

TGF- β 、成纤维细胞在COPD炎症机制中的研究进展

温冬梅,余思源,芮奎,欧阳瑶

遵义医科大学附属医院呼吸一科,贵州 遵义 563000

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种主要由不同炎症细胞、细胞因子和炎症介质介导的炎症相关性疾病,炎症调节异常是慢性阻塞性肺疾病发生的基础。近年来,随着对慢性阻塞性肺疾病的持续研究,发现转化生长因子- β (TGF- β)、成纤维细胞和相关细胞因子参与慢性阻塞性肺疾病的炎症发病机制。因此,研究TGF- β 调控成纤维细胞分泌相关细胞因子参与慢性阻塞性肺疾病炎症发病机制可为其提供治疗思路。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;转化生长因子- β ;成纤维细胞;炎症;细胞因子

【中图分类号】 R563 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)14-1861-04

Research progress of TGF- β and fibroblasts in inflammation mechanism of chronic obstructive pulmonary disease. WEN Dong-mei, YU Si-yuan, RUI Kui, OUYANG Yao. Respiratory Department One, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, CHINA

【Abstract】 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an inflammatory disease mediated mainly by different inflammatory cells, cytokines, and inflammatory mediators. Abnormal inflammation regulation is the basis of the occurrence of chronic obstructive pulmonary disease. In recent years, with the continuous study of chronic obstructive pulmonary disease, it has been found that transforming growth factor-beta (TGF- β), fibroblasts and its related cytokines are involved in the pathogenesis of inflammation of the chronic obstructive pulmonary disease. Therefore, studying the role of TGF- β in regulating the cytokines secreted from fibroblast in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease can provide therapeutic ideas.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD); Transforming growth factor-beta (TGF- β); Fibroblasts; Inflammation; Cytokines

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的慢性呼吸系统疾病,具有高发病率及高死亡率,已成为我国及全球重要公共卫生问题^[1-2]。慢性阻塞性肺病全球倡议组织(GOLD)2019年更新COPD的定义为:一种可以预防和治疗的以持续的呼吸道症状和气流受限为特征的呼吸系统疾病,气流受限是由有毒颗粒或气体介导的气道和/或肺泡异常引起的。炎症仍然是COPD进展的核心机制,导致肺部结构改变,小气道狭窄和肺实质破坏,最终破坏肺泡与小气道的附着,降低肺弹性回缩能力^[3]。在全球范围内,COPD严重危害我国公众健康,了解其发病机制对于防治至关重要。目前COPD的发病机制尚不清楚,但炎症机制在该疾病的发生发展中占主导地位,导致气道重塑和肺气肿的形成^[4]。小气道慢性炎症是COPD的主要病理特征,并且是当前治疗的基础^[5],气道中的炎性细胞浸润、炎症反应和免疫应答障碍与气道功能的变化直接相关。目前多种炎性细胞在COPD中发挥不同作用,支气管和肺组织含有大量成纤维细胞,近年来成纤维细胞在COPD中的作用逐渐被发掘,当前已有多项研究证实成纤维细胞在COPD中不仅参与纤维化疾病,还涉及炎症性疾病,并且可通过产生

多种细胞因子和炎症介质参与COPD炎症反应^[6]。转化生长因子- β (TGF- β)是成纤维细胞的趋化因子,其促进成纤维细胞的产生和分裂以及刺激多种细胞因子的合成并参与COPD炎症反应,导致免疫微环境紊乱。近年来关于(TGF- β)及成纤维细胞在COPD炎症机制方面研究甚少,本文将从TGF- β 、成纤维细胞及相关细胞因子在COPD炎症致病机制中的进展进行阐述。

1 TGF- β 在COPD炎症机制中的研究

1.1 TGF- β 生物学特征及功能 TGF- β 是一种介导多种细胞效应的细胞因子,广泛参与纤维化疾病及病理免疫。TGF- β 是一种分子量为25 kD的同源二聚体蛋白,在肿瘤细胞培养基中最早分离出它的存在。在人类中,TGF- β 家族由6个保守的半胱氨酸残基组成,由42个开放阅读框编码^[7]。它包含3种亚型(TGF- β_1 、TGF- β_2 、TGF- β_3),所有3种类型的TGF- β 在哺乳动物中都是高度同源的,并通过接触相同的受体而产生信号级联,称为转化生长因子- β_1 型受体(TGF- β R I)和2型受体(TGF- β R II)^[8]。TGF- β 主要代表是TGF- β_1 ,TGF- β_1 在细胞蛋白TGF- β 中含量最为丰富,且其生物作用广泛,例如促进胶原蛋白分泌,促

基金项目:国家自然科学基金(编号:81460008)

通讯作者:欧阳瑶,主任医师,教授,E-mail:ouyangyao116@sohu.com

进纤维化细胞增殖,增加蛋白酶抑制剂水平和增加细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积。相关研究表明 TGF- β_1 通过激活其下游 Smads 蛋白家族,以调控 ECM 的相关基因的合成和转录,参与重要组织和器官如心脏、肝脏、肺脏、肾脏和前列腺中纤维化的形成^[9]。研究发现具有生物活性的 TGF- β_1 主要通过不同的信号转导途径发挥重要作用,包括 Smad 依赖性和 Smad 无关途径。TGF- β_1 的典型信号通路是 Smad 依赖性通路,可通过激活 TGF- β_1 型受体和 II 型受体,磷酸化受体(r-Smads, smad2、3),随后与 co-Smad、Smad4 形成复合物,并最终转运到细胞核以调控基因转录。抑制性 Smad (I-Smad、Smad 7)可通过与 I 型受体结合而拮抗 TGF- β 信号传导。Smad 7 的表达由 Smad 3 触发,它提供负反馈环以限制 TGF- β_1 介导的作用。此外, TGF- β_1 还激活 Smad 非依赖性丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路:细胞外信号调节激酶(ERK)、p38 MAPK 和 c-jun-N 末端激酶(JNK)。通过这些途径的信号传递可能进一步调节 Smad 蛋白,并介导 Smad 无关的 TGF- β 反应^[10],由此可见, TGF- β_1 的相关效应是通过 TGF- β_1 /Smads 信号通路来发挥的^[11]。

1.2 TGF- β 在 COPD 炎症机制中的研究 随着对 TGF- β 的持续研究,其越来越多的被认为是一种关键的肺细胞因子,是肺器官生成和稳态所必需的,并与许多呼吸系统疾病有关^[12]。有研究表明, TGF- β 家族调节细胞增殖、分化,细胞外基质合成和凋亡,在慢性阻塞性肺疾病发病机制中处于重要环节。多项研究证实慢性阻塞性肺疾病患者的 TGF- β 水平升高^[13]。近年来,已经证实 TGF- β 在慢性呼吸系统疾病中起着重要作用^[14]。如在动物模型中, TGF- β 信号减弱可导致肺气肿,此外, TGF- β_1 在 COPD 发病机制中起着重要的调节作用,具有对适应性免疫的多向性效应,并可呈促炎或抗炎作用,这通过若干机制发生:通过抑制 T 细胞增殖和诱导 T 细胞死亡,可以调节 T 细胞应答以限制激活后 T 细胞的扩增,直接限制炎症性 Th1 和 Th2 的激活,并通过诱导 Treg 细胞进一步抑制适应性免疫应答^[15];相反, TGF- β_1 可以促进活化 T 细胞的存活^[16],通过 Smad 和 p38 MAPK 依赖的胞内通路促进 Th17 细胞分化,从而具有促进炎症的作用, TGF- β 能控制抗炎(Treg、Th1、Th2)和促炎(Th1、Th9) T 细胞反应, TGF- β 介导的转录因子 T-bet 和 GATA3 的下调抑制 Th1 和 Th2 T 细胞的分化,而 TGF- β 与 IL-2 联合作用调节 Foxp3+ 调节的 T 细胞反应^[15]。 TGF- β 对炎症具有多向性作用,并且通过促进 Th17 和细胞毒性 T 淋巴细胞的增殖而增强。但通过抑制 Th1/2 和 CD8⁺ T 细胞,以及促进细胞转化。上述研究结果提示, TGF- β_1 是慢性阻塞性肺疾病炎症的重要调节因子,以 TGF- β_1 为切入点可能为 COPD 提供新的治疗策略。

2 成纤维细胞在 COPD 炎症机制中的研究

2.1 成纤维细胞概述 成纤维细胞(fibroblast)通过合成细胞外基质及多种细胞因子维持组织结构和功能的完整性,在许多慢性纤维化疾病中扮演重要角色,如心肌纤维化、肝硬化、肾间质纤维化等均有成纤维细胞参与。近年来的研究证实成纤维细胞不仅仅起着结构支撑作用,还是重要的免疫效应细胞,它来源于单核细胞前体,并保存巨噬细胞的炎症特征和成纤维细胞的组织重塑特性。不仅通过产生多种细胞因子和炎症介质参与炎症反应,还同时释放生长因子以旁分泌和自分泌的形式调节和维持微环境稳态^[6]。成纤维细胞与慢性炎症的发病机制密切相关,涉及肺部、自身免疫、肝脏、皮肤和正常老化^[17]。因此,成纤维细胞不仅参与纤维性疾病,还参与炎症性疾病。

2.2 成纤维细胞在 COPD 炎症机制中的研究 参与慢性炎症的多种细胞和炎症介质在 COPD 的发展和进展中起重要作用。以前的研究重点主要集中在巨噬细胞、中性粒细胞和上皮细胞在疾病的病理生理学中的作用。但随着对炎症细胞的不断深入研究,近年来发现成纤维细胞逐渐被认为参与了肺内的炎症过程,同时也参与了新生细胞、巨噬细胞、T 细胞和上皮细胞的炎症过程^[18]。目前认为成纤维细胞在 COPD 发展过程中参与慢性炎症的发生发展。成纤维细胞是异质的细胞群,支气管和肺组织含有大量成纤维细胞。相关研究报道肺成纤维细胞及支气管成纤维细胞在肺组织和支气管中有修复功能的差异。这两种细胞在炎症和修复过程中的表现异质性,可能会导致气道及肺组织不同部位发生不同病理变化^[19-20]。支气管成纤维细胞和肺成纤维细胞产生炎症细胞因子的能力的差异可能反映出这些细胞在慢性呼吸系统疾病的发展过程中对炎症刺激具有不同的敏感性。已有研究证实,与对照组相比, COPD 患者的气道上皮细胞中白介素(IL)-1 α 表达增加。它促进肺成纤维细胞共培养时促炎介质如 IL-8 和 IL-6 的释放^[21]。此外,一些研究发现,与肺功能正常的对照组相比, COPD 患者的原发性肺成纤维细胞产生更高水平的 IL-6 和 IL-8,这些水平在体外被茶碱所抑制^[22]。其他研究表明, COPD 患者原代肺成纤维细胞中 IL-6 或 IL-8 水平升高与痰液、呼出气冷凝物和血液中的水平相似。成纤维细胞不仅分泌 IL-6 及 IL-8, BERNAU 等^[23]还发现支气管成纤维细胞还可分泌 CCL20, CCL20 是一种炎症趋化因子,支气管成纤维细胞被认为是其重要来源^[24]。 IL-6 被认为是一种具有多种功能的促炎细胞因子,不仅是急性期反应的介质之一,也是重要的炎症反应因子之一。 IL-6 与 COPD 气道炎症中的其他炎性细胞和炎性因子协同作用,加重炎症反应。 IL-8 是中性粒细胞的诱导物, IL-8 贯穿 COPD 的发病过程,可导致肺组

织损伤、气道壁增厚和管腔狭窄,并引起气流阻塞,气道反应性增高,促进气道炎症的发展,IL-8已被证明与慢性阻塞性肺疾病的急性加重和疾病进展有关。由此可以得出结论,成纤维细胞分泌多种细胞因子并导致慢性阻塞性肺疾病的持续炎症。

3 TGF- β 、成纤维细胞与 COPD

TGF- β 属于转化生长因子- β 超家族成员之一,是一种多功能细胞因子,具有促进血管生成、调控细胞周期、趋化、分化、免疫调节、调控炎症反应、造血和ECM形成等多种生理功能^[25-26]。TGF- β 是成纤维细胞的趋化因子,其从周围组织募集成纤维细胞以在损伤部位累积。促进成纤维细胞的产生,分裂,增殖,促进胶原蛋白的大量合成和分泌,并促进肺纤维化的形成,同时,它可以刺激成纤维细胞合成和分泌多种细胞因子,增加ECM合成,促进聚集和抑制降解^[27]。上皮细胞和巨噬细胞分泌TGF- β ,促进成纤维细胞增殖,促进组织重塑^[28]。研究还发现,在过度增殖的成纤维细胞中检测到大量的TGF- β 1分泌。TGF- β 的表达与慢性阻塞性肺疾病气流受限的严重程度呈正相关^[29]。

研究表明烟草吸入、病毒感染等刺激可引起气道上皮释放IL-1 β ^[30],IL-1 β 可经整合素 α v β 8途径活化TGF- β ,促进肺成纤维细胞分泌CCL20,肺成纤维细胞分泌的CCL20在COPD中增加,CCL20是CCR6趋化因子受体的唯一已知的配体^[31]。CCR6在树突状细胞(DCs)上表达。DCs是通过启动病理适应性T细胞免疫应答参与COPD发病机制的重要抗原呈递细胞,并且在先天免疫和获得性免疫中起重要作用^[32-33]。DCs在气道周围的积聚与慢性阻塞性肺疾病严重程度相关,而成纤维细胞分泌的CCL20可通过CCR6趋化DCs迁移至气道^[34-35]。COPD患者气道中DC数量的增加伴随着高水平的CCL20。CCL20/CCR6可以招募DCs^[35]。CCL20与肺DC数量、适应性Th1和Th17免疫应答以及前体细胞因子IL-4、IL-13和IL-17的表达密切相关。气道内注射Ad-IL-1 β 可增加肺DCs的 α v β 8依赖性内流,增强适应性T细胞免疫[即CD4 T辅助细胞1(Th1)和Th17]、气道炎症及纤维化^[24]。研究发现CCL20和CCR6通过影响气道树突状细胞(DCs)的变化参与COPD免疫反应和机体炎症过程^[36]。DESHENG等^[37]也研究发现阻断CCL20可以减轻树突状细胞对COPD的影响,并减轻COPD炎症反应。TGF- β 不仅刺激成纤维细胞分泌CCL20参与炎症反应,此外,TGF- β 还刺激肺成纤维细胞释放促炎细胞因子IL-6和IL-8并参与炎症反应^[38]。有研究证实,一种抗人 α v β 8(B5)基因工程抗体能抑制TGF- β 在仅表达人而不表达小鼠itgb8的转基因小鼠中的激活。B5工程化抗体通过抑制TGF- β 的活化来阻断由烟草烟雾、

细胞因子和过敏原引起的纤维炎症反应^[39]。上述研究表明TGF- β 、成纤维细胞和相关细胞因子参与COPD的发病机制。

4 展望

在慢性阻塞性肺疾病的持续研究中,人们认为气道疾病的进展主要是由炎症引起的。炎症是COPD早期气道壁损伤和重塑的一个驱动力,近年来多项研究表明成纤维细胞主要参与多种纤维化疾病,而成纤维细胞在COPD炎症方面研究甚少,且TGF- β 通过调控成纤维细胞分泌相关细胞因子参与COPD炎症反应罕见文献报道。因此,从减轻炎症方面入手,以TGF- β 为切入点,阻断TGF- β 可能为COPD提供治疗靶点,因此,以TGF- β 、成纤维细胞及相关细胞因子为研究对象可能为COPD的治疗提供更多的理论依据及开辟新的方向。

参考文献

- [1] KHANIABADI YO, HOPKE PK, GOUDARZI G, et al. Cardiopulmonary mortality and COPD attributed to ambient ozone [J]. Environ Res, 2017, 152: 336-341.
- [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] 王晓娟, 方向阳. 慢性阻塞性肺疾病全球倡议2019: 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗与预防全球策略解读[J/OL]. 中国全科医学, 2019: 1-9.
- [4] 樊迪, 张爽, 张凡, 等. 巨噬细胞在慢性阻塞性肺疾病发病机制中的作用的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(13): 2526-2530.
- [5] HASHIMOTO M, YANAGISAWA H, MINAGAWA S, et al. TGF- β -dependent dendritic cell chemokinesis in murine models of airway disease [J]. J Immunol, 2015, 195(3): 1182-1190.
- [6] SMITH TJ. Insights into the role of fibroblasts in human autoimmune diseases [J]. Clin Exp Immunol, 2005, 141(3): 388-397.
- [7] ES L, LM L, BIRREN B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome [J]. Nature, 2001, 409(6822): 860-921.
- [8] KATZ LH, LI Y, CHEN JS, et al. Targeting TGF- β signaling in cancer [J]. Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2013, 17(7): 743-760.
- [9] MENG XM, TANG PM, LI J, et al. TGF- β /Smad signaling in renal fibrosis [J]. Front Physiol, 2015, 6: 82-90.
- [10] DERYNCK R, ZHANG YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF- β family signalling [J]. Nature, 2003, 425(6958): 577-584.
- [11] CHEN L, YANG T, LU DW, et al. Central role of dysregulation of TGF- β /Smad in CKD progression and potential targets of its treatment [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 101: 670-681.
- [12] ASCHNER Y, DOWNEY GP. Transforming growth factor- β : master regulator of the respiratory system in health and disease [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2016, 54(5): 647-655.
- [13] MAHMOOD MQ, REID D, WARD C, et al. Transforming growth factor (TGF) β 1 and Smad signalling pathways: A likely key to EMT-associated COPD pathogenesis [J]. Respirology, 2017, 22(1): 133-140.

- [14] LACHAPPELLE P, LI M, DOUGLASS J, et al. Safer approaches to therapeutic modulation of TGF- β signaling for respiratory disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 187: 98-113.
- [15] HASAN M, NEUMANN B, HAUPELTSHOFER S, et al. Activation of TGF- β -induced non-Smad signaling pathways during Th17 differentiation [J]. *Immunol Cell Biol*, 2015, 93(7): 662-672.
- [16] TRAVIS MA, SHEPPARD D. TGF- β activation and function in immunity [J]. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32: 51-82.
- [17] REILKOFF RA, BUCALA R, HERZOG EL. Fibrocytes: emerging effector cells in chronic inflammation [J]. *Current Opinion in Pharmacology*, 2012, 12(4): 491-496.
- [18] LIAO W, BAO Z, CHENG C, et al. Dendritic cell-derived interferon- γ -induced protein mediates tumor necrosis factor- α stimulation of human lung fibroblasts [J]. *Proteomics*, 2010, 8(13): 2640-2650.
- [19] DESSALLE K, NARAYANAN V, KYOH S, et al. Human bronchial and parenchymal fibroblasts display differences in basal inflammatory phenotype and response to IL-17A [J]. *Clin Exp Allergy*, 2016, 46(7): 945-956.
- [20] 方秋红, 税朝祥, 王尧尧, 等. 人肺和支气管成纤维细胞骨架蛋白的表达和增殖[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(50): 9453-9457.
- [21] OSEI ET, NOORDHOEK JA, HACKETT TL, et al. Interleukin-1 α drives the dysfunctional cross-talk of the airway epithelium and lung fibroblasts in COPD [J]. *Eur Respir J*, 2016, 48(2): 359-369.
- [22] ZHANG J, FENG MX, QU JM. Low dose theophylline showed an inhibitory effect on the production of IL-6 and IL-8 in primary lung fibroblast from patients with COPD [J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 492901.
- [23] BERNAU K, LEET JP, ESNAULT S, et al. Eosinophil degranulation products drive a pro-inflammatory fibroblast phenotype [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(4): 1360-1363.e3.
- [24] KITAMURA H, CAMBIER S, SOMANATH S, et al. Mouse and human lung fibroblasts regulate dendritic cell trafficking, airway inflammation, and fibrosis through integrin α v β 8-mediated activation of TGF- β [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(7): 2863-2875.
- [25] HINCK AP, MUELLER TD, SPRINGER TA. Structural biology and evolution of the TGF- β family [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(12): a022103.
- [26] MOSES HL, ROBERTS AB, DERYNCK R. The discovery and early days of TGF- β : a historical perspective [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016: 8(7): a021865.
- [27] PROELL V, CARMONA-CUENCA I, MURILLO MM, et al. TGF- β dependent regulation of oxygen radicals during transdifferentiation of activated hepatic stellate cells to myofibroblastoid cells [J]. *Comp Hepatol*, 2007, 6: 1.
- [28] BARNES PJ. Advances in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Nature Rev Immunol*, 2008, 8(3): 183-192.
- [29] 陈娟, 崔节达, 郭晓桐, 等. 慢性阻塞性肺疾病小气道 NOX4, TGF- β 的表达与气道重塑的关系[J]. *中国应用生理学杂志*, 2017, 33(6): 481-487.
- [30] TAHMASEBINIA F, POURGHOLAMINEJAD A. The role of Th17 cells in auto-inflammatory neurological disorders [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 79(Pt B): 408-416.
- [31] DEMEDTS IK, BRACKE KR, VAN POTTENBERGE G, et al. Accumulation of dendritic cells and increased CCL20 levels in the airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(10): 998-1005.
- [32] LAMBRECHT BN, HAMMAD H. Biology of lung dendritic cells at the origin of asthma [J]. *Immunity*, 2009, 31(3): 412-424.
- [33] CARAMORI G, CASOLARI P, BARCZYK A, et al. COPD immunopathology [J]. *Semin Immunopathol*, 2016, 38(4): 497-515.
- [34] LIU H, MI S, LI Z, et al. Interleukin 17A inhibits autophagy through activation of PIK3CA to interrupt the GSK3B-mediated degradation of BCL2 in lung epithelial cells [J]. *Autophagy*, 2013, 9(5): 730-742.
- [35] BRAND OJ, SOMANATH S, MOERMANS C, et al. Transforming growth factor- β and interleukin-1 β signaling pathways converge on the chemokine CCL20 promoter [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(23): 14717-14728.
- [36] 顾延会, 符丹丹, 饶习敏, 等. CCL20及其受体CCR6在COPD气道内及外周血的变化及意义[J]. *遵义医学院学报*, 2016, 39(3): 266-269.
- [37] DESHENG S, YAO O, YANHUI G, et al. Cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease is attenuated by CCL20-blocker: a rat model [J]. *Croat Med J*, 2016, 57(4): 363-370.
- [38] GE Q, MOIR LM, BLACK JL, et al. TGF β ₁ induces IL-6 and inhibits IL-8 release in human bronchial epithelial cells: The role of Smad2/3 [J]. *J Cell Physiol*, 2010, 225(3): 846-854.
- [39] MINAGAWA S, LOU J, SEED RI, et al. Selective targeting of TGF-activation to treat fibroinflammatory airway disease [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(241): 241-279.

(收稿日期:2019-05-06)