

慢性阻塞性肺疾病的巨噬细胞免疫失衡

柴佳¹ 田津*

(1 贵州中医药大学 贵州 贵阳 550000)
(* 贵州中医药大学第二附属医院 贵州 贵阳 550000)

【摘要】慢性阻塞性肺病 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) 是一种慢性进行性肺部疾病, 其全球的疾病负担正在不断增加。COPD 的发病机制目前尚未完全明确, 其发病机制可涉及多个因素, 免疫失衡是目前该疾病发病机制的研究热点。肺泡巨噬细胞 (alveolar macrophage, AM) 是位于肺泡腔中数量最多的免疫细胞类型, AMs 的 M1/M2 极化状态与 COPD 的发病机制密切相关, 并在肺部疾病免疫过程中扮演着重要角色。M1 和 M2 是巨噬细胞的两种基本极化状态, M1 极化状态下的巨噬细胞释放炎症介质, 参与炎症反应, 而 M2 极化状态下的巨噬细胞具有抗炎和修复功能。在 COPD 中, M1 极化尤为突出, 导致炎症反应过度激活和破坏性氧化应激增加, 从而加剧肺部的组织损伤。因此, 研究巨噬细胞去极化的机制以及调控方法对于 COPD 的治疗具有重要意义, 可能为该疾病的治疗提供新的策略, 以便更好地理解巨噬细胞在 COPD 发病机制中的作用, 为患者提供更有效的治疗手段。

【关键词】慢性阻塞性肺疾病; 肺泡巨噬细胞; M1 巨噬细胞; M2 巨噬细胞; 极化

COPD 是一种异质性肺部疾病, 其特征是由于呼吸道异常 (支气管炎、毛细支气管炎) 和 / 或肺泡 (肺气肿) 引起的慢性呼吸道症状 (呼吸困难、咳嗽、咳痰), 进而导致持续的、通常表现为进行性的气流阻塞的肺部状态^[1]。该疾病的发病因素主要与吸烟、空气污染、职业暴露、哮喘控制不佳等有关^[2]。据世卫组织的《全球卫生估计》数据显示, 慢性阻塞性肺疾病已成为全球第三大死亡原因^[3]。近年来, 中国 COPD 的发病率和患病率整体呈上升趋势, 约有近 1 亿人患有这种疾病^[4]。COPD 所带来的疾病负担非常重大, 目前已成为我国主要的公共卫生问题。在过去的几十年中, 研究人员取得了 COPD 发病机制的深入了解。慢性炎症、氧化应激、蛋白酶 / 抑制剂失衡、肺泡巨噬细胞异常等因素在 COPD 的发展过程中发挥重要作用, 此外, 遗传因素和环境因素也对 COPD 的发病有影响。为了更好地理解 COPD 的发病机制并寻求治疗策略, 研究人员正在进行各种研究。尽管目前已经取得了一些进展, 但 COPD 的治疗仍然具有挑战性, 因此, 探究 COPD 发病机制、寻找新的防治方法等研究一直是医学界的重点。

1 巨噬细胞

1968 年, Van Furth R 等在骨髓中发现存在巨噬细胞的前体细胞^[5]。通过持续的研究发现巨噬细胞是一种重要的免疫细胞, 在机体的免疫系统中起着关键作用。它们是由骨髓中的造血干细胞经过分化和成熟形成的一类白细胞, 巨噬细胞在不同的生理和病理情况下发挥多种作用, 当组织受到损伤或感染时, 巨噬

细胞是最早响应的免疫细胞之一, 它们通过释放促炎因子 (如白细胞介素 -1β 、肿瘤坏死因子 $-\alpha$ 等) 来引发炎症反应。这些促炎因子能够招募其他免疫细胞, 增加血管通透性, 促进炎症局部的血流和渗出, 以及激活其他免疫细胞的活性。巨噬细胞具有强大的吞噬能力, 可以主动吞噬和消化细菌、病毒和其他病原体。它们通过表面上的配体受体与病原体结合, 形成吞噬囊泡, 并将其内部溶酶体的消化酶释放到吞噬囊泡内, 从而消灭病原体。巨噬细胞同时具备组织修复和愈合的能力, 在组织损伤后, 巨噬细胞起着重要的作用。它们通过清除坏死细胞、细胞碎片和其他废弃物来准备伤口区域, 为后续的修复过程创造条件。巨噬细胞能分泌生长因子, 如血小板衍生生长因子 (PDGF) 和转化生长因子 $-\beta$ (TGF- β), 以促进新的血管生成和纤维组织沉积, 从而加速伤口愈合。巨噬细胞对免疫应答的调控也是其重要功能之一^[6]。

综上所述, 巨噬细胞是免疫系统中的重要成分, 在炎症和组织修复过程中发挥着关键的作用。它们具有多种功能, 可以通过不同的方式参与和调节免疫反应。主要通过参与炎症反应、吞噬病原微生物、组织修复、调控免疫反应等方面, 从而达到维持机体免疫系统的稳态发展的目标。

2 巨噬细胞极化影响 COPD 疾病发展

COPD 的发病机制目前尚未完全明确, 目前主流认为主要与气道炎症和重塑, 氧化应激、蛋白酶 / 抗蛋白酶失衡、免疫机制、细胞衰老和细胞修复机

制、细胞坏死和细胞自噬等方面密切相关^[7]。目前科学界主要认为其发生、发展与长期的香烟烟雾或其他有害气体吸入密切相关^[8]。在肺部组织中主要有三种巨噬细胞,分别为支气管巨噬细胞(Bronchial macrophages, BM), 间质巨噬细胞(Interstitial macrophages, IM), 肺泡巨噬细胞(Alveolar macrophage, AM), 其中, AM 归属于肺泡腔, 在肺部免疫细胞中占比最高, 对肺部疾病免疫进程起着至关重要的作用^[9]。王小乐^[10]等研究发现 COPD 患者 AM 中 CYP1B1 可能通过氧化应激和激活炎性分子途径干预 COPD 的免疫炎症机制, 可见, COPD 免疫炎症机制与肺泡巨噬细胞代谢密切相关。巨噬细胞在异质性表现方面尤为突出, 当受到外界环境刺激下, 自动分化为经典活化(M1)和替代活化(M2)型巨噬细胞^[11], 在肺部, 肺上皮细胞和肺泡巨噬细胞之间通过外泌体介导的信号传递进行细胞间的双向通讯。外泌体是一种小的细胞产物, 其中包含了多种生物活性分子, 如蛋白质、RNA 和 miRNA 等。这些外泌体可以从一个细胞释放, 并通过血液或其他体液传播到其他细胞, 从而影响受体细胞的功能。在对无菌刺激(比如高氧或酸吸入)的反应中, 肺泡巨噬细胞能够从肺上皮细胞释放的外泌体中接收到“促炎”信号。这些“促炎”信号激活巨噬细胞, 并引发炎症反应。随后, 激活的巨噬细胞会发生 M1 极化, 释放更多促炎因子, 增加细胞迁移的能力。该类信号传递实现了巨噬细胞和其他细胞之间的有效通讯和相互作用。这种双向通讯对于免疫系统的正常功能至关重要, 这使得巨噬细胞在应激条件下快速响应并采取适当的行动, 以保护机体免受病原体和其他伤害的侵袭^[12]。与 M1 功能不同, M2 呈现出抗炎特征, 它们参与清除细胞碎片、减轻炎症反应、促进血管生成和组织修复, 并释放生长因子和基质金属蛋白酶等分子, 促进损伤组织的再生和修复^[13]。李丽^[14]等研究发现 COPD 大鼠巨噬细胞表现出明显的极化现象, 相应表面抗原发生显著改变, 并且导致相关炎性因子发生变化。可见, 巨噬细胞 M1/M2 极化与 COPD 密切相关。在 COPD 患者的肺部组织中, 巨噬细胞起着重要作用并参与了炎症过程。因此, 针对巨噬细胞极化的调控可能成为 COPD 治疗的一个重要策略。通过调整巨噬细胞极化状态, 抑制 M1 巨噬细胞的活性, 增强 M2 巨噬细胞的功能, 可能有助于减轻炎症反应、促进组织修复, 并改善 COPD 患者的病情。

3 巨噬细胞去极化成为治疗 COPD 新靶点

国外有研究者通过实验揭示了^[15]PPAR γ 对 COPD 中巨噬细胞的极化调节作用, 验证了 PPAR γ 介导的肺泡巨噬细胞的极化稳态是抑制 COPD 中气道重塑发展的有希望的治疗靶点的结论, 为 COPD 中的免疫失衡发病机制提供了新的见解。无独有偶, 国内近些年来使用中医药干预 COPD 发展进程中巨噬细胞极化的研究数见不鲜, 杨勤军^[16]等发现补肺益肾方药 SQTS 通过促进巨噬细胞稳态免疫改善 COPD 炎症反应。刘路^[17]等研究发现 COPD 患者体内特定外泌体的分泌, 抑制巨噬细胞激活, 从而发挥抗炎、改善肺部慢性损伤以及缓解 COPD 患者临床症状的作用。针灸治疗作为一种传统中医疗法在许多疾病的治疗中已经得到广泛应用, 有一些研究表明, 电针治疗可以对慢性阻塞性肺疾病(COPD)大鼠的巨噬细胞产生一定影响。

综上所述, 巨噬细胞的去极化对于 COPD 具有重要意义。M2 型巨噬细胞促进肺组织修复和再生的作用, 促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞的转变, 可以减轻气道炎症反应、降低炎症介质的释放, 从而减缓 COPD 的进展。通过干预巨噬细胞的免疫极化状态, 可以调节气道炎症程度, 减少肺组织损伤, 为 COPD 患者带来更好的治疗效果。当前, 对于巨噬细胞去极化的研究目前还处于早期阶段, 我们对其机制的理解仍然不完全。在中医药防治慢性阻塞性肺病的研究进程中, 中医药显示出调节巨噬细胞极化的潜力, 然而, 巨噬细胞去极化的机制是复杂且多样的, 尚有许多未知因素需要进一步研究。在未来, 分子生物学、遗传学、转录组学和蛋白质组学等技术手段的发展将为我们将为我们深入探索中医药促进巨噬细胞去极化的机制提供新的视角, 为寻找慢性阻塞性肺病的新防治策略提供新的引导方向, 并最终改善 COPD 患者的预后。

参考文献:

[1]Venkatesan, Priya. “GOLD COPD report: 2023 update.” *The Lancet. Respiratory medicine* vol.11,1(2023):18.

[2]Yang, Ian A et al. “Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment.” *The Lancet. Respiratory medicine* vol.10,5 (2022):497–511.

[3]<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.

[4]Fang, Liwen et al. “Chronic obstructive pulmonary disease in China: a nationwide prevalence study.” *The Lancet. Respiratory medicine* vol.6,6 (2018): 421–430.

[5]van Furth R. Macrophage activity and clinical immunology. *Origin and kinetics of mononuclear phagocytes.* *Ann N Y Acad Sci.* 1976;278:161–175.

[6]Medzhitov, R.et al, C. A. (2000). Innate immune recognition: mechanisms and pathways. *Immunological reviews*, 173(1), 89–97.

[7] 颜佩, 叶连宝, 陈伟强. 慢性阻塞性肺病药物治疗靶点及其药物研发进展 [J]. *中国药科大学学报*, 2021,52(02):144–155.

[8]Singh, Dave et al. “Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019.” *The European respiratory journal* vol. 53,5 1900164. 18 May. 2019,

[9] 汪紫腾, 卞涛等. 肺泡巨噬细胞免疫代谢与慢性阻塞性肺疾病关系的研究进展 [J]. *中国免疫学杂志*, 2023,39(10):2076–2080.

[10] 王小乐, 朱洁等. 慢性阻塞性肺疾病肺泡巨噬细胞差异表达基因的生物信息学分析 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016,36(11):961–966

[11]Shapouri–M A, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol*, 2018, 233: 6425–6440.

[12]Lee,Heedoo et al. “Epithelial cell–derived microvesicles activate macrophages and promote

inflammation via microvesicle–containing microRNAs.” *Scientific reports* vol. 635250.12.Oct.2016.

[13]Makiko O,et al.M2–polarized macrophages contribute to neovascularogenesis,leading to relapse of oral cancer following radiation.[J].*Scientific reports*,2016.

[14] 李丽, 郝立姣, 张志华等. 巨噬细胞极化及 IL-6、IL-10 对 COPD 大鼠肺血管重塑的作用机制研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019,17(13):1976–1980.

[15]He, Sirong et al. “PPAR γ inhibits small airway remodeling through mediating the polarization homeostasis of alveolar macrophages in COPD.” *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*vol.250 (2023):109293.

[16] 杨勤军. 补肺益肾法治疗 COPD 稳定期系统评价及参芪调肾方调控巨噬细胞极化改善气道炎症机制研究 [D]. *安徽中医药大学*, 2023.

[17] 刘路, 齐文川, 曾倩等. 基于外泌体介导的巨噬细胞极化探讨针刺治疗慢性阻塞性肺疾病的潜在机制 [J]. *南京中医药大学学报*, 2023,39(01):93–100.

[18] 李尹. 电针调控 COPD 大鼠肺泡巨噬细胞 M1/M2 极化的作用研究 [D]. *安徽中医药大学*, 2021.

作者简介:

第一作者: 柴佳 (1994.11–), 女, 汉, 贵州省安顺市, 贵州中医药大学第二临床医学院 2023 级硕士研究生, 主要研究方向为呼吸系统疾病防治研究。

通讯作者: 田津 (1974.11–), 女, 土家族, 贵州省贵阳市, 毕业院校: 成都中医药大学, 毕业专业: 中医内科, 博士, 副主任医师, 研究方向: 呼吸系统疾病防治研究。