

慢性阻塞性肺疾病气道炎症与氧化应激的相互作用机制

贡觉曲达

西安思源学院, 陕西省西安市, 710038;

摘要: 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的病理进程涉及气道炎症与氧化应激的复杂交互作用, 论文系统解析气道炎症核心机制, 阐明中性粒细胞-巨噬细胞免疫应答及黏液高分泌的分子调控网络; 揭示氧化应激通过活性氧簇介导炎症信号级联放大、线粒体功能障碍及表观遗传失衡的病理机制。论文旨在阐明 COPD 病理进程中多维度交互作用的关键节点, 为靶向抗氧化-抗炎联合治疗及生物标志物开发提供理论依据。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 气道炎症; 氧化应激; 表观遗传调控; 线粒体功能障碍

DOI:10. 69979/3029-2808. 24. 12. 030

1 慢性阻塞性肺疾病概述

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是以吸入有毒物质后促发气道炎症反应继而引起气流受限的一类疾病, 促发 COPD 的有毒吸入物中以香烟烟雾为最常见。在非吸烟者中, α_1 -抗胰蛋白酶缺乏及各种职业性暴露较为少见。COPD 患者主要临床表现为逐年加重的咳嗽咳痰和呼吸困难症状; 常见体征为呼吸音减低、呼气相时间延长和哮鸣音^[1]。传统研究多聚焦单一病理机制, 但临床证据显示气道炎症与氧化应激存在显著协同效应: 炎症细胞释放活性氧加剧组织损伤, 氧化应激反向激活炎症信号通路, 形成自强化病理循环。香烟烟雾等环境暴露诱导气道上皮屏障破坏, 触发模式识别受体介导的先天免疫应答, 同时导致抗氧化防御系统崩溃。目前针对糖皮质激素抵抗型 COPD 缺乏有效治疗手段, 深入解析炎症-氧化交互作用的分子网络, 对开发多靶点干预策略具有迫切需求。本文整合细胞信号转导、表观遗传调控及代谢重编程等多维度机制, 系统揭示 COPD 病理恶性循环的分子基础。

2 气道炎症在 COPD 中的核心作用机制

2.1 COPD 气道炎症的病理特征与激活途径

慢性阻塞性肺疾病的气道炎症表现为气道壁增厚、黏液腺增生及肺实质破坏等结构性改变, 伴随大量炎症细胞浸润。中性粒细胞、巨噬细胞与 CD8⁺T 淋巴细胞在气道和肺泡腔中异常聚集, 释放颗粒酶与穿孔素, 直接损伤上皮屏障功能。环境暴露如香烟烟雾与颗粒污染物通过激活模式识别受体 TLR4 和 NLRP3 炎症小体, 触发先天免疫反应。香烟烟雾中的活性羰基化合物共价修饰宿主蛋白质, 诱导内质网应激并激活未折叠蛋白反应, 导致上皮细胞凋亡与炎症介质释放^[2]。趋化因子 CXCL1 与 CXCL8 募集循环中的中性粒细胞至肺组织, 其分泌的

弹性蛋白酶与基质金属蛋白酶-9 降解细胞外基质, 加速肺气肿形成。气道上皮细胞在氧化损伤下发生表型转化, 基底细胞增殖紊乱导致假复层纤毛上皮结构破坏, 黏液纤毛清除功能显著下降。

2.2 关键炎症因子的作用机制

肿瘤坏死因子- α 通过结合 TNFR1 受体激活 caspase-8 依赖性凋亡通路, 同时促进内皮细胞表达黏附分子 ICAM-1 和 VCAM-1, 增强白细胞跨内皮迁移能力。白介素-6 以反式信号传递方式结合可溶性 IL-6 受体, 激活 JAK2/STAT3 磷酸化级联反应, 诱导急性期蛋白 CRP 和血清淀粉样蛋白 A 的肝脏合成, 加重系统性炎症负荷。白介素-8 与 CXCR1/CXCR2 受体相互作用后, 上调 NADPH 氧化酶亚基 p47phox 的表达, 促进超氧阴离子生成并形成氧化还原信号的正反馈环路。转化生长因子- β 1 通过 Smad2/3 依赖性途径促进成纤维细胞向肌成纤维细胞分化, 导致气道壁胶原沉积与纤维化重构。脂氧素 A4 作为促消退介质, 竞争性抑制白三烯 B4 与 BLT1 受体结合, 但 COPD 患者肺泡巨噬细胞中 ALOX5 基因表达失调, 使炎症消退机制严重受损。

2.3 中性粒细胞与巨噬细胞的免疫应答机制

中性粒细胞通过 CXCR2 介导的趋化作用向炎症部位定向迁移, 其表面整合素 CD11b/CD18 与内皮细胞 P 选择素结合, 触发跨内皮渗出过程。活化中性粒细胞释放髓过氧化物酶催化次氯酸生成, 诱导蛋白质酪氨酸残基氯化修饰, 破坏肺泡上皮紧密连接蛋白 ZO-1 的稳定性。中性粒细胞胞外诱捕网由组蛋白 H3 瓜氨酸化驱动形成, 其 DNA 骨架携带弹性蛋白酶与组织蛋白酶 G, 在细胞外基质降解中发挥双重作用。肺泡巨噬细胞经 TLR4/MyD88 信号轴识别凋亡细胞释放的 HMGB1, 分化为促炎 M1 表型并分泌 IL-8 与 LTB4, 形成炎症微环境正反馈。巨噬

细胞清道夫受体 MARCO 介导氧化低密度脂蛋白内吞, 激活 NLRP3 炎症小体并促进 IL-1 β 前体切割成熟, 导致 caspase-1 依赖性焦亡。CD163+M2 型巨噬细胞通过血红素加氧酶-1 代谢血红蛋白, 生成具有抗炎作用的胆红素, 但 COPD 患者支气管灌洗液中 CCL18 水平升高, 抑制巨噬细胞表型转换效率。

2.4 气道炎症与黏液高分泌的病理关联

气道上皮杯状细胞化生由 Notch 信号通路抑制性配体 Delta-like1 表达下调引发, 导致转录因子 SPDEF 持续激活 MUC5AC 基因启动子。EGFR 经双调蛋白自分泌作用发生酪氨酸 1068 位点磷酸化, 下游 ERK1/2 激酶磷酸化 ELF3 转录因子, 协同 STAT6 增强黏液分泌相关基因转录活性。IL-13 激活气道上皮细胞 IL-4R α /STAT6 通路, 诱导精氨酸酶 1 表达并消耗胞内 L-精氨酸池, 促进粘液糖蛋白核心蛋白 O-糖基化修饰。TGF- α 通过 PI3K/Akt/mTORC1 信号轴上调 FOXA2 磷酸化水平, 抑制 Foxj1 基因表达, 导致纤毛发生障碍与黏液潴留。黏液高渗透压激活上皮细胞钙激活氯离子通道 TMEM16A, 引发氯离子外流并增加黏液水合度, 而 ENaC 钠通道功能失调进一步破坏黏液离子稳态。氧化应激诱导的 S-nitrosylation 修饰抑制囊泡相关膜蛋白 8 的胞吐功能, 导致黏液颗粒异常积聚于杯状细胞顶端。

3 氧化应激与炎症交互作用的分子机制

3.1 ROS/RNS 的来源与生物标志物特征

活性氧簇主要源于线粒体电子传递链复合物 I 与 I II 的电子泄漏, 其中超氧阴离子经 SOD2 催化转化为过氧化氢, 后者通过 Fenton 反应生成羟基自由基。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 NOX2 在吞噬细胞膜组装 gp91phox-p22phox 异源二聚体, 催化胞外氧分子单电子还原生成超氧阴离子。诱导型一氧化氮合酶在 NF- κ B 调控下持续合成一氧化氮, 其与超氧阴离子反应生成过氧亚硝基阴离子, 导致蛋白质酪氨酸硝基化修饰。外源性氧化剂如香烟烟雾中的苯并芘醌经细胞色素 P4501A1 代谢生成半醌自由基, 引发 DNA8-羟基脱氧鸟苷加合物形成。脂质过氧化链式反应中, 花生四烯酸经 15-脂氧合酶氧化生成 8-异前列腺素, 其尿液中浓度与 COPD 急性加重频率呈正相关。蛋白质羰基化由活性醛类如 4-羟基壬烯醛介导, 通过 Michael 加成反应攻击赖氨酸 ϵ -氨基形成席夫碱, 导致蛋白酶体降解功能受损。线粒体 DNA4977bp 缺失突变作为氧化损伤标志物, 在 COPD 患者外周血单个核细胞中检出率显著升高, 且与 FEV1 下降速率密切相关。核因子 E2 相关因子 2 的核转位受

阻导致谷胱甘肽合成限速酶 GCLC 启动子区域抗氧化反应元件激活失败, 加剧氧化还原失衡。

3.2 核因子 E2 相关因子 2-Keap1 信号通路的抗氧化调控失衡

核因子 E2 相关因子 2 在基础状态下与 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 结合形成复合物, 滞留于胞质并持续经历泛素-蛋白酶体降解过程。Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 通过 BTB 结构域衔接泛素连接酶 Cul3, 其间隔区结构域感知氧化应激信号时, 关键半胱氨酸残基的巯基被活性氧修饰, 引发构象重排并释放核因子 E2 相关因子 2。游离的核因子 E2 相关因子 2 转移至细胞核内, 与小型肌肉腱膜纤维肉瘤蛋白形成异源二聚体, 结合抗氧化反应元件启动谷胱甘肽合成酶、醌氧化还原酶等基因表达。慢性阻塞性肺病患者肺组织中, Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 的特定半胱氨酸残基发生过度谷胱甘肽化修饰, 增强其与核因子 E2 相关因子 2 的结合稳定性, 阻碍后者从复合物中解离。表观遗传调控异常导致核因子 E2 相关因子 2 基因启动子区 CpG 岛高甲基化, 微小核糖核酸分子通过靶向核因子 E2 相关因子 2 信使核糖核酸的 3' 非翻译区抑制其蛋白翻译。自噬接头蛋白 p62 竞争性结合 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 的 Keap1 相互作用区域, 促进核因子 E2 相关因子 2 稳定化, 但烟草暴露引发的自噬功能障碍导致 p62 异常蓄积, 无法有效激活抗氧化应答。细胞外信号调节激酶 5 介导的核因子 E2 相关因子 2 丝氨酸磷酸化修饰对其转录活性具有正向调控作用, 而慢性阻塞性肺疾病氧化微环境抑制该激酶的核转位, 形成多层次的抗氧化防御失效机制。

3.3 氧化应激介导的炎症信号级联放大效应

活性氧簇通过氧化修饰核因子 κ B 抑制蛋白 α 的关键半胱氨酸残基, 削弱其与核因子 κ B 二聚体的结合能力, 促进后者核转位并驱动肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-8 等促炎介质基因转录^[3]。线粒体来源的超氧阴离子激活凋亡信号调节激酶 1-c-Jun 氨基末端激酶/丝裂原活化蛋白激酶 p38 信号轴, 增强激活蛋白 1 转录复合体的脱氧核糖核酸结合活性, 上调基质金属蛋白酶 12 表达并加速肺泡壁降解。过氧亚硝基阴离子诱导蛋白质酪氨酸硝基化修饰, 使含 Src 同源 2 结构域的酪氨酸磷酸酶 1 催化结构域失活, 延长信号转导与转录激活因子 1 的酪氨酸磷酸化状态, 强化干扰素- γ 信号通路的炎症放大效应。脂质过氧化终产物 4-羟基壬烯醛共价修饰核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族 3 炎症小体的富亮氨酸重复结构域, 促进其与 NIMA 相关激酶 7 相互作用, 激活半胱天冬酶 1 并释放成熟白细胞介素-1 β 和白细胞

介素-18。氧化损伤的线粒体脱氧核糖核酸释放至胞质后,通过 Toll 样受体 9-髓样分化因子 88 通路激活干扰素调节因子 7,诱导 I 型干扰素产生并招募 CD8 阳性 T 淋巴细胞浸润。内质网氧化应激触发未折叠蛋白反应,激活肌醇需求酶 1 α -X 盒结合蛋白 1 通路并上调 C/EBP 同源蛋白表达,驱动气道上皮细胞程序性死亡并释放高迁移率族蛋白 B1 等损伤相关分子模式。细胞外超氧化物歧化酶 3 基因启动子区组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸去乙酰化导致其表达抑制,细胞外超氧阴离子清除能力下降,形成氧化应激与炎症相互促进的恶性循环。

3.4 线粒体功能障碍与炎症-氧化恶性循环

线粒体电子传递链复合物 I 与 III 的电子泄漏导致超氧阴离子过量生成,其经超氧化物歧化酶催化转化为过氧化氢后,在铁离子存在下通过芬顿反应生成羟基自由基,直接攻击线粒体脱氧核糖核酸的鸟嘌呤碱基,形成 8-羟基脱氧鸟苷加合物。线粒体通透性转换孔异常开放引发膜电位去极化,促发细胞色素 C 释放并激活半胱天冬酶 9 依赖性凋亡通路,同时诱导线粒体自噬标志物 PINK1-Parkin 通路功能失调,导致受损线粒体无法有效清除。线粒体分裂蛋白 Drp1 的丝氨酸 616 位点过度磷酸化增强其与线粒体外膜受体 Fis1 的结合能力,促使线粒体过度分裂并产生碎片化结构,降低三磷酸腺苷合成效率。损伤的线粒体脱氧核糖核酸逃逸至胞质后,激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族 3 炎症小体,促进半胱天冬酶 1 介导的白细胞介素-1 β 前体切割成熟,同时通过环鸟苷酸-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激蛋白通路诱导 I 型干扰素产生。慢性氧化应激抑制烟酰胺磷酸核糖转移酶活性,导致烟酰胺腺嘌呤二核苷酸水平下降,使去乙酰化酶 SIRT3 功能受损,线粒体超氧化物歧化酶 2 的赖氨酸 68 位点乙酰化程度升高,削弱其抗氧化酶活性。炎症因子肿瘤坏死因子- α 通过激活神经酰胺合成酶上调神经酰胺水平,抑制线粒体复合物 IV 功能并增加电子泄漏,形成氧化损伤与炎症信号相互放大的恶性循环。

3.5 表观遗传修饰在交互作用中的调控角色

DNA 甲基转移酶 3A 在核因子 κ B 调控下,对核因子 E2 相关因子 2 基因启动子区 CpG 岛进行过度甲基化修饰,抑制其与 RNA 聚合酶 II 的结合能力,导致抗氧化基因转录沉默。组蛋白去乙酰化酶 2 表达下调引起组蛋白 H3 第 9 位赖氨酸乙酰化水平升高,染色质松弛暴露出白细胞介素-8 基因启动子区,增强激活蛋白 1 转录复合体的

结合效率。香烟烟雾中的多环芳烃诱导组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸三甲基化修饰,招募含植物同源结构域的转录因子至黏液蛋白 MUC5AC 基因座,促进杯状细胞化生与黏液高分泌。微小核糖核酸-21 通过靶向磷酸酶与张力蛋白同源物基因的 3' 非翻译区,解除其对蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 信号通路的抑制作用,增强缺氧诱导因子 1 α 稳定性并驱动糖酵解代谢重编程。长链非编码核糖核酸 HOTAIR 作为支架分子,介导多梳抑制复合体 2 催化组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸三甲基化,沉默超氧化物歧化酶 3 基因并削弱细胞外抗氧化防御能力。N6-甲基腺苷修饰酶 METTL3 对核因子 κ B 信使核糖核酸的 5' 非翻译区进行甲基化修饰,增强其翻译效率并促进单核细胞趋化蛋白 1 分泌,加剧中性粒细胞肺内浸润。去泛素化酶 BRCC3 通过移除 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 的 K63 连接泛素链,稳定其与核因子 E2 相关因子 2 的结合状态,抑制抗氧化反应元件依赖性基因转录。组蛋白甲基转移酶 EZH2 催化组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸三甲基化,形成致密异染色质结构封闭谷胱甘肽过氧化物酶 1 基因位点,导致脂质过氧化物清除能力持续下降。

4 结束语

未来研究应结合单细胞测序技术解析患者异质性,建立基于 8-异前列腺素与线粒体 DNA 缺失突变的预后评估体系。探索 CRISPR/dCas9 表观基因组编辑技术对特定组蛋白修饰位点的精准调控,可能为逆转气道重塑提供新路径。

参考文献

- [1] 贾方容. 慢性阻塞性肺疾病频繁急性加重预测模型研究[D]. 贵州医科大学, 2023. DOI:10.27045/d.cnki.ggyyc.2023.000154.
- [2] 王春娟. 慢性阻塞性肺疾病合并心血管疾病的影响因素分析[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(06): 1125-1127.
- [3] 补阳还五汤治疗“气虚血瘀型”慢性阻塞性肺疾病缓解期合并肺动脉高压的临床研究[J]. 李佳蔚; 戴姣; 邓群峰; 黄志军; 龚桂姿; 雷明盛. 湖南师范大学学报(医学版), 2022(05)

作者简介: 贡觉曲达, 男(2002.12.25), 藏, 籍贯: 西藏自治区那曲市, 本科, 22 级康复治疗学专业。