

# 脓毒症肺损伤的机制及治疗展望

付绪哲, 王煜

中国医科大学附属盛京医院急诊科, 辽宁 沈阳 110004



王煜教授, 主任医师, 医学博士, 硕士生导师, 中国医科大学附属盛京医院急诊科副主任。中华医学会急诊分会感染学组委员, 中国医师协会急诊分会第三届委员会委员, 中国急诊女医师协会第一届委员会理事, 辽宁省细胞生物学学会老年综合征全科医学专业委员会副主委, 辽宁省急诊分会委员, 辽宁省医学会医疗鉴定专家, 中国医学教育题库(住院医师规范化培训题库)急诊科评审委员会委员。承担辽宁省科学技术计划项目4项, 沈阳市科技计划项目2项, 承担中华医学会医学教育研究课题3项。在国内外核心期刊以第一作者或通信作者发表学术论文30余篇, 其中SCI论文12篇, 参编高等教育“十一五”国家级规划教材2部。曾获美国胸科学会危重症协会奖学金, 辽宁省自然科学学术成果二等奖, 辽宁省科技进步二等奖。

**摘要:** 脓毒症是ICU死亡的主要原因,其可以引起多器官功能障碍,其中肺是最容易受累的靶器官。脓毒症早期会出现炎症因子风暴,炎症、内皮系统和氧化应激反应加重肺损伤,导致急性肺损伤(ALI)/急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。许多免疫细胞和非免疫细胞参与脓毒症肺损伤的发生和发展。但目前脓毒症相关肺损伤的发病机制仍未完全阐明。本文从ALI的病理学、肺直接损伤和间接损伤、先天免疫系统的补体损伤、脓毒症肺损伤相关细胞的变化、细胞焦亡及治疗潜在策略等方面阐述脓毒症肺损伤的发病机制和治疗展望。

**关键词:** 脓毒症; 急性肺损伤; 急性呼吸窘迫综合征; 先天免疫系统的补体损伤; 肺上皮细胞; 肺泡巨噬细胞; 固有淋巴细胞; 细胞焦亡

中图分类号: R631 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2023)10-1445-04

## The mechanism and treatment outlook of lung injury in sepsis

FU Xuzhe, WANG Yu

Department of Emergency Medicine, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China

Corresponding author: WANG Yu, E-mail: angy8@sj-hospital.org

**Abstract:** Sepsis is the leading cause of ICU mortality, and can cause multi-organ dysfunction, of which the lung is the most vulnerable target organ. A storm of inflammatory factors occurs in early sepsis, and the inflammation, endothelial system and oxidative stress aggravate lung injury, leading to acute lung injury (ALI)/ acute respiratory distress syndrome (ARDS). Many immune and non-immune cells are involved in the onset and progression of septic lung injury. Due to the complexity of the mechanisms, there is a lack of systematic understanding of the mechanisms of septic lung injury. This article expounds the pathogenesis and treatment outlook of septic lung injury from the aspects of pathology, direct lung injury and indirect lung injury, complement damage of the innate immune system, changes of cells related to septic lung injury, pyroptosis and potential treatment strategies.

**Keywords:** Sepsis; Acute lung injury; Acute respiratory distress syndrome; Complement damage of the innate immune system; Pulmonary epithelial cells; Alveolar macrophage; Innate lymphoid cells; Pyroptosis

**Fund program:** Liaoning Livelihood Science and Technology Plan Joint Planning Project(2021JH2/10300107)

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.10.001

基金项目: 辽宁民生科技计划联合规划项目(2021JH2/10300107)

通信作者: 王煜, E-mail: wangy8@sj-hospital.org

出版日期: 2023-10-20

脓毒症是宿主对感染的反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍,是临床常见危重症之一,常伴有多器官功能衰竭(multiple organs failure, MOF),其中肺是最容易受累的靶器官。患者在脓毒症发病期间会导致肺部炎症持续存在,如果病情无法控制,最终导致急性肺损伤(acute lung injury, ALI)/急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)。流行病学研究显示,大约 50% 的脓毒症患者会出现 ALI/ARDS。在美国,每年因脓毒症引起 ALI/ARDS 的病例超过 200 000 例,而且在 ALI/ARDS 生存率逐年升高的前提下,脓毒症导致 ALI/ARDS 的生存率却无变化<sup>[1]</sup>,这提示 ALI/ARDS 可能是脓毒症患者死亡的重要原因。在细胞与分子水平上,脓毒症导致 ALI/ARDS 的机制复杂,涉及炎症反应失衡、细胞死亡、内皮屏障破坏、微血栓形成、免疫功能紊乱及线粒体功能障碍等。然而,脓毒症导致 ALI/ARDS 确切的分子机制尚不完全清楚<sup>[2]</sup>。尽管开展了大量探索脓毒症所致肺损伤的发病机制和治疗方法的研究工作,但目前仍缺乏有效的治疗手段。因此,迫切需要阐明脓毒症导致 ALI/ARDS 明确的致病机制,以期为脓毒症的治疗提供新思路。

## 1 ALI 的病理学

ALI/ARDS 的病理过程可分为 3 个阶段:渗出期、增生期和纤维化期,三个阶段常重叠存在。首先,ALI 早期是急性渗出期,呼吸功能障碍发生迅速。呼吸急促、心动过速和呼吸性碱中毒早于影像学检查发现弥漫性双侧浸润。急性发病可能与弥漫性肺泡损伤和上皮-内皮屏障破坏有关。大量的富含蛋白质的水肿液和血细胞透过上皮-内皮屏障,渗透到间质和肺泡腔中。肺泡组织损伤导致中性粒细胞迁移,中性粒细胞到达感染部位后与肺泡巨噬细胞(alveolar macrophage, AM)分泌多种细胞因子,加剧炎症反应。随后肺泡 II 型细胞的损伤,导致肺泡表面活性物质失活,引起肺不张和肺顺应性降低。肺上皮离子通道功能的丧失导致水肿液返回到间质所必需的渗透力受到影响,最终导致肺与外界气体交换障碍。此外,微血管的闭塞、血栓的形成、血管舒缩张力改变导致肺血管阻力增加,引起肺动脉高压。同时肺泡上皮和内皮损伤会出现通气-灌注不匹配和难治性缺氧的恶化<sup>[3]</sup>。

增生期:随着病情的发展,渗出期逐渐过渡到增生期(5~7 d)。上皮层的再生帮助肺部清除水肿液体,巨噬细胞清除剩余的肺泡内碎片。随着修复的继

续,血管舒缩张力的恢复会减少肺内分流,肺动脉高压逐渐下降,肺顺应性逐渐恢复。增生期也可能进展到纤维化期,这与肺组织的弥漫性纤维化有关,这是由于肺泡胶原蛋白清除失败及囊性变化引起<sup>[4]</sup>。在晚期消退期或纤维化期,可见致密的胶原纤维化和肺泡壁透明质化。

## 2 脓毒症肺损伤的机制

2.1 脓毒症直接与间接肺损伤 引起脓毒症肺损伤的病因或危险因素很多,可以分为肺内因素(直接因素)和肺外因素(间接因素)。由直接因素导致的肺损伤,脓毒症有害刺激主要打击肺结构。病原体产物或细胞损伤相关的分子模式(damage associated molecular patterns, DAMP)与肺上皮细胞(pulmonary epithelial cells, PEC)和 AM 上的模式识别受体结合激活先天免疫反应,从而引发炎症因子风暴。中性粒细胞在死亡前会释放中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, NET)、细胞外组蛋白和颗粒蛋白。这些蛋白也可以充当 DAMPs,诱导上皮和内皮细胞死亡。当组蛋白进入循环系统时,会刺激血小板聚集,增强中性粒细胞的募集,进一步加重炎症因子风暴。炎症因子风暴的持续和加重可以进展为全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)和威胁生命的 MOF<sup>[5]</sup>。

如果引起 ALI/ARDS 的主要原因位于肺外组织,肺部炎症和水肿的产生可能是由高浓度组蛋白引发的。但脓毒症诱导的大量促炎细胞因子肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和白细胞介素(IL)-1 $\beta$ ,高迁移率族蛋白 B1(high-mobility group protein B1, HMGB-1)也可以作为 DAMPs,引发肺部炎症,病情进展可发生 ALI/ARDS。然而,直接和间接因素导致的 ALI/ARDS 病理机制存在不同。在直接因素导致的 ALI/ARDS 中,损伤更局限于肺泡上皮细胞,伴有肺泡塌陷、中性粒细胞积聚、纤维蛋白沉积以及透明膜和肺泡壁水肿的形成。在间接因素导致的 ALI/ARDS 中,内皮细胞弥漫性损伤更突出,典型表现为间质性水肿。有研究测定 100 例 ARDS 及重症脓毒症患者肺上皮及内皮损伤血浆标志物水平,对直接损伤及间接损伤进行比较,结果提示直接损伤组肺上皮损伤标志物(表面活性蛋白 D)显著增高,而内皮损伤标志物(血管紧张素-2)显著低于间接损伤组。直接损伤 ARDS 患者有较低水平的血管假性血友病因子及 IL-6、IL-8 这些内皮损伤和炎症标志物。脓毒症肺损伤不同病理机制可能影响临床的治疗策

略。研究发现,甲泼尼龙在直接因素导致的ARDS模型中可更有效地减轻炎症反应,而在间接因素导致的ARDS模型中甲泼尼龙对肺复张和高呼吸末正压(positive end expiratory pressure, PEEP)有更好的效果<sup>[6]</sup>。

**2.2 先天免疫系统的补体损伤** 先天免疫系统的补体损伤涉及一系列复杂的相互作用。补体途径家族的先天免疫蛋白一方面通过直接靶向病原微生物进行杀伤,另一方面引起吞噬细胞和巨噬细胞的趋化吸引,募集到感染的部位,间接消灭病原体。在生理环境下,补体与其他免疫系统共同维持屏障功能并防止微生物入侵。然而,不适当或不受控制的激活是有害的,会导致组织损伤甚至死亡。例如脓毒性休克,尽管构成补体系统的蛋白质具有多方面的先天免疫功能,但病原微生物已经进化出多种机制来破坏或逃避补体在其表面的沉积,进一步加剧了脓毒症的炎症反应<sup>[7]</sup>。补体活化是炎症和脓毒症的核心组成部分,可导致严重的组织损伤。补体因子是血清蛋白通过一系列蛋白水解反应来放大促炎信号。脓毒症时,过量产生C5a会导致中性粒细胞功能障碍和病原体杀灭减少,由于对这些细胞趋化和吞噬功能至关重要的信号通路传导障碍,对氧依赖性杀死病原体至关重要的O<sub>2</sub>和H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的产生也会减少。病原体不能及时清除,导致机体免疫失调,会加重脓毒症的肺损伤<sup>[8]</sup>。

### 2.3 脓毒症肺损伤相关细胞的变化

**2.3.1 PEC** 促炎细胞因子和缺氧在脓毒症可导致ALI/ARDS损害肺上皮屏障。脓毒症时肺上皮损伤及其通透性增加,细胞骨架重排、细胞-细胞间连接改变,最终引发血管渗漏。研究发现,脓毒症导致ALI/ARDS时,PEC表达较高的Fas水平,肺部免疫细胞FasL的表达亦增加,Fas-FasL相互作用是PEC凋亡的关键。与细菌性肺炎相比,脓毒症致ALI/ARDS中性粒细胞迁移到肺部,对肺部的破坏性作用更大<sup>[9]</sup>。值得注意的是,在脓毒症发生ALI时,引起ALI和炎症消退的机制并行发生。然而,导致严重ALI不可控制的炎症过程压倒了消退过程,在革兰阴性细菌诱导的脓毒症中可引起不可逆的损害<sup>[10]</sup>。

**2.3.2 AM** AM释放的促炎介质通过诱导中性粒细胞浸润到肺部在脓毒症致ALI中起关键作用。间质到血管趋化梯度的建立有助于肺泡及血管中性粒细胞的迁移。肺泡中的中性粒细胞浸润通过肺跨内皮发生,以响应脓毒症期间的AM激活,且这些中性粒细胞不易发生凋亡或死亡,因此,在脓毒症致ALI中发挥重要作用<sup>[11]</sup>。而研究发现,AM中的诱导性一氧化氮合酶(iNOS)会导致脓毒症肺损伤小鼠肺部蛋

白质泄漏和肺损伤,通过诱导预激活iNOS脓毒症小鼠的AM耗竭,可以消除脓毒症所致肺微血管蛋白渗漏的增加,并显著减少肺中性粒细胞内流<sup>[12]</sup>。

**2.3.3 固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILC)** 研究发现,脓毒症患者的ILC全身水平显著降低,因为这些细胞凋亡或死亡增加<sup>[13]</sup>。ILC家族主要分为三类——ILC1、ILC2、ILC3,还包括NK细胞和淋巴组织诱导细胞(lymphoid tissue inducer, LTi)。目前发现,ILC可以从组织微环境中接收其它细胞的信号,在黏膜表面发挥着重要的免疫作用。ILC可以调节组织内动态平衡、黏膜和非黏膜组织的炎症与修复,包括小肠、肺、皮肤、脂肪组织、淋巴组织等部位。ILC主要通过分泌细胞因子IL25、IL33、TSLP和HMGB1等,通过与间质细胞以及其它免疫细胞之间的相互作用发挥效应作用。目前,一些研究提出肺ILC2在脓毒症中发挥重要作用。例如,盲肠结扎穿刺术诱导的脓毒症肺损伤小鼠IL-33水平增加,IL33通过增加ILC2释放IL5,诱导大量中性粒细胞浸润,加剧机体的过度炎症反应和肺损伤。应用IL33受体阻断抗体可有效抑制脓毒症诱导的ILC2增殖,改善小鼠的生存率,保护小鼠免受脓毒症的伤害<sup>[14]</sup>。因此,肺ILC2的激活可能导致脓毒症相关的ALI。ILC是肺部至关重要的先天免疫细胞,它们在脓毒症相关的ALI/ARDS中的作用是未来免疫调节治疗的关键靶点<sup>[13]</sup>。

目前关于脓毒症肺损伤病理机制的细胞水平研究相对独立,大多数研究只关注上皮、内皮、单核细胞和中性粒细胞等肺细胞成分中的一两种,缺乏对肺损伤期间整体细胞变化的系统解释。仅关注单个细胞类型的脓毒症肺损伤研究是不够的。因此,需要深入研究脓毒症肺损伤过程中肺组织免疫和非免疫细胞的综合格局和异质性<sup>[15]</sup>。

**2.4 细胞焦亡** 现在越来越多的研究讨论细胞焦亡在脓毒症肺损伤中的作用,这提示焦亡在脓毒症肺损伤机制中起到重要的作用。在脓毒症的早期阶段,宿主激活免疫防御反应,诱导免疫细胞的程序性死亡。作为程序性细胞死亡的一种模式,焦亡参与先天免疫反应,抑制细胞内病原体复制,并激活免疫细胞吞噬和杀死病原体。一旦焦亡失控,邻近细胞和组织中的炎症反应就会被激活,进一步加重炎症损伤,导致全身炎症反应。此外,一些研究表明,补体途径通过促进焦亡在脓毒症中起重要作用。

半胱天冬酶是焦亡的主要机制,在脓毒症相关ALI中,内皮炎性半胱天冬酶可能是一个重要的治疗靶点。半胱天冬酶-11敲除被证明可以减少脓毒症诱

导的中性粒细胞聚集、肺水肿和死亡<sup>[16]</sup>。在ALI动物模型中,抑制HMGB1表达可以减少肺组织中半胱天冬酶-11依赖性焦亡,从而改善肺损伤<sup>[17]</sup>。此外,磷脂爬行酶4(phospholipid scramblase 4, PLSCR4)可以将磷脂转运到膜外,抑制焦亡并减轻肺损伤<sup>[18]</sup>。

### 3 脓毒症肺损伤治疗展望

脓毒症相关ALI/ARDS目前以抗感染和支持治疗为主。ARDS仍缺乏有效的药物治疗,目前还没有明确的ARDS药物能够降低死亡率。脓毒症相关ALI/ARDS与机体的免疫功能紊乱相关,因此,针对脓毒症免疫调节的干预是救治脓毒症相关ALI/ARDS的重要措施之一。

研究发现,B细胞的亚群B-1a细胞对脓毒症肺损伤小鼠有保护作用,B-1a细胞治疗后肺损伤评分降低<sup>[19]</sup>。Chen等<sup>[20]</sup>研究发现,脓毒症小鼠巨噬细胞蛋白Spry4表达增加,与脓毒症ALI严重程度呈正相关,巨噬细胞Spry4缺乏通过激活CAMKK2/AMPK途径缓解脓毒症ALI。Jiang等<sup>[21]</sup>研究发现巨噬细胞SAMS1通过激活GAB1/SHP2/PKA通路中的AMPK $\alpha$ 2对脓毒症诱导的炎症、氧化应激和ALI发挥保护作用。Li等<sup>[22]</sup>研究发现抑制C3a受体而抑制肺血管内皮细胞的焦亡可减轻脓毒症诱导的ALI。这些研究都显示了治疗脓毒症ALI/ARDS的潜在优势,但未来应用于临床还需要更多循证医学的依据。

综上所述,脓毒症是诱发ALI/ARDS的重要原因,提高对脓毒症诱发ALI/ARDS相关机制的认识,可为预防和控制脓毒症相关ALI/ARDS的发生发展提供新的治疗策略。

利益冲突 无

#### 参考文献

- [1] Rubenfeld, Gordon D, Md M, et al. Epidemiology and outcomes of acute lung injury[J]. Chest, 2007, 131(2): 554-562.
- [2] Kumar V. Pulmonary innate immune response determines the outcome of inflammation during pneumonia and sepsis-associated acute lung injury[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1722.
- [3] Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet, 2021, 398(10300): 622-637.
- [4] Butt Y, Kurdowska A, Allen TC. Acute lung injury: a clinical and molecular review[J]. Arch Pathol Lab Med, 2016, 140(4): 345-350.
- [5] Gavelli F, Castello LM, Avanzi GC. Management of sepsis and septic shock in the emergency department[J]. Intern Emerg Med, 2021, 16(6): 1649-1661.
- [6] Luyt CE, Bouadma L, Morris AC, et al. Pulmonary infections complicating ARDS [J]. Intensive Care Med, 2020, 46(12): 2168-2183.
- [7] Fattahi F, Zetoune FS, Ward PA. Complement as a major inducer of harmful events in infectious sepsis[J]. Shock, 2020, 54(5): 595-605.
- [8] Zetoune FS, Ward PA. Role of complement and histones in sepsis [J]. Front Med, 2020, 7: 616957.
- [9] Fialkow L, Fochesatto Filho L, Bozzetti MC, et al. Neutrophil apoptosis: a marker of disease severity in sepsis and sepsis-induced acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care, 2006, 10(6): R155.
- [10] Kumar V, Chhibber S. Acute lung inflammation in *Klebsiella pneumoniae* B5055-induced pneumonia and sepsis in BALB/c mice: a comparative study[J]. Inflammation, 2011, 34(5): 452-462.
- [11] Park I, Kim M, Choe K, et al. Neutrophils disturb pulmonary microcirculation in sepsis-induced acute lung injury[J]. Eur Respir J, 2019, 53(3): 1800786.
- [12] Farley KS, Wang LF, Razavi HM, et al. Effects of macrophage inducible nitric oxide synthase in murine septic lung injury[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2006, 290(6): L1164-L1172.
- [13] Cruz-Zárate D, Cabrera-Rivera GL, Ruiz-Sánchez BP, et al. Innate lymphoid cells have decreased HLA-DR expression but retain their responsiveness to TLR ligands during sepsis[J]. J Immunol, 2018, 201(11): 3401-3410.
- [14] Xu H, Xu J, Xu L, et al. Interleukin-33 contributes to ILC2 activation and early inflammation-associated lung injury during abdominal sepsis[J]. Immunol Cell Biol, 2018, 96(9): 935-947.
- [15] He RY, Liu BH, Xiong R, et al. Itaconate inhibits ferroptosis of macrophage via Nrf2 pathways against sepsis-induced acute lung injury[J]. Cell Death Discov, 2022, 8: 43.
- [16] Cheng KT, Xiong SQ, Ye ZM, et al. Caspase-11-mediated endothelial pyroptosis underlies endotoxemia-induced lung injury[J]. J Clin Invest, 2017, 127(11): 4124-4135.
- [17] Xie K, Chen YQ, Chai YS, et al. HMGB1 suppress the expression of IL-35 by regulating Naïve CD4<sup>+</sup> T cell differentiation and aggravating caspase-11-dependent pyroptosis in acute lung injury[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 91: 107295.
- [18] Liu XB, Wang D, Zhang XN, et al. Effect and mechanism of phospholipid scramblase 4 (PLSCR4) on lipopolysaccharide (LPS)-induced injury to human pulmonary microvascular endothelial cells [J]. Ann Transl Med, 2021, 9(2): 159.
- [19] Aziz M, Ode Y, Zhou M, et al. B-1a cells protect mice from sepsis-induced acute lung injury[J]. Mol Med, 2018, 24(1): 1-12.
- [20] Chen R, Cao C, Liu H, et al. Macrophage Sprouty4 deficiency diminishes sepsis-induced acute lung injury in mice[J]. Redox Biol, 2022, 58: 102513.
- [21] Jiang W, Ma C, Bai J, et al. Macrophage SAMS1 protects against sepsis-induced acute lung injury in mice[J]. Redox Biol, 2022, 56: 102432.
- [22] Li ZF, Wang YC, Feng QR, et al. Inhibition of the C3a receptor attenuates sepsis-induced acute lung injury by suppressing pyroptosis of the pulmonary vascular endothelial cells [J]. Free Radic Biol Med, 2022, 184: 208-217.

收稿日期:2023-09-25 修回日期:2023-10-10 编辑:王国品