

慢性阻塞性肺疾病发病机制的研究

马宏境¹, 刘彬²

(天津市第五中心医院呼吸科¹, 急诊科², 天津 300450)

摘要:慢性阻塞性肺疾病(COPD)在全球的发病率不断地上升,在我国发病率以及死亡率也居高不下,临床对于 COPD 的研究有很多,包括预防、诊断以及治疗等方面,很大程度上提高了人们对于 COPD 的认知。但是,目前对于 COPD 的发病机制尚无明确定论,公认的主要为炎症、蛋白酶-抗蛋白酶失衡以及氧化-抗氧化失衡这三种学说,但是近几年来,研究者在这三种发病机制有了更深入的研究,也发现了新的可能的发病机制,本文将对此进行阐述,为 COPD 的诊治提供理论参考。

关键词:慢性阻塞性肺疾病;COPD;呼吸系统;发病机制

中图分类号:R563

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.10.018

文章编号:1006-1959(2019)10-0050-03

Study on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

MA Hong-jing¹, LIU Bin²

(Department of Respiratory¹, Department of Emergency Medicine², Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China)

Abstract: The incidence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is increasing globally, and the incidence and mortality in China are also high. There are many clinical studies on COPD, including prevention, diagnosis and treatment. Increased awareness of COPD. However, there is no clear-cutting theory about the pathogenesis of COPD. It is generally recognized as the three theories of inflammation, protease-antiprotease imbalance and oxidative-antioxidative imbalance. However, in recent years, researchers have had these three pathogenesis mechanisms. Deeper research has also discovered new possible pathogenesis, which will be elaborated in this paper to provide a theoretical reference for the diagnosis and treatment of COPD.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; COPD; Respiratory system; Pathogenesis

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的呼吸道慢性疾病,严重时可发展为肺心病和呼吸衰竭等较严重的疾病。据统计,全球约有 2.1 亿 COPD 患者,在 40 岁以上人群的发病率高达 9%,是全世界呼吸系统发病率和死亡率的主要原因,预计到 2020 年它将成为第 3 大死亡原因和第 5 大致残原因,在我国其发病率也呈逐年上升之势,已成为危害我国人民健康的第 3 大疾病^[1]。为了更好地治疗 COPD 患者,研究人员对 COPD 做了大量的研究,主要包括发病的诱因、发病的机制、疾病的诊治以及预防等^[2]。其发病机制目前所公认的主要有以下几种:气道和肺部炎症、蛋白酶-抗蛋白酶失衡以及氧化-抗氧化失衡,近年随着对发病机制的研究的深入,研究者也有了新的发现,提出了新的发病机制,本文将对 COPD 的发病机制进行论述。

1 炎症机制

研究发现,免疫系统在 COPD 的发病机制中起着关键作用,免疫细胞(中性粒细胞、巨噬细胞及 T 淋巴细胞)的重复和进行性激活是这种慢性炎症的发病的原因之一^[3]。但是 COPD 是一种很复杂的炎症疾病,其发病涉及多种炎症和结构细胞,目前已知的炎症因子主要有以下几种。

1.1 C 反应蛋白(CRP) CRP 是由肝产生的一种急性时相反应蛋白,正常情况下人体内浓度较低,但是当人体处于急性炎症阶段时,其在血清中的浓度会

迅速上升,同时随人体炎症的逐渐消失,其在血清中的水平也快速降低,能够快速反映出患者体内炎症的变化,临床常用来检测 COPD 炎症反应的分期,还可以作为衡量治疗效果的指标之一^[4]。研究发现 CRP 与 COPD 的有很密切的关系,刘东兰等^[5]以 128 例 COPD 患者为研究对象,按病情分为 3 组,分别测定 3 组 CRP 以及 IL-6 的含量,发现 CRP 以及 IL-6 在 COPD 急性加重期组、稳定期组以及健康受试者的水平,两两比较差异具有统计学意义,说明随着 COPD 病情的变化,血清中 CRP 的浓度也发生了,从而推断出 CRP 可能参与了 COPD 疾病的炎症反应,可能是 COPD 的发病炎症因子之一。

1.2 降钙素原(PCT) PCT 主要由人体的甲状腺 C 细胞产生,当人体受到细菌感染,细胞内的毒素刺激甲状腺细胞,促进了 PCT 的释放、合成加以促进。PCT 作为对炎性感染的血清学指标之一,临床上常根据其水平,再结合患者的症状,将 PCT 作为使用抗感染药物的标志之一^[6]。但是随着对 PCT 研究的深入,发现其与 COPD 的发病有着密切的关系。李郝等^[7]将 50 例 COPD 急性加重期患者的临床资料与同期体检的正常健康人相比较,发现 COPD 急性加重期患者血清 PCT 显著高于正常健康人,初步推断 COPD 的患者在急性加重期可能出现了细菌的感染,加上炎症的影响,共同引起了 PCT 的升高,其中具体的机制还待进一步深入,总之 PCT 与 COPD 的病情有密切的关系。

1.3 白细胞介素(IL) COPD 的发病以及发展的整个过程中,有许多特异性的白细胞介素家族成员参与,

作者简介:马宏境(1978.11-),女,天津人,硕士,主治医师,主要从事呼吸系统疾病的诊治工作

不管是 COPD 的不同的时段、不同的发病部位,它们都相互作用,密不可分,共同引起患者气道的炎症损伤及重塑,目前研究较多的白细胞介素主要为 IL-1、IL-6、IL-8 以及 IL-17 等^[8,9]。

其中 IL-6 以及 IL-8 可以趋化并激活中性粒细胞,诱导炎症介质的释放而加重气道炎症,从而诱发 COPD 的发病,高云等^[10]通过对 60 例 COPD 患者血清的测定,发现血清中 IL-8 水平与 COPD 患者病情的发生以及发展存在一定的联系,从而推断两者有着密切的关系。Ghobadi H 等^[11]选择 82 例稳定期 COPD 患者作为研究对象,测量血清 IL-6 水平,发现患者血清中 IL-6 水平越高,其疾病严重程度越重,推断出 IL-6 与 COPD 的发病以及病情的转变有一定的关系。

IL-17 为很多炎症因子的起始因子,主要通过诱导 IL-6 和 IL-8 等炎症因子的释放,从而诱导呼吸道的中性粒细胞的激活,从而在呼吸道炎症中发挥作用,对于 IL-17 诱导 COPD 的发病机制,常常与 IL-6 或者是 IL-8 联合起来。最新研究发现 IL-33 可以促进 T 辅助(Th2)免疫和全身性炎症,已经报道高 IL-33 水平与肺组织学变化有关,阻断 IL-33 通路可减轻气道炎症,缓解症状。为了研究 IL-33 与 COPD 的关系, Kim SW 等^[12]选择了韩国 15 个 COPD 中心的 307 例确诊为稳定期的 COPD 的患者,通过酶联免疫吸附测定法测量血浆 IL-33 水平,研究发现 IL-33 的表达在大多数患者中非常低,说明 IL-33 的表达在 COPD 的发病机制中发挥重要作用。

1.4 其他 与 COPD 发病相关的炎性因子的研究还有很多,例如肿瘤坏死因子、血小板激活因子、生长因子以及内皮缩血管肽类等。

2 蛋白酶-抗蛋白酶失衡机制

COPD 中的慢性炎症反应与蛋白酶-抗蛋白酶之间的不平衡有很大的关系,是公认的发病机制之一。相关蛋白酶负责对肺实质的破坏,主要包括组织重塑和修复,而抗蛋白酶通过与血清基质金属蛋白酶-9 结合并抑制其酶活性而发挥保护作用。最近的证据表明,过量的蛋白水解活性超过肺的抑制能力导致实质破坏和肺气肿的发展,从而导致 COPD 的发病^[13]。王嘉等^[14]以 56 例 COPD 患者和 21 位健康者为研究对象,采用酶联免疫吸附法检测两组血清中的血清中性粒细胞弹性蛋白酶、 α_1 -抗胰蛋白酶、基质金属蛋白酶-9 和组织型金属蛋白酶抑制物-1 的水平,结果显示 COPD 患者的血清中性粒细胞弹性蛋白酶水平升高以及 α_1 -抗胰蛋白酶活性下降及含量相对不足,从而推断出这两个蛋白酶造成蛋白酶-抗蛋白酶系统的失衡,最终导致 COPD 的发生。

3 氧化应激机制

正常情况下,人体的氧化与抗氧化系统是保持动态平衡的,但是当这种平衡被打破,人体就会出现氧化应激,主要发生在 COPD 急性加重期。此时人体氧化应激水平增加,氧化应激会不同程度地损伤肺组织,例如直接损伤气道上皮、纤毛和肺实质等,使得气道和肺实质炎性物质渗出增多,这时炎症细胞的激活又能反过来增加内源性氧化物释放,内外源性氧化物互相刺激,共同作用肺部,进而加重 COPD 患者的临床症状^[15]。李秀娟等^[16]以 COPD 模型小鼠为研究对象,随机分为空白组、模型组、全真一气汤剂量的药物组以及多糖组,研究结果证实了多糖作为全真一气汤的有效成分可以通过改善 COPD 氧化应激失衡,来改善 COPD 小鼠的症状,间接说明了氧化应激机制是 COPD 发病的机制之一,在对于其治疗,也可以从这个方面考虑。蒋雪莲等^[17]以 200 例 COPD 稳定期患者和 100 例体检健康者为研究对象,通过检测两组血清中的血清氧化应激反应标志物,发现 COPD 患者的血清氧化应激反应标志物的水平异常升高,从而说明了氧化应激在 COPD 的发病过程中起了重要作用。

4 肌肉功能障碍

在 COPD 患者中可以观察到的呼吸和或肢体肌肉功能障碍与其疾病预后有关,而非传统意义上认为的肺功能,肌肉功能障碍是由患者局部和全身因素的相互作用引起的,研究者认为香烟烟雾、全身炎症、营养异常以及药物和合并症等因素通过诱导 COPD 患者的生物学现象来改变肌肉的表型,从而诱发 COPD^[18]。为了证实这一观点, Maltais F 等^[19]通过对 COPD 的相关文献的查阅以及对 COPD 患者肢体肌肉结构改变程度和性质进行研究,发现 COPD 患者的肢体肌肉功能障碍会影响着临床表现,也会影响该疾病的治疗,甚至一些与 COPD 相关的并发症可以通过运动训练来治疗,说明了肢体肌肉功能障碍,可能是其发病的机制之一; Gea J 等^[20]进一步研究发现 COPD 的发病因素诱导 COPD 的发生的同,也改变了其肌肉的结构, COPD 患者的呼吸肌以及骨骼都显示出氧化应激,损伤迹象和表观遗传变化,出现了纤维萎缩、炎症细胞数量增加、再生能力改变、细胞凋亡和自噬的迹象,特别是体重减轻的 COPD 患者,再次说明了 COPD 与肌肉功能障碍有关,但是完全阐明与 COPD 肌肉功能障碍有关的靶生物学机制的具体作用仍需要继续努力。

5 肺中的微生物

肺是一个复杂的微生态系统,肺中的微生物组是存在于支气管树和实质组织中的活的和不存活的微生物群的集合,对人体健康很重要。Wang L 等^[21]

通过对 COPD 肺微生物组或肺微生物组的论文的统计以及分析,发现在 COPD 恶化期间,微生物群也存在动态变化,从而推断出肺微生物组可通过操纵炎症和或免疫过程促成 COPD 的发病机理。Huang YJ 等^[22]以 60 例 COPD 患者为研究对象,采集了四个阶段的 60 个痰样本进行了观察,发现在急性发作之前、之中和之后以及使用抗生素治疗后,患者四个阶段的气道微生物群存在差异($P < 0.05$),其中许多微生物群在加重和治疗后的差异较明显($P < 0.05$),从而推断出微生物不仅可以用于衡量抗生素有效性的指标之一,还可能与 COPD 的发病有一定的关系,但是明确两者之间的关系还有待于进一步的研究。

6 总结

随着研究的不断深入,研究者结合多个学科,对 COPD 的发病机制进行了探索性研究,在已知的发病机制的基础上,还发现了新的机制,对于 COPD 的发病机制的了解越来越多。尽管到目前为止,其确切机制尚不清楚,但是随着相关研究的开展及科研水平的提高,可以对此病的发病机制会有一个明确且科学的认识。加深对 COPD 发病机制的研究,是为了更有效地治疗该病,减少 COPD 患者的痛苦以及经济负担,提高患者生活质量。

参考文献:

- [1]周先锋,阮晓楠,林涛,等.上海市浦东新区 COPD 患病率及其环境行为因素[J].现代预防医学,2018,45(22):4054-4058.
- [2]祁玉诚,侯淑萍.慢性阻塞性肺疾病的流行病学调查及影响因素分析[J].中国现代药物应用,2017,11(4):77-79.
- [3]杨素丽.血清炎症因子水平与慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者肺功能相关性研究[J].药物生物技术,2018,25(6):500-503.
- [4]陈智阳.C 反应蛋白及降钙素原检测在慢性阻塞性肺疾病患者中的临床价值[J].医疗装备,2018,31(22):113-114.
- [5]刘东兰.C 反应蛋白和与白介素-6 的检测在慢性阻塞性肺病治疗中的应用价值[J].当代医学,2016,22(29):39-40.
- [6]张章国,张燕,李小燕,等.慢性阻塞性肺病患者血液前降钙素原、超敏 C 反应蛋白水平变化及其临床意义[J].中国卫生检验杂志,2016,26(8):1128-1130.
- [7]李郝,周红艳.慢性阻塞性肺疾病急性加重期降钙素原与炎症因子的相关性分析[J].海南医学院学报,2014,20(3):347-349.
- [8]蔡成森,王珺,李士涛,等.慢性阻塞性肺疾病发病机制中白细胞介素及相关基因调控的探讨[J].中华临床医师杂志(电子版),2015,9(16):3091-3095.
- [9]钟萍,蒋雪莲,黄成亮,等.IL-6、IL-18、TWEAK 与 COPD 稳定期患者营养状况的关系[J].广东医学,2018,6(39):1836-

1840.

- [10]高云,党建丽.慢性阻塞性肺疾病患者血清脂联素、瘦素、IL-8 及 8-异前列腺素 F₂-α 水平与肺功能相关性的研究[J].临床肺科杂志,2018,23(11):2091-2096.
- [11]Ghobadi H,Aslani MR,Hosseini A,et al.The Correlation of Serum Brain Natriuretic Peptide and Interleukin -6 with Quality of Life Using the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test[J].Med Princ Pract,2018,26(6):509-515.
- [12]Kim SW,Rhee CK,Kim KU,et al.Factors associated with plasma IL -33 levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J].Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2017(12):395-402.
- [13]Mohan A,Sharma M,Uniyal A,et al.Variability in proteinase-antiproteinase balance, nutritional status,and quality of life in stable chronic obstructive pulmonary disease due to tobacco and nontobacco etiology[J].Lung India,2016,33(6):605-610.
- [14]王嘉,孙武装,王鹏羽,等.慢性阻塞性肺疾病患者血清蛋白酶与抗蛋白酶的表达及意义[J].山东医药,2012,52(21):54-56.
- [15]方庭正,欧敏.慢性阻塞性肺疾病的氧化/抗氧化失衡与抗氧化治疗[J].中国妇幼健康研究,2017,28(1):325-326.
- [16]李秀娟,杨晓鹏,李德富,等.全真一气汤及其多糖对 COPD 模型小鼠肺组织氧化应激的影响[J].时珍国医国药,2017,28(8):1823-1826.
- [17]蒋雪莲,钟萍,黄成亮,等.氧化应激反应标志物在慢性阻塞性肺疾病稳定期患者血清中的表达及意义[J].中国呼吸与危重监护杂志,2016,15(6):542-547.
- [18]Barreiro E,Jaitovich A.Muscle atrophy in chronic obstructive pulmonary disease:molecular basis and potential therapeutic targets[J].J Thorac Dis,2018,10(12):S1415-S1424.
- [19]Maltais F,Decramer M,Casaburi R,et al.An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update on Limb Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J].Am J Respir Crit Care Med,2014,189(9):e15-e62.
- [20]Gea J,Pascual S,Casadevall C,et al.Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings[J].J Thorac Dis,2015,7(10):E418-E438.
- [21]Wang L,Hao K,Yang T,et al.Role of the Lung Microbiome in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J].Chin Med J,2017,130(17):2107-2111.
- [22]Huang YJ,Sethi S,Murphy T,et al.Airway Microbiome Dynamics in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J].J Clin Microbiol,2014,52(8):2813-2823.

收稿日期:2019-1-22;修回日期:2019-3-7

编辑/肖婷婷