

肺血管内皮钙黏蛋白在急性肺损伤血管内皮屏障中的作用及机制

李真玉¹ 张璐¹ 宗晓龙² 陈兵¹

¹ 天津医科大学第二医院急诊科 300211; ² 天津医科大学第二医院检验科 300211

通信作者: 陈兵, Email: tisheng2008@163.com

基金项目: 天津市卫生计生行业高层次人才选拔培养工程“青年医学新锐”人才项目; 天津市卫计委科技基金 (2014KZ103)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.03.026

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是指患者在脓毒症、有害气体吸入、放化疗、创伤、休克等多种非心源性致病因素作用下, 引起肺气体交换功能急剧下降, 临床上表现为顽固性低氧血症和呼吸窘迫, 进一步发展至严重阶段急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) [1]。尽管对脓毒症 ALI 的发病机制不断深入研究, 小潮气量机械通气、俯卧位通气、限制性液体复苏等肺保护策略在临床得到广泛应用, 但 ALI 的病死率仍居高不下 [2]。多中心的流行病学调查显示, ARDS 的整体病死率为 35%~46% [3-4]。

炎症和氧化应激 (ROS) 造成肺泡-毛细血管屏障破坏是造成 ALI/ARDS 的主要原因, 其中毛细血管内皮屏障的破坏是启动步骤 [5]。内皮屏障的完整性由粘附连接 (adherent junction, AJ)、紧密连接 (tight junction, TJ) 和缝隙连接 (gap junction, GJ) 介导。肺血管内皮细胞连接主要是粘附连接, 血管内皮钙黏蛋白 (vascular endothelial cadherin, VE-Cadherin)-连环蛋白 (catenin) 复合体是粘附连接的物质基础 [6]。内皮屏障通透性增高有“细胞间 (paracellular)”途径和“跨细胞 (transcellular)”途径, 肺血管内皮“细胞间”通道开放是通透性增高的主要原因。研究 ALI/ARDS 中 VE-Cadherin 的变化及机制对于寻找新的治疗靶点意义重大。

1 VE-Cadherin-catenin 复合体的组成

VE-Cadherin (也称为钙黏蛋白-5, CD144) 是一种类似拉链式的结构, 它由 5 个胞外结构域、1 个跨膜结构域和 1 个高度保守的胞内尾部结构域组成。VE-Cadherin 在细胞表面形成顺式二聚体, 依赖 Ca^{2+} 介导细胞连接。VE-Cadherin 胞内尾部结构域与 β 、 γ 连环蛋白结合。 β 和 γ 连环蛋白通过 α 连环蛋白作为“桥梁”与纤维状肌动蛋白 (F-actin) 细胞骨架成分相结合, 进而维持细胞粘附的稳定 [7]。但也有研究未能发现 α 连环蛋白和 VE-

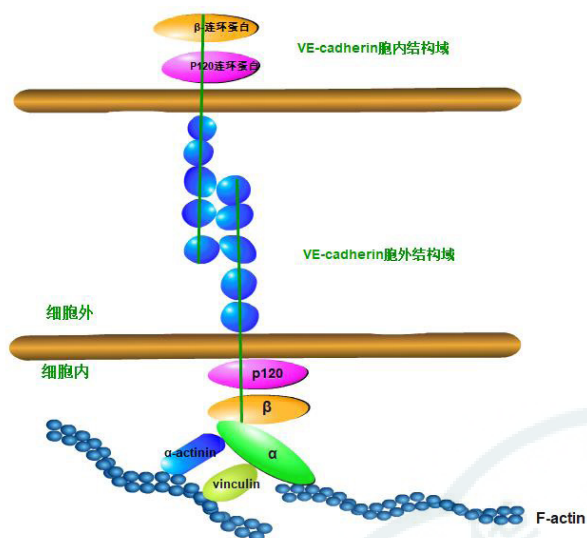
Cadherin 复合体及 F-actin 同时结合, 而是进一步通过纽蛋白 (vinculin)、 α 辅肌动蛋白 (α -actinin) 和 EPLIN (epithelial protein lost in neoplasm) 等连接蛋白间接地把 VE-Cadherin 复合体和 F-actin 连接起来 [8]。P120 连环蛋白结合在 VE-Cadherin 尾部的近膜区 (juxtamembrane domain, JMD), 这个 JMD 恰是 VE-Cadherin 发生磷酸化的酪氨酸位点, 对于介导 VE-Cadherin 内吞 (internalization) 至关重要。 γ 连环蛋白对于粘附连接的作用尚未阐述清楚, 可能通过影响血管内皮蛋白酪氨酸磷酸酶 (VE-PTP) 的表达参与 VEGF 诱导的 VE-Cadherin 磷酸化进而影响内皮细胞通透性 [9]。粘附连接通过 VE-Cadherin 复合体和 F-actin 的动态“开放”和“关闭”调节细胞间缝隙的形成, 利于小分子物质的出入和信号转导。除了经典的 VE-Cadherin-catenin 复合体, 发现越来越多的分子与 VE-Cadherin 相连, 如血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2), 血管内皮蛋白酪氨酸磷酸酶 (VE-PTP) 等。VE-PTP 与 VE-Cadherin 结合, 使 VE-Cadherin 维持在一个去磷酸化状态, 从而增强了粘附功能; 当 VE-PTP 失活, VE-Cadherin 酪氨酸位点发生磷酸化, 见图 1。

2 VE-Cadherin-catenin 复合体调节肺血管内皮屏障完整性的机制

ALI/ARDS 是由各种肺外-肺外原因引起的肺的弥漫性炎症, 各种炎症细胞、炎症介质和细胞因子通过产生蛋白酶、ROS 和激活凝血系统级联反应, 直接或间接损伤肺泡-毛细血管内皮屏障。在这病理生理进程中, 各种刺激会通过 VE-Cadherin 的磷酸化、内吞和 F-actin 重构引起肺血管内皮屏障破坏, 增加毛细血管渗漏 [10]。

2.1 VE-Cadherin 的磷酸化

VE-Cadherin 胞内区尾部结构域含有 9 个酪氨酸磷酸位点, 其中 Y645、Y658、Y685、Y731 和 Y733 参与维持内皮屏障完整性。除此之外, VE-Cadherin 的丝氨酸磷酸位点



VE-Cadherin 由 5 个胞外结构域、1 个跨膜结构域和 1 个高度保守的胞内结构域组成。VE-Cadherin 在细胞表面形成顺式二聚体，胞内结构域与 β 、 γ 连环蛋白结合。 β 和 γ 连环蛋白通过 α 连环蛋白 F-actin 细胞骨架成分直接相连，或通过 vinculin、 α -actinin 等与 F-actin 间接相连

图 1 粘附连接简图

S665 参与调节粘附连接组装。VEGF、组胺、缓激肽、血小板活化因子 (PAF) 和血栓素等均可诱导 VE-Cadherin-catenin 复合体的磷酸化，造成它们解离，从而增加血管通透性，其中非受体酪氨酸激酶 Src 发挥重要作用。VEGF 是最强的血管通透性诱导因子，其受体 VEGFR2 与 VE-Cadherin 相连，VEGF 诱导 VEGFR2 酪氨酸位点磷酸化，VEGFR2 的 Y951 磷酸位点与 T 细胞特异接头蛋白 (TSAd) 结合后激活 Src，Src 直接磷酸化 VE-Cadherin，与连环蛋白解离，粘附连接破坏，血管通透性增加^[11]。此外，Src 可以激活 p21 活化激酶 (p21 activated kinase, PAK)，活化的 PAK 磷酸化 VE-Cadherin 丝氨酸位点导致其内化，细胞间连接受损^[12]。再次，VEGF 可以激活黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK)，诱导 β 连环蛋白磷酸化后与 VE-Cadherin 分离^[13]。Dong 等^[14]应用 LPS 腹腔注射建立脓毒症小鼠模型，Src 活化，ROS 增加，激活 Rho-ROCK (Rho-associated coiled-coil containing protein kinase) 信号通路，VE-Cadherin Y685 和 658 酪氨酸位点和肌球蛋白轻 (MLC) 磷酸化，粘附连接破坏，血管通透性增加。Liu 等^[15]研究发现，肺炎衣原体可以激活 Src，使 VE-Cadherin Y658 酪氨酸位点磷酸化，内皮屏障通透性增高，此后促进单核细胞的跨膜迁移。Adam 等^[16]研究发现，单纯 Src 诱导的 VE-Cadherin 酪氨酸位点磷酸化不足以降低内皮屏障功能。更有相反的研究发现，VE-Cadherin Y685 酪氨酸磷酸化位点是 C 端 Src 激酶 (Csk) 结合位点，而 Csk 是 Src 的负性调节因子，可以通过抑制 Src 活化降低内皮细胞通透性^[17]。

2.2 VE-Cadherin 的内吞

VE-Cadherin 的内吞降低了胞外区的粘附连接，从根本上影响内皮屏障通透性，VE-Cadherin 的磷酸化是其内吞的前提。VE-Cadherin 是一种高度动态的粘附分子，其内体运输被网格蛋白包裹的囊泡严格控制。VE-Cadherin 的内吞机制尚未完全阐明，可以肯定这种内吞过程依赖于网格蛋白、衔接蛋白-2 (adaptor protein 2, AP-2) 及发动蛋白的介导。Gavard 和 Gutkind^[12]详细阐述了 VEGF 引起 VE-Cadherin 的胞吞过程及机制。VEGF 会激活 VEGFR2-Src-Vav2-Rac-PAK 信号通路，催化 VE-Cadherin 的 SVR 665-667 丝氨酸位点磷酸化。磷酸化的 VE-Cadherin 招募 β -抑制蛋白 (β -arrestin)， β -arrestin 与网格蛋白和 AP-2 相互作用，导致 VE-Cadherin 进入网格蛋白包被小窝，进而完成后续内吞过程。VE-Cadherin Ser 665 位点与 P120 结合位点相连，推测 p120 与 VE-Cadherin 的结合和解离会影响 VE-Cadherin 与 β -arrestin 的相互作用。在前文已述，Src 可以直接激活 VE-Cadherin 685 和 658 酪氨酸位点使其磷酸化，VEGF-VEGFR2 信号通路可以诱导 FAK 活化使 β -catenin 磷酸化，VE-Cadherin 与 β -catenin 分离后加速内吞。VE-Cadherin 的胞内区与 P120 及 β -catenin 相连，因而这两个连环蛋白影响其内吞过程。研究表明，p120 连环蛋白通过与 VE-Cadherin 直接相连阻断了 AP-2 与 VE-Cadherin 的结合位点，抑制了网格蛋白介导的 VE-Cadherin 的内吞；过表达 p120 连环蛋白会抑制 VE-Cadherin 内吞，同时在 VE-Cadherin 内吞过程中伴有胞内结构域的蛋白水解过程^[18]。P120 连环蛋白会通过一种 Rho 非依赖机制抑制 VE-Cadherin 内吞^[19]。

2.3 VE-Cadherin 和 F-actin 的重构

VE-Cadherin-catenin 复合体动态调节细胞结构及信息传递。在不同的生理和病理情况下，VE-Cadherin 介导的内皮细胞粘附连接存在两种类型，保证内皮屏障完整性的线性粘附连接 (linear AJ)，降低屏障完整性的局灶性粘附连接 (focal AJ)。稳定的线性粘附连接受周围肌动蛋白束支撑 (circumferential actin bundles, CAB)；而血管通透性因子如组胺、缓激肽和 PAF 等会使 F-actin 形成应力纤维，内皮细胞异常收缩，这种收缩产生的拉力作用在 VE-Cadherin 上，使内皮细胞从线性粘附连接转化为局灶性粘附连接，内皮细胞通透性增加^[7]。Rho 家族成员的小 GTPase 如 RhoA、Rac 和 Cdc42 在调控内皮细胞肌动球蛋白收缩过程中发挥重要作用，这种作用依赖于不同的细胞背景及刺激因素^[20]。血栓素主要通过 RhoA 信号通路诱导应力纤维形成，增加血管通透性。RhoA-ROCK 激活细胞质内非肌肉肌球蛋白 II (non-muscle myosin II, NM II)，

诱导肌动球蛋白收缩,使 F-actin 转化为应力纤维,产生拉力使内皮细胞屏障失稳,VE-Cadherin 内吞^[7,21]。VEGF 和组胺分别通过 Rac 和 cdc42 增加血管通透性。与之相反的是,Ras 家族的 Rap1 可以通过激活 Rac 和 cdc42 使肌动蛋白聚合成 CAB 后形成线性粘附连接,降低血管通透性^[22]。刘雪婷等^[23]研究发现,RhoA/mDial 信号通路通过参与 LPS 诱导肺微血管内皮细胞表达埃兹蛋白-根蛋白-膜突蛋白(p-ERM),介导应力纤维的形成,进而影响纤维肌动蛋白细胞骨架重排。

3 ALI/ARDS 中 VE-Cadherin-catennin-F-actin 复合体的动态变化和中性粒细胞招募迁移

VE-Cadherin 介导的肺毛细血管内皮细胞粘附连接的“开放”和“关闭”是中性粒细胞进入肺泡的关键。以中性粒细胞为首的炎症细胞会通过粘附连接处迁移至肺泡腔进一步损伤肺泡,形成恶性循环。血管内皮细胞在炎症刺激下表达 P-选择素(P-selectin)对白细胞进行捕获,此后在 P-selectin、E-selectin 作用下开始滚动和缓慢滚动,细胞间粘附分子 1(ICAM1)和血管细胞粘附分子 1(VCAM1)逮捕白细胞,使白细胞爬行,在 VE-Cadherin 介导的粘附连接进行跨膜穿越^[24]。在炎症过程中,中性粒细胞和内皮细胞各自通过表达不同分子相互作用。中性粒细胞的 ROCK 活化,调节整合素的迁移和成簇及 Mac1 表达,肺血管内皮细胞 ROCK 介导 NF- κ B 移位入核表 ICAM-1。在中性粒细胞到达粘附连接处,ROCK 介导的肌动蛋白收缩形成应力纤维,促进内皮细胞连接失稳,中性粒细胞跨内皮迁移到达肺泡^[25]。中性粒细胞在迁移至肺泡前及肺泡后会形成以 DNA 为骨架的包含中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)、组蛋白(H3)、髓样过氧化物酶(MPO)等颗粒蛋白和胞质蛋白为主的中性粒细胞胞外捕获网(NETs)。NETs 会通过 H3 及 NE 直接损伤肺泡上皮及内皮造成肺泡损伤^[26]。

4 以 VE-Cadherin 为核心的粘附连接作为内皮屏障修复靶点的治疗前景

鉴于 VE-Cadherin 在维持内皮屏障完整性中的重要性,已有研究把 VE-Cadherin 作为内皮屏障修复的靶点。VE-Cadherin 主要通过磷酸化、内吞和纤维蛋白重构引起内皮屏障破坏,因而干扰这些环节就可以在一定程度改善血管内皮屏障功能。

4.1 抑制磷酸化

VE-Cadherin 胞内区尾部含有 9 个酪氨酸磷酸位点,其中 Y645、Y658、Y685、Y731 和 Y733 参与维持内皮屏障完整性。Src 信号通路激活,造成 VE-Cadherin 酪氨酸位点

磷酸化是造成内皮屏障受损的主要原因,因而抑制 Src 信号通路可以减少内皮屏障破坏。Dong 等^[14]研究发现,氧二十碳三烯酸(EET)可以通过降低 Src 与 GRP78 交联和活性氧(ROS)产生,抑制 RhoA/ROCK 信号通路活化,避免 LPS 诱导的 VE-Cadherin 磷酸化,保护了内皮屏障的完整性。

4.2 抑制内吞

Chichger 等^[27]应用免疫共定位研究发现,Rab4 活化能够快速使早期内涵体运输到细胞膜表面,从而稳定 VE-Cadherin 在内皮细胞表面的表达,减少其内化。LPS 诱导的 VE-Cadherin 内吞的机制可能与其引起的 Rab5a 的上调及活性增加相关,抑制 Rab5a 表达后可以明显减少 LPS 引起的内皮细胞中 VE-Cadherin 的内吞。前文已述,VEGF 会激活 VEGFR-2-Src-Vav2-Rac-PAK 信号通路,会造成 VE-Cadherin 磷酸化及内吞,因而 VEGFR-2、Src、Rac 及 PAK 抑制剂均可一定程度抑制 VE-Cadherin 的内吞,稳定内皮屏障。

4.3 抑制 F-actin 重构,维持线性粘附连接状态

内皮细胞线性粘附连接和局灶性粘附连接的失衡是通透性增高的重要基础。Rho-ROCK 信号通路可以使 F-actin 形成应力纤维,细胞连接变为局灶性粘附连接,内皮屏障通透性增加;而 Cdc42/Rac 信号通路则可以维持线性粘附连接状态。Ras 家族的 Rap1 作为上游因子,可以抑制 Rho-ROCK 信号通路、活化 Cdc42/Rac 信号通路,从而抑制局灶性粘附连接形成,维持线性连接,保持内吞细胞屏障完整性。研究表明,007 作为 cAMP 类似物,通过 007-Epac-Rap1-Rho/Cdc42 信号通路抑制 VEGF、组胺和 LPS 造成的血管通透性增高^[28]。Y27632/Fasudil 作为 ROCK 抑制剂可以通过抑制 Rho-ROCK 信号通路,减轻脓毒症小鼠肺损伤和过敏性休克小鼠的肺血管高通透性^[29-30]。肝素作为最常用的抗凝剂可以通过抑制 RhoA-ROCK 减轻 LPS 所致的肺血管通透性增高^[31]。

4.4 抑制 NETs

NETs 会通过 H3、NE 和 MPO 直接损伤肺泡上皮及内皮造成肺泡损伤,应用组蛋白抗体、MPO 抑制剂可明显减轻肺部损伤^[26]。Clark 等^[32]研究发现,应用 TLR4 拮抗剂 Eritoran (E5564) 可以抑制 LPS 与血小板 TLR4 结合,进而减少 NETs 生成,进而推测可能减轻肺血管内皮屏障损伤。DNA 是 NETs 的骨架结构,DNase 可特异性地作用于 DNA 的磷酸二酯键,直接水解 DNA 分子。Liu 等^[33]在脓毒症小鼠模型中研究发现,应用脱氧核糖核酸酶 I (DNase I) 能显著降解 NETs,减轻肺损伤。

综上,以 VE-Cadherin 为核心的粘附连接在维持细胞屏障完整性方面至关重要。深入研究 VE-Cadherin-catennin-

F-actin 复合体的磷酸化、内吞及重构的变化规律及机制,寻找新的治疗靶点对于修复 ALI/ARDS 内皮屏障功能,并从基础向临床转化具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 丛竹凯,吕向鹏,李丹,等. 蛋白激酶 C 在急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征中作用的研究进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(4): 451-455. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.04.024.
- [2] 何婉媚,曾勉. ARDS 治疗新方法能造福患者吗?[J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(3): 251-254. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.03.001.
- [3] Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome advances in diagnosis and treatment[J]. JAMA, 2018, 319(7):698-710. DOI:10.1001/jama.2017.21907.
- [4] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries[J]. JAMA, 2016, 315(8): 788. DOI:10.1001/jama.2016.0291.
- [5] Herrero R, Sanchez G, Lorente JA. New insights into the mechanisms of pulmonary edema in acute lung injury[J]. Ann Transl Med, 2018, 6(2):32. DOI: 10.21037/atm.2017.12.18.
- [6] Lampugnani MG, Dejana E, Giampietro C. Vascular endothelial (VE)-cadherin, endothelial adherens junctions, and vascular disease[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2018, 10(10). pii: a029322. DOI: 10.1101/cshperspect.a029322.
- [7] Dorland YL, Huvencuers S. Cell-cell junctional mechanotransduction in endothelial remodeling[J]. Cell Mol Life Sci, 2017, 74(2): 279-292. DOI:10.1007/s00018-016-2325-8.
- [8] Chervin-Pétirot A, Courçon M, Almagro S, et al. Epithelial protein lost in neoplasm (EPLIN) interacts with α -catenin and actin filaments in endothelial cells and stabilizes vascular capillary network in vitro[J]. J Biol Chem, 2012, 287(10): 7556-7572. DOI:10.1074/jbc.m111.328682.
- [9] Muramatsu F, Kidoya H, Naito H, et al. Plakoglobin maintains the integrity of vascular endothelial cell junctions and regulates VEGF-induced phosphorylation of VE-Cadherin[J]. J Biochem, 2017, 162(1): 55-62. DOI:10.1093/jb/mvx001.
- [10] Schnittler H. Contraction of endothelial cells: 40 years of research, but the debate still lives[J]. Histochem Cell Biol, 2016, 146(6): 651-656. DOI:10.1007/s00418-016-1501-0.
- [11] Sun ZY, Li XJ, Massena S, et al. VEGFR2 induces c-Src signaling and vascular permeability in vivo via the adaptor protein TSAAd[J]. J Exp Med, 2012, 209(7): 1363-1377. DOI:10.1084/jem.20111343.
- [12] Gavard J, Gutkind JS. VEGF controls endothelial-cell permeability by promoting the β -arrestin-dependent endocytosis of VE-Cadherin[J]. Nat Cell Biol, 2006, 8(11): 1223-1234. DOI:10.1038/ncb1486.
- [13] Chen XL, Nam JO, Jean C, et al. VEGF-induced vascular permeability is mediated by FAK[J]. Developmental Cell, 2012, 22(1): 146-157. DOI:10.1016/j.devcel.2011.11.002.
- [14] Dong RL, Hu DL, Yang Y, et al. EETs reduces LPS-induced hyperpermeability by targeting GRP78 mediated Src activation and subsequent Rho/ROCK signaling pathway[J]. Oncotarget, 2017, 8(31): 50958-50971. DOI:10.18632/oncotarget.17331.
- [15] Liu JY, Miao GL, Wang BB, et al. Chlamydia pneumoniae infection promotes monocyte transendothelial migration by increasing vascular endothelial cell permeability via the tyrosine phosphorylation of VE-Cadherin[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 497(2): 742-748. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.02.145.
- [16] Adam AP, Sharenko AL, Pumiglia K, et al. Src-induced tyrosine phosphorylation of VE-Cadherin is not sufficient to decrease barrier function of endothelial monolayers[J]. J Biol Chem, 2010, 285(10): 7045-7055. DOI:10.1074/jbc.m109.079277.
- [17] Baumeister U, Funke R, Ebnet K, et al. Association of Csk to VE-Cadherin and inhibition of cell proliferation[J]. EMBO J, 2005, 24(9): 1686-1695. DOI:10.1038/sj.emboj.7600647.
- [18] Su WJ, Kowalczyk AP. The VE-Cadherin cytoplasmic domain undergoes proteolytic processing during endocytosis[J]. Mol Biol Cell, 2017, 28(1): 76-84. DOI:10.1091/mbc.e16-09-0658.
- [19] Chiasson CM, Wittich KB, Vincent PA, et al. P120-catenin inhibits VE-Cadherin internalization through a rho-independent mechanism[J]. Mol Biol Cell, 2009, 20(7): 1970-1980. DOI:10.1091/mbc.e08-07-0735.
- [20] Radeva MY, Waschke J. Mind the gap: mechanisms regulating the endothelial barrier[J]. Acta Physiol, 2018, 222(1): e12860. DOI:10.1111/apha.12860.
- [21] Mikelis CM, Simaan M, Ando K, et al. RhoA and ROCK mediate histamine-induced vascular leakage and anaphylactic shock[J]. Nat Commun, 2015, 6: 6725. DOI:10.1038/ncomms7725.
- [22] Rho SS, Ando K, Fukuhara S. Dynamic regulation of vascular permeability by vascular endothelial cadherin-mediated endothelial cell-cell junctions[J]. J Nippon Med Sch, 2017, 84(4): 148-159. DOI:10.1272/jnms.84.148.
- [23] 刘雪婷,孙耕耘,尤青海,等. RhoA/mDia1 参与 LPS 诱导肺微血管内皮细胞表达 p-ERM[J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(3): 272-277. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.03.008.
- [24] Vestweber D. How leukocytes cross the vascular endothelium[J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(11): 692-704. DOI:10.1038/nri3908.
- [25] Hordijk PL. Recent insights into endothelial control of leukocyte extravasation[J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(8): 1591-1608. DOI:10.1007/s00018-016-2136-y.
- [26] Storisteanu DM, Pocock JM, Cowburn AS, et al. Evasion of neutrophil extracellular traps by respiratory pathogens[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2017, 56(4):423-431. DOI: 10.1165/rmb.2016-

- 0193PS.
- [27] Chichger H, Braza J, Duong H, et al. Select rab GTPases regulate the pulmonary endothelium via endosomal trafficking of vascular endothelial-cadherin[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 54(6): 769-781. DOI:10.1165/rcmb.2015-0286oc.
- [28] Birukova AA, Meng F, Tian Y, et al. Prostacyclin post-treatment improves LPS-induced acute lung injury and endothelial barrier recovery via Rap1[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(5):778-791. DOI: 10.1016/j.bbdis.
- [29] Hasan Z, Palani K, Rahman M, et al. Rho-kinase signaling regulates pulmonary infiltration of neutrophils in abdominal sepsis via attenuation of CXC chemokine formation and mac-1 expression on neutrophils[J]. *Shock*, 2012, 37(3): 282-288. DOI:10.1097/shk.0b013e3182426be4.
- [30] Mikelis CM, Simaan M, Ando K, et al. RhoA and ROCK mediate histamine-induced vascular leakage and anaphylactic shock[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6725. DOI:10.1038/ncomms7725.
- [31] Han JL, Ding RY, Zhao DM, et al. Unfractionated heparin attenuates lung vascular leak in a mouse model of sepsis: Role of RhoA/Rho kinase pathway[J]. *Thromb Res*, 2013, 132(1): e42-47. DOI:10.1016/j.thromres.2013.03.010.
- [32] Clark SR, Ma AC, Tavener SA, et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood[J]. *Nat Med*, 2007, 13(4): 463-469. DOI:10.1038/nm1565.
- [33] Liu S, Su XL, Pan PH, et al. Neutrophil extracellular traps are indirectly triggered by lipopolysaccharide and contribute to acute lung injury[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37252. DOI:10.1038/srep37252.

(收稿日期: 2018-05-08)

(本文编辑: 郑辛甜)

快速康复外科理念在急诊开腹术中的应用

罗之谦¹ 颜时姣² 欧阳洁森³ 马晓杰⁴ 王思源⁵ 陈云强¹

¹海南医学院急诊创伤学院, 海口 571199; ²海南医学院国际教育学院, 海口 571199; ³海口市 120 急救中心 570100; ⁴海南医学院第二附属医院康复医学科, 海口 570100; ⁵中国医科大学临床医学系, 沈阳 110000

通信作者: 陈云强, Email: chenyunqiang_q@163.com

基金项目: 海南省重点研发项目 (ZDYF2017123)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.03.027

在过去的 15 年间, 择期手术的方式里孕育着一场静悄悄的革命, 这场变革驱动因素是手术技巧的改进和基于循证的围手术路径的优化, 两者联合即快速康复外科 (enhanced recovery after surgery, ERAS)^[1]。ERAS 是将围手术期有循证医学证据的干预措施整合起来, 将麻醉、护理、外科、营养和康复等学科的最新研究证据完美结合的一种集成创新理念, 是采取优化的临床路径, 强调减少创伤应激、促进器官功能早期康复、减少并发症和缩短患者住院时间的临床实践过程^[2]。ERAS 安全有效, 明显改善术后脏器功能恢复、缩短术后住院时间, 而并不增加甚至降低术后并发症率及病死率^[3-5]。

ERAS 已在众多外科中取得了毋庸置疑的成就, 包括涉及泌尿系统^[6]、胃^[7]、胆胰^[8]、直肠^[9]、结肠^[10]、妇科^[11]和骨科^[12]等一系列的手术, 虽然大部分都是择期手术, 但仍明显地降低了发病率和病死率。形成鲜明对比的是, 对于伴有相当高发病率和病死率的行急诊开腹术的患者, 这类患者的转归几乎没有改善^[13]。

本文意在探究 ERAS 的创新性应用, 关注那些即使目

前研究很少但极具应用价值的领域, 也就是那些在未来几年会有快速发展、并能给 ERAS 带来改变使其从“以手术为中心”转变为“以患者为中心”的领域, 而急诊就是其中之一^[14], 对 ERAS 应用于急诊开腹术的意义、现状、模式及实施保障综述如下。

1 ERAS 应用于急诊开腹术的意义

1996 年, Pearse 等^[15]在英国的重症监护国家审计和研究中心数据库 (Intensive Care National Audit and Research Centre Database) 中检查了 410 万个手术过程, 鉴定了大约有 50 万患者的一个子集, 该子集只占研究人口总数的 12.5%, 但却占了所有观察到的 30 d 病死率的 83.8%, 这些患者很多都接受了急诊腹部手术, 高龄, 且术前已存在合并症。

2012 年, 来自美国和英国先后发表的两篇文章共同指出, 行急诊腹部手术的患者伴有高病死率。Al-Temimi 等^[16]借助美国外科手术质量改善项目数据库 (American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database) 回顾性分析了 37 533 例行急诊开腹术的患者, 结