

细胞因子和炎症介质在急性呼吸窘迫综合征发病机制中的作用

朗显泽

青海大学, 青海 西宁 810000

摘要: 本文系统综述细胞因子及炎症介质在急性呼吸窘迫综合征病理进程中, 存在关键调控作用, 阐述 ARDS 病理生理学特征, 进而详细分析多种细胞因子与炎症介质, 分析在疾病发生及进展过程中经过协同作用激活炎症级联反应, 引发肺组织损伤的分子机制, 为深入理解 ARDS 的发病机理及开发新型治疗靶点, 提供理论依据。

关键词: 细胞因子; 炎症介质; 急性呼吸窘迫综合征; 发病机制

0 引言

急性呼吸窘迫综合征是临床危重症, 诊断标准包括患者出现急性发病, 存在明确诱因、新发, 或加重的呼吸系统症状、影像学显示双肺浸润影, 并在排除心功能不全后氧合指数 ≤ 300 mmHg, 在全球范围内发病率, 受地域及诊断标准影响存在差异, 但总体较高, 病死率约为30%~45%, 成为公共卫生领域的重大挑战。ARDS的常见诱因包括重症感染, 尽管病因各异, 但共同的病理生理基础, 机体损伤后免疫系统过度活化引发全身性炎症反应, 在研究的过程中, 大量炎性细胞浸润肺部活化, 释放多种炎性因子, 引发肺泡-毛细血管屏障破坏, 出现肺水肿及呼吸功能衰竭。本质上, ARDS是炎症反应失控结果, 中炎性反应在肺损伤的发生与进展中起核心作用, 在患者机体内作为炎症调控的关键分子, 细胞因子与炎症介质在ARDS发病机制研究中拥有重要意义, 已有证据表明, 分子经过复杂的网络化作用调控炎性细胞的活化与迁移, 进而影响肺组织损伤与修复的进程。然而, 当前研究仍存在诸多挑战, 细胞因子网络的复杂性, 患者个体差异显著等, 问题增加研究难度, 限制精准治疗策略的制定。

1 细胞因子在ARDS发病机制中的作用

1.1 促炎细胞因子

TNF- α 在患者机体内主要由活化的单核-巨噬细胞系统产生, 当病原体相关分子模式或损伤相关分子模式刺激模式识别受体时, 激活NF- κ B和MAPK等信号转导途径, 提升TNF- α 基因的表达水平, 在某些病理状态下, T淋巴细胞和自然杀伤细胞在患者机体内免疫细胞能分泌少量TNF- α , 在急性呼吸窘迫综合征的病理过程中, TNF- α 在患者机体内经过多重机制参与疾病进展。因子可上调血

管内皮细胞表面黏附分子的表达, 促进白细胞与血管内皮黏附及跨内皮迁移, 引发肺组织炎性浸润, TNF- α 在患者机体内强力激活中性粒细胞, 增强呼吸爆发和脱颗粒功能^[1]。在此过程中, 产生的大量活性氧自由基可直接损伤肺实质细胞的重要生物大分子, 中性粒细胞释放的蛋白水解酶在患者机体内可降解肺基质成分, 破坏肺组织结构, TNF- α 在患者机体内能诱导IL-1、IL-6等促炎因子产生, 形成正反馈的炎症级联反应。IL-1家族包含IL-1 α 和IL-1 β 等亚型。在ARDS发病过程中, 除单核-巨噬细胞外, 内皮细胞和上皮细胞等在患者机体内能产生IL-1。IL-1 α 主要以膜结合形式存在, 而IL-1 β 需经半胱天冬酶-1等蛋白酶的剪切才能获得生物活性^[2-3]。IL-1经过激活NF- κ B信号通路发挥生物学效应。当与相应受体结合后, 可启动下游信号级联反应, 促使NF- κ B入核调控靶基因表达, 可上调多种黏附分子和炎症介质的表达, 增强白细胞的趋化和浸润能力, IL-1还能改变血管内皮细胞间的连接结构, 增加血管通透性, 促进血浆成分外渗, 引发肺水肿形成。在ARDS状态下, TNF- α 和IL-1等炎性因子在患者机体内, 可经过JAK-STAT通路促进IL-6的合成。除免疫细胞外, 成纤维细胞等间质细胞也能产生IL-6。IL-6拥有促炎和抗炎双重特性, 在急性期反应中, 在患者机体内, 诱导肝脏合成CRP等急性期蛋白, 参与全身炎症调控, 在患者机体内促进B细胞分化, 增强体液免疫应答, 过量的IL-6在患者机体内, 加剧炎症反应, 引发组织损伤加重。临床研究表明, IL-6水平与疾病严重程度呈正相关, 可作为预后评估的重要指标。白细胞介素-8作为强效的中性粒细胞趋化因子, IL-8在患者机体内, 经过CXCR1/CXCR2受体发挥作用。结合受体后, 在患者

机体内,可激活细胞内信号通路,改变细胞形态,并增强趋化运动能力^[4-5]。在 ARDS 发病过程中,肺组织产生的 IL-8 可募集大量中性粒细胞至炎症部位。活化细胞在患者机体内,释放的蛋白水解酶和活性氧自由基,破坏肺泡-毛细血管屏障,引发肺顺应性下降和气体交换障碍,中性粒细胞聚集还可能引起肺微循环紊乱,加重呼吸功能损害。

1.2 抗炎细胞因子

IL-10 在患者机体内,主要由 Th2 细胞、调节性 T 细胞等免疫效应细胞分泌,单核-巨噬细胞和 B 淋巴细胞等在患者机体内,在特定条件下产生细胞因子。IL-10 在患者机体内,表达受到复杂的调控网络影响,促炎因子如 TNF- α 和 IL-1 可抑制产生,而 IL-4、IL-13 等 Th2 型细胞因子促进分泌,在分子机制方面,JAK-STAT 信号通路在调控 IL-10 生成过程中起关键作用。在患者机体内,作为重要的抗炎介质,IL-10 在患者机体内,能有效抑制单核-巨噬细胞等炎症细胞的活化,减少促炎因子的释放,IL-10 可降低 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 等炎症介质的表达水平,阻断炎症级联反应,细胞因子还能下调黏附分子表达,抑制白细胞与血管内皮的相互作用,减轻肺组织炎症浸润。在 ARDS 病理过程中,IL-10 在患者机体内,经过调节炎症反应发挥保护作用,过度表达可能影响病原体清除,引发感染持续存在。TGF- β 是多效性细胞因子,参与调控细胞增殖、分化及凋亡等过程。在 ARDS 中,因子在患者机体内,主要由肺泡上皮细胞和肺成纤维细胞产生。TGF- β 在 ARDS 中,表现出双重生物学效应,免疫抑制作用表现为抑制 T、B 淋巴细胞的活化和增殖,减少炎性介质释放,减轻组织损伤。然而,因子在患者机体内,拥有促纤维化作用,刺激成纤维细胞增殖并促进胶原合成,引发细胞外基质过度沉积。在疾病修复期,适度的 TGF- β 表达在患者机体内,可以帮助组织修复,但持续高表达可能引发肺纤维化,影响患者预后^[6-7]。

1.3 细胞因子网络在 ARDS 中的相互作用

免疫系统中各类细胞因子经过复杂的相互作用,在患者机体内构成精密的调控网络,在炎症反应过程中,促炎因子之间存在协同效应,可形成自我放大的正反馈调节机制。在患者机体内典型表现为 TNF- α 可以上调 IL-1 和 IL-6 的表达水平,而细胞因子又能反馈性增强 TNF- α 的分泌,级联放大效应使炎症反应呈现指数级增强的趋势。在患者机体内,作为重要的负调节因子,抗炎细胞因子在维持免疫稳态中发挥关键作用。以 IL-10 为代表的抗炎介

质可以有效抑制多种促炎因子的生物活性,阻断炎症级联反应的恶性循环,减轻组织损伤程度。在 ARDS 的病理过程中,细胞因子网络的动态平衡被打破。引发肺损伤的重要机制。正常情况下,促炎与抗炎因子处于精密的平衡状态,保证机体防御功能,防止过度炎症反应。然而在 ARDS 发生时,促炎因子过度表达在患者机体内,抗炎因子相对不足,引发炎症反应失控。失衡状态在患者机体内,促使大量炎症细胞在肺组织异常聚集并活化,细胞释放的活性氧、蛋白水解酶等物质,直接损伤肺泡-毛细血管屏障结构,引发肺水肿、出血等一系列病理改变。抗炎因子的相对缺乏使得炎症反应得不到有效控制,加重肺损伤。基于上述机制,恢复细胞因子网络平衡成为 ARDS 治疗重要方向,在患者机体内,经过靶向调控促炎/抗炎因子的表达水平,抑制过度炎症反应,有望减轻肺组织损伤并改善临床预后,为开发新型治疗策略提供理论依据^[8]。

2 炎症介质在 ARDS 发病机制中的作用

2.1 脂质介质

花生四烯酸代谢通路在患者机体内,在磷脂酶 A₂ 的催化作用下,细胞膜磷脂释放出花生四烯酸,随后经过环氧化酶途径,花生四烯酸首先被转化为 PGG₂,继而还原为 PGH₂。在患者机体内,作为关键前体物质,PGH₂ 在不同合成酶作用下,可生成多种前列腺素衍生物,包括 PGE₂ 和 PGD₂ 等。PGE₂ 经过与特异性受体结合,激活细胞内信号转导系统,表现出抗炎特性。物质在患者机体内,可以抑制中性粒细胞和巨噬细胞的活化及迁移,减弱中性粒细胞的趋化运动,减少溶酶体酶释放以及降低呼吸爆发强度,某些前列腺素在患者机体内,可经过调节血管内皮细胞连接结构,增加血管通透性,促进血浆成分渗出,参与肺水肿的形成过程。在 5-脂氧合酶及激活蛋白的作用下,花生四烯酸代谢在患者机体内,产生 5-HPETE 中间产物,继而转化为 LTA₄。代谢生成 LTB₄ 和 LTC₄ 等生物活性物质。LTB₄ 作为强效趋化因子,可以诱导中性粒细胞在肺组织聚集活化,释放大量蛋白水解酶和氧自由基。而半胱氨酰白三烯则经过收缩支气管平滑肌和增加血管通透性,参与气道高反应性和肺水肿的形成。血小板活化因子由多种细胞在炎症刺激下合成释放。生物合成途径包括磷脂酶 A₂ 催化的膜磷脂水解和随后的乙酰化反应。PAF 经过激活血小板受体促进血小板聚集,形成微血栓阻塞肺微循环。介质在患者机体内,能刺激中性粒细胞释放 TNF- α 等促炎因子,并经过增加血管通透性和收缩支气管,加重肺损伤和呼吸功能障碍^[9-10]。

3 结论

在急性呼吸窘迫综合征的初始阶段,多种促炎性细胞因子即呈现显著升高趋势。TNF- α 、IL-1 β 和IL-6等关键介质在患者机体内,可以活化炎症细胞,能增强趋化迁移能力,促使中性粒细胞和巨噬细胞在肺实质内大量浸润。聚集的免疫细胞继而释放更多炎症因子,形成正反馈调节环路,引发肺部炎症反应持续放大物活性物质经过多种机制损伤肺组织,破坏细胞膜稳定性,增加微血管通透性、诱发支气管痉挛,促进微血栓形成等。病理改变在患者机体内,最终引发肺水肿、肺泡萎陷和通气/灌注比例失衡等严重后果,严重影响肺功能。阐明细胞因子网络在ARDS发病中的作用拥有重要价值,在理论层面,深入理解疾病的发生发展规律;在临床应用方面,可为靶向治疗提供科学依据,促进新型药物的研发。组织大规模多中心临床试验,获取更具代表性的临床数据,加强基础研究与临床实践的转化应用;不断优化治疗方案,提高患者生存率和改善预后。努力将为ARDS的防治开辟新的途径。

参考文献:

[1]殷宗宝,余燕梅,刘凡.N型乙酰胆碱受体对急性呼吸窘迫综合征小鼠炎症反应的影响[J].中国医科大学学报,2025,54(2):133-138.

[2]阿琪,王婧超.支气管肺泡灌洗液中炎症因子水平对中重度急性呼吸窘迫综合征患者预后的预测价值分析[J].中国医刊,2025,60(3):305-307.

[3]封岩,胡蓉,史家欣.c-Jun氨基端激酶信号通路调控急性呼吸窘迫综合征中重要炎症介质表达机制的研究进展[J].

徐州医科大学学报,2024,44(5):380-384.

[4]刘颖,陈先俊,肖川,等.阿司匹林减轻急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征所致肺组织炎症反应:一项基于动物实验的Meta分析[J].中华危重病急救医学,2024,36(12):1261-1267.

[5]盛名,郭爽,王敬文.血清铁蛋白、IL-6、TNF- α 表达水平与高炎症表型急性呼吸窘迫综合征患者病情严重程度及早期预后的相关性[J].临床和实验医学杂志,2024,23(11):1138-1141.

[6]王瑞琪,李立.益母草碱调节IRE1 α /TXNIP/NLRP3信号通路对急性呼吸窘迫综合征大鼠炎症反应的影响[J].中国中医急症,2024,33(9):1529-1534.

[7]张辉,赵磊,甄洁,等.人血白蛋白联合液体复苏对脓毒症休克并发急性呼吸窘迫综合征患者炎症因子水平及血流动力学的影响[J].中国医药,2024,19(1):89-92.

[8]史克洁,钱雪锋,张衍,等.血清MAPK、SDC1水平与脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者炎症因子及入院30d内死亡的关系[J].检验医学与临床,2025,22(4):433-438.

[9]张欣,贾功伟,虞乐华,等.迷走神经刺激对急性呼吸窘迫综合征大鼠Th17和Treg相关蛋白及炎症因子的影响[J].海军军医大学学报,2024,45(5):544-551.

[10]朴鲜女,许惠仙.不同肠内营养对急性呼吸窘迫综合征患者营养状况和炎症水平及免疫功能的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2024,31(1):73-76.

作者简介: 朗显泽(1992—),女,河北承德,研究生,研究发向为ARDS。