

Progress in Studying the Oxidative Stress Mechanism in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Yanyan Liu^{1,2} Dejun Sun^{2*}

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010059, China

2. Inner Mongolia People's Hospital, National Health Commission Key Laboratory of the Diagnosis and Treatment of COPD, Inner Mongolia Autonomous Region Key Laboratory of Respiratory Diseases, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic respiratory disease that seriously endangers human health, its pathogenesis is a hot research hotspot, including inflammation mechanism, oxidative stress mechanism, protease/anti-protease imbalance mechanism and immune imbalance mechanism. Among them, oxidative stress mechanism is the main driving mechanism for the occurrence and development of COPD, it can not only directly cause oxidative damage of airway and lung tissues, but also activate other mechanisms of COPD to cause a series of pathophysiological damage. Therefore, antioxidants have received more attention in the treatment of COPD, and they have accumulated rich evidence-based evidence and experience in clinical application. By introducing the oxidative stress mechanism and antioxidant therapy in COPD, this paper provides a new direction for the research and treatment of COPD to reduce the socio-economic burden brought by COPD.

Keywords

chronic obstructive pulmonary disease; oxidative stress; oxidants; antioxidants

慢性阻塞性肺疾病氧化应激机制研究进展

刘艳艳^{1,2} 孙德俊^{2*}

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010059

2. 内蒙古自治区人民医院 国家卫健委慢阻肺诊治重点实验室, 内蒙古自治区呼吸疾病重点实验室, 中国·内蒙古 呼和浩特 010017

摘要

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种严重危害人类健康的慢性呼吸系统疾病,其发病机制是目前的研究热点,主要包括炎症机制、氧化应激机制、蛋白酶/抗蛋白酶失衡机制及免疫失衡机制等。其中,氧化应激机制是COPD发生及发展的主要驱动机制,它不仅可以直接引起气道及肺组织的氧化损伤,还可以激活COPD的其他机制引发一系列病理生理的损害。因此,抗氧化剂在COPD的治疗中受到较多关注,并积累了较为丰富的循证证据和临床应用经验。论文通过介绍COPD中氧化应激机制及抗氧化治疗,为COPD的研究及治疗提供新的方向,以降低COPD所带来的社会经济负担。

关键词

慢性阻塞性肺疾病; 氧化应激; 氧化剂; 抗氧化剂

1 引言

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)是一种常见、可防、可治且严重危害人类健康

的疾病,与气道和肺组织对烟草烟雾等有害气体或颗粒的慢性异常炎症反应有关^[1]。COPD是21世纪主要的公共卫生问题,具有较高的患病率、致残率及病死率,在中国40岁以上的人群中患病率为13.7%,患病人数高达1亿,其疾病死亡负担已上升到第三位,给患者及社会带来了沉重的经济负担^[2]。氧化应激是COPD发病机制的主要驱动机制,主要由外源性和/或内源性氧化物产生过多,打破了氧化/抗氧化的平衡所引起的一系列病理生理损害和多种疾病^[3]。目前COPD尚无特效药物,治疗以控制症状,延缓疾病进展为主。因此,未来抗氧化治疗的突破可能为COPD的预防和治疗提供有前景的治疗策略。论文通过介绍COPD中

【基金项目】国家自然科学基金(项目编号:81960013);中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助项目(项目编号:2019PT350001);中央引导地方科技发展资金项目(项目编号:ZY220200486)

【作者简介】刘艳艳(1989-),女,中国内蒙古鄂尔多斯人,硕士,主治医师,从事呼吸疾病临床与基础研究。

氧化应激机制及抗氧化治疗,促使人们更好地了解氧化应激驱动 COPD 发病的潜在机制,为 COPD 的研究及治疗提供新的方向。

2 COPD 中氧化应激机制

2.1 COPD 中氧化剂的来源

氧化应激在 COPD 的发生及发展中发挥着重要作用,其氧化物的来源分为外源性氧化物和内源性氧化物。外源性氧化物主要来源于污染的空气及香烟烟雾,其中香烟烟雾是最重要的环境发病因素,为体内氧化物的主要来源。有研究表明,香烟烟雾是由多种自由基和活性氧(ROS)组成的复杂混合物,一口香烟烟雾中含有 10^{17} 个焦油相自由基和 10^{15} 个气相自由基,主要包括羟基自由基(OH^\cdot)、超氧化物(O_2^\cdot)、环氧化物、过氧化物、一氧化氮(NO)、二氧化氮(NO_2)、过氧亚硝酸盐(ONOO^\cdot)和过氧硝酸盐($\text{O}_2\text{NOO}^\cdot$)等^[4]。但即使在戒烟者身上,氧化应激也会持续存在,这表明氧化应激也是内源性产生的。而内源性氧化物主要来源于活化的炎症细胞、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NOX)、解偶联的内皮型一氧化氮合酶(eNOS)及线粒体的氧化磷酸化途径等,主要包括 O_2^\cdot 、 OH^\cdot 和过氧化氢(H_2O_2)等^[5]。另有研究表明,线粒体是 ROS 的主要来源,线粒体产生的 ROS 称为 mtROS,它们通过线粒体氧化磷酸化产生 ATP,并产生副产物 ROS,约 90% 的 ROS 由线粒体氧化磷酸化产生^[6]。

2.2 COPD 中氧化应激损伤

ROS、活性氮(RNS)及其对应的抗氧化剂对生理信号传导、宿主防御及炎症的演变和持续均至关重要。香烟烟雾除了诱导外源性氧化物产生外,还影响内源性氧化剂/抗氧化剂平衡。有研究表明,香烟烟雾产生的过量氧化剂不仅可以直接作用并破坏许多生化大分子如核酸、脂质和蛋白质等,导致细胞功能障碍或细胞死亡,而且还可以通过激活巨噬细胞中对氧化还原反应敏感的促炎转录因子如核因子- κB (NF- κB)、p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和组蛋白去乙酰化酶(HDAC)等的表达来促进炎症细胞的活化^[7,8]。被活化的炎症细胞通过释放炎症介质,如 IL-1 β 、IL-6、IL-8 及 TNF- α 等,募集更多的中性粒细胞、巨噬细胞和树突状细胞等。而招募的炎症细胞被激活后,通过吞噬作用、分泌细胞因子和表面抗原形成持续炎症过程。在此过程中产生更多内源性的氧化物,引发炎症级联反应,导致的恶性循环会进一步加重炎症反应及疾病进展,最终导致持续炎症和慢性氧化应激状态^[8,9]。此外,香烟烟雾还可诱导肺泡巨噬细胞 DNA 损伤,并抑制 CD11b、TLR-2 和 CD14 的表达,这些是与吞噬活性相关的重要表面抗原,最终导致肺泡巨噬细胞功能显著损害。因此,持续暴露于香烟烟雾会增加 COPD 患者对细菌和/或病毒感染的易感性^[9]。另有研究表明,过量的氧化剂不仅可以增强弹性蛋白酶的表

达及活性,而且还可以通过氧化蛋白酶抑制剂打破蛋白酶及抗蛋白酶的平衡,导致蛋白酶的活性相对增强、黏液分泌增加和肺气肿的出现^[10]。此外,在 COPD 患者中,核红系转录因子 2(Nrf2)调节的抗氧化基因在 COPD 中几乎没有被激活,考虑与过量的氧化剂破坏机体的抗氧化防御,使几种抗氧化酶和调节多种抗氧化基因的转录因子 Nrf2 和 FOXO 失活,导致氧化还原稳态受损有关^[5,11]。

2.3 COPD 中抗氧化防御系统

COPD 的抗氧化能力因吸烟和病情加重而显著降低,从而导致氧化应激相对增强。机体的抗氧化防御系统主要由非酶分子(如维生素、谷胱甘肽和蛋白质硫醇等)和酶分子(如超氧化物歧化酶 SOD、过氧化氢酶 CAT 和谷胱甘肽过氧化物酶 GSH-Px 等)组成^[8]。当机体产生适量氧化物时,可诱导线粒体融合伸长,以消除有缺陷的线粒体部分,还可以通过机体的抗氧化系统清除已产生的氧化物,如 SOD 可将 O_2^\cdot 转化为 H_2O_2 , H_2O_2 被 CAT 分解为水和氧气,从而防止活性更强的 OH^\cdot 产生^[12]。此外, GSH-Px 通过将还原型谷胱甘肽(GSH)氧化成谷胱甘肽二硫化物(GSSG),然后通过谷胱甘肽还原酶将 H_2O_2 和 OH^\cdot 转化为无毒形式。谷胱甘肽-S-转移酶(GST)是一种与 GSH 结合以解毒和中和其活性的酶^[3];但当机体产生过量氧化物时,机体的抗氧化防御系统不足以清除过量的氧化物,即可导致机体发生氧化应激损伤,引起一系列包括 COPD 在内的呼吸系统疾病及非肺呼吸系统疾病。

2.4 COPD 中氧化应激的生物标志物

当 COPD 患者发生氧化应激损伤时会产生多种代谢产物,以及在氧化还原反应中各种酶的活性也随之改变。因此,可以通过检测氧化还原反应中各种酶的活性或者代谢产物的多少判断氧化应激的程度及抗氧化治疗的疗效。现已经研究了几种氧化应激的生物标志物,包括 ROS 本身。由于 ROS 寿命短且反应迅速,直接测量 ROS 水平很困难,因此通过检测氧化目标产物来间接确定 ROS 水平是一种很好的替代方法^[13]。目前对于 COPD 已经在不同的生物样本中评估了各种潜在的氧化应激生物标志物,特别是在外周血和呼出气冷凝液(EBC)中。与健康对照组相比, COPD 患者的血液中 O_2^\cdot 水平升高,蛋白质巯基(-SH)、GSH 水平及 SOD、CAT、GSH-Px、GST 的活性均降低,其中蛋白质 SH、总 GSH-GSSG 比率、CAT 及 GSH-Px 的活性随着 COPD 严重程度的增加降低更加显著;在 EBC 中 H_2O_2 、乙烷、丙二醛(MDA)、4-羟基-2-壬烯醛(4HNE)和 8-异前列腺素的浓度明显升高;在血液和尿液中检测到 DNA 损伤水平显著增加或没有差异;在各种生物样本中脂质代谢产物 MDA 及蛋白质羰基化的副产物显著增加,并且与疾病进展相关^[4,13]。

3 COPD 中抗氧化治疗

许多研究表明 COPD 患者的氧化应激增加。因此,通

过抗氧化剂或通过增强内源性抗氧化剂来减少氧化应激可能是一种有用的治疗方法。然而，由于肺中的氧化应激水平非常高，想要在不降低氧化信号传导好处的情况下恢复肺部正常的氧化还原平衡尚且存在一定难度^[5]。

3.1 N-乙酰半胱氨酸抗氧化剂

N-乙酰半胱氨酸（NAC）是经临床研究证实具有一定抗氧化及抗炎特性的药物，且目前临床上已用于 COPD 的治疗。一项由全国 34 家中心携手开展的临床研究表明，在中国中、重度 COPD 患者中，长期使用 NAC 600mg 每天两次可显著降低中、重度 COPD 患者急性加重的风险，尤其对中度 COPD 患者效果更好，且安全性良好，但需要进一步的研究来探索对轻度 COPD 患者的疗效^[14]。为进一步分析在不同人群中 NAC 降低 COPD 急性发作效果的差异，研究者对当前和既往吸烟者以及从不吸烟者进行了研究，发现与安慰组相比，NAC 使 COPD 相关医疗成本和医疗资源利用事件发生率减少了 20%，在当前和既往吸烟者中的作用更明显（ $P < 0.01$ ）；与接受安慰剂、吸入长效支气管扩张剂和糖皮质激素（ICS）的患者相比，接受 NAC 和吸入长效支气管扩张剂但未接受 ICS 的患者急性发作发生率下降 60%（ $P < 0.0001$ ），提示 NAC 可降低 COPD 急性发作率，且在有显著吸烟史和未接受 ICS 治疗的患者中疗效更为显著^[15]。此外，NAC 作为一种黏液溶解剂，可以破坏黏蛋白二硫键，降低黏液的黏度，避免黏液滞留在气道中，还可以改善 COPD 患者的各类症状，给 COPD 患者带来更多获益^[16]。因此，NAC 作为具有抗氧化、抗炎活性和黏液溶解活性的药物可能对降低 COPD 急性加重和症状缓解具有重要作用。

3.2 Nrf2 激活剂

Nrf2 是正常细胞群中普遍存在的细胞质转录因子，对于保护细胞免受来自烟草烟雾中氧化物质的侵害非常重要。因此，Nrf2 和 Nrf2 激活剂在抗氧化损伤方面具有巨大潜力^[17]。有研究发现，中药单体及方剂如广藿香酮、红景天苷、槲素 D、连翘酯苷、异甘草素、穿心莲内酯、平喘固本汤、补肺益肾方等可通过上调 Nrf2 信号通路发挥抗氧化应激作用，保护肺组织^[18]。另有研究发现，一些合成和天然化合物，如萝卜硫素（西兰花、卷心菜）、姜黄素或咖啡酸苯乙酯等，可能通过诱导 Nrf2/ARE（抗氧化反应元件）的基因表达，发挥抗氧化作用。此外，类黄酮家族中天然存在的查尔酮可以激活 Nrf2 通路，诱导细胞内 GSH 合成和血红素加氧酶 1（hemoxygenase-1）活性上调，从而发挥抗氧化作用^[19]。

3.3 线粒体靶向抗氧化剂

由于线粒体功能障碍可能是 COPD 中 ROS 的主要来源。因此，以线粒体为靶向的抗氧化治疗成为新的研究热点，为该疾病的研究提供了一条全新的方向。目前，已经研究出几种 mt-抗氧化剂，其中一些正在针对其他慢性疾病进行临床试验，主要包括辅酶 Q10、mitoQ、mito-TEMPO 等。CoQ10 最突出和最相关的功能是它的抗氧化能力。作

为一种抗氧化剂，CoQ10 已被证明有可能用于治疗以氧化应激为发病机制的疾病，并且在治疗慢性病方面的有益作用已有报道^[20]。但在临床上，外源性 CoQ10 吸收度较低，且不易透过线粒体双膜进入线粒体，仍需进一步研究。mitoQ 由 CoQ10 和一种三苯基磷阳离子（TPP+）组成，后者可以很容易在线粒体内积累 100 倍浓度，从而使其在防止线粒体氧化损伤方面比非靶向抗氧化剂更有效^[21]。有研究发现，线粒体靶向抗氧化剂 MitoQ 可逆转长期暴露于臭氧环境小鼠的肺部炎症及与线粒体功能障碍相关的气道高反应性（AHR）；线粒体靶向抗氧化剂 MitoQ 和线粒体定位抗氧化剂 Tiron 可通过抑制 TGF- β 的表达抑 COPD 患者气道上皮细胞（ASM）的增殖和重组人趋化因子（CXCL8）的释放^[22]。在体外，mito-TEMPO 可有效抑制香烟提取物诱导的 ASM 线粒体功能障碍和 mROS 的释放^[23]。但均尚未报道在 COPD 患者中进行临床研究。

4 总结与展望

综上所述，氧化应激在 COPD 的发生及发展中发挥着重要的作用。氧化剂主要来源于香烟烟雾、活化的炎症细胞及线粒体的氧化磷酸化途径，它不仅可以直接引起肺的氧化损伤，还可以激活其他机制引发更多病理生理问题，同时也可降低抗氧化物的活性。因此，可以通过检测血液及呼出气冷凝液等中的氧化还原产物及抗氧化物酶的活性，直接或间接反应氧化应激的强弱及抗氧化治疗的疗效。但由于缺乏标准化，这些方法受到一定限制。作为黏液溶解剂研发的 NAC 虽经临床证实即使在长效支气管扩张剂和 ICS 的基础上，也可有效预防 COPD 的急性加重及改善 COPD 的症状，且耐受性良好，但临床疗效有限，可能是由于它们被氧化应激失活，而且尚不确定临床获益是来源于其抗氧化活性还是来源于其黏液溶解特性，故促使人们寻找更有效的抗氧化剂。而 Nrf2 激活剂及线粒体靶向抗氧化治疗药虽然被证明有一定抗氧化活性，但不幸的是，由于很难开发出有效的和特异性的 Nrf2 激活剂，且多种线粒体靶向抗氧化治疗多停留在动物及细胞实验，与 COPD 相关的临床试验较少，目前的治疗方案不足以提高患者的生活质量及不能显著改变 COPD 的进展及病程，并且缺乏有用的生物标志物来确定哪些患者将从抗氧化治疗中获益最多，或表明需要什么剂量来恢 COPD 患者的氧化还原平衡。因此，为更好地治疗 COPD，仍需进一步深入的研究及探索 COPD 的发病机制及研发对 COPD 治疗生物利用度好且效力高的新型广谱抗氧化制剂，以为 COPD 的靶向治疗提供新的研究及治疗方向。同时，避免氧化应激来源（香烟、酒精、熬夜、压力、缺乏运动及剧烈运动等）与增强抗氧化能力同样重要。

参考文献

- [1] 陈亚红. 2022年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗、管理及预防全球策略更新要点解读[J]. 中国全科医学:1-12[2022-03-03].

- [2] Wang C, Xu J Y, 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] Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, et al. Oxidative stress and antioxidant defense[J]. World Allergy Organ J, 2012, 5(1):9-19.
- [4] Taniguchi A, Tsuge M, Miyahara N, et al. Reactive Oxygen Species and Antioxidative Defense in Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(10):1537.
- [5] Barnes P J. Oxidative stress-based therapeutics in COPD[J].Redox Biology, 2020,33(7):101544.
- [6] Annesley SJ, Fisher PR. Mitochondria in Health and Disease[J]. Cells,2019(7):680.
- [7] Boukhenouna S, Wilson MA, Bahmed K, et al. Reactive Oxygen Species in Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J].Oxid Med Cell Longev,2018(11):5730395.
- [8] Zinellu E, Zinellu A, Pau MC, et al. Glutathione Peroxidase in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis[J].Antioxidants (Basel),2021(11):1745.
- [9] Zuo L, He F, Sergakis GG, et al. Interrelated role of cigarette smoking, oxidative stress, and immune response in COPD and corresponding treatments[J].Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014(3):205-218.
- [10] Taggart C, Cervantes-Laurean D, Kim G, et al. Oxidation of either methionine 351 or methionine 358 in alpha 1-antitrypsin causes loss of anti-neutrophil elastase activity[J].Biol Chem,2000(35):27258-27265.
- [11] Reynaert NL. Time to Shift Focus from Oxidative Stress to Redox Regulation in COPD[J].Antioxidants (Basel),2022(2):237.
- [12] Jiang Y, Wang X, Hu D. Mitochondrial alterations during oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease[J].Chron Obstruct Pulmon Dis,2017(12):1153-1162.
- [13] Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, et al. Biomarkers of oxidative damage in human disease[J].Clin Chem,2006(4):601-623.
- [14] Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, et al. PANTHEON study group. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial[J].Lancet Respir Med,2014(3):187-194.
- [15] Papi A, Zheng J, Criner GJ, et al. Impact of smoking status and concomitant medications on the effect of high-dose N-acetylcysteine on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: A post-hoc analysis of the PANTHEON study[J]. Respir Med,2019(9):37-43.
- [16] Aldini G, Altomare A, Baron G, et al. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why[J].Free Radic Res,2018(7):751-762.
- [17] Biswas S, Hwang JW, Kirkham PA, et al. Pharmacological and dietary antioxidant therapies for chronic obstructive pulmonary disease[J].Curr Med Chem,2013(12):1496-1530.
- [18] 徐海燕,贾维.Nrf2在中医药治疗慢性阻塞性肺疾病作用机制中的研究进展[J].湖北中医药大学学报,2021,23(5):122-125.
- [19] Yang YC, Lii CK, Lin AH, et al. Induction of glutathione synthesis and heme oxygenase 1 by the flavonoids butein and phloretin is mediated through the ERK/Nrf2 pathway and protects against oxidative stress[J].Free Radic Biol Med,2011(11):2073-2081.
- [20] Gutierrez-Mariscal FM, Arenas-de Larriva AP, Limia-Perez L, et al. Coenzyme Q10 Supplementation for the Reduction of Oxidative Stress: Clinical Implications in the Treatment of Chronic Diseases[J].Mol Sci,2020(21):7870.
- [21] Kang L, Liu S, Li J, et al. The mitochondria-targeted anti-oxidant MitoQ protects against intervertebral disc degeneration by ameliorating mitochondrial dysfunction and redox imbalance[J]. Cell Prolif,2020(3):12779.
- [22] Wiegman CH, Michaeloudes C, Haji G, et al. COPD MAP. Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J].Allergy Clin Immunol,2015(3):769-780.
- [23] Hara H, Araya J, Ito S, et al. Mitochondrial fragmentation in cigarette smoke-induced bronchial epithelial cell senescence[J]. Physiol Lung Cell Mol Physiol,2013(10):737-746.