

慢性阻塞性肺疾病发病机制的研究进展

阚婉容

青海大学, 青海 西宁

收稿日期: 2022年11月26日; 录用日期: 2022年12月21日; 发布日期: 2022年12月29日

摘要

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD, 慢阻肺)是一种常见、可预防、可治疗的疾病,其特征在于持续的呼吸系统症状和气流受限,这是由于气道和/或肺泡异常所致,通常是由于长期暴露于有害颗粒或气体所引起。其特征是呼气气流受限不完全可逆、慢性炎症失调和肺气肿性破坏,可发展为肺心病和/或呼吸衰竭等严重疾病。慢性阻塞性肺病(COPD)是导致早期死亡率、高死亡率和卫生系统成本高昂的原因。预计在未来的几十年内,慢性阻塞性肺疾病的年均患病人数可能将持续增加,预计到2024年,患病人数可能将达到近5.3亿左右。随着呼吸医学技术的研究不断向前进步发展和临床经验的不断积累,人们对于慢性阻塞性肺疾病发病机制的研究越来越多,但有些发病机制尚未阐明,本文通过总结COPD的发病机制,为临床上更精准的治疗慢阻肺提供参考。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 综述, 发病机制

Research Progress of the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Wanrong Kan

Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Nov. 26th, 2022; accepted: Dec. 21st, 2022; published: Dec. 29th, 2022

Abstract

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a common, preventable, and treatable disease characterized by persistent respiratory symptoms and limited airflow, due to abnormal airway and/or alveoli, often caused by prolonged exposure to harmful particles or gases. It is characte-

ized by incomplete reversible expiratory airflow limitation, dysregulated chronic inflammation, and pneumatous destruction, which can develop into severe diseases such as heart pulmonale and/or respiratory failure. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is responsible for early mortality, high mortality, and high health system costs. It is expected that the average annual number of COPD is likely to continue to increase in the coming decades, and it is expected to reach nearly 530 million by 2024. With the continuous progress of the research of respiratory medicine technology and the accumulation of clinical experience, more and more studies on the pathogenesis of COPD, but some of them have not been elucidated. By summarizing the pathogenesis of COPD, this paper provides a reference for more accurate clinical treatment of COPD.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Review, Pathogenesis

Copyright © 2022 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. 炎症机制

慢阻肺会引起气道阻塞，与气道慢性炎症有关。慢性阻塞性肺疾病的特征性改变包括气道的慢性炎症、肺实质的慢性炎症和肺血管的慢性炎症，一些炎症细胞如中性粒细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞等参与了慢阻肺的发生、发展过程。

中性粒细胞具有吞噬作用、杀菌作用和趋化作用。慢阻肺炎症过程的一个重要环节是中性粒细胞的活化和聚集，通过释放中性粒细胞弹性蛋白酶等多种生物活性物质，引起慢性黏液高分泌状态并破坏肺实质。近年来，人们已经研究了几种生化标志物作为 COPD 的结果预测因子，然而，衡量它们往往需要大量的时间和资源[1]。从常规全血细胞计数测试中计算出的相对简单的炎症生物标志物，例如中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)，也可以预测 COPD 的进展和结果[2]。有研究表明，中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)是 AECOPD 和死亡率的重要预测指标[3]。

肺巨噬细胞(LM)是必不可少的免疫效应细胞，在对吸入异物的先天性和适应性免疫反应中起着关键作用[4]。肺组织巨噬细胞的表型变化与慢性炎症反应和各种慢性肺疾病的进展有关，包括慢性阻塞性肺疾病(COPD)。LM 是必需的先天免疫效应细胞，在暴露于环境污染物(包括香烟烟雾：COPD 的主要环境风险因素)后，会引发和控制肺部的炎症反应。尽管 LM 对处理和清除肺部吸入的刺激物至关重要，但它们也可能在此过程中通过促进失调的炎症反应对肺组织造成损害，这可能反过来导致功能失调的组织修复和持续的慢性低级别肺部发炎。

2. 蛋白酶 - 抗蛋白酶失衡机制

α_1 -胰蛋白酶(α_1 -AT)是最丰富的循环蛋白酶抑制剂[5]。 α_1 -抗胰蛋白酶(AAT)是一种主要的循环抗蛋白酶，主要从肝细胞释放，其循环水平在蛋白酶过量时升高，尤其是在炎症过程中释放的中性粒细胞弹性蛋白酶(Humanneutrophilelastase, HNE) [6]。许多研究表明，蛋白酶激活和抑制失衡可能导致 COPD 伴肺气肿[7]。

蛋白水解酶能够损伤、破坏身体组织，抗蛋白酶可以抑制弹性蛋白等多种蛋白酶，其中活性最强的是 α_1 -抗胰蛋白酶。蛋白酶增多或抗蛋白酶不足都可以破坏组织结构，引起肺气肿的发生。吸入有害气体

和有害物质可以导致产生更多的蛋白酶或使蛋白酶活性增强，蛋白酶的产生减少或灭活加快，另外，氧化应激、吸烟等危险因素也能降低抗蛋白酶的活性。先天性 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏多见于北欧一些国家的人群，我国目前尚未发现，因此，先天性 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏不太可能是中国人群慢性阻塞性肺病的重要原因。

3. 氧化应激机制

氧化应激是 COPD 发病机制的主要驱动机制。由于香烟烟雾和空气污染中的外源性氧化剂以及肺部炎症和结构细胞产生的内源性活性氧，COPD 患者的肺部氧化应激增加[8]。

许多研究表明，慢阻肺病人的氧化应激增加。氧化物主要有超氧阴离子、羟根、次氯酸、 H_2O_2 和一氧化氮等。许多生化大分子如蛋白质、脂质、核酸等可直接被氧化物破坏，从而导致细胞功能障碍或细胞死亡，另外，氧化物还可以破坏细胞外基质，引起蛋白酶-抗蛋白酶失衡，引起炎症反应，如转录因子 NF- κ B 被激活，参与多种炎症介质的转录，如 IL-8、TNF- α 以及诱导型一氧化氮合酶(NOS)和环氧合酶等的转录。在严重的 COPD 患者中，参与能量产生和收缩性能的隔膜蛋白氧化可能部分导致已记录的呼吸肌功能障碍。此外，这些患者的隔膜中超氧阴离子的产生增加[9]。据报道，在各种炎症性疾病中，支气管肺泡灌洗(BAL)细胞产生的超氧阴离子(O_2^-)增加[10]。

4. 其他机制

其他机制包括自主神经功能失调、营养不良和气温变化等，他们都有可能参加慢阻肺的发生、发展。

越来越多的证据表明，COPD 是一种复杂的疾病，其原因不仅仅是气流阻塞。人们已经认识到，COPD 是一种全身性疾病，已被证明会对心血管和自主神经系统产生负面影响[11] [12]。在 COPD 患者中，交感神经的活动可能受到反复低氧血症、高碳酸血症、由于气道阻塞引起的胸腔内压力波动增加、呼吸努力增加、全身炎症和拟交感神经药的使用的影响。由于自主神经系统控制多种参数，自主神经功能障碍是 COPD 病理生理机制的另一个重要因素[13]。此外，有研究表明，以交感神经活动为主为特征的自主神经功能障碍可以显著调节炎症反应[14]。

慢性阻塞性肺病(COPD)是一个重要的全球公共卫生问题。营养不良在 COPD 患者中很常见[15]。营养不良会对运动、肌肉功能和肺功能造成负面影响，并增加病情加重、死亡率和成本[16]。在 COPD 营养不良的发生过程中，炎症反应发挥着重要作用，可能是造成临床无法有效纠正患者营养不良的主要原因，COPD 患者营养不良呈蛋白质能量型，营养支持并无法对患者的营养不良进行有效改善，其中炎症反应可能发挥着重要作用。炎区内细胞组织在组织细胞物质代谢障碍的作用下坏死、崩解，白细胞浸润，破坏白细胞后将大量蛋白水解酶释放出来，大量分解代谢蛋白质，有大量游离氨基酸、蛋白胨等蛋白分解产物堆积在炎区中，从而降低患者营养状态。基于此，临床应该积极采取有效措施对炎症反应进行有效控制，从而将患者的营养不良及时纠正过来[17]。

随着气候变化背景下预计温度会升高，人们越来越关注热暴露的影响。热暴露研究通常是在热浪的背景下进行的，热浪是连续几天持续出现的极端高温[18]。老年人和患有潜在心脏和呼吸系统疾病(包括慢性阻塞性肺病)的人因热暴露对健康产生不利影响的风险增加。热暴露对慢性阻塞性肺疾病产生不利影响的机制尚不完全清楚。除了对热暴露的体温调节反应外，热暴露可能对呼吸系统有直接影响。有研究表明，呼吸湿热空气可能会导致支气管收缩，这是通过胆碱能通路介导的[19]。另外，慢性阻塞性肺疾病的发病率和死亡率过高也可能与极端温度(包括极端炎热和寒冷)有关。

上述慢阻肺的发病机制最终产生两种病变：① 小气道病变，包括小气道炎症、小气道纤维结构组织变形、小气道黏液栓等，上述病变会升高小气道的阻力。② 肺气肿病变，使肺泡对小气道的正常拉力减

少,使小气道较易塌陷,同时肺气肿使肺泡弹性回缩力明显降低。这种小气道病变与肺气肿病变共同作用,造成慢阻肺特征性的持续气流受限。

5. 小结

随着医学技术的进步及临床经验的不断积累,人们目前对于慢性阻塞性肺疾病发病机制的研究越来越多,但尚有许多发病机制还未研究清楚,这需要人们进一步探索。

参考文献

- [1] Paliogiannis, P., Fois, A.G., Sotgia, S., Mangoni, A.A., Zinellu, E., Pirina, P., Negri, S., Carru, C. and Zinellu, A. (2018) Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Clinical Outcomes in COPD: Recent Evidence and Future Perspectives. *European Respiratory Review*, **27**, Article ID: 170113. <https://doi.org/10.1183/16000617.0113-2017>
- [2] Gutta, L., Shankarappa, M. and Ahmed, T. (2022) NLR and PLR Ratios—Accessible and Affordable Predictors of Disease Severity in COPD. *The Journal of the Association Physicians of India*, **70**, 11-12.
- [3] Ellingsen, J., Janson, C., Bröms, K., Lisspers, K., Ställberg, B., Högman, M. and Malinowski, A. (2021) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Blood Eosinophils and COPD Exacerbations: A Cohort Study. *ERJ Open Research*, **7**, 00471-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00471-2021>
- [4] Yamasaki, K. and van Eeden, S.F. (2018) Lung Macrophage Phenotypes and Functional Responses: Role in the Pathogenesis of COPD. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 582. <https://doi.org/10.3390/ijms19020582>
- [5] Duvoix, A., Roussel, B.D. and Lomas, D.A. (2014) Molecular Pathogenesis of Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. *Revue des Maladies Respiratoires*, **31**, 992-1002. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2014.03.015>
- [6] Zhmagaliyeva, A., Ottaviani, S., Greulich, T., Gorrini, M., Vogelmeier, C., Karazhanova, L., Nurgazina, G., DeSilvestri, A., Kotke, V., Barzon, V., Zorzetto, M., Corsico, A. and Ferrarotti, I. (2017) Case-Finding for Alpha-1-Antitrypsin Deficiency in Kazakh Patients with COPD. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, **12**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1186/s40248-017-0104-5>
- [7] Kwok, J.S., Lawton, J.W., Yew, W.W., Chau, C.H., Lee, J. and Wong, P.C. (2004) Protease Inhibitor Phenotypes and Serum Alpha-1-Antitrypsin Levels in Patients with COPD: A Study from Hong Kong. *Respirology*, **9**, 265-270. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2004.00560.x>
- [8] Barnes, P.J. (2020) Oxidative Stress-Based Therapeutics in COPD. *Redox Biology*, **33**, Article ID: 101544. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101544>
- [9] Marin-Corral, J., Minguella, J., Ramirez-Sarmiento, A.L., Hussain, S.N.A., Gea, J. and Barreiro, E. (2009) Oxidised Proteins and Superoxide Anion Production in the Diaphragm of Severe COPD Patients. *European Respiratory Journal*, **33**, 1309-1319. <https://doi.org/10.1183/09031936.00072008>
- [10] Piotrowski, W.J., Kurmanowska, Z., Antczak, A., Marczak, J., Majewski, S. and Górski, P. (2009) Superoxide Anion Production by Bronchoalveolar Lavage Cells in Relation to Cellular Composition and Lung Function in Sarcoidosis and Chronic Bronchitis. *Polish Archives of Internal Medicine*, **119**, 777-784. <https://doi.org/10.20452/pamw.839>
- [11] Stein, P.K., Nelson, P., Rottman, J.N., Howard, D., Ward, S.M., Kleiger, R.E. and Senior, R.M. (1998) Heart Rate Variability Reflects Severity of COPD in PiZ α 1-Antitrypsin Deficiency. *CHEST*, **113**, 327-333. <https://doi.org/10.1378/chest.113.2.327>
- [12] Stewart, A.G., Waterhouse, J.C. and Howard, P. (1991) Cardiovascular Autonomic Nerve Function in Patients with Hypoxaemic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *European Respiratory Journal*, **4**, 1207-1214. <https://doi.org/10.1183/09031936.93.04101207>
- [13] van Gestel, A.J. and Steier, J. (2010) Autonomic Dysfunction in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Journal of Thoracic Disease*, **2**, 215-222. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2010.02.04.5>
- [14] 夏一秋, 张璐瑶. 基于自主神经功能分析针刺调节炎症反应的研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(2): 137-140.
- [15] Raad, S., Smith, C. and Allen, K. (2019) Nutrition Status and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Can We Move beyond the Body Mass Index? *Nutrition in Clinical Practice*, **34**, 330-339. <https://doi.org/10.1002/ncp.10306>
- [16] Keogh, E. and Williams, E.M. (2020) Managing Malnutrition in COPD: A Review. *Respiratory Medicine*, **176**, Article ID: 106248. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106248>
- [17] 宋丽, 陈泽泉. 慢性阻塞性肺疾病患者营养不良与全身炎症反应关系分析[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(8):

1254-1256.

- [18] Hansel, N.N., McCormack, M.C. and Kim, V. (2016) The Effects of Air Pollution and Temperature on COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **13**, 372-379. <https://doi.org/10.3109/15412555.2015.1089846>
- [19] Hayes Jr., D., Collins, P.B., Khosravi, M., Lin, R.-L. and Lee, L.-Y. (2012) Bronchoconstriction Triggered by Breathing Hot Humid Air in Patients with Asthma: Role of Cholinergic Reflex. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **185**, 1190-1196. <https://doi.org/10.1164/rccm.201201-0088OC>