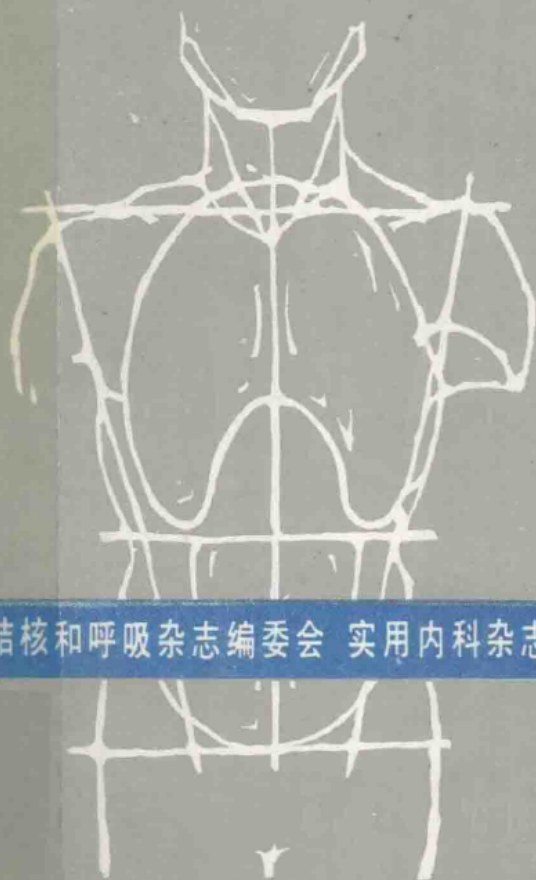


全國呼吸系統疾病與全身關係
學術研討會專輯



中華結核和呼吸雜誌編委會 實用內科雜誌編委會

全国呼吸系统疾病与全身关系学术研讨会专辑

目 录

专题讲座

肺癌引起的非转移性肺外表现	罗慰慈 (5)
呼吸疾病与糖皮质激素	于润江 (7)
肺的代谢功能与呼吸系疾病	王鸣岐 (11)
神经系统疾患对呼吸系统的影响	陶仲为 (16)
心血管疾病与肺部的关系	程显声 (22)
肾脏疾病与呼吸系统的关系	毕增祺 (25)
免疫功能失调与呼吸系统疾病	杨 玉 (29)
呼吸系统疾病诊治技术进展	钟南山 (37)
妇产科疾病与呼吸系统的联系	连利娟 (46)
呼吸衰竭对全身其他脏器的影响	朱元珏 (51)
代谢、内分泌疾病和肺脏	谭朴泉 (55)
老年性肺炎	陈 萍 (58)
呼吸肌功能研究概况	姜天喜 (60)

会议交流论文摘要

结 核	(63)
咯 血	(72)
儿 科	(75)
液 气 胸	(77)
心 血 管	(79)
中 毒	(82)
神 经	(85)
肺 心 病	(88)
结缔组织	(109)
感 染	(115)
泌 尿	(123)
肺 癌	(136)
内 分 泌	(146)
肉 芽 肿	(147)
血 液	(149)
实验检查	(153)
哮 喘	(160)
消 化	(168)
传 染	(174)
会议交流论文题录	(185)
会议交流论文第一作者姓氏笔画检索	(207)

祝“中华结核和呼吸杂志”和
“实用内科杂志”联合召开
的肺与全身疾病研讨会
大会成功。

陈敏章

一九九九年四月

卫生部 部长 陈敏章 贺辞

呼吸系统疾病和全身的关系仍存
在许多待解决的问题，望我们共
同努力研究解决。

罗慰慈

一九八九年六月

罗慰慈教授题辞

祝賀

全国呼吸系统疾病与全身关系

学术研讨会胜利召开

穆魁津

穆魁津教授题辞

学术交流，促进科学发展

于润江

一九八九年四月

于润江教授题辞

前 言

由于《中华结核和呼吸杂志》、《实用内科杂志》印刷拖期，致使许多读者在看到会议征文通知时，已失去了投稿的机会。我们谨通过与会代表向广大读者致歉。

这次会议来稿数量之多，内容之丰富，是空前的。中华结核和呼吸杂志编委会和实用内科杂志编委会，从2100篇会议来稿中，经两次评审（3月11~13日沈阳审稿会，3月16~18日北京审稿会，选出论文1300篇，以摘要、题录形式收入专辑，供互通信息、交流经验参考。在评审中，充分尊重基层来稿，并在代表名额的分配上照顾到边疆及少数民族地区的作者。

我们向踊跃投稿并给予会议大力支持的医务工作者、国内外医药厂家表示衷心感谢。

我们邀请了国内呼吸、心血管、泌尿以及妇产科等13位专家、学者为大会撰写了专题讲座，并收入专辑，对广大医务人员很有参考价值。

医学界老前辈、原卫生部副部长黄树则为本专辑封面题字。

卫生部部长陈敏章为大会题贺辞。

我们向这些专家、教授致谢。

时间紧迫，编印仓促，错误之处敬请代表及读者谅解和指正。

中华结核和呼吸杂志编委会

实用内科杂志编委会

1989年6月1日

全国呼吸系统疾病与全身关系学术研讨会专辑

目 录

专题讲座

肺癌引起的非转移性肺外表现	罗慰慈 (5)
呼吸疾病与糖皮质激素	于润江 (7)
肺的代谢功能与呼吸系疾病	王鸣岐 (11)
神经系统疾患对呼吸系统的影响	陶仲为 (16)
心血管疾病与肺部的关系	程显声 (22)
肾脏疾病与呼吸系统的关系	毕增祺 (25)
免疫功能失调与呼吸系统疾病	杨 玉 (29)
呼吸系统疾病诊治技术进展	钟南山 (37)
妇产科疾病与呼吸系统的联系	连利娟 (46)
呼吸衰竭对全身其他脏器的影响	朱元珏 (51)
代谢、内分泌疾病和肺脏	谭朴泉 (55)
老年性肺炎	陈 萍 (58)
呼吸肌功能研究概况	姜天喜 (60)

会议交流论文摘要

结 核	(63)
咯 血	(72)
儿 科	(75)
液 气 胸	(77)
心 血 管	(79)
中 毒	(82)
神 经	(85)
肺 心 病	(88)
结缔组织	(109)
感 染	(115)
泌 尿	(123)
肺 癌	(136)
内 分 泌	(146)
肉 芽 肿	(147)
血 液	(149)
实验检查	(153)
哮 喘	(160)
消 化	(168)
传 染	(174)
会议交流论文题录	(185)
会议交流论文第一作者姓氏笔画检索	(207)

肺癌引起的非转移性肺外表现

中国协和医科大学 罗慰慈

非转移性原因引起的肺癌肺外表现非常复杂,其症状和体征各异,往往被忽视。由于这些肺外表现有时出现在呼吸道症状出现之前,因此具有重要的诊断和鉴别诊断意义。本文简略地将肺癌引起的非转移性肺外表现叙述如下。

一、神经肌肉病态表现

肺癌患者出现神经肌肉症状多数是由于脑部或脊髓有了转移所致,这是大家所熟悉的。然而,非转移的原因引起的神经和肌肉的症状,特别是在小细胞性肺癌,往往被误诊。肺癌原发病灶被切除之后上述神经肌肉症状可以缓解,甚至完全消失,其情况有别于肺癌神经系统转移,这是值得注意的。

(一)肌无力综合征(Lambert-Eaton综合征)

此综合征不同于重症肌无力症,后者往往见于胸腺瘤。Lambert-Eaton综合征则多见于小细胞肺癌。临床上,它们的不同表现在下述几个方面:

- 1.肺癌引起的肌无力综合征其无力症状常出现在近端肌肉群,特别是骨盆有关肌肉群和大腿肌。患者诉上述肌肉无力,易倦,甚至于疼痛。它不像重症肌无力,后者常常影响到呼吸肌和颅神经所支配的肌肉。

- 2.肌电图检查显示若以每秒钟大于10次的重复电刺激给予被累的神经,它可引起渐增的肌肉动作电位,因此,肺癌伴随的肌无力综合征在持续肌收缩情况下,其肌力增加的而不是减弱的。重症肌无力的肌电图表现则明显不同于此。

- 3.众所周知,重症肌无力患者对于乙酰胆碱酯酶的抑制剂的反应是很好的;肺癌引起的肌无力综合征则不然。有的作者认为盐酸胍和二氮吡啶可能对肌无力综合征有效。

我们曾对70例肺癌患者做了肌电图检查旨在发现肌无力综合征出现在肺癌病例的频率,只有4例出现肌无力综合征。这些病例对盐酸胍的反应不理想。其中有1例肺内小细胞肺癌被切除后肌无力症状完全恢复,肌电

图也恢复了正常的电刺激反应。

肌无力综合征的发生机制根据研究现在认为是由于运动神经末梢突触前膜的活动区质粒结构紊乱,致使每一次神经冲动时被释放的乙酰胆碱量减少。Lang等注射免疫球蛋白G(IgG,这些预先取自肺癌患者)于小鼠,并发现其肌肉动作电位减弱,这是由于IgG自身抗体抑制了神经末梢的突触前膜钙离子通道所致。基于以上的观察, Kim等认为应用免疫抑制剂或血浆置换有可能治疗此症。肺癌患者引起此类免疫机能失调的详细机理尚有待进一步说明;不过,无论如何,从我们所观察到的一个小细胞肺癌病例的肌无力综合征的转化情况来看,切除了肺癌,有关肌肉的肌电图异常改变恢复正常,症状消失,充分说明治疗此类肌无力关键在于处理好肺癌。

- (二)与肺癌有关的神经肌肉病态表现,除了上述的肌无力综合征之外还有进行性多灶性白质脑病,亚急性性小脑变性、肌萎缩性侧索硬化、周围神经病,植物神经损害和多发性肌炎、皮炎等。在这里不进行详细列举。

肺癌引起的非转移性神经肌肉病态表现的发生机制除了上述的自身免疫机理之外,有的学者认为是由于肿瘤患者免疫机能下降,导致病毒感染而致。免疫组织化学研究发现肿瘤组织中的一种肿瘤基质蛋白可引起变态反应性脊髓炎和神经炎。由于发生神经肌肉病态表现的原因较为复杂,其临床表现也往往有多种不同,这是在诊断时需加注意的。

二、内分泌失调

生物技术的改进,实验检查技术的进步可以检出内分泌激素前体和结构复杂的内分泌激素的侧链,这样就使一些临床上还没有出现内分泌失调症状的肺癌病例显示内分泌异常。肺癌可以分泌20余种生物活性物质和内分泌激素。小细胞肺癌病例中约有26%产生内分泌异常,其中有临床症状的仅占5%。我们分析小细胞肺癌40例,其中经确诊有异位分泌综合征者2例,临床上高度怀疑有

内分泌失调者 2 例。常见的肺癌的内分泌异常临床表现是库兴氏症候群，特别是在小细胞肺癌。其他内分泌异常的情况有：抗利尿激素分泌异常综合征(SIADH)，高钙血症和女性化乳房增大等。

(一) 库兴氏综合征：肺癌，特别是小细胞肺癌可异位合成促肾上腺皮质激素(ACTH)，有人统计约 50% 的小细胞肺癌有异位分泌 ACTH，其中有库兴氏综合征症状的只占 3%。

当临床上见到库兴氏综合征患者并怀疑其是否为肺癌所引起的肺外表现时应当排除下述情况，即：(1) 外生性糖皮质激素增加，(2) 脑垂体 ACTH 分泌增加使肾上腺受到过分刺激而形成的库兴氏综合征，(3) 肾上腺肿瘤。

测定 ACTH 的前体，N-pomc，有可能较早期地发现肺癌病例。根据 N-pomc 血浓度的升降也有可能估量肺癌，特别是一部分小细胞肺癌的发展情况。我们曾观察到 1 例库兴氏综合征的患者，最初其肺部病灶显示不清，血中 N-pomc 水平升高达 2500 pg/ml，经头颅部 CT 检查，结果表明不能除外空泡蝶鞍，遂经蝶鞍作垂体部分切除术，疑其为垂体 ACTH 微腺瘤，但术后病理检查未发现瘤组织，临床症状也不缓解。4 个月后再作详细的胸部检查，CT 影像表明右上肺有肿瘤，又行右上肺叶切除，病理证实其为类癌，癌组织中的 N-pomc 增高而手术后血中 N-pomc 水平降至 600 pg/ml，明显低于手术切除前。

(二) 抗利尿激素分泌异常综合征(SIADH)：小细胞未分化肺癌是一种产肽激素瘤(Apudoma)，常伴有抗利尿激素分泌异常综合征。本综合征的临床特点有下述 6 个方面，即：(1) 正常肾功能，(2) 正常的肾上腺功能，(3) 低钠血症和细胞外液的低渗透压，(4) 持续地从肾脏丢钠，(5) 常伴有 5% 至 10% 体液容积的增加，(6) 尿渗透压增高。

此类病例的症状多属排水障碍而引起，如疲倦、神志恍惚、恶心、抽搐等。我们见到一例经纤支镜活检确诊为小细胞肺癌的病人，诉左胸痛 8 个月，恶心、呕吐 2 个月。经化验检查，该例有明显的低钠血症、低渗透压血症，尿中持续排钠，尿渗透压高于血渗透压，肾素活性被抑制，血抗利尿激素明显地较正常增高。

小细胞肺癌合并本综合征的治疗原则上应当尽可能

切除原发癌灶。有人报告癌灶切除之后全部血钠可恢复正常，处于肿瘤缓解期的患者，其血中抗利尿激素也正常。针对低钠血症和低渗透压血症，可以限制患者的水分摄入。一般情况下不考虑输入高渗盐水。

三、血栓栓塞表现

肺癌病例可见到血栓栓塞性临床表现。从发生的机制来分析，这些表现中如无菌性血栓性心内膜炎、移动性血栓性静脉炎和弥漫性血管内凝血等的发病机理未必相同，但它们的出现有的预示着肺癌的可能并存，甚至于有时(如移动性血栓性静脉炎)可出现在肺癌被发现之前，这是我们应该注意的。

(一) 无菌性血栓性心内膜炎：在一些消耗性慢性病例的尸检可以发现大约 0.5% 至 2.5% 的病例出现无菌性心脏瓣膜上的赘生物，肺癌病例的上述赘生物检出率也较高。此种赘生物由纤维素和血小板组成，所在瓣膜无炎症反应的病理学改变。由于这种赘生物的存在未必影响心瓣膜的功能，临床上也不一定检出杂音，即使是超声心动图也未必能揭示异常图象。临床上若遇到肺癌病例，想到可能出现无菌性血栓性心内膜炎就有可能在生前做出诊断。

(二) 移动性血栓性静脉炎：由于此症状是 Trousseau 氏首先发现，有时也称为 Trousseau 氏症候群。肺癌、胃癌和胰癌都常出现这种现象。血栓性静脉炎也可见于上肢，往往移走，有时也可固定在一处。它可以比肺癌更早为临床医师所发现，这一点至为重要。切除癌灶是治疗的关键，一般抗凝治疗的疗效不佳。

四、杵状指(趾)和肺性肥大性骨关节病

我们曾分析了 213 例经病理证实的肺癌，发现杵状指 24 例(11.3%)，骨关节病 6 例，小细胞肺癌、腺癌和鳞癌出现杵状指分别为 8、6、5 例。杵状指不至于使患者感到疼痛，骨关节病往往出现受累部疼痛，关节周围的软组织红、肿且有时发热。应注意和风湿性或类风湿性关节炎相鉴别。切除肺癌病灶后，关节的症状可在数小时之内消失。解释其病理机制虽有神经或体液改变等学说，但尚难圆满地说明。

呼吸疾病与糖皮质激素

中国医科大学呼吸疾病研究所 于润江

糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 是与抗生素和支气管扩张药并列为治疗呼吸系统疾病的三大药物的支柱。自从1949年Hench报道了GC对风湿性关节炎的有效病例之后, 1950年相继发表了使用GC哮喘的报告。现已经历了将近40年, 当初即已依据其GC的作用机制, 如何抑制其临床所出现的副作用, 而又能达到有效的GC使用方法做了种种的尝试和发表了诸多意见。然而直至有关GC的治疗适应证, 给药方法及用量等的确定, 仍然还是遵循着临床经验而提出来的方案, 此种落后状况的原因, 多由于目前尚未见有良好的对GC治疗的药物监测手段以及目前尚未彻底揭出GC的作用机制。

本文拟就对某些呼吸疾病GC的作用机制, 药理学作用以及呼吸疾病领域中GC的临床应用, 就近年来的文献加以综述如下。

一、糖皮质激素药物及其在机体内的动态

① 投与皮质激素Cortisone后在体内变换为皮质醇Cortisol才能发挥作用。呼吸疾病应用GC并非像肾上腺皮质低功时以补偿皮质醇的疗法, 而是以GC的抗炎作用或者是以其免疫抑制作用, 以期达到治疗目的, 因此, 需要更强的抗炎作用和防止副作用, 特别是减少由皮质激素引起的电解质变化, 至今已开发了许多新的GC。而这些GC几乎没有如同考的松、皮质素或强的松龙的矿质皮质醇的水、钠潴留作用。诸如卤化类固醇剂中的地塞米松, 倍他米松等均为GC作用甚强而药效时间也长; 强的松龙则属中等强度的GC药物。况且, 这些药物均适于对慢性疾病的治疗。甲基强的松龙多用于大剂量短期的冲击疗法。强的松与常用各类糖皮质激素的临床相对药量比较、半衰期、剂量等见表1。

血浆中GC很大一部分与蛋白结合, 其余一小部分游离型的GC通过细胞膜才能发挥其生物性作用。考的

表1 各类GC之比较

GC名称	药量比较	正常人半衰期 (时)	给药次数 (次/日)	矿质皮质醇作用
强的松	1	1	3~4	+
强的松龙	1	3~4	3~4	+
倍他米松	1/8~1/5	5	3~4	
地塞米松	1/8~1/5	5	2~4	
氧化考的松	4	1 1/2	2~4	++
去炎松	2/3~4/5	3~3	1~3	
甲基强的松龙	2/3~4/5	3~3 1/2	4	

松、强的松等是属于与蛋白低结合能的GC, 但多与球蛋白结合, 其他GC绝大部分不与球蛋白结合, 而与白蛋白结合。因此在低白蛋白血症时游离型GC则占的比率增加。有关GC的代谢, 不同的GC代谢途径各异, 从临床上亦可见到慢性肝病患者的GC代谢甚为迟缓, 而服用利福平、苯妥英钠、苯巴比土等药物时可促进其代谢。特别是对于长期服用和间歇服用时的代谢程度均不相同。

二、糖皮质激素的作用机制

GC在体内所产生的反应, 是取决于机体的GC受体对GC的特异性和浓度依赖性。人类GC受体的编码基因存在于第5染色体, 最近已将其cDNA分离出来。

② GC的分子量约为300的低分子, 因具有疏水性基, 以单纯的弥散通过靶细胞胞浆膜与胞浆内的糖皮质激素受体 (GR) 结合, GR以GR复合体的形式移行至细胞核内于染色质内的接受器 (acceptor) 的某一部分相结合, 从而促进了mRNA的产生。这些mRNA合成各类蛋白才使GC出现生物性作用, 作用于肝脏则产生了糖的新生作用。如此不同的组织, [GC所产生的作用各异。这是因为不同组织在GC的作用下所合成的蛋白种类及其活性不同所致。GC在合成蛋白过程中需要经过一定的时间, 从临床GC所显示出的效果, 常常在GC

给药后3~4小时才能出现,4~8小时则发挥其最大效果。然而对于GC给药后却见到不依赖蛋白合成的速效性效果在临床即可显示出来。这种现象现今已获得解释。这是由于GC给药后数分钟即可抑制ACTH的解释以及激活由GR复合体的中间作用的既存蛋白(Prefomed protein)或者由于与细胞膜结合的钙离子的变动而引起这样速效性效果反应。

如上述除GC合成蛋白并能调节其活性而直接影响细胞机能之外,GC的特征性作用在于能调节其它的激素、活性肽、细胞趋化因子、血管活性物质、淋巴细胞活素(Lymphokine)及花生四烯酸代谢产物等具有内源性生物学活性的介质的能力。GC作用于上述介质的机制在于①GC可直接作用于介质的合成和释放;②GC作用于组织和细胞受体使用数量和机制发生变化。从而改变介质对组织的反应性;③GC可使细胞膜结合性 Ca^{++} 发生变化,由细胞外向细胞内输送 Ca^{++} ,且能将 Ca^{++} 贮存于细胞内,从而达到控制许多 Ca^{++} 参与的酶的活性。

三、糖皮质激素的药理学作用

呼吸系疾病时GC的药理学作用主要分为抗炎作用和免疫抑制作用。临床上两者多出现重叠作用,因此不能严格分开。

(1) 抗炎作用

形成炎症的第一个重要因子是白细胞。而中性粒细胞参与急性炎症的形成;单核-巨噬细胞系统与其它细胞共同参与慢性炎症以及迟发型过敏反应的形成。第二个重要因子是趋化因子(chemoattractants),该因子能将白细胞“吸引”到炎症的局部去。第三个因子称为血管动作性因子(vasoactive factor),该因子可增加微小血管的透透性,有将体液和细胞“吸引”至血管外的作用,并能增加炎症局部的血流和促进炎症局部体液和白细胞的集聚。

GC则能降低白细胞的移动和集聚(migration and distribution)能力,从而在急慢性炎症时可抑制白细胞向炎症局部的集聚达到抗炎作用。从实验中证明,在通常的情况下中性粒细胞是附着于毛细血管壁上,GC则可吸引中性粒细胞脱离血管壁流入血循环,从而抑制向炎症病灶集聚。此外,还能抑制白细胞受体补体,IgE、IgG等的附着;抑制淋巴细胞活素的产生;收缩微血管可防止体液和细胞集聚于炎症局部。总之,GC的主要药物作用是对一些趋化因子,血管动作

物质等介质的反应起到干扰作用。GC对有关呼吸系统疾病时介质的影响和作用以及GC对炎症介质的影响列表2、表3说明:

表2 呼吸疾病时GC介质的影响和作用

介质	来源	作用	GC的作用
组胺	肥大细胞	收缩气道、增加粘液分泌	阻止释放, 抑止 H ₁ 作用
血小板活性因子	嗜碱细胞	收缩气道	抑止合成
	巨噬细胞	心血管影响	via lipomodulin
	血小板	肺动脉高压	抑制与受体结合
		肺水肿	抑制与花生四烯酸代谢
		血小板凝集	有关的某些作用
		扩张血管	
		增加渗透性	
		延长炎症期	
花生四烯酸代谢			
环氧酶			
Thromboxane	血小板	收缩气道	阻止合成(全部)及产生(经脂皮质素 Lipocortin)抑制与受体结合(可混)
血栓素	肺	收缩血管	
前列环素	肺	扩张血管 (肺微循环)	
	血管上皮		
PGE	各类细胞	扩张血管	
脂氧化酶			
LTB ₄	白细胞	趋化作用	
	气管上皮	白细胞粘附	
LTC	SRS - A 白细胞? 肥大细胞	收缩气道(末梢气道)	
LTD		增强上皮内皮细胞的渗透性	
LTE		收缩肺血管、降低心搏量, 增加粘液分泌	
β-拮抗剂			
肾上腺素	肾上腺髓质或药物	扩张支气管、抑制释放介质 抗收缩作用	增加效果(通过肾上腺素受体 - 腺苷酸环化酶)

表3 GC对炎症介质的作用

介质	来源	CG的作用
趋化物质		
中性粒细胞趋化因子	肥大细胞 肺泡巨噬细胞	阻断其反应 抑制释放
酸性粒细胞趋化因子	肥大细胞	阻断其反应、抑制释放
血小板活性因子	嗜碱细胞 血小板 巨噬细胞	阻断合成,抑制活动

续表

介 质	来 源	GC的作用
LTB ₄	白细胞、 气道上皮	阻断合成
增强透过性的物质		
组胺	肥大细胞	阻断合成
血小板活性因子	嗜碱细胞、 血小板 巨噬细胞	阻断合成、抑制活动
PGD ₂	肥大细胞	阻断合成
LTD ₄	白细胞、 肥大细胞	阻断合成
激肽	血清	?
扩张血管物质		
PGE ₂	多种细胞	阻断合成
前列腺素	肺、血管内皮	阻断合成
组胺	同前记	同前记
血小板活性因子	同前记	同前记

目前对于肺部炎症、哮喘等疾病与构成正常细胞膜的磷脂的花生四烯酸代谢产物的作用之间的关系，获得了进一步的阐明。如受到某种刺激后Ca⁺⁺进入细胞内激活了钙依赖性磷脂酶而使磷脂释放花生四烯酸，从而产生多种生理活性物质，并由环氧酶途径产生各种前列腺素，血栓恶烷；由脂氧化酶途径产生各种白三烯类(Leukotrience)，干与上述疾病的病理生理过程。

1984年以来又发现具有阻碍磷脂酶A₂活性的蛋白——脂皮质素(Lipocortin)，它可能成为替代GC的一种抗炎性物质，并且很有可能脂皮质素的消长是决定机体对GC的感受性的因子之一。

(2) 免疫抑制作用

GC长期以来以免疫抑制剂在临床中应用，但GC做为免疫抑制剂尚存在着许多未明之处。实验证明由于动物种类之不同对GC的感受性不同，特别是人类、猿、小白鼠等对GC是具有抵抗性的。实验表示即使使用大量的GC也不能使人末梢血的淋巴细胞或胸腺淋巴细胞破坏GC而使淋巴细胞减少的原因，经证明是由于血循环、骨髓及组织中的淋巴细胞再分配所致。从淋巴细胞的细胞亚群和淋巴细胞分化成熟程度的不同，受GC的影响是不一样的。正常人的淋巴细胞对GC是具有抵抗性而急性淋巴细胞白血症或慢性淋巴细胞白血症时的淋巴系统细胞对于GC是具有敏感性的。另外，

GC投药后淋巴细胞较B淋巴细胞，OKT₄⁺(T辅助细胞)较OKT₈⁺(T抑制细胞)的数量更容易降低。这也证实GC对于淋巴细胞的影响是有选择性的，从临床实践中GC主要是以抗炎作用角度发挥作用，而对免疫抑制作用的评价则非常困难。呼吸疾病亦然，对于

GC的免疫抑制作用尚有诸多的疑问之点。

(3) GC对免疫效应细胞的影响

近年来，已确认GC可抑制包括巨噬细胞，T细胞和B细胞等免疫效应细胞的机能。GC对巨噬细胞机能的影响，主要是抑制巨噬细胞趋化因子的反应；抑制其吞食能力；降低异物处理能力；稳定巨噬细胞的溶酶体膜降低其杀菌和杀霉菌能力；抑制IL-1的产生以及降低处理抗原的能力。

GC对T淋巴细胞的影响主要是抑制IL-2的产生通过细胞活素(cyfoke)抑制PHA、conA等的效果。一般认为GC对于免疫应答处于诱导阶段时期可显示抑制效果，对于正在进行的免疫应答状态时是不会起作用的。例如肾移植时，GC对于已出现排斥反应者的抑制效果很小，而在未发生排斥反应之前，GC则可抑制发生排斥反应。

GC对B淋巴细胞的作用因受其它细胞(巨噬细胞、T细胞)的影响，目前尚不太清楚，一般认为主要是抑制IgG的合成，从而使血清免疫球蛋白(主要是IgG)减少；GC作用于B细胞的细胞周期的早期(G₀期)，可阻断B细胞的膜抗原的出现，但一旦B淋巴细胞被激活，则看不到它的抑制效果。

总之，GC对于巨噬细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞的不同阶段的机能均有抑制作用。也是基于此点，加之GC的抗炎作用，而认为GC具有免疫抑制作用。

四、呼吸疾病领域内糖皮质激素的临床应用

目前，虽然针对哮喘，特发性致纤维化肺炎以及结节病等应用GC治疗甚为普遍，但临床上多是基于经验的积累而对其每个疾病涉及GC的临床药理作用尚缺乏充分的阐明。本文篇幅所限对于上述疾病希参照上述的GC药理作用，现将呼吸疾病领域内应用GC疗效的分类、评估及存在问题重点列表4供参考：

表4 呼吸疾病领域内糖皮质激素的临床应用

糖皮质激素疗效的分类评估	疾 病	存 在 问 题
I 非常有效绝对适应的疾病	过敏性支气管肺一曲菌病	仅用GC治疗不必用抗霉菌药物即可获得肯定性疗效
	闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎(Boop)	GC的疗效是肯定的应与其它弥漫性肺间质纤维化症加以鉴别，因两者使用GC的原则不同
	Wegener肉芽肿	GC与免疫抑制剂并用时获得良好疗效，绝对适应证

II 对症有效的疾病	哮喘	重症、持续发作状态为适应证, 一般哮喘发作可适用GC类气雾剂
	嗜酸细胞性肺炎	慢性型停药后易再发但可以反复应用并且有效
	过敏性肺炎	一航脱离抗原环境即可, GC可改善肺功能障碍, 对阻止纤维化病变的进展及防止纤维化的效果不确实
	药物性肺炎	对症有效, 但停药即可缓解则不必用药
	胶原性肺病	并非对各类胶原病均有效SLE急性期非常有效, PSS则无效, 较其它特发性肺间质纤维化的疗效为佳
	结节病	大多数对症有效, 停药后易复发, 长期(2~5年)观察, GC治疗例与非GC治疗例无何差别
III 有效应与给药的疾病	慢性铍肺	对症非常有效, 但停药后易复发并且多恶化应尽量不用GC治疗
	放射性肺炎	预防性治疗无效
IV 对症有效, 但仍有异议的疾病	COPD	GC虽非支气管扩张药但可改善气道阻塞, 急性发作期甚有效, 慢性者不宜给药
	弥漫性泛细支气管炎 (DPB)	急性期或急性恶化期有效, 对发病初期有无疗效不确

V 有效与否不确定但仍在给药的疾病	ARDS	对由过敏性或免疫机制导致发病的ARDS可试用大量冲击治疗
	特发性致纤维化肺炎	急性型或慢性型急性发作期无效, 慢性型相对稳定期对症治疗有效, 但对延长生命从统计学角度则无效
	肺-肾综合征	与血浆交换疗法并用
VI 预防性给药的疾病	脂肪栓塞症	甲基强的松龙有效
VII 试周性给药但无效	肺嗜酸细胞肉芽肿	本症大多数可自然缓解, GC可诱发严重感染症
	溺水	针对肺水肿投药但无效
VIII 既往曾经给药现已得出结论的疾病	肺结核	与化疗并用改善状况及力线所见, 对于长期治疗的有效性, 重症肺结核的末期持否定结论, 现已不用
	结核性胸膜炎	有效, 易出现反跳现象, 及肺部渗出性病变
IX 禁忌给药疾病	肺泡蛋白症	极易诱发感染

结束语

关于GC的作用机制目前已进入分子生物学的研究和解析, 逐渐趋于明朗。与此同时从呼吸疾病领域中比较详细的能够深入研究GC药理作用, 莫过于对哮喘治疗机制的研究。然而至今对于临床药物的监测手段尚待解决, 因此有关呼吸疾病的病理生理与GC双向性研究和GC给药方法、剂量的探讨等都有待进一步研究。

肺的代谢功能与呼吸系疾病

重庆医科大学第一医院 王鸣岐

近20年来,肺的代谢功能及其在机体生理与病理过程中的重要地位越来越受到广泛研究与重视。本文着重介绍呼吸系疾病有关的某些肺代谢功能。

前列腺素

肺是前列腺素(Prostaglandin, PG)合成、释放和灭活的主要场所,也是人体内含前列腺素浓度最高的组织之一。前列腺素的基本结构是20个碳原子组成的不饱和脂肪酸,存在于细胞膜磷脂中,含有一个环戊烷和二个脂肪酸侧链。PG的前体是花生四烯酸(Arachidonic acid, AA),AA代谢有两条途径:一为脂氧合酶途径,在血小板、肺和白细胞中形成白细胞三烯类;其二是环氧合酶途径,在所有细胞中,形成不稳定的内过氧化物(PGG_2 , PGH_2),再转化为稳定的PG(PGE_2 、 PGF_{2a} 、 PGD_2)和极不稳定的 PGI_2 和 TXA_2 (见图1)。

PGE 使支气管平滑肌松弛, PGF_{2a} 则引起收缩。肺血管平滑肌的反应也相仿, PGE_1 可使肺血管阻力轻度降低, PGF_{2a} 则导致肺血管收缩。许多组织的细胞膜上有PG受体,能特异地和某种PG结合,然后通过激活或抑制细胞膜腺苷酸环化酶的活性而改变细胞内cAMP水平,从而发挥生理效应。PG直接影响钙离子对平滑肌的兴奋和收缩作用。在培养基中,钙离子浓度的变化可改变 $\text{PGE}/\text{PGF}_{2a}$ 对平滑肌的舒张/收缩强度。

TXA_2 、 PGI_2 代谢和 $\text{TXA}_2/\text{PGI}_2$ 平衡:

各类PG所致的气道平滑肌收缩与肺血管收缩的作用中以 PGF_{2a} 和 TXA_2 的作用最强。近年来尤其重视 TXA_2 的作用。

TXA_2 (thromboxane $_2$) 血栓烷 $_2$ 是1975年Hamberg等首先发现的。 TXA_2 主要是在血小板凝聚过程中产生,又是强烈的血小板凝集剂,其作用比 PGE_2 强2000倍,比血管紧张素强100倍,能引起血管平滑肌强烈收缩。肺纤维母细胞和白细胞也合成 TXA_2 。

TXA_2 的半衰期只有30秒,经水解后即变为活性甚微的 TXB_2 。 TXB_2 没有 TXA_2 的作用,但具有促进细胞DNA合成、诱导白细胞的作用。

PGI_2 (前列环素)主要在血管内皮细胞中合成,它的作用与 TXA_2 相反,能阻止血小板凝集,使血管平滑肌舒张,对支气管及小气道平滑肌有很强的舒张作用。它的半衰期只有2~3分钟,经水解后变成稳定的6-keto- PGF_{1a} 。 $\text{TXA}_2/\text{PGI}_2$ 是一对平衡调节物,人肺组织环氧合酶途径占优势的产物是 PGI_2 。 PGI_2 与血小板膜上受体相结合,激活腺苷酸环化酶,后者使ATP变为cAMP,cAMP可抑制磷酸脂酶C和过氧化物酶,导致 TXA_2 合成减少。这一机理有助于正常情况下保持气道的开放通畅。在病理情况下, TXA_2 、 PGI_2 失去平衡, PGI_2 减少, TXA_2 增多,引起支气管的收缩和肺激惹。

PG与呼吸系病的关系:

1. 支气管哮喘 哮喘发作时, PGF_{2a} 的释放增加。哮喘患者雾化吸入 PGF_{2a} 时支气管收缩反应的敏感性比正常人高8000倍,提示支气管哮喘患者对PG有特应性反应。晚近认为 TXA_2 是引起支气管哮喘的重要介质之一。组胺和引起 TXA_2 释放加重支气管哮喘。 β 受体兴奋剂能阻止 LTs 和组胺引起的 TXA_2 释放而起治疗作用, PGI_2 的吸入能防止运动和其他刺激诱发的哮喘发作。

2. 肺动脉高压 大肠杆菌内毒素诱导的肺动脉高压时有 PGF_{2a} 增加。Said曾证明低氧性肺动脉高压时有 PGF_{2a} 样物质的释放。晚近许多动物实验表明肺动脉高压与 $\text{TXA}_2/\text{PGI}_2$ 平衡失调有关。有报道 TXA_2 与肺动脉高压之间呈正相关($r=0.87$)。 TXA_2 可通过收缩肺血管、促使血小板和白细胞聚集形成微血栓使循环受阻,或使气道阻力增加引起肺泡缺氧,从而使肺动脉压增高。静注 PGI_2 或雾化吸入均可使肺血管阻力降低。Rich(1987)报道采用血栓烷合成酶抑制剂CGS13080与心痛定联合治疗可使肺动脉压和肺血管阻

力明显下降。这将为原发性肺动脉高压提供新的治疗途径。

3. 肺栓塞 动物实验中肺栓塞可引起PG释放, PG释放后又进一步引起血小板聚集和释放反应。微聚物引起肺血管机械性阻塞使肺血管阻力增加。血小板聚集后又可释放TXA₂、组织胺、5-HT、缓激肽、FDP等血管活性物质。此外, TXA₂还可使白细胞聚集, 受刺激的白细胞可释放白三烯、活性氧与蛋白酶, 引起肺损伤与通透性肺水肿。PGI₂则可阻止微血栓形成, 有实验提示PGI₂可能使已形成的血小板凝块解聚。

4. ARDS 近年来, 花生四烯酸及其代谢产物与ARDS发病机理的关系受到重视, 其中以TXA₂与PGI₂更为密切。有人认为ARDS的发生率与血中TXA₂水平和TXA₂/PGI₂比值有密切关系。动物实验表明, 内毒素休克时, TXA₂与PGI₂均增加, TXA₂增加的时间较早, 幅度也较PGI₂为大。TXA₂具有强烈的血管和支气管收缩作用, 肺动脉高压与肺淋巴中TXA₂水平呈正相关, TXA₂/PGI₂比值失衡与气道阻力增加和肺顺应性降低有关。许多研究报告指出, TXA₂增多对机体有损伤作用, 而PGI₂能对抗TXA₂而具保护作用。用环氧酶抑制剂(消炎痛、阿斯匹林、布洛芬等)和TXA₂合成酶抑制剂如咪唑啉(Imidazole)、他巴唑、酮康唑等可阻止肺血管阻力的增加, 减少TXA₂的生成, 抑制通透性增加。应用PGI₂可预防或治疗内毒素所致的肺损伤。血浆PGI₂水平愈高, 肺损伤愈轻。

白细胞三烯

白细胞三烯简称白三烯(Leukotrienes, LTs)是花生四烯酸在脂氧合酶催化下的代谢产物(图1), 主要在白细胞内生成, 也可在巨噬细胞、肥大细胞内生成, LTs的原型为LTA₄, 有4个双键。目前认为慢反应物质(SRS-A)即为LTC₄、LTD₄、LTE₄总称。LTs的主要生理作用是使支气管平滑肌强烈收缩, 对小气道的作用尤为明显, 可能是通过支气管平滑肌内各种不同的LT受体而起选择性作用的。它还可使毛细血管后小静脉的通透性增加, 支气管粘膜水肿、分泌增加。由于它的作用较组织胺强1000倍, 而且持久, 故认为LTs可能是支气管哮喘发病的重要介质。由于LTB₄是多核白细胞的趋化因子, 故认为它参与支气管炎反应, 是重要的炎症介质。LTC₄与LTD₄明显增加血管通透性, 故认为它们参与非心源性肺水肿的发病。

血小板活化因子

血小板活化因子(Platelet-activating factor, PAF)是一种磷脂类生物活性物质。在支气管哮喘发作期间, 体内合成、释放PAF较多。PAF具有很强的支气管收缩作用, 为乙酰甲胆碱的37倍。有人认为它的支气管收缩作用是通过血小板膜上特异性受体导致的。支气管哮喘发作时, 巨噬细胞在特异性抗原刺激下产生PAF, PAF通过血小板膜上的受体活化血小板, 使之释放刺激嗜酸细胞介质, 嗜酸细胞受刺激后释放出PAF与多种代谢产物, 直接使呼吸道上皮细胞受损, 支气管反应性增高。PAF是引起支气管哮喘的重要介质。

肺表面活性物质

肺表面活性物质(Pulmonary surfactant, PS)是肺的磷脂代谢中重要产物, 其主要成分是二棕榈酰卵磷脂(Dipalmitoyl lecithin, DPL), 是在Ⅱ型肺泡上皮细胞板层体内合成的, 它与载蛋白结合成脂蛋白后由板层体分泌至肺泡腔内面, 形成一薄层非细胞物质, 构成气液界面。载蛋白是由Ⅱ型肺泡上皮细胞合成, 由板层体贮存和分泌的。PS的主要生理作用是降低肺泡腔气液界面表面张力, 使肺泡在较低的压力下仍能保持膨胀而不萎陷, 避免了通气/血流的不平衡。PS的表面张力在肺泡表面积最大时为40dyne/cm, 而在表面积缩小至20%时为5dyne/cm, 使肺的顺应性保持在适宜水平而降低呼吸功。同时由于PS起稳定肺泡内压的作用, 有利于防止毛细血管内液渗入肺泡腔。PS的代谢十分活跃, 正常人约18~24小时即更换一次, 由巨噬细胞吞噬排除。任何因素使Ⅱ型肺泡上皮细胞受损都会使PS合成或分泌减少, 许多病理情况使PS消耗过多或灭活增快, 也使PS不足以维持其生理功能。新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)主要由于肺脏发育不成熟, PS合成不足或缺乏而发生呼吸窘迫综合征, 是新生儿死亡的重要原因之一。氧中毒、吸入有害气体、呼吸道烧伤、强酸强碱吸入、严重创伤、休克、感染、肺栓塞、急性胰腺炎、淹溺等均可损伤Ⅱ型肺泡上皮细胞, 使PS合成分泌减少, 或消耗灭活增多, 引起PS不足, 成为ARDS发病机理的重要因素之一。近年来利用外源性PS防治NRDS与实验性ARDS已取得初步效果。

血管紧张素

血管紧张素(Angiotensin, AT)是一种肽类血

管活性物质,是肾素-血管紧张素-醛固酮系统的组成部分,共分三种:ATI(10肽)、ATII(8肽)和ATIII(7肽)。血浆 α_2 球蛋白中的血管紧张素原在肾素的作用下转变为活性较低的ATI。ATI在血管紧张素转化酶的作用下转变成ATII。ATII有很强的血管收缩作用,约为ATI的50倍,并可加强PGF $_{2\alpha}$ 、5-HT等的肺血管收缩作用,但对支气管平滑肌的收缩作用甚微。ATII在血管紧张素酶的作用下水解为无活性肽与ATIII,后者的血管收缩作用仅为ATII的2/3~1/2。

肺血管内皮细胞内AT转化酶含量丰富,所以肺是ATI转化为ATII的主要场所。95%ATI在肺循环内转变为ATII,故有人认为肺在血压调节中有一定作用。休克时肺内释放的组织胺等介质可使AT转化酶释放,促使ATI活化,血压上升。近年发现结节病患者血中转化酶明显上升,在病情缓解或激素治疗后转为正常,故认为AT转化酶活性测定有助于结节病诊断与疗效观察。在许多肺部慢性疾病如肺结核、肺癌、慢性阻塞性肺病等AT转化酶活性均降低。

激 肽

激肽(Kinin)是一组具有很强血管活性的多肽,其中缓激肽(Bradykinin, BK)是激肽的代表,是由血浆 α_2 球蛋白中的激肽原(Kininogen)在血管舒缓素(Kallikrein)的作用下产生的。肺内含有丰富的血管舒缓素原,在血小板释放的凝血因子XII(Hageman因子)的作用下产生血管舒缓素。使激肽灭活的激肽酶有I、II两种,肺血管内皮细胞含有丰富的激肽酶II。BK在肺循环通过一次后,80~99%被灭活。

BK可引起体循环血管扩张,肺静脉收缩而肺动脉扩张,对支气管平滑肌有收缩作用,较组织胺强10倍。支气管哮喘患者吸入BK可引起哮喘发作。在病理情况下如支气管哮喘、肺水肿、内毒素休克、感染时,血小板释放凝血因子XII增多,使血管舒缓素原大量活化,从而使BK形成增多,故BK可能在上述疾病的发生发展中起一定作用。

肠血管活性肽

肠血管活性肽(Vasoactive intestine peptide, VIP)是由小肠提取出来的一种28个氨基酸组成的血管活性多肽,在肺内浓度较高,存在于气道平滑肌肌层、粘液腺周围、支气管壁及支气管神经元和神经末梢。它与肺内非肾上腺非胆碱能抑制性神经(NANC)的功能

有密切关系,它可能是后者的神经介质。有实验表明肺血管也存在NANC神经,VIP通过NANC神经使支气管平滑肌舒张,也使肺阻力血管舒张。近来Said实验证明肺血管平滑肌上存在VIP受体。

有人认为气道内NANC神经的缺陷可能是支气管哮喘的病因之一。VIP能减轻由组织胺、PGF $_{2\alpha}$ 、血小板活化因子诱导的支气管收缩,且已有研究报告表明吸入VIP气雾剂(5~20 μ g/kg)有缓解支气管哮喘发作的作用。此外,Said的动物实验提示VIP可以保护盐酸引起的肺水肿,因此可能有益于ARDS的防治。

胺类血管活性物质

5-羟色胺是色氨酸的脱羧产物,血小板含丰富的5-HT,在速发型过敏反应或肺栓塞时,在血小板活化因子(PAF)的作用下,血小板释放5-HT。肺是人体内主要的5-HT灭活场所,肺对5-HT的灭活率约为65%。5-HT在肺内被血管内皮细胞摄取后即被降解。过敏反应时,5-HT与组织胺、SRS-A一起引致支气管平滑收缩、粘膜水肿、导液腺分泌增多、肺血管收缩。5-HT是通过刺激支气管及血管壁5-HT受体起作用的。5-HT可增强血小板的聚集作用,导致更多的5-HT释放。某些肺疾患如ARDS、氧中毒、放射性肺炎、药物性肺损害等发生肺毛细血管内皮损伤时,5-HT在肺内的灭活率下降,可能发生在临床上有明显表现之前,故可能提示这些疾患的早期诊断线索。

组织胺是组氨酸的脱羧产物,大量存储于肥大细胞内。组织胺有二种受体: H_1 受体与血管通透性及平滑肌的收缩有关; H_2 受体与腺体分泌、平滑肌松弛有关。在I型变态反应中,IgE与致敏肥大细胞相结合发生脱颗粒反应,组织胺从肥大细胞中释放出来,引起支气管平滑肌收缩、粘膜水肿、粘液分泌物增加、肺血管收缩、血小板聚集并释放PC类介质,毛细血管内皮肿胀和微血栓形成。肾上腺素、异丙肾上腺素和PGF $_{2\alpha}$ 可抑制肥大细胞释放组织胺。PGF $_{2\alpha}$ 则可刺激组织胺的释放,其机制可能与细胞内cAMP浓度有关。Casale测定支气管哮喘患者支气管肺泡灌洗液中的组织胺水平为 181 ± 42 pg/ml,明显高于正常人的 11 ± 11 pg/ml。凡组织胺水平高者,其气道敏感性明显较正常人为强,故可用支气管激发试验筛选支气管哮喘患者。肺泡缺氧时也出现肺内组织胺的释放。肺栓塞时的支气管痉挛也和组织胺的作用有关。

肺对凝血机制的影响

肺内凝血活酶 (thrombokinas) 的含量丰富, 凝血活酶能促使凝血酶原 (thrombinogen) 转变成凝血酶 (thrombin), 是凝血酶原的外源性激活途径。肺的内皮细胞释放激活了的凝血因子XII, 在凝血酶原转化为凝血酶的内源性激活途径中起重要作用。

肺内含有丰富的纤溶酶原活化因子, 能使纤维蛋白溶酶原 (Plasminogen) 转变为纤维蛋白溶酶 (Plasmin), 后者对纤维蛋白的降解起作用 (见图2)。

肺内肥大细胞含丰富的肝素, 可能在防止肺循环内血栓形成上有一定的作用。某些肺部恶性肿瘤血栓栓塞的发生率较高, 肺部手术后常有纤维蛋白溶解活性增高的倾向, 病毒性肺炎可并发DIC等, 均提示肺的代谢与凝血机制之间有一定的联系。

肺的内分泌代谢

肺组织内有一种具有内分泌功能的细胞, 类似肠道内的嗜银细胞 (Kulchitsky细胞, K细胞)。它们能储存胺或摄取胺前体物质, 经脱羧酶作用而形成胺, 故称为内分泌细胞或APUD细胞。APUD细胞的主要功能是合成多肽类和胺类激素, 储存于胞浆内的神经分泌颗粒中。肺内APUD细胞常为单个或小群散见于段支气管、细支气管和支气管腺体上。起源于APUD细胞的肺肿瘤, 尤其是小细胞肺癌细胞中具有这种神经分泌颗粒, 能产生多种异位激素而表现各种异位内分泌综合征, 如皮质醇增多症、抗利尿激素过多症、类癌综合征、高血钙症、低血钙症、男子乳腺增生症等。晚近不少作者认为抗利尿激素与降钙素的血浓度可能作为肿瘤标记有助于小细胞肺癌治疗效果的监测。

肺内蛋白酶-抗蛋白酶的平衡

肺内含有多种蛋白水解酶, 其中最重要的是来自中性粒细胞的弹性蛋白酶, 也有一部分来自肺泡巨噬细胞。当肺脏受到外来有害物质的侵犯或发生感染时, 肺泡巨噬细胞被补体C_{3a}活化, 释放中性粒细胞趋化因子, 中性粒细胞聚集到肺脏和肺泡巨噬细胞一起进行防御。在防御过程中, 这些细胞释放出来的蛋白酶漏出到肺组织中可导致肺组织的炎症和组织破坏, 特别对肺泡间质中的弹力纤维起分解作用, 使肺泡壁破坏, 气腔扩大, 肺弹性减损, 形成肺气肿。另一方面, 肺组织内也含有多种抗蛋白酶, 其中主要的是 α_1 抗胰蛋白酶, 它

是肝细胞合成与分泌的一种糖蛋白, 能在肺脏中与中性粒细胞弹性蛋白酶结合成复合物, 使其活力消失, 从而保护肺组织不受损害。当蛋白酶-抗蛋白酶系统保持动态平衡时, 不会发生肺气肿; 只有当蛋白酶活性超过抗蛋白酶活性时才可能发生肺气肿或肺损害。例如, 长期吸烟者不仅使肺脏内中性粒细胞大量聚集, 释出多量弹性蛋白酶, 而且纸烟成分还能灭活 α_1 抗胰蛋白酶, 使吸烟者血液中 α_1 抗胰蛋白酶的浓度仅为不吸烟者的60%左右。显然, 长期吸烟会使肺内蛋白酶-抗蛋白酶平衡失调, 造成肺气肿发生发展的机会 (见图3)。

此外, α_1 抗胰蛋白酶的浓度与遗传基因的不同类型有关。国外报道在人群普查中约有1%属于纯合子ZZ型, 他们血清中 α_1 抗胰蛋白酶的浓度仅为正常人的10~15%, 叫做遗传性 α_1 抗胰蛋白酶缺乏型。当肺脏内中性粒细胞性蛋白酶增多时, α_1 抗胰蛋白酶不有相应的增长, 导致蛋白酶-抗蛋白酶严重失衡。有报道ZZ型吸烟者几乎100%发生肺气肿。我国迄今尚未有遗传性 α_1 抗胰蛋白酶缺乏型肺气肿的报道。

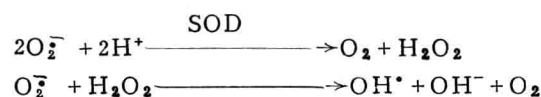
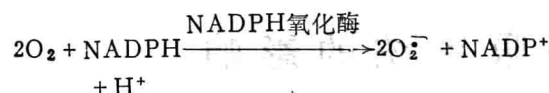
近年研究表明, 在内毒素ARDS模型, 通过补体C_{3a}促使大量中性粒细胞聚集, 释放弹性蛋白酶与氧自由基, 损伤肺毛细血管内皮细胞, 导致通透性肺水肿。这一过程在ARDS发病机理中起重要作用。

肺内氧化-抗氧化系统的平衡

在正常情况下, 吸入人体的氧弥散到细胞内, 受线粒体细胞色素氧化酶的作用被还原为水, 从而参与能量代谢。但有1~5%的分子氧经单电子还原过程而生成未完全还原的氧中间代谢产物, 包括超氧阴离子O⁻、过氧化氢H₂O₂、羟自由基OH^{*}等具有高度化学活性的活性氧自由基; 它们既参与生命活动的某些环节, 又导致机体的病理损害过程。另一方面, 体内也存在抗氧化系统, 不断地清除活性氧, 从而维持动态平衡, 保护机体组织免受损害。

肺内也存在氧化-抗氧化系统。近年来, 对肺内活性氧增多或抗氧化系统功能低下导致肺损害这一事实已越来越受到重视。在病理条件下, 中性粒细胞在肺内聚集并活化时产生氧耗量的骤增, 同时胞膜上的NADPH氧化酶活性增强, 由NADPH作为电子供体, 使氧分子经单电子还原, 形成超氧阴离子O⁻; 同时细胞内己糖单磷酸旁路代谢增强, 代谢了大量葡萄糖。这一系列反应叫做“呼吸爆炸 (respiratory burst)”, 呼吸爆炸时吞噬细胞摄取的氧几乎全部还原成O⁻而约80%的O⁻经

超氧化物歧化酶(SOD)的催化生成 H_2O_2 , H_2O_2 和 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 在金属离子(如 Fe^{2+} ,)的参与下, 通过Fenton反应形成 $\text{OH}^{\cdot}$ 。



$\text{O}_2^{\cdot-}$ 、 H_2O_2 、 $\text{OH}^{\cdot}$ 均有强氧化作用, 它们除可造成肺组织损伤外, 还使 α_1 抗胰蛋白酶的活性大大降低, 从而使弹性蛋白酶的作用增强。Elliott报道 ARDS 患者的中性粒细胞在肺内聚集的程度与肺水肿程度相平行。动物实验还显示, 耗竭动物的中性粒细胞或联合应用过氧化氢酶和SOD可对肺损伤提供85~98%的保护作用。也有人报道COPD患者血中抗氧化活性减少与肺功能变化相关。这些都说明活性氧在ARDS、COPD等许多肺病患者中起作用。

活性氧参与肺组织的损伤机制是很复杂的。活性氧有血小板凝集作用, 而血小板凝集过程中又可释放活性氧。活性氧可直接损伤肺毛细血管膜, 也可通过花生四烯酸代谢引起血流动力学改变, 可引起抗蛋白酶的抑制而增强弹性蛋白酶的损害; 尤其重要的是它能引发脂过氧化反应产生新的活性氧, 扩大了损伤效应; 在脂过氧化反应中产生活性很强的丙二醛(MDA), 它对肺组织的损伤力很强。兹以氧中毒为例, 活性氧致伤过程示意图如图4。

正常情况下, 肺内存在抗氧化系统, 从而与氧化系统保持动态平衡而不发生肺损伤。肺内抗氧化系统包括线粒体内细胞色素氧化酶, 它对分子氧提供4个电子使氧还原成水, 防止活性氧生成。过氧化氢酶(CAT)

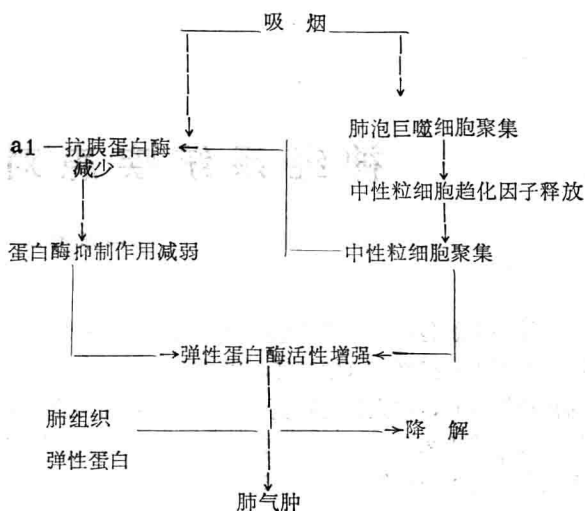


图3 吸烟导致肺内蛋白酶-抗蛋白酶失衡

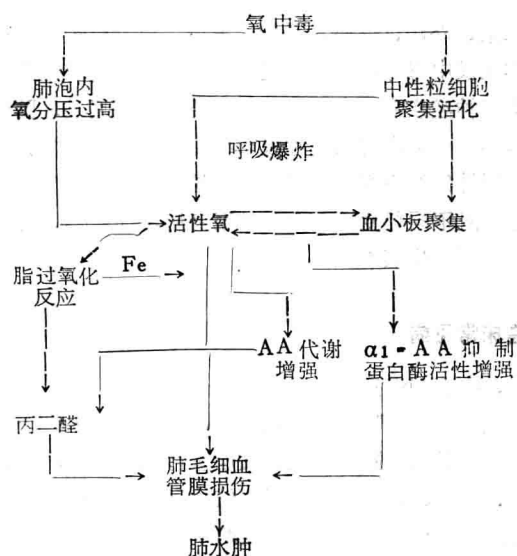


图4 氧中毒时活性氧导致肺损伤示意图

与超氧化物歧化酶(SDO)分别起清除 H_2O_2 与 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 的作用, 从而防止 $\text{OH}^{\cdot}$ 的生成。此外, VE、Vc、 β -胡萝卜素等的存在都能促进抗氧化反应。晚近有许多实验提示有可能利用外源性抗氧化剂的补充, 重建氧化-抗氧化系统的平衡, 来防治ARDS等肺部疾病。例如对活性氧致伤的动物模型, 预先注入各种抗氧化剂如SOD、CAT、二甲硫脲(DMTU)、二甲亚砜(DMSO)等可以减轻或防止肺损伤。也有报道对这类模型加注铁离子可以加重肺损伤, 而加注铁螯合剂(去铁敏)可提供80%左右的保护作用, 说明铁离子在活性氧介导的肺损伤中起促发作用。

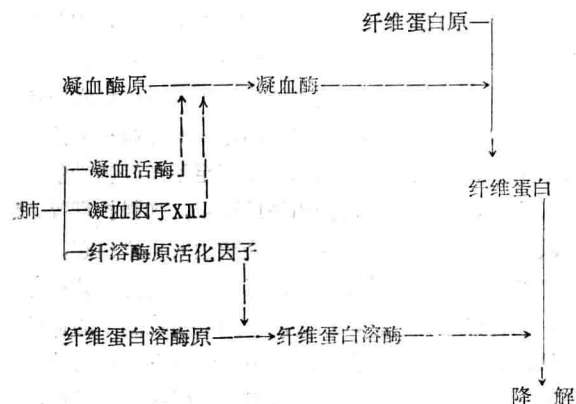


图2 肺对凝血与纤溶过程的影响