·综 述·

# 巨噬细胞在慢性阻塞性肺疾病发病机制中的作用

王 英，谷 伟*
（南京市第一医院，南京医科大学附属南京医院呼吸科，南京 210006）

**摘要**：慢性阻塞性肺疾病（COPD）的发病机制目前尚未完全阐明，巨噬细胞是构成固有免疫系统细胞的异质群体，在呼吸道内大量存在，具有多种功能，可能参与 COPD 的发病过程。本文综述巨噬细胞在 COPD 发病机制中的作用研究进展。

**关键词**：慢性阻塞性肺疾病（COPD）；巨噬细胞；发病机制；极化；吞噬
**中图分类号**：R563；R364.7 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-9188（2018）01-0014-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.01.004



# Effect of macrophages in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease

WANG Ying, GU Wei*
（*Department of Respiratory, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing First Hospital, Nanjing 210006, China*）

**Abstract**: The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease（COPD） is not completely clarified at present. However, the macrophages constitute a heterogeneous group of innate immune system cells, which have many functions and exist in large amounts in respiratory tract. The recent studies have shown that the macrophages are involved in the pathogenesis of COPD. This review discusses the role of macrophages in the pathogenesis of COPD.

**Key words**: chronic obstructive pulmonary disease（COPD）; macrophage; pathogenesis; polarization; phagocytose

慢性阻塞性肺疾病（COPD）是一种可防可治的慢性呼吸道疾病，随着人口老龄化，其全球发病率呈增长趋势[1]。COPD 是目前全球第四位死亡原因，预测将成为致残的第五大原因，45 岁以上的人群中，约 10% 受到 COPD 的影响[2]。COPD 是一种以持续呼吸道症状和气流受限，且不完全可逆为特征的肺部疾病，气流受限呈进行性发展。COPD 与气道和肺实质的慢性炎症有关，这种炎症在急性加重时进一步增加[3]。从表面上看，COPD 似乎只是累及呼吸系统的慢性疾病，但是近年来随着对疾病认识的加深，业内越来越多倾向于将其定义为一种与多种其他慢性疾病相关的系统性疾病，包括肿瘤、骨骼肌营养不良、心血管疾病、全身代谢障碍性疾病及病理性体质量下降等。COPD 主要影响肺实质和外周气道，导致不可逆的、渐进的气流受限。很多危险因素可以导致 COPD，吸烟是最重要的 COPD 风险因素。在大多数病例中，香烟烟雾是激活固有免疫系统细胞的最初触发器。对 COPD 患者肺组织和气道分泌物的研究表明，固有免疫系统和适应性免疫系统的细胞数量增加和 /（或）活化发生了变化[4]。它以肺泡巨噬细胞、中性粒细胞、T 淋巴细胞［主要是细胞毒性 T 细胞（Tc）1，辅助性 T 细胞（Th）1 和 Th17 细胞］和来源于循环的固有淋巴细胞增加为特征。这些细胞和结构细胞，包括上皮细胞、内皮细胞和成纤维细胞，分泌多种促炎介质，如细胞因子，趋化因子、生长因子和脂质介质，共同促进肺泡和细支气管结构破坏，形成肺气肿[5]。

巨噬细胞在很多慢性疾病中都有重要作用，包括动脉粥样硬化、哮喘、炎症性肠病、类风湿疾病

**收稿日期**：2017-09-22；**修回日期**：2017-11-20
**作者简介**：王 英，硕士研究生，主治医师，研究方向：慢性气道疾病及肺癌。
**通信作者**：谷 伟，科主任，主任医师，主要从事慢性气道疾病及肺癌的研究。
**基金项目**：南京市医学科技发展项目（编号：YKK16129）。

和纤维化，其也有可能参与 COPD 的发病过程。本文简要综述巨噬细胞及其在 COPD 发病机制中的作用。

## 1　巨噬细胞

巨噬细胞最初是由 Metchnikoff 基于其吞噬特征被鉴定，是多细胞动物发展史上的古老细胞。在成年哺乳动物中，它们存在于各种组织中，具有极大的解剖和功能多样性。虽然已多次尝试将巨噬细胞分类，最成功的定义还是单核巨噬细胞系统（MPS），其中包括高度吞噬细胞（专业吞噬细胞）和骨髓祖细胞。在 MPS 中，成人组织巨噬细胞被定义为来源于骨髓循环单核细胞的单核吞噬细胞系的终末细胞[6]。然而，这种定义并不恰当，因为巨噬细胞在种系发生中有多个起源，而且每一个不同的种系都持续到成年[7]。

巨噬细胞是构成固有免疫系统细胞的异质群体，具有多种功能[8]。其可吞噬和杀死摄入的微生物，在宿主防御感染中必不可少。除此之外，它们产生许多促炎抗炎介质和效应分子，包括细胞因子、蛋白酶和蛋白酶抑制剂，以及活性氧中介物和活性氮中介物，由此，巨噬细胞在功能上不仅能促进炎症和组织损伤，也能通过释放一系列抗炎介质以及通过胞吞作用清除凋亡细胞来控制和消除炎症，修复损伤[9-10]。

可塑性是巨噬细胞的一个明显特征，其可分为两个亚群：经典活化巨噬细胞（M1）保护宿主抵御外源微生物，抗肿瘤，产生大量炎症因子如肿瘤坏死因子 α（TNF-α），白介素（IL）-6 和 IL-12。M1 巨噬细胞通常被干扰素 γ（IFN-γ）和脂多糖（LPS）激活。它们也以高表达主要组织相容性复合体Ⅱ（MHC Ⅱ）为特征[11-12]。选择性活化巨噬细胞（M2）与此不同，M2 呈现出抗炎特征，与碎片清除和组织修复有关[13]。M2 可产生大量 IL-10 和转化生长因子 β（TGF-β）。它们的特点是高表达甘露糖受体（CD206）和清道夫受体（CD163）[14]。

当感染或者创伤导致组织损伤时，炎性单核细胞从循环中募集并迁移到受影响的组织，分化为巨噬细胞[15]。招募的巨噬细胞在伤口愈合反应的早期阶段常常表现出促炎症表型 M1，分泌多种炎性介质，包括 TNF-α、IL-1 和一氧化氮，激活抗微生物防御机制，包括有助于杀死入侵生物体的氧化过程[8]。它们也产生 IL-12 和 IL-23，以指导抗微生物的 Th1 和 Th17 的分化和扩增，从而驱动炎症反应[16]。虽然，这些炎性巨噬细胞最初是有益的，因为它们有助于清除入侵的生物体，但是因为活性氧和活性氮的毒性以及 Th1 和 Th17 细胞的存在，它们同时也引起大量的附属组织损伤[17]。如果炎性巨噬细胞反应不能被快速控制，那么它将是致病的，正如多种慢性炎症性疾病及自身免疫性疾病中所见，其会促进疾病进展[18]。为了中和炎性巨噬细胞的组织破坏潜能，巨噬细胞发生凋亡或转化为抗炎或抑制表型 M2 来抑制促炎反应促进损伤修复[8]。

## 2　肺组织中的巨噬细胞

肺组织中主要有三种巨噬细胞，分别为支气管巨噬细胞（BM）、间质巨噬细胞（IM）和肺泡巨噬细胞（AM）。BM 从诱导痰中分离出来[19]，IM 位于间质，其与间质淋巴细胞相互作用，有助于增强特异性免疫应答[20-21]。一般认为 IM 是抗原递呈巨噬细胞[22]。但是当 AM 遇到体外过敏原时，在人类和豚鼠中，其也能帮助扩大过敏原特异性 T 细胞反应[23-25]。AM 来源于循环血单核细胞，在炎症或非炎症状态下进入组织中，主管一种非特异性固有防御机制。巨噬细胞来源的单核细胞驱化蛋白 1 在将单核细胞募集到炎症组织的过程中起到重要的作用[26-27]。AM 也来源于 IM，它作为血液单核细胞和肺泡巨噬细胞之间的必需中介物而存在[28-29]。在人类以及猴、猫、犬等动物中，存在一种血管内巨噬细胞，它位于毛细血管内面，然而这类细胞在啮齿类动物中并未发现。AM 存在于肺泡腔，其在稳定状态下形成 90% ～ 95% 的细胞含量。考虑到在小鼠肺中有数百万个肺泡，但仅有一两百万个巨噬细胞，故不是每个肺泡都含有一个 AM，在大约每 3 个肺泡中仅能检测到一个 AM，但 AM 可以通过肺泡的 Kohn 连接孔在肺泡间移动[30]。AM 在肺部巨噬细胞中所占比例超过 90%[31]。AM 因其吞噬能力而被认为是天然宿主防御吸入性刺激物的主要效应细胞[32]。因此，

局部巨噬细胞保持一个相对稳定的状态至关重要。

## 3 巨噬细胞在慢性阻塞性肺疾病中的作用

巨噬细胞在 COPD 的病理生理过程中具有关键作用。COPD 患者的气道、肺实质、肺泡灌洗液及痰液中的巨噬细胞的数量显著增高[33-34]。气道中巨噬细胞数量和 COPD 严重程度呈正相关[35]。巨噬细胞被香烟烟雾和其他刺激物激活释放炎症介质，分泌弹性组织解离酶（蛋白酶），包括基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9、MMP-12，组织蛋白酶 K、L 和 S 来抵御刺激物和感染，同时引起肺组织的损伤[36]。此外，巨噬细胞的病理作用已得到证实，肺巨噬细胞的耗竭在 COPD 试验模型对肺气肿的进展中表现为保护性作用[37]。与正常人群相比，肺气肿患者的支气管肺泡灌洗液中的巨噬细胞表现出 MMP-1（胶原酶）和 MMP-9（白明胶酶 B）的信使 RNA 增加，这与胶原酶的增多、弹性解离能力的增加相关[38]。

巨噬细胞以极化方式响应环境信号。Bazzan 等[39] 的研究表明，在健康成人肺组织中，大多数 AM 既不表达诱导型一氧化氮合酶（M1 表面标志），也不表达 CD206（M2 表面标志）。但随着 COPD 疾病严重程度的增加，M1 和 M2 的比例逐渐增加，同时表达 M1、M2 表面标记物的巨噬细胞也逐渐增加。也有研究表明，抽烟者的 AM 显示为非炎症型或 M1 型抑制型[40-41]。COPD 患者促炎介质产生增加，但是 *M1* 基因却逐渐下调，似乎存在矛盾。又有文献报道，COPD 患者巨噬细胞主要向 M2 极化。COPD 患者 *AM* 基因表达研究表明，与 M1 极化相关基因的表达在吸烟者中减少，并且在这些细胞中可能存在不寻常的 M2 极化程序[40]。Lu 等[42] 研究发现，肺气肿小鼠模型 CD68+、CD86+ 及 CD206+ 气道巨噬细胞表达数量增加，这种巨噬细胞没有遵循经典的 M1/M2 分型。对 COPD 病例巨噬细胞极化的研究所获得的结果表明，现有的 M1/M2 分型可能过于简单化[43-44]。上述结果不一致的原因也可能与研究选取的研究对象不同、实验条件及所选标记物等的不同有关。总之，尚未达成共识，有待进一步研究。

作为气道中含量最丰富的白细胞，巨噬细胞曾被认为是通过吞噬细菌和清除凋亡细胞而维持肺内的无菌性[45]。然而有研究表明，气道随着疾病的变化被肺部微生物占据。这意味着巨噬细胞不能把肺组织中各种细菌全部清除，在慢性肺部疾病中，这种吞噬过程失调，导致特定的细菌群的存在，这可能有助于疾病的病理生理机制的产生和维持[46]。慢性肺疾病中凋亡细胞数量的增加则会进一步加剧这一情况。巨噬细胞无法完全清除这些细胞，导致二次坏死，促进炎症，并导致疾病的病理生理过程[47]。鉴于 COPD 中巨噬细胞吞噬微生物这一重要功能提示，巨噬细胞的另一重要功能即为清除凋亡细胞，是防止过度炎症反应的必要条件。这种胞吞过程在清除中性粒细胞中具有重要作用[48]。在炎症过程中，中性粒细胞会大量浸润组织，这些细胞寿命不长，多半会凋亡。然而，除非除去这些细胞，不然它们可能发生二次坏死，从而释放出许多可能引起组织损伤的有毒化合物。鉴于中性粒细胞在包括 COPD 在内的多种慢性肺部疾病中的作用，这种清除中性粒细胞的机制在预防疾病进展中非常重要。巨噬细胞的活化状态是吸收这些凋亡细胞能力的重要决定因素，M2 胞吞能力比 M1 强[49]。许多研究已经表明了 COPD 患者巨噬细胞吞噬凋亡细胞的能力。与香烟烟雾暴露修饰的细胞外基质蛋白相互作用的巨噬细胞黏附力增加，吞噬凋亡中性粒细胞的能力降低[50]。这也在一定程度上促进了 COPD 的发生发展。

## 4 小结

巨噬细胞是单核巨噬细胞系统的一种终末期状态的免疫细胞，由单核细胞分化而来。巨噬细胞通过吞噬作用、抗原递呈作用、细胞因子的分泌作用等广泛参与到非特异性免疫的过程中，涉及炎症调节、肿瘤发生发展、组织修复重塑、全身代谢调节、细胞凋亡以及血管再生等诸多病理生理过程。COPD 病例气道中的巨噬细胞发生了明显的变化，数量显著增加，分泌细胞因子发生变化，向不同亚型极化，吞噬能力明显下降，这些变化共同参与了 COPD 的发生发展。对于巨噬细胞在 COPD 中的变化机制进行进一步研究，或能为 COPD 的防治提供新的靶点和方向。

## 参考文献：

[1] Barnes PJ, Burney PGJ, Silverman EK, *et al*. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. Nat Rev Dis Primers, 2015, doi: 10.1038/nrdp.2015.76.

[2] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, *et al*. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010[J]. Lancet, 2012, 380(9859): 2095-2128.

[3] Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Clin Chest Med, 2014, 35(1): 71-86.

[4] Shaykhiev R, Crystal RG. Innate immunity and chronic obstructive pulmonary disease: a mini-review[J]. Gerontology, 2013, 59(6): 481-489.

[5] Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(1): 16-27.

[6] Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease[J]. Nature, 2013, 496(7446): 445-455.

[7] Gautier EL, Shay T, Miller J, *et al*. Gene-expression profiles and transcriptional regulatory pathways that underlie the identity and diversity of mouse tissue macrophages[J]. Nat Immunol, 2012, 13(11): 1118-1128.

[8] Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets[J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11(11): 723-737.

[9] Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, *et al*. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling[J]. J Pathol, 2013, 229(2): 176-185.

[10] Bratton DL, Henson PM. Neutrophil clearance: when the party is over, clean-up begins[J]. Trends Immunol, 2011, 32(8): 350-357.

[11] Huang WC, Chan ML, Chen MJ, *et al*. Modulation of macrophage polarization and lung cancer cell stemness by MUC1 and development of a related small-molecule inhibitor pterostilbene[J]. Oncotarget, 2016, 7(26): 39363-39375.

[12] Ren F, Fan M, Mei J, *et al*. Interferon-γ and celecoxib inhibit lung-tumor growth through modulating M2/M1 macrophage ratio in the tumor microenvironment[J]. Drug Des Devel Ther, 2014, 8: 1527-1538.

[13] Huang CB, Alimova Y, Ebersole JL. Macrophage polarization in response to oral commensals and pathogens[J]. Pathog Dis, 2016, 74(3). doi: 10.1093/femspd/ftw011.

[14] Smith TD, Tse MJ, Read EL, *et al*. Regulation of macrophage polarization and plasticity by complex activation signals[J]. Integr Biol (Camb), 2016, 8(9): 946-955.

[15] Geissmann F, Manz MG, Jung S, *et al*. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells[J]. Science, 2010, 327(5966): 656-661.

[16] Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: *in vivo* veritas[J]. J Clin Invest, 2012, 122(3): 787-795.

[17] Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation[J]. Cell, 2010, 140(6): 871-882.

[18] Sindrilaru A, Peters T, Wieschalka S, *et al*. An unrestrained proinflammatory M1 macrophage population induced by iron impairs wound healing in humans and mice[J]. J Clin Invest, 2011, 121(3): 985-997.

[19] Moniuszko M, Bodzenta-Lukaszyk A, Kowal K, *et al*. Bronchial macrophages in asthmatics reveal decreased CD16 expression and substantial levels of receptors for IL-10, but not IL-4 and IL-7[J]. Folia Histochem Cytobiol, 2007, 45(3): 181-189.

[20] Prokhorova S, Lavnikova N, Laskin DL. Functional characterization of interstitial macrophages and subpopulations of alveolar macrophages from rat lung[J]. J Leukoc Biol, 1994, 55(2): 141-146.

[21] Fathi M, Johansson A, Lundborg M, *et al*. Functional and morphological differences between human alveolar and interstitial macrophages[J]. Exp Mol Pathol, 2001, 70(2): 77-82.

[22] Gong JL, McCarthy KM, Rogers RA, *et al*. Interstitial lung macrophages interact with dendritic cells to present antigenic peptides derived from particulate antigens to T cells[J]. Immunology, 1994, 81(3): 343-351.

[23] Venet A, Hance AJ, Saltini C, *et al*. Enhanced alveolar macrophage-mediated antigen-induced T-lymphocyte proliferation in sarcoidosis[J]. J Clin Invest, 1985, 75(1): 293-301.

[24] Lyons CR, Lipscomb MF. Alveolar macrophages in pulmonary immune responses. I. Role in the initiation of primary immune responses and in the selective recruitment of T lymphocytes to the lung[J]. J Immunol, 1983, 130(3): 1113-1119.

[25] Toews GB, Vial WC, Dunn MM, *et al*. The accessory cell function of human alveolar macrophages in specific T cell proliferation[J]. J Immunol, 1984, 132(1): 181-186.

[26] Brieland JK, Jones ML, Clarke SJ, *et al*. Effect of acute infl ammatory lung injury on the expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in rat pulmonary alveolar macrophages[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1992, 7(2):

134-139.

[27] Jiang Y, Beller DI, Frendl G, *et al*. Monocyte chemoattractant protein-1 regulates adhesion molecule expression and cytokine production in human monocytes[J]. J Immunol, 1992, 148(8): 2423-2428.

[28] Moreira AP, Hogaboam CM. Macrophages in allergic asthma: fine-tuning their pro- and anti-inflammatory actions for disease resolution[J]. J Interferon Cytokine Res, 2011, 31(6): 485-491.

[29] Landsman L, Jung S. Lung macrophages serve as obligatory intermediate between blood monocytes and alveolar macrophages[J]. J Immunol, 2007, 179(6): 3488-3494.

[30] Peão MN, Aguas AP, de Sa CM, *et al*. Morphological evidence for migration of particle-laden macrophages through the interalveolar pores of Kohn in the murine lung[J]. Acta Anat (Basel), 1993, 147(4): 227-232.

[31] van oud Alblas AB, van Furth R. Origin, kinetics, and characteristics of pulmonary macrophages in the normal steady state[J]. J Exp Med, 1979, 149(6): 1504-1518.

[32] Franke-Ullmann G, Pfortner C, Walter P, *et al*. Characterization of murine lung interstitial macrophages in comparison with alveolar macrophages *in vitro*[J]. J Immunol, 1996, 157(7): 3097-3104.

[33] Pesci A, Balbi B, Majori M, *et al*. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Eur Respir J, 1998, 12(2): 380-386.

[34] Keatings VM, Collins PD, Scott DM, *et al*. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 153(2): 530-534.

[35] Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, *et al*. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 158(4): 1277-1285.

[36] Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms[J]. Eur Respir J, 2003, 22(4): 672-688.

[37] Beckett EL, Stevens RL, Jarnicki AG, *et al*. A new short-term mouse model of chronic obstructive pulmonary disease identifies a role for mast cell tryptase in pathogenesis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 131(3): 752-762.

[38] Finlay GA, O'Driscoll LR, Russell KJ, *et al*. Matrix metalloproteinase expression and production by alveolar macrophages in emphysema[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 156(1): 240-247.

[39] Bazzan E, Turato G, Tinè M, *et al*. Dual polarization of human alveolar macrophages progressively increases with smoking and COPD severity[J]. Respir Res, 2017, 18(1): 40-40.

[40] Shaykhiev R, Krause A, Salit J, *et al*. Smoking-dependent reprogramming of alveolar macrophage polarization: implication for pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Immunol, 2009, 183(4): 2867-2883.

[41] Chen H, Cowan MJ, Hasday JD, *et al*. Tobacco smoking inhibits expression of proinflammatory cytokines and activation of IL-1R-associated kinase, p38, and NF-kappaB in alveolar macrophages stimulated with TLR2 and TLR4 agonists[J]. J Immunol 2007, 179(9): 6097-6106.

[42] Lu J, Xie L, Liu C, *et al*. PTEN/PI3k/AKT regulates macrophage polarization in emphysematous mice[J]. Scand J Immunol, 2017, 85(6): 395-405.

[43] Vlahos R, Bozinovski S. Role of alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Front Immunol, 2014, 5: 435-435.

[44] Boorsma CE, Draijer C, Melgert BN. Macrophage heterogeneity in respiratory diseases[J]. Mediators Inflamm, 2013, doi: 10.1155/2013/769214.

[45] Kopf M, Schneider C, Nobs SP. The development and function of lung-resident macrophages and dendritic cells[J]. Nat Immunol, 2015, 16(1): 36-44.

[46] Han MK, Huang YJ, LiPuma JJ, *et al*. Significance of the microbiome in obstructive lung disease[J]. Thorax, 2012, 67(5): 456-463.

[47] Henson PM, Tuder RM. Apoptosis in the lung: induction, clearance and detection[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, 294(4): L601-L611.

[48] Bratton DL, Henson PM. Neutrophil clearance: when the party is over, clean-up begins[J]. Trends Immunol, 2011, 32(8): 350-357.

[49] Hiemstra PS. Altered macrophage function in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Ann Am Thorac Soc, 2013, 10(Suppl): S180-S185.

[50] Kirkham PA, Spooner G, Rahman I, *et al*. Macrophage phagocytosis of apoptotic neutrophils is compromised by matrix proteins modified by cigarette smoke and lipid peroxidation products[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 318(1): 32-37.

（责任编辑：王 佳）