

274.

[12] 宋建良, 诸国嘉, 孙新芳, 等. 老年帕金森病患者智能和生活质量状况的对照观察[J]. 中华全科医学杂志, 2003, 2(3): 147.

[13] 余瑾, 刘凤斌. 帕金森病的生存质量研究和中医药疗效评价[J]. 中国康复理论与实践, 2006, 12(7): 641.

[14] 张锦红, 彭蓉, 袁光固. 帕金森患者生活质量研究现状[J]. 华西医学, 2006, 12(7): 641.

[15] Saxena S, Carlson D, Billington R, et al. The WHO quality of life assessment instrument (WHOQOL-BREF): the importance of its items for cross-cultural research[J]. Qual Life Res, 2001, 10(8): 711.

[16] 方积乾, 郝元涛, 李彩霞. 世界卫生组织生活质全里表中文版的信度与效度[J]. 中国心理卫生杂志, 1999, 13(4): 203.

[17] Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection[J]. Med Care, 1992, 30(6): 473.

[18] Karlsen KH, Tandberg E, Arslan D, et al. Health related

quality of life in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000, 69(5): 584.

[19] Horowitz E, Hassidim H, Abadi-Korek I, et al. Assessment of health related quality of life—part 2—health state measures[J]. Harefuah, 2008, 147(10): 820.

[20] 蔡华波, 姜敏敏, 李鲁. QWB 在临床健康体检中的调查研究[J]. 全科医学临床与教育, 2006, 7(4): 307.

[21] 赵利, 刘凤斌, 梁国辉, 等. 中华生存质量量表的信度和效度[J]. 中国临床康复, 2006, 10(8): 1.

[22] Abe K, Hikita T, Sakoda S. Sleep disturbances in Japanese patients with Parkinson S disease-comparing with patients in the UKI-J-I[J]. J Neurol Scien, 2005, 234: 73.

[23] Marinus J, Ramaker C, Van Hilten JJ, et al. Health related quality of life in parkinson's disease: a systematic review of discase specific instmments[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002, 72(2): 241.

(收稿日期: 2010-04-19)

线粒体功能障碍与脓毒症诱导的 MODS 研究进展

黄 恬 综述, 甘 华 审校(重庆医科大学附属第一医院肾内科 400016)

【关键词】 线粒体; 脓毒症; 多器官功能障碍综合征

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2010. 19. 054

中图分类号: R365

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2010)19-2136-03

脓毒症(sepsis)是指由感染引起的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrom, SIRS), 在大多数致死性脓毒性休克患者里, 他们常常出现一个隐匿而渐近的重要器官功能衰退过程, 即多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。MODS 为机体遭受严重创伤、休克、感染及外科大手术等急性损害 24 h 后, 同时或者序贯出现 2 个或 2 个以上的系统或器官功能障碍或者衰竭, 即急性损伤患者多个器官功能改变不能维持内环境稳定(homeostasis)的临床综合征^[1]。脓毒症的严重性是公认的, 脓毒症及其诱导的多器官 MODS 是引起 ICU 患者死亡的重要原因, 但脓毒症的机制仍不清楚, 在脓毒性休克的早期, 患者多死于血流动力学不稳定, 而在晚期则死于多器官功能衰竭。越来越多的证据表明, 线粒体在脓毒症及其诱导的 MODS 的发生发展中起到了重要作用, 现将线粒体功能障碍的发病机制及治疗等方面的研究进展作一综述。

1 线粒体的正常功能

线粒体有“动力工厂”之称, 是细胞内氧化磷酸化和形成 ATP 的主要场所, 线粒体上存在着“呼吸链(respiratory chain)”, 又称电子传递链(electron transfer chain)。细胞内 ATP 形成的主要方式是氧化磷酸化(oxidative phosphorylation), 电子在呼吸链中传递, 由于膜间间隙质子梯度的建立, 使内膜两侧发生两个显著的变化: 一是线粒体膜间间隙产生大量的正电荷, 而线粒体基质产生大量的负电荷, 使内膜两侧形成电位差; 二是两侧氢离子浓度的不同因而产生 pH 梯度, 这两种梯度合称为电化学梯度(electrochemical gradient)。它对 ATP 的产生及 Ca²⁺ 的聚积都是非常重要的因素, 因此它是维持线粒体稳态的必要因素。许多研究表明脓毒血症患者存在

着线粒体功能障碍。

2 脓毒症时线粒体的变化

2.1 目前研究多使用动物模型, 人体试验还很少。建立几小时的短期脓毒症动物模型试验, 从耗氧量、呼吸酶的活性、组织 ATP 水平及更新率等方面来评价线粒体功能, 得到的结果多种多样; 而建立 16 h 以上的较长期脓毒症动物模型试验的结果则比较一致, 都显示出线粒体功能障碍及结构损伤。如 Clemens M 的实验提示从脓毒症鼠肝脏中分离出的线粒体的氧化磷酸化能力及耗氧能力与对照组相同; Porta^[2] 使用了内毒素血症猪的动物模型, 24 h 后观察到肝脏线粒体的呼吸功能有所改变, 但是从骨骼肌及肾脏分离出来的线粒体呼吸功能则没有改变; Kang YH 等在他们的内毒素血症鼠模型中发现, 线粒体形态学上受到明显损伤, 细胞内钙浓度明显升高及细胞色素 C 氧化酶减少; Callahan 等在给鼠注射内毒素 12~48 h 内, 检测发现其膈肌线粒体呼吸酶亚单位减少, 呼吸链功能障碍降低了线粒体的氧耗量, 这提示为这些亚单位编码的基因的表达有所下调^[3]。短期脓毒症动物模型试验结果多样可能与物种、研究的器官、脓毒症的严重程度、复苏治疗的程度不同有关。

2.2 观察发现, 在内毒素脓毒症的恢复过程中, 前期的线粒体损伤伴随着新的线粒体蛋白的生成, 称之为线粒体生物发生(mitochondrial biogenesis)^[4]。在脓毒症恢复期, 氧耗量及静息能量消耗都有所增加, 这提示线粒体的功能恢复(生物发生)为生物体的恢复过程提供能量。故脓毒症之初, 可能由于线粒体呼吸作用加强而出现代谢能力的提高, 然而, 随着脓毒症的进展, 开始出现线粒体功能不全和损伤, 而且还出现了线粒体蛋白基因表达的下调。随着可用能量的下降, 细胞必须将代谢

功能下调否则会导致死亡,由于细胞死亡并不是脓毒症的主要表现,所以可以提出一个设想:作为一种保护性反应,细胞进入了一个类冬眠状态(hibernation-like state)^[5],出现生理生化功能的程序性关闭,临床表现为多器官功能不全或衰竭,当炎症反应减轻时,恢复过程则开始启动,此时,新生的有功能的线粒体为这一恢复过程提供能量。

3 导致线粒体功能障碍的因素

3.1 细胞内缺氧(cytopathic hypoxia) 早在 40 多年前就有学者提出组织氧供不足与重症患者的死亡率之间存在因果关系,其后通过多项实验建立起了“细胞内缺氧”的理论,即脓毒症时氧代谢紊乱是细胞耗氧障碍的一个表现。已经有很多机制用来阐明如何导致细胞内缺氧,包括 NO 对细胞色素 a, a₃ 的可逆性抑制作用,过氧亚硝酸盐对线粒体呼吸链中的一个或多个复合体的不可逆抑制作用,以及因为多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1 (poly-ADP-ribosylpolymerase-1, PARP-1) 的活化而导致细胞内 NAD⁺/NADH 储备的耗竭等等。细胞低氧本身就可以限制呼吸链的功能,细胞在局部氧供减少的情况下,可以下调对能量及 ATP 的需求量以保证其存活,这一适应性反应被称为氧顺应性(O₂ conformance)或细胞冬眠(hibernation)。

3.2 TNF-α 脓毒症时,血和组织中 TNF-α 的浓度都较高, TNF-α 诱导的细胞毒性反应机理已经研究得比较透彻了。TNF-α 可以与某些细胞表面的 TNF 受体-1 (tumor necrosis factor receptor-1, TNFR-1) 结合, TNFR-1 通过激活鞘磷脂酶使鞘磷脂分解为神经酰胺及磷酸胆碱,后二者是促进在细胞核及线粒体水平上发生的细胞内事件的非常有效的信号分子。神经酰胺及半胱天冬酶-8 可以促进线粒体通透性转换及细胞色素 C 的释放;半胱天冬酶-3 的活化会促进细胞凋亡;神经酰胺还会抑制氧化磷酸化并且加速活性氧族(reactive oxygen species, ROS)的生成。

另外有实验指出:TNF-α 可以增加线粒体内的 ROS,并且提示 TNF-α 的细胞毒作用是由线粒体的损伤介导的。最近 Samavat^[6]证明了, TNF-α 可以在细胞色素 C 氧化酶的水平上抑制氧化磷酸化反应,故 TNF-α 与脓毒症诱导的线粒体功能障碍有着密切联系。

3.3 活性氧族(ROS)和活性氮族(reactive nitrogen species, RNS) 通常来说,线粒体内 98% 的氧均用于产生 ATP,余下的一小部分以 ROS 的形式被消耗掉。正常情况下,细胞内都有多种抗氧化机制清除 ROS,如:产生的超氧化物被超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)还原为 H₂O₂, H₂O₂ 被过氧化氢酶(catalase, CAT)进一步还原或者被还原型谷胱甘肽清除形成 H₂O。然而,在脓毒症时机体进入氧化应激状态,会出现继发的 ROS 产生与清除的不平衡。细胞色素复合体功能损伤、线粒体膜结构的破坏及线粒体通透性转换使线粒体氧化磷酸化效率降低, Ritter 等研究发现,在脓毒症时 CAT 的作用有所减弱,这样进一步导致有潜在毒性的 H₂O₂ 的积聚,尤其当有游离铁离子或含铁低分子生物复合体存在时,可以将 H₂O₂ 催化生成 OH⁻ 或者使脂质过氧化形成烷氧基。羟基及烷氧基都有剧烈毒性,可以与多种生物分子、脂质膜作用,从而导致线粒体损伤及 ROS 的进一步生成,过多的 ROS 最终将导致谷胱甘肽耗竭,临床表现为组织器官受损。

脓毒症过程中,ROS 与 RNS 的相互作用对线粒体功能障碍的发生起到推动作用。NO 可以通过降低细胞色素 C 氧化酶的活性而抑制线粒体电子传递链功能,NO 与 O₂ 竞争结合亚铁细胞色素 a₃ 位点。在低氧状态下,NO 可以降低线粒体

的呼吸作用,以此作为对可用氧的减少的适应性反应,这一观点在 Bateman^[7] 的实验中得到了证实;然而,过高的 NO 浓度会对线粒体呼吸链造成不可逆的损伤,当 NO 浓度在较高的纳摩尔级别时,可以与 SOD 竞争和过氧化物反应生成过氧亚硝酸盐,它可以抑制酶的作用及膜的功能,并对电子传递链大多数组分起作用,包括复合体 I 和 III,多项实验均支持过氧亚硝酸盐在细胞毒性中扮演了很重要的角色。

3.4 过氧亚硝酸盐 过氧亚硝酸盐可以从外部进入线粒体,也可以通过 Ca²⁺ 敏感的线粒体一氧化氮合酶产生一氧化氮从而直接在线粒体内部产生过氧亚硝酸盐,它可以通过调节外膜的通透性使多种预凋亡信号分子内流从而介导细胞凋亡。线粒体外膜的通透性增加还可以易化线粒体通透性转换,而通透性转换孔会导致线粒体膜电势耗散,使得电子传递及 ATP 的生产停止,氧化磷酸化解耦联^[8]。此外,过氧亚硝酸盐可以直接氧化低分子量的巯基化合物,尤其减少了细胞内能抵御氧化应激反应的谷胱甘肽的产生;而且,过氧亚硝酸盐还可以活化多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1 (poly-ADP-ribosylpolymerase-1, PARP-1) 导致 DNA 的损伤,过度活化的 PARP-1 可以减少细胞内 NAD⁺ 的储备,而 NAD⁺ 是糖酵解途径及线粒体电子传递链的一个非常重要的辅助因子。由此, NAD⁺ 的丢失导致了细胞内 ATP 的显著减少,从而出现了细胞功能不全及细胞死亡。

3.5 儿茶酚胺 儿茶酚胺现作为脓毒症休克患者的一种治疗药物。Regueira^[9] 观察到对内毒素休克猪使用儿茶酚胺后,肝脏线粒体复合体 I 和 II 的呼吸速率有所缓和,且不依赖于对肝脏血流的调节,这提示了儿茶酚胺对线粒体呼吸链起到某种作用,但其机制还有待于进一步研究。

4 治疗进展

优化氧供可以缓解细胞能量衰竭,但是在不同的时间采取这一措施会有很不一样的影响。脓毒症或脓毒症休克患者在入院早期即得到优化氧供措施的,其预后比那些只接受传统治疗的患者要好;相反,对已经确定有多器官功能不全的患者采取这一方法,则无益甚至有害。早期,细胞供能受损可能只是功能性的,此时氧供作为一个限制因素,优化氧供则可以达到缓解细胞能量衰竭,从而减轻器官功能不全的发生率及严重程度;而晚期,当线粒体发生器质性损伤,细胞开始失去利用氧产生 ATP 的能力,相同的治疗方法就不能达到同样的效果了。Hayes MA 等提出重建氧供时细胞耗氧量没有随之上升,这与脓毒症或脓毒症休克患者的预后不良相关。

高血糖症及胰岛素抵抗在重症患者中非常常见,急性高血糖症会显著增加牛动脉内皮细胞 ROS 的产生,胰岛素促进线粒体蛋白质合成及氧化磷酸化^[10],它们会影响线粒体完整性。对重症患者使用胰岛素强化方案维持正常血糖水平,可以保护肝细胞线粒体的功能和超微结构,并且可以改善重症患者的预后^[11]。

如前所述,脓毒症时 ROS 和 RNS 产生过多,而线粒体内抗氧化机制减弱,早期使用可透过膜的谷胱甘肽乙酯保护复合体 I 免受氧化及亚硝基化的损伤。

另外还有一个方法是,在出现了严重的线粒体功能障碍时降低细胞的耗能。当气候变化时,有些动物可以通过冬眠或夏眠来减少本身的代谢速率,人不可以像它们那样,而且对于低氧也只有有限的耐受能力。但是,一些患有慢性冠状动脉性心脏病的患者经常出现心肌收缩功能障碍,但在有足够灌注的时候会恢复,被称为“心肌冬眠(myocardial hibernation)”^[12],这被看作是心肌细胞对于缺血的适应性反应。那可以这样假设:

脓毒症时进行人工诱导冬眠,可以保护器官免受长期能量衰竭的伤害,同时也可以加速后期的恢复。但是,感染时人体的体温升高可以激活具有细胞保护性的热休克蛋白的表达^[13],因此,治疗性的诱导性冬眠可能会抵消人体本身的保护性机制带来的益处,甚至产生不利后果,这一治疗措施尚有待于进一步研究支持。

现在认为 NO 在后期促进线粒体功能恢复方面具有重要作用,可能需要通过 NO 依赖的信号通路,但是 NO 的利害作用取决于生成速度、量及部位。在急性炎症反应期,通过诱导型 NOS 催化产生的大量 NO 阻碍了线粒体呼吸,并且具有细胞毒性;但另一方面,通过内皮型 NOS 催化生成的低浓度 NO 可以在后期激发线粒体的生物发生(mitochondrial biogenesis),硝化作用还可明显加速线粒体蛋白^[14]的更新,长期暴露于低浓度 NO 中,可以促进调节线粒体增殖的转录因子的表达。所以,脓毒症时特异性的抑制诱导型 NOS 可能是个潜在的治疗手段。

各种激素也扮演了重要的角色。给甲状腺功能减退的老鼠注射 T3,可以上调线粒体生物发生相关的转录因子的表达^[15]。当细胞的线粒体功能和代谢速率开始恢复时,给予合适的激素替代治疗,可以将细胞唤醒并且促进器官修复。但 Acker 等指出甲状腺素的替代治疗是有危险的,因此使用于临床仍有待进一步考证。其他激素还有瘦素、雌激素,它们可以促进线粒体增殖、增加线粒体酶的活力、促进蛋白质合成等。

5 结 论

线粒体功能障碍在脓毒症诱导的多器官功能不全的发生发展及恢复过程中都起到了重要作用,机制尚未完全阐明。纠正线粒体功能障碍成为了可以改善脓毒症患者预后的新方法,早期采取措施是关键,在疾病后期,促进线粒体功能恢复及生物发生可以加速恢复的进程,但目前都仍处于实验室阶段,在这些新的治疗方法使用于临床前,尚需更多人体试验研究的支持。

参考文献

[1] 俞森洋, SIRS、sepsis、严重 sepsis 和 MODS 的诊断标准[J]. 临床肺科杂志, 2009, 14(1): 1-2.

[2] Porta F. Effects of prolonged endotoxemia on liver, skeletal muscle and kidney mitochondrial function[J]. Crit Care, 2006, 10(4): 118.

[3] Callahan LA, Supinski GS. Downregulation of diaphragm electron transport chain and glycolytic enzyme gene expression in sepsis[J]. J Appl Physiol, 2005, 99(3): 1120-1126.

[4] Hickson-Bick DL, Jones C, Buja LM. Stimulation of mito-

chondrial biogenesis and autophagy by lipopolysaccharide in the neonatal rat cardiomyocyte protects against programmed cell death[J]. J Mol Cell Cardiol, 2008, 44(2): 411-418.

[5] Levy RJ. Mitochondrial dysfunction, bioenergetic impairment, and metabolic down-regulation in sepsis[J]. Shock, 2007, 28(1): 24-28.

[6] Samavati L. Tumor necrosis factor alpha inhibits oxidative phosphorylation through tyrosine phosphorylation at subunit I of cytochrome c oxidase[J]. J Biol Chem, 2008, 283(30): 21134-21144.

[7] Bateman RM. Inhibiting nitric oxide overproduction during hypotensive sepsis increases local oxygen consumption in rat skeletal muscle[J]. Crit Care Med, 2008, 36(1): 225-231.

[8] Larche J. Inhibition of mitochondrial permeability transition prevents sepsis-induced myocardial dysfunction and mortality[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(2): 377-385.

[9] Regueira T. Norepinephrine to increase blood pressure in endotoxaemic pigs is associated with improved hepatic mitochondrial respiration[J]. Crit Care, 2008, 12(4): 88.

[10] Karakelides H. Effect of insulin deprivation on muscle mitochondrial ATP production and gene transcript levels in type 1 diabetic subjects[J]. Diabetes, 2007, 56(11): 2683-2689.

[11] Van den Berghe. Intensive insulin therapy in the medical ICU[J]. N Engl J Med, 2006, 354(5): 449-461.

[12] Flierl MA. Molecular events in the cardiomyopathy of sepsis[J]. Mol Med, 2008, 14(5-6): 327-336.

[13] Kustanova GA. Exogenous heat shock protein 70 mediates sepsis manifestations and decreases the mortality rate in rats[J]. Cell Stress Chaperones, 2006, 11(3): 276-286.

[14] Gao L, Laude K, Cai H. Mitochondrial pathophysiology, reactive oxygen species, and cardiovascular diseases[J]. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2008, 38(1): 137-155.

[15] Wulf A, Harneit A, Weitzel JM. T3-mediated gene expression is independent of PGC-1alpha[J]. Mol Cell Endocrinol, 2007, 270(1-2): 57-63.

(收稿日期: 2010-04-19)

食管癌手术对老年患者肺功能的影响与对策

唐 宁 综述, 蒋迎九 审校(重庆医科大学附属第一医院胸心外科 400016)

【关键词】 食管癌; 手术; 肺功能; 肺部并发症; 防治对策

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2010. 19. 055

中图分类号: R735. 1 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2010)19-2138-03

食管癌是一种常见的消化道恶性肿瘤,位于全球肿瘤发病率的第 8 位,死亡率的第 6 位。全世界每年约有 30 万人死于

食管癌,我国占半数以上,是世界上食管癌发病率和死亡率最高的国家^[1]。肺部并发症是食管癌术后常见并发症并可能威