·综 述·

基于代谢-免疫联动探讨慢性阻塞性肺疾病机制的研究进展

王佳慧，顾丰华*
（中国医药工业研究总院，上海医药工业研究院有限公司，先导物成药性研究全国重点实验室，上海 201203）

摘要：慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）作为全球高发的慢性气道炎症性疾病，当前临床治疗手段对其进展控制仍有限。近年来，代谢 - 免疫联动机制已成为解析 COPD 发病机制的重要突破口。该文综述 COPD 中脂质代谢重编程、免疫细胞代谢依赖性及关键信号通路异常的研究进展，重点聚焦腺苷酸活化蛋白激酶、沉默调节蛋白 1 及过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 等代谢通路与免疫调节的交叉机制，并评估相关靶向干预策略及药物研究现状，以期为未来该领域机制研究及临床转化提供理论参考，从而拓展 COPD 精准治疗的思路及前景。

关键词：慢性阻塞性肺疾病；免疫调控；代谢组学；免疫代谢；靶向治疗
中图分类号：R563.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2026)03-0332-009
引用：王佳慧, 顾丰华. 基于代谢-免疫联动探讨慢性阻塞性肺疾病机制的研究进展[J]. 世界临床药物, 2026, 47(3): 332-340.
DOI：10.13683/j.wph.2026.03.017

Research progress on the mechanism of chronic obstructive pulmonary disease based on the metabolic immune linkage

WANG Jiahui, GU Fenghua*
(*National Key Laboratory of Lead Druggability Research, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China*)

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a globally prevalent chronic inflammatory airway disease, for which current clinical interventions remain limited in effectively halting its progression. In recent years, the metabolic-immune linkage has emerged as a critical breakthrough in elucidating COPD pathogenesis. This article reviewed research progress on lipid metabolic reprogramming, immune cell metabolic dependencies, and aberrant signaling pathways in COPD, with amphasis on the interplay between metabolic pathways-such as adenosine monophosphate-activated protein kinase, sirtuin 1, and peroxisome proliferator-activated receptor γ-with immune regulation, and assessed the current targeted therapeutic strategies and drug development, aiming to provide theoretical insights for future mechanistic studies and clinical translation, thereby broadening the landscape for precision therapy in COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; immune regulation; metabolomics; immunometabolism; targeted therapy

慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）是一类给公共卫生领域带来显著负担的慢性呼吸系统疾病，以气流受限为核心特征，常伴不可逆的肺功能减退及进行性呼吸困难[1]。我国 COPD 流行趋势颇为严峻，患病人数已突破 1 亿，40 岁以上人群患病率高达 13.7%[2]。据《全球疾病负担研究 2020》[3] 数据显示，COPD 已跻身全球第 3 大致死原因，且发病率、致残率及

收稿日期：2025-09-01
作者简介：王佳慧，硕士研究生，研究方向：呼吸系统疾病药物评价研究。
通信作者：顾丰华，硕士生导师，副教授，研究方向：呼吸系统疾病药物评价研究。

所致的经济负担均呈持续攀升态势。

当前 COPD 尚无法根治，缺乏针对疾病核心机制的干预措施，导致长期疗效有限且无法遏制肺功能的进行性衰退[4-5]。与此同时，针对 COPD 急性加重的预防和控制亦缺乏有效的早期监测指标及基于机制的干预方案，易造成病情进一步恶化，进而诱发频繁急性加重及多系统并发症（如心血管疾病及骨骼肌萎缩等）[6]。

近年来，聚焦于揭示代谢通路与免疫调控内在联系的“代谢 - 免疫”领域逐渐兴起，为 COPD 这类慢性炎症性疾病开辟了全新的研究视角[7]。研究[8-10]显示，COPD 患者免疫细胞的代谢紊乱与炎症反应之间存在密切关联，提示通过调节代谢过程影响免疫应答的策略，有望成为治疗 COPD 的新方向。

本文聚焦 COPD 中代谢 - 免疫联动机制的研究现状及基于相关通路的潜在疗法，重点探讨 COPD 中免疫失衡状态［包含巨噬细胞极化异常、调节性 T 细胞（regulatory T cells，Treg）/ 辅助性 T 细胞（T helper cell，Th）17 比例失衡、腺苷酸活化蛋白激酶（adenosine monophosphate-activated protein kinase，AMPK）/ 过氧化物酶体增殖物激活受体（peroxisome proliferator-activated receptor，PPAR）γ 等通路异常］及其与代谢异常（包含脂质代谢紊乱、糖代谢失调、氧化应激反应增强及胆固醇代谢通路异常等）的耦合作用机制；同时系统总结近年靶向干预 COPD 研究的新进展，并对未来方向作展望，以期为 COPD 机制探究及创新治疗策略开发提供理论支撑。

1 COPD 中的代谢异常机制

近年来，代谢异常被视为 COPD 病理生理过程中的“共性基础”，尤其是脂质代谢、葡萄糖代谢以及氧化还原稳态方面，已成为阐释 COPD 发病机制、评估疾病进展以及靶向治疗的关键切入点。

1.1 脂质代谢失调

脂质代谢在维持肺泡稳态及免疫调节中发挥重要作用，脂质代谢异常主要体现在 3 个维度，即甘油磷脂代谢紊乱、胆固醇外排功能障碍及脂肪酸氧化失衡[11]。这些代谢紊乱贯穿 COPD 整个发病过程，既会破坏肺泡结构完整性、干扰免疫细胞正常功能，还可能为“炎症 - 代谢”恶性循环提供物质基础。

甘油磷脂是肺表面活性物质的关键组成成分，其种类及比例对维持肺泡结构稳定及表面张力至关重要。研究[12]表明，COPD 患者肺组织及血清中磷脂酰胆碱、磷脂酰肌醇等甘油磷脂水平显著下降，提示全身脂质储备及代谢能力降低。此外，磷脂降解产物（如溶血磷脂酸）在 COPD 患者肺部微环境中局部富集，可通过促进炎症因子释放及气道重塑加剧病理进程。

而胆固醇代谢异常则表现为肺泡巨噬细胞三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）结合盒转运蛋白（ATP-binding cassette transporter，ABC）A1/G1 表达下调，导致胆固醇外排受阻及细胞内胆固醇积聚[13]。这一过程不仅会干扰表面活性物质生成，还可能形成胆固醇结晶，激活 NOD 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3 炎症小体，进而促进局部炎症反应[14]。

在脂肪酸氧化通路层面，COPD 患者同样存在显著代谢紊乱。研究[15]表明，烟草烟雾中的有害成分可通过上调肉毒碱棕榈酰转移酶（carnitine palmitoyltransferase，CPT）1，促进长链脂肪酸进入线粒体进行 β- 氧化，短期内可增强 ATP 的供应，但长期暴露会导致线粒体 CPT1 和中链酰基辅酶 A 脱氢酶表达降低，脂滴积聚引发脂毒性，进而加剧组织损伤。另有研究[12]显示，COPD 患者痰液中硝基脂肪酸等抗炎脂质水平降低，而前列腺素 E_2 及白三烯 B_4 等促炎脂质水平升高，提示脂代谢失衡与炎症反应存在密切关联。这种脂质利用障碍不仅会阻碍细胞能量供给，还可能诱发应激反应及细胞凋亡。

1.2 糖酵解与有氧呼吸失衡

葡萄糖代谢在肺部结构细胞及免疫细胞的能量

供给中占核心地位。在正常生理状态下，肺上皮细胞及免疫细胞主要依赖葡萄糖通过有氧呼吸途径生成 ATP。然而，在 COPD 患者中，线粒体功能障碍、缺氧微环境及慢性炎症状态共同驱动细胞糖酵解代谢重编程，即使在有氧条件下，细胞仍呈现糖酵解活性显著增强的“Warburg 效应”样表型 [16]。

GRZELA 等 [17] 在 COPD 气道平滑肌细胞研究中进一步证实，糖酵解活性增强不仅是维持细胞过度增殖的关键能量基础，还可通过激活核因子（nuclear factor，NF）-κB 及转化生长因子 -β 等促炎及促重塑信号通路，加剧气道壁增厚及胶原沉积等气道重塑进程 。值得注意的是，COPD 炎症微环境中存在异质性糖代谢重编程特征。一方面，部分细胞（如外周免疫细胞）因线粒体功能受损，其糖酵解能力下降，导致免疫应答效率降低；而另一方面，肺内炎症细胞和重塑相关细胞（如气道平滑肌细胞、成纤维细胞）为满足其增殖及分泌等功能需要，呈现糖酵解能力增强的情况。这种差异化的细胞代谢表型与 COPD 病程中炎症 - 修复失衡这一核心病理特征密切相关，共同推动疾病进展。

1.3 氧化应激与线粒体功能障碍

氧化应激是 COPD 发病机制中的核心要素之一。烟草烟雾、空气颗粒物及病原体感染等致病因素可诱导活性氧（reactive oxygen species，ROS）大量生成，当 ROS 产生速率超出细胞内抗氧化系统（如谷胱甘肽、超氧化物歧化酶）的清除能力时，会引发 DNA 链断裂、脂质过氧化及蛋白质变性等生物大分子的损伤，最终导致细胞衰老、凋亡及肺组织结构破坏 [18]。

研究 [19-20] 表明，COPD 患者肺组织中核因子红细胞 2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）通路功能缺陷，其下游调控的血红素氧合酶（heme oxygenase，HO）-1 及谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化因子表达水平下调，导致肺泡上皮及巨噬细胞对氧化损伤的敏感性显著升高，进一步加重肺组织氧化应激损伤。更重要的是，持续氧化应激可直接诱发线粒体功能障碍。一方面，ROS 攻击线粒体 DNA 导致突变累积；另一方面，ROS 介导线粒体膜电位下降、呼吸链复合物活性降低，显著削弱线粒体有氧呼吸产能效率 [21]。研究人员在其文章中强调，氧化应激不仅可以通过直接损伤细胞结构加剧 COPD 病理进程，还可通过破坏线粒体完整性及功能，诱发细胞能量代谢危机、细胞焦亡及免疫应答紊乱，在 COPD 慢性进展及急性加重过程中均发挥关键调控作用 [22-23]。

需特别强调的是，COPD 肺内慢性氧化应激可通过代谢途径形成“氧化应激 - 线粒体功能障碍 - 抗氧化能力下降”的恶性循环。一方面，线粒体功能障碍导致能量供给不足，削弱细胞修复能力；另一方面，氧化应激抑制 Nrf2 通路功能，进一步降低细胞抗氧化能力，最终加剧炎症反应及细胞衰老，形成疾病进展的“代谢驱动环”。

1.4 代谢酶 / 信号轴异常

代谢调控信号轴功能异常是 COPD 代谢 - 免疫紊乱的重要分子基础。其中 AMPK、沉默信息调节因子（silence information regulator，SIRT）1 及 PPARγ 构成的信号网络，在调控肺组织能量代谢、氧化应激应答及免疫稳态中发挥核心作用。

AMPK 作为细胞能量状态的核心感应器，其活性受细胞内 ATP/ 单磷酸腺苷比值动态调控，可通过调节脂肪酸氧化及糖酵解等代谢途径维持能量稳态。在 COPD 患者气道上皮及巨噬细胞中，AMPK 活性显著降低，直接导致细胞脂肪酸氧化能力减弱，并伴随炎症水平升高 [24]。研究 [25] 表明，AMPK 激动剂［如二甲双胍（metformin）］可通过激活 AMPK 信号，抑制 NF-κB 通路介导的炎症级联反应，显著减轻 COPD 模型动物的肺部炎症损伤及肺功能减退。

SIRT1 作为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性去乙酰化酶，其功能涵盖调控氧化应激、细胞凋亡及诱导自噬等多个代谢 - 免疫交叉过程，对维持细胞稳

态至关重要[26]。在 COPD 患者肺组织中，SIRT1 表达显著下调，且其下调程度与细胞早衰标志物表达、上皮 - 间质转化程度及气道重塑病理严重程度呈正相关。JIN 等[27] 在 CD81 敲除小鼠模型中证实，肺组织中 SIRT1 表达减少会诱导肺气肿样病理改变，提示 SIRT1 不仅参与维持代谢稳态，还在肺组织损伤修复中发挥双重保护作用。

PPARγ 是调控脂质代谢的关键核受体，可通过调控脂质转运蛋白、脂肪酸氧化酶及基因表达，影响巨噬细胞极化表型，激活 PPARγ 可促进巨噬细胞向抗炎 M2 型极化，增强其吞噬清除功能[28]。在 COPD 患者中，肺组织巨噬细胞 PPARγ 表达显著降低，这被认为是巨噬细胞持续向促炎 M1 型极化、对病原体及凋亡细胞清除功能缺陷的关键因素之一，也是 COPD 慢性炎症迁延不愈的重要原因[29]。红霉素（erythromycin）等药物已被证实可通过上调 PPARγ 表达改善巨噬细胞功能，发挥抗炎效应[30]。

综上，AMPK-SIRT1-PPARγ 信号轴通过协同调控能量代谢、氧化应激及免疫稳态，构成 COPD 病理机制中的核心调控网络。靶向该信号轴以恢复代谢平衡，不仅能缓解 COPD 的慢性炎症反应，还可能促进肺组织修复、诱导免疫耐受，有望成为当前 COPD 治疗药物研发的核心方向。

2 COPD 的免疫调控及代谢 - 免疫联动机制

在 COPD 的慢性炎症进程中，肺部免疫细胞的持续激活与细胞代谢模式的重编程密切相关。近年来，代谢 - 免疫联动理论已成为解析 COPD 发病机制的核心切入点，为理解疾病中“代谢异常驱动免疫紊乱、免疫激活反向重塑代谢表型”的双向调控关系提供关键框架[31]。尤其是在巨噬细胞及 T 淋巴细胞等关键免疫细胞类型中，代谢状态不仅决定其极化方向或功能表型，更直接调控其对外源性刺激（如病原体、氧化应激物）的响应强度及组织损伤，构成 COPD 慢性炎症迁延的重要分子机制[32]。

2.1 巨噬细胞极化与代谢表型切换

肺巨噬细胞作为 COPD 炎症调控及组织修复过程中的核心效应细胞，其功能状态对肺部炎症负荷程度及肺组织损伤后的修复效率具有决定性影响。根据活化表型及功能特征的差异，肺巨噬细胞可分化为促炎型 M1 亚型及抗炎 / 修复型 M2 亚型，二者代谢特征迥异。M1 型巨噬细胞的活化及功能执行高度依赖糖酵解途径及缺氧诱导因子（hypoxia-inducible factor，HIF）-1α 信号活化，可迅速生成能量并释放 ROS、一氧化氮及促炎性细胞因子；M2 型巨噬细胞则主要依赖脂肪酸氧化及线粒体氧化磷酸化，通过高效的有氧代谢维持长期免疫调节功能（如抑制过度炎症）及组织修复作用（如促进吞噬清除、胶原重塑），进而维持组织长期稳态[33]。

然而，在 COPD 病理微环境中，氧化应激与 Toll 样受体持续性刺激驱使肺泡巨噬细胞偏向 M1 表型偏移，这一过程直接损伤巨噬细胞线粒体功能，生成的过量 ROS 不仅直接诱导促炎性细胞因子的释放，加剧炎症反应，还通过削弱其吞噬功能加剧组织损伤[34]。此外，RYAN 等[35] 研究发现，COPD 患者肺巨噬细胞中 Nrf2 通路被抑制，导致细胞抗氧化能力下降，同时还会间接引发三羧酸循环障碍及 ATP 生成减少，最终表现为巨噬细胞“吞噬功能缺陷、促炎因子持续性释放”的功能异常表型。因此，调控巨噬细胞代谢状态，恢复其 M1/M2 极化平衡，有望作为 COPD 疾病干预的潜在新策略。

2.2 Treg/Th17 失衡与依赖性代谢

除固有免疫外，适应性免疫紊乱在 COPD 慢性炎症及免疫失衡中也起重要作用。COPD 患者常呈现 Treg 功能缺陷与 Th17 异常增殖的失衡状态，患者常表现为 Treg 细胞数量减少及功能缺陷，同时伴随 Th17 细胞异常增殖及白介素（interleukin，IL）-17 等促炎性细胞因子过量分泌[36]。Treg 及 Th17 细胞的分化及功能维持具有高度的代谢依赖性，且二者的代谢偏好存在显著差异。Treg 通过维持免疫耐

受及抑制过度炎症发挥作用，其功能稳态高度依赖脂肪酸氧化和线粒体代谢；相比之下，Th17 作为促炎性淋巴细胞，更依赖葡萄糖代谢和乳酸发酵以满足快速增殖及 IL-17 分泌的能量需求，这种代谢偏好使 Treg/Th17 分化比例对代谢微环境的变化高度敏感，为代谢异常驱动免疫失衡提供了关键的分子基础[37]。

LOURENCO 等[38] 的研究进一步揭示了 COPD 中 Treg/Th17 失衡的具体免疫代谢机制。患者体内瘦素过度分泌，可与 Treg 细胞内瘦素受体结合，诱导其及 Treg 关键转录因子叉头框蛋白（forkhead box，Fox）P3 剪接体表达下调，最终导致外周血及肺组织中功能性 Treg 数量减少、功能受损；而 Treg 功能缺陷又会解除对 Th17 细胞分化的抑制作用，进而促使 Th17 介导的炎症反应进一步加剧。值得关注的是，代谢干预手段已展现调节 Treg/Th17 平衡的潜力，例如热量限制或胰岛素增敏剂（如二甲双胍）可通过降低循环瘦素水平，改善 COPD 模型小鼠的 Treg 功能，进而抑制 Th17 细胞过度活化[39]。

综上，COPD 中的 T 淋巴细胞免疫失衡与代谢异常存在深度耦合关系，慢性炎症诱导的高瘦素血症及脂质氧化障碍等代谢紊乱，一方面削弱 Treg 介导的免疫抑制功能，破坏肺部免疫耐受；另一方面通过增强 Th17 细胞的糖酵解代谢能力，放大免疫攻击效应，最终二者共同加剧肺组织损伤和自身免疫病理过程，构成 COPD 疾病进展的重要驱动环。

2.3 CD81、CD9 等免疫分子在代谢调控中的作用

近年来，研究[27] 显示，部分跨膜免疫分子在 COPD 代谢 - 免疫异常调控中发挥“桥梁”作用，可通过连接细胞间通讯与代谢信号通路，影响疾病的病理进程。

CD81 作为四跨膜蛋白超家族成员，其表达具有显著的亚细胞定位特征，主要富集于细胞外泌体膜结构及免疫突触区域，前者参与细胞间物质传递及信号交流，后者则调控免疫细胞的活化及功能。*CD9/CD81* 双敲除小鼠可表现出自发性肺气肿病理变化，并伴随多系统早衰特征（如毛发脱落及胸腺萎缩等）及寿命显著缩短。该病理过程与肺组织中 SIRT1 表达水平下调、细胞周期抑制因子 p21/p53 通路异常激活密切相关。SIRT1 作为调控代谢 - 衰老的核心分子，其功能缺失会直接导致线粒体代谢紊乱、氧化应激耐受性下降；而过度激活 p21/p53 通路则会加速肺上皮细胞、成纤维细胞的衰老进程，进一步削弱肺组织修复能力。体外实验[27] 进一步证实，敲低肺上皮细胞 CD81 表达后可导致 SIRT1/FoxO3 信号轴活性下降，下游抗氧化基因（如超氧化物歧化酶 2、过氧化氢酶）表达受抑，同时细胞凋亡率较对照组升高 30% ～ 50%。该结果提示，CD81 的表达缺失可能通过破坏 SIRT1 介导的代谢稳态 - 抗衰老通路，加速 COPD 肺老化进程，并通过增强细胞凋亡及炎症反应加剧肺组织损伤。

临床研究[40] 显示，COPD 患者血液及支气管肺泡灌洗液中 CD81 表达水平较健康人群显著升高，且该升高趋势与肺功能指标呈负相关。作为外泌体膜表面标志物，CD81 的异常表达提示 COPD 存在细胞间通讯模式的重构。外泌体通过传递代谢酶及微小 RNA 等生物活性分子，在肺内免疫细胞与结构细胞间建立代谢信号传递网络，实现病理信号的跨细胞扩散[28-41]。研究[42] 证实，COPD 患者来源的外泌体与健康人肺上皮细胞共培养后，受体细胞会出现 HIF-1α 激活蛋白稳定性升高以及糖酵解关键酶表达上调等代谢重编程事件，并促进肺上皮细胞向癌前病变转化。

据此可推测，CD81 相关外泌体通路可能通过双重机制介导 COPD 的代谢 - 免疫联动失调。一方面，肺组织实质细胞表面 CD81 的表达缺失会直接损害肺细胞代谢及抗衰老能力；另一方面，肺内炎症细胞过度释放含 CD81 的外泌体会将异常代谢信号扩散至邻近细胞，引发病理级联反应，进一步加重代谢紊乱及炎症损伤。尽管针对 CD81 调控

COPD 代谢 - 免疫的具体分子机制研究仍处于初级阶段，但其所揭示的跨膜分子 - 外泌体 - 代谢信号调控轴，为解析 COPD 代谢 - 免疫交互作用提供全新视角。

3 潜在干预策略与药物开发

随着高通量技术的革新，COPD 研究已迈入多组学整合分析时代。单细胞转录组学、代谢组学、蛋白质组学及系统药理学等多维技术的联合应用，使学界对 COPD 中免疫细胞亚群异质性、代谢网络动态变化、信号通路交互作用及潜在干预靶点的认知更趋精细化，为代谢 - 免疫联动机制的解析及干预策略开发提供全新研究范式。

代谢 - 免疫联动机制在 COPD 病理进程中的核心地位已获广泛验证，围绕其核心通路开发干预策略，正成为 COPD 新药研发及机制性治疗的重要方向。与传统支气管扩张剂及抗炎药物不同，此类策略聚焦疾病本源的代谢 - 免疫失衡，通过修复代谢稳态、重塑免疫平衡调控疾病进程，展现出更强的疾病调控潜力及精准干预前景。

3.1 天然产物的多靶点调控作用：以槲皮素、白藜芦醇为例

多种植物来源的活性成分在 COPD 干预中表现出代谢调节及免疫平衡双重效应。槲皮素作为黄酮类化合物代表，兼具抗氧化、抗炎及抗纤维化的多重药理活性。研究 [43] 表明，槲皮素可通过激活 AMPK 信号通路，抑制巨噬细胞表达促炎因子，同时上调 SIRT1 蛋白表达水平，以改善线粒体呼吸链功能，减少 ROS 蓄积，进而减轻气道上皮细胞氧化应激损伤及肺组织破坏。动物试验 [44] 证实，槲皮素干预可显著降低 COPD 模型小鼠肺组织中 IL-6 及肿瘤坏死因子 α 等炎症因子水平，改善肺部通透性，并降低支气管肺泡灌洗液中炎症细胞水平，从而减轻肺部炎症及肺损伤。

白藜芦醇则通过激活 Nrf2/HO-1 抗氧化通路，增强细胞应激防御能力，上调 PPARγ 表达，减少巨噬细胞促炎 M1 亚型极化的同时促进其向抗炎 / 修复 M2 抗炎亚型极化，这一过程在减轻气道炎症反应及胶原沉积的同时，还可显著改善模型动物的支气管重塑及肺泡结构破坏 [45-46]。这类天然多酚类化合物因低毒性及良好代谢安全性，成为“代谢调节 - 免疫平衡 - 炎症抑制”三位一体干预策略的核心候选分子。

此外，芦丁、绿原酸及姜黄素等天然成分亦展现出多通路协同调控 COPD 病理机制的潜力，成为未来天然药物开发的重要方向。

3.2 靶向代谢 - 免疫信号轴的小分子药物开发

在 COPD 代谢 - 免疫联动异常中，AMPK、Nrf2 及 PPARγ 被明确为核心干预靶点，针对这些通路的小分子药物研发正持续推进，并取得阶段性进展。

AMPK 作为细胞能量代谢的核心调控因子，参与脂肪酸氧化、糖酵解调节及自噬启动过程。二甲双胍在 COPD 模型小鼠中可通过激活 AMPK 通路抑制 NF-κB 炎症信号的核转位，减少促炎因子释放，并增强巨噬细胞抗氧化能力，缓解肺部氧化应激损伤 [25]。

Nrf2 作为抗氧化防御及代谢稳态的主控转录因子，其小分子激动剂［如富马酸二甲酯（dimethyl fumarate）］可诱导 HO-1 及醌氧化还原酶 1 等抗氧化酶的表达，增强细胞清除 ROS 的能力。在香烟烟雾诱导的 COPD 模型中，富马酸二甲酯可显著缓解气道上皮细胞损伤及炎症浸润，减轻氧化应激介导的肺组织破坏 [35]。

PPARγ 通过调控脂质代谢程序影响巨噬细胞极化表型，其激动剂吡格列酮（pioglitazone）可促进 COPD 模型小鼠巨噬细胞 M2 亚型极化、减少中性粒细胞浸润，并改善肺功能 [47-48]，尤其在合并代谢综合征（metabolic syndrome）的 COPD 患者中，吡格列酮可同时改善代谢异常及肺部病理改变，展现出双重治疗价值。

3.3 纳米递送系统与肺部靶向给药技术

近年来，纳米技术尤其是肺部靶向递送系统在 COPD 代谢 - 免疫调控药物递送中取得突破性进展，为解决传统给药方式的局限性提供新方案[49]。COPD 病变部位主要集中在肺泡及小气道，如何实现药物精准递送、提高局部生物利用度是优化疗效的关键。脂质体、固体脂质纳米粒及聚合物纳米颗粒等载体，可有效包载槲皮素及白藜芦醇等易降解的天然成分，通过喷雾干燥或雾化吸入技术实现肺部靶向递送[50-51]。该策略不仅能提升药物在肺部的稳定性及组织滞留时间，还可减少药物进入体循环的量，规避全身毒性。此外，通过甘露糖修饰等手段实现肺泡巨噬细胞靶向递送，可增强免疫细胞代谢调节的精准性。未来结合 ROS 响应及酸性 pH 响应等刺激敏感型释药设计，可进一步实现药物在炎症病灶的按需释放，推动纳米递送系统向“靶向递送 - 控释释放 - 精准调控”一体化治疗方向发展，为 COPD 的精准干预提供技术支撑。

4 结语

尽管现有研究为阐释 COPD 复杂机制提供了重要理论支撑，但当前研究仍面临三大核心瓶颈。其一，基础研究多停留在现象描述 - 关联分析层面，缺乏对代谢 - 免疫互相作用的因果关系验证及对多通路交叉构成信号网络的完整重构；其二，动物模型与临床患者的病理异质性显著，部分基础研究成果难以有效转化为临床干预方案；其三，现有干预策略多聚焦单一信号通路，尚未形成针对代谢 - 免疫 - 炎症多环节的协同调控体系，难以应对疾病的复杂性。

随着免疫学与代谢组学的深度交叉融合，代谢 - 免疫联动已成为 COPD 机制研究的核心方向。大量证据表明，COPD 不仅是局限于肺部的慢性炎症性疾病，更是一种由代谢异常驱动的系统性疾病，其病程涉及脂质代谢紊乱、糖酵解重编程和氧化应激失衡等多重代谢通路，以及巨噬细胞极化偏移、T 淋巴细胞亚群失衡、细胞外囊泡通讯紊乱等免疫环节的深度参与，二者共同构成疾病进展的驱动环。

未来需开展更多基础试验和临床研究，并探索整合代谢调节、免疫重塑与炎症抑制的多通路协同效应，有望开发出更多针对 COPD 的新型治疗药物，推动 COPD 治疗模式从经验性对症控制向精准机制干预的跃迁，最终为疾病进程的逆转带来更多可能。

参考文献：

[1] CHRISTENSON SA. COPD Phenotyping[J]. Respir Care, 2023, 68(7): 871-880.

[2] WANG C, XU J, YANG L, *et al*. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China[the China pulmonary health(CPH) study]: a national cross-sectional study[J]. Lancet, 2018, 391(10131): 1706-1717.

[3] BOERS E, BARRETT M, SU JG, *et al*. Global burden of chronic obstructive pulmonary disease through 2050[J]. J Am Med Assoc Netw Open, 2023, 6(12): e2346598.

[4] FERRERA MC, LABAKI WW, HAN MK. Advances in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Annu Rev Med, 2021, 72: 119-134.

[5] CHEN H, LI Z, DONG L, *et al*. Lipid metabolism in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2019, 14: 1009-1018.

[6] LIPSON DA, BARNHART F, BREALEY N, *et al*. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD[J]. N Engl J Med, 2018, 378(18): 1671-1680.

[7] O'NEILL LAJ, KISHTON RJ, RATHMELL J. A guide to immunometabolism for immunologists[J]. Nat Rev Immunol, 2016, 16(9): 553-565.

[8] HOTAMISLIGIL GS. Foundations of immunometabolism and implications for metabolic health and disease[J]. Immunity, 2017, 47(3): 406-420.

[9] RIDOLO E, PUCCIARINI F, NIZI MC, *et al*. Mabs for treating asthma: omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab[J]. Hum Vaccin Immunother, 2020, 16(10): 2349-2356.

[10] GANESHAN K, CHAWLA A. Metabolic regulation of immune responses[J]. Annu Rev Immunol, 2014, 32: 609-634.

[11] XU W, DENG H, HU S, *et al*. Role of ferroptosis in lung diseases[J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 2079-2090.

[12] LIANG Q, WANG Y, LI Z. Lipid metabolism reprogramming in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Mol Med, 2025, 31(1): 129.

[13] ZAFIROVA-IVANOVSKA B, STOJKOVIKJ J, DOKIKJ D, *et al*. The level of cholesterol in COPD patients with severe and very severe stage of the disease[J]. Open Access Maced J Med Sci, 2016, 4(2): 277-282.

[14] KOTLYAROV S, KOTLYAROVA A. Anti-inflammatory function of fatty acids and involvement of their metabolites in the resolution of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23): 12803.

[15] YOSHIDA M, MINAGAWA S, ARAYA J, *et al*. Involvement of cigarette smoke-induced epithelial cell ferroptosis in COPD pathogenesis[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 3145.

[16] AGUDELO CW, SAMAHA G, GARCIA-ARCOS I. Alveolar lipids in pulmonary disease. A review[J]. Lipids Health Dis, 2020, 19(1): 122.

[17] GRZELA K, LITWINIUK M, ZAGORSKA W, *et al*. Airway remodeling in chronic obstructive pulmonary disease and asthma: the role of matrix metalloproteinase-9[J]. Arch Immunol Ther Exp(Warsz), 2016, 64(1): 47-55.

[18] MINAGAWA S, YOSHIDA M, ARAYA J, *et al*. Regulated necrosis in pulmonary disease. a focus on necroptosis and ferroptosis[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2020, 62(5): 554-562.

[19] BARNES PJ, BAKER J, DONNELLY LE. Cellular senescence as a mechanism and target in chronic lung diseases[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(5): 556-564.

[20] BARNES PJ. Oxidative stress-based therapeutics in COPD[J]. Redox Biol, 2020, 33: 101544.

[21] LI CL, LIU JF, LIU SF. Mitochondrial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: unraveling the molecular nexus[J]. Biomedicines, 2024, 12(4): 814.

[22] ZHOU WC, QU J, XIE SY, *et al*. Mitochondrial dysfunction in chronic respiratory diseases: implications for the pathogenesis and potential therapeutics[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 5188306.

[23] ANTUNES MA, LOPES-PACHECO M, ROCCO PRM. Oxidative stress-derived mitochondrial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: a concise review[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 6644002.

[24] MIZUMURA K, GON Y. Iron-regulated reactive oxygen species production and programmed cell death in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Antioxidants(Basel), 2021, 10(10): 1569.

[25] POLVERINO F, WU TD, ROJAS-QUINTERO J, *et al*. Metformin: Experimental and clinical evidence for a potential role in emphysema treatment[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 204(6): 651-666.

[26] DUFFNEY PF, FALSETTA ML, RACKOW AR, *et al*. Key roles for lipid mediators in the adaptive immune response[J]. J Clin Invest, 2018, 128(7): 2724-2731.

[27] JIN Y, TAKEDA Y, KONDO Y, *et al*. Double deletion of tetraspanins CD9 and CD81 in mice leads to a syndrome resembling accelerated aging[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 5145.

[28] GUAN S, SUMAN S, AMANN JM, *et al*. Metabolic reprogramming by adenosine antagonism and implications in non-small cell lung cancer therapy[J]. Neoplasia, 2022, 32: 100824.

[29] YASUDA H, YAMAYA M, NAKAYAMA K, *et al*. Increased arterial carboxyhemoglobin concentrations in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(11): 1246-1251.

[30] LI Q, WEI Y, WEI Y, *et al*. Erythromycin regulates peroxisome proliferator-activated receptor gamma to ameliorate cigarette smoke-induced oxidative stress in macrophages[J]. J Thorac Dis, 2024, 16(5): 3051-3060.

[31] MICHAELOUDES C, BHAVSAR PK, MUMBY S, *et al*. Role of metabolic reprogramming in pulmonary innate immunity and its impact on lung diseases[J]. J Innate Immun, 2020, 12(1): 31-46.

[32] HSIEH MH, CHEN PC, HSU HY, *et al*. Surfactant protein D inhibits lipid-laden foamy macrophages and lung inflammation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Cell Mol Immunol, 2023, 20(1): 38-50.

[33] VOSS K, HONG HS, BADER JE, *et al*. A guide to interrogating immunometabolism[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(10): 637-652.

[34] CAKMAK A, NEMUTLU E, YABANOGLU-CIFTCI S, *et al*. Metabolomic, oxidative, and inflammatory responses to acute exercise in chronic obstructive pulmonary disease[J].

Heart Lung, 2023, 59: 52-60.

[35] RYAN EM, SADIKU P, COELHO P, *et al*. NRF2 Activation reprograms defects in oxidative metabolism to restore macrophage function in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2023, 207(8): 998-1011.

[36] TAKEDA Y, SUZUKI M, JIN Y, *et al*. Preventive role of tetraspanin CD9 in systemic inflammation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2015, 53(6): 751-760.

[37] PUCILLO C, VITALE G. Crossroads between immune responses and physiological regulation: metabolic control of resistance versus tolerance against disease[J]. Eur J Immunol, 2020, 50(4): 484-489.

[38] LOURENCO JD, ITO JT, de ARRUDA MARTINS M, *et al*. Th17/Treg Imbalance in chronic obstructive pulmonary disease: clinical and experimental evidence[J]. Front Immunol, 2021, 12: 804919.

[39] WHITE MJ, BEAVER CM, GOODIER MR, *et al*. Calorie restriction attenuates terminal differentiation of immune cells[J]. Front Immunol, 2017, 7: 667.

[40] KOBA T, TAKEDA Y, NARUMI R, *et al*. Proteomics of serum extracellular vesicles identifies a novel COPD biomarker, fibulin-3 from elastic fibres[J]. ERJ Open Res, 2021, 7(1): 00658-2020.

[41] LIU S, TAN X, LIU S. The role of extracellular vesicles in COPD and potential clinical value[J]. Respir Res, 2024, 25(1): 84.

[42] PETRAROIA I, GHIDOTTI P, BERTOLINI G, *et al*. Extracellular vesicles from subjects with COPD modulate cancer initiating cells phenotype through HIF-1α shuttling[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(10): 681.

[43] SINGH S, VERMA SK, KUMAR S, *et al*. Evaluation of oxidative stress and antioxidant status in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Scand J Immunol, 2017, 85(2): 130-137.

[44] SUL OJ, RA SW. Quercetin Prevents LPS-induced oxidative stress and inflammation by modulating NOX2/ROS/NF-kB in lung epithelial cells[J]. Molecules, 2021, 26(22): 6949.

[45] WANG XL, LI T, LI JH, *et al*. The Effects of resveratrol on inflammation and oxidative stress in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Molecules, 2017, 22(9): 1529.

[46] LIAN N, ZHANG S, HUANG J, *et al*. Resveratrol attenuates intermittent hypoxia-induced lung injury by activating the Nrf2/ARE pathway[J]. Lung, 2020, 198(2): 323-331.

[47] LI Q, ZHANG H, YAN X, *et al*. Up-regulation of PPAR-γ involved in the therapeutic effect of icariin on cigarette smoke-induced inflammation[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2023, 79: 102197.

[48] BEIGOLI S, KIANI S, ASGHARZADEH F, *et al*. Promising role of peroxisome proliferator-activated receptors in respiratory disorders, a review[J]. Drug Metab Rev, 2025, 57(1): 26-50.

[49] ZHOU Q, CHEN Y, LIANG Y, *et al*. The role of lysophospholipid metabolites LPC and LPA in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Metabolites, 2024, 14(6): 317.

[50] LOO CY, LEE WH. Nanotechnology-based therapeutics for targeting inflammatory lung diseases[J]. Nanomedicine (Lond), 2022, 17(12): 865-879.

[51] PASSI M, SHAHID S, CHOCKALINGAM S, *et al*. Conventional and nanotechnology based approaches to combat chronic obstructive pulmonary disease: implications for chronic airway diseases[J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15: 3803-3826.

（编辑：王　佳）