

099 肺表面活性物质与肺移植

南京医科大学第一附属医院胸外科(210029) 尤 颖 综述 陈广明 审核

摘 要 肺表面活性物质(PS)对正常肺功能的维持起着重要作用。移植肺的保存、再灌注及术后感染,排斥均可导致 PS 的改变。外源性补充 PS 和分析 PS 组分在肺移植(LTx)中有着重要的意义。本文就 PS 的组成、代谢、功能,LTx 对 PS 的影响和 PS 在 LTx 中的应用加以论述。

关键词 肺表面活性物质;肺移植

继治疗新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)获得成功,肺表面活性物质(PS)在治疗急性(成人)呼吸窘迫综合征(ARDS)亦取得一定的进展。随着肺移植(LTx)的发展,PS 在 LTx 中的变化和作用日益得到重视。本文就 PS 组成、代谢、功能,LTx 对 PS 的影响以及 PS 在 LTx 中的应用作一简要综述。

1 PS

1.1 PS 的组成 PS 是一种由脂蛋白组成的混合物。主要成分为磷脂,约占总量 80%~90%,包括饱和、不饱和磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、鞘磷脂、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸等成分。PS 中有效成分为饱和磷脂酰胆碱,而后者又主要由二棕榈磷脂酰胆碱(DPPC)构成,其它磷脂成分亦有重要的活性辅助作用。此外,PS 中含有 5%~10% 肺表面活性蛋白(surfactant-associated protein SP),按发现的先后顺序依次定名为 SP-A、SP-B、SP-C、SP-D。其中 SP-A 含量最多,约占总量的 50%。SP-A、SP-D 为水溶性蛋白;SP-B、SP-C 为小分子疏水性蛋白,可用有机溶剂提取^[1]。

1.2 PS 的代谢 PS 中磷脂在肺泡Ⅱ型细胞胞浆网状结构内,以 3-磷酸甘油为底物合成,而 SP 在肺泡Ⅱ型细胞和 Clara 细胞中合成^[2]。合成的 PS 以板层状小体形式储存于细胞内。板层状小体以细胞排粒作用方式分泌入肺泡,在 Ca^{2+} 、SP-A、SP-B 等作用下转变成三维格子状髓磷脂,后者进一步在肺泡液气面形成有表面活性的磷脂单分子层^[3]。PS 的清除方式有以下 3 种:经肺泡Ⅱ型细胞摄取后,重新利用进入再循环途径;通过肺泡Ⅱ型细胞内的磷脂酶 A、溶血磷脂酶分解或经巨噬细胞吞噬分解;PS 的分解产物用以合成新的 PS 或与完整的 PS 分子被粘液纤毛系统清除出呼吸道。

已证明有多种因素参与调节 PS 的合成、分泌和清除。糖皮质激素、雌激素、甲状腺素、促甲状腺素释放激素具有促进 PS 合成的作用^[5]。在正常生理状态下,PS 的分泌与清除之间存在着动态平衡,因此促进 PS 分泌的因素亦可促进 PS 的清除,如:肺过度膨胀、 β 肾上腺素能激动剂、胆碱能激动剂、

CAMP、 Ca^{2+} 等等。但阻碍 PS 分泌的 SP-A 却对 PS 中的磷脂清除再摄取有促进作用,可能与 SP-A 参与 PS 库总量的反馈调节有关^[6]。

1.3 PS 的功能 PS 主要生理功能为降低肺泡表面张力,维持肺泡结构相对稳定,促进肺泡内液体吸收,防止肺水肿;增强肺巨噬细胞的吞噬功能和趋化活性,改善气道粘膜特性,增强纤毛活性,对呼吸道局部抗感染防御机制有重要作用。另外,PS 还有调节局部免疫反应的作用,并影响淋巴细胞的增殖和分化,具体作用情况与 PS 中脂质成分的相对含量有关^[7]。最后有研究表明 PS 有对抗氧自由基对肺损伤的作用^[8]。

PS 功能的发挥不仅与自身的形态、组成、含量等因素有关,而且还与 PS 阻滞剂存在与否有关。血纤维蛋白单体、血纤维蛋白原等血浆蛋白、细胞膜质、血红蛋白都是强效 PS 阻滞剂,而提高 PS 的浓度具有对抗 PS 阻滞剂的作用^[9]。

2 LTx 对 PS 的影响

自 1965 年始,就有大量实验就 LTx 对 PS 的影响进行研究。受当时测定方法的限制,有观点认为,只要缺血时间短,LTx 对 PS 的影响不大^[10]。目前观点认为:脏器获取前血液动力学的不稳定状态、肺动脉灌注、低温保存、移植肺再灌注、术后感染、排斥都可导致 PS 的改变。并且 PS 改变可在术后长期存在。PS 可发生的改变有以下几种情况:

2.1 PS 含量改变 Klepetko 等^[11]将狗肺保存 4 小时后进行单肺移植,术后测定支气管肺泡灌洗液(BALF)中磷脂主要活性成分 DPPC 的浓度。发现术后 1~4 小时 DPPC 的浓度变化不大,12 小时后 DPPC 含量明显减少,且与肺泡Ⅱ型细胞受损程度正相关。另有学者报道肺灌注和低温保存可使移植肺 BALF 中不饱和磷脂酰胆碱含量下降,下降程度与低温保存时间有密切关系^[12]。对 LTx 后发生排斥反应的肺进行组织学检查发现肺泡Ⅱ型细胞内 PS 板层状小体随排斥反应程度的加重而减少,甚至消失^[13]。

2.2 PS 组分改变 PS 在 LTx 过程中不仅含量发

生改变,而且组分也可发生改变。Veldhuizen 等^[14]研究发现狗肺低温保存 12 小时后进行单肺移植,术后 6 小时 BALF 中鞘磷脂含量升高,磷脂酰甘油、SP-A 含量明显减少。Jurmann 等^[15]在动物实验中测定 LTx 术后 BALF 中 PS 的组分发现:感染组 BALF 中蛋白相对含量较多,排斥组脂类相对含量较低,但在临床 LTx 患者中却未见到这种改变^[16],其原因可能与前者的测定方法不完善有关。

2.3 PS 形态改变 PS 以大小聚合体两种形态存在于肺泡内。大聚合体同管髓磷脂和板层状囊泡组成,SP 含量较多;小聚合体由小泡组成,SP 含量较少。大聚合体生物活性较高。小聚合体被认为是大聚合体的代谢产物,生物学活性较弱。肺移植后,BALF 中小聚合体与大聚合体比率较保存前高,这种比率升高的改变与血浆蛋白渗出使肺功能下降,影响肺内气体交换^[14]。在临床 LTx 患者 BALF 中也发现类似的改变^[16]。

2.4 PS 活性改变 前已述及 PS 活性与 PS 的含量、形态、组分有关,也与 PS 阻滞剂存在与否有关。动物实验和临床研究均发现术后 BALF 中蛋白浓度的升高^[14,16],在移植肺保存期间 BALF 中总蛋白及白蛋白浓度也可有升高表现^[12]。这些作为 PS 阻滞剂的蛋白含量增多,直接影响 PS 活性的发挥。

3 PS 在 LTx 中的应用

由于 LTx 过程中 PS 的改变是造成术后肺功能障碍的重要原因之一,外源性补充 PS 应该是治疗术后肺功能障碍的有效手段。临床上 Struber 等^[17]已有成功的个案报道:一例女性右单肺移植患者,术后 5 小时出现肺功能障碍,经机械通气治疗后效果不佳。采用机械通气并雾化吸入人工合成 PS(剂量为每小时 3g),30 分钟后呼吸功能明显改善,24 小时后呼吸功能恢复。

Novick 等^[18]在狗单肺移植模型,Erasmus 等^[19]在鼠单肺移植模型上都证明,在移植肺灌注前予以 PS 可减轻长时间保存造成的缺血性损害,在短期内改善术后肺功能,而长期效果不尽人意。可能与肺损伤后使外源性 PS 在肺内分布不均、代谢改变、或人工合成 PS 中缺乏 SP-A 等因素有关。Novick 等^[20]随后采用相同的动物模型进一步实验证明,供肺保存前给予 PS 的保护效果明显好于灌注前给予 PS 的效果。Hausen 等^[21]也通过实验证实肺保存前予以 PS 的优越性,保存前予 20mg/kg PS 比灌注前予以 200mg/kg PS 更能提高肺顺应性,降低肺血管阻力,改善肺氧合功能。保存前予以 PS 对的术后肺功能的改善情况还成剂量依赖性。

另外保存前予以 PS 还可以减轻过度机械通气所造成的肺损伤^[22]。临床上,脑死亡供体都不可避免经过一段时间的机械通气,可能造成的通气性肺损伤,可使供体肺不适于移植;移植术后出现肺功能障碍一般采用机械通气治疗,虽然部分患者可以逆转,但仍有因不能逆转而导致移植失败的患者。应用 PS 不仅能挽救“边缘”供体,扩大移植器官库,而且可逆转术后肺功能障碍,促进 LTx 的发展。由于动物实验与临床结果有矛盾,通过测定 BALF 中组分的差别以区别术后感染与排斥,其方法的可行性尚待进一步探讨^[15,16]。PS 在治疗阻塞性气道疾病中疗效显著^[23],能否应用于治疗 LTx 晚期并发症闭塞性细支气管炎(OB)也有待于临床的进一步验证。

4 小 结

PS 是维持正常肺功能的基础,其在 LTx 中的改变是引起术后肺功能障碍的重要原因。动物实验所获得的结论尚待应用于临床进一步验证。PS 在 LTx 中有广阔的应用前景。

参 考 文 献

- 1 Hiamm II, et al. Clin Invest, 1992;70:635~657
- 2 Phelps DS, Floros J. Am Rev Respir Dis, 1988;137:939~942
- 3 Suzuki Y, et al. Am Rev Respir Dis, 1989;140:75~81
- 4 Fisher AB, et al. Am J Physiol, 1989;357:L248~252
- 5 Rooney SA. Am Rev Respir Dis, 1985;131:439~460
- 6 Wright JR, Dobbs LG. Am Rev Physiol, 1991;53:395~414
- 7 Kremlev SG, et al. Am J Physiol, 1994;267:L357~364
- 8 Piantadosi CA, Fracica PJ. J Appl Physiol, 1995;78:1823~818
- 9 Holm BA, Matalon S. Anesth Analg, 1989;69:805~18
- 10 Benfield JR, et al. Vasc Surg, 1974;8:298~304
- 11 Klepetko W, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1990;99:1048~1058
- 12 Andrade RS, et al. Transplantation, 1995;60:536~541
- 13 Semic M, et al. Thorac Cardiovasc Surg, 1994;42:290~297
- 14 Veldhuizen RAW, et al. Am Rev Respir Dis, 1993;148:208~215
- 15 Jurmann MJ, et al. Transplant Proc, 1989;21:2581~2582
- 16 Hohlfield JM, et al. Am J Respir Crit Care Med, 1998;158:706~712
- 17 Struber M, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1995;110:563~564
- 18 Novick RJ, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1994;108:259~268
- 19 Erasmus ME, et al. Am J Respir Crit Care Med, 1996;153:665~670
- 20 Novick RJ, et al. Am J Respir Crit Care Med, 1996;154:98~104
- 21 Hausen B, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997;113:1050~1058
- 22 Novick RJ, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997;113:342~353
- 23 Hohlfield J, et al. Eur Respir J, 1997;10:482~491