

· 综述 ·

气道上皮细胞在慢性阻塞性肺疾病发病机制中的作用

1. 北京大学深圳医院呼吸内科 (广东 深圳 518035)

2. 安徽医科大学 (安徽 合肥 230031)

殷晓娜^{1,2} 宋卫东^{1,2}

【关键词】慢性阻塞性肺疾病; 气道上皮细胞; 气道炎症; 免疫反应

【中图分类号】R563.3

【文献标识码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2016.06.025

慢性阻塞性肺疾病是一种严重危害人类健康且病死率较高的常见病、多发病, 是以不完全可逆的气流受限为特征的疾病, 气流受限与异常炎症反应有关, 呈进行性发展。慢性气道炎症持续存在, 被认为是慢阻肺的重要病理特点。气道重构、气道修复、气道再生的重要因素即气道上皮细胞的破坏, 与气道炎症密切相关。气道上皮细胞可直接与有害物质相结合, 分泌促炎症因子和趋化因子, 启动免疫反应和吸引炎症细胞聚集, 发挥清除病原微生物的作用。目前大多数的研究认为, 气道上皮结构完整性的破坏或功能紊乱与慢性阻塞性肺疾病等慢性气道疾病的启动环节相关^[1]。本文就气道上皮细胞在慢阻肺中的作用做一综述。

1 气道上皮的基本结构

发育成熟的气道结构其管壁从内向外分为黏膜、黏膜下层和外膜。其是由连续的上皮细胞层覆盖, 上皮为假复层纤毛柱状上皮, 由纤毛细胞、杯状细胞、刷细胞、小颗粒细胞及其他细胞组成。纤毛细胞数量最多, 呈柱状, 游离面有密集的纤毛, 感染或一些慢性刺激(如吸烟、刺激性烟雾、粉尘、大气污染)可损伤气管、支气管粘膜上皮, 使纤毛粘连、变短、倒伏、数量减少, 是慢性支气管炎发生的重要原因。杯状细胞散在分布于纤毛细胞间, 其分泌物与混合腺的分泌物在上皮表面形成黏液性屏障, 可黏附空气中的异物颗粒及有毒气体。慢性支气管炎时杯状细胞数量可增多。慢性支气管炎是慢阻肺的重要病理特点之一, 纤毛细胞、杯状细胞、基细胞等气道上皮细胞形态和功能的变化在慢性阻塞性肺疾病早期即可出现,

它能启动、参与和调控气道慢性炎症反应, 这一途径是通过自分泌、旁分泌等方式生成多种细胞因子及炎性介质, 影响平滑肌细胞、炎症细胞等细胞的功能及周围组织的结构而实现^[2-3]。

2 上皮细胞分泌的炎症介质、细胞因子、趋化因子及活性表达作用

2.1 转化因子TGF- β 1、表皮生长因子EGF 转化生长因子B1(TGF- β 1)主要表达于支气管、肺泡上皮细胞及肺泡巨噬细胞, 是一种广泛参与气道炎症反应与气道重建且具有多种功能的生长因子^[4-5]。它可以调节细胞增殖, 诱导细胞分化, 增加细胞间基质蛋白如胶原蛋白和纤维连接素合成。可以增加单核细胞、巨噬细胞、肥大细胞和T淋巴细胞等炎性细胞趋化性^[5]。相关研究^[6]发现慢阻肺患者TGF- β 1mRNA和蛋白在气道和肺泡上皮细胞上的表达水平高于不患慢阻肺的正常人。TGF- β 1通过改变细胞外基质的组成及气道平滑肌等结构细胞进一步调控气道组织的重构。有研究报告^[7]在慢性阻塞性疾病患者的气道上皮细胞和粘膜下层的细胞中发现表皮生长因子EGF。它可以刺激气道平滑肌的增殖、修复。香烟可直接刺激表皮生长因子蛋白酶受体(EGFR)导致黏蛋白基因MUC5A的复制, 使粘液分泌过度, 导致纤毛清除率减弱, 反复加重炎症。气道上皮的损伤修复反应都与这些生长因子密切相关。TGF- β 1、EGFR参与了纤维原细胞的激活与增殖导致细支气管周的纤维化, 引起气道阻塞^[8]。

2.2 基质金属蛋白酶9(MMP-9)、细胞粘附分子-1(ICAM-1) 相关研究表明^[9]慢阻肺患者痰、肺泡灌洗液、血液中基质金属蛋白酶9明显增加, 它是一

种限速蛋白酶,能分解肺和呼吸道的细胞外基质及基底膜,参与呼吸道和肺的重建。还可以参与其他蛋白酶及细胞因子的活性。基质金属蛋白酶及其抑制剂在慢阻肺的发展及气道感染中发挥中重要的作用,与气道的阻塞、肺功能的下降密切相关^[10]。基质金属蛋白酶能降解细胞外基质蛋白的所有成分,引起肺泡结构的破坏,从而形成肺气肿。同时可以介导参与多种炎症反应,促进中性粒细胞及巨噬细胞的炎症细胞聚集于气道壁,破坏内皮细胞,加重局部炎症反应,导致气道阻塞及气道重塑^[11]。

气道上皮细胞表达的细胞粘附分子-1的mRNA在慢阻肺患者感染后明显增加^[12]。ICAM-1能和多种细胞的表面成分相结合,一方面促进白细胞、内皮细胞及炎症因子的粘附,跨内皮转移促进其迁延至呼吸道粘膜的局部炎症部位,引起气道及肺组织的损伤,同时它可以诱导活化大量的炎症细胞释放大量的炎症因子,使炎症反应不断放大,加重气道的阻塞,导致肺气肿形成及肺功能的下降^[13];另一方面可介导信号转导,作为抗原提呈细胞上的刺激因子,调节T细胞与B细胞, T细胞与靶细胞, T细胞与T细胞的相互作用;调节T细胞的活化、增殖及细胞毒作用^[14]。慢阻肺的发病机制是多种多样的, ICAM-1在其发病机制的多个环节中均起到作用。

2.3 肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白三烯B4(LTB4)、白介素-8(IL-8)、白介素-6(IL-6) 目前许多研究证明^[15-20]:许多炎症细胞及介质参与慢阻肺的炎症反应过程,在香烟的直接刺激下,气道上皮细胞或巨噬细胞均会产生细胞因子或趋化因子,如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白三烯B4(LT-B4)、白介素-8(IL-8)、白介素-6(IL-6)。从而导致炎症细胞的聚集和组织的破坏。这些炎症细胞相互结合后导致其形态发生变化,可协同作用聚集到反应部位,并释放一系列的活性产物,如黏蛋白及细胞粘附分子等的高表达,引起机体的局部炎症反应,从而导致气道重塑,气流阻塞,形成肺气肿及气道炎症,肺功能下降。这些炎症介质在抵御外界细菌、病毒的侵犯过程中扮演着重要的角色。与慢阻肺的严重程度及一年中急性加重的次数密切相关。同时白介素-6又与血清铁的相关,研究显示缺铁可导致细胞免疫功能障碍,因此,间接反映白介素-6与慢性阻塞性肺疾病患者的免疫功能有关^[21]。

2.4 IL-33 IL-33是白介素-1家族中新成员,由于在机体免疫反应中的作用越来越受到人们的关注。相关研究发现,在慢阻肺等慢性气道炎症疾病中,其气道上皮细胞高表达IL-33^[22]。气道上皮细胞

在受到香烟、职业粉尘等有害气体刺激下可导致产生大量白介素-33,其通过募集和激活中性粒细胞,诱导细胞因子的产生,加重气道炎症和气道的修复、再生及重构^[23]。同时IL-33的过度分泌会导致肺组织发生一系列的改变,如上皮细胞及腺体细胞的肥大,粘液的过度分泌,这些是慢性肺患者典型的病理生理表现。因此,IL-33可用来作为评估慢阻肺病情严重性的重要指标,其与慢阻肺的气道炎症密切相关。

3 气道上皮细胞的固有免疫

慢性阻塞性肺疾病目前已被认为是一种自身免疫性疾病^[24],其免疫紊乱涉及固有免疫及适应性免疫^[25]。气道固有免疫细胞,如气道上皮细胞,可通过由上皮细胞表面的PRRs(TLRs, NODs, and PARs)来识别、完成并通过NF-KB信号通路启动获得性免疫反应。通过这种方式,上皮细胞发挥它的免疫自稳、保护性的免疫反应。

Toll样受体(TLRs)是一类模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs),参与非特异性免疫的一类重要蛋白质,可以识别微生物特有的分子,从而识别微生物。当微生物突破机体的物理屏障,如皮肤、粘膜等时,识别他们并产生免疫细胞应答。在慢阻肺患者中通常起着抵御微生物感染的作用,与肺功能及痰中的炎症细胞密切相关^[15,26]。NOD1和NOD2信号通路(NF-KB信号通路、MAPK途径)激活后,导致前炎因子(IL-6、IL-8)、趋化因子、抗菌多肽的产生、正常T细胞的表达及中性粒细胞在病变部位的募集,从而有助于机体抵御病原菌^[27]。NOD1、NOD2和TRLs作为重要的固有免疫受体,是固有免疫始动因素,同时获得性免疫应答的调节因素。研究发现NOD1、NOD2和TRLs具有相同的信号转导通路,在抵御病原体的免疫反应中关系密切。Fritz^[28]等指出,用NOD1激动剂活化NOD1后,还可以促进抗原依赖的特异性Th2细胞适应性免疫反应,提高TRLs介导的Th1, Th2和Th17细胞的反应。气道上皮细胞可通过控制重要的Th2驱动因子的表达来调节后续的炎症反应,而Th2型免疫反应细胞再次反馈给上皮细胞构建新的更加持续、增大的免疫反应。因此,气道巨噬细胞免疫功能的受损导致其抵御病原微生物的能力减退,从而引起慢阻肺频繁急性加重^[29-30]。

4 结 论

综上所述,气道上皮既是物理屏障,也是生物

屏障, 抵御病原微生物及有毒物质(如香烟烟雾颗粒)的侵害。其在受到香烟、粉尘等刺激作用下, 结构及生理功能发生变化, 通过分泌大量炎症因子(如TNF- α 、IL-8、ICAM-1、LT-B4、MMP-2等), 加重炎症反应, 参与慢阻肺的非特异性气道炎症反应, 导致气道阻塞与重构。通过测定这些炎症因子, 可以预测慢阻肺的病情、疗效与预后。另一方面, 气道上皮细胞表面的Toll样受体、NODs样受体等受到有害物质的直接刺激后, 激活通路产生表达Th2型免疫反应分子引起获得性免疫, 从而抵御病原微生物的侵略。我们可以通过抑制PRRS受体的活化, 及保证下游通路传导信号的完整性, 抑制炎症基因的转录与表达, 通过靶向治疗抑制炎症反应, 维持免疫自稳, 从而减少慢阻肺的急性加重发生。通过这两方面为慢阻肺的治疗与预后开辟一条新的道路。

参考文献

- [1] W, Li L, Wang Y, et al. Bronchial epithelial cells: The key effector cells in the pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *Respirology*, 2015 Jul, 20(5): 722-729.
- [2] Perotin JM, Adam D, Vella-Boucaud J, et al. Delay of airway epithelial wound repair in COPD is associated with airflow obstruction severity[J]. *Respiratory Research*, 2014, 15(151): 1-9.
- [3] Hackett N R, Shaykhi R, Walters M S, et al. The human airway epithelial basal cell transcriptome[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e18378.
- [4] Pahlman LI, Jogi A, Gram M, Mori M, Egesten A, Hypoxia down-regulates expression of secretory leukocyte protease inhibitor in bronchial epithelial cells via TGF- β 1[J]. *BMC Pulm Med*, 2015, 15(19): 1-7.
- [5] Y. C. Yang, N. Zhang, K. Van Crombruggen, et al. Transforming growth factor- β 1 in inflammatory airway disease: a key for understanding inflammation and remodeling[J]. *Allergy* 2012, 67(10): 1193-1202.
- [6] Baarsma HA, Menzen MH, Halayko AJ, et al. β -Catenin signaling is required for TGF- β 1-induced extracellular matrix production by airway smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011 Dec; 301(6): L956-65.
- [7] Shyamala Ganesan, Benjamin L Unger, Adam T Comstock, et al. Aberrantly activated EGFR contributes to enhanced IL-8 expression in COPD airways epithelial cells via regulation of nuclear FoxO3A[J]. *Thorax*, 2013, 68(2): 131-141.
- [8] Kian F. Chung. Inflammatory Mediators in Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy*, 2005, 4(6): 619-625.
- [9] Simpson JL, McDonald VM, Baines KJ, et al. Influence of age, Past Smoking, and Disease Severity on TLR2, Neutrophilic Inflammation, and MMP-9 Levels in COPD[J]. *Mediators of Inflammation*, 2013, 2013(5): 1-13.
- [10] Papakonstantinou E, Klagas I, Roth M, Tamm M, Stolz D. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are associated with increased expression of heparan sulfate and chondroitin sulfate in BAL[J]. *Chest*. 2015 Jul 30.
- [11] MacNee W. Systemic inflammatory biomarkers and comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Ann Med*, 2013, 45(3): 291-300.
- [12] Lusamba Kalonji N, Nomura K, Kawase T, et al. The non-antibiotic macrolide EM900 inhibits rhinovirus infection and cytokine production in human airway epithelial cells[J]. *Physiol Rep*, 2013, 3(10): e12557.
- [13] Carrie P. Aaron, Joseph E. Schwartz, Suzette J. Bielski, et al. Intercellular adhesion molecule 1 and progression of percent emphysema: The MESA Lung Study[J]. *Respiratory Medicine*, 2014, 109(2), 255-264.
- [14] 黄河颂, 蒋慧, 孔祥龙, 等. 细胞间黏附分子-1基因K469E多态性与慢性阻塞性肺疾病的相关性[J]. *中南大学学报*, 2012, 37(1): 78-83.
- [15] Caramori G, Adcock IM, Di Stefano A, Chung KF. Cytokine inhibition in the treatment of COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, 9(9): 397-412.
- [16] Cornelia Barbu, Mihaela Iordache, M.G. Man. Inflammation in COPD: pathogenesis, local and systemic effects[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2011, 52(1): 21-27.
- [17] Emami Ardestani M, Zaerin O. Role of Serum Interleukin 6, Albumin and C-Reactive Protein in COPD Patients[J]. *Tanaffos*, 2015, 14(2): 134-40.
- [18] 刘志兵. 慢性阻塞性肺疾病合并全身炎症反应综合征患者血清白介素-6、白介素-10和肿瘤坏死因子- α 的变化[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 12(33): 2906-2907.
- [19] 李芝兰, 申叶珍. COPD急性发作期白介素-8、肿瘤坏死因子- α 的水平变化及预后分析[J]. *临床肺科杂志*, 2013, 18(10): 1753-1754.
- [20] 陆晶晶, 郑有华, 尹琦, 等. 白介素6、白介素17与慢性阻塞性肺疾病相关性研究[J]. *临床肺科杂志*, 2010, 15(7): 940-941.
- [21] 李元广, 邱韶校, 黄彩霞, 等. 慢性阻塞性肺疾病缓解期血清铁水平观察[J]. *罕少疾病杂志*, 2013, 20(3): 11-13.
- [22] Shang J, Zhao J, Wu X, et al. Interleukin-33 promotes inflammatory cytokine production in chronic airway inflammation[J]. *Biochem Cell Biol*, 2015, 93(4): 359-366.
- [23] Xia J, Zhao J, Shang J, et al. Increased IL-33 expression in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 308(7): 619-627.
- [24] Bhat TA, Panzica L, Kalathil SG, et al. Immune Dysfunction in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 2(3): 169-175.
- [25] Nunez B, Sauleda J, Anto J M, et al. Anti-tissue antibodies are related to lung function in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(8): 1025-1031.
- [26] Budulac SE, Boezen HM, Hiemstra PS, et al. Toll-like receptor (TLR2 and TLR4) polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43124.
- [27] Chaput C, Sander LE, Suttrop N, Opitz B. NOD-Like Receptors in Lung Diseases[J]. *Front Immunol*, 2013, 4(393): 393.
- [28] Fritz JH, Fritz, Jorg H, Le Bourhis, et al. Nodi-mediated innate immune recognition of peptidoglycan contributes to the onset of adaptive immunity[J]. *Immunity*, 2007, 26(4): 445-459.
- [29] Marashian S, Mortaz E, Jamaati H, et al. Role of Innate Lymphoid Cells in Lung Disease[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2015 14(4): 346-60.
- [30] Contoli M, Ito K, Padovani A, Poletti D, et al. Th2 cytokines impair innate immune responses to rhinovirus in respiratory epithelial cells[J]. *Allergy*, 2015, 70(8): 910-920.