

肺损伤诱导的细胞动态与修复再生研究进展

朱海星¹ 陈凤燕¹ 朱秀连¹ 詹球¹ 辛海明^{1,2} 崔培^{1*}

1. 联勤保障部队第 924 医院动物实验室 广西桂林 541002

2. 联勤保障部队第 924 医院烧伤整形皮肤美容中心 广西桂林 541002

摘要: 急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是一种在休克、创伤和烧伤等非心源性疾病中肺部微环境被破坏所导致的急性低氧性呼吸衰竭。因此, ALI 往往会伴随急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS), 主要病理特征包括肺泡间隙积聚富含蛋白质的炎性积液、肺泡出血、纤维蛋白沉积、部分肺泡组织塌陷以及间质纤维化。近年来, 不同细胞种类在肺损伤中的病理作用引起了全世界的广泛关注, 但是肺损伤时肺部微环境中细胞层次结构和细胞活跃轨迹的变化仍有待深入探讨。因此, 本文综述了 ALI/ARDS 中肺部微环境从上皮开始深入至内皮进而引起的细胞作用机制, 旨在阐述肺泡上皮细胞、肺内皮细胞、巨噬细胞以及招募而来的中性粒细胞介导的肺损伤与修复再生研究进展。

关键词: 急性肺损伤; 急性呼吸窘迫综合征; 细胞动态与病理机制

由于缺乏有效的药物治疗, 急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) / 急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 的死亡率仍然接近 40%^[1]。机体感染及细胞损伤会驱动肺组织损伤, 随后肺泡-毛细血管屏障功能丧失, 导致富含蛋白质的水肿液积聚, 引起肺水肿, 降低肺通气效率, 甚至导致呼吸衰竭。肺组织是由多种细胞类型组成的复杂微环境, 包括肺泡上皮细胞、肺内皮细胞、巨噬细胞以及炎症反应招募而来的中性粒细胞等, 它们共同维持肺组织环境的微妙平衡, 确保肺的正常生长发育。肺泡上皮细胞可调节免疫反应或抵抗来自下呼吸道的炎症反应^[2]。肺内皮细胞是肺泡气体交换机制的重要组成部分, 也可以产生血管活性化合物从而调控肺微血管张力^[3]。肺巨噬细胞负责识别和消除有害微生物及其相关代谢物^[4]。中性粒细胞可通过释放促炎细胞因子和细胞毒性物质, 导致肺组织结构紊乱和血管血流障碍^[5]。全面了解 ALI/ARDS 中涉及的细胞动态和分子机制与修复再生, 为开发新的预防和诊疗策略提供理论依据。

1 肺泡上皮细胞

肺泡上皮有两种主要细胞类型: 肺泡上皮 I 型细胞 (lung alveolar type I cells, AT-I) 和肺泡上皮 II 型细胞 (lung alveolar type II cells, AT-II)^[6]。AT-I 细胞覆盖了 95% 的肺泡表面积, 并与毛细血管丛紧密并列, 负责气体交换。AT-II 细胞被认为是在肺损伤后能够自我更新并分化为 AT-I

细胞的干细胞, 负责产生肺表面活性剂, 这对于降低肺泡表面积的表面张力以防止每次呼吸时肺部塌陷至关重要^[2]。

肺泡上皮再生发生在 AT-II 细胞增殖并转分化为 AT-I 细胞的时期^[7]。Liberti 等人发现 Kruppel 样因子 5 重组蛋白在肺再生过程中通过降低 AT-II 细胞对炎症信号的敏感性, 抑制 AT-II 细胞增殖, 增强 AT-II 向 AT-I 的分化^[8]。Wnt/β-Catenin 在肺损伤后的 AT-II 细胞中被激活, 并调节 AT-II 细胞功能。然而, Nabhan 等人表明 β-Catenin 蛋白功能性突变后导致的动态稳态平衡会阻止 AT-II 向 AT-I 的转变^[9]。Notch 信号通路在 AT-II 向 AT-I 的过渡过程中起着双向调控作用。在急性肺损伤的开始修复阶段, AT-II 细胞中 Notch 信号通路激活后会被跨膜蛋白 delta-like 1 (delta-like 1 homolog, DLK1) 抑制; 而后 AT-II 细胞中 DLK1 的缺失又反过来诱导激活了 Notch 信号通路, 阻碍 AT-II 向 AT-I 的分化^[10]。此外, 当 AT-II 向 AT-I 的转分化时出现的新型过渡态细胞也可能会再生肺泡上皮表面并促进修复过程^[11]。

2 肺内皮细胞

在 ALI/ARDS 修复阶段, 肺内皮细胞 (endothelial cells, ECs) 修复与血管再生是恢复肺内皮屏障完整性及功能性气体交换的迫切需要。当 ECs 数量减少时, ECs 对应激反应能力也会减弱, 进而损害 ECs 形成再生反应的能力^[12]。在形态学上 ECs 从紧密相邻的鹅卵石状细胞转变为具有迁移能力的细长细胞, 从而导致纤维化肺损伤^[13]。

除了 ECs 表型变化, ECs 表达谱的鉴定也有动态改变。单细胞 RNA 测序 (single-cell RNA sequencing, scRNA-seq) 技术发现肺微血管内皮的一部分 ECs 表现出炎症信号传导的倾向, 而另一部分 ECs 则表现出内皮再生的倾向。在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的肺损伤高峰期后, 表达发育或再生基因的 ECs 亚群中出现了增殖性 ECs 亚群 (proliferative ECs, pro ECs)^[14], 可能通过替换丢失的 ECs 来促进损伤后肺血管的再生。流感后肺损伤的 ECs 也会出现 pro ECs, 有助于肺损伤后肺泡血供重建^[15]。

3 巨噬细胞

肺巨噬细胞根据环境刺激存在两种主要状态: 具有促炎作用的 M1 巨噬细胞和具有抗炎作用的 M2 巨噬细胞。在 ALI/ ARDS 的急性渗出期, LPS、干扰素- γ 和肿瘤坏死因子- α 的刺激驱动 M1 表型^[16]。在 ALI/ ARDS 的炎症恢复期, 白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4) 和 IL-13 促进 M2 表型^[17]。

随着致病因素的消退, ALI/ ARDS 进入恢复阶段, 巨噬细胞从 M1 表型向 M2 表型转变。肿瘤坏死因子刺激基因-6 和单核细胞趋化蛋白诱导蛋白 1 促成了这一转变^[18,19]。M2 巨噬细胞反过来又通过产生精氨酸酶和支持肺泡的生长来促进肺愈合^[20]。在 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) / 核因子- κ B 通路下, 帕瑞昔布钠调节 M1/ M2 巨噬细胞极化减轻皮肤烧伤引起的急性肺损伤^[21]。抑制表皮生长因子受体磷酸化使 M1 巨噬细胞转变为 M2 巨噬细胞并减轻败血症引起的急性肺损伤^[22]。此外, TLR4 和肿瘤坏死因子受体 1 抑制 LPS 诱导的 M1 巨噬细胞活化, 并使其向 M2 表型转变^[23]。伪麻黄碱和大黄素联合促使血管活性肠肽 / 环磷酸腺苷 / 蛋白激酶 A 信号通路抑制巨噬细胞 M1 极化, 促进巨噬细胞 M2 极化, 减轻大鼠 ALI^[24], 说明抑制巨噬细胞 M1 极化可有效阻断肺部炎症级联反应从而减轻肺损伤。积极控制早期过度炎症反应, 抑制 M1 巨噬细胞表型极化是促进炎症消退、修复组织损伤的重要治疗手段。

4 中性粒细胞

在肺部暴露于有害物质或遭感染后, 机体的免疫系统会启动炎症反应, 导致肺部中性粒细胞的聚集和活化, 释放多种蛋白因子包括丝氨酸蛋白酶、基质金属蛋白酶和乳铁蛋白, 这些成分会加重肺组织损伤^[25]。有研究使用 scRNA-seq 鉴定了在 LPS 诱导的 ALI/ ARDS 小鼠肺中具有不同位置的两个转录和功能异质性的中性粒细胞群体, 抗炎细胞因

子 IL-10 可调控高表达铁蛋白重链 1 的中性粒细胞和高表达前动力蛋白 2 的中性粒细胞这两种细胞表型来缓解 ALI/ ARDS^[26]。炎症失调的中性粒细胞可破坏肺上皮细胞和内皮细胞^[27]。由于消耗中性粒细胞能够显著减轻小鼠肺损伤, 研究者提出中性粒细胞相关性 ALI/ ARDS 的治疗目标应该是在不损害宿主免疫防御的情况下减少活化中性粒细胞引起的不良反应^[28]。因此, 及时清除损伤部位的中性粒细胞对于控制 ALI/ ARDS 患者过度的炎症反应至关重要。

5 结语

肺损伤诱导的不只是单一或两种细胞动态互作及表型转变的过程, 而是肺组织微环境中多种细胞类型共同作用协调的结果。然而, 多种细胞类型之间的潜在分子机制尚未阐明, 仍有待研究。全面剖析 ALI/ ARDS 的炎症情况及肺组织的修复再生能力, 以便更深入地了解细胞层次结构和细胞活跃轨迹的变化, 以及细胞群体及其分化后代随着时间、空间及健康或疾病的动态变化。在细胞分子层面上有助于对肺部疾病的发病机制和诊疗策略进行更深入的研究, 为临床医生提供更多的诊疗选择和指导。

参考文献:

- [1]Gorman EA, O' Kane CM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome in adults: diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management[J]. Lancet, 2022, 400(10358): 1157-1170.
- [2]Wang J, Peng X, Yuan N, et al. Interplay between pulmonary epithelial stem cells and innate immune cells contribute to the repair and regeneration of ALI/ARDS[J]. Transl Res Anat, 2024, 272: 111-125.
- [3]Price DR, Garcia JGN. A Razor's Edge: Vascular Responses to Acute Inflammatory Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. Annu Rev Physiol, 2024, 86(1): 505-529.
- [4]胡涛涛, 常树森, 魏在荣. 损伤周围神经的微环境中巨噬细胞极化成 M2 表型可有效促进其再生 [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(14): 2285-2290.
- [5]Hu R, Chen ZF, Yan J, et al. Endoplasmic Reticulum Stress of Neutrophils Is Required for Ischemia/Reperfusion-Induced Acute Lung Injury[J]. J Immunol, 2015, 195(10): 4802-4809.
- [6]Li J, Wang Z, Chu Q, et al. The Strength of Mechanical

Forces Determines the Differentiation of Alveolar Epithelial Cells[J]. *Dev Cell*, 2018, 44(3): 297–312. e295.

[7]Zacharias WJ, Frank DB, Zepp JA, et al. Regeneration of the lung alveolus by an evolutionarily conserved epithelial progenitor[J]. *Nature*, 2018, 555(7695): 251–255.

[8]Wang Y, Wang L, Ma S, et al. Repair and regeneration of the alveolar epithelium in lung injury[J]. *FASEB J*, 2024, 38(8): e23612.

[9]Nabhan AN, Brownfield DG, Harbury PB, et al. Single-cell Wnt signaling niches maintain stemness of alveolar type 2 cells[J]. *Science*, 2018, 359(6380): 1118–1123.

[10]Finn J, Sottoriva K, Pajcini KV, et al. Dlk1-Mediated Temporal Regulation of Notch Signaling Is Required for Differentiation of Alveolar Type II to Type I Cells during Repair[J]. *Cell Rep*, 2019, 26(11): 2942–2954. e2945.

[11]Shen M, Luo Z, Zhou Y. Regeneration-Associated Transitional State Cells in Pulmonary Fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12): 6757.

[12]Niethamer TK, Levin LI, Morley MP, et al. Atf3 defines a population of pulmonary endothelial cells essential for lung regeneration[J]. *Elife*, 2023, 12: e83835.

[13]Glover E K, Jordan, N, Sheerin, N. S, et al. Regulation of Endothelial-to-Mesenchymal Transition by MicroRNAs in Chronic Allograft Dysfunction[J]. *Transplantation*, 2019, 103(4): e64–e73.

[14]Zhang L, Gao S, White Z, et al. Single-cell transcriptomic profiling of lung endothelial cells identifies dynamic inflammatory and regenerative subpopulations[J]. *JCI Insight*, 2022, 7(11): e158079.

[15]Basil MC, Katzen J, Engler AE, et al. The Cellular and Physiological Basis for Lung Repair and Regeneration: Past, Present, and Future[J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(4): 482–502.

[16]Song G, Cai F, Liu L, et al. Liposomal sodium clodronate mitigates radiation-induced lung injury through macrophage depletion[J]. *Transl Oncol*, 2024, 47: 102029.

[17]Mosser DM, Hamidzadeh K, Goncalves R. Macrophages and the maintenance of homeostasis[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(3): 579–587.

[18]Mittal M, Tiruppathi C, Nepal S, et al. TNF- α -stimulated gene-6 (TSG6) activates macrophage phenotype transition to prevent inflammatory lung injury[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(50): e8151–e8158.

[19]Li Y, Huang X, Huang S, et al. Central role of myeloid MCP1P1 in protecting against LPS-induced inflammation and lung injury[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2017, 2: 17066.

[20]Boniakowski AE, Kimball AS, Jacobs BN, et al. Macrophage-Mediated Inflammation in Normal and Diabetic Wound Healing[J]. *J Immunol*, 2017, 199(1): 17–24.

[21]Huang D, Zhang Z, Jian J, et al. Parecoxib sodium attenuates acute lung injury following burns by regulating M1/M2 macrophage polarization through the TLR4/NF- κ B pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 968: 176407.

[22]Zhang X, Chen C, Ling C, et al. EGFR tyrosine kinase activity and Rab GTPases coordinate EGFR trafficking to regulate macrophage activation in sepsis[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(11): 934.

[23]Sawoo R, Dey R, Ghosh R, et al. TLR4 and TNFR1 blockade dampen M1 macrophage activation and shifts them towards an M2 phenotype[J]. *Immunol Res*, 2021, 69(4): 334–351.

[24]Wang WB, Li JT, Hui Y, et al. Combination of pseudoephedrine and emodin ameliorates LPS-induced acute lung injury by regulating macrophage M1/M2 polarization through the VIP/cAMP/PKA pathway[J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 19.

[25]Blazquez-Prieto J, Lopez-Alonso I, Huidobro C, et al. The Emerging Role of Neutrophils in Repair after Acute Lung Injury[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 59(3): 289–294.

[26]Wang K, Wang M, Liao X, et al. Locally organised and activated Fth1hi neutrophils aggravate inflammation of acute lung injury in an IL-10-dependent manner[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7703.

[27]Song C, Li H, Mao Z, et al. Delayed neutrophil apoptosis may enhance NET formation in ARDS[J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 155.

[28]Grudzinska FS, Sapay E. Friend or foe? The dual role of neutrophils in lung injury and repair[J]. *Thorax*, 2018, 73(4): 305–307.

作者简介：

朱海星（1999—），女，壮族，硕士研究生，研究方向为吸入性肺损伤，干细胞治疗。

通讯作者：崔培（1987—），女，汉族，硕士研究生，研究方向为烟雾吸入性损伤的发病机制及其防治研究。

基金项目：

广西青年科学基金（2024GXNSFBA010044）；广西卫健委西医自筹经费项目（Z-C20241563）；广西卫健委西医自筹经费项目（Z-C20241561）；广西壮族自治区临床重点专科建设项目经费资助（桂卫医发〔2023〕26号）。