

- heart failure[J]. *Hypertens Res*, 2008, 31(4): 679-684.
- [10] Heffernan KS, Maron MS, Patvardhan EA, et al. Relation of pulse pressure to blood pressure response to exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(4): 600-603.
- [11] Ciampi Q, Betocchi S, Losi MA, et al. Abnormal blood-pressure response to exercise and oxygen consumption in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Nucl Cardiol*, 2007, 14(6): 869-875.
- [12] Sung J, Choi SH, Choi YH, et al. The relationship between arterial stiffness and increase in blood pressure during exercise in normotensive persons[J]. *J Hypertens*, 2012, 30(3): 587-591.
- [13] Ajayi EA, Balogun MO, Akintomide OA, et al. Blood pressure response to an exercise treadmill test, and echocardiographic left ventricular geometry in Nigerian normotensive diabetics[J]. *Cardiovasc J Afr*, 2010, 21(2): 93-96.
- [14] Kohli U, Hahn MK, English BA, et al. Genetic variation in the presynaptic norepinephrine transporter is associated with blood pressure responses to exercise in healthy humans[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2011, 21(4): 171-178.
- [15] Shim CY, Ha JW, Park S, et al. Exaggerated blood pressure response to exercise is associated with augmented rise of angiotensin II during exercise[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(4): 287-292.
- [16] Wille CK, Ainslie PN, Taylor CE, et al. Neuromechanical features of the cardiac baroreflex after exercise[J]. *Hypertension*, 2011, 57(5): 927-933.
- [17] 邢杨波, 郭航远, 杨芳芳, 等. 静息血压达标的高血压病患者运动血压与血管内皮功能相关性研究[J]. *心电图杂志*, 2010, 29(3): 204-209.
- [18] Jae SY, Fernhall B, Lee M, et al. Exaggerated blood pressure response to exercise is associated with inflammatory markers[J]. *J Cardiopulm Rehabil*, 2006, 26(3): 145-149.
- [19] Alioglu E, Ercan E, Tengiz I, et al. The influence of α -adrenin gene polymorphism on response of blood pressure to exercise in patients with hypertension[J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2010, 10(5): 400-404.
- [20] 邓俊, 周音频, 黄岚, 等. 高血压阳性家族史健康子代血管内皮功能和血清一氧化氮水平分析[J]. *重庆医学*, 2008, 37(11): 1209-1212.

(收稿日期: 2012-01-09 修回日期: 2012-03-06)

· 综 述 ·

活化蛋白 C 治疗急性肺损伤的作用机制研究现状

唐浩文¹, 李一飞^{1,2}, 穆曦燕¹综述, 李晓静³审校

(1. 四川大学华西临床医学院, 成都 610041; 2. 四川大学华西第二医院儿童心血管科, 成都 610041; 3. 成都市妇女儿童医学中心, 成都 610091)

关键词: 活化蛋白 C; 呼吸窘迫综合征, 成人; 肺损伤

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.21.043

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)21-2216-03

危重患者的急性肺损伤(ALI)一直是重症医学的关注热点, 患者肺部受到各种创伤后可发展 ALI/急性呼吸窘迫综合征(ARDS), 并且机械通气可能引起继发性的肺损伤, 导致发病率和病死率的升高。机体在受到内源性及外源性创伤后, 尤其是呼吸系统受到创伤后都可能会引起肺部的损伤, 重症者可危及生命。

近年来各种研究表明活化蛋白 C(APC)在抗炎, 调节凝血和纤溶系统, 抑制细胞凋亡, 以及调控炎症介质中都有着良好的应用前景^[1]。重组人 APC (recombined human APC, rhAPC)已经在全球范围内展开临床试验, 并且在重症脓毒症的治疗中取得了一定成果。目前, 一部分学者正致力于研究 APC 对于一些不同诱因引起的肺损伤的治疗机制和效果, 本文将对这一方面进行综述。

1 ALI/ARDS 概述

ALI/ARDS 是指由心源性以外的各种肺内致病因素所导致的急性进行性缺氧性呼吸衰竭, 后期多并发多器官功能障碍^[2]。ARDS 的病因各异, 在肺泡毛细血管水平由细胞和体液介导的急性炎症反应, 主要由炎症细胞的迁移与聚集和炎症介

质的释放共同导致通透性增高^[3]。肺泡巨噬细胞(Ams)也作为重要的效应细胞参与 ARDS 的发病, 激活的 AMS 释放白介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促使 PMNs 在肺趋化和聚集^[4]。目前对其的治疗主要是根据其病理生理改变和临床表现进行针对性多靶点和支持性治疗, 主要原则为: 积极治疗原发病; 改善通气和组织供氧; 多环节减轻肺和全身损伤, 包括糖皮质激素、非皮质醇类抗炎药物、氧自由基清除剂和抗氧化剂; 血管扩张剂; 肺表面活性物质替代疗法。

2 APC 与 ALI 治疗的研究现状

越来越多证据表明, 凝血系统激活伴随着纤溶系统衰减, 并且参与炎症反应进展, 最终可以在肺部造成 ARDS 和肺纤维化^[5]。在一个多中心研究中, 早期 ARDS 患者中发现 APC 水平降低, 纤溶酶原激活物抑制因子 1 (PAI-1)增加。rhAPC 是一个具有潜在重要价值的抗炎症特性天然抗凝剂。APC 已知对重症败血症患者起抑制凝血、炎症和促进纤维蛋白溶解作用^[6]。通过 rhAPC 治疗严重脓毒症全球评价研究, 被证实确实有效, 在人类和动物模型上反应机制的研究为治疗危重患者的重要指南。

2.1 APC 的生物学意义 APC 是一种抗血栓丝氨酸蛋白酶。它由维生素 K 依赖性血浆蛋白 C 通过凝血因子和凝血调节蛋白共同催化产生。APC 可以抑制凝血系统出现的异常,在凝血级联反应中,由组织因子(TF)启动凝血过程,血浆因子 VIIa 与组织因子结合,直接激活因子 X 和 IX。当凝血过程发展到因子 X 被激活的阶段,随后的反应过程两条途径就殊途同归,进入共同途径,即因子 X 被激活后,产生的因子 Xa 在 Ca^{2+} 存在下,于磷脂表面与因子 Va 结合形成 1:1 复合物,该复合物可激活凝血酶原,使之转变为凝血酶,凝血酶生成后,主要作用是催化纤维蛋白原向纤维蛋白转变,而导致血液凝固。这时,凝血酶与 TM 结合而形成的凝血酶-TM 复合物又可激活蛋白 C,使蛋白 C 转化成 APC,APC 在 Ca^{2+} 参与下灭活因子 Va 与 VIIa,亦能阻碍因子 Xa 与血小板上因子 Va 的结合,从而大大降低 Xa 的凝血活性^[7]。内皮细胞蛋白 C 受体(EPCR)对 APC 的活化具有增强作用。此外,APC 也通过抑制炎症细胞因子及阻断中性粒细胞的聚集参与调节炎症反应。

2.2 APC 治疗酸吸入造成的肺损伤 酸吸入肺部引起直接损害和继发性炎症反应。酸吸入性肺损伤对机体造成危害的途径为通过上调多种炎症细胞因子及中性粒细胞的聚集调控来实现。酸吸入性肺损伤可以引起多个炎症反应,包括中性粒细胞的浸润,炎症因子的产生和一氧化氮的生成。

APC 可改善酸吸入性肺损伤。由于酸吸入性肺损伤的直接损害和继发性炎症反应,涉及多种细胞因子及中性粒细胞的聚集,并且 APC 展现了抗血栓和抗炎的特性。Jian 等^[8]研究了早期酸吸入肺损伤大鼠 APC 的作用机制。通过盐酸灌注的方式来造成酸吸入性肺损伤模型,并利用支气管肺泡灌洗液(BALF)和肺组织标本的提取来完成这项研究。随后通过 BALF 中测定 TNF- α ,IL-6 和细胞因子引起的中性粒细胞聚集程度(CINC),同时测定肺组织湿/干质量(W/D)比值,以及肺组织周围血管的血小板和血纤维蛋白降解产物。盐酸灌注后,上述测量指标在 BALF 中明显增加,同时引起 W/D 比值的增高。通过 APC 的使用,降低了盐酸诱导的肺损伤所增加的生化指标。然而,盐酸灌注和 APC 治疗没有引起血小板计数和 FDP 的改变。APC 的使用可以保护机体降低酸吸入性肺损伤的危害,这一功效是由于 APC 的抗炎的特性,而不是其抗凝血作用。APC 在控制酸吸入性肺损伤中的机制可能是抑制中性粒细胞和炎症细胞因子的产生和积累^[8]。

在酸吸入性肺损伤的机体中,凝血系统没有在组织损伤的发生和发展过程中发挥作用。由于 TNF- α 和 IL-8 在酸吸入性肺损伤中起着重要作用,APC 可以降低相应细胞因子的表达,并抑制在细胞因子刺激下的中性粒细胞的移行来降低肺部所受到的损害^[9]。

2.3 APC 治疗呼吸机相关肺损伤 在过去的研究中,呼吸机已经成功应用于呼吸衰竭患者的生命支持,但它在给人们提供帮助的同时也有很多潜在风险和并发症。潮气量过高的呼吸支持可以导致肺泡-毛细血管的损伤,并且激活局部的系统炎症反应,对肺部造成的损伤被称为呼吸机相关肺损伤(VILI)。通过最近的科学研究发现,潮气量过高所引起的肺损伤与肺泡-毛细血管的蛋白渗出,BALF 中的巨噬细胞炎症蛋白-2(MIP-2)的水平异常,肺组织中 PAI-1 基因的表到增高和血浆中其浓度的上升有关。这些指标反映出潮气量过高可以引起局部和系统的凝血反应,并同时抑制机体的纤溶系统。肺泡-毛细血管的蛋白渗出反映了在受到潮气量过高的损伤下表面

活性物质的功能障碍及浆膜的完整性的缺失。并通过不同项目组实验结果分析,不同剂量 APC 的使用使 BALF 中的蛋白质的含量不尽相同^[10]。

由高潮气量通气所导致的系统性的凝血和纤溶异常通常表现为肺组织中 PAI-1 的 mRNA 表达加强和血浆中 PAI-1 浓度升高。通过静脉注入 APC 可以减少肺泡蛋白质的渗出,并同时降低血浆中 PAI-1 的水平。通过 BALF 的比较研究发现,MIP-2 也在发生了改变。但是 APC 的使用并没有使氧利用率和肺组织的变化得到改善。因此认为,APC 通过降低肺泡蛋白质的渗出和系统的凝血功能来改善高潮气量所引起的肺损伤^[11]。

2.4 APC 治疗高氧状态诱导的肺损伤 Looney 等^[12]研究发现,在高氧诱导的肺损伤模型中血浆中 APC 水平下降明显,但没有进行相应的 APC 治疗的实验研究。有证据表明,APC 通过多种机体调节机制来降低继发于高氧状态的急性肺损伤。Husari 等^[13]对暴露于高氧环境中的动物模型与 APC 的作用进行了研究,实验结果表明 APC 的使用,使肺组织 W/D 比值和白蛋白渗出得到了明显的改善,同时使细胞凋亡的水平明显降低。在组织学水平上,炎症反应和细胞水肿显著下降,同样改变的还有中性粒细胞的边集作用。可下调炎症介质因子的表达,包括肿瘤坏死因子 TNF- α ,IL-1 β 的,和由于高氧状态引起的 IL-6 反应。

以中性粒细胞为主的炎症细胞大量涌入可以促进氧化应激和细胞损伤,通过进一步活性氧的产生,导致肺损伤的恶化^[14]。中性粒细胞也与免疫效应导致的出血引起的或内毒素所致的肺损伤有关^[15]。与高氧组比较,APC 的使用直接减少了肺组织水含量,间接减弱了因损伤形成的肺水肿,使组织损伤和炎症细胞的浸润显著减少,尤其是中性粒细胞。在实验中发现,暴露于高氧的早期状态下的实验动物的中性粒细胞的含量与正常相比有了明显的升高。APC 对高氧导致肺损伤的保护作用可能为限制中性粒细胞趋化作用和进入肺实质。此外,也有人认为原因是,APC 可直接减少 TNF- α 和 IL-6 β 的表达。

2.5 APC 治疗败血症引起的肺损伤 肺是败血症损害的一个主要靶器官,直接造成的损伤多为肺水肿,呼吸功能障碍,在最坏的情况下,发展为呼吸窘迫综合征。细胞外基质是肺实质的重要组成部分和重要的保持肺顺应性的物质^[16]。因此,细胞外基质的降解在急性肺损伤病理生理学中有重要意义。各种肺损伤模型的研究证明 MMPs 的生物学功能;其中的 MMP-9 和 MMP-2 在急性肺损伤中增加,并且与炎症和组织损伤呈正相关^[17]。rhAPC 对败血症引起的肺损伤有关的保护可能为调节肺实质损害后的组织改建,如降低肺细胞外基质降解和肺泡水肿,调解炎症细胞释放细胞因子。Nick 等^[18]发现 rhAPC 可降低中性粒细胞在组织的聚集。RhAPC 脓毒症性肺损伤治疗的效果目前还没有进行广泛地研究。到现在为止,APC 的治疗效果仅在啮齿类动物模型和哺乳动物模型中进行了研究。

3 展 望

美国 FDA 已经于 2003 年批准将 rhAPC 应用于重症脓毒血症患者。rhAPC 正在对严重的败血症患者进行临床评价,目的是研究其针对微血管凝血的影响。rhAPC 对严重脓毒症的良好疗效被认为与其抑制脓毒症发病机制的能力有关,包括凝固,白细胞和血管内皮细胞之间的相互作用,诱导炎症的细胞因子的产生^[19-20]。然而,其中 rhAPC 很多确切机制尚未

完全阐明。最近已经有了很多重要的探索说明了其对于人类疾病治疗的意义远远不局限于抗血栓治疗和抗感染治疗。

目前由于 APC 因其独特的抗凝、促纤溶和抗炎作用, APC 对于肺损伤的研究正逐渐成为全球学者们关注的重点, 并已经进行了一系列的动物实验, 并取得了相关的成果, 证明其在治疗肺损伤中有一定的效果, 但尚不足以支持在临床上使用。相信在将来的一段时间内, APC 通过不断的动物实验和临床试验可以找到确切的治疗机制和相关治疗的理论支持。

参考文献:

- [1] Danese S, Vetrano S, Zhang L, et al. The protein C pathway in tissue inflammation and injury: pathogenic role and therapeutic implications [J]. *Blood*, 2010, 115 (6): 1121-1130.
- [2] Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review [J]. *Lancet*, 2007, 369(9572): 1553-1564.
- [3] Delong P, Murray JA, Cook CK. Mechanical ventilation in the management of acute respiratory distress syndrome [J]. *Semin Dial*, 2006, 19(6): 517-524.
- [4] Girard TD, Bernard GR. Mechanical ventilation in ARDS: a state-of-the-art review [J]. *Chest*, 2007, 131(3): 921-929.
- [5] Taylor FB, Kinasewitz G. Activated protein C in sepsis [J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2(5): 708-717.
- [6] Chambers RC. Procoagulant signalling mechanisms in lung inflammation and fibrosis: novel opportunities for pharmacological intervention? [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(Suppl 1): 367-378.
- [7] Toussaint S, Gerlach H, Toussaint S, et al. Activated protein C for sepsis [J]. *New Engl J Med*, 2009, 361(27): 2646-2652.
- [8] Jian MY, Koizumi T, Tsushima K, et al. Activated protein C attenuates acid-aspiration lung injury in rats [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2005, 18(4): 291-296.
- [9] Jian MY, Koizumi T, Kubo K. Effects of nitric oxide synthase inhibitor on acid aspiration-induced lung injury in rats [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2005, 18(1): 33-39.
- [10] Finigan JH, Boueiz A, Wilkinson E, et al. Activated protein C protects against ventilator-induced pulmonary cap-

illary leak [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009, 296(6): 1002-1011.

- [11] Jiang JS, Chou HC, Wang LF, et al. Effects of activated protein C on ventilator-induced lung injury in rats [J]. *Respiration*, 2010, 80(3): 246-253.
- [12] Looney MR, Esmon CT, Matthay MA. Role of coagulation pathways and treatment with activated protein C in hyperoxic lung injury [J]. *Thorax*, 2009, 64(2): 114-120.
- [13] Husari AW, Khayat A, Awdeh H, et al. Activated protein C attenuates acute lung injury and apoptosis in a hyperoxic animal model [J]. *Shock*, 2010, 33(5): 467-472.
- [14] Waerhaug K, Kuzkov VV, Kuklin VN, et al. Inhaled aerosolised recombinant human activated protein C ameliorates endotoxin-induced lung injury in anaesthetised sheep [J]. *Crit Care*, 2009, 13(2): R51.
- [15] Waerhaug K, Kirov MY, Kuzkov VV, et al. Recombinant human activated protein C ameliorates oleic acid-induced lung injury in awake sheep [J]. *Crit Care*, 2008, 12(6): R146.
- [16] Pirrone F, Mazzola SM, Pastore C, et al. Activated protein C protection from lung inflammation in endotoxin-induced injury [J]. *Exp Biol Med*, 2008, 233(11): 1462-1468.
- [17] Souza-Costa DC, Zerbini T, Palei AC, et al. L-arginine attenuates acute pulmonary embolism-induced increases in lung matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 [J]. *Chest*, 2005, 128(5): 3705-3710.
- [18] Nick JA, Coldren CD, Geraci MW, et al. Recombinant human activated protein C reduces human endotoxin-induced pulmonary inflammation via inhibition of neutrophil chemotaxis [J]. *Blood*, 2004, 104(13): 3878-3885.
- [19] Mackenzie A, Mackenzie A. Activated protein C for sepsis [J]. *New Engl J Med*, 2010, 362(12): 1150-1151.
- [20] Messaris E, Betrosian AP, Memos N, et al. Administration of human protein C improves survival in an experimental model of sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(1): 209-216.

(收稿日期: 2012-01-09 修回日期: 2012-03-06)

· 综 述 ·

微 RNA 调控少突胶质细胞分化及其在脱髓鞘疾病中的研究进展

陈婉燕¹, 李家逵^{1△}, 毛方圆¹ 综述, 姚忠祥² 审校

(第三军医大学: 1. 学员旅; 2. 基础部生理学教研室, 重庆 400038)

关键词: 微 RNA; 少突胶质细胞; 脱髓鞘疾病; 髓鞘再生

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2012. 21. 044

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)21-2218-04

少突胶质前体细胞(OPC)分化为成熟少突胶质细胞(OL)是中枢神经系统(CNS)神经元轴突髓鞘形成的关键环节。诸

多转录因子, 如性别决定区 Y 基因相关高可变区基因 10 (SOX10)、ZFP191 等促进因子和 Hes5、SOX6、PDGFR α 及