production by alveolar macrophages through TGF-beta to suppress endogenous inflammatory signals[J]. Front Immunol,2020,11:1585.

[24] Ning L,Rui X,Guorui L,et al. A novel mechanism for the protection against acute lung injury by melatonin: mitochondrial quality control of lung epithelial cells is preserved through SIRT3-dependent deacetylation of SOD2[J]. Cell Mol Life Sci,2022,79(12):610.

[25] Nezic L,Amidzic L,Skrbic R,et al. Amelioration of endotoxin-induced acute lung injury and alveolar epithelial cells apoptosis by simvastatin is associated with up-regulation of survivin/NF-κB/p65 pathway[J]. Int J Mol Sci,2022,23(5):2596.

[26] Wang W,Chen NY,Ren D,et al. Enhancing extracellular adenosine levels restores barrier function in acute lung injury through expression of focal adhesion proteins[J]. Front Mol Biosci,2021,8:636678.

[27] Yang R,Yang H,Li W,et al. Lianhuaqingwen alleviates p53-mediated apoptosis in alveolar epithelial cells to prevent LPS-induced ALI[J]. J Pharm Pharmacol,2022,74(8):1117－1124.

[28] Colamonici MA,Epshtein Y,Chen W,et al. Haloperidol attenuates lung endothelial cell permeability in vitro and in vivo[J]. Cells,2021,10(9):2186.

[29] Murphy C,Deplazes E,Cranfield CG,et al. The role of structure and biophysical properties in the pleiotropic effects of statins[J]. Int J Mol Sci,2020,21(22):8745.

[30] Han X. Inhibiting P2Y12 receptor relieves LPS-induced inflammation and endothelial dysfunction[J]. Immun Inflamm Dis,2022,10(10):e697.

[31] Deng W,Qi D,Tang XM,et al. The WNK4/SPAK pathway stimulates alveolar fluid clearance by upregulation of epithelial sodium channel in mice with lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome[J]. Shock,2022,58(1):68－77.

[32] Lucas R,Hadizamani Y,Enkhbaatar P,et al. Dichotomous role of tumor necrosis factor in pulmonary barrier function and alveolar fluid clearance[J]. Front Physiol,2021,12:793251.

[33] Kourtzelis I,Hajishengallis G,Chavakis T. Phagocytosis of apoptotic cells in resolution of inflammation[J]. Front Immunol,2020,11:553.

（本文编辑：赵丽洁）