

## 炎症及氧化应激反应在慢性阻塞性肺疾病发病机制中的研究进展

张洋 综述 李永霞 审校

(昆明医科大学第二附属医院干疗二科, 云南 昆明 650101)

**[摘要]** 慢性阻塞性肺疾病是一种复杂的全身性疾病, 发病机制尚未完全清楚. 气道和肺部炎症、氧化/抗氧化失衡和蛋白酶/抗蛋白酶失衡被认为是3个主要的发病机制. 就细胞因子和炎症介质、氧化应激反应和蛋白酶/抗蛋白酶系统在COPD发病中所起的作用等方面的研究进展作一综述.

**[关键词]** 慢性阻塞性肺疾病; 细胞因子; 炎症介质; 氧化应激反应; 蛋白酶-抗蛋白酶失衡

**[中图分类号]** R563.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2015) 01-0162-03

## Research Progress on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ZHANG Yang, LI Yong-xia

(Dept. of Respiration, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101, China)

**[Abstract]** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a complex systemic disease, the pathogenesis is not entirely clear. Airway and lung inflammation, oxidant/antioxidant imbalance and protease/antiprotease imbalance are considered to be main pathogenesis. This article makes a summary on the research progress of cytokines, mediators of inflammation, oxidative stress and protease/antiprotease imbalance in the pathogenesis of COPD.

**[Key words]** Chronic obstructive pulmonary disease; Cytokines; Mediators of inflammation; Oxidative stress; Protease-antiprotease imbalance

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是呼吸系统的常见病、多发病, 近几十年来, 发病率和病死率逐年增加, 是一种对人类健康有极大威胁的呼吸道疾病, 严重影响患者生存质量. 2000年我国统计数据显示, COPD在中国的主要致死性病因中已经排到了第3位<sup>[1]</sup>. COPD作为一种复杂的全身性疾病, 其发病机制仍未完全清楚. 近年来, COPD发病机制方面的研究受到全球呼吸病学术界的重视, 并取得了令人瞩目的进展, 对其发病机制有了一些全新的认识. 我国对COPD的研究也取得了不少成绩, 本文就国内外近年来对COPD发病机制的研究进展作一综述.

### 1 炎症反应在COPD发病中的作用机制

COPD是气道、肺实质和肺血管的慢性炎症过程, 多种炎症细胞、细胞因子和炎症介质参与了COPD的形成. 炎症细胞主要包括中性粒细胞(PMN)、巨噬细胞(AM)及T淋巴细胞等. 这些炎症细胞被激活后, 释放多种介质破坏肺结构, 导致肺气肿, 外周气道的炎症和水肿, 粘液过度分泌和纤维化, 引起气道狭窄, 气流阻力增加<sup>[2]</sup>. 与COPD发病有关的主要细胞因子有白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等, 其中, IL-8被认为是参与COPD气道炎

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目 (81460017)

**[作者简介]** 张洋 (1985~), 女, 云南昆明市人, 在读硕士研究生, 住院医师, 主要从事呼吸疾病临床工作.

**[通讯作者]** 李永霞. E-mail: 1457462983@qq.com

症的最重要的细胞因子,其作用机制研究较多。

### 1.1 白介素-8 (IL-8)

IL-8 是一种对中性粒细胞具有趋化活性的细胞因子,可由肺泡巨噬细胞、单核细胞及支气管上皮细胞产生,能够募集、活化中性粒细胞和 T 细胞,抑制 PMN 凋亡<sup>[9]</sup>,可诱导 PMN 形态改变,使细胞内  $Ca^{2+}$  浓度一过性升高,促进其脱颗粒、溶酶体酶释放、粘附蛋白上调、生物活性脂质形成和呼吸爆发形成超氧化物和溶酶体酶,从而促进炎症反应。IL-8 除能趋化 PMN 外,还能提高 PMN 在炎症部位的结合能力,此作用可能是 IL-8 促进受体 CD11/CD18 (CR3) 和 CD35 (CR1) 的表达,从而增强白细胞粘附与移行<sup>[9]</sup>。

COPD 患者的外周血及痰液中的 IL-8 水平较正常人群明显升高,与稳定期相比,COPD 急性发作期 IL-8 会进一步升高,且痰液中 IL-8 水平与第 1 秒用力肺活量 (FEV1)、第 1 秒用力肺活量/用力肺活量 (FEV1/FVC) 均呈负相关。IL-8 的水平可作为 COPD 急性加重期的指标之一,在一定程度上反映患者的病情<sup>[9]</sup>。研究还发现,COPD 患者中,吸烟组血清 IL-8 水平高于非吸烟组,提示吸烟可能是血清 IL-8 水平升高的一个影响因素<sup>[9]</sup>。

### 1.2 TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$  是一种多功能的细胞因子,由巨噬细胞、淋巴细胞、肺泡上皮细胞等释放,能激活中性粒细胞、肥大细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等,促进炎症颗粒释放。TNF- $\alpha$  能诱导 IL-8 的合成和释放。还能增强微血管通透性,趋化 PMN,增强其吞噬杀伤能力,增强炎症局部淋巴细胞浸润和增殖<sup>[7]</sup>。TNF- $\alpha$  尚能增强 PMN 的细胞外蛋白分解作用,此被认为是肺气肿形成机制之一<sup>[8]</sup>。体外试验显示,香烟提取物可促进 AM 释放 TNF- $\alpha$ ,而 TNF- $\alpha$  可刺激 AM 合成基质金属蛋白酶 (MMP)<sup>[8]</sup>;过度表达 TNF- $\alpha$  的动物可有肺气肿和扩大的肺泡炎症反应。TNF- $\alpha$  还可刺激血小板激活因子、前列腺素、白三烯等合成,从而导致气道高反应性,气道炎症,肺功能下降。

研究证实,COPD 患者痰液、血清、支气管肺泡灌洗液等中 TNF- $\alpha$  水平均明显升高,且与 FEV1 和 FEV1/FVC 呈显著负相关,与气道阻塞程度呈显著正相关,可作为评判 COPD 严重程度的指标之一<sup>[9]</sup>。

## 2 氧化应激反应在 COPD 发病中的作用机制

正常情况下,机体的氧化和抗氧化系统处于平

衡状态。COPD 患者由于各种致病因素导致氧化物产生增加或(和)抗氧化物减少、缺乏,引起氧化/抗氧化失衡,产生氧化应激,导致气道和肺实质受损。

### 2.1 氧化物增加

吸烟是 COPD 的一个高危因素,约 90% 的 COPD 患者有吸烟史。香烟烟雾中含有丙烯醛、过氧化氢 ( $H_2O_2$ ) 及活性氧 (ROS) 等多种氧化物。焦油中含有多种基团如半醌,能和  $O_2$  反应生成超氧阴离子、羟自由基 ( $OH\cdot$ ) 和  $H_2O_2$  等,焦油本身还是一种有效的金属螯合剂,它能与铁离子反应而生成  $H_2O_2$ 。除此之外,污染的空气中含有大量的臭氧 ( $O_3$ )、氮氧化物 ( $NO$ 、 $NO_2$  等),他们都是具高度活性的氧化剂,可与多种有机分子反应产生氧化物。

### 2.2 抗氧化物减少

生理状态下,机体存在酶类和非酶类两大抗氧化系统,酶类如超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GPX)、过氧化氢酶 (CAT) 等,非酶类抗氧化物如维生素 E、维生素 C、谷胱甘肽 (GSH) 等。抗氧化系统能清除过多自由基,抑制自由基反应,保持自由基产生和清除平衡。研究证实 COPD 患者抗氧化物减少,如 SOD 下降<sup>[10]</sup>,平衡机制被打破,氧化能力超过抗氧化能力而发生氧化应激,以 AECOPD 更显著。

### 2.3 氧化应激反应与 COPD

氧化应激反应能加剧气道炎症反应。烟雾中的氧化剂能对气道上皮细胞造成直接损伤及炎症反应<sup>[11]</sup>,其中的氧自由基及活性氧可减弱粘膜功能,增强内皮渗透性,减弱内皮细胞的粘附性,影响细胞外基质的重建<sup>[12]</sup>。除了氧化剂的直接作用外,氧化应激反应还能通过以下机制加剧炎症反应:(1) 氧化剂可减弱中性粒细胞的变形能力,导致中性粒细胞在肺微循环中滞留、活化<sup>[13]</sup>;(2) 氧化应激可激活转录因子核因子  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ )、激活蛋白 1 (AP-1),而转录因子可以调节炎症介质释放,促进中性粒细胞在肺内的滞留、活化<sup>[14]</sup>;(3) 氧化剂可促进中性粒细胞表面黏附分子的表达<sup>[9]</sup>。募集、滞留在肺内的中性粒细胞被激活后释放活性氧及蛋白酶,在炎症部位引起组织损伤。

### 2.4 氧化应激反应的标志物

发生氧化应激反应时,氧化产物增加,可作为肺部炎症的标志物。(1)  $H_2O_2$  主要来源于气道和肺部募集的巨噬细胞,COPD 患者呼气中  $H_2O_2$  水平较健康人群高,急性加重期更明显<sup>[15]</sup>;(2) 脂质过氧化代谢物及乙烷 COPD 患者稳定期患者血

浆、支气管肺泡灌洗液中脂质过氧化代谢产物及呼气中的乙烷含量明显增加且与气道阻塞程度呈正比,可作为氧化应激的标志物<sup>[17]</sup>; (3) 8-异丙前列环素(8-isoprostanes) COPD患者及健康吸烟者呼出气中明显升高,可作为氧化应激反应的标志物; (4) CO和NO有学者提出呼气中的CO与NO也可作为监测COPD气道炎症的指标<sup>[18]</sup>。

### 3 蛋白酶/抗蛋白酶失衡在COPD发病中的作用机制

体内引起肺破坏的酶类主要为蛋白酶,可以消化弹性蛋白和肺泡壁上的其他蛋白结构,重要的有中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等;抗蛋白酶系统能对抗蛋白酶的作用,其中有 $\alpha$ 1抗胰蛋白酶( $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency,  $\alpha$ 1-AT)、分泌性白细胞蛋白酶抑制物(secretory leucocyte protease inhibitor, SLPI)、组织金属蛋白酶抑制物(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs)等。研究发现,蛋白酶/抗蛋白酶失衡在COPD的发病过程中起了重要作用。

#### 3.1 基质金属蛋白酶(MMPs)

MMPs可由正常组织细胞、炎症细胞和肿瘤细胞产生,可以降解细胞外基质的大多数蛋白,MMPs中MMP-9的相关研究较多。MMP-9在COPD患者的支气管肺泡灌洗液、痰液和血清中的含量增多。肺内的MMP-9主要来自中性粒细胞、巨噬细胞、肥大细胞和嗜酸性粒细胞等。除能降解蛋白结构和抗蛋白酶外,MMP-9还能通过调节细胞因子和基质结合型成纤维细胞生长因子而改变细胞功能。Brajer等的研究证实COPD患者血清MMP-9浓度高于对照组,且与FEV1、FEV1/FVC呈负相关<sup>[19]</sup>。

#### 3.2 抗蛋白酶系统

$\alpha$ 1抗胰蛋白酶主要产生于干细胞,也能产生于肺部巨噬细胞和支气管上皮细胞,可以阻止非特异性NE诱导的宿主组织损伤。分泌性白细胞蛋白酶抑制物(SLPI)产生于呼吸道上皮Clara细胞和杯状细胞、皮肤角质细胞、巨噬细胞、B细胞等,SLPI天然存在于人肺组织中,主要功能是调节、抑制NE、胰蛋白酶和糜蛋白酶,还能抑制单核-巨噬细胞促炎活性。组织金属蛋白酶抑制物(TIMPs)是MMPs内源性天然抑制因子,广泛分布于组织和体液中,其中TMP-1是所有亚类中活性最强的。目前认为MMP-9与TMP-1的动态平衡是

反映气道组织破坏与修复动态平衡的标志,而血清TMP-1浓度可以用来作为气道阻塞和COPD急性加重期的标记。研究证实COPD患者血清TMP-1浓度显著高于对照组,而且与FEV1/FVC呈负相关,急性加重期TMP-1浓度进一步增加<sup>[20]</sup>。

### 4 小结

COPD的发生发展是一个多因素、多环节相互作用的结果,上述机制为目前研究较为透彻的,另外还有很多其他因素在COPD的发病过程中起着重要作用,例如遗传易感性、免疫失衡等。对COPD发病机制的深入探索,能够帮助我们更好地认识这一严重威胁人类健康的慢性疾病,为临床上寻找更好的治疗手段和早期预防措施提供依据。

#### [参考文献]

- [1] 钟南山. 慢性阻塞性肺疾病在中国[J]. 中国实用内科杂志,2011,31(5):321-322.
- [2] 刘景艳,修清玉. 细胞因子在慢性阻塞性肺疾病发病中的作用[J]. 国外医学呼吸系统分册,2005,25(6):420-422.
- [3] TAI P,WANG J,JIN H,et al. Induction of regulatory T cells by physiological level estrogen [J]. Cell Physiol, 2008,214(2):456-464.
- [4] WANG H Y,LIU J K,HUANG H X,et al. Relationship among bacterial colonization,airway inflammation,and bronchodilator response in patients with COPD[J]. Chin Med J,2006,119(8):684.
- [5] 王妹芳,王龙武,邓星奇. 慢性阻塞性肺病患者外周血及痰中IL-8,IL-17及TGF- $\beta$ 水平的检测和意义[J]. 检验医学,2007,22(4):394-397.
- [6] 韩丽萍,王秋月,麦洪珍,等. 慢性阻塞性肺病患者血清IL-8,hsCRP水平及临床意义的探讨[J]. 中国医科大学学报,2009,38(12):924-926.
- [7] 彭峰,宋泽庆,梁标. 肿瘤坏死因子 $\alpha$ 及其基因多态性在慢性阻塞性肺疾病的作用研究进展[J]. 国际呼吸杂志,2007,27(13):982-984.
- [8] 韦安猛,夏熙郑. NF-KB,TNF- $\alpha$ 在大鼠慢性阻塞性肺疾病中的作用[J]. 医药论坛杂志,2006,27(24):62-63.
- [9] 于亮,曹文华,王靖,等. 慢性阻塞性肺疾病痰液白介素-8及肿瘤坏死因子- $\alpha$ 的检测及临床意义[J]. 中国综合临床,2002,18(12):1101-1102.
- [10] ARIF E,VIBHUTI A,DEEPAK D,et al. COX2 and p53 risk-alleles coexist in COPD [J]. Clin Chim Acta,2008,397(12):48-50.

(下转第180页)

## [参考文献]

- [1] 宋天蓉,陈敦金. 凶险型前置胎盘围手术期管理[J]. 中华产科急救电子杂志,2013,2(1):9-13.
- [2] 高少波,迟旭英,万欣. 介入治疗用于重度产后出血的护理24例[J]. 中国实用护理杂志,2005,2(20):22-23.
- [3] 朱月琴. 6例预置管动脉栓塞治疗凶险型前置胎盘合并植入患者的护理 [J]. 国际护理学杂志,2013,32(4):728-730.  
(2014-10-06 收稿)
- (上接第 164 页)
- [11] RAHMAN I, MULIER B, GILMOUR P S, et al. Oxidant-mediated lung epithelial cell tolerance: the role of intracellular glutathione and nuclear factor- $\kappa$ B[J]. *Biochem pharmacol*, 2001, 62(6):787-794.
- [12] RENNARD S I. Inflammation and repair processes in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160(5):12-16.
- [13] MACNEE W. Oxidants/antioxidants and chronic obstructive pulmonary disease: pathogenesis to therapy[J]. *No-vartis Found Symp*, 2001, 234(1):169-185.
- [14] MACNEE W, DONALDSON K. Exacerbations of COPD: environmental mechanisms [J]. *Chest*, 2000, 117(5):303-317.
- [15] SALVATORE C, EMANUELA M, LAURA D, et al. Protective effects of N-acetylcysteine on lung injury and red blood cell modification induced by carrageenan in the rat[J]. *FASEB*, 2001, 15(2):1187-1200.
- [16] KASIELSKI M, NOWAK D. Long-term administration of N-acetylcysteine decreases hydrogen peroxide exhalation in subjects with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Med*, 2001, 95(6):448-456.
- [17] NOWAK D, KASIELSKI M, ANTEZAK A, et al. Increased content of thiobarbituric acid reactive substances (TBARs) by healthy subjects [J]. *Free Radic Biol Med*, 2001, 30(1):178-186.
- [18] MONTUSCHI P, KHARITONOV S A, BAMES P J. Exhaled carbon monoxide and nitric oxide in COPD[J]. *Chest*, 2001, 120(2):496-501.
- [19] BRAJER B, BATURA-GABRYEL H, NOWICKA A, et al. Concentration of matrix metalloproteinase-9 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and a degree of airway obstruction and disease progression[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2008, 59(16):145-152.
- [20] HIGASHINOTO Y, YAMAGATA Y, IWATA T, et al. Increased serum concentrations of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in COPD patients[J]. *Eur Respir J*, 2005, 25(5):885-890.  
(2014-06-21 收稿)