

探讨细胞焦亡与COPD急性加重期痰、瘀病机的关系

孔 莹¹, 王雪慧^{2*}

¹黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院呼吸科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年3月17日; 录用日期: 2024年4月11日; 发布日期: 2024年4月16日

摘 要

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的慢性肺部疾病, 属于中医“肺胀”“喘证”“咳嗽”等范畴。在COPD急性加重期机体会出现严重的炎症反应, 传统医学认为其主要病理因素为痰浊与瘀血, 二者相互作用是疾病发生发展的重要环节。细胞焦亡是程序性细胞死亡之一, 以质膜穿孔、细胞内容物及炎症因子被释放为主要特征, 其中白细胞介素 1β (IL- 1β)、白细胞介素18 (IL-18)等促炎症细胞因子的释放促进了痰、瘀等病理因素的形成。随着近年来对细胞焦亡的深入研究, 发现其参与慢性阻塞性肺疾病患者的发生发展过程, 并发挥重要作用。因此, 文章从“痰、瘀”病机探讨细胞焦亡与COPD急性加重期的关系。

关键词

COPD, 细胞焦亡, 痰, 瘀

To Explore the Relationship between Pyroptosis and the Pathogenesis of Phlegm and Blood Stasis in Acute Exacerbation of COPD

Ying Kong¹, Xuehui Wang^{2*}

¹The First Clinical Medical College of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Respiratory, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Mar. 17th, 2024; accepted: Apr. 11th, 2024; published: Apr. 16th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 孔莹, 王雪慧. 探讨细胞焦亡与 COPD 急性加重期痰、瘀病机的关系[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 1029-1033. DOI: 10.12677/acm.2024.1441122

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common chronic lung disease, which belongs to the category of “lung distension”, “asthma syndrome” and “cough” in traditional Chinese medicine. In the acute exacerbation of COPD, the body will have a serious inflammatory response. Traditional medicine believes that the main pathological factors are phlegm and blood stasis. The interaction between the two is an important part of the occurrence and development of the disease. Pyroptosis is one of the programmed cell death, which is characterized by plasma membrane perforation, release of cell contents and inflammatory factors. The release of pro-inflammatory cytokines such as interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-18 (IL-18) promotes the formation of pathological factors such as phlegm and blood stasis. With the in-depth study of pyroptosis in recent years, it has been found that it is involved in the occurrence and development of patients with chronic obstructive pulmonary disease and plays an important role. Therefore, this paper discusses the relationship between pyroptosis and acute exacerbation of COPD from the pathogenesis of “phlegm and blood stasis”.

Keywords

COPD, Pyroptosis, Phlegm, Blood Stasis

Copyright © 2024 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)是一种以气道不完全可逆性气流受限为特征的慢性肺部疾病[1]。COPD 急性加重时机体出现严重的炎症反应,甚至危及生命,是 COPD 患者死亡的重要原因,决定着 COPD 患者的健康状况和预后情况。中医学认为 COPD 属于“咳嗽”“喘证”“肺胀”的范畴[2]。其病机以本虚标实为主,在急性加重期以标实为主,痰浊、血瘀为其主要病理因素。近年来,多项研究表明,慢性阻塞性肺疾病发病过程中细胞焦亡的信号通路被激活,认为细胞焦亡可能与 COPD 急性加重关系密切[3] [4]。细胞焦亡是一种程序性细胞死亡方式,当细胞焦亡信号通路被激活时会释放大量促炎性因子,并促进痰瘀病理因素的形成,同时,细胞焦亡过程中促炎性因子的释放也是痰、瘀病理因素作用于人体的微观体现[5] [6] [7]。因此,本文将深入探讨细胞焦亡与慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰瘀病机之间的关系。

2. COPD 急性加重期的根本病机

2.1. 本虚——脏腑亏虚

COPD 病位主要在肺,COPD 急性发作期的内在原因是肺脾肾三脏亏虚[8]。《素问·六节藏象论篇》云:“肺者,气之本。”肺气虚是其发病的前提。肺主气,主一身之表,为水之上源,主宣发肃降,肺气充足则宗气正常生成,全身气机调畅。若肺气虚弱,卫外不固,则易感邪气,宣肃失常,气不布津,停聚成痰。肺虚日久,传及其母,致脾失健运,水谷精微失于输布,聚而成痰,病情迁延不愈,久成脾虚。肺脾两虚,津液失于输布,化湿困脾,则脾阳受损,土不能生金,则肺虚久咳。肺虚日久及肾,致肾气亏虚,肾不纳气,则影响肺司呼吸功能。《类证治裁》中“肺为气之主,肾为气之根,肺主出气,

肾主纳气, 阴阳相交, 呼吸乃和。”肾主一身之阴阳, 肾不纳气则为喘, 日久致肾阳虚, 金水不能相生, 则喘促气短, 动则尤甚[9]。

2.2. 标实——痰瘀阻肺

COPD 急性加重期主要以标实为主, 《丹溪心法》中: “肺胀而嗽, 或左或右不得眠, 此痰夹瘀血, 碍气而病。”揭示了痰饮、瘀血为本病的主要病理因素。痰瘀是 COPD 的重要病理产物和致病因素, 它的形成与肺脾肾三脏关系密切[8]。肺为华盖, 居于上焦, 为水之上源, 主向下输布津液; 脾属中焦, 主运化水谷精微, 将水谷精微向上下各脏器输布; 肾主气化, 司开阖, 若肺失宣肃、通调水道功能失常, 脾失与运化输布, 肾气化失常、开阖失司则导致水液停聚、痰饮形成。痰饮停聚体内, 三焦气机不畅, 气滞不能行血, 血滞成瘀, 瘀血阻碍气道, 气滞则水停, 水聚为湿, 湿聚成痰, 终致痰瘀互结[2]。血瘀贯穿 COPD 始终, 肺朝百脉, 助心行血, 肺病日久肺气亏虚, 气机雍滞, 肺无力助心行血, 血瘀阻塞脉络, 又因肺虚所致痰浊, 导致痰瘀相互搏结。痰浊、瘀血互结阻滞机体为本病反复发作的重要原因[10]。

3. 细胞焦亡

3.1. 细胞焦亡信号通路

细胞焦亡是不同于细胞凋亡的一种程序性细胞死亡方式, 它依赖于半胱天冬蛋白酶(caspase)切割消皮素家族(Gasdermin)成员来激活信号通路[11]。细胞焦亡的信号通路分为两种, 一种是经典信号通路, 由 caspase-1 激活; 另一种是由人源 caspase-4/5 或鼠源 caspase-11 激活的非经典信号通路[11]。

3.2. 经典信号通路

细胞焦亡的经典信号通路由 Caspase-1 介导。Caspase (cysteiny l aspartate specific proteinase) 是一种含有半胱氨酸的内源性天冬氨酸蛋白水解酶。Caspase-1 是炎症小体的重要组成部分。当胞浆模式识别受体 PRRs 识别到内外源的特定病原相关分子模式(PAMPs)和疾病相关分子模式(DAMPs), NLRP3、AIM2、Pyrin 等受体蛋白通过接头蛋白(ASC)和 Pro-Caspase-1 组装成炎症小体, 炎症小体激活 Caspase-1, 使其从酶原变为具有活性的蛋白水解酶。活性的 Caspase-1 可以介导促炎症细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 的成熟和分泌, 还能够直接切割 GSDMD, 使其 N 端与 C 端分离, GSDMD-N 通过膜脂相互作用方式, 在脂质双层中形成寡聚孔使 IL-1 β 和 IL-18 等分子直径较小的胞浆蛋白被直接释放到膜外, 质膜内外离子浓度失衡, 水分子大量流入细胞内, 细胞肿胀破裂, 最终死亡[12]。

3.3. 非经典信号通路

细胞焦亡的非经典信号通路由 Caspase-4、Caspase-5/Caspase-11 介导。Caspase-4、Caspase-5 和 Caspase-11 直接受到细胞内革兰阴性细菌脂多糖(LPS)刺激, 自身的蛋白酶活性被激活水解[13]。同时, 活化的 Caspase-4、Caspase-5/Caspase-11 可以产生与 Caspase-1 相同的切割 GSDMD 的作用, GSDMD-N 被激活导致细胞膜穿孔。活化的 Caspase-4、Caspase-5 和 Caspase-11 也可以通过 NLRP3、ASC 和 Pro-caspase-1 组成的 NLRP3 炎症小体激活 Caspase-1。Caspase-1 被激活后的作用与经典信号通路相同, Caspase-1 切割 IL-1 β 和 IL-18 的前体, 促使其成熟并通过 GSDMD-N 产生的膜孔释放到细胞膜外, 导致细胞死亡[14]。Colarusso 等发现, COPD 急性加重期患者主要通过 Caspase-4 介导的非经典细胞焦亡信号通路参与其发生发展过程[15]。

4. 细胞焦亡在 COPD 急性加重期的作用

当 COPD 患者受到内源性或外源性刺激时, 机体会出现严重的炎症反应导致 COPD 急性加重。NLRP3

炎性小体是目前研究最多的调节细胞焦亡的关键分子。COPD 主要病因是香烟烟雾(CS)暴露, 有研究发现, CS 能够通过激活 NLRP3/caspase-1/GSDMD 信号通路触发支气管上皮细胞的焦亡, 同时, 其还可以诱导半胱天冬酶-4/11 介导的支气管上皮细胞的焦亡[14]。Wang 等[16]发现, 抑制 TREM-1 能有效抑制 NLRP3 炎症小体的激活阻断细胞焦亡并减轻 COPD 患者的炎症反应。IL-1 β 和 IL-18 是细胞焦亡发生时释放的主要炎症因子。Briend 等[17]发现, IL-18 的表达会随 COPD 的加重而增多。也有研究表明[18], 急性加重 COPD 患者血清中促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-18 含量显著高于稳定期 COPD 患者, 证明促炎因子的大量分泌是导致 COPD 急性加重的核心因素。故认为细胞焦亡可能是促进 COPD 疾病发展的关键因素。

5. 细胞焦亡促进痰浊、瘀血的产生

传统医学将炎症介质归为“毒邪”范畴。毒邪损伤脏腑功能, 津液代谢失常, 进而毒邪转化为痰浊, 痰浊郁而化热, 侵犯血络形成瘀血, 使体内痰瘀痹阻[7]。传统医学认为 CS 是一种兼具燥热之性的浊毒之邪, 其附着于肺络之中造成肺的功能失常, 肺不布津, 津聚成痰, 肺脏长期受浊毒侵害, 导致痰瘀互结、血络瘀阻[19]。上文提及的 CS 激活支气管上皮细胞焦亡并参与慢阻肺的发病过程中的作用与浊毒侵袭肺脏导致痰饮、血瘀形成病理过程不谋而合。细胞焦亡过度则导致大量炎症因子聚集, 在体内形成痰瘀病理因素[20]。

COPD 患者以虚为本, 正不抗邪, 痰瘀积聚增多, 炎症反复发生, 当受到外邪侵袭时不能正常输布津液, 津液输布障碍, 痰浊瘀血等病理状态相继出现[20]。栾哲宇等[21]依据“伏邪”理论解读 COPD 稳定期病机, 认为在 COPD 稳定期中, 内里亏损、正虚邪伏、痰饮瘀血伏于肺络。当受到病毒、细菌感染或环境因素刺激时, COPD 患者体内的“伏邪”被引动, 加剧细胞焦亡的发生, 促炎性因子大量分泌, 使痰瘀发展进程加快, 导致 COPD 急性加重发生。在长期缺氧和炎症的影响下, COPD 急性加重期患者血液处于高凝状态, 属血瘀[22] [23]。由此可见, 细胞焦亡能促进 COPD 急性加重期痰瘀的形成, 同时也能加速 COPD 患者的病情进展。

6. 总结

综上所述, COPD 急性加重期以本虚标实为根本病机, 以脏腑亏虚为本虚, 以痰瘀阻肺为标实, 痰浊、瘀血互结阻滞机体为本病反复发作的重要原因。在 COPD 急性加重期发展过程中, 细胞焦亡通过其经典信号通路和非经典信号通路释放出大量的促炎性细胞因子促进了痰浊、瘀血病理因素的发生, 而阻断细胞焦亡的发生能够减轻炎症反应, 故细胞焦亡在 COPD 急性加重期发挥着重要作用。但目前对于细胞焦亡在 COPD 急性加重期中作用的研究尚有欠缺, 日后还需更加深入的研究。

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] 张丹婷. 慢性阻塞性肺疾病的中医病机探讨[J]. 海南医学院学报, 2009, 15(4): 385-387.
- [3] 陈昕, 林媛珍, 钟小宁. 细胞焦亡在慢性阻塞性肺疾病中的研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2020, 45(6): 703-707.
- [4] 杨治安, 何瑶, 刘维英, 等. 细胞焦亡介导呼吸系统感染性疾病的研究进展[J]. 河北医药, 2022, 44(18): 2837-2841.
- [5] 张亮, 刘鸣昊, 赵文霞, 等. 基于中医“痰湿瘀”理论探讨 KCs 细胞焦亡与代谢相关脂肪性肝病的关系[J]. 中医药学报, 2022, 50(10): 16-20.
- [6] 张振, 曾普华, 郜文辉, 等. 基于虚毒瘀病机理论探讨细胞焦亡与肝癌关系[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(5): 818-820+852.

- [7] 于宁, 贾连群, 宋囡, 等. 基于“痰瘀毒”病机探讨细胞焦亡与动脉粥样硬化的关系[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(9): 2186-2188.
- [8] 张元澧. 慢性阻塞性肺疾病病机探讨[J]. 光明中医, 2011, 26(10): 1949-1950.
- [9] 周丹, 沈翠珍. 慢性阻塞性肺疾病的中医发病机理研究近况[J]. 浙江中医杂志, 2011, 46(3): 231-233.
- [10] 王雪慧, 冯军飞, 刘建秋, 等. 慢性阻塞性肺病急性加重期的中医病因病机[J]. 吉林中医药, 2008(4): 254-255.
- [11] 董娜, 邵峰. 细胞焦亡的机制和功能[J]. 中国科学: 生命科学, 2019, 49(12): 1606-1634.
- [12] Burdette, B.E., Esparza, A.N., Zhu, H., *et al.* (2021) Gasdermin D in Pyroptosis. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **11**, 2768-2782. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.02.006>
- [13] England, H., Summersgill, H.R., Edye, M.E., *et al.* (2014) Release of Interleukin-1 α or Interleukin-1 β Depends on Mechanism of Cell Death. *The Journal of Biological Chemistry*, **289**, 15942-15950. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.557561>
- [14] Feng, Y., Li, M., Yangzhong, X., *et al.* (2022) Pyroptosis in Inflammation-Related Respiratory Disease. *Journal of Physiology and Biochemistry*, **78**, 721-737. <https://doi.org/10.1007/s13105-022-00909-1>
- [15] De Falco, G., Colarusso, C., Terlizzi, M., *et al.* (2017) Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Derived Circulating Cells Release IL-18 and IL-33 under Ultrafine Particulate Matter Exposure in a Caspase-1/8-Independent Manner. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article No. 1415. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01415>
- [16] Wang, L., Chen, Q., Yu, Q., *et al.* (2021) TREM-1 Aggravates Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development via Activation NLRP3 Inflammasome-Mediated Pyroptosis. *Inflammation Research*, **70**, 971-980. <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01490-x>
- [17] Briend, E., Ferguson, G.J., Mori, M., *et al.* (2017) IL-18 Associated with Lung Lymphoid Aggregates Drives IFN γ Production in Severe COPD. *Respiratory Research*, **18**, Article No. 159. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0641-7>
- [18] 王新杰. COPD 急性加重期和稳定期患者的肺功能评估及其与血清促炎因子、趋化因子的相关性[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(21): 2629-2632.
- [19] 潘禹硕, 李思佳, 曲妮妮, 等. 基于浊毒理论论吸烟引发慢性阻塞性肺疾病中医病机及治法[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(8): 45-48.
- [20] 黄文姗, 薛皓方, 古展鑫, 等. 细胞焦亡的中医研究进展与评述[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(8): 1961-1963.
- [21] 栾哲宇, 李小娟, 李杨, 等. 基于“伏邪”理论探讨慢阻肺稳定期的病机与治疗[J]. 中医药学报, 2022, 50(5): 55-58.
- [22] 李雪英, 胡苏萍, 陈国忠, 等. 炎症反应与慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压及其血液高凝状态的关系[J]. 山东医药, 2017, 57(1): 71-73.
- [23] 宁松云, 邱凤, 黄建清, 等. 基于“气血水”探析慢性阻塞性肺疾病急性加重的关键病机和治法[J]. 湖北中医杂志, 2022, 44(11): 44-46.