

慢性阻塞性肺疾病发病机制研究进展

张曼, 刘雅, 孙伟民

延安大学附属医院, 陕西 延安
Email: 1129275842@qq.com

收稿日期: 2021年5月15日; 录用日期: 2021年6月1日; 发布日期: 2021年6月16日

摘要

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种世界范围内的常见病、多发病,且在青中年人群中的发病率呈上升趋势,造成个人生活质量下降及社会重要的经济负担,从而引起人们的广泛关注。关于COPD的发病机制研究目前尚未明确阐述,研究其发病机制及根本治疗方法对COPD患者至关重要。本文就慢性阻塞性肺疾病的炎症、氧化应激、蛋白酶与抗蛋白失衡及细胞衰老与凋亡方面作一综述。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 发病机制, 炎症, 氧化应激, 抗氧化, 细胞衰老, 细胞凋亡

Progress in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

Man Zhang, Ya Liu, Weimin Sun

Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi
Email: 1129275842@qq.com

Received: May 15th, 2021; accepted: Jun. 1st, 2021; published: Jun. 16th, 2021

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common and frequently occurring disease worldwide, and its incidence in young and middle-aged populations is on the rise. It causes a decline in the quality of life of individuals and an important economic burden to society, thus causing people's wide attention. Research on the pathogenesis of COPD has not yet been clearly elucidated, and the study of its pathogenesis and fundamental treatment methods is very important for COPD patients. This article reviews the aspects of chronic obstructive pulmonary disease inflammation, oxidative stress, protease and anti-protein imbalance, cell senescence and apoptosis.

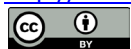
Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Pathogenesis, Inflammation, Oxidative Stress, Antioxidant, Cell Senescence, Apoptosis

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种可防可治的世界范围内的常见病,以持续存在的气流受限和相应的呼吸道症状为特征,其病理特征主要为气道、肺实质、肺血管的慢性炎症改变,通常与暴露于有害颗粒及气体相关,遗传易感性、异常的炎症反应及肺异常发育等多个个体因素参与发病过程[1]。有调查结果显示,我国20岁以上成人慢阻肺患病率为8.6%,40岁以上人群患病率高达13.7%,估算我国患者人数近1亿[2]。世界卫生组织关于病死率及死因的预测最新数据显示,随着发展中国家吸烟率的升高和高收入国家的人口老龄化加剧,慢阻肺的患病率在未来40年将上升,预测至2060年死于慢阻肺及其相关疾病患者数超过每年540万人[3][4]。COPD的高发病率、高致死率以及造成社会经济负担已成为一个重要的世界公共卫生问题,因此,研究其发病机制对预防和治疗至关重要。

2. 炎症机制

COPD是以气道、肺实质、肺血管的慢性炎症为特征的病理改变。当机体吸入有害颗粒及气体时,可引起多种炎症细胞参与同时释放多种炎症介质共同作用导致肺部不可逆性损伤。其中炎症细胞包括巨噬细胞、中性粒细胞、以及Tc1、Th1、Th17、及ILC3淋巴细胞等。激活的炎症细胞释放多种炎症介质作用于气道上皮细胞[1]。在COPD患者中,炎症对组织的损害是不中断的,即使其戒烟后,炎症反应仍持续存在[5]。巨噬细胞是气道局部炎症的始动细胞,在肺泡及支气管表面广泛分布。有数据显示,在肺泡灌洗液中,COPD患者的巨噬细胞数量比正常人高5~10倍,与肺气肿的严重程度呈正相关[6]。有研究发现,巨噬细胞可能被香烟烟雾提取物激活,释放炎症介质,包括肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素-8、其他CXC趋化因子、单核细胞趋化肽(MCP)-1、LTb4和活性氧。此外,肺泡巨噬细胞还分泌弹性溶解酶,包括MMP-2、MMP-9、MMP-12、组织蛋白酶K、L和S以及从中性粒细胞中提取的中性粒细胞弹性蛋白酶[7][8]。在COPD急性加重期,巨噬细胞中上调的炎症蛋白由转录因子核因子- κ B(NF- κ B)调节[9][10]。

3. 氧化应激/抗氧化失衡

目前,已经有研究证实氧化应激在慢阻肺的发生发展过程中发挥重要作用。生理条件下,机体氧化与抗氧化保持动态平衡;在病理状态下,则氧化与抗氧化失衡,产生氧化应激,引起脂质过氧化、蛋白质修饰、DNA损伤,并激活NF- κ B等体内调节氧化剂及促炎因子生成的转录因子,启动炎症反应,而炎症反应可进一步促进氧化应激[11]。在西方国家,吸烟是导致慢阻肺最重要的危险因素;在发展中国家,封闭的烹饪环境、吸入生物燃料燃烧产物是重要策病因[12]。氧化物负荷的增加可通过激活核因子E2相关因子(Nrf2)启动抗氧化和抗炎基因的表达[13]。研究表明,吸烟者和COPD患者肺部氧化产物及全身性氧化应激标记物(氧化型低密度脂蛋白、丙二醛等)显著高于非吸烟健康人群,且在急性加重

期间有更高水平上升[14]。因此, 抗氧化治疗可能有效的控制和缓解 COPD 的症状及疾病进展, 是目前研究的热点。

4. 蛋白酶与抗蛋白酶失衡

蛋白水解酶对组织有损伤、破坏作用, 而抗蛋白酶对弹性蛋白酶具有抑制功能。直接证据是 $\alpha 1$ -抗蛋白酶的缺乏使蛋白酶与抗蛋白酶失衡, 产生肺气肿[15]。除中性粒细胞及巨噬细胞是肺部蛋白酶的主要来源外, 基质金属蛋白酶家族(MMPs)在 COPD 的致病过程中也发挥重要作用[16]。MMPs 几乎可以降解细胞外基质(ECM)的所有成分[17]。目前已发现多个 MMPs 成员参与 COPD 的过程。其中 MMP-1 通常由成纤维细胞产生, MMP-8 主要由中性粒细胞表达, 这两者具有胶原酶活性, 破坏肺泡间隔的正常结构; MMP-9 可由巨噬细胞、中性粒细胞、上皮细胞产生, 不仅能降解 ECM, 还可通过产生 N-乙酰脯氨酸-甘氨酸-脯氨酸去活化因子激活免疫反应[18]。MMP-12 (也称为巨噬细胞弹性蛋白酶)可降解弹性蛋白成片段, 而这些片段又对单核细胞和成纤维细胞起趋化作用, 促进炎症反应, 加速肺组织的损伤。目前也已发现 MMP-12 中的单核苷酸多态性可作为 COPD 的保护因素[19]。

5. 细胞衰老与凋亡

细胞衰老是一种不可逆的细胞周期停滞状态, 是正常的生理现象, 可以分为复制型细胞衰老以及早发型细胞衰老。前者指的是随着细胞的分裂, 细胞中的端粒越来越小, 当端粒缩小到临界长度时, 就会触发损伤反映, 造成细胞衰老; 而后者则是指细胞在一些外作用下造成的细胞衰老现象, 致癌基因等多种因素会使得细胞周期阻滞, 进而引发了细胞衰老。细胞凋亡又称程序性死亡, 是由基因控制的细胞自主、有序的死亡, 是机体清除不必要受损细胞的一种病理生理过程。与凋亡细胞相反, 衰老细胞具有代谢活性, 并可能通过多种炎症蛋白的分泌影响其他细胞, 称为衰老相关分泌物表型(senescence-related secretory phenotype, SASP)。随着年龄的增长, 机体内衰老细胞的积累导致 SASP 诱导的促炎症状态在各种年龄相关的疾病中起着重要作用[20]。目前, 关于细胞衰老参与 COPD 的机制有氧化应激、端粒缩短、线粒体功能障碍、激活 mTOR 信号传导、抗衰老分子减少、干细胞衰竭及 DNA 损伤修复缺陷[20]。据报道, 肺气肿患者凋亡细胞清除缺陷致使肺部炎症持续存在, 增加了患者急性加重的风险, 也是导致患者肺功能进行性下降的重要原因之一[21]。

上述机制共同作用主要产生两种主要病变: 即小气道压力升高与肺气肿。小气道压力升高和肺气肿病变共同作用, 造成持续不可逆气流受限。COPD 作为一类高发病率、高致死率的慢性疾病, 严重危害人类身体健康。因其病因及发病机制复杂, 目前在临床上仍未有有效的靶向药物与治疗手段, 我们应进一步研究慢阻肺发病过程中的细胞与分子机制, 以期早期发现疾病并延缓控制疾病进展。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170-205.
- [2] Wang, C., Xu, J., Yang, L., Xu, Y., Zhang, X., Bai, C., Kang, J., Ran, P., Shen, H., Wen, F., Huang, K., Yao, W., Sun, T., Shan, G., Yang, T., Lin, Y., Wu, S., Zhu, J., Wang, R., Shi, Z., Zhao, J., Ye, X., Song, Y., Wang, Q., Zhou, Y., Ding, L., Yang, T., Chen, Y., Guo, Y., Xiao, F., Lu, Y., Peng, X., Zhang, B., Xiao, D., Chen, C.S., Wang, Z., Zhang, H., Bu, X., Zhang, X., An, L., Zhang, S., Cao, Z., Zhan, Q., Yang, Y., Cao, B., Dai, H., Liang, L., He, J. and China Pulmonary Health Study Group (2018) Prevalence and Risk Factors of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China (The China Pulmonary Health [CPH] Study): A National Cross-Sectional Study. *The Lancet*, **391**, 1706-1717. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30841-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30841-9)
- [3] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2020) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2020 Report).

- [4] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2021) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2021 Report).
- [5] Shapiro, S.D. (2001) End-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Cigarette Is Burned Out But Inflammation Rages on. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **164**, 339-340. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.3.2105072c>
- [6] Wang, Y. and Wei, G.U. (2018) Effect of Macrophages in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *World Clinical Drugs*, **1**, 14-18.
- [7] Punturieri, A., Filippov, S., Allen, E., et al. (2000) Regulation of Elastolytic Cysteine Proteinase Activity in Normal and Cathepsin K-Deficient Human Macrophages. *Journal of Experimental Medicine*, **192**, 789-800. <https://doi.org/10.1084/jem.192.6.789>
- [8] Russell, R.E., Thorley, A., Culpitt, S.V., et al. (2002) Alveolar Macrophage-Mediated Elastolysis: Roles of Matrix Metalloproteinases, Cysteine, and Serine Proteases. *The American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **283**, L867-L873. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00020.2002>
- [9] Di Stefano, A., Caramori, G., Capelli, A., et al. (2002) Increased Expression of NF- κ B in Bronchial Biopsies from Smokers and Patients with COPD. *European Respiratory Journal*, **20**, 556-563. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00272002>
- [10] Caramori, G., Romagnoli, M., Casolari, P., et al. (2003) Nuclear Localisation of p65 in Sputum Macrophages But Not in Sputum Neutrophils during COPD Exacerbations. *Thorax*, **58**, 348-351. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.4.348>
- [11] Schuliga, M. (2015) NF- κ B Signaling in Chronic Inflammatory Airway Disease. *Biomolecules*, **5**, 1266-1283. <https://doi.org/10.3390/biom5031266>
- [12] Kodgule, R. and Salvi, S. (2012) Exposure to Biomass Smoke as a Cause for Airway Disease in Women and Children. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, **12**, 82-90. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32834ecb65>
- [13] Liu, Q., Gao, Y. and Ci, X. (2019) Role of Nrf2 and Its Activators in Respiratory Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, Article ID: 7090534. <https://doi.org/10.1155/2019/7090534>
- [14] Zeng, M., Li, Y., Jiang, Y., Lu, G., Huang, X. and Guan, K. (2013) Local and Systemic Oxidative Stress Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Canadian Respiratory Journal*, **20**, 35-41. <https://doi.org/10.1155/2013/985382>
- [15] Costa, C.H., Rufino, R., Lapa, E. and Silva, J.R. (2009) Células inflamatórias e seus mediadores na patogênese da DPOC [Inflammatory Cells and Their Mediators in COPD Pathogenesis]. *Revista da Associação Médica Brasileira* (1992), **55**, 347-354. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302009000300031>
- [16] 郑焱, 胡雪峰. 慢性阻塞性肺疾病发病机制的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2019, 41(2): 304-311.
- [17] Shapiro, S.D. and Senior, R.M. (1999) Matrix Metalloproteinases. Matrix Degradation and More. *The American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **20**, 1100-1102. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.20.6.f151>
- [18] O'Reilly, P., Jackson, P.L., Noerager, B., Parker, S., Dransfield, M., Gaggar, A. and Blalock, J.E. (2009) N-alpha-PGP and PGP, Potential Biomarkers and Therapeutic Targets for COPD. *Respiratory Research*, **10**, 38. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-10-38>
- [19] Hunninghake, G.M., Cho, M.H., Tesfaigzi, Y., Sotoquiros, M.E., Avila, L., Laskysu, J., et al. (2010) MP-12, Lung Function, and COPD in High-Risk Populations. *The New England Journal of Medicine*, **362**, 1242. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1000959>
- [20] 王炳南, 张景熙, 白冲. 细胞衰老与慢性阻塞性肺疾病相关性研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(1): 59-63.
- [21] Grabiec, A.M. and Hussell, T. (2016) The Role of Airway Macrophages in Apoptotic Cell Clearance Following Acute and Chronic Lung Inflammation. *Seminars in Immunopathology*, **38**, 409-423. <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0555-3>