

本文引用:申坤灵,樊毫军,丁辉.氧化应激与烟雾吸入性肺损伤[J].新乡医学院学报,2014,31(6):492-495.

【综述】

氧化应激与烟雾吸入性肺损伤

申坤灵, 樊毫军, 丁 辉

(武警后勤学院附属医院救援医学研究所 全军灾害应急救援医学重点实验室,天津 300162)

摘要: 烟雾吸入是火灾中受害者死亡的最主要原因,吸入烟雾后被激活的各种细胞经呼吸爆发产生大量自由基可引起肺水肿、气道阻塞、脂质过氧化等病理生理改变,导致大量伤员死亡。近年来,人们对氧化应激在烟雾吸入性肺损伤中的作用机制的认识逐步加深,且治疗方面也取得较大进展。

关键词: 氧化应激;烟雾吸入;肺损伤;抗氧化

中图分类号: R563 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2014)06-0492-04

吸入性肺损伤是由呼吸系统吸入大量烟雾和有毒气体导致,它是火灾中幸存的烧伤患者的主要死亡原因。单是吸入性肺损伤就使烧伤患者的病死率增加了20%,若合并吸入性肺损伤后肺炎,则患者病死率增加60%^[1]。目前治疗烧伤方法的研究取得了很大进展,但对于烧伤伴随烟雾吸入性损伤患者的治疗方法的研究却长期止步不前。烟雾吸入性损伤的发病机制复杂,人们对其导致的支气管血流增加、肺水肿、气道胶原沉积及后期的肺纤维化、肺不张等机制均有不同程度的研究,其中机体吸入烟雾后被激活的各种细胞经呼吸爆发产生大量自由基引起氧化应激状态,在烟雾吸入性肺损伤的发病机制中有重要作用,且这一机制得到越来越多人们的认同。现就近年来氧化应激在烟雾吸入性肺损伤中的作用研究进展做一综述。

1 烟雾吸入性损伤后氧化应激引起的肺病理生理变化

氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激时,体内活性分子如活性氧自由基(reactive oxygen species,ROS)和活性氮自由基(reactive nitrogen species,RNS)产生过多,氧化水平与抗氧化系统之间失衡引起的一系列反应,可直接造成核酸、蛋白质、脂质等大分子的损伤,导致细胞衰老、凋亡或坏死等。Zhu等^[2]已经证实烟雾的主要成分是PM_{2.5},它包括醛类、丙烯醛和多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbons,PAHs),这些是强氧化剂,能触发氧化还原途径,导致DNA损伤和细胞凋亡。并且氧化应激

作为吸入香烟烟雾及其他有害气体后产生最早的生理反应已经得到公认^[3]。

1.1 肺水肿 烟雾中的有害物质刺激呼吸道,激活巨噬细胞及中性粒细胞,释放一氧化氮合酶(nitric oxide synthase,NOS)及大量炎症介质,损伤血管内皮细胞,导致血管通透性及渗出增加。而NOS在精氨酸循环中起作用,产生大量一氧化氮(nitric oxide,NO),NO作为一种强有力的血管舒张药,能增加支气管血流,减轻肺供氧不足区域的缺氧性血管收缩反应,导致V/Q比失调。在炎症反应过程中,血红素不能有效地清除NO,导致NO堆积并与细胞超氧化物结合形成过氧亚硝酸盐,它是一种强氧化剂,可损害细胞DNA及激活DNA修复酶,即多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose)polymerase,PARP],而这一过程需要消耗大量的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate,ATP),由此导致如肺等需氧需能量组织细胞的大量死亡^[4]。另外,高水平的过氧亚硝酸盐还会引起广泛的组织损害,导致支气管血流量及毛细血管通透性增加,肺水肿形成^[5]。另外,呼吸性细支气管以上的肺组织由支气管动脉供血,一旦发生吸入性损伤,支气管循环的血流就会增加10倍,从而导致肺水肿的发生^[6],减少支气管循环的血流,可改善烟雾吸入性肺损伤过程中的病理生理变化^[7]。

1.2 胶原沉积与气道阻塞 烟雾吸入后支气管血流及通透性增加,气道胶原蛋白等渗出增多,从而使气道阻塞。气道阻塞会导致烟雾吸入性损伤后呼吸作用减弱,还可能引起肺不张、肺炎和气压伤^[7]。它还会使严重吸入性损伤的患者出现呼吸窘迫。另外,烟雾吸入性损伤后过度的胶原沉积最终会导致肺纤维化^[2]。

如前所述,烟雾吸入后机体释放大量NOS,其中诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide syn-

DOI:10.7683/xyxyxb.2014.06.030

收稿日期:2014-02-25

基金项目:全军“十二五”科研课题计划项目(编号:CWS11J311)

作者简介:申坤灵(1987-),女,河南洛阳人,硕士研究生在读,研究方向:急性肺损伤。

通信作者:樊毫军(1974-),男,河南新乡人,博士,教授,研究方向:急性肺损伤。

thase, iNOS)能使精氨酸转变为 n- Ω -羟基精氨酸(n- Ω -hydroxyl arginine, NOHA),之后再生成瓜氨酸和 NO。而精氨酸还可在精氨酸酶的作用下转变为尿素和鸟氨酸,鸟氨酸再生成羟脯氨酸,这是胶原蛋白形成的物质基础。NOHA 是精氨酸酶抑制剂,因此可以推测当 NOS 被激活,精氨酸酶及胶原蛋白的形成被抑制,从而减轻胶原沉积及气道阻塞。但也有人持相反态度。Morita 等^[7]通过对烧伤和烟雾吸入性损伤的绵羊模型的研究发现,NOS 抑制剂能减少支气管循环或支气管血流,减少气道渗出,减轻支气管阻塞。

1.3 脂质过氧化 肺是富含脂质的器官,且含氧量相对较高,容易受到 ROS 的攻击,形成脂质过氧化物,脂质过氧化物进一步分解又能引起细胞损伤。II 型肺泡上皮细胞(type II alveolar epithelial cells, AEC II)被认为是肺泡上皮的干细胞,在肺损伤后的修复过程中发挥重要作用。烟雾吸入后产生的氧化应激可以直接或间接地攻击肺泡细胞成分,造成 AEC II 细胞膜中不饱和脂肪酸的脂质过氧化反应,主要损害生物膜及其功能,形成脂质过氧化产物(lipid peroxide, LPO)如丙二醛(methane dicarboxylic aldehyde, MDA)和 4-羟基壬烯酸(4-hydroxynonenal, HNE),最终导致细胞透明性病变、纤维化。其中,MDA 是脂质过氧化的常用标志物,与脂质过氧化程度成正比,它通过损害细胞 DNA 和蛋白质而破坏细胞结构,研究表明,脂质过氧化作用在急性肺损伤(acute lung injury, ALI)发病中起重要作用^[8]。

2 抗氧化剂在吸入性肺损伤中的应用

2.1 维生素 维生素 E 是一种天然的抗氧化剂,存在于各种细胞膜中,维生素 E 能够清除 ROS 和减少细胞膜的脂质过氧化,过去有研究认为,烧伤和烟雾吸入性肺损伤的羊模型中胶原沉积物的变化是 ROS 和 RNS 氧化作用的结果^[9],那么作者推测,维生素 E 能减少肺中的胶原沉积。曾有报道烧伤患者中抗氧化剂的短期储存形式如血浆中的维生素 E 明显减少,而它的长期储存形式如脂肪组织中的维生素 E 早在伤后 3 周就已经减半^[10]。另外,在吸烟者体内也发生类似的变化,1 项调查指出,与不吸烟者相比,60% 的吸烟者 α -生育酚水平降低,40% 的吸烟者 γ -生育酚水平降低,且已经证实 α -生育酚水平的降低不是由于 P450 介导的生育酚代谢,那么可以推测其水平的降低是氧化应激导致的^[11]。

维生素 E 对吸入性肺损伤的积极作用已经得到公认。Yamamoto 等^[12]给烧伤联合烟雾吸入性损伤的羊雾化吸入生育酚结果证明,通过雾化吸入生

育酚能降低精氨酸酶活性,减少羟脯氨酸,清除氧化应激,最终导致肺水肿减轻,肺的弥散能力及烧伤皮肤的愈合能力增强,且发现伤后立即给予生育酚雾化吸入能减少肺后期的胶原沉积。

另外, Morita 等^[13]在羊烧伤实验前 24 h 使其口服 α -生育酚,使血浆 α -生育酚水平增加 1 倍,最终显示出同样积极的效果,可见,维生素 E 还有望作为一种预防药来对抗烟雾吸入性肺损伤的氧化应激反应。

维生素 C 即抗坏血酸也具有抗氧化作用。Bruno 等^[14]研究发现,血浆中抗坏血酸浓度加倍,也能通过减轻氧化应激从而减缓维生素 E 消失的速度。

β -胡萝卜素是一种天然的脂溶性维生素,亦是对抗自由基最有效的抗氧化剂之一。有研究认为, β -胡萝卜素能降低香烟造成的阻塞性肺气肿大鼠的平均肺动脉压,并提高肺组织中 NOS 的活性^[15],这证实了其有效的抗氧化作用,但其对火灾造成的烟雾吸入性肺损伤的治疗还有待研究。

2.2 乌司他丁(ulinastatin, UTI) UTI 是从尿液中分离纯化的一种典型 Kuniz 型蛋白酶抑制剂,可以抑制体内广泛分布的丝氨酸蛋白酶活性,具有减少炎性细胞浸润、抑制多种炎性因子和介质释放、消除氧自由基的功能。近年来,学者们对 UTI 在肺的抗氧化应激作用进行了大量研究。

核转录因子相关因子-2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是细胞调节抗氧化应激反应的重要转录因子,活化后可通过调节下游抗氧化酶血红素氧合酶-1(heme-oxygenase 1, HO-1)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADP):醌氧化还原酶-1(NADP:quinone oxidoreductase 1, NQO-1)等基因的表达,在 ALI 中发挥着重要的保护作用^[16]。葛贇等^[17]通过研究发现,UTI 能提高 H₂S 中毒 ALI 大鼠的抗氧化能力,在早期就能显著上调 Nrf2 mRNA 和蛋白的表达,提高肺组织 HO-1、NQO-1 活力及 mRNA 的表达,并维持在较高水平。另外,左克强等^[18]在腹主动脉瘤切除术前为患者注射 UTI,结果显示术后患者血中髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)水平显著降低,从而减轻机体氧化损伤。通过大量的研究,可见 UTI 的确有提高机体抗氧化能力,改善机体氧化损伤的作用,但对烟雾吸入性肺损伤的作用还鲜见报道,有待进一步探讨。

2.3 NOS 抑制剂 在烟雾颗粒及其化学成分的刺激下,巨噬细胞和中性粒细胞聚集,产生炎症反应,释放炎性介质,并在 iNOS 介导下,产生大量 NO,大量的 NO 堆积并与活性氧类物质结合,形成过氧亚

硝酸盐,引起组织破坏和 DNA 损伤。那么可以推测,NOS 抑制剂可抑制过氧亚硝酸盐这种强氧化剂的产生,对烟雾吸入性肺损伤存在有益影响。后来,Enkhbaatar 等^[19]及 Morita 等^[7]也证实了这一点。另外,Hamahata 等^[20]研究表明,向支气管循环注射神经型 NOS 抑制剂几乎能完全阻止烟雾吸入性肺损伤的肺湿/干重比的增加,并减少肺部血流及 NO 的形成。

但是,也有学者得出了相反结论。众所周知,NO 作为一种自由基,在烟雾吸入性肺损伤后肺的病理生理变化中有很多消极的作用,但另外有研究表明,在羊遭受烧伤和烟雾吸入性肺损伤 22 h 后,为了降低支气管对蛋白质的通透性,令其吸入 NO 体积分数 40% 的气体,结果减少了肺淋巴流,减轻了肺水肿,防止了肺微血管的阻力显著增加^[21]。

2.4 自由基清除剂 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase,SOD) 是抗氧化酶类,是机体内天然存在的超氧自由基清除因子,其含量的高低可以间接反映机体清除氧自由基的能力。锰超氧化物歧化酶能增加肺微血管的渗透系数,减少滤过系数,降低了淋巴流量,提高血氧吸入氧浓度比^[22]。杨波等^[23]通过铜-锌 SOD1 融合蛋白处理大鼠心脏成纤维细胞发现,细胞内的 MDA 及超氧阴离子水平均显著降低,从而使血管紧张素 II 诱导的成纤维细胞 I 型胶原合成减少。另外,有学者为烧伤伴随烟雾吸入性肺损伤的山羊注射低剂量的过氧亚硝酸盐分解催化剂 WW-85,发现过氧亚硝酸盐的产生被抑制,且因吸入性肺损伤导致的呼吸功能障碍、肺水肿等病理生理过程均显著改善^[5],可见此类物质有良好的应用前景。

2.5 乙酰半胱氨酸 (N acetylcysteine, NAC)

NAC 对多种呼吸道疾病如慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease,COPD)、急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome,ARDS)、肺间质纤维化 (pulmonary interstitial fibrosis,PIF) 等具有较好的治疗和预防作用^[24]。作为一种氧自由基清除剂,NAC 通过提高肺组织中还原性谷胱甘肽 (glutathione,GSH) 含量来对抗 ARDS 通过氧化应激损伤引起的肺纤维化作用^[25]。已有研究表明,NAC 通过诱导 SOD 的表达及抑制氧化应激反应可在一定程度上改善幼年动物和成年大鼠的高氧肺损伤^[26],可见其抗氧化作用是肯定的。

2.6 L-精氨酸 Souza-Costa 等^[27]研究发现,烧伤和吸入性肺损伤患者给予 L-精氨酸治疗能阻止过氧亚硝酸盐的形成,减弱氧化应激水平。

2.7 间充质干细胞 (mesenchymal stem cell,

MSCs) MSCs 来源于发育早期的中胚层和外胚层,主要存在于全身结缔组织器官间质中,具有再生修复、抗炎、免疫调节及抗氧化应激等功能。目前研究较多的是骨髓来源的骨髓间充质干细胞 (bone marrow derived mesenchymal stem cells,BM-MSCs) 和脐带血来源的脐带间充质干细胞 (human umbilical cord mesenchymal stem cells,HU-MSCs),Iyer 等^[28]研究已经证实,活体内注射 BM-MSCs 能改善内毒素诱导的 ALI 小鼠的肺组织的氧化还原状态。Zhou 等^[29]证实 HU-MSCs 在体外及体内条件下均能改善由顺铂诱导的急性肾损伤,而这种损伤正是由氧化应激及细胞凋亡引起的。可见 MSCs 在抗氧化方面有良好的应用前景。

3 展望

根据氧化应激在烧伤和吸入性肺损伤中的损伤机制应用抗氧化剂治疗此类损伤的研究已经取得了较大进展,虽然抗氧化剂在改善患者预后及远期生存率方面还鲜见报道,这可能与外源性抗氧化剂不能充分被机体利用从而发挥有效抗氧化作用有关,但是抗氧化剂改善烟雾吸入性肺损伤的病理生理过程,对这类损伤所产生的积极效果是肯定的,因此,进一步阐明烟雾吸入性肺损伤的氧化损伤机制,开发有效的抗氧化剂,对开辟预防和治疗烟雾吸入性肺损伤的新途径将具有重要的理论价值和临床意义。

参考文献:

- [1] Dries D J,Endorf F W. Inhalation injury:epidemiology,pathology,treatment strategies[J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*,2013,21(1):31.
- [2] Zhu F,Qiu X,Wang J,*et al*. A rat model of smoke inhalation injury[J]. *Inhal Toxicol*,2012,24(6):356-364.
- [3] Faux S P,Tai T,Thorne D,*et al*. The role of oxidative stress in the biological responses of lung epithelial cells to cigarette smoke[J]. *Biomarkers*,2009,14(S1):90-96.
- [4] Murakami K,Traber D L. Pathophysiological basis of smoke inhalation injury[J]. *Physiology*,2003,18(3):125-129.
- [5] Hamahata A,Enkhbaatar P,Lange M,*et al*. Administration of a peroxynitrite decomposition catalyst into the bronchial artery attenuates pulmonary dysfunction after smoke inhalation and burn injury in sheep[J]. *Shock*,2012,38(5):543-548.
- [6] Sakurai H,Soejima K,Nozaki M,*et al*. Effect of ablated airway blood flow on systemic and pulmonary microvascular permeability after smoke inhalation in sheep[J]. *Burns*,2007,33(7):885-891.
- [7] Morita N,Enkhbaatar P,Maybauer D M,*et al*. Impact of bronchial circulation on bronchial exudates following combined burn and smoke inhalation injury in sheep[J]. *Burns*,2011,37(3):465-473.
- [8] Del Rio D,Stewart A J,Pellegrini N. A review of recent studies on

malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*,2005,15(4):316-328.

[9] Sousse L E,Yamamoto Y,Enkhbaatar P,*et al*. Acute lung injury-induced collagen deposition is associated with elevated asymmetric dimethylarginine and arginase activity[J]. *Shock*,2011,35(3):282-288.

[10] Traber M G,Leonard S W,Traber D L,*et al*. Alpha-tocopherol adipose tissue stores are depleted after burn injury in pediatric patients[J]. *Am J Clin Nutr*,2010,92(6):1378-1384.

[11] Bruno R S,Leonard S W,Li J,*et al*. Lower plasma alpha-carboxy-ethyl-hydroxychroman after deuterium-labeled alpha-tocopherol supplementation suggests decreased vitamin E metabolism in smokers[J]. *Am J Clin Nutr*,2005,81(5):1052-1059.

[12] Yamamoto Y,Sousse L E,Enkhbaatar P,*et al*. Gamma-tocopherol nebulization decreases oxidative stress,arginase activity,and collagen deposition after burn and smoke inhalation in the ovine model[J]. *Shock*,2012,38(6):671-676.

[13] Morita N,Shimoda K,Traber M G,*et al*. Vitamin E attenuates acute lung injury in sheep with burn and smoke inhalation injury[J]. *Redox Rep*,2006,11(2):61-70.

[14] Bruno R S,Leonard S W,Atkinson J,*et al*. Faster plasma vitamin E disappearance in smokers is normalized by vitamin C supplementation[J]. *Free Radic Biol Med*,2006,40(4):689-697.

[15] 庞宝森,王辰,张洪玉,等. 维 A 酸 β -胡萝卜素牛磺酸对大鼠实验性阻塞性肺气肿的预防作用及机制探讨[J]. 心肺血管病杂志,2004,23(1):41-46.

[16] Toyokuni S,Akatsuka S. Pathological investigation of oxidative stress in the post-genomic era[J]. *Pathol Int*,2007,57(8):461-473.

[17] 葛赞,余毅娟,郑嘉奕,等. 乌司他丁对硫化氢急性中毒大鼠肺组织氧化应激损伤的干预作用及机制研究[J]. 中华急诊医学杂志,2012,21(2):164-170.

[18] 左克强,钱振宇,刘杰,等. 乌司他丁在腹主动脉瘤切除术中对肺的保护作用[J]. 新乡医学院学报,2011,28(3):359-363.

[19] Enkhbaatar P,Connelly R,Wang J,*et al*. Inhibition of neuronal nitric oxide synthase in ovine model of acute lung injury[J]. *Crit Care Med*,2009,37(1):208-214.

[20] Hamahata A,Enkhbaatar P,Lange M,*et al*. Direct delivery of low-dose 7-nitroindazole into the bronchial artery attenuates pulmonary pathophysiology after smoke inhalation and burn injury in an ovine model[J]. *Shock*,2011,36(6):575-579.

[21] Enkhbaatar P,Kikuchi Y,Traber L D,*et al*. Effect of inhaled nitric oxide on pulmonary vascular hyperpermeability in sheep following smoke inhalation[J]. *Burns*,2005,31(8):1013-1019.

[22] Nguyen T T,Cox C S Jr,Herndon D N,*et al*. Effects of manganese superoxide dismutase on lung fluid balance after smoke inhalation[J]. *J Appl Physiol*,1995,78(6):2161-2168.

[23] 杨波,谭利国,张蕾,等. PEP-1-SOD1 融合蛋白抑制血管紧张素 II 诱导的大鼠心脏成纤维细胞 I 型胶原的合成[J]. 新乡医学院学报,2013,30(8):613-618.

[24] Millea P J. N-acetylcysteine. multiple clinical applications[J]. *Am Fam Physician*,2009,80(3):265-269.

[25] 李晓峰,欧阳彬,吴健锋,等. N-乙酰半胱氨酸对急性呼吸窘迫综合征肺纤维化的抑制作用[J]. 中国危重病急救医学,2011,23(10):599-601.

[26] 刘庆辉,安莉,石敏,等. N-乙酰半胱氨酸对成年大鼠高氧肺损伤氧化应激机制的影响[J]. 中国药物应用与监测,2011,8(5):272-274.

[27] Souza-Costa D C,Zerbini T,Metzger I F,*et al*. L-Arginine attenuates acute pulmonary embolism-induced oxidative stress and pulmonary hypertension[J]. *Nitric Oxide Soci*,2005,12(1):9-14.

[28] Iyer S S,Torres-Gonzalez E,Neujahr D C,*et al*. Effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on endotoxin-induced oxidation of plasma cysteine and glutathione in mice[J]. *Stem Cells Int*,2010,2010:868076.

[29] Zhou Y,Xu H,Xu W,*et al*. Exosomes released by human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against cisplatin-induced renal oxidative stress and apoptosis *in vivo* and *in vitro*[J]. *Stem Cell Res Ther*,2013,4(2):34.

(本文编辑:徐刚珍)

(上接第 491 页)

[38] Rahman M,Friedman W A. Hyponatremia in neurosurgical patients: clinical guidelines development[J]. *Neurosurgery*,2009,65(5):925-936.

[39] Wijedicks E F,Vermeulen M,Hijdra A,*et al*. Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms;is fluid restriction harmful [J]. *Ann Neurol*,1985,17(2):137-140.

[40] Wijedicks E F,Vermeulen M,van Brummelen P,*et al*. The effect of fludrocortisone acetate on plasma volume and natriuresis in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Clin Neurol Neurosurg*,1988,90(3):209-214.

[41] Cawley M J. Hyponatremia;current treatment strategies and the role of vasopressin antagonists[J]. *Ann Pharmacother*,2007,41(5):840-850.

[42] Hays R M. Vasopressin antagonists-progress and promise[J]. *N Engl J Med*,2006,355(20):2146-2148.

[43] Decaux G,Soupart A,Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists;the vaptans[J]. *Lancet*,2008,371(9624):1624-1632.

[44] Murphy T,Dhar R,Diringer M. Conivaptan bolus dosing for the correction of hyponatremia in the neurointensive care unit[J]. *Neurocrit Care*,2009,11(1):14-19.

[45] László F A,Varga C,Dóczi T. Cerebral oedema after subarachnoid haemorrhage. Pathogenetic significance of vasopressin[J]. *Acta Neurochir(Wien)*,1995,133(3/4):122-133.

[46] Dhar R,Murphy-Human T. A bolus of conivaptan lowers intracranial pressure in a patient with hyponatremia after traumatic brain injury[J]. *Neurocrit Care*,2011,14(1):97-102.

[47] Galton C,Deem S,Yanez N D,*et al*. Open-label randomized trial of the safety and efficacy of a single dose conivaptan to raise serum sodium in patients with traumatic brain injury[J]. *Neurocrit Care*,2011,14(3):354-360.

(本文编辑:徐自超)