

# 糖皮质激素治疗急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的抗炎机制研究进展

周 绚<sup>1\*</sup>, 杨文贤<sup>2</sup>(1.重庆市中山医院药剂科, 重庆 400020; 2.第三军医大学全军免疫学研究所, 重庆 400038)

中图分类号 R967 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)23-3306-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.23.49

**摘要** 目的:为糖皮质激素(GC)治疗急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)提供实践和理论依据。方法:查阅近5年来国内外相关文献,对GC治疗ALI/ARDS的基础研究、临床应用、抗炎机制等方面的进展进行归纳和总结。结果:共查阅到相关文献129篇,其中有效文献84篇。GC抗炎机制众多,药理作用广泛,对于治疗ALI/ARDS的效果褒贬不一,剂量-时间-效应关系尚不明确。结论:GC治疗ALI/ARDS的抗炎效果理论上是可行的,临床疗效可能更依赖的是医师针对患者的个体化治疗。

**关键词** 糖皮质激素;急性肺损伤;急性呼吸窘迫综合征;抗炎

临床应用糖皮质激素(Glucocorticoid, GC)治疗急性肺损伤(Acute lung injury, ALI)/急性呼吸窘迫综合征(Acute respiratory distress syndrome, ARDS)已有近50年历史。随着对GC的深入研究及广泛应用,国内外学者发现GC预防及治疗ALI/ARDS的主要作用机制是抗炎和抗纤维化。在ALI/ARDS的病理发展过程中,失控的炎症反应是伴随始终的,这使得GC的抗炎作用尤显重要。笔者查阅近5年来国内外相关文献,共查阅到相关文献129篇,其中有效文献84篇,对GC治疗ALI/ARDS抗炎机制的研究进展进行归纳和总结。

## 1 理论基础

ALI是指由心源性以外的直接和间接致伤因素导致的肺泡上皮细胞及肺血管内皮细胞损伤,造成弥散性肺间质及肺泡内水肿、肺不张,导致急性进行性呼吸困难和低氧血症,其发展至严重阶段(氧合指数 $<200$ )被称为ARDS。

当ALI/ARDS发生时,机体会分泌大量细胞因子,从而激活下丘脑-腺垂体-肾上腺皮质轴,导致肾上腺皮质激素分泌失调,昼夜节律紊乱。同时,炎性细胞释放多种促炎介质,使局部或全身出现特异性皮质激素拮抗。这两者都会导致过度免疫调节,使机体难以控制炎症反应,进一步出现重症相关性肾上腺皮质功能不全(Critical illness-related corticosteroid insufficiency, CIRCI),使肾上腺皮质激素不能被及时、充分利用<sup>[1]</sup>。因此,及时给予外源性替代剂量的GC治疗ALI/ARDS患者,

理论上是合理、可行的。

## 2 临床用药

长期以来,国内外学者对GC治疗ALI/ARDS的效果、时机、剂量、疗程及并发症都存有争议,至今尚未达成一致意见。

Weigelt JA等<sup>[2]</sup>、Spurg CL等<sup>[3]</sup>、Luce JM等<sup>[4]</sup>和Bone Rc等<sup>[5]</sup>的研究不支持早期应用大剂量GC预防ARDS,认为GC治疗并不能改善患者的肺功能,且会增加感染的发生率,不能减少ARDS患者的病死率。Meduri GU等<sup>[6]</sup>和Marik PE等<sup>[7]</sup>的研究认为,ARDS早期用甲基泼尼松龙治疗,可以减轻肺组织损伤,减少肺组织液渗出和中性粒细胞聚集,显著改善肺功能及机械通气时间,显著降低死亡风险。

Schell-Chaple HM等<sup>[8]</sup>发现,尽管甲基泼尼松龙对患者的病情有所改善,但研究结果并不支持将甲基泼尼松龙作为ARDS晚期患者的常规用药。Steinberg KP等<sup>[9]</sup>指出,在ARDS发生2周后使用甲基泼尼松龙,可能导致患者病死率升高。Meduri GU等<sup>[6]</sup>、Tang BM等<sup>[10]</sup>表示,在脓毒症、感染性休克或ARDS早期,不推荐短时间应用大剂量GC治疗,但可在1周以内应用小剂量GC的补充方法;在ARDS晚期,推荐应用中等量的GC治疗,如果初始有效,即可应用较长时间,如果无明显效果,则停用。

GC作为广谱抗炎药物用于治疗ALI/ARDS理论上有效,但临床应用仍然存在争议,笔者认为这与经治医师对患者的

*Cancer Lett*, 2013, 337(2):237.

- [17] 吕光宇, 王晓源, 蒋文芳, 等. 胸腺法新联合抗生素用于恶性肿瘤并发肺部感染疗效观察[J]. 中国基层医药, 2014, 21(1):93.
- [18] 李达, 王洁. 胸腺法新治疗带状疱疹的疗效观察[J]. 西部医学, 2012, 24(12):2397.
- [19] Romani L, Moretti S, Fallarino F, et al. Jack of all trades: thymosin  $\alpha$  1 and its pleiotropy[J]. *Ann N Y Acad Sci*,

2012, 1269:1.

- [20] Garaci E, Pica F, Serafino A, et al. Thymosin  $\alpha$  1 and cancer: action on immune effector and tumor target cells[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1269:26.
- [21] 许冬梅, 邸秀珍. 胸腺肽 $\alpha$ 的作用机制及研究进展[J]. 中国民康医学, 2014, 26(2):79.
- [22] 郑淑娇, 王启跃. 超说明书用药问题分析及探讨[J]. 临床合理用药, 2011, 4(11B):79.

\* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:023-67756064。E-mail:375638242@qq.com

(收稿日期:2014-10-08 修回日期:2014-12-14)

(编辑:陶婷婷)

个体化治疗密切相关。

### 3 抗炎机制

#### 3.1 GC及其受体参与的基因水平调控

GC受体(GC reporter, GR)在机体内分布十分广泛,肺组织细胞和肺泡灌洗液中的所有细胞都能检测到GR的表达<sup>[11-12]</sup>。GR是甾体激素受体超家族的成员,是配体依赖的转录活化因子,其基因具有9个外显子,启动子区含有15个转录因子结合位点,包括活化蛋白(Activator protein, AP)-1、核因子(Nuclear factor kappa B, NF-κB)以及GR自身结合位点。

GR是分子质量为94 kD的多肽,含有3个主要结构域:反式激活功能区、DNA结合区、配体结合区。根据受体在细胞上的分布,可分为细胞内受体(Intracellular GR, iGR)和膜受体(Membrane GR, mGR)。

3.1.1 与DNA结合直接调控 人体的iGR共有4种亚型:iGR $\alpha$ 、iGR $\beta$ 、iGR $\gamma$ 以及iGR $\delta$ 。iGR $\alpha$ 存在于细胞基质,是经典的能与GC形成GC-GR复合物的受体蛋白。高浓度的GC与GR形成同源二聚体后,与激素结合后调节GC应答原件(Glucocorticoid responsive element, GRE)结合,可使具有组氨酸乙酰基转移酶活性的协同激活物(sRx-1、cBP/p300等)向GR-DNA复合物聚集,这些协同激活物会使组氨酸乙酰化,导致染色质结构重排以及DNA松解,使DNA上的基础转录装置(Basal transcription apparatus, BTA)结合位点暴露,BTA则可以到达启动子处,结合到特定靶位点上,从而激活基因转录<sup>[13]</sup>。通过这种方式被激活转录的抗炎因子包括:白细胞介素(IL)-1受体拮抗药、脂结合蛋白1、神经内皮多肽酶、血清白蛋白蛋白酶抑制剂、clara细胞蛋白(CC)10、IL-10、NF-κB抑制剂IκB以及丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)、磷酸化酶(MKP)-1等。

另外,GC-GR复合物还可以与负GC应答元件(Negative GRE, nGRE)结合,阻止转录因子与该基因的结合,从而抑制某些炎症蛋白的基因转录<sup>[13]</sup>。通过该机制被抑制的基因产物有炎症反应相关的细胞因子[肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-3、IL6、IL-8和IL-11等]、趋化因子、酶类[诱导型一氧化氮合酶(iNOs)、环氧酶2(Cox-2)等]以及黏附分子[细胞间黏附分子(ICAM-1)、细胞血管间黏附分子(VCAM-1)等]。

iGR $\beta$ 不能与GC结合,不能激活基因的转录,其功能可能是以浓度依赖的方式竞争性结合GRE靶点从而抑制iGR $\alpha$ 的效应,导致GC抵抗。iGR $\gamma$ 比iGR $\alpha$ 多1个精氨酸,使得其结合DNA能力下降,导致其激活转录能力不足。另外,iGR $\delta$ 以及mGR的具体作用机制尚未明确,有待进一步研究。

3.1.2 与转录因子结合间接调控 与GC-GR复合物相互作用最常见的也是研究得最多的转录因子是NF-κB和AP-1<sup>[14]</sup>。NF-κB是由Rel蛋白家族(p65、RelB、RelC、p52、p50)构成的同源或异源二聚体。其中,以p65/p50组成的异源二聚体最为重要,能够直接启动基因的转录。NF-κB在细胞基质中与其抑制因子IκB紧密结合,处于失活状态,不能入核与DNA结合启动转录。当IκB激酶(IκB kinase, IKK)被进入胞质中的炎症介质激活后,IκB发生磷酸化而进一步被降解,NF-κB则游离出来并进入细胞核,与cBP/p300及其相关因子PCAF等结合形成转

录复合物,通过p50蛋白上的核定位信号而与启动子结合,启动多种炎症因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、GM-CSF、ICAM-1等)的转录。

GC与NF-κB互作调控炎症因子表达有以下可能途径:(1)NF-κB的活性亚基p65直接被激活的GR结合,阻断NF-κB与DNA上靶位点的结合,导致NF-κB不能激活基因转录。(2)GR与p65竞争性结合具有乙酰化酶(Histone acetyltransferase, HAT)活性的环磷酸腺苷(cAMP)应答元件结合蛋白(cAMP response element bound protein, CREB)或者与组氨酸去乙酰化酶2作用,拮抗CREB的HAT活性,从而抑制炎症因子的转录。(3)GR可以使IκB $\alpha$ 的转录水平上升,使NF-κB被IκB重新结合,转为非活性状态,从而抑制使NF-κB介导的炎症因子表达。(4)GR可以通过干扰RNA聚合酶羧基端结构域(Carboxyl terminal domain, CTD)上丝氨酸的磷酸化,从而抑制转录。(5)Towbin BD等<sup>[15]</sup>的研究认为,GC可以调控组蛋白H3K9的甲基化,从而抑制NF-κB介导的炎症基因的转录。

AP-1与DNA结合的活性域结构是碱性亮氨酸拉链(bZIP),由Jun(c-Jun、JunB、JunD)蛋白形成同源二聚体,或由Jun蛋白和Fos(CFOS、FOSB、Fral、Fral2)蛋白形成异源二聚体,但Jun/Fos异源二聚体的活性更高。GR抑制AP-1活性的作用机制与其作用于NF-κB的机制类似。除了与NF-κB和AP-1相互作用外,还会与其他转录因子互作用,激活或抑制某些基因的转录。GR $\alpha$ 能与活化T细胞核因子结合能下调IL-4的表达水平。此外,GR $\alpha$ 会与干扰调节因子3竞争性结合GC相互作用蛋白,抑制干扰调节因子3依赖的基因转录。Matthay MA等<sup>[16]</sup>的研究证实,GC可以在炎症因子基因转录后调节mRNA的稳定性,下调蛋白的表达水平。

#### 3.2 非基因组调节机制

GC及其受体参与的基因水平调控到效果发挥需要一定时间。从GC跨膜至胞质中与iGR结合形成GC-GR异二聚体复合物,到该异二聚体入核与GRE或者与转录因子结合而激活或者抑制相关基因的转录,至少需要30 min,再到引起组织器官以及机体产生有治疗作用则需要数小时乃至数天的时间。Ronacher K等<sup>[17]</sup>的研究发现,GC可以在几秒至几分钟内快速发挥作用,因此认为这种效应不是GC介导的基因水平调控,而是“非基因组效应”。

对于“非基因组效应”尚未有明确的判定标准,其有如下几个特性:(1)效应发生太快,难以实现RNA和蛋白质的转录和翻译;(2)效应的发生不依赖于RNA和蛋白质的转录和翻译与否;(3)效应的发生不依赖于GC的跨膜与否;(4)效应的发生与GR的活性不相关。目前,国内外学者把符合上述一条或数条特性的GC效应称为“非基因组效应”。

Samarasinghe RA等<sup>[18]</sup>的研究指出,对于GC通过“非基因组效应”发挥抗炎的机制尚不清楚:(1)通过与经典GR特异作用,具有经典GR依赖性。当GC与经典GR结合时,GR复合体解聚,解聚出来的热休克蛋白参与“非基因组效应”,激活脂肪皮质激素,抑制花生四烯酸的释放。(2)通过与细胞膜的非特异作用,GC嵌入磷脂双分子层非特异改变磷脂双分子层间的相互作用,使细胞膜的理化性质发生改变,从而影响细胞膜的流动性和膜蛋白的功能,发挥非特异性快速效应。(3)通过与mGR的特异性作用,mGR可能是G蛋白耦联受体,通过调控

多条信号通路发挥“非基因组效应”。GC发挥“非基因组效应”的机制之间是存在交互作用的,而不是相互孤立的。

### 3.3 其他机制

Leis H等<sup>[19]</sup>的研究显示,GR可以不进入细胞核,直接在细胞基质中与NF- $\kappa$ B上游磷脂酰肌醇激酶(Phosphatidylinositol kinase, PI3K)/Akt途径互相作用,起到快速抗炎效果。PI3K/Akt途径可上调IKK的活性,促进I $\kappa$ B的磷酸化,增强NF- $\kappa$ B的活化,而GR可与PI3K上的p85亚基结合,抑制了PI3K的作用,使Akt蛋白的磷酸化减少、活性减弱,进一步抑制IKK的活化,在此过程中被抑制的主要是IKK的活性。

GC能增加肺泡表面活性物质的合成,降低肺泡气-液界面表面张力,减少肺泡的萎缩,同时防止肺水肿、小气道萎缩和气体滞留,保持小气道稳定。GC为选择性iNOS抑制剂,地塞米松可以特异地抑制iNOS的表达,抑制一氧化氮所导致的血管张力下降从而预防低血压的发生。此外,GC还可抑制气道内皮素-1和分泌性白细胞蛋白酶抑制剂的合成,减轻支气管收缩和气道的炎症反应。

### 4 结语

GC用于临床治疗ALI/ARDS的用药时机、剂量、疗程以及并发症都有待学者们的进一步研究。然而,学者们对于GC发挥的抗炎作用能达成共识,其抗炎机制主要是与GR结合形成GC-GR复合体形式与DNA的顺式元件或核转录因子(NF- $\kappa$ B、AP-1等)结合,从而调节基因的表达,或者通过“非基因组效应”途径发挥抗炎作用。综上所述,GC治疗ALI/ARDS的抗炎效果理论上是可行的,临床疗效更依赖的是医师针对患者的个体化治疗。

### 参考文献

[1] Graves KK, Faraklas I, Cochran A. Identification of risk factors associated with critical illness related corticosteroid insufficiency in burn patients[J]. *J Burn Care Res*, 2012, 33(3):330.

[2] Weigelt JA, Norcmss JF, Boman KR, et al. Early stemid therapy for respimtory failure[J]. *Arch Surg*, 1985, 120(5):536.

[3] Spurg CL, caralis Pv, Marcial EH, et al. Ne efkcts of high-dose conicostemids in pents with shtic shock: 8 pmspective, contmlled study[J]. *N Engl J Med*, 1984, 311(18): 1 137.

[4] Luce JM, Monomery AB, Marks JD, et al. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and impmving mortality in patients wjth shtic shock[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1988, 138(1):62.

[5] Bone Rc, Fisher cJ Jr, clemmer TP, et al. Early methylprednisolone treatment for septic syndmme aJld the aduh respiration distress 8yndrome[J]. *Chest*, 1987, 92(6): 1 032.

[6] Meduri GU, Rocco PR, Annane D, et al. Prolonged glucocorticoid treatment and secondary prevention in acute respiratory distress syndrome[J]. *Expert Rev Respir Med*,

2010, 4(2):201.

[7] Marik PE, Meduri GU, Rocco PR, et al. Glucocorticoid treatment in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome[J]. *Crit Care Clin*, 2011, 27(3):589.

[8] Schell-Chaple HM, Puntillo KA, Matthay MA, et al. Body temperature and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Crit Care*, 2015, 24(1):15.

[9] Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(16):1 671.

[10] Tang BM, Craig JC, Eslick GD, et al. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(5):1 594.

[11] Ren R, Oakley RH, Cruz-Topete D, et al. Dual role for glucocorticoids in cardiomyocyte hypertrophy and apoptosis [J]. *Endocrinology*, 2012, 153(11):5 346.

[12] 钟瑜, 李晓清, 徐晓玉, 等. 淫羊藿苷对肾阳虚细胞糖皮质激素受体表达影响的研究[J]. *中国药房*, 2007, 18(36):2 801.

[13] Hudson WH, Youn C, Ortlund EA, et al. The structural basis of direct glucocorticoid-mediated transrepression[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2013, 20(1):53.

[14] Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Ligand-Induced Repression of the Glucocorticoid Receptor Gene Is Mediated by an NCoR1 Repression Complex Formed by Long-Range Chromatin Interactions with Intragenic Glucocorticoid Response Elements[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(9):1 711.

[15] Towbin BD, González-Aguilera C, Sack R, et al. Step-wise methylation of histone H3K9 positions heterochromatin at the nuclear periphery[J]. *Cell*, 2012, 150(5):934.

[16] Matthay MA, Zimmerman GA, Esmon C, et al. Future research directions in acute lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(7):1 027.

[17] Ronacher K, Hadley K, Avenant C, et al. Ligand-selective transactivation and transrepression via the glucocorticoid receptor: role of cofactor interaction[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 299(2):219.

[18] Samarasinghe RA, Witchel SF, de Franco DB, et al. Cooperativity and complementarity: synergies in non-classical and classical glucocorticoid signaling[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(15):2 819.

[19] Leis H, Page A, Ramirez A, et al. Glucocorticoid Receptor Counteracts Tumorigenic Activity of Akt in Skin through Interference with the Phosphatidylinositol 3-Kinase Signaling Pathway[J]. *Mol Endocrinol*, 2004, 18(2):303.

(收稿日期:2015-04-13 修回日期:2015-06-23)

(编辑:陶婷婷)