

Cancer Res, 2012, 72(5):1270-1279.

[22] Tamamura R, Nagatsuka H, Siar CH, et al. Differential expression of basement membrane collagen-IV alpha1 to alpha6 chains during oral carcinogenesis [J]. Virchows Arch, 2006, 449(3):358-366.

[23] Tamamura R, Nagatsuka H, Siar CH, et al. Comparative analysis of basal lamina type IV collagen alpha chains, matrix metalloproteinases-2 and-9 expressions in oral dysplasia and invasive carcinoma [J]. Acta Histochem, 2013, 115(2):113-119.

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.32.045

[24] Agarwal P, Ballabh R. Expression of type IV collagen in different histological grades of oral squamous cell carcinoma: an immunohistochemical study [J]. J Cancer Res Ther, 2013, 9(2):272-275.

[25] Liang X, Osman TA, Sapkota D, et al. Rapid adherence to collagen IV enriches for tumour initiating cells in oral cancer [J]. Eur J Cancer, 2014, 50(18):3262-3270.

(收稿日期:2015-07-12 修回日期:2015-09-10)

## LRIG 基因家族与肿瘤关系的研究进展\*

胡火军<sup>1</sup>综述,黄益玲<sup>2△</sup>审校

(1. 三峡大学第一临床医学院神经外科,湖北宜昌 443003; 2. 三峡大学医学院病理学系,湖北宜昌 443002)

[关键词] LRIG 基因; 肿瘤; EGFR 信号通路

[中图分类号] R739.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)32-4589-04

LRIG 基因是近年发现的一组新的基因家族,广泛存在于哺乳动物体内,该家族包括 3 个成员:LRIG1、LRIG2 和 LRIG3,编码的产物是一组结构类似的跨膜糖蛋白,由胞内段、跨膜段和胞外段 3 部分组成。研究发现,组成跨膜糖蛋白的胞内段、跨膜段与胞外段的 LRIG 家族之间相互包含有高度保守的氨基酸序列,提示 LRIG 家族蛋白之间具有某些相似的分子功能,但他们在信号肽及内在的氨基酸序列存在着显著的差异。LRIG 基因家族对维持组织细胞的结构及功能方面具有重要作用,并与多种肿瘤密切相关。3 种 LRIG 蛋白在肿瘤细胞中所起的作用不尽相同,且具有双重的调控作用,与细胞内环境有关<sup>[1]</sup>。本文就近年 LRIG 基因家族与肿瘤关系的研究进展进行综述。

### 1 LRIG1 基因

LRIG1 是当前 LRIG 家族中研究较为深入的抑癌基因,最早发现于对小鼠脑细胞的实验研究中,与鼠 LIG-1 及果蝇中 Kekk-1 基因同源。LRIG1 基因定位于人类染色体 3p14.3 位点,一个在人类许多肿瘤中常发生基因杂合性缺失的区域,包括一个完整的读码框架和 3' 端的非编码区,由 4 963 个核苷酸组成,其编码产物为细胞表面跨膜糖蛋白,由 1 093 个氨基酸组成,其结构分为胞内段、跨膜段和胞外段 3 部分。研究表明,LRIG1 蛋白在人类各种组织中均有不同程度的表达,在肾脏、心脏、睾丸、胃、脑及骨骼肌等组织内大量表达,而在脑组织尤其是胶质细胞中表达较高。表达最高者为脑部,最低者为脾脏,二者水平相差 240 倍。

**1.1 LRIG1 基因在肿瘤组织中的表达** 众多研究显示 LRIG1 在人类肿瘤组织中的表达水平各不相同。大部分肿瘤中 LRIG1 的表达水平低于正常组织,而某些肿瘤组织中 LRIG1 表达较正常组织高。LRIG1 蛋白在肺癌细胞系、前列腺细胞系、结肠癌细胞系、皮肤鳞癌组织等多种肿瘤组织中的表达水平较正常组织下降<sup>[2]</sup>。但也有报道在部分肿瘤组织中存在 LRIG1 表达上调的情况,Tanenura 等<sup>[3]</sup>在前列腺癌的研究中检测到癌组织中的 LRIG1 表达水平高于正常组织。刘红

潮等<sup>[4]</sup>将构建的针对 LRIG1 基因的干扰片段及非特异性的对照片段,分别转染入 GL15 细胞系,观察到转染后的细胞中 LRIG1 基因表达明显下调,且细胞增殖率明显高于对照组,这表明抑制 LRIG1 的表达能促进胶质瘤细胞的增殖。还有研究显示,LRIG1 在脑膜瘤、垂体腺瘤 HP75 细胞系等肿瘤组织中均存在不同程度表达,其表达水平低于正常垂体组织或脑组织<sup>[5-6]</sup>。上述研究表明 LRIG1 对脑肿瘤的发生、发展起到了抑制作用,很可能是一种抑癌基因。在对其他系统的肿瘤如膀胱癌细胞<sup>[7]</sup>、乳腺癌细胞<sup>[8]</sup>的研究也同样证实了 LRIG1 能通过抑制肿瘤细胞的增殖,来发挥抑癌基因的抗癌作用。

**1.2 LRIG1 基因与肿瘤的预后** 有资料显示,LRIG1 的表达水平可能与部分肿瘤的预后存在一定的关系。在对皮肤鳞癌的研究发现,LRIG1 的表达水平与鳞癌的恶性程度呈负相关,同时 LRIG1 表达水平低的鳞癌患者其预后较差。Wu 等<sup>[9]</sup>检测食管癌细胞中 LRIG1 和表皮生长因子受体(EGFR)的表达,发现其表达水平与患者生存率和细胞化疗敏感性存在一定的相关性。Krig 等<sup>[10]</sup>发现在 ER $\alpha$  表达阳性的乳腺癌患者中,LRIG1 的表达与肿瘤的无复发生存率密切相关。Lindstrom 等<sup>[11]</sup>研究认为 LRIG1 可以作为评价早期宫颈癌患者预后的独立指标。在对脑胶质瘤的研究中也发现,LRIG1 表达水平与肿瘤患者预后相关,LRIG1 蛋白表达越高,患者预后相对较差,提示 LRIG1 的表达水平可作为脑胶质瘤预后预测的一个指标。

**1.3 LRIG1 基因的作用机制** 既往研究已证实,EGFR 及其配体构成的信号系统异常在肿瘤细胞的发生、发展中起着关键作用。LRIG1 基因的结构与果蝇表面糖蛋白 Kekk-1 结构高度相似,因此,现阶段对 LRIG1 在肿瘤中作用机制的研究主要建立在对与其同源的 Kekk-1 基础上,主要探讨 LRIG1 与 EGFR 之间的相互作用。Goldoni 等<sup>[12]</sup>的研究结果显示 LRIG1 能直接作用于胞膜上的 EGFR,形成 EGFR 负反馈环而发挥作用。刘红潮等<sup>[4]</sup>利用带有针对 LRIG1 基因的干扰片段及非特异性对照片段分别转染 GL15 细胞系,结果显示

\* 基金项目:湖北省自然科学基金项目(2014CFB682);三峡大学肿瘤微环境与免疫治疗重点实验室开放课题(2015KZL11)。 作者简介:胡火军(1972-),副主任医师,博士,主要从事脑肿瘤的临床诊治及基础研究。 △ 通讯作者,E-mail:lotusyj@126.com。

LRIG1 通过影响 EGFR 信号通路对肿瘤细胞的生物学行为进行负性调控,起到抑制肿瘤细胞增殖的作用。Gur 等<sup>[13]</sup>的实验研究进一步阐明了 LRIG1 通过与 EGFR 相互作用来抑制肿瘤细胞生长的机制:LRIG1 作为内源性的受体酪氨酸激酶 ErbB 家族的抑制剂,可以与 ErbB 受体发生相结合,一方面可通过其胞外的 LRR 域与 EGFR 的胞外部分直接结合,阻碍 EGFR 信号通路的传导;另一方面 LRIG1 能上调局部 C-Cbl 的表达,C-Cbl 的上调能加速 EGFR 的降解,负性调控 EGFR 活性,从而影响信号转导。近来有报道报道乳腺癌中 LRIG1 与 ErbB2 基因的表达存在相关性<sup>[14]</sup>,提示 LRIG1 除与 EGFR 形成负反馈环外,还与 ErbB 家族成员 ErbB2 存在相互作用。还有报道显示 LRIG1 还与 Met 受体、Ret 受体酪氨酸激酶等之间存在着相互作用<sup>[15-16]</sup>。因此,对于大多数肿瘤尤其是脑胶质瘤而言,LRIG1 是一种抑癌基因,其过负性调控 EGFR 的活性,诱导肿瘤细胞的凋亡而起到抗癌作用<sup>[17]</sup>。

## 2 LRIG2 基因

2004 年 Holmulnd 等利用 DNA 探针和实时 RT-PCR 技术从人脑 cDNA 文库中筛选出一段与 LRIG1 同源的 cDNA,并命名为 LRIG2。LRIG2 基因定位于人染色体 1p13,由 19 个外显子组成,全长约 50 kb,该区域也是多种肿瘤基因缺失的好发部位。研究发现 LRIG2 1 号染色体短臂与 19 号染色体长臂的同时缺失是人类少突胶质细胞瘤常见的染色体异常,因此可以初步推断 LRIG2 可能与少突胶质细胞瘤的发生有着密切联系。LRIG2 基因编码的产物也是一种跨膜糖蛋白,含有 1 065 个氨基酸,其氨基酸序列的 47% 与 LRIG1 相同,也是由胞外段、跨膜段和胞内段 3 个部分组成。

**2.1 LRIG2 基因在肿瘤组织中的表达** 研究资料显示,LRIG2 蛋白在脑、胃、肺、皮肤、膀胱前列腺等组织内均有表达,膀胱组织内表达量最低,皮肤中表达量最高,二者相差约 4 000 倍。柴立民等<sup>[18]</sup>对小鼠 LRIG2 基因进行分析,发现 LRIG2 在胸腺、脾脏等免疫器官中呈现强表达,在心脏和肺脏中的表达呈散在性,在肾脏的肾小球部位表达较多,小肠中未发现 LRIG2 的表达,推测其可能在肿瘤免疫应答进程中发挥重要的效能。肖群根等<sup>[19]</sup>将 LRIG2 基因经慢病毒法分别转染胶质瘤细胞系 U251 细胞,结果发现 LRIG2 能促进 U251 细胞的增殖,诱导细胞 G<sub>2</sub>/M 期阻滞,增殖指数增加,抑制胶质瘤细胞凋亡。Wang 等<sup>[20]</sup>在体外使用 RNA 干扰技术,下调 LRIG2 表达水平,可以导致胶质瘤细胞 GL15 生长受到抑制,促进细胞的侵袭能力和黏附能力。这些研究结果表明 LRIG2 蛋白的作用不同于 LRIG1,LRIG2 在转录水平的高表达,可以抑制细胞的凋亡,促进胶质瘤细胞增殖和肿瘤的恶变,并与肿瘤的侵袭性密切相关。

LRIG2 蛋白的表达水平与有些肿瘤患者的生存率也存在一定相关性,但与 LRIG1 的表现截然不同。Hedman 等<sup>[21]</sup>对早期宫颈癌鳞状细胞癌的研究显示,LRIG2 的高表达常提示患者的生存率较差,对于同时存在 LRIG2 高表达和 LRIG1 低表达的患者,其 10 年生存率仅为 26%。因此,将 LRIG2 和 LRIG1 蛋白的表达水平相结合进行分析可以更加有效地预测宫颈癌的预后。Holmlund 等<sup>[22]</sup>分析 LRIG2 蛋白在 63 例少突胶质细胞瘤中的表达,发现胞质内 LRIG2 的表达水平与少突胶质细胞瘤患者的生存率具有相关性,LRIG2 的表达率越高,预示着患者生存率越低,LRIG2 可作为患者预后的一个独立的预测指标。

**2.2 LRIG2 基因的作用机制** LRIG2 和 LRIG1 功能的差异与二者对 EGFR 作用机制不同有关,其主要原因可能是由胞

内段氨基酸序列的不同所致。王宝峰等<sup>[23]</sup>在对 GL15 细胞系的实验中观察到,RNA 干扰 LRIG2 表达后,不仅将 GL15 细胞阻滞在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期,减缓细胞增殖,而且还增加了细胞自发凋亡率,可能与下调 LRIG2 后促进 EGFR 降解和抑制 EGFR 磷酸化有关。有研究在胶质瘤的研究中发现,LRIG2 与 EGFR 结合后导致受体的激活,继而促进细胞的增殖和抑制凋亡。Wang 等<sup>[20]</sup>在对人胶质瘤细胞 GL15 的研究中发现,当 LRIG2 的表达下调时,EGFR 会因为 EGFR 降解增多和磷酸化降低而出现表达下降,表现为 GL15 细胞的增殖活性升高,细胞凋亡下降,表明 LRIG2 很可能是一种促肿瘤基因。目前 LRIG2 的研究尚不多,可能存在未被发现的除 EGFR 外 LRIG2 可调控的酪氨酸激酶受体,LRIG2 通过激活这类受体而发挥其生物学效应,具体机制有待于进一步研究。

## 3 LRIG3 基因

LRIG3 基因编码的也是一条单链跨膜糖蛋白,由胞外段、跨膜段和胞内段 3 部分组成,与 LRIG1 及 LRIG2 蛋白相比,氨基酸序列的同源性分别为 46.8% 和 54.0%。LRIG3 的 mRNA 由 4 074 个碱基组成,染色体定位于 12q13.2,该位点与脑胶质母细胞瘤的亚型分型有关,提示该基因可能与脑胶质瘤密切相关。

**3.1 LRIG3 基因在肿瘤组织中的表达** LRIG3 在人体绝大多数组织中均有表达,最高者为胃,最低者为睾丸。在多种肿瘤中 LRIG3 mRNA 和蛋白水平均有下调,与肿瘤发生、发展关系密切。袁晓奕等<sup>[25]</sup>对膀胱尿路上皮癌的研究发现,LRIG3 蛋白及 mRNA 在膀胱癌中的阳性表达率明显低于正常膀胱组织,其表达水平与膀胱癌细胞的分化程度及临床分期有显著性关系,分化程度越高、临床分期越早,LRIG3 蛋白的阳性表达率也越高,表明 LRIG3 基因在膀胱癌的发生发展中可能具有抑癌基因的作用。郭历琛等<sup>[26]</sup>的研究发现 LRIG3 蛋白在宫颈癌组织中的表达水平较正常宫颈组织降低,并与 EGFR 的表达呈负相关;同时发现 LRIG3 与宫颈癌的分级,浸润和转移密切相关,表明 LRIG3 可作为宫颈癌早期诊断及预后评估的一项新指标。杨洪宽等<sup>[27]</sup>将过表达的 LRIG3 质粒经慢病毒法感染胶质瘤细胞系 U251 和 U87 后发现,与对照组相比,实验组 U251 和 U87 细胞的侵袭能力明显降低,细胞凋亡率增高,表明 LRIG3 基因过表达可以通过阻滞细胞周期来降低胶质瘤细胞的侵袭能力,防止肿瘤的扩散和转移,促进细胞凋亡。另一项在对星形细胞瘤的研究也发现,LRIG3 表达越高,肿瘤细胞增殖指数及肿瘤分级越低,患者的生存率也越高,可以作为一个独立的预后因素。因此,LRIG3 作为一种新的抑癌基因,可能是基因治疗胶质母细胞瘤重要的靶基因<sup>[28]</sup>。

**3.2 LRIG3 基因的作用机制** 由于 LRIG3 与 LRIG1 蛋白之间具有高度同源性,推测 LRIG3 也可能是通过 ErbB 受体酪氨酸激酶介导调控生长因子信号传导系统来发挥作用。研究发现,LRIG3 蛋白的表达水平与胶质瘤的恶性程度和 EGFR 的表达水平呈负相关,认为在胶质瘤中,二者是相互抑制的,其机制可能是 LRIG3 基因通过下调 EGFR 受体介导的信号发挥作用。尤超等<sup>[29]</sup>发现 LRIG3 蛋白在食管鳞状细胞癌中的阳性表达率低于食管正常组织,而 EGFR 蛋白在癌细胞中的阳性表达率高于食管正常组织,LRIG3 和 EGFR 蛋白在食管鳞状细胞癌组织中的表达呈负关联,提示 LRIG3 在鳞状细胞癌中表达的下调可能导致 EGFR 活化,从而促进食管鳞状细胞癌的发生、发展。杨洪宽等<sup>[27]</sup>通过慢病毒感染胶质瘤细胞系,使其过度表达 LRIG3 基因,研究结果表明 LRIG3 基因表达的上调能阻断或抑制 MAPK/ERK 和 PI3K/Akt 通路中 ERK 和

Akt 的磷酸化表达,从而降低细胞的增殖,迁移和侵袭性,促进胶质瘤细胞的凋亡。因此,LRIG3 可以作为一个新的肿瘤抑制物,有望成为某些肿瘤分子治疗的靶点。

#### 4 展 望

以 EGFR 为分子靶点的肿瘤信号传导干预治疗是目前研究的热点。作为一类新的可以有效调控 EGFR 信号通路的重要因子,不同的 LRIG 家族成员在肿瘤细胞中具有不同的功能。LRIG1、LRIG3 表达上调能负性调节生长因子信号,可能是新的肿瘤抑制因子;与之相反,LRIG2 表达上调则促进某些肿瘤如脑胶质细胞的增殖、侵袭及转移。总之,随着对 LRIG 家族成员与肿瘤关系的进一步研究,LRIG 基因将有望成为肿瘤诊断、预后评估的新指标和临床治疗的新靶点。

#### 参考文献

- [1] Eisenstat DD, Gibson SB. RIGging functional outcomes in glioma cells: new insights into LRIG proteins in malignant gliomas[J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(11): 1024-1026.
- [2] Nilsson J, Starefeidt A, Henriksson R, et al. LRIG1 protein in human cells and tissues[J]. *Cell Tissue Res*, 2003, 312(1): 65-71.
- [3] Tanemura A, Nagasawa T, Inui S, et al. LRIG-1 provides a novel prognostic predictor in squamous cell carcinoma of the skin: immunohistochemical analysis for 38 cases[J]. *Dermatol Surg*, 2005, 31(4): 423-430.
- [4] 刘红潮, 谢蕊繁, 蔡明俊, 等. LRIG1 基因抑制胶质瘤细胞生长的机制[J]. *中华实验外科杂志*, 2009, 26(5): 615-617.
- [5] 曾令成, 欧一博, 雷霆, 等. LRIG1 在脑膜瘤中的表达及其生物学行为的关系[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2007, 12(10): 601-604.
- [6] 韩林, 郭东生, 舒凯, 等. LRIG 基因家族在垂体腺瘤 HP75 细胞系中的表达下调[J]. *中华实验外科杂志*, 2009, 26(6): 761-763.
- [7] 叶章群, 严泽军, 杨为民, 等. LRIG1 基因对膀胱癌细胞侵袭力的影响[J]. *中华外科杂志*, 2007, 45(4): 258-261.
- [8] Miller JK, Shattuck DL, Ingalla EQ, et al. Suppression of the negative regulator LRIG1 contributes to ErbB2 overexpression in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(20): 8286-8294.
- [9] Wu X, Hedman H, Bergqvist M, et al. Expression of EGFR and LRIG proteins in oesophageal carcinoma with emphasis on patient survival and cellular chemosensitivity[J]. *Acta Oncol*, 2012, 51(1): 69-76.
- [10] Krig SR, Frietze S, Simion C, et al. Lrig1 is an estrogen-regulated growth suppressor and correlates with longer relapse-free survival in ERa-positive breast cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(10): 1406-1417.
- [11] Lindstrom AK, Ekman K, Stendahl U, et al. LRIG1 and squamous epithelial uterine cervical cancer: correlation to prognosis, other tumour markers, sex steroid hormones, and smoking[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18(2): 312-317.
- [12] Goldoni S, Iozzo RA, Kay P, et al. A soluble ectodomain of LRIG1 inhibits cancer cell growth by attenuating basal and ligand-dependent EGFR activity[J]. *Oncogene*, 2007, 26(3): 368-381.
- [13] Gur G, Rubin C, Katz M, et al. LRIG1 restricts growth factor signaling by enhancing receptor ubiquitylation and degradation[J]. *EMBO J*, 2004, 23(16): 3270-3281.
- [14] Miller JK, Shattuck DL, Ingalla EQ, et al. Suppression of the negative regulator LRIG1 contributes to ErbB2 overexpression in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(20): 8286-8294.
- [15] Ledda F, Bieraugel O, Fard SS, et al. Lrig1 is an endogenous inhibitor of ret receptor tyrosine kinase activation, downstream signaling, and biological responses to GDNF[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(1): 39-49.
- [16] Bai L, McEachern D, Yang CY, et al. LRIG1 modulates cancer cell sensitivity to smac mimetics by regulating TNF- $\alpha$  expression and receptor tyrosine kinase signaling[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(5): 1229-1238.
- [17] Ye F, Gao Q, Xu T, et al. Upregulation of LRIG1 suppresses malignant glioma cell growth by attenuating EGFR activity[J]. *J Neurooncol*, 2009, 94(2): 183-194.
- [18] 柴立民, 张园, 车永哲, 等. 小鼠富亮氨酸重复结构蛋白 LRIG2 基因蛋白结构及组织定位分析[J]. *现代生物医学进展*, 2011, 11(6): 2014-2017.
- [19] 肖群根, 谢蕊繁, 陈娟, 等. LRIG2 基因全长及胞外段对胶质瘤细胞系 U251 细胞增殖和凋亡的影响[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2013, 18(1): 30-33.
- [20] Wang B, Han L, Chen R, et al. Downregulation of LRIG2 expression by RNA interference inhibits glioblastoma cell (GL15) growth, causes cell cycle redistribution, increases cell apoptosis and enhances cell adhesion and invasion in vitro[J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(11): 1018-1023.
- [21] Hedman H, Lindstrom AK, Tot T, et al. LRIG2 in contrast to LRIG1 predicts poor survival in early-stage squamous cell carcinoma of the uterine cervix[J]. *Acta Oncol*, 2010, 49(6): 812-815.
- [22] Holmlund C, Haapasalo H, Yi W, et al. Cytoplasmic LRIG2 expression is associated with poor oligodendroglioma patient survival[J]. *Neuropathology*, 2009, 29(3): 242-247.
- [23] 王宝峰, 蔡明俊, 陈如东, 等. LRIG2 基因短发夹 RNA 表达载体的构建、鉴定和稳定株的筛选[J]. *华中科技大学学报: 医学版*, 2009, 38(3): 351-354.
- [24] David D, Eisenstat, Spencer B, Gibson, RIGging functional outcomes in glioma cells[J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(11): 1024-1026.
- [25] 袁晓奕, 杨为民, 包世新, 等. 膀胱尿路上皮癌中 LRIG3 基因的表达及其临床意义[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2009, 24(1): 38-40.
- [26] 郭历琛, 赵先兰, 史惠荣, 等. LRIG3 基因在宫颈癌组织中的表达及其病理学意义[J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(25): 4226-4229.
- [27] 杨洪宽, 毛峰, 万锋, 等. LRIG3 基因对脑胶质瘤细胞系 U87 和 U251 的细胞周期、侵袭性和凋亡的影响[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2011, 16(4): 220-223.
- [28] Cai M, Han L, Chen R, et al. Inhibition of LRIG3 gene expression via RNA interference modulates the prolifera-

tion, cell cycle, cell apoptosis, adhesion and invasion of glioblastoma cell (GL15) [J]. *Cancer Lett*, 2009, 278(1): 104-112.

EGFR 蛋白的表达[J]. *郑州大学学报: 医学版*, 2012, 47(2): 147-150.

[29] 尤超, 温洪涛, 关冰. 食管鳞状细胞癌组织中 LRIG3 和

(收稿日期: 2015-07-08 修回日期: 2015-08-11)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.32.046

## ARDS 诊断标准和通气策略的进展

李刚莲<sup>1</sup>综述, 简华刚<sup>2</sup>审校

(1. 重庆市巫溪县人民医院急救部 405800; 2. 重庆医科大学附属第二医院急救部 400010)

[关键词] ARDS; 诊断标准; 通气策略

[中图分类号] R44

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)32-4592-03

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是发生于严重感染、休克、创伤及烧伤等疾病过程中, 由于肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤引起弥漫性肺间质及肺泡水肿, 以进行性低氧血症、呼吸窘迫为特征的临床综合征。X 线胸片呈现斑片状阴影; 肺容积减少、肺顺应性降低和严重的通气/血流比例失调为其病理生理特征。病死率高达 40%<sup>[1]</sup>。本文将描述 ARDS 诊断标准和通气治疗策略方面的进展。

### 1 历史发展与诊断标准

1967 年 Ashbaugh 首先描述并提出 ARDS, 4 年后“成人呼吸窘迫综合征”被推广采用。

1988 年 Murray 肺损伤评分标准是对 ARDS 做量化诊断<sup>[2]</sup>, 是 ARDS 诊断标准的扩展, 强调了肺损伤从轻至重的连续发展过程。该诊断标准需满足 3 个条件: (1) 急性起病; (2) 致病因素明确; (3) 达到一定程度的肺损伤 (轻、中、重度损伤)。其中肺损伤程度由氧合指数 ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )、呼气末正压 (positive end-expiratory pressure, PEEP) 水平、X 线胸片中受累象限数及肺顺应性变化评分决定。评分大于 2.5 分为重度肺损伤, 即 ARDS; 0.1~2.5 分为轻中度肺损伤。Murray 肺损伤评分标准有利于科研, 研究<sup>[3-4]</sup>都以肺损伤标准作为入组标准, 但其应用过于繁琐, 难以在临床上推广。

1994 年欧美危重病及呼吸病专家召开 ARDS 联席会议 (CESAR)<sup>[5]</sup>, 提出 ARDS 现代概念和认识。(1) 急性而非成人: 将 ARDS 中的“A”由成人 (adult) 改为急性 (acute), 称为急性呼吸窘迫综合征。(2) 急性肺损伤与 ARDS 是连续的病理生理过程: 急性肺损伤是感染、创伤后出现的以肺部炎症和通透性增加为主要表现的临床综合征, 强调包括从轻到重的较宽广的连续病理生理过程, ARDS 是其最严重的阶段。(3) ARDS 是多器官功能障碍综合征 (MODS) 的肺部表现, 是全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 导致的 MODS 的一个组成部分。(4) 推荐的诊断标准需满足: ① 急性起病; ②  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  mm Hg (不管 PEEP 水平); ③ 正位 X 线胸片显示双肺均有斑片状阴影; ④ 肺动脉嵌顿压  $\leq 18$  mm Hg, 或无左心高压的证据。如  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  mm Hg 且满足上述其他标准则诊断为急性肺损伤 (ALI), 反映了 ARDS 是 ALI 的严重阶段, 二者是连续的病理生理过程。该诊断标准与以往标准的主要区别是: (1) PEEP 的氧合改善效应具有时间依赖性, 且 PEEP 水平的提高与氧合改善并非正相关, 诊断时不再考虑 PEEP 水平。(2) 未把机械通气作为诊断 ARDS 的条件。(3) 将肺动脉嵌顿压小于或等于 18 mm Hg,

或无左心高压的证据列入诊断条例, 有利于排除心源性肺水肿。(4) 可以较准确地评价肺损伤程度。(5) 反映了 ARDS 和 ALI 是连续的病理生理过程, 有利于早期诊断和治疗。

2005 年推出 Delphi 标准<sup>[6]</sup>, 较之前有一定的进步。但其针对  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  mm Hg 的患者, 不利于发现 ARDS<sup>[7]</sup>。

2012 年提出的 ARDS 柏林标准<sup>[8]</sup>再次推陈出新, 取代了以往的 ARDS 诊断标准, 其主要的改变是取消了 ALI 的概念, 并且取消了肺动脉嵌顿压的标准, 同时加入了最小的呼吸机设定条件。ARDS 柏林定义需满足以下条件: (1) 呼吸症状必须在已知的临床损害 1 周内出现新的症状。(2) X 线或 CT 扫描示双肺致密影, 并且用胸腔积液、肺叶/肺塌陷或结节不能完全解释。(3) 患者的呼吸衰竭无法用心力衰竭或体液超负荷完全解释。对于不存在危险因素的患者, 需要排除静水压相关性肺水肿。(4) 必须存在中到重度氧合下降, 定义为  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 。低氧的程度决定了 ARDS 的严重程度。

柏林标准是对之前各个标准的修订与延伸, 相对较为全面。新标准发布以来, 多项临床研究评估了其在 ARDS 诊断和预后预测价值方面的临床应用<sup>[9]</sup>。研究认为, ARDS 柏林定义中 ARDS 严重程度分级标准与血管外肺水、肺通透性指数明显相关<sup>[10]</sup>, 对预后有一定的预测价值。研究还发现, 柏林定义的严重程度分级与弥漫性肺泡损伤病理改变明显相关<sup>[11-12]</sup>。同时, 柏林定义推荐高分辨率 CT 检查指导 ARDS 的诊断和治疗<sup>[12]</sup>。但是, 新标准也存在一定局限性<sup>[13-19]</sup>, 主要表现在以下几个方面: 首先, ARDS 柏林定义缺乏对合并肺血管病病变患者诊断和严重程度分级的内容。Boissier 等<sup>[13]</sup>研究认为, 肺血管功能障碍是 ARDS 患者预后不良的独立危险因素。Gordo-vidal 等<sup>[20]</sup>研究提示, ARDS 患者机械通气意味着跨肺动脉压和肺泡压增加, 导致肺循环的改变和右心室负荷过重。Marini<sup>[21]</sup>在一项中到重度 ARDS 前瞻性研究中发现, 合并有肺源性心脏病的 ARDS 患者 28 d 病死率显著升高 ( $P < 0.01$ )。其次, ARDS 柏林定义以实际  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  作为核心标准也存在一定缺陷, 实际  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  往往受多种因素的影响, 如吸氧浓度、潮气量、PEEP、呼吸频率等呼吸机参数及患者体位。ARDS 柏林定义诊断和分级标准没有规定在特殊时段和标准呼吸机条件下对患者  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  进行再评价, 而不同时间段的  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  对 ARDS 严重程度有很大不同, 对 ARDS 发生率和病死率的统计也有很大影响。这些研究表明, 在 ARDS 诊断标准中应对合并有肺血管功能障碍的患者及合并有肺源性心脏病的 ARDS 患者病情严重程度进行分级, 同时也应将标准条件下的  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  纳入诊断标准, 以进一步评价特殊通