

·综述·

肺泡 II 型上皮细胞在肺移植中的作用及其进展

崔社怀¹综述, 蒋耀光²审校

(第三军医大学大坪医院 1. 呼吸科; 2. 胸外科, 重庆 400042)

关键词: 肺泡 II 型上皮细胞; 肺移植; 表面活性蛋白

中图分类号: R655.3

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2003)07-0836-02

随着医学的迅速发展, 大器官的移植(如肺移植等)已成为世界医学研究的热点。到 90 年代末, 全世界已进行肺移植的患者达 3 500 多人, 1 年存活率为 93%, 5 年存活率为 40%, 最长存活时间为 10 年, 显示了肺移植的诱人前景。但是, 与其它器官移植一样, 肺移植中同样存在移植肺的保存、缺血再灌注、术后感染、急慢性排斥反应等。

1 肺移植与肺泡 II 型上皮细胞^[1]

目前认为, 脏器获取前血液动力学的不稳定状态、移植肺再灌注、术后感染、排斥都是导致肺移植后高死亡率的原因。肺移植后肺功能障碍、肺部免疫力低下和存活期较短的重要原因足肺部感染(闭塞性细支气管炎, OB)和表面活性物质及其相关蛋白的改变。近年有资料表明, 肺泡 II 型上皮细胞在肺损伤、肺部修复和逆转肺纤维化的过程中起关键作用。通常肺泡 II 型上皮细胞抵御损伤的能力强, 并具有合成、分泌肺泡表面活性物质、以及肺泡表面活性物质相关蛋白(SP-A、SP-B、SP-C)的作用, 同时, 它作为肺泡 I 型上皮细胞的干细胞, 担负着分裂增殖肺泡 I 型上皮细胞的任务, 以更新脱落坏死的肺泡 I 型上皮细胞。如缺血再灌注致肺泡上皮细胞损伤后, 肺泡 II 型上皮细胞增生、分化机制延迟启动, 可减低肺泡上皮细胞对肺泡成纤维细胞的抑制作用, 启动异常的成纤维细胞增生。与之相反, 若肺泡 II 型上皮细胞增生明显, 肺表面活性物质产生丰富, 特别是 SP-A 分泌增多, 则可逆转上述病理过程。

2 肺泡表面活性物质在肺移植后的功能改变^[2,3]

随着医学的发展, 肺移植的存活率得到明显改善。但由于肺耐缺血时间较其它实体器官短, 因而缺血再灌注损伤已经成为肺移植术后高死亡率的主要原因之一(肺移植术后 90d 内死亡率为 20%~25%)。虽然有报道在移植肺灌注前给予富含表面活性蛋白的表面活性物质可减轻长时间保存造成的缺血性损害, 可在短期内改善术后肺功能, 而长期效果不尽人意。能否应用刺激肺泡 II 型上皮细胞增生, 分泌丰富的表面活性物质, 增强肺本身的免疫机能用于防治肺移植后缺血再灌注损伤和并发的闭塞性细支气管炎目前国内外未见文献报道。由于国外 3 549 例肺移植多中心分析发现肺移植的免疫耐受性并非十分重要, 即使 HLA 错配, 对移植肺的存活影响甚微。所以, 缺血再灌注肺损伤对移植肺的影响就显得格外重要。通过缺血再灌注动物模型研究肺移植后肺损伤的病理生理变化机制, 已成为一个不可忽略的问题。

面活性物质及其蛋白的储存、分泌、再循环, 以及生成等有密切的关系。因此, 板层体功能是否正常直接关系到表面活性物质及其蛋白的正常循环和功能发挥。另外, 板层体内含有很多种蛋白包括低分子量的 GTP 结合蛋白、磷脂酶、溶酶体蛋白 LAMP 1、溶菌酶、板层体限制性膜蛋白等, 这些蛋白在板层体中所起的作用、板层体的消失是否意味着肺泡 II 型上皮细胞向肺泡 I 型上皮细胞的分化, 以及板层体是如何进行储存、分泌、再循环表面活性物质及其相关蛋白, 到目前为止知道甚少。

SPA 是肺表面活性物质的重要组成部分, 其结构上属于胶凝素家族成员之一。以往的研究认为: SPA 的作用是降低肺泡表面张力, 改善通气功能与呼吸力学。而对 SPA 作为胶凝素家族成员之一在肺的先天性免疫防御中的重要作用报道甚少。资料表明, SPA 缺陷小鼠表现为对病原微生物的明显易感性, SPA 能够刺激吞噬细胞的功能活性, 促进其对病原微生物的摄取、杀灭, 包括细菌和病毒。但目前并不清楚 SPA 促进吞噬细胞清除入侵病原体的具体机制。作者采用 Western blotting 和 ELISA 技术观察了肺损伤早期 SPA 含量的改变, 并初步分析了细胞因子 IL-6、IL-8 与 SPA 变化的关系, 结果表明, SPA 与 IL-6 和 IL-8 在急性肺损伤的变化呈显著负相关。有资料报道 TNF α 、IL-6、IL-1 β 、巨噬细胞炎症因子蛋白(macrophage inflammatory protein 1, MIP-1 α)、单核细胞趋化因子蛋白(monocyte chemotactic protein, MCP)作为细胞因子不仅仅是参与机体的免疫反应, 更重要的是它们作为缺血再灌注的重要炎性介质参与了移植后肺损伤的发生、发展的全过程。而且, 目前 SPA 在调节免疫细胞功能、细胞增殖、细胞因子的产生等方面均鲜见文献报道。显然, SPA 在肺部的动态变化和不同的生物效应, 对病程的发生发展将产生重要影响。

4 细胞因子对表面活性物质的调控作用^[6~8]

角化细胞生长因子(keratinocyte growth factor KGF)是由肺间质细胞产生的一种多肽类物质, 具有使上皮细胞和肺泡 II 型上皮细胞有丝分裂加强, 使肺表面活性物质合成增加, 刺激 SPA mRNA 表达增加的物质, 其氨基酸排列序列属于成纤维细胞生长因子家族(fibroblast growth factor system, FGFs), 但 KGF 的刺激作用主要限于上皮细胞, 对成纤维细胞无丝裂作用。KGF 构造为 194 个氨基酸单体, 受体是 FGFR 2(receptor FGF-2)的剪接形式, 分子量为 135KDa 的跨膜酪氨酸激酶。Eps8 为该酶的底物。

植后的病程及病理表现十分类似, 而且与肺移植的临床过程完全相符。主要表现为: (1) 长期的肺功能的障碍; (2) 术后的肺部感染, 闭塞性细支气管炎; (3) 移植后的再灌注损伤等。因为使用自体缺血再灌注动物模型, 故可完全除外肺部的免疫排斥和免疫耐受的影响。为进一步确定缺血再灌注肺损伤在肺移植中的重要作用提供重要依据。

综合现今研究结果, 移植肺致损伤的机理较多, 其中肺泡 II 型上皮细胞的损伤是影响肺移植存活时间的关键因素之一。为充分发挥肺泡 II 型上皮细胞在抵御肺损伤、促进肺泡修复及逆转肺纤维化中的作用, 有人尝试运用 SP-A 弥补损伤的肺泡 II 型上皮细胞功能, 但远期效果不尽理想。究其原因认为可能与目前人们对在缺血再灌注损伤的情况下肺泡 II 型上皮细胞发挥功能及发生分化的内在机制了解不清楚, 且在实际情况下对肺泡 II 型上皮细胞的功能干预不利有关^[12,13]。针对上述存在的问题, 有研究者提出如下的解决方案: (1) 通过腺病毒载体 KGF 基因转染, 从新的角度寻找激活肺泡 II 型上皮细胞抵御肺损伤及免疫保护功能的新途径; (2) 探讨肺泡 II 型上皮细胞发挥功能及分化的内在机制。通过以上两种研究可望找到解决肺移植问题的关键, 临床正在进一步研究。

参考文献:

- [1] Hausen B, Rohde R, Hewitt CW, et al. Exogenous surfactant treatment and after sixteen hours of ischemia in experimental lung transplantation[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997, 113(6): 1050.
- [2] Schaller-Bals S, Bates SR, Notarfrancesco K, et al. Surface-expressed lamellar body membrane is recycled to lamellar bodies[J]. Am J Physiol, 2000, 279(4): 631.
- [3] Beers MF, Hamvas A, Moxley MA, et al. Pulmonary surfactant metabolism in infants lacking surfactant protein B[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2000, 22(3): 380.
- [4] Bates SR, Tao JQ, Schaller S, et al. Lamellar body membrane turnover in stimulated by secretagogues[J]. Am J Physiol Lung

Cell Mol Physiol, 2000, 278(3): 443.

- [5] Vazquez de LL. Surfactant components modulate fibroblast apoptosis and type I collagen and collagenase-1 expression[J]. Am J Physiol, 2000, 279: 950.
- [6] Barr FE, Pedigo H, Johnson TR, et al. Surfactant protein A enhances uptake of respiratory syncytial virus by monocytes and U937 macrophages[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2000, 23(5): 586.
- [7] Wang G, Phelps DS, Umstead TM, et al. Human SP-A protein variants derived from one or both genes stimulate TNF- α production in the THP-1 cell line[J]. Am J Physiol, 2000, 278(5): 946.
- [8] Wissel H, Zastrow S, Richter E, et al. Internalized SP-A and lipid are differentially resecreted by type II pneumocytes[J]. Am J Physiol, 2000, 278(3): 580.
- [9] Strayer MS, Guttentag SH, Ballard PL, et al. Targeting type II and clara cells for adenovirus-mediated gene transfer using the surfactant protein B promoter[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1998, 18(1): 1.
- [10] Klein JM, McCarthy TA, Dagle JM, et al. Antisense inhibition of epidermal growth factor receptor decreases expression of human surfactant protein A[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2000, 22(6): 676.
- [11] Otani Y, Takeyoshi I, Koibuchi Y, et al. The effect of FR167653 on pulmonary ischemia-reperfusion injury in rats[J]. J Heart Lung Transplant, 2000, 19(4): 377.
- [12] Lanzetti L, Rybin V, Malabarba MG, et al. The Eps8 protein coordinates EGF receptor signalling Rac and trafficking through Rab5[J]. Nature, 2000, 408(6810): 374.
- [13] Quantz MA, Bennett LE, Meyer DM, et al. Does human leukocyte antigen matching influence the outcome of lung transplantation? An analysis of 3549 lung transplantations[J]. J Heart Lung Transplant, 2000, 19(5): 473.

·综述·

中性粒细胞与支气管哮喘的研究进展

曹国强¹综述, 钱桂生²审校

(1 第三军医大学大坪医院呼吸科, 重庆 400042; 2 第三军医大学新桥医院呼吸科, 重庆 400037)

关键词: 支气管哮喘; 中性粒细胞; 气道炎症

中图分类号: R562.25

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2003)07-0837-03

1 PMN 参与支气管哮喘发病的一些有关证据及可能机制

20 余年前已经发现, 抗原激发的支气管哮喘(哮喘)患者 PMN 呈活化状态^[1]。以后的时间里, 也有一些关于 PMN 与哮喘的关系研究, Diaz 等^[2]给哮喘患者吸入变应原后, 发现支气

管酸性粒细胞(Eos)不增多。稍后的研究证实哮喘患者气道内 PMN 的数量和活性不论是在稳定期还是急性发作期都会增加^[4,5]。1995 年后的研究显示, 高渗盐水诱导痰细胞组分析和支气管肺泡灌洗与支气管内膜活检一样能够反应哮喘气道粘